



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN DİRENCİ İLE GATED MYOKARD PERFÜZYON
SPECT SİNTİGRAFİSİNDEN ELDE EDİLEN
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MUHAMMET AŞIK

DÜZCE-2012



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN DİRENCİ İLE GATED MYOKARD PERFÜZYON
SPECT SİNTİGRAFİSİNDEN ELDE EDİLEN
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

Dr. MUHAMMET AŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. MELİH ENGİN ERKAN

DÜZCE-2013

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsülin	3
2.2. İnsülin direnci	4
2.2.1. İnsülin direncinin mekanizması	5
2.2.1.1. Preresseptör düzeyde insülin direnci	5
2.2.1.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci	6
2.2.1.3. Postreseptör düzeyinde insülin direnci	7
2.2.2. İnsülin direncinin görüldüğü durumlar	8
2.2.3. İnsülin Direnci Ve Kardiyovasküler Sistem	8
2.2.4. İnsülin direncinin ölçülmesi	10
2.2.5. Homeostasis Model Assesment (HOMA)	11
2.3. Kalbin Anatomisi	12
2.4. Koroner Arterler	13
2.5. Koroner Dolaşım Fizyolojisi	14
2.6. Miyokard İskemisinin Patofizyolojisi	14
2.7. Koroner Arter Hastalığı	14
2.8. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler	15
2.9. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri	17
2.9.1. First Pass Radyonüklid Anjiokardiyografi	17
2.9.2. Radyonüklid Ventrikülografi (MUGA)	18
2.9.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	18
2.10. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	18
2.10.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları	19
2.10.2. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler	19
2.10.3. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler	21

2.10.4. GATED Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme	24
2.10.5. GATED MPS Bulgularının Değerlendirilmesi	25
2.10.6. KAH tanısında MPS'nin prognostik değeri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Çalışmanın Amacı	29
3.2. Hasta Seçimi	29
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	30
3.4. Hasta Hazırlanması	30
3.5. Radyofarmasötik Seçimi	30
3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon Görüntüleme	30
3.7. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi	32
3.8. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
7. KAYNAK	42
8. EKLER	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda anlayış ve desteklerini esirgemeyen, eğitimimde değerli katkıları olan tez danışmanım Yrd.Doç. Dr. Melih Engin ERKAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen ve mesleği bana sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. A. Semih DOĞAN ve Doç.Dr.Mustafa YILDIRIM'a,

Birlikte uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen, hemşire, sekreter ve personeline,

Çalışmalarım sırasında maddi-manevi desteklerini esirgemeyen değerli eşim Dt.Sümeyye AŞIK'a, en büyük moral kaynağım olan biricik oğullarım Ömer Faruk ve Ali Kerem'e ve bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2012

Dr. Muhammet AŞIK

ÖZET

Amaç: İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. GATED miyokard perfüzyon SPECT sintigrafisi koroner arter hastalığı tanısı koymada ve prognozu öngörmede kullanılan basit kolay bir tekniktir. Bu çalışmanın amacı GATED Myocard Perfusion SPECT çalışmasında elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Ekim/2011-Nisan/2012 tarihleri arasında KAH öntanısı ile MPS için bölümümüze başvuran diyabet tanısı olmayan 153 hasta çalışmaya dahil edildi. 80 kadın, 73 erkek (ortalama yaş 54 ± 12) çalışma grubunu oluşturdu. Efor veya farmakolojik ajan ile kardiyak stres öncesi hastalardan açlık kan örnekleri alınıp alınan kan örneklerinde açlık insülin ve açlık kan şekeri seviyeleri ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR ($[\text{açlık insülini (iU/ml)} \times \text{açlık glukozu (mmol/l)}] / 22.5$) metodu ile hesaplandı. Görsel olarak iskemi varlığı değerlendirildi. Sol ventriküle ait sayısal parametreler kantitatif GATED SPECT (QGS) yazılımı ile otomatik olarak elde edildi.

Bulgular: Hastalar sintigrafik sonuçlarına göre 90 (%58,8)'ı normal ve 48 (31,3)'i iskemik olarak bulundu. Hastaların insülin değerleri normal grupta $9,06 \pm 13,95$ ve iskemik grupta $7,50 \pm 5,71$ bulundu ($p=0,943$). Ayrıca normal grupta HOMA-IR $2,19 \pm 3,59$ iken iskemik grupta $1,71 \pm 1,34$ olarak bulundu ($p=0,368$).

Sonuç: Çalışmamızda GATED MPS SPECT çalışmasından elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri ile insülin rezistansı (HOMA-IR, açlık insülini) arasında anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, HOMA-IR, Miyokard perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT

Background and Aim: Insulin resistance is shown to be associated with cardiovascular disease. GATED myocardial perfusion SPECT is a simple and easy method, which provides diagnostic and prognostic information on coronary artery disease. The purpose of this study is to investigate the correlation between myocardial perfusion scintigraphic findings and insulin resistance.

Methods: Our study group consisted of 153 non-diabetic patients (80 women and 73 men, mean age 54 ± 12), referred to our department for the myocardial perfusion scintigraphy with suspected coronary artery disease between October/2011-April/2012. Prior to exercise or pharmacologic cardiac stress test, blood samples were obtained, fasting insulin and blood sugar levels were measured. Insulin resistance was calculated using HOMA-IR method ($[\text{fasting plasma insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/l)}] / 22.5$). Left ventricular quantitative parameters were automatically calculated using quantitative GATED SPECT (QGS) software.

Results: According to the scintigraphic results, 90 (58,8%) of the patients were normal and 48 (31,3%) of the patients had ischemia. Mean insulin values of patients were found to be $9,06 \pm 13,95$ in normal group and $7,50 \pm 5,71$ in the ischemic group ($p=0,943$). Additionally, HOMA-IR was $2,19 \pm 3,59$ in normal group and $1,71 \pm 1,34$ in the ischemic group ($p=0,368$). There was no significant difference between scintigraphic findings and insulin resistance or HOMA-IR results.

Conclusion: We found no significant correlation between insulin resistance (HOMA-IR) and cardiovascular risk parameters obtained from GATED SPECT MPS.

Keywords: Insulin resistance, HOMA-IR, Myocardial Perfusion Scintigraphy

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP: Adenozin mono fosfat

BMI: Body mass indexi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi

CIGMA: Continuous infusion of glucose with model assessment

ÇDBT: Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi

DM: Diabetes mellitus

EBT: Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi

ECT: Emory Cardiac Toolbox

ED: Diyastol sonu

EDV: End diyastolik volüm

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ES: Sistol sonu

ESV: End sistolik volüm

F¹⁸-FDG: Flor-18 floro-deoksi-glikoz

GSPECT: Gated Single Photon Emission Computerized Tomography

HDL: High density lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic model assesment – insuline resistance

IV: İntravenöz

K: Potasyum

KAH: Koroner arter hastalığı

KKS: Koroner kalsiyum skarlama

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LAD: Sol ön inen dal

LCx: Sirkumfleks arter

L-NAME: N-nitro-L-Arginin metil ester

LVM: Sol ventrikül kütlesi

MI: Miyokart infarktüsü
MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi
MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MUGA: Radyonüklid Ventrikülografi
Na-K ATPase: Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NCEP-ATP III: 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli
NO: Nitrik oksit
NOET: N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamato
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PI-3 kinaz: Fosfotidil inositol-3 kinaz
QPS: Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT
QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index
RCA: Sağ koroner arter
RIA: Radioimmunoassay
SDS: Fark Skoru
SEDV: Stres end-diyastolik volüm
SEF: Postegzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SESV: Stres end-sistolik volüm
SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SRS: Toplam Rest Skoru
SSMS: Stres toplam hareket skoru
SSS: Toplam Stres Skoru
SSTS: Stres toplam kalınlaşma skoru
Tc-99m MIBI: Tc-99m methoxyisobutylisonitrile
TİD: Transient İskemik Dilatasyon
Tl-201: Talyum-201

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Kalp hastalıkları içerisinde ise en sık koroner kalp hastalıklarının görüldüğü dikkati çekmektedir.(1) Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte son yıllarda “Koroner Arter Hastalığı Eşdeğeri Klinik Durum” olarak kabul edilmektedir. DM’ li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitenin %70’ inden fazlasından sorumludur. Mortalite ve morbidite açısından en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyon ise Koroner Arter Hastalığı (KAH)’ dır. Diyabetik hastalarda KAH’ a bağlı mortalite normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksektir(2). İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogeneğinde anahtar bir parametredir. Tip 2 diyabet gelişiminden yıllarca önce açlık glukoz düzeyinin normal olduğu safhalarda saptanan en erken metabolik bozukluk insülin direncidir.

Metabolik sendrom, metabolik anormalliklerle ilişkili koroner risk faktörlerinin oluşturduğu kompleks bozukluklar olarak tanımlanabilir. 2001’deki 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III)ve Türk Kardiyoloji Derneği 2002 ‘Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu’nda, açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan (HT) en az üçünün beraber bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir (3,4). Toplumumuzda sık görülen metabolik sendrom koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Metabolik sendrom risk faktörlerini incelediğimizde de, temel olayın insülin direncine bağlı olduğu konusunda ortak görüşler vardır. İnsülin direncinin en sık sebebi ise abdominal obezitedir.

İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bir başka ifadeyle insülin direnci, normal biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksiniminin olması halidir(5). Etiyolojisinde anormal insülin molekülleri; kortizol, büyüme hormonu

veya anti-insülin antikorları gibi insülin antagonistleri nadiren rol oynamaktadır. Temel sebebi hedef doku defekti oluşturmaktadır(6).

Homeostatic model assesment – insuline resistance (HOMA-IR) insülin rezistansını gösteren pratik ve basit bir metoddur. HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir(7). Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS) KAH'ı tespit eden, koroner stenozun fonksiyonel önemini değerlendiren, prognozu belirleyen ve tedaviyi değerlendiren faydalı, invaziv olmayan bir yöntemdir. Biz GATED Myocard Perfüzyon SPECT çalışmasında elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri ile insülin rezistansı (HOMA –IR, açlık insülini) arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır.

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar (8). 24 saatte salgılanan insülinin %50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir (9). Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (8). Açlık insülin salgısına “ bazal insülin salgısı”, bir egzogen uyarıyı takiben uyarılan salgıya “uyarılmış insülin” deyimleri kullanılmaktadır. İnsülin salınımını uyaran en önemli faktör glukozdur. Plazma glukozu 80-100 mg/dL altında ise insülin salınımı uyarılmaz. Glukozun uyardığı insülin salgısı iki fazlıdır: Glukoz yoğunluğu ani bir yükselme gösterirse, kısa süreli bir insülin salınımına neden olur “Erken faz”. Şayet glukoz yoğunluğu aynı düzeyde tutulursa insülin salınımı evvela düşer, sonra sabit bir düzeyde devam ederki buna geç faz denir. İnsülinin en önemli etkisi vücudumuza giren besin maddelerinin depolanmasını sağlamaktır. İnsülinin etkisi üç önemli dokuda yoğunlaşır, insülin karaciğerde glikojen, protein ve trigliserid sentezini uyardığı halde glukoneogenez, glikojenoliz ve ketogenezi engeller. İnsülin kas dokusunda da glikojen sentezini arttırır; ancak kas dokusunda glukoz-6 fosfataz enzimi bulunmadığı için glisemiye bu yolla yükseltmez. Ayrıca, insülin kas dokusuna amino asit taşınmasını sağlayarak protein sentezini arttırmakta, yağ dokusuna glukoz taşınmasını arttırarak lipoprotein lipaz yapımını uyarmaktadır; bu yolla lipolizi engelleyerek trigliserid depolanmasını sağlamaktadır (10, 11).

2.2. İnsülin Direnci

İnsülinin; biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas β hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptorlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsulin reseptoru ile birleşen insulin; internalize edilecek ve sonucta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptor olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkacında gerçekleşebilecek bir aksama, sonucta organizmanın insuline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir, bir başka deyişle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denmektedir.

Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır.

İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogenezinde anahtar bir parametredir. Tip 2 diyabet gelişiminden yıllarca önce açlık glukoz düzeyinin normal olduğu safhalarda saptanan en erken metabolik bozukluk insülin direncidir. Öglisemi oluşturulan hiperinsülinemi, kompensasyonunun insülin direncini asamadığı zamana kadar devam edebilir. Beta hücreleri insülin direncini telafi etmede yetersiz kaldıklarında, dekompanse hiperglisemi evresi ve klinik tip 2 diyabet ortaya çıkar. Tip 2 diyabet gelişiminde insülin düzeyi, obezite ya da bel çevresinden bağımsız olarak daha önemlidir (12).

1988'de Reaven şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüfen öte bir sıklıkta aynı hastada

bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bundan yola çıkarak Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glikoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X) tarif etmiştir. Metabolik sendrom, metabolik anormalliklerle ilişkili koroner risk faktörlerinin oluşturduğu kompleks bozukluklar olarak tanımlanabilir. 2001'deki 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III)ve Türk Kardiyoloji Derneği 2002 'Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu'nda, açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan en az üçünün beraber bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir (3,4). Toplumumuzda sık görülen metabolik sendrom koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Metabolik sendrom risk faktörlerini incelediğimizde de, temel olayın insülin direncine bağlı olduğu konusunda ortak görüşler vardır. İnsülin direncinin en sık sebebi ise abdominal obezitedir.

2.2.1. İnsülin direncinin mekanizması

İnsülin direnci; hücresel olarak preresseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör, özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, preresseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar.

2.2.1.1. Preresseptör düzeyde insülin direnci

Anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antagonistleri ve iskelet kası kan akımı ile kapiller endotel hücrelerde bozukluklar olarak 3 başlık altında toplanabilir.

a.Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninin yapısında oluşan mutasyonlar sonucu aminoasit dizileri değişmiş insülin molekülleri oluşur. Ayrıca

proteolitik parçalanma bölgesinde yapısal anormallikler bulunan proinsülin molekülünün insüline dönüşümü tam olamaz. Bu da endojen insüline karşı doku yanıtının azalarak direnç oluşmasına neden olur (13).

b. Kan dolaşımındaki insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler; serbet yağ asidleri, antiinsulin antikorları ve insulin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

c.İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar: Burada üç farklı bozukluk; hedef dokulara yetersiz kan akımının olması (kapiller dansite azalması), hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması, insulinin endotelial hücrelere transportunda bozukluk sözkonusudur. Hedef dokulara yetersiz kan sağlanması, bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan son çalışmalar, iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin, insülin sentivitesi ile çok yakın ilişki göstererek, insulin direncine katkıda bulunduğunu göstermektedir (14). İnsülinin, vasküler endotelial hücrelere taşınmasındaki bozukluklar da, preresseptör düzeydeki insulin direncine katkıda bulunurlar. Söz konusu bozukluklar, vasküler endotelial hücresel defekt ve insülin diffüzyonundaki bozukluklar olmak üzere iki şekildedir. Bunlardan hücresel defektin katkısı daha belirgindir.

2.2.1.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci

İnsulinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Reseptör düzeyindeki insülin direnci; insülinin bağlanma defekti ile ilgili olup, reseptör sayısının azalması ve reseptördeki mutasyonlara bağlı iki tip bozukluk söz konusudur. Tip 2 diabette reseptör afinitesinde bir değişme olmaksızın insülin reseptör sayısında bir azalma söz konusudur (13,15). Ayrıca insülin reseptör internalizasyonunda ve işleyişinde bir çok defektler tanımlanmıştır (16). İnsülin reseptörünü sentezleyen gende çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Bu nokta mutasyonların her biri insülin reseptör

fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile , birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile ilgilidir. Ancak tip 2 DM’da insülin reseptör sayısındaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (17).

2.2.1.3. Postreseptör düzeyinde insülin direnci

Son yıllarda insulin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin oluşturduğu ileri sürülmektedir. Bunlar: insulin reseptor tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insulin reseptor sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis / glikoz oksidasyonunda defektler olarak sayılabilir.

Yapılan çalışmalara göre insülin direncinde IRS gen mutasyonlarından çok IRS fosforilasyonundaki defektlerin daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18). Ayrıca insülinle uyarılmış PI-3K aktivasyonunun azalması, GLUT4 proteinlerinin membrana göçünün azalmasına yol açarak hedef hücrelere glukoz taşınmasını azaltır (19). Kas ve yağ dokusunda esas taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonun azalması, insülin direncine yol açmaktadır (20). Hem obezitede, hemde tip 2 diabetiklerde insülinin; glukoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) stimule etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada ileride diabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin, bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (21,22).

Tip 2 diabetes mellituslu olgularda erken dönemde hücre içi glukoz fosforilasyonunda bozulma göze çarpar. Heksokinaz II’nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu, insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (23).

İnsülin direnci, ayrıntılı olarak anlatılan bu basamakların bir veya birkaçında gerçekleşen bozukluklar sonucu ortaya çıkan ve kendini birçok farklı klinik durumlarda gösteren bir patolojidir. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını, ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz baskılanması bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile oluşan glukoz

alımı azalır. Bu durumda, oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak insülin, pankreastan daha fazla miktarlarda salınarak, metabolik durumu kompanse eder. Sonuçta glukozun normal seviyelere gelmesi sağlanırken, insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat yükseklik oluşur (24).

2.2.2. İnsülin direncinin görüldüğü durumlar

İnsülin rezistansı bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, yüksek yağlı diyet), bazı metabolik bozukluklarda (tip 2 DM, kontrolsüz tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, ağır malnutrisyon, obezite, dislipidemi, ovaryen disfonksiyon, esansiyel HT, hiperürisemi, insülin tedavisi sonucu gelişen hipoglisemi, aşırı alkol kullanımı), bazı endokrin hastalıklarda (tirotoksikoz, hipotroidi, Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, β blokerler, diüretikler) görülebilen bir durumdur(25,26,27,).

Ayrıca insülinin etkisi, aynı kişide bile; diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne, hatta aynı gün içinde bile değişebilir (28). Sedanter yaşam; vücut kas kitlesinde, kapiller kan dansitesinde (hedef dokulara kan akımı) ve glukozun intrasellüler transportunda azalmaya yol açar.

Neden ne olursa olsun, hiperinsülinemi patolojik olaylara yol açar. Tip 2 diabetli hastalarda; hiperinsülinemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite birbirleri ile ilişkili aterosklerotik risk faktörü olup, büyük oranda birlikte bulunurlar. Birçok diyabetik hastada, daha diyabet ortaya çıkmadan çok daha uzun süre önce, insülin direnci olduğu bilinmektedir.

2.2.3. İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Sistem

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direncinde vücut yükselen kan glukozuna karşı yeterli biyolojik cevabı sağlayabilmek için daha fazla insülin üretmekte ve böylece kanda insülin normalden çok yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Metabolizmamızın vazgeçilmez bir unsuru olan insülin hormonu başta endotel olmak üzere tüm kardiyovasküler

sistem için toksik bir ajan gibi davranmaktadır. Aynı zamanda mevcut direnç eninde sonunda hiperinsülinemiye sebep olmaktadır. Yüksek düzeylerde glukozun, endotel disfonksiyonun en önemli nedenlerinden olduğu yaygın kabul görmektedir. Günümüzde endotelin sadece vasküler bir bariyer olmaktan çok öte dolaşımın ve hemostazın sağlanmasında çok önemli görevleri olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında, prokoagülan ve vazokonsriktör madde salınımında da artış olmaktadır.

İnsülin; endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) üretimini uyarak, endotel hasarı sonucu gelişen birçok aterosklerotik olayı inhibe eder. İn vitro olarak NO, damar düz kasının büyümesini inhibe eder, intimal hiperplaziyi engeller. Bu bulgular; NO'nun, damar düz kası proliferasyonu ve migrasyonuna bağlı olarak gelişen lezyonların oluşumunu engellediğini göstermektedir.

Ateroskleroz gelişimi, hiperinsülinemiden çok insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direncinin ateroskleroz etyolojisindeki rolü, son zamanlarda özellikle Reaven'nin, 1988 yılında Sendrom X'i tanımlamasından sonra, giderek artan bir şekilde dikkatleri çekmektedir. İnsülin rezistans sendromu, metabolik sendrom gibi isimlerle de bilinen bu tablonun başlıca elemanları; insülin direnci, hiperinsulinemi, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyleri, bozulmuş glukoz toleransı hipertansiyon ve abdominal obezitedir. Bu hastalarda diyabet gelişme riski artmıştır ama, diyabet çıkmadan dahi koroner arter hastalığı ve diğer aterosklerotik hastalıkların riski yüksektir.

Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki çok net bir şekilde bilinmektedir. KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda bahsedilen komplikasyonların gelişme riski normal popülasyona göre 2- 5 kat daha yüksektir. İnsülin direnci sadece aterosklerozla ilişkili olmayıp aynı zamanda fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonunda artışa neden olmaktadır.

Obezlerde, insülin direnci olan kişilerde ve tip 2 diabetiklerde; insülinin, endotel hücresinden NO üretimini uyarmasında rolü olan fosfatidil inositol-3 kinaz (

PI-3 kinaz) yolunda defektler olduğu gözlenmiştir. NO sentezinin N-nitro-L-Arginin metil ester (L-NAME) ile inhibiyonu, hem insülinin barsaktaki kan akımına etkisini, hem de kasın glukoz alımını engellemektedir. Bu; NO bağımlı vazodilatasyonun, insülinle oluşan glukoz alımını önlemektedir. İnsülin direnci; muhtemelen insülinin, NO üzerinden koruyucu ve damar düz kas hücresi üzerinden aterojenik olan etkileri arasındaki dengeyi bozmaktadır. Şu halde hiperinsülinemik, insülin dirençli bir durum; damar düz kas hücresinin fonksiyonlarını arttırırken, NO üretimini azaltmakta ve böylece aterosklerozun oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır.

2.2.4. İnsülin direncinin ölçülmesi

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bu günkü sınıflama ile tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) yönteminin gelişmesiyle c-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak vermiştir. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz.

İndirekt Metodlar

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/c-peptid oranı
- OGTT de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

Direkt Metodlar

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

A-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assessment (HOMA)
- Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)
- Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

2.2.5. Homeostasis Model Assesment (HOMA):

HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir. İlk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlar. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/L, insülin µU/ml, c-peptid mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, beta hücre fonksiyonlarında (%B) ve insülin direnci (R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde (r:0.83, P<0.0) ve diyabetik hastalarda (r:0.92, p<0.0001) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (%B için 32; R için %31).

HOMA formülü ile insülin direnci (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonu (HOMA-â) hesaplanabilmektedir. HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (29).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{açlık serum insülini (iU/ml)} \times \text{açlık serum glukozu (mmol/l)}]}{22.5}$$

$$\text{HOMA-â} = \frac{[20 \times \text{açlık serum insülini (iU/ml)}]}{[\text{açlık serum glukozu (mmol/l)} - 3.5]}$$

HOMA-IR testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.0-2.5'dir (30).

Tip 2 DM ve diyabetik olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda HOMA'nın klemp tekniği ile ölçülenlerle uyumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İnsülin direnci olan vakalarda artış gösterir. Ancak ilerleyen tip 2 DM olgularında beta hücre disfonksiyonunun ilerlemesiyle güvenilirliğini yitirir.

2.3. Kalbin Anatomisi

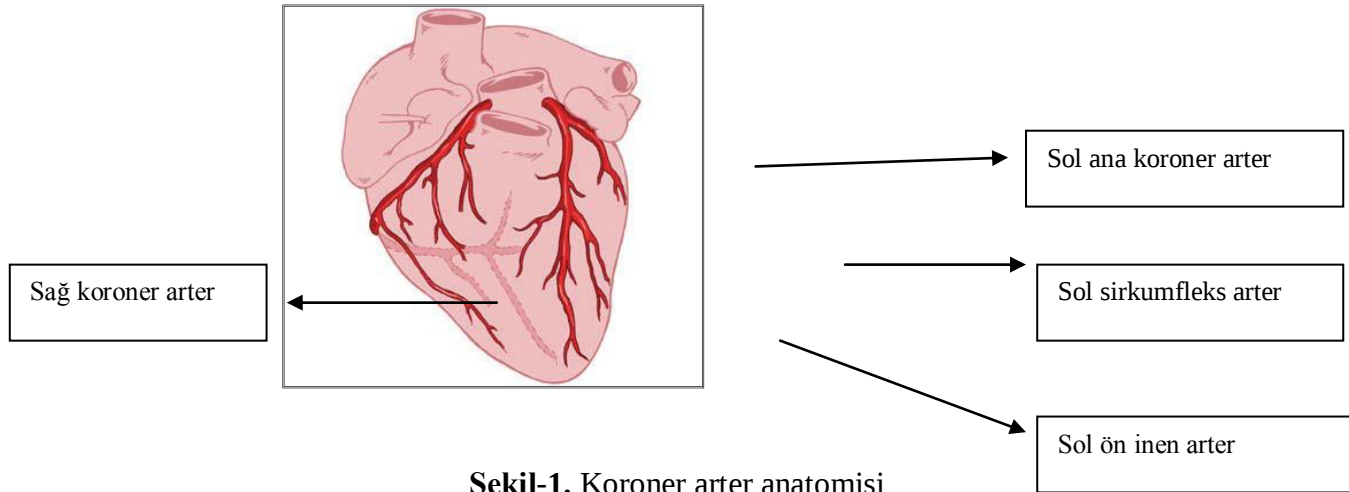
Kalp orta mediastende akciğerler arasında yerleşik olup tepesi aşağıda, tabanı yukarıda hafif basılmış bir koni şeklindedir ve oblik olarak durur. Hemen hemen kapalı bir yumruk büyüklüğünde ve ortalama ağırlığı erkeklerde 325 ± 75 gram, kadınlarda 275 ± 75 gramdır. Yaklaşık üçte ikisi vücut orta hattının solunda bulunur. Sivri uç olan apeksi sol ventrikülün ucu oluşturur. Apeks önden beşinci interkostal aralıktadır. Kalbin anterior (sternokostal), inferior (diyafragmatik) ve posterior (bazal) olmak üzere üç yüzü bulunmaktadır. Kalbin posterior yüzünü sol atriyum, ön yüzünü sağ atriyum ve sağ ventrikül şekillendirir. Inferior veya diyafragmatik yüzey, özellikle sol olmak üzere her iki ventrikül tarafından oluşturulur. Kalbin inferior yüzeyi diafragma ile temas halindedir. Kalbin duvarı epikard (dış tabaka, seröz perikard da denir), miyokard ve endokard (iç tabaka) olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Kalın kas tabakası olan miyokard, kalp kitlesini oluşturur ve kalp kontraksiyonlarından sorumludur.

Kalp vertikal septa ile sağ, sol ventrikül ve sağ, sol atriyum olmak üzere dört boşluğa ayrılmıştır. Vena cava superior ve inferiorun akciğerler hariç tüm vücut dokularındaki venöz kanı topladığı boşluk sağ atriyumdur. Sağ atriyum diastol sonu hacmi yaklaşık 57 ml'dir, duvar kalınlığı ise sol atriuma oranla daha incedir (31). Pulmoner venler yolu ile akciğerden oksijenlenmiş kanı alan kalp boşluğu sol atriyumdur. Sol atriyumun diastol sonu hacmi yaklaşık 50 ml'dir. Duvar kalınlığı ise yaklaşık 3 mm olup sağ atriumdan biraz daha kalındır(32). Venöz kanı pulmoner arter aracılığı ile akciğerlere pompalayan boşluk sağ ventriküldür. Sağ ventrikül diastol sonu hacmi yaklaşık 165 ml'dir. Sağ ventrikül için normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45-60'tır. Duvar kalınlığı sol ventrikülden 4-5 mm daha ince olup yaklaşık 5-7 mm'dir, yarım ay şeklindedir. Diastol sırasında kanı sol atriumdan alan ve sistol esnasında aort aracılığıyla tüm vücuda gönderen boşluk sol ventriküldür. Sol

ventrikül diastol sonu hacmi 150ml olup sol ventrikül için normal EF %50-65'tir (33).

2.4. Koroner Arterler

Kalbin besleyici kan akımı, sağ ve sol ana koroner arterden oluşan sistem tarafından sağlanır. Koroner arterler, aorta ile miyokard içindeki kapiller yatak arasındaki damar yollarıdır. İnferior miyokard alanı %85 oranında sağ koroner arterden (RCA) ve %15 sirkumfleks arterden (LCx) beslenmektedir. Posterobazal miyokardın beslenmesi de çoğu olguda RCA'dan ve daha az olarak LCx tarafından sağlanır (34). Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa cerrahi bakımdan o koronere "dominat koroner" adı verilir. İnsanların %90'ında RCA dominanttır. Sol ventrikülde anterior miyokardın majör kanlanması sol ön inen daldan (LAD) olup septumun ön 2/3'ünü ve apikal kısmını da besler. Sol ana koroner arterin kısa olan gövde kısmı ateroskleroza en fazla eğilimi olan alanıdır. LCx arter ise atrium ve ventriküllerin arasından dolanıp kalbin arkasına yönelenerek kalbin lateralini ve arkasını kanlandırır.



2.5. Koroner Dolaşım Fizyolojisi

Kardiyovasküler sistemin asıl görevi metabolik ihtiyaçları karşılamak üzere dokuların ihtiyacı olan kan akımını sağlamaktır. İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml olmakla birlikte dakikada yaklaşık 4-6 litre kadar kan pompalar. Şiddetli egzersiz sırasında bu miktarın yaklaşık 4-7 katını pompalaması gerekebilir. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Koroner kan akımı ise 3-4 kat artar (35).

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonunu sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar ve bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesini sağlar. Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü arttıkça koroner kan akımı artar. Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik sonucu kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemi ortaya çıkabilir (36).

2.6. Miyokard İskemisinin Patofizyolojisi

Sol ventrikül miyokardı normalde arteryel kan akımı tarafından taşınan oksijenin en az % 60'ını alır (37). Miyokardda anaerobik kapasite çok düşük olduğu için, miyokard oksijen tüketiminde herhangi bir artış koroner kan akımı yoluyla oksijen taşınmasındaki artışa denk olmalıdır. Arteryel kan, kalp kasının oksijen ve metabolik gereksinimlerini karşılayamadığında miyokardiyal iskemi gelişir.

2.7. Koroner Arter Hastalığı

Kalbi besleyen koroner arterlerin, beslediği bölgelere herhangi bir nedenle yeterli kan taşıyamaması sonucu miyokartta oluşan iskemi ve nekrozun derecesine göre gelişen hastalıklar ve bu hastalıkların komplikasyonlarının tümü koroner kalp hastalıkları başlığı altında incelenmektedir. Tüm dünyadaki mortalite ve morbidite nedenlerinin ilk sırasında yer alan koroner arter hastalığı önemli bir toplum sağlığı sorunudur (38,39). KAH, tüm ölümlerin %35-50'sinden; kardiyak nedenlere bağlı ölümlerin ise %50-75'inden sorumludur. TEKHARF çalışması sonuçlarına göre

Türkiye’de 1.2 milyon kalp hastası vardır ve her yıl bu rakama 120 000 yeni hasta eklenirken 80 000 hasta yaşamını kaybetmektedir (40). Koroner arter hastalıkları anjina pectoris, unstabil anjina, kronik miyokart iskemisi, miyokart infarktüsü(MI), konjestif kalp yetmezliği, aritmi veya ani kardiyak ölüm ile birlikte karşımıza çıkabilir. KAH’ın % 85’i aterosklerozdan kaynaklanır. Bunun dışında vazospazm, vaskülit, emboli, diseksiyon, konjenital çıkış anomalisi ve kapak hastalıkları da koroner arter patolojilerine neden olabilir. (41-44)

2.8. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler

İstirahat elektrokardiyografisi: 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.

Egzersiz elektrokardiyografisi: Hastanın fizik egzersiz yoluyla kardiyak fonksiyonlarının üst düzeye dek artırılması yoluyla rölatif iskeminin oluşturulması ve bu esnada oluşan EKG değişikliklerinin monitorizasyonudur. Treadmill ya da bisiklet ergometrisi yöntemleri söz konusudur. Bu yöntemlerde değişik protokollerle hastalarda kontrollü olarak iskemi oluşturulur. En çok kullanılan protokol modifiye Bruce protokolü"dür. Koroner anjiyografi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde bu testin duyarlılığı %68, özgüllüğü ise %66 olarak bulunmuştur (45).

Stress Ekokardiyografi (Egzersiz Veya Dobutamin): KAH’da ekokardiyografi proksimal koroner arterlerin görüntülenmesi, miyokard enfarktüsünün ve komplikasyonlarının saptanması, duvar hareket bozukluklarının tetkiki, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi çeşitli alanlarda yardımcı bir yöntemdir. Stres sırasında (bisiklet ergometri veya dobutamin) ya da hemen sonrasında yapılarak istirahat ve egzersiz görüntüleri birlikte olmak üzere, bölgesel miyokardiyal sistolik fonksiyon değerlendirilir. Egzersiz sonrası duvar hareket kusuru saptanması KAH açısından anlamlıdır.

Egzersiz ekokardiyografinin hassaslığı %86, özgünlüğü %81 ve doğruluğu %85 bulunmuştur(46).

Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi (EBT): Kardiyak olay gelişme riski taşıyan asemptomatik olgularda bilgisayarlı tomografi ile koroner kalsiyum skorlama (KKS) faydalı bir noninvaziv yöntemdir. En önemli klinik kullanım alanı, özellikle hiperlipidemi olmak üzere KAH açısından önemli risk faktörlerine sahip olan asemptomatik olgulardır. Semptomatik olgularda stres testi bu yöntemden daha faydalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi (BTA): Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografinin (BTA) avantajı, kateter uygulanmadan koroner damarların incelenebilmesi olup özellikle kontrol amaçlı anjiyolarda yeri önemlidir. Bununla birlikte incelemeler sonucunda girişim gerekirse hastanın anjiyografisi gerekir çünkü anjiyografide yapılabilen stent, balon vb. girişimlerin imkanı yoktur. En önemli klinik arter koroner BTA endikasyonu, by-pass cerrahisinin hemen sonrasında gelişen akut göğüs ağrısıdır. Cerrahi sonrası geç dönemde gelişen yakınmalarda BT anjiyografi sınırlı bir yere sahip olup iskemi ve ince kollateral vasküler yapıları gösteremez. Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT)'nin klinikteki önemli diğer kullanım alanı ise ana vasküler yapılara yönelik uygulamalardır. ÇDBT ile aort anevrizma/diseksiyonu, pulmoner emboli teşhisi, konjenital varyatif damarsal lezyonların saptanması, ana karotid arterlerin lümen genişliklerinin değerlendirilmesi kolaylıkla yapılabilmektedir (47,48) .

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA): Koroner arterlerin kontrast maddesiz ve noninvaziv görüntülenmesi ile ön plana çıkar. Koroner darlığı ölçme, duvar kalınlığını saptama ve plağın pozisyonunu belirlemede önemlidir. Yöntemin miyokardiyal iskemi tansında sensitivitesi %82 spesifitesi %90 olarak bildirilmektedir(49). Radyasyon maruziyetinin olmaması, yüksek rezolüsyonu ile kalbin tüm yapılarının anatomik olarak görüntülenmesi yanı sıra ventrikül fonksiyonları hakkında da bilgi vermesi kardiyak MR yönteminin önemini artırmaktadır. Bununla birlikte hastanın solunumu ve kardiyak hareket, küçük koroner damarların görüntülenememesi teknik güçlükleridir. Ayrıca pahalı olması,

metal implantlı olgularda uygulanamaması ve her yerde bulunmaması yaygın kullanımını engellemektedir.

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. Bununla birlikte, sadece majör epikardiyal koroner arter anatomisinin görüntülenebilmesi, mikrovasküler koroner arter anatomisinin tespit edilememesi sınırlayıcı faktörlerdir. Koroner anjiyografide saptanan lezyonların hepsinin fizyolojik önemi olmayabilir ve bu nedenle hastanın kliniği ve diğer laboratuvar verileri ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir (50).

2.9. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

2.9.1. First Pass Radyonüklid Anjiokardiyografi

First-pass çalışması, kalbin kasılma fonksiyonunun kantitatif, semikantitatif ve kalitatif indekslerinin yanı sıra vasküler anomaliler hakkında bilgi veren bir tetkiktir. Bilinen ve şüphe edilen KAH'da atım fonksiyonunun belirlenmesinde, kalp kapak hastalıklarında prognoz ve cerrahi girişim gerekliliğinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Konjenital kalp hastalıklarında ise soldan sağa şantların saptanması ve kantifikasyonunda yararlıdır. Rutinde Tc99m ile işaretli bileşikler kullanılmaktadır (Tc99m ile işaretli eritrositler, Tc99m-MIBI, Tc99m-DTPA gibi). Yeterli dozda uygulanabilecek (20-25 mCi) Tc99m ile işaretli herhangi bir radyofarmasötik, kuramsal olarak first-pass çalışması için kullanılabilir.

2.9.2. Radyonüklid Ventrikülografi (MUGA)

Bu yöntemde, kan havuzunu gösterecek bir ajan (genellikle Tc-99m ile işaretlenmiş eritrositler) verildikten sonra dolaşımda dengelenmesi beklenir, ardından çok sayıda siklusa görüntüleme yapılır. EKG-gated görüntüleme kullanılır. Hastanın

EKG’indeki R dalgasına göre ayarlanarak, kalp siklusunun belli bölümlerinde (aralık, “gate”) görüntü alınır. Bu yöntem ile yüzlerce kalp siklusundan veriler toplanarak global ventriküler sistolik fonksiyon, bölgesel duvar hareketleri, ventrikül hacimleri (görsel veya kantitatif), sistolik ve diyastolik indeksler, atım hacmi oranları gibi parametreler hesaplanabilmektedir (51).

2.9.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET’in kardiyak görüntülemede SPECT’e göre birtakım avantajları vardır. Öncelikle PET görüntülemenin SPECT’e göre rezolüsyonu daha iyidir. PET’te doku kalınlığı düzeltilmesinin yapılabilmesi ve sistem rezolüsyonunun konvansiyonel SPECT görüntülemeden çok daha yüksek olması nedeniyle tanısal değeri yüksek veriler elde edilebilmektedir. Farmakolojik stres ve istirahat perfüzyon görüntüleme işlemleri, SPECT stres ve istirahat çalışmasına göre daha kısa sürede tamamlanır. PET perfüzyon görüntüleme daima farmakolojik stresle yapılır. Kardiyolojide PET’in en yaygın kullanım alanı miyokard canlılığının değerlendirilmesidir. Miyokart canlılığının değerlendirilmesinde tek metabolik görüntüleme yöntemi olan Flor-18 floro-deoksi-glikoz (F^{18} -FDG) PET invaziv olmayan uygulamalar için altın standart özelliği taşımaktadır. Diğer klinik uygulamalar, koroner arter hastalığının erken tespiti ve revaskülarizasyon işlemlerinden sonra restenozun tespitidir. Yakın gelecekte yeni ajanlar ve çok kesitli BT ile kombine PET/BT kullanımının yaygınlaşması ile PET’in kardiyolojik uygulamalardaki önemi artacaktır.

2.10. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon SPECT, bilinen ve şüpheli iskemik kalp hastalığı olgularının tanısı, tedavi sonrası izlenmesi ve prognozlarının belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır. Miyokart perfüzyon sintigrafisi, intravenöz radyofarmasötik enjeksiyonu sonrasında miyokardı besleyen kan akımının dağılımını gösteren bir yöntemdir (51). Miyokart perfüzyon sintigrafisinin elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize olan şekline ‘Gated Single Photon Emission Computerized Tomography’ (GSPECT) denmektedir. Bu yöntemle tek seferde miyokart perfüzyonu, sol ventrikül

EF, ventrikül hacimleri, duvar hareketleri, duvar kalınlaşması ve miyokart canlılığı tespit edilebilmektedir (52,53).

2.10.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları:

Miyokart perfüzyon sintigrafisinin başlıca klinik uygulamaları şu şekildedir:

- 1- Miyokart iskemisinin veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
- 2- Anjiyografideki koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi
- 3- Miyokart infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi
- 4- Miyokart canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin öngörülmesi
- 5- Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi
- 6- Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi
- 7- İskemik kardiyomiyopatinin idiyopatik olandan ayırt edilmesi (51).

2.10.2. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler

Talyum-201 (Tl-201)

Tl-201, miyokardiyal perfüzyon çalışmalarında sık kullanılan radyonüklidlerden biridir. Siklotron ürünü olan Tl-201' in yarı ömrü 73 saattir. Elektron yakalama ile bozunur. 69-81 keV (%98) X ışını, 135 (%3) ve 167 keV (%10) gamma fotonları yayar (54). Potasyum (K) analogu olan Tl-201, intravenöz olarak verildiğinde K⁺ gibi, Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz (Na-K ATPase) pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer. Tl-201'in başlangıçtaki dağılımı bölgesel kan akımına bağlıdır. Dinlenme ve egzersiz

durumunda enjekte edilen dozun ancak %3-5'i miyokarda ulaşır. Bunun da %87'si ekstrakte edilir. Tl-201'in miyokarddaki tutulumu kan akımına ve canlı miyokart hücrelerinin ekstraksiyonuna bağlıdır.

Tc-99m Sestamibi

Tc-99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m MIBI), isonitril grubu içinde klinik kullanımda en iyi biyolojik özelliğe sahip miyokardiyal perfüzyon ajanı olmakla birlikte bu grubun içinde miyokard/background oranı görüntüler için en uygun olandır(55). MIBI'nin miyokard tutulumu kan akımı ile orantılıdır. Miyokarddan ilk geçiş sırasında tutulumu Tl-201 den daha azdır (%65). Miyokarddaki temizlenme oldukça yavaştır (T $\frac{1}{2}$: 5-6 saat) ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Miyokard hücrelerindeki tutulum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber hücre membranı ve mitokondri arasındaki konsantrasyon ve potansiyel gradiyentine bağlı olarak pasif transportla geçtiği ileri sürülmektedir. MIBI'nin büyük çoğunluğu mitokondriler tarafından tutulmaktadır. Hafif hücre zedelenmesinde hücre içi tutulumunun arttığı, ağır hücre yaralanmalarında ise bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak tutulum yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Primer atılımı hepatobiliyer sistem ile gerçekleşmektedir. 24 saatlik üriner atılım %27'dir(56).

Tc-99m Tetrofosmin

Tc-99m tetrofosmin difosfin kompleksleri arasında en başarılı bulunandır. Lipofilik, katyonik bir difosfindir. Kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokusunda tutulur. Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Tutulum mekanizması sestamibiye benzer, hızla kandan temizlenir. İntravenöz (IV) enjeksiyondan sonra kandaki miktarı %5'in altına düşer. Stres ve miyokard uptake'i %1,2 dir. Hepatobiliyer sistemden atılımı hızlıdır. Stres görüntüleri enjeksiyondan 5-10 dakika, istirahat görüntüleri 30 dakika sonra alınır. Barsak ve böbreklerden eşit oranda atılım gösterir (57).

Tc-99m Teboroksim

Boronik asit olarak bilinen nötral lipofilik kompleksin teknesyum dioxime ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Nötral, lipofilik bir bileşiktir. Miyosite pasif difüzyonla geçer. İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu %70'in üzerindedir. Ancak miyokarddan çok hızlı atılır ve 5 dakika sonundaki ekstraksiyonu Tl-201 ile aynı olur(58). Büyük oranda hepatobiliyer sistemden atılır.

Tc-99m Q3 ve Q12 (Tc-99m Furifosmin)

Tutulumu koroner kan akımı ile orantılıdır. İlk 5 dakikada enjekte edilen dozun %3'ü kalpten atılır. Tl-201 ile yapılan çalışmalarda, perfüzyon defektlerinin gösterilmesinde iki ajan arasında farklılık olmadığı ve Q3 ile alınan görüntülerin daha kaliteli olduğu bildirilmiştir. Q12 katyonik ve lipofilik bir ajandır, farmakokinetiği Tc-99m MIBI veya tetrofosmine benzer fakat hepatobilier ekskresyonu daha hızlıdır (59).

Tc-99m N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamate (NOET)

Tc-99m nitrido (N-NOET) nötral lipofilik bir myokardiyal perfüzyon ajanıdır. İlk geçiş ekstraksiyonu %89'dur, ancak kandan temizlenmesi oldukça yavaştır. Redistribüsyona uğradığı gözlenmiştir(60).

2.10.3. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler

Egzersiz Stress Protokolü: Kalbe stres yaratmak amacıyla egzersiz uzun zamandan beri kullanılan bir yöntemdir. Aynı amaçla günümüzde nükleer tıp uygulamalarında koşu bandı, hızı ve eğimi artan dönen bir bant üzerinde yürüme ve koşma ile bisiklet ergometrisi, artan pedal direncine karşı yapılan egzersizle hedeflenmiş maksimum kalp hızına ulaşma amaçlanır. Egzersiz standart bir protokol içinde uygulanır. Hastanın stress çalışmasından önce en az dört saat aç kalması ve son 48 saat içinde kardiyak yakınması olmaması gerekir. Tıbbi açıdan

kontrendikasyon yok ise kalp hızı ve kan basıncını etkileyecek ilaçlar (kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler vb.) en az 24–48 saat önce kesilmelidir(64). Teste başlamadan önce radyofarmasötüğün rahat uygulanabileceği IV yol açılmalıdır. Genellikle treadmill (yürüme bandı) veya bisiklet kullanılarak egzersiz testi yapılır. Egzersiz testi, olgu yaşına göre maksimum kalp hızının (220-yas) en az % 85'i olan hedef hıza ulaşılması veya semptomların ortaya çıkmasına göre uygulanır(51,61). Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-balke gibi farklı protokoller uygulanmaktadır.

Egzersiz stres testi için mutlak kontrendikasyonlar:

1. 48 saat içinde yeni angina atağı, kararsız angina veya konjestif kalp yetmezliği
2. 2-4 gün içinde, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü
3. Kontrolsüz sistemik (sistolik > 220 mmHg, diyastolik > 120 mmHg) hipertansiyon
4. Ciddi pulmoner hipertansiyon
5. Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler
6. Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
7. İleri derece AV blok (pacemaker'sız)
8. Akut miyokardit veya perikardit olması

Egzersiz stres testi için göreceli kontrendikasyonlar:

1. Ciddi mitral veya aort darlığı
2. Ciddi obstruktif kardiyomyopati
3. Akut sistemik hastalık bulunması
4. Nörolojik ve ortopedik hastalık
5. Ciddi pulmoner hastalık
6. Periferik vasküler hastalık
7. Ciddi kondisyon bozukluğu
8. Egzersiz protokolüne uyum sağlayamama gibi egzersiz protokolünü bozabilecek durumlar

Egzersiz Testi Sonlandırma Endikasyonları:

- Hedef kalp hızına ulaşılması
- Hastanın isteği
- Dispne veya baygınlık hissi, senkop, göz kararması
- Göğüs ağrısı
- Ataksi, kladikasyon
- Ventriküler taşikardi
- Atrial taşikardi veya fibrilasyon
- İkinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi
- 3mm'den fazla ST segment depresyonu
- 2mm'den fazla ST segment elevasyonu
- Sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg düşme)
- Sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120'nin üzerinde olması

Farmakolojik stres protokolleri:

Dinamik stres testi yapamayan olgulara (alete uyumsuzluk, periferik damar ve eklem hastalığı vb) farmakolojik stres testleri uygulanır. Bu amaçla vazodilatör (Adenozin, Dipridamol) veya pozitif inotropik-kronotropik adrenerjik ajanlar (Dobutamin) kullanılmaktadır. Test sırasında EKG ve kan basıncı izlenmelidir.

1. Dipridamol: Adenezonin hücresel uptake'ini ve adenozin deaminazı inhibe ederek, interstisyel adenozin seviyesini artırır, yani dipiridamol adenozin üzerinden indirekt yolla etki eder. Etkinin indirek olması nedeniyle etkinin başlangıcı, süresi ve bitişi adenozinden daha uzundur. Vazodilatasyon yaparak koroner kan akımını 2,5-6 kat artırmaktadır. 0,142 mg/kg/dk dozda (4 dk süreyle) veya oral yolla tek doz(400 mg) halinde verilebilmektedir. Hastaların yaklaşık %51"inde epigastrik ağrı, bulantı, baş ağrısı oluşturabilir. Yan etkiler ciddi ise, 100–300 mg aminofilinin yavaş infüzyonu ile tedavi edilebilir. Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda ve hipotansiflerde kontrendikedir.

2. Adenozin: Dipiridamolünde hücre içi etkisini kontrol eden bir pürindir. A2 reseptörüne bağlanarak hücre içi siklik adenozin mono fosfat (AMP) düzeyini artırır.

140 µg/kg/dk i.v. infüzyon dozunda koroner kan akımını bazal seviyenin 4 katından fazla artırır. Biyolojik yarı ömrünün çok kısa (2–10 sn) olması nedeniyle, infüzyonun kesilmesini takiben 1–2 dk içerisinde yan etkilerin hızlı kontrolü mümkündür. 2. veya 3. derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir.

3. Dobutamin: Beta reseptör agonisti olan dobutamin adrenerjik reseptörler üzerinden etkileyerek, inotropik ve kronotropik etki oluşturur. Distal koroner arterlerde dilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır ve post stenotik perfüzyon basıncını azaltır. 10 µg/dk dozundan başlanarak yaşa uygun kalp hızına ulaşana kadar maksimum 40 µg/dk doza kadar yükselen dozlarda infüzyon şeklinde uygulanır. Astım veya KOAH'ı olanlarda farmakolojik strese dobutamin tercih edilmelidir

2.10.4. GATED Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme

EKG Gated SPECT çalışması miyokard perfüzyon sintigrafisinde rutin haline gelmiş, noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir. EKG Gated miyokard perfüzyon SPECT ile stres ve istirahat çalışması sırasında sol ventrikül miyokard perfüzyonu duvar hareket ve kalınlaşması değerlendirilirken sol ventrikül volümü ve ejeksiyon fraksiyonu hakkında da bilgi edinilebilmektedir. Sayımlar EKG ile senkronize bir şekilde toplanır. EKG'deki R-R aralığı 8-16 (en sık 8) eşit aralığa bölünür. Miyokarttan gelen sayımların toplanacağı kalp atım aralığı (pencere) genellikle %20'ye ayarlanır, disritmik atım varlığında %50-80'e ayarlanabilir. Ayarlanan pencere aralığı dışında kalan sayımlar görüntüye alınmaz. Toplanan tüm görüntüler dinamik bir görüntü oluşturacak şekilde bilgisayar tarafından yeniden düzenlenir. Kaliteli görüntü için yeterli sayım istatistiği oldukça önemlidir. Aritmi varlığında (atriyal fibrilasyon, prematür ektopik vuru, kardiyak blok gibi) Gated görüntünün sayım istatistiği ve kalitesinin yeterli olmayacağı bilinmelidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, Gated SPECT'in, sol ventrikül EF için altın standart kabul edilen yöntemlerle uyumunun yüksek olduğu gösterilmiştir (62).

Bir günlük istirahat/stres protokolüne göre istirahate 8-10 mCi (296-370 MBq) Tc-99m MIBI iv enjekte edildikten 30-60 dakika sonra görüntü alınır. Hastalar bir EKG monitörüne bağlanır. Veriler gama kamerasının step ve shoot biçiminde sağ anterior oblik 45°'den ve sol posterior oblik 45°'ye doğru 180 derece rotasyon yaptığı

64 açılı, her frame 20-25 saniyeli ve her açılarından 8 temporal frame elde edilecek şekilde, 6.4 ± 0.2 mm'lik maksimum piksel boyutunda 64x64 matrikste kaydedilir. İstirahat çalışmasından sonra stres yaptırılır. Pik egzersizde 22-25 mCi (814-925 MBq) Tc-99m MIBI iv olarak enjekte edilir. Egzersizden 15-30 dakika sonra ya da farmakolojik stresden 30-60 dakika sonra görüntüler alınır.

İstirahat ve stres çalışmalarından elde edilen verilerin Butterworth filtresi (cutoff frequency = 2.5, 0.3 cycle /piksel, filtre order = 5) kullanılarak transvers, sagittal ve koronal düzlemlerde kesit rekonstrüksiyonları yapılır.

2.10.5. GATED MPS Bulgularının Değerlendirilmesi:

Anormal perfüzyon saptanan bölgenin yaygınlığı en önemli prognostik göstergedir. Defekt yaygınlığının yanı sıra akciğer tutulumu, geçişi sol ventrikül dilatasyonu diğer prognostik belirteçlerdir (63,64). Miyokart perfüzyonunun daha doğru değerlendirilmesi, yorumcuya ait veya yorumcular arası raporlama farklarının azaltılması amacıyla verilerin kantifiye edildiği çeşitli bilgisayar yazılımları kullanılmaktadır. Bu yazılımlar üç boyutlu olarak hazırlanmış kardiyak görüntüleri normal şablonlarla karşılaştırarak defektif alanların lokalizasyonlarını, genişlik ve şiddetini tespit etmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yazılımlar; Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT (QPS), Emory Cardiac Toolbox (ECT), 4D-MSPECT'tir. Bu yöntemlerde ham kısa aks imajları, ana koroner damar sulama alanlarına göre (3 segment), miyokardiyal duvarlara göre (5 segment) veya 17/20 eşit alan halinde segmentlere bölünerek incelenir. Bu programların kullanımında dikkat edilmesi gereken husus ekstrakardiyak aktivitenin minimum olması gerekmektedir. Fazla karaciğer veya barsak aktivitesi olan görüntülerde miyokardın sınırları manuel olarak seçilir. En yüksek sayımın toplandığı nokta ile her segment ayrı ayrı karşılaştırılarak, her segmentin perfüzyon, reversibilite, defekt skoru ve yayılımı, hareket ve kalınlık oranları hesaplanabilmektedir. Polar haritalar oluşturularak her bir segmentin perfüzyonuna 0-4 arası bir değer verilerek defekt skoru otomatik olarak hesaplanır. Böylece stres ve rest görüntüleri için Toplam Stres Skoru (SSS), Toplam Rest Skoru (SRS) ve Fark Skoru (SDS) otomatik olarak hesaplanır. Sonuçta; SRS infarkte alanları, SDS ise iskemik alanları temsil etmektedir.

Bölgesel duvar hareketi ve duvar kalınlaşması

Endokardiyal hattın her alandan toplanan sayımlara göre belirlenmesini takiben, bir noktanın sistol sonu (ES) ve diyastol sonu (ED) konumlarının hesaplanarak otomatik program yardımıyla duvar hareketleri tespit edilmektedir. Bölgesel duvar kalınlığı ise, o alanın bir kardiyak siklus sırasında izlenen parlaklık derecesi ile değerlendirilir. Gated SPECT ile hesaplanan duvar hareketlerinin ve kalınlıklarının, iki boyutlu ekokardiyografi ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(65). Kalınlık hesaplamada kullanılan formül $\%kalınlık = \{ (ES \text{ sayım} - ED \text{ sayım}) / ED \text{ sayım} \} * 100$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül hacmi

Sol ventrikül EF değeri kardiyak performansın ve prognozun en önemli göstergesidir. Sol ventrikül EF'nin Gated perfüzyon SPECT ile ölçümü planar tekniklerden farklı olarak elde edilen sayıma göre değil, hacim değerlerine dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar belirlendikten sonra çizilen yüzey alanları içerisinde kalan voksel değerleri kullanılarak miyokart volümleri hesaplanabilmektedir. Bir kardiyak siklus sırasında tanımlanan en büyük kavite volümü end diyastolik volüm (EDV), en küçük kavite volümü end sistolik volümdür (ESV). $ESV > 100 \text{ ml}$ olarak ölçülen hastaların kardiyak olay açısından yüksek riskli olduğu kabul edilir (52). Sol ventrikül kavitesine ait hacimlerin mutlak ölçümlerinde bazı sebeplerden dolayı (geniş anevrizmalarda, küçük ventriküllerde, düşük rezolüsyonlu radyoizotoplar kullanıldığında) hatalı sonuçlar elde edilebilmektedir. Pratik olarak $(EDV - ESV) / EDV \times 100$ denklemi kullanılarak EF değeri hesaplanmaktadır (52). Sekiz frame kantitatif Gated SPECT ile ölçülen $EF > \% 50$ ise normal, $EF < \% 40$ ise anormal kabul edilmektedir (66). Boyutları küçük olan kalplerde EF'nin hatalı olarak yüksek saptanabileceği, anormal duvar hareketi varlığında da EF ölçümünde hatalar olabileceği unutulmamalıdır (52).

Transient İskemik Dilatasyon (TİD)

Miyokard perfüzyon imajlarında stres sırasında sol ventrikül kavitesinde izlenen anormal dilatasyondur. Subendokardial yaygın iskemi nedeniyle, daha iyi perfüze olan epikardium ile çevrelenmiş düşük sayımlı endokardial alan, sol ventrikül kavitesinin bir parçası gibi görünebilmektedir. Stres sırasında izlenen bu dilatasyon yaygın iskemi lehine yorumlanmaktadır (67). Transient iskemik dilatasyon oranı mevcut yazılımlar tarafından otomatik olarak hesaplanır. Bu oran ciddi KAH vakalarında orta derecede sensitif (%77) ve yüksek spesifik (%92) bir bulgudur (68). İskemik dilatasyon oranı (stres/rest) >0.98 olan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir.

2.10.6. KAH tanısında MPS'nin prognostik değeri:

Bilinen şüpheli koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde miyokard perfüzyon sintigrafisi çok önemli bir yöntemdir. Bu noninvaziv görüntüleme tekniği yüksek prognostik ve diagnostik etkinliğe sahiptir. Daha önceleri miyokard perfüzyon sintigrafisi için Tl-201 kullanılırken, şimdilerde Tc-99m ile işaretli ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. MPS'nin tanısallık etkinliği yaygın kullanımına gerçekten katkıda bulunmaktadır. Ama aynı zamanda bu görüntüleme tekniği hastaların risk sınıflamasında da çok önemli bir yere sahiptir. Bilinen ve şüpheli koroner arter hastalığında izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay, nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu risk açısından güçlü bir öngörüye sahiptir. Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilebilir ve koroner hastalığın fizyolojik etkileri resmedilebilir. Bu en az kardiyak kateterizasyon ile elde edilen anatomik bilgi kadar belki de daha önemlidir, kardiyovasküler hastalığı ve ölümü öngörebilir. Prognoz belirleme amacıyla kullanılan miyokard perfüzyon görüntülemenin en dikkat çeken sonucu; normal sintigrafik görüntülemenin çok düşük risk öngörmesidir. Normal olarak değerlendirilmiş stres Tc-99m MIBI çalışmasında 1 yıllık kardiyak olay geçirme riski %0.5'in altındadır (69). Koroner arter hastalığının tanısında miyokard perfüzyon sintigrafisi, değişik teknik ve uygulama merkezlerine göre kısmi farklılıklar göstermekle birlikte %90 duyarlılığa ve yine aynı seviyede bildirilmiş özgünlüğe sahip bir testtir (70,71). En

fazla yarar sağladığı grup orta olasılıklı koroner hastalığı taşıyan hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif veya gerçek pozitif egzersiz EKG si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG olan hastalardır.

MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir(72). Özellikle GATED SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır(69). GATED çalışması yapılarak sol ventrikül fonksiyonları ve EF belirlenir. Stress ve istirahat çalışmasında sol ventrikül duvar hareketleri, kalınlaşması, sistolik ve diastolik parametreler değerlendirilir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi, trombolitik tedavi sonrası hastalarda, stabil ve stabil olmayan anjinada, kardiyak cerrahi ve revaskülarizasyon sonrasında prognoz tayininde çok önemli bir yere sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı bilinen ya da şüpheli koroner arter hastalığı ön tanısı veya preoperatif tetkik amacıyla, başta kardiyoloji olmak üzere hastanemiz klinikleri ve çevre hastanelerce gönderilmiş hastalarda, Tc-99m sestamibi gated miyokard perfüzyon SPECT çalışmasında elde edilen kardiyovasküler risk parametreleri (stres defekt skoru, ejeksiyon fraksiyonu ile sol ventrikül volümleri gibi sol ventrikül fonksiyonel parametreleri) ile insülin rezistansı (HOMA –IR, açlık insülini) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

3.2. Hasta Seçimi

Ekim/2011-Nisan/2012 tarihleri arasında KAH öntanısı ile MPS için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran diyabet tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaşları 22 ile 80 arasında değişen, 80'i kadın, 73'ü erkek toplam 153 hasta vardı. Hastaların şikayetleri, kullandıkları ilaçlar, KAH için risk faktörleri, özgeçmiş ve aile öyküsü bilgileri sorgulandı. Hastaların başvuru anında dakikadaki nabız sayısı ve kan basıncı değerleri 10 dakikalık istirahat sonrası sağ koldan ve kol kalp hizasına gelecek şekilde desteklenerek, oturur pozisyonda ölçüldü. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi varlığı hastaların hikayeleri ve kullandıkları ilaçlar dikkate alınarak tespit edildi. Çalışmamıza katılan tüm hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m2)) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (VKİ) hesaplandı. Efor veya farmakolojik ajan ile kardiyak stres öncesi hastalardan açlık kan örnekleri alınıp alınan kan örneklerinde açlık insülin ve açlık kan şekeri seviyeleri ölçüldü. İnsülin direnci (HOMA-IR) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insülini (iU/ml)} \times \text{açlık glukozu (mmol/l)}] / 22.5$$

Efor testi uygulandıktan sonra hastalara GATED MPS çekildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Tip 1 veya Tip 2 DM tanısı olanlar, konjestif kalp yetmezliği, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olan, anstabil angina pectoris, kontrolsüz hipertansiyon (başlangıç $\geq 200/100$ mmHg olan hastalar), 3. derece AV blok tanısı olan hastalar, kalıcı kalp pili ve kontrolsüz aritmisi olan hastalar (yüksek ventrikül cevaplı antriyal fibrilasyon, sık ventriküler ekstrasistoller olan hastalar vb gibi), PTCA veya koroner arter bypass cerrahisi sırasında genel durumu bozulan (aritmisi, hipertansiyon veya akut koroner sendrom nedeniyle) hastalar, hamile veya emziren bayanlar, hasta sinüs sendromu, konjenital veya valvüler kapak hastalığı olanlar, bilinen malignitesi olan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışında bırakıldı.

3.4. Hasta Hazırlanması

Hastalara test öncesinde, yapılacak işlemler ve muhtemel komplikasyonları ile ilgili sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi. Olguların kullandığı uzun etkili nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler ilaçların yarı ömürleri de göz önüne alınarak MPS çalışmasından en az 48 saat önce kesildi. Olguların en az 12 saat aç kalması sağlanmış ve bir gün öncesinden çay, kahve, sigara içmemeleri gerektiği anlatılmıştır. İşlem öncesi hastaların öyküleri, kan basınçları, vital bulguları, bazal EKG'leri alındı ve i.v. kateterleri takıldı. Hastalardan efor testi öncesinden açlık kan örnekleri alındı.

3.5. Radyofarmasötik Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastalar için uygulanacak MPS için radyofarmasötik olarak Tc-99m sestamibi kullanıldı. Hastalara stres görüntülemesinde 296-370 MBq (8-10 mCi), istirahat görüntülemesinde 814-925 MBq (22-25 mCi) dozlarında Tc-99m sestamibi damar yolundan intravenöz olarak enjekte edildi.

3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme

Miyokart perfüzyon sintigrafisi tek gün protokolü ile stres – rest görüntüleme şeklinde uygulandı. Hastalara ait klinik bilgiler ve hastanın fiziksel durumu göz önüne alınarak uygulanacak stres yöntemi belirlendi. Efor testi kontrendike olan olgulara farmakolojik stres protokolü; diğer olgulara ise treadmill egzersiz testi uygulandı.

Egzersiz testi treadmill egzersiz cihazı kullanılarak modifiye Bruce protokolüne göre yapıldı. Egzersiz öncesinde tüm hastaların EKG, nabız ve tansiyon değerleri değerlendirildi. Egzersiz süresince hastalar EKG ve kan basıncı monitörizasyonu ile izlendiler. Hedef kalp hızı $(220 - \text{Yaş}) \times 0.85$ olarak belirlendi. Bu seviyenin altındaki değerler egzersiz sonlandırma kriterleri gözlenmediği sürece submaksimal efor olarak değerlendirildi. Hastada dispne, baygınlık hissi, senkop, göğüs ağrısı, ventriküler taşikardi, atrial taşikardi veya fibrilasyon, ikinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi, herhangi bir derivasyonda J noktasından itibaren 3mm'den fazla ST segment depresyonu veya 2mm'den fazla ST segment elevasyonu izlenmesi, sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg ve daha fazla düşme) ve sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi durumlarında egzersiz testi sonlandırıldı ve maksimal efora ulaşıldığı kabul edildi. Maksimum kalp hızının en az %85'ine ulaşıldığında i.v. damar yolundan Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldı ve efor testine bir dakika daha devam edildi. Efor testi bittikten 30 dakika sonra hastalar çekime alındı. Yaklaşık dört saat sonra istirahat fazında stress fazındaki dozun 3 katı Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldı ve 45–60 dakika sonra görüntüleme yapıldı.

Farmakolojik stres ajanı olarak adenoazin kullanıldı. Hastalar işlem öncesinde olası yan etkiler konusunda bilgilendirildiler ve herhangi bir yakınma gelişimi durumunda bunu hemen bildirmeleri istendi. Adenoazin infüzyonu 0.14 mg/kg/dk hızında 6 dakika süreyle iv olarak verildi. İnfüzyon başladıktan 3 dakika sonra 296-370 MBq (8-10 mCi) Tc-99m sestamibi iv olarak verildi ve 3 dakika daha adenoazin infüzyonuna devam edildi. İnfüzyon bitiminden 45-60 dakika sonra hastalardan SPECT imajları elde olundu.

Görüntülemeler EKG ile senkronize edilerek, tek başlıklı gama kamerada (Siemens, E.CAM) gerçekleştirildi. Gated SPECT görüntüleme; 64x64 görüntüleme matriksi ile gemel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak, 180 dairesel orbit ve

6 açılı örnekleme kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülerin işlenmesi Siemens e.soft computer sisteminde QGS paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Program tarafından, filtrelenmiş geri projeksiyon yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra; kısa eksen, vertikal ve uzun eksen kesitsel miyokard perfüzyon görüntüleri ile fonksiyonel gated görüntüleri oluşturuldu.

3.7. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi

Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler, QGS paket programı (Cedar's Sinai, ENTEGRA View Workstation Version 2: Siemens Medical System) kullanılarak stres ve istirahat görüntülerinden elde edildi. Bu parametreler; postegzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (PEEF=SEF), stres end-sistolik volüm (SESV), stres end-diastolik volüm (SEDV), stres toplam kalınlaşma skoru (SSTS) ve stres toplam hareket skoru (SSMS) içermektedir. İşlemler otomatik modda gerçekleştirildi. Her hastanın miyokard perfüzyon görüntüleri ile ilgili değerlendirmeleri sonuçlandırılırken, meme veya diyafram gibi yumuşak dokulardan kaynaklanan anterior ve inferior duvarlarda izlenen sabit defektlerin miyokardiyal skar veya atenüasyon artefaktından ayırımında yukarıda tanımlanan gated parametreleri göz önünde bulunduruldu.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10,0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında sayısal parametreler karşılaştırılırken normal dağılımlarda Independent Samples T Test; normal dağılmayanlarda Man Whitney U testi; isimsel veriler karşılaştırılırken ise ki kare testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılmayanlar ise ortanca (min-maks); isimsel veriler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 80 (%52,3) kadın, 73 (%47,7) erkek olmak üzere toplam 153 hasta mevcuttu. 91 (%59,5) kişide hipertansiyon (HT), 45 (%29,4) kişide hiperlipidemi (HL) vardı. 73 (%47,7) kişinin birinci derece akrabalarında koroner arter hastalığı bulunmaktaydı ve 12 (%7,8) hasta alkol kullanmaktaydı. 29 (%19) kişide daha önceden geçirilmiş myokard infarktüsü (MI) öyküsü, 30 (%19,6) kişide revaskülarizasyon öyküsü ve 8 (%5,2) kişide de geçirilmiş by-pass öyküsü vardı(Tablo-1).

Tablo-1: Demografik Özellikler(N=153) Hasta Sayısı (Yüzdesi)

Erkek	73(%47,7)
Hipertansiyon	91 (%59,5)
Hiperlipidemi	45 (%29,4)
Aile öyküsü	73 (%47,7)
Alkol kullanımı	12 (%7,8)
MI öyküsü	29(%19)
Revaskülarizasyon öyküsü	30(%19,6)
By-pass öyküsü	8(%5,2)

39 (%25,5) kişi beta bloker, 19 (%12,4) kişi kalsiyum kanal blokeri, 44 (%28,8) kişi antiagregan, 46 (%30,1) kişi ace inhibitörü, 3 (%2) kişi nitrat, 30 (%19,6) kişi diüretik, 27 (%17,6) kişi antihiperlipidemik ilaç kullanmaktaydı.

Hastaların yaş ortalaması 54±12, açlık insülin ortalaması 8,5±11,3 iU/ml, açlık glukoz ortalaması 93,3±18,5 mg/dl, HOMA-IR ortalaması 2,02±2,89, VKİ ortalaması 29,06±4,43 kg/m², bel çevresi 99,19±10,65 cm, HDL ortalaması 48,2±11,7 mg/dl, LDL ortalaması 114,9±34,8 mg/dl, total kolesterol ortalaması 192,17±39,60 mg/dl, bazal kalp hızı ortalaması 78,83±12,60, stres defekt skoru ortalaması 6,09±6,55, egzersiz öncesi sistolik kan basıncı ortalaması 117,8±14,9 mmHg, egzersiz öncesi diyastolik kan basıncı ortalaması 72,0±9,2 mmHg, ejeksiyon fraksiyonu ortalaması 60,14±15,32, ESV ortalaması 34,8±33,84, EDV ortalaması 77,35±37,75, egzersiz bittikten sonra birinci dakikadaki kalp hızındaki düzelme ortalaması 36,08±20,84, beşinci dakikadaki kalp hızında düzelme ortalaması 62,70±16,24 olarak bulundu.

Hastalar sintigrafik sonuçlarına göre 90 (%58,8)'ı normal ve 48 (31,3)'i iskemik olarak raporlandı ve bu iki grup arasındaki lipid profilleri, açlık insülin ve glukoz değerleri, yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, mets, stres defekt skoru, EF, ESV, EDV, birinci ve beşinci dakikadaki kalp hızındaki düzelme, HOMA-IR, VKİ ve sigara kullanımı açısından karşılaştırma tablo-2'de özetlendi.

Tablo-2: Normal ve iskemik grup arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırması

	Normal (N=90)	İskemi (N=48)	<i>p</i>
TG (mg/dL)	155,95±63,64	146,60±59,24	0,517
HDL (mg/dL)	49,55±11,74	47,26±12,45	0,415
LDL (mg/dL)	120,32±34,96	114,96±33,68	0,505
Tot.kolesterol (mg/dL)	201,18±37,87	191,73±36,84	0,280
İnsülin (İU/ml)	9,06±13,95	7,50±5,71	0,459
Glukoz (mmol/l)	93,57±12,28	90,04±10,36	0,092
Yaş (yıl)	53±12	54±11	0,656
Bel çevresi (cm)	98,57±11,14	100,52±10,52	0,322
Sistolik KB † (mmHg)	118,55±15,76	116,87±13,39	0,531
Diyastolik KB(mmHg)	72,22±9,33	71,04±9,04	0,476
Mets	10,61±2,77	10,85±3,48	0,668
Stres defekt skoru	4,72±3,95	5,33±5,35	0,448
EF	63,98±12,82	59,80±13,77	0,089
ESV	26,08±15,67	33,41±15,89	0,013
EDV	67,41±20,19	77,95±20,13	0,006
1.dak. KHD†	35,58±20,01	40,05±22,59	0,268
5.dak. KHD	63,92±16,19	63±16,93	0,798
HOMA-IR	2,19±3,59	1,71±1,34	0,368
VKİ (kg/m ²)	29,19±4,50	29,14±4,77	0,954
Sigara kullanımı	7,71±13,05	9,75±13,97	0,395

†kan basıncı; †kalp hızındaki düzelme

Normal ve iskemik grup arasındaki kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırıldı(tablo-3). Buna göre normal gruptaki erkek cinsiyet oranı %35,6 iken iskemik gruptaki erkek cinsiyet oranı %60,4 idi ve buda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Normal grupta HT varlığı %48,9 iken iskemik grupta %68,8 idi ve buda istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,025$). MI öyküsü, by-pass öyküsü ve revaskülarizasyon öyküsü iskemik grupta anlamlı olarak daha yüksekti. İki grup arasında hiperlipidemi varlığı,alkol kullanımı, aile öyküsü ve insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo-3: Normal ve iskemik grup arasındaki kategorik verilerin karşılaştırması

	Normal (N=90)	İskemi (N=48)	p
Erkek cinsiyet (n, %)	32(%35,6)	29(%60,4)	0,005
HT (n, %)	44(%48,9)	33(%68,8)	0,025
HL (n, %)	21(23,3)	15(%31,3)	0,313
Alkol kullanımı (n, %)	7(7,8)	4(8,3)	0,909
MI öyküsü (n, %)	5(%5,6)	11(%22,9)	0,002
By-pass öyküsü (n, %)	0(%0)	5(%10,4)	0,002
Aile öyküsü (n, %)	40(%44,4)	26(%54,2)	0,276
Revaskülarizasyon öyküsü (n, %)	8(%8,9)	11(%22,9)	0,023
İnsülin direnci (n, %)	23(%23)	12(%25)	0,943

Pearson korelasyon analizinde; HOMA-IR ile bel çevresi arasında ($r=0,239$; $p=0,005$) ve VKİ arasında ($r=0,212$; $p=0,012$) zayıf pozitif lineer korelasyon bulunmuştur. Ancak stres defekt skoru, SEF, ESV ve EDV arasında ilişki bulunamadı(Tablo-4).

Tablo-4: HOMA-IR ile sayısal parametreler arasındaki pearson korelasyon analizi sonuçları

	HOMA-IR	
	r*	p**
Stres defekt skoru	-0,028	0,741
Fark defekt skoru	0,007	0,933
SEF	-0,056	0,531
ESV	0,080	0,374
EDV	0,101	0,262
Bel çevresi	0,239	0,005
VKİ	0,212	0,012

* korelasyon sabiti; ** $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kalp hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır. Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda % 12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran % 2,2'dir(73). Metabolik sendrom risk faktörlerini incelediğimizde de, temel olayın insülin direncine bağlı olduğu konusunda ortak görüşler vardır. İnsülin direnci ise kısaca ekzojen veya endojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlık olarak tanımlanabilir. Yapılan birçok çalışmada insülin direncinin tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(74-76). Özellikle insülin direncinin önemli rol oynadığı tip II diyabetes mellitusta ölümler %75 oranla kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (77).

Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda iskemik hastaların sol ventrikül volümleri normallere göre yüksek bulunurken, erkek cinsiyet oranı, revaskülarizasyon, hipertansiyon, geçirilmiş Mİ ve By-pass öyküsü oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. İnsülin direnci ile iskemi arasında ilişki saptanmazken; bel çevresi ve VKİ ile zayıf pozitif korele olduğu gözlenmiştir.

Hiperinsülineminin, insülin direnci ve koroner kalp hastalığı risk faktörleri ile ilişkisini araştıran Feskens ve arkadaşlarının (78), diyabetik olmayan, yaşları 70-89 arasında değişen 390 yaşlı erkekte yapmış oldukları Zupthen Yaşlıları Çalışmasında özellikle açlık insülin düzeyi 80 pmol/L üzerinde olanlarda; koroner kalp hastalığı(KKH) prevalansının, özellikle de myokard infarktüsünün belirgin bir biçimde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Açlık insülin düzeyleri ile hipertansiyon arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çalışma sonucunda; açlık insülin düzeylerinin, özellikle yaşlı erkeklerde KKH açısından önemli bir yol gösterici olduğu gösterilmiştir.

Onat ve ark. TEKHARF çalışmasının Marmara ve İç Anadolu bölgelerini kapsayan 2001 yılı taramasında bireylerin açlık insülin düzeyinin KKH ile ilişkisini araştırdığı çalışmada hiperinsülinemisinin KKH olasılığı hakkında, HDL-kolesterol dahil, diğer risk faktörlerinin dışında bilgi verebildiğini ve insülin direnci çerçevesinde, KKH riskine klasik risk faktörlerinden bağımsız biçimde katkıda bulunabileceğini bulmuşlardır(79).

Båvenholm ve ark. (80) tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada, 45 yaşının altında ilk kez infarktüs geçirdiği kanıtlanan, diyabeti olmayan 62 erkek hasta ile 41 sağlıklı erkek incelenmiştir. Bu kişilerin kanında, açlık ve oral glukoz testi (OGTT) sonrası proinsülin ve insülin düzeyleri bakılmış ve bu değerlerin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Hasta kişilerin açlıkta ve OGTT sırasındaki bakılan insülin ve proinsülin seviyelerinin, normal kişilerdekine oranla 2-3 kat yüksek olduğu bulunmuştur. Koroner arter stenozunun ciddiyetinin belirgin bir şekilde bazal proinsülinle ve bazal insülinle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

7000'den fazla diyabetik olmayan yaşları 43-54 arasında değişen işçi erkekler ile yapılan Paris Prospektif Çalışmasında (81) bulunan en önemli sonuç açlık insülin ve açlık insülin/glukoz oranının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk ile pozitif ilişkili olduğudur. Bu çalışmada insülin ile kardiyovasküler olay arasında pozitif korelasyon olduğu ve insülin direncinin KVH'ı öngörmede anahtar rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır..

Honolulu Heart Program çerçevesinde, yaşları 71-93 arasında değişen 3562 yaşlı hasta üzerinde yapılan çalışmada (82); diyabeti olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan ve normal glikoz tolerans testine sahip, açlık insülin seviyesi 95.persantilin üzerinde bulunan kişilerde KKH'na hiperinsülinemisi olmayanlara göre daha yüksek oranda rastlandığı görülmüştür.

Yaşları 35-64 arasında değişen 982 erkek hastanın dahil edildiği Helsinki Polis Memuru Çalışmasında (83) yüksek plazma insülin seviyesinin kan şekeri de dahil diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada 2. saat yükleme insülin değerinin açlık insülin değerinden daha iyi bir prediktör olduğu sonucuna varmışlardır.

İnsülinin KKH için bir risk faktörü olarak bağımsız bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür, ancak kanıtlar tartışmalıdır. Gothenburg(84) ve Edinburgh (85)

çalışmaları gibi diğer çalışmalarda insülin ile KKH arasında pozitif bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Guida ve arkadaşlarının (86) insülin direnci ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları üzerine yapmış oldukları çalışmada 60 hipertansif hastanın HOMA insülin direncini ölçmüşler ve bu değere göre üç gruba ayırmışlardır. HOMA değeri en yüksek olan grupta erken başlangıçlı diyastolik disfonksiyonun daha fazla görüldüğünü tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR ile gated miyokard perfüzyon SPECT çalışmasından elde edilen sol ventrikül fonksiyonel parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sironi ve arkadaşları (87) ve Ferranini ve arkadaşları (88) insülin direncinin esansiyel hipertansiyon ile direk ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise insülin direnci ile HT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sironi ve arkadaşlarının yaş ortalaması 47 ± 1 olan 35 erkek hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada (89) insülin direnci olanlarda sadece ortalama kan basıncının artışı değil aynı zamanda sol ventrikül kısalmasında azalış ve artmış sol ventrikül kütlesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Sasso ve arkadaşlarının (90) 22 insülin bağımlı olmayan diyabetik hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı bir çalışmada insülinin egzersiz esnasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna etkisini araştırmışlardır. Her iki gruba radyonüklid ventrikülografi ile rest ve stres LVEF değerleri ölçülüp karşılaştırma yapılmış ve her iki grupta submaksimal efor sonrasında insülinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu artışın diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre belirgin olarak daha az olduğunu göstermişlerdir. İnsülin ile egzersiz LVEF'nin artışı ventrikül kontraktilitesini arttırması ile ilişkili olduğunu tahmin etmişler ve insülin direncinin diyabetik bireylerde daha düşük anjiosintigrafik sonuçlara sebep olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda insülin direnci ile LVEF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

2010 yılında Velagaleti ve ark. (91) 1603 hastanın dahil edildiği Framingham çalışmasında diyabet, insülin direnci ve sub-klinik hiperinsülinemi/hiperglisemi'nin kardiyak yapılar ve fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlar. Klinik olarak koroner arter hastalığı olmayan popülasyonda, insülin ve glukoz seviyelerinin ve insülin

direncinin sol ventrikül kütlesi(LVM)/sol ventrikül end diyastolik volümü ile oldukça ilişkili olduğunu gözlemlemişler ve çok değişkenli analizlerde LVM ve LVEDV ile hiperglisemi ve insülin direnci arasında tutarlı bir bağlantı olduğunu bulmuşlar. Bu çalışma hiperglisemi ve insülin direncinin konsantrik sol ventrikül remodelinginde önemli rola sahip olduğunu göstermiştir. Ancak biz insülin direnci ve insülin seviyeleri ile LVEDV arasında bir ilişkiye rastlamadık.

Akinci ve ark. ortalama yaşları 39.8 +/- 14 olan insülin direnci olan Angiotensin-converting enzyme (ACE) gen I/D polimorfizmine sahip 18 hasta ile yaptığı çalışmada (92) insülin direnci ile sol ventrikül kütlesi ve fonksiyonları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. İnsülin direncini HOMA yöntemiyle hesaplayıp sol ventrikül fonksiyonlarını ekokardiyografi ile değerlendirmişler ve insülin direnci olan ve olmayan bireyler arasında ACE geninin I/D polimorfizmi ve sol ventrikül fonksiyonları arasında bir fark olmadığını göstermişlerdir.

İnsülin direnci ile iskemi arasında ilişki saptanmazken; bel çevresi ve VKİ ile zayıf pozitif korele olduğu gözlenmiştir.

Farin HM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VKİ ve bel çevresinin insülin bağımlı glukoz uptake ile çok yakın ilişkili olduğunu ve VKİ'nin insülin direnci olan bireyleri belirlemede bel çevresi ölçümü kadar faydalı olduğunu bulmuşlardır(93).

Kern ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hem diabetik hem de diabetik olmayan kişilerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar ve VKİ 20'den 30'a yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceği gösterilmiştir (94).

Bastard ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada; diabeti olan ve olmayan android obeziteli kadınlarla, zayıf kontrol grubu kadınlar arasında insülin direncini gösteren açlık insülin direnci indeksi değerlerine bakılmış, android obeziteli olan hem diabetik hem de diabetik olmayan kadınlarda insülin direnci olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada insülin direncinin obez olan diabetik grupta daha fazla olduğu da gösterilmiştir (95).

6.SONUÇ

Çalışmamızda GATED MPS SPECT çalışmasından elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri ile açlık insülini ve HOMA-IR metoduyla hesapladığımız insülin rezistansı arasında anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

7.KAYNAKLAR:

1. Onat A, Surdum-Avcı G, Senocak M, ve ark:Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş. 1991;19:26-33.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes,1995-2025: prevalence, numerical estimates,and projections.DiabetesCare; 21:1414-1431
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
4. Koroner kalp hastalığından korunma kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
5. Olefsky JM. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. 5th ed. 1997:513-552.
6. Henry RR: Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996;124:97-103.
7. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. Diabet. Med. 2002; 19: 527-534.
8. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, McGraw Hill, 2004:660-666.
9. Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
10. Nelson DL, Cox MM. Memeli metabolizmasının entegrasyonu ve hormona regulasyonu. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. Kılıç N (çeviri editörü).1.baskı Ankara: Palme yayıncılık, 2005: 869-901.
11. Koloğlu S, Güllü S. Pankreas genel bilgiler. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005; 384-448
12. Altuntas Y. Tip 2 diyabetes mellitus’un patogenezi. Yenigün M (editör). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 219-233.

13. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. Diabetes 1981; 30: 990–95.
14. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. J Intern Med 1990;228:385-92.
15. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenberg GR, Olefsky JM. Insulin Receptor Autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and tip 2 DM subjects. Diabetes 1990;39:250-258.
16. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defect in insulin-receptor internalization and processing in monocyte of obese subject obese Tip 2 DM patients. Diabetes 1989;38:1579-1584.
17. Olefsky JM, Reaven GM, Insulin Binding in Diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. Diabetes 1997;26:680- 688.
18. DeFronzo RA, Bonadonna RC, ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd 1997; 31: 635–89.
19. Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul 1996; 79–86.
20. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endoc Rev 1985; 6: 45–85
21. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, Defronzo RA. The metabolic profile og NIDDM is fully established in glucose–tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parients. Diabetes 1992; 41:1575-86.
22. Yenigun M. Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi, Kardiyovaskuler Diabet. s.38-52, İ.U. Basımevi ve Film Merkezi 1997, İstanbul
23. Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul 1996; 79–86.
24. Hollenbeck C, Reav GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1169–73.

25. Rakbin R, Ryan MP and Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7
26. Sonne O. Receptor mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol Rev* 1998;68:1129-9
27. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products and significance. *Endocrine Rev* 1988;9:319-45
28. Brandenburg D , Diaconescu C, Klotz G ,Macke P ,Neffe J , Saunders DG and Schuttler A. Biological action and fate of photoaffinity-labelled insulin receptor complexes. *Biochimie* 1985;67:1111-7.
29. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
30. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
31. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:53-67.
32. Wilcox BR, Anderson RH. Surgical anatomy of the heart. In: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 4th ed. New York: Preutice-Hall International Inc, 1996. p.1535-48.
33. William A, James M. Cardiovascular Physiology. In: Leonard R. Johnson (Eds). *Essential Medical Physiology*. New York: Raven Press, 1992. p.147-50.
34. Lee GB, Wilson WJ, Amplatz K, Tuna N. Correlation of vectorcardiogram and electrocardiogram with arteriogram. *Circulation* 1968; 38: 189–199.
35. Guyton AC, JE Hall. *Medikal Fizyoloji*. Türkçeye çevrilmiş 9.basımdan. Bölüm 21, Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı. 1996;253-265.
36. Canty JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease*, 8th edition. Philadelphia: Saunders 2008;1167-1194.
37. Porenta G, Cherry J. Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1465-74.
38. World Health Organization. *The World Health Report: Making a Difference*. Geneva: 1999

39. Manrique A, Vera P, Faragsi M, Le Gludec D. Left ventricular ejection fraction and gated SPECT. J.Nucl Med 2000; 6:1120-2
40. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B ve ark. TEKHARF Çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları. Koroner ölüm ve olaylar; Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması 2001, 29: 633-6
41. Gök Hasan. Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, Tayf Ofset, 2. baskı, 2002: 1-13.
42. Richard SS, Clinical Anatomy For Medical Students. 3th ed. Boston/Toronto. Little Brown and Co. 1986; 101-111.
43. Lee GB, Wilson WJ, Amplatz K, Tuna N. Correlation of vectorcardiogram and electrocardiogram with arteriogram. Circulation 1968; 38: 189–199.
44. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18: 1885-1894.
45. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal Oxygen Intake and Nomographic Assesment of Functional Aerobic Impairment in Cardiovascular Disease. Am Heart J 1973; 85: 546.
46. Türk Kardiyoloji Derneği Ekokardiyografi Klavuzu 2004.
47. Rumberger JA, Breen JF, Johnston DL. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the heart and great vessels. Mayo Clinic Cardiology Review (ed. Murphy JG). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000,743-767.
48. Onay Ş. Çok Kesitli BT Semineri 2007
49. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. J Am Coll Cardiol 2006; 48(10): 1946–50.
50. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 1984; 310: 819–24.
51. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya G, Kırac S, Ünlü M. Türk Nükleer Tıp Derneği, Nükleer kardiyoloji çalışma grubu. Nükleer kardiyoloji uygulama kılavuzu. Turkish J Nuc Med 2001; 10: 41–61.

52. Berman F, Germano G. Evaluation of ejection fraction, wall motion, wall thickening, and other parameters with gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 169-71.
53. Manrique A, Faraggi M, Vera P et al: Tl -201, and Tc-99m MIBI Gated Spect in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: Comparison with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1999; 40: 805-9.
54. B. Gopal (2004) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Fifth Ed. Spiringer.
55. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium-99m agents. *Semin Nucl Med* 1991;21:173-181.
56. Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99mHexakis-2methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-498.
57. Jain DJ, Wackers FJ, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: Myocardial perfusion imaging agent: implikations for a one day imaging protocol. *J Nucl Med*. 1993;34:1254-9.
58. Leppo J A, Meerdinck D J. Comparative myocardial extraction of two technetium labeled bato derivatives and thallium. *J Nucl Med* 1990;31:67-74.
59. Rossetti C, Vanoli G, Paganelli G, Kwiatkowski M, Zito F, Colombo F, Bonino C, Carpinelli A, Casati R, Deutsch K, et al. Human biodistribution, dosimetry and clinical use of technetium(III)-99m-Q12. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1571-80.
60. Ghezzi C, Fagret D, Arvieux CC, Mathieu JP, Bontron R, Pasqualini R, et al. Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med*. 1995;36:1069-1077.
61. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:855-897.
62. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patient with coronary artery disease assesed by gated tomographic myocardial perfusion images. Comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide anjiyography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 1: 173-81.
63. Thomas GS, Miyamoto MI, Hachamovitch R, Shaw LJ et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community

- outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):213-23
64. Lette J, Lapointe J, Waters D, Cerino M, Picard M, Gagnon A. Transient left ventricular cavity dilation during dipyridamole-thallium imaging as an indicator of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1163-70
 65. Chua T, Kiat H, Germano G, et al. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability: correlation with echocardiography and rest thallium scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1107-14.
 66. Nichols K, Tamis J, De Puey EG, Mieres J, Malhotra S, Rozanski A. Relationship of gated SPECT ventricular function parameters to angiographic measurements. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 295-303.
 67. Weiss TA, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752-759.
 68. Mazzanti M, Germano G, Kiat H. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1612-1620.
 69. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico CA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
 70. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
 71. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 99mTc-sestamibi SPECT. In DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT imaging*. Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher;1996. p.121-46.

72. Bobbio M, Pollock BH, Cohen I, Diamond GA. Comparative accuracy of clinical tests for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62(13):896- 900.
73. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Baskı Tarihi: 02 Ekim 2009
74. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–94.
75. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Effect of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes* 1983; 32: 965–9.
76. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJS, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 1528–32
77. Gray RP & Yudkin JS *Int Textbook of Diabetes mellitus*, 1997.
78. Feskens EJ, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Arterioscler and thromb* 1994; 14: 1641-1647.
79. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, Hergenç G. Diabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi Koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29
80. Båvenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U, Hamsten A. Insulin, intact and split proinsulin and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995;92: 1422-1429.
81. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N. Hyperinsulinemia as a Predictor of Coronary Heart Disease Mortality in a Healthy Population: The Paris Prospective Study, 15 Years Follow-up. *Diabetologia*, 34:356-361,1991
82. Maseri A. *Ischemic Heart Disease*. New York:Churchill Living-stone;1995.
83. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J (1985) Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand Suppl* 701:38–52
84. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlsson LO, Svardsudd K, Tibblin G (1992) Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia* 35:766–770

85. Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, Buchanan KD, Oliver MF, Riemersma RA (1992) Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12-year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. *Atherosclerosis* 94:61–69
86. Guida L, Celentano A, Iannuzzi R, et al. Insulin resistance, ventricular mass and function in normoglycaemic hypertensives. *Nurt Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(5): 306-311.
87. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension.* 2004; 44: 127–133.
88. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987; 317: 350–357.
89. Sironi AM, Pingitore A, Ghione S, De Marchi D, Scattini B, Positano V, Muscelli E, Ciociaro D, Lombardi M, Ferrannini E, Gastaldelli A. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):282-8. Epub 2008 Jan 2.
90. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, Rambaldi P, Mansi L, Torella D, Gentile S, Turco S, Torella R, Salvatore T. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jul;36(1):219-26.
91. Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, Salton CJ, Fox CS, Blease SJ, Yeon SB, Manning WJ, O'Donnell CJ. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function : the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 May;3(3):257-63. Epub 2010 Mar 5.
92. Akin F, Turgut S, Dursunoglu D, Turgut G, Karasu U, Gur S. ACE gene polymorphism and cardiac structure in patients with insulin resistance. *Mol Biol Rep.* 2009 Apr;36(4):623-9. Epub 2008 Mar 18.

93. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference correlate to the same degree with insulin-mediated glucose uptake. *Metabolism*. 2005 Oct;54(10):1323-8.
94. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.
95. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338-3342, 2000.

8. EKLER:

EK 1: ETİK KURUL BAŞVURU ONAYI

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION				
BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	"İnsülin direnci ile GATED myokard perfüzyon SPECT sintigrafisinden elde edilen parametrelerin ilişkisi"		
	TITLE OF THE PROJECT	"Relationship between insulin resistance and GATED myocard perfusion SPECT parameters"		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Yrd.Doç.Dr. Melih Engin Erkan		
	DiĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Dr. M. Zeki Yılmaztekin, Dr. Muhammet Aşık		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)			
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2011/194 Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 30/09/2011			
Yrd.Doç.Dr. Melih Engin Erkan sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)				
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	[Signature]
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	[Signature]
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi	—	[Signature]
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---	—	[Signature]