

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp A.B.D. Bşk.
Doç. Dr. Halil KAYA

131957

**MİYOKARDİYAL VİABİLİTENİN-
DEĞERLENDİRİLMESİNDE Tc99m-MİBİ
İNFÜZYON VE Tc99m-MİBİ + KISA SÜRELİ
GİK (GLİKOZ-İNSÜLİN-POTASYUM) İNFÜZYON
ÇALIŞMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**



UZMANLIK TEZİ

131957

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Halil KAYA

Dr. Halil KÖMEK

DİYARBAKIR

2003

TEZ PLANI

- 1. ÖNSÖZ**
- 2. GİRİŞ VE AMAÇ**
- 3. GENEL BİLGİLER**
- 4. MATERYAL METOD**
- 5. BULGULAR**
- 6. TARTIŞMA**
- 7. ÖZET**
 - a) Türkçe özet**
 - b) İngilizce özet**
- 8. KAYNAKLAR**



1.ÖNSÖZ:

Myokardial viabilitenin varlığı revaskülarizasyona gidecek olan vakalara karar verilmesinde kritik bir olaydır. Bu konuyla ilgili tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde çalışmalar devam etmektedir.

Nükleer tıpta ,myokardial viabilienin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır.Bu çalışma ile myokardial viabilitenin değerlendirilmesinde önceki prosedürlere katkı sağlayacağı inancındayız..

Gerek tez çalışmalarım gerekse eğitim hayatım boyunca bilgilerine başvurduğum ve sürekli desteğini eksik etmeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanım sayın Doç. Dr. Halil KAYA'ya. Teşekkür ederim.

Sayın Yrd.Doç.Dr Tansel A. BALCI' ya ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Yrd.Doç Dr.Serpil ERDOĞAN , Uzm. Dr. Zuhal AYTUĞ , Arş.Gör. Sevim ÇERÇİ ve diğer mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



2.GİRİŞ- AMAÇ:

Koroner arter hastalığı olan vakalarda bölgesel duvar hareket bozukluğunun nedeni infark tan çok hibernasyona bağlı olabilir. Hibernasyon kronik olarak azalmış kan akımına cevap olarak gelişen metabolik downregülasyon dur. Hibernasyon, 1980 lerden sonra nitrogliserin verildikten sonra oksijen ihtiyacını azaltarak akinetik sol ventrikül segmentlerinin normale dönmesi ile popülerite kazanmıştır.

Amerikada her yıl 601000 PTCA, 571000 by Pass ve 2184 kardiyak transplantasyon yapılmaktadır(1). Cerrahi mortalite By pass için normal ventriküler fonksiyona sahip hastalarda %1-2 iken istirahatte şiddetli sol ventriküler disfonksiyona sahip hastalardaby pass cerrahisinden sonra ki 30 gün içerisinde mortalite oranı %20 ye kadar yükselmektedir (2) . Bundan dolayı revaskülarizasyona gidecek hastalarda viabl myokardiumun gösterilmesi son derece önemlidir. İlk defa 1975 yılında revaskülarizasyon sonrası sol ventrikülün akinetik segmentlerinde düzelme olduğu görülmüştür.

Myokardial viabilitenin gösterilmesinde en güvenilir yöntem PET ile perfüzyon metabolizma uyumsuzluğunun gösterilmesidir . Ancak PET in her yerde bulunmaması ve pahalı olması nedeniyle nükleer tıpta daha sık olarak Tl-201 kullanılmakta olup, myokardial viabilitenin gösterilmesi için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bunlar reinjeksiyon metodu , nitrat uygulaması, Tl- 201 infüzyonu ve GİK infüzyon protokolleridir. Ancak Tl- 201 in görüntü kalitesinin iyi olmaması ve siklotron ürünü olması nedeniyle sürekli olarak hazır bulundurulamaması, günümüzde gama kameralar için daha ideal ve jeneratör ürünü olan teknesyumla bağlanabilen ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.Ayrıca Dobutaminli ekokardiografi de sıklıkla kullanılan diğer bir yöntemdir.

Biz bu çalışmamızda kronik iskemik segmenter duvar hareket bozukluğu olan vakalarda; T c 99m-MIBI infüzyonu ve Tc99m- MİBİ +kısa süreli GİK infüzyon çalışmalarının sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık

3.GENEL BİLGİLER:

1).KALBİN YAPISI

Ritmik kontraksiyonlar yaparak, kanı pompalayan kalın, içi boş, kas yapısında bir organdır.

Duvarı 3 tabakalıdır:

- 1) Endokardium (en iç tabaka),
- 2) Myokardium (orta kas tabakası),
- 3) Epikardium (dış tabaka)

Endokardium kan ile temas eder, myokardium kontraksiyon yapan tabakadır, epikardium içinde kalbin yerleştiği perikardiumun visseral yaprağıdır. Çoğu araştırmacı endokardiumu damarların intima tabakası ile, myokardı tunika media ve epikardı tunika adventisya ile homolog olarak kabul eder.

Endokardium

Atrium ve ventriküllerin içini döşeyen parlak, ince bir membrandır. Atriumlarda, özellikle sol atriumda kalın, ventriküllerde daha incedir. Bu nedenle atrium içinde beyaz renkte, ventriküllerde ise alttaki kalp kasının rengini aksettirdiğinden kırmızı renkte görülür. Kan damarlarının kalbe girip, çıktığı yerlerde intima tabakası ile devam eder. 3 laminadan yapılmıştır.

- a) Endotel : Yuvarlak ya da poligonal hücreler ile döşelidir.
- b) Subendotelial tabaka : Çoğu yerde incedir. Kolljen ve az miktarda elastik fibril ve düz kas hücreleri bulunan çok yoğun bağ dokusudur.
- c) Subperidokardial tabaka : Endokardiumun en kalın tabakasıdır. Çok sayıda elastik fibril ve değişik sayıda düz kas bantları bulunur. Korda tendinea ve musculus papillariste subendokardial tabaka yoktur.

Subendokardial tabakada sinirler, damarlar ve ventriküllerde impuls iletilen sistemin özelleşmiş kas fibrileri bulunur.

Myokardium

Kalp kası denen, çizgili kastan oluşur. Kalp kası hücreleri 2 gruba ayrılır:

- a) Kontraktil hücreler,
- b) İmpulsu üreten ve ileten hücreler.

Atriumun dış bölümündeki kaslar transvers ya da oblik seyirlidir. Her iki atriumu da dıştan sarar. Atriumun iç bölümündeki kaslar ise her iki atriumda birbirinden bağımsız olarak, dış tabaka kasları ile dik açı yapacak biçimde seyrederek, En içteki kas bantları atriumun aurikula bölümünde bir kabartı yapar (m.Pektinatum). Kaslar dıştan içe doğru giderek yoğunlaşırlar.

Ventriküllerdeki kaslar değişik yönlerde seyrederek birçok tabakalar yaparlar. Erginde kompakt bir kitle oluşturan kas fibrilleri embriyoda süngerimsi bir ağ şeklindedir. Ventrikül boşluğunun duvarında, birçok embriyonik kas fibrilleri az çok tek tek kalmış olarak bulunur. Bu kas fibrilleri kendilerini kuşatan endokartla birlikte TRABEKULA KARNEA olarak isimlendirilir.

Ventrikülde myokard içinde elastik fibriller az miktardadır. Atriumda kas fibrilleri arasında her yerde elastik fibril ağı yer alır. Bu elastiki fibriller epikard ve endokarddaki elastik fibrillerle, ayrıca büyük venlerin duvarındaki elastik fibrille de devam eder.

En içteki kalp kasları kalbin fibröz iskeletine tutunmaktadır.

3).KORONER DOLAŞIM ANATOMİSİ

Kan myokarda, sağ ve sol koroner arterler ve onların dallarından dağılır. Koroner arterlerin küçük dalları, myokarda doğrudan penetre olarak kan akımını sağlar. Sağ ve sol koroner arterler arasında, çok küçük dallar şebeke oluştururlar. Bir majör koroner arter tıkanırsa, bu arterlerin çapları genişleyerek kollateral kanallarla kan akımını sağlar.

Sağ koroner arter (RCA)

RCA, aort kökünde sağ koroner valsava sinüsünden çıkar, sağ atriyoventriküler oluk çevresinden sol ventrikül posterior duvarına doğru seyrederek, Atriyoventriküler olukta ilerlerken konus arter dalı sağ ventrikül çıkış yolundan LAD'ye doğru seyrederek ve LAD tıkanırsa kollateral kan akışını sağlar. Sinüs nod arteri sağ atriumun ve toplumun %50-60'ında sinüs nodunun kanlanmasını sağlar. Akut marjinal dallar ise sağ ventrikülü kanlandırır.

RCA, atriyoventriküler oluktan kalbin posterioruna döndükten sonra, toplumun %85-90'ında posterior descending arteri (PDA) verir. RCA, PDA'yı verirse dominant arter olarak adlandırılır. Bu önemli dal, posterior interventriküler septum ve sol ventrikül (LV) diafragmatik kısmını kanlandırır. PDA dalını verdikten sonra RCA tek veya çok sayıda posterior ventriküler dal şeklinde sonlanır. Bu dallar LV inferior yüzünü kanlandırır. Atriyoventriküler nod arteri sıklıkla RCA'nın distal kısmından kaynaklanan atriyoventriküler demeti kanlandırır.

Sol koroner arter (LCA)

LCA, aort kökündeki sol koroner valsalva sinüsünden çıkar. Başlangıçtaki 1-2 cm'lik kısım left main arter (LMA) sol ana arter olarak adlandırılır. Bu kısa seyirden sonra; LAD, Left anterior decending (sol ön inen dal) ve LCX (left sirkumflex) olmak üzere iki dala ayrılır. LAD, LMA'nın devamında anterior interventrikül olukta kalbin apex çevresinde LAD'ye doğru uzanır. LAD'nin diagonal dalları LV'ün anterolateral yüzü boyunca seyreder. Septal dalları LAD'den sağa doğru ayrılarak müsküler septumu perfore ederler. LAD'nin majör dalları arterden ayrılma sırasıyla; 1.diagonal, 1.septal perforatör ve 2.diagonal dallarıdır. LCX, LCA'dan sağ ve dik açıdan ayrılır ve atriyoventriküler oluktan kalbin sol lateral duvarına doğru seyreder. Bir ya da fazla sayıda olabilen obtus marjinal dalları LCX toplumun %40-45'inde sinus nodu arterini verir. Toplumun %10-15'i gibi az bir kısımda LCX, PDA'yı verir ve sol kalp dominantlığı kazanır(3).

4).KORONER DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ

Koroner arterlere olan kanın akım oranı, myokard ihtiyacına göre belirlenir. Myokardın oksijen tüketiminde majör belirleyicileri; kalp hızı, ventrikül duvar gerilimi ve kontraktilitedir. Koroner kan akımı, miyokardın oksijen gereksinimi arttığında artar, azalınca azalır. Çünkü kalp kası istirahat halinde gelen kan akımındaki bütün oksijeni harcar. Oksijen gereksinimi arttığında bu, yalnızca artan koroner kan akımı ile sağlanır. Myokardın artmış oksijen gereksinimine göre koroner vasküleritenin düzenlenmeye yeteneğine otoregülasyon denir. Koroner kan akışı, daha az oranda otonom sinir sistemi stimülasyonu, dolaşan katekolaminler ve farmakolojik ajanlardan da etkilenir. Koroner arterlerde kan akımını belirleyen iki faktör, sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve akıma karşı olan dirençtir.

1) Koroner yatakta sistemin bir ucunda aort, diğer ucunda ise koroner arterlerin kapiller ve koroner venleri sonrasında koroner sinüs aracılığıyla drene olduğu sağ atrium vardır. Dolayısıyla aort basıncı ile sağ atrium basıncı arasındaki fark koroner perfüzyon basıncını oluşturmaktadır. Sol ventrikülde sistol sırasında artan basınç nedeni ile koroner arterler kompresyona uğramakta ve dolayısıyla sol koroner arterde kan akımı büyük ölçüde (%60) diastolde olmaktadır. Bu nedenle koroner perfüzyon basıncı değerlendirilirken aortun diastolik basıncı esas alınmaktadır. Bazı yazarlar koroner kan akımını belirleyen sistemin diğer ucundaki basıncın sol ventrikül diastolik basıncı olduğunu belirtmektedirler. Bu nedenle koroner perfüzyon basıncı formülünde sağ atriyum basıncı yerine sol ventrikül diastolik basıncı kullanılabilir.

Sağ ventrikülün basınç yükünün az olması nedeniyle hem oksijen tüketimi daha azdır hem de koroner arterdeki kompressif etkisinin anlamlı olmaması nedeniyle kanlanması sistol ve diyastolde hemen hemen eşit oranda olmaktadır. Sağ koroner arterin proximali sağ ventrikülü, distali ise sol ventrikülün inferior duvarını kanlandırmaktadır. Bu nedenle sağ koroner arterin proximalindeki kan akımı sistol ve diyastolde hemen hemen eşit olarak diyastolde olmaktadır. Koroner arterlerdeki rezistans koroner kan akımını kontrol eden en önemli faktördür ve 3 fonksiyonel komponenti vardır: Bazal vistöz rezistans (R1), otoregülatuar rezistans (R2), kompressif rezistans (R3).

R1, yani bazal vizköz rezistans relatif olarak sabittir ve tüm koroner yatağın diyastolde maximum dilatasyonu halinde var olan rezistanstır. R2, koroner kan akımını regülasyonunundan esas sorumlu komponenttir ve kardiak siklus geçmelidir. R3, intramyokardial doku basıncının oluşturduğu rezistanstır. Bu nedenle sistolde ve özellikle de subendokardiumda daha belirgindir. Ancak bu rezistans R2’de büyük oranda kompanse edilir. R2 subendokardiumda daha düşüktür. Transmural kan akımının ayarlanması amacıyla R2 rezistansının azalması, subendokardiumda vazodilatatör rezervin subepikardiuma göre daha az olmasına ve subendokardiumun iskemiye daha duyarlı hale gelmesine neden olur(4).

5).KORONER ARTER HASTALIKLARI

Tanım

Koroner arter hastalığı; koroner ateroskleroz gelişiminin myokardı besleyen kan akımı perfüzyonunu, klinik ve patolojik bulgu verecek kadar azaltmış olduğunu gösteren fizyolojik bir terimdir.

Aterosklerozun etyopatogenezi

Ateroskleroz, erken yaşta hatta çocukluk çağında başlayan orta ve ileri yaşlarda kilinik bulgu veren progresif bir hastalık olup multifaktöriyel bir olaydır. Epidemiyolojik çalışmalar yüksek total plazma kolesterol seviyeleri ile aterosklerotik olay riskinde artışın birlikteliğini göstermiştir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL-Kolesterol) artışının olduğu familial hiperkolesterolemi gibi genetik lipoprotein metabolizma hastalıklarında ateroskleroz riski yüksektir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-Kolesterol) düşüklüğü gibi diğer risk faktörleri plazma lipid ve lipoproteinlerinin düşük olması halinde daha az aterojeniktirler.

Aterosklerozun erken bulgusu olan yağlı çizgiler çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. İlerlemiş lezyonları oluşturan fibröz plakalar ise erişkinlerde erken yaşlarda görülmeye başlar ve yaşın ilerlemesiyle artış gösterir. Düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler için

aterosklerotik lezyonlarda hücre orjininin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Amerikan Kalp Birliği Komitesinin çalışmaları sonucu lezyon sınıflaması ve lezyon progresyon fazları yeniden tanımlanmıştır (5). Bu yaklaşımda lezyonlar klinik tablodaki progresyona göre kategorize edilmişlerdir yağlı çizgiler faz 1 lezyon olarak kabul edilirler. Faz 1 lezyonları; düz kas hücreleri ve makrofajların sayısına, lezyon içindeki lipit miktarlarına göre yağlı çizgiler (Tip I-III) belirlenmiştir. Faz 2 lezyonları (tip IV-Va) daha fibrotik ve stenotik lezyonlardır. Faz 3 ve 4 lezyonları Tip VI, Faz 5 lezyonları Tip Vb-Vc'yi içerirler. Tip Vb ve Vc'yi (faz 5) içeren fibrotik lezyonlar tromboze olup ve akut klinik tablolara neden olabilirler. Tip IV lezyonlar hızla komplike lezyonlar olan, rüptür ve trombüs sonucu myokard infarktüsü veya ani iskemik ölüme götüren tip VI'a progresyon gösterebilir. Faz 3 lezyonlar kollateral dolaşım gelişirken sessizce ve yavaşça faz 4 ve 5'e geçebilirler. Klinik sekel oluşturabilmesi için tutulan arterin intimasında yaygın düz kas hücre proliferasyonunu gerektirir. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar üç temel biyolojik olayın sonucudur: a) İntimal düz kas hücre çoğalması, beraberinde değişik derecede makrofaj ve T lenfosit birikimi b) Prolifere olan düz kas hücrelerinde bol miktarda konnektif doku matriksi; kollajen, elastik lifler, proteoglikan oluşumu c) hücre içi ve konnektif dokuda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri şeklinde lipid birikimi (6). Lezyonlarda lipid ve konnektif doku dağılımı plağın stabilitesini belirlemektedir. Gelişmiş plakalarda lezyonun orta kesiminde genellikle nekroz vardır. I lezyonların çoğunda adventisia vaza vazorumlarında küçük damarların geliştiği görülür. Ateroskleroz sıklıkla damarların dallanma noktaları ve akımının ayrıldığı yerlerde gelişmektedir. Lipoproteinlerin lipid ve apolipoprotein komponentleri için boyama yöntemleri kullanılarak lipid birikiminin bu bölgelerde artış gösterdiği saptanmıştır. Ateroskleroza ait klinik bulgular başlıca orta büyüklükteki musküler arterlerde; koroner, karotis, vertebral ve basiler arterler ile alt extremitelerin iliak ve yüzeyel femoral arterlerinde ortaya çıkar. Aorta ve iliak arterler gibi büyük damarlarda da ateroskleroz olmaktadır, ancak bu durum genellikle anevrizmal dilatasyon ile birliktedir.

6).MYOKARDİAL İSKEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ:

Koroner arterler, hem ateroskleroz gelişimi hem de buna bağlı olarak oluşabilecek klinik durumlar bakımından bazı özellikler arz eder. sağ ve sol koroner arterler epikardial damarlar olup, kalp yüzeyi üzerinde uzanırlar. Bu arterler intramural bölgeye kan akışı için, küçük penetran damarlar halinde myokardiuma girerler. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla epikardial damarların proximal bölgesini tutar. Bu epikardial damarlar arasında ateroskleroze lokalizasyon ve ciddiyeti farklıdır. Ancak aterosklerotik lezyonların kritik olanları vasküler

yatakta fokal olmaya eğilimlidirler. Bu anatomik özellikler, balon angioplasti ve koroner by-pass için uygun ortamı teşkil eder(7). Myokard aerobik metabolizmaya bağlı olduğundan, kanlanması çok önemlidir. Oksijen temini sabit ve sürekli olmalıdır. Bazal durumda bile kalp hemen hemen maksimuma yakın oksijen tüketiminde çalışır. Bundan şu sonuç çıkar; artan oksijen isteği yalnızca artan koroner kan akımı ile temin edilebilir. Normalde kalp, değişik durumlarda metabolik ihtiyacını karşılamak için yeterli kan akım rezervine sahiptir. Koroner oklüzyon meydana gelirse, oksijen ihtiyacını karşılamak mümkün olmaz. Stenotik koroner damarlardaki rezerv akımı araştırmak için, reaktif hiperemik cevap bir metod olarak kullanılabilir. Kan rezervinin bu ölçümü, obstrüktif bir lezyonun belirtilerini değerlendirmek için bir index teşkil eder. Spesifik fizyolojik durumlarda koroner lezyonların durumu myokardın oksijen ihtiyacına bağlıdır.

Myokard normalin üzerinde çalıştığı zamanlarda, daha önce bulgu vermeyen lezyonlar iskemiye neden olup, angina meydana getirebilir. Bu nedenle koroner angiografi aterosklerotik lezyonların fonksiyonel durumu için yeterli bilgi vermemektedir. Dolayısıyla myokardın kanlanmasını gösteren nükleer tıp yöntemleri bu konuda bize yeterli bilgi sağlamaktadır.

7).İSKEMİK VE HİPOKSİK HÜCRE ZEDELENMESİ

Hipokside ilk etkilenen mitokondrial oksidatif fosforilasyonla sağlanan hücrenin aerobik solunumudur. ATP yapımı yavaşlar yada durur ATP kaybı hücrede yaygın olarak bir çok sistemi etkiler. Özellikle potasyumun diffüzyonla dışarı atılımı ve sodyumun hücre içi birikimine yol açacak şekilde NA/K ATPaz aktivitesinin azalmasına yol açar. İyon tutulumuna izoozmotik su birikimi eşlik ederek akut hücresel şişme ortaya çıkar. Hücrede ATP azalınca AMP birikir. AMP fosfofruktokinazı uyarır. Buda aneorobik glikoz ile glikojenden ATP sentezini arttırarak hücreye enerji sağlar. Glikolizis laktik asit ve fosfat türevlerinin hidrolizi ile inorganik fosfatların birikimine yol açar buda hücre içi Ph ı düşürür. Bunu izleyen olgu granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomların ayrılması ve polizomların bozulması ile monozomların oluşmasıdır. Eğer hipoksi sürerse membran geçirgenliği azalır. Sonuçta hücre yüzeyinde yerel şişkinlikler (bleb) oluşur; mitokondriler ve endoplazmik retikulum hafifçe şişer, oksijen verildiğinde tüm bulgular geri döner. Eğer hipoksi devam ederse geri dönüşsüz zedelenme meydana gelir. Ph düşmesi lizozom membranlarında zedelenmeye yol açar; enzimler stoplazmaya geçerek asit hidrolazların aktivasyonu ile hücre bileşenlerinin enzimatik sindirimine , buda RNA ,DNA ve glikojen yitimine sebep olur. Geri dönüşümsüz hücre zedelenmesinde iki mekanizma önemlidir.

Yeniden kanlanmaya rağmen mitokondriyal işlev bozukluğunun geri dönmeyişi ve membran işlevlerinde belirgin bozuklukların gelişimi. Membran zedelenmesi sonucu kalsiyumun yüksek yoğunlukta bulunduğu hücre dışından hücre içine geçtiği görülür. Reperfüzyon yeniden sağlansa bile yoğun kalsiyum alımı olabilir ve kalsiyum mitokondrileri kalıcı olarak harap eder. Hücrel enzimleri inhibe ve proteinleri denatüre eder.

8).MİYOKARD SUBSTRAT METABOLİZMASI

Myokard aerobik bir organdır ve enerji ihtiyacını serbest yağ asitlerinin (SYA) oksidatif fosforilasyonu ile sağlar. Glikoz, enerji kaynağı olarak genellikle iskemi gibi anaerobik koşullar ortaya çıktığında kullanılır. Kalp aynı zamanda glikojen gibi karbonhidratları, laktik asit , piruvat ve çok ağır şartlarda altında amino asitleri de enerji sağlamak için kullanılabilir. Bir yakıt maddesinin myokard tarafından seçimi, büyük ölçüde onun plazma konsantrasyonu ve genel hormonal –ortamına bağlıdır (8-9). Bunlar da diet, fiziksel aktivite, katekolaminlerin plazma konsantrasyonu, insülin ve glikojen tarafından yönetilirler. Açlıkta dolaşan SYA seviyeleri yüksek insülin seviyeleri düşüktür dolayısıyla myokard oksijen tüketiminin %70 ile %80 kadarı SYA'nın oksidasyonundan elde edilir. Buna karşın oral glikoz alımlarına bağlı plazma glikoz seviyesi yükselirken insülin seviyeleri SYA seviyelerini düşürür. Dolayısıyla myokardın seçimi glikoz yönünde değişir. (9) Yorucu fiziksel egzersiz laktatın plazma seviyelerini artırır ve daha sonra yakıt substratı laktat olur. (10-11) Gerçekte, oksijen tüketiminin %60 kadarı laktatın oksidasyonu için kullanılır. Diğer taraftan katekolaminler, SYA düzeyini arttırmak için lipolizi uyarırlar ve böylece kalbin enerji kaynağı SYA yönüne kayar. Glikoz, hücreye kolaylaştırılmış transport yoluyla; insülinin bağımsız-glikoz taşıyıcı GLUT-1 ve insüline-bağımlı glikoz taşıyıcı GLUT-4 ile girer. Heksokinaz reaksiyonu glikozu, G6P'a fosforile eder. Bu bileşikten daha sonra glikojen sentezlenebilir veya alternatif olarak, piruvatın son ürünü olduğu glikolize girer. Eğer laktat dönüştürülürse myokardı terkedebilir veya asetil CoA'ya aktive edilirse, o zaman çoğu yakıt tarafından en son oksidasyon yolu olarak paylaşılan trikarboksilik asit (TCA) siklusuna girer. Eksojen laktat, NAD⁺ yoluyla piruvata dönüştürülebilir. Bu piruvat ise daha sonra tekrar asetil CoA'ya esterifiye olduktan sonra TCA siklusuna girer SYA iki farklı yola da girebilir. Hücreye girdiğinde thiokinaz reaksiyonu yoluyla asetilCoA'ya esterlenir. Bu bileşik daha sonra çoğunlukla gliserit ve fosfolipidlerden oluşan endojen lipid havuzuna girer. Karnitin döngüsü ile içteki mitokondrial membrana ilerler. Uzun zincirli asetil CoA birimleri beta siklusuna katılırlar. TCA siklusunda iki karbonlu birimleri CO₂ ve H₂O'ya metabolize olur TCA siklusunun içinden geçen akım oksidatif fosforilasyon ile ilişkilendirilmiştir. Böylece

hidrojen ve oksijen iyonlarının oluşmasından ortaya çıkan enerji ATP yüksek enerjili fosfat bağları içinde depolanır. Sonuncusu kreatin fosfatın yüksek enerjili fosfat bağına transfer edilerek sitosol içine iletilir. Diğer yüksek enerji üretim alanlarında glikoliz içinde yer alır. Oksijene göre enerji üretimi değişik substratlar arasında farklıdır. Örneğin, 1 mol'lük oksijen için glikoz 6.3, laktat 6 ve SYA 5.76 mol ATP üretir.

9).İSKEMİNİN FİYOPATOLOJİSİ

Koroner oklüzyonu takiben myokard oksijen basıncı, saniyeler içinde sıfıra kadar iner ve hızlı bir şekilde anaerobik metabolizmaya kayma olur. Labil yüksek enerjili fosfat bileşiği ATP ve enerji depo formu kreatin fosfat dakikalar içinde tükenir. Bu metabolik koşullarda makromolekül ve nükleotid sentezi durur. Laktat ve H^+ iyonu birikimi glikolizi gliseraldehit düzeyinde kısıtlar ve oksidatif fosforilasyon ile rejenere edilmediğinden okside NAD()yetersizleşir. Başlangıçta ATP düzeyi düştükçe ADP düzeyi artar ancak kas adenilat siklazı tarafından ADP AMP ye dönüştürülür ve AMP de adenozin deaminaz ile daha ileriye adenozine yıkılır . Adenozinin kendisinde inozin ve purin katabolizmasının diğer ürünlerine dönüşür. Bunların tümü normal hücrel metabolizmanın temel komponenti olan adenin nükleotid gölcüğünü belirgin olarak tüketmektedir. köpek myokardında 40 dakikalık ağır bir iskemiden sonra ATP düzeyinin yaklaşık %10 'a düştüğü bilinmektedir Adenin nükleotid gölcüğünün tükenmesi her ne kadar irreversibl hücrel hasar ile çakışsada mutlaka buna neden olması şart değildir Laktik asit birikimi ve sonuç olarak düşen pH hız kısıtlayıcı bir basamak olan fosfofruktokinazı indükleyerek glikolizisi hızlandırır. Ancak artmış olan anaerobik glikolizis, pH değerini daha da düşürerek zamanla bu enzimin aktivitesini dolayısıyla glikolizi azaltan bir kısır döngüye sebep olur. Koroner arter oklüzyonu sonucunda iskemik bölgedeki ventrikül fonksiyonları dakikalar içerisinde bozulur. Bu ani kontraktıl disfonksiyon yüksek enerjili fosfat bağlarının tükenmesinden önce meydana gelir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, kontraktıl fonksiyonların enerji sunumundan bağımsız bu ilk bozukluk, miyositlerin kalsiyum homeostazisindeki değişikliklerle açıklanmaktadır (12). Koroner perfüzyon basıncındaki düşme ile azalan sarkomer uzunluğu, dolayısıyla Frank-Starling dengesinin bozulması da diğer bir hipotez olarak ileri sürülmektedir. İskeminin ilk dakikaları içinde kreatin fosfat düzeyi ATP'ye göre daha hızlı bir şekilde azalır. Eğer iskemi 10-15 dakika içerisinde geri döndürülürse bütün biyokimyasal patofizyolojik değişiklikler ve ventrikül fonksiyon bozuklukları eski haline dönebilir. Kontraktıl fonksiyonların geriye dönüşü olmayan bir hasarlanma süreci başlar. Bu süreç, reperfüzyon sağlansa bile tam olarak ortadan kaldırılamayabilir (13). Geri dönüşümsüz

hasar, glikojen deplesyonu, diffüz mitokondrial şişme, mitokondrilerde amorf yapıların toplanması, nükleer kromatinin periferik agregasyonu ve sitoplazmik membrandaki küçük çatlaklarla kendini belli eden hücresel sürekliliğin bozulması gibi yapısal değişiklikler ile karakterizedir. İskemi sonucunda gelişen hasarlanmayı geri dönüşümsüz hale getiren faktörler bilinmemektedir. Potansiyel sebepler laktik asit birikimi, belirgin ATP deplesyonu ve net toplam adenin nükleotid kaybı olabilir. Mitokondrilerin kalsiyum ile yüklenmesi ATP üretimini azaltarak geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Nekrozla birlikte hücre içi kalsiyum birikimi bir çok kez gösterilmiş bir durum olmasına rağmen bu olayın primer bir süreç mi yoksa hücre zarı sürekliliğinin bozulması sonucu ortaya çıkan sekonder bir fenomen mi olduğu henüz aydınlatılamamıştır . Myokardial iskemi sırasında aktive olan fosfolipazlar, sarkoplazmik retikulum, hücre zarı hasarlanmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu arada serbest yağ asitleri ve fosfatidil kolin birikimi de sarkoplazmik membran üzerinde ki yıkıcı etkisiyle membran bütünlüğünü bozabilir. Ayrıca bu maddelerin negatif inotropik ve aritmi yapıcı potansiyel etkileri de iyi bilinmektedir.

10).REPERFÜZYON İNJÜRİSİ:

Bir myokard iskemi bölgesinde reperfüzyon sağlandığında , reperfüzyonun kendisi eperfüzyon injurisi adı verilen hücre ölümüne yol açabilir. Buna neden olan mekanizma; iskemi sırasında permeabilite özelliklerinin ciddi şekilde değişikliğe uğradığı ve dolayısıyla plazma membran hasarıdır. Bu durum membran potansiyelini etkileyerek Ca^{++} gibi bileşikler adeta bir sel basması gibi membrandan geçerek hücreye gireceklerdir. Yüksek intraselüler Ca düzeyleri hücre içinde çeşitli enzimleri düzensiz bir biçimde aktiflemek veya inhibe etmek yolu ile büyük bir tahribata yol açarlar .Serbest radikallerin özellikle süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi oksijen metabolitlerinin reperfüzyon hasrında rol oynayabileceği bilinmektedir. Hidroksil radikalleri özellikle reaktiftirler ve bunlar myokardial hücrelerde ve polimorf nüveli lökositlerde oluşabilirler. Lipit peroksidasyonuna , DNA zincirlerinin kopmasına ve proteinlerdeki sülfidril (SH) gruplarının kopmasına neden olurlar

11).Koroner kalp hastalıklarının klinik sınıflandırılması:

- 1) Stabil anjina pektoris (stable angina)
- 2) Anstabil anjina pektoris (unstable angina)
- 3) Myokard infarktüsü
- 4) Kalp yetmezliği
- 5) Aritmiler
- 6) Ani ölümler

A) STABİL ANJİNA PEKTORİS

Koroner dolaşım yetmezliğinin ağrılı ifadesidir. Ağrı prekordiumda, substernal bir lokalizasyon gösterir, sıkışma ve yanma tarzındadır. Myokardın yükü arttıkça koroner kan akımı ona paralel artmadığından myokardial iskemi olur. Bunun nedeni genellikle koroner arterlerin darlığı veya tıkanmasıdır. Koroner arterlerde tıkanma olmadan spazm sonucu veya sağ kalbin basınç artışı, ağır anemiler, egzersiz, koitus, soğuk yemek, emosyonel durumlar, adrenalin, tiroid hormonları vb. gibi faktörler taşikardi yaparak kalbin işini arttıran her koşulda koroner yetmezliğe yol açarlar. Ağrı genellikle 3-15 dakika sürer, genellikle omuza ve sol kolun iç kısmına, sol elin 4.ve 5. Parmaklarına, çeneye doğru bir yayılım gösterir. Ağrı, efora son verilince 2-3 dk. içinde geçer. Fizik muayenede genellikle bir bulgu saptanmaz fakat kriz sırasında solukluk, terleme, geçici olarak atrial veya ventriküler galo, papiller kas disfonksiyonun bağlı apikal üfürüm, pulsus alternans, aritmi, prekordial pulsasyon ve hipertansiyon saptanabilir. (14)

B) ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS

Stabil anjina ile AMI arasındaki klinik süreçtir. Bu hastalarda genellikle multi damar hastalığı vardır. Ciddi organik obstrüktif lezyonlar üzerinde, koroner vazospazm ve/veya trombosit agregasyonu bu iskemik atakların sebebi olabilir. Oksijen sunumu azalmakla beraber myokard nekrozu gelişmemiştir. Kardiak enzim ve EKG değişiklikleri bulunmaz. Myokardın kanlanması istirahat halindeyken yetmeyecek şekilde geçici bir süre azalır. Anginal atakların sıklığı ve şiddeti belirgin şekilde artar. Semptomların şiddeti ve sıklığı her koşulda rahatsızlık vericidir. Ağrı günler geçtikçe daha da sıklaşır, hastanın durumu kötüleşir. Nitratlar ağrıyı hafifletir.

C) AKUT MYOKARD İNFAKTÜSÜ

1.Etyoloji:

A) Koroner Arterlerin Ateroskleroza:

Akut myokard infarktüsü (AMI) etiolojisinde hemen daima koroner arter lümenini daraltan ya da daraltmayan aterosklerotik bir plak mevcuttur. En sık sebep (%90) bu plakta rüptür, çatlak ya da ülserasyon sonucu lümeni tamamen tıkayan akut trombüs gelişimidir. Diğer sebepler ise koroner arter spazmı, geçici trombosit agregasyonu ve aterosklerotik plağın progresyonudur.

B) Nonaterosklerotik Nedenler:

Oldukça nadir olsa da bazen ateroskleroz dışında bazı patolojik olaylar koroner arterleri de etkileyerek AMI'ne yol açabilir. Örneğin koroner artere emboli olması akut oklüzyona yol açabilir. Emboli kaynağı infektif endokarditteki bir vejetasyon, ventrikül içindeki ya da prostetik bir kapaktaki trombüs olabileceği gibi, kalp ameliyatı sırasında yanlışlıkla kaçan hava veya kapakların manipülasyonu sonucu kalkan parçacıkları olabilir. Emboli sıklıkla sol ön inen arteri daha az oranda da distal epikardial ve intramural dalları tutar. Göğüs duvarı travmasına sekonder olarak koroner arterlerde insitu trombüs oluşabilir. Yine oral kontraseptifler trombojenik eğilim artırarak kadınlarda AMI'ne yol açabilirler. Bazı inflamatuvar hastalıklar koroner arter daralmasına yol açabilir. Bazı epidemiyolojik veriler, viral infeksiyonların nadiren AMI'ne neden olduğunu telkin etmektedir. Sifilitik aortitis bir veya her iki koroner ostiumda daralma ve oklüzyon oluşturabilir. Takayasu arteriti nadiren koroner arter obstrüksiyonuna neden olabilir. Nekrotizan arteritis, poliarteritis nodosa, mukokütanöz lenf nodu sendromu (Kawasaki hastalığı), SLE, ve dev hücreli arteritis koroner oklüzyona neden olabilir. Amiloidozis, Hurler sendromu, psödoksantoma elastikum, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve homosistinüri koroner arter tutulmasına bağlı AMI oluşturabilir. Gençlerde kokain kullanıma bağlı AMI sıklığı artmaktadır. Kokain normal koroner arterleri olanda da spazma neden olabilmektedir.

2.AMI'NÜN SEMPTOMLARI

AMI öncesi hastaların bir kısmında hiçbir semptom gözlenmezken bazı hastalarda angina mevcuttur. Koroner arter hastalığı olduğu bilinen kişilerde, istirahatte ya da eskiye oranla küçük eforla ortaya çıkan ve daha uzun süren ağrıların başlaması AMI'a öncülük eder. Ağrı değişken olabilmekle beraber çoğu zaman şiddetlidir ve saatlerce devam eder. Genelde baskı tarzında, ezici-boğucu bir ağrıdır. Sıklıkla retrosternal yerleşimlidir. Bu ağrı dinlenerek veya nitratla geçmez. Ağrıya %50 vakada bulantı-kusma eşlik eder. Bunun nedeni olarak vagal reflex aktivasyonu ya da sol ventrikülde bulunan reseptörlerin stimülasyonu olduğu

düşünülmektedir. İleri derecede halsizlik, yorgunluk soğuk terleme, çarpıntı ve ölümün yaklaştığı hissi ağrıya eşlik eden semptomlardır. Tüm nonfatal myokard infarktüslerinin %20-60'ının hasta tarafından farkedilmeden geçirildiği, daha sonraki dönemlerde çekilen EKG ile tesadüfen tanı konulduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda AMI'nün atipik bulgularla ortaya çıkabileceği bilinmektedir.

MI'da ayırıcı tanı şu yöntemlerle yapılmalıdır; tipik karakteristik klinik tablo, spesifik EKG değişiklikleri, serum enzim seviyelerinin yükselmesi, nükleer kardiyak incelemeler, ekokardiografik incelemeler.

3.PATOLOJİSİ:

Akut myokard infarktüsü (AMI) patolojik anlamda 'uzamış miyokard iskemi sonucu oluşan kardiyak miyosit kaybı' olarak tanımlanır. Uzamış myokard iskemisinin nedeni hemen daima koroner arterdeki aterosklerotik plaktaki bir plağın yırtılması ve üzerinden gelişen koroner trombüsün lümeni tıkamasıdır. Aterosklerotik plağın doğal seyrinde lipitten zengin bölgelerde çatlamlar oluşur, plak içeriği kanla temas eder, trombosit ve trombin aktivasyonu ve sonrasında akut oklüzyonlar görülür. Oklüzyona neden olan trombüs kan dolaşımını durdurarak oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengeyi bozar. Sonuçta meydana gelen myokard iskemisi, yeterince uzun sürürse hücre ölümü ile sonuçlanır.

Myokard Hasarı

Genel olarak AMI klinik ve morfolojik karakterlerine göre "transmural" veya "nontransmural" olmak üzere ikiye ayrılır. Transmural infarktüste myokard kalınlığının tamamına yakını nekroza uğrarken nontransmural myokard infarktüsünde myokardın 1/3 ile 1/2'si (endokarttan epikarda doğru) iskemik nekroza uğrar. İnfarktüs hemen daima subendokardial bölgeden başladığı için nontransmural infarktüsler "subendokardial infarktüs" olarak ta adlandırılabilirler.

Sol ön inen koroner arterin (LAD) tıkanmasıyla oluşan infarktüs sol ventrikülün apikal ve anterior bölgelerinde, interventriküler septumda, anterolateral duvardaki papiller kaslarda ve sol ventrikülün apikal ve duvarında gelişir. Sirkumflex (CX) artere bağlı infarktüsler sol ventrikülün inferoposterior duvarını tutar. Sağ koroner arter (RCA) tıkanmalarında sol ventrikülün inferoposterior duvarında, interventriküler septumun inferior kısmında, posteromedial papiller kaslarda ve ayrıca sağ ventrikülde infarktüse yol açar.

Myokard infarktüsü patolojik olarak 3 farklı dönemde ele alınabilir.

- 1) Akut MI: 6. Saat ile 7. Gün arasındaki dönemdir. Mikroskopide polimorfonükleer (PMN) lökositler hakimdir.
- 2) İyileşmekte olan MI: 7-28 gün arası dönemdir. Bu dönemde PMN lökositler yoktur, mononükleer hücreler ve fibroblastlar sahneye hakimdir.
- 3) İyileşmiş MI: 29 günden sonraki hücre infiltrasyonunun tamamen ortadan kalktığı dönemdir. Bunun yerini skar dokusu almıştır. Genellikle 5-6 hafta ya da daha fazla devam eder.

4.MI SONRASI MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER:

I) Sol Ventrikül Fonksiyonları

A- Sistolik Fonksiyonlar

Koroner antegrad akımın azalmasıyla miyokardiyum kasılma fonksiyonunu kaybeder. Dört türlü kontraktıl fonksion bozukluğu gelişebilir:

- a) Dissenkroni: İskemi bölgesindeki miyokardın komşu bölgelerle kasılma ahenginin bozulması,
- b) Hipokinezi : Kısılma yeteneğinde azalma,
- c) Akinezi: Kısılma fonksiyonunun tam kaybı,
- d) Diskinezi : İskemi bilgesinde sistolik paradoks genişleme

AMI geçiren hastaların bir kısmında infarkt olmayan bölgelerde de miyokard fonksiyonlarında bozulma olabilir. İnfarkt alanının dışındaki fonksiyon bozukluğu (uzak iskemi=, sıklıkla o bölgenin tıkanan damardan daha önceden almış olduğu kollateral kan akımının bozulması sonucudur. Ya da çok damar hastalığı mevcudiyetinde azalan sol ventrikül performansının uzak bölge koroner kan akımında da azalmaya yol açması sonucu iledir. Eğer yeterli miyokard dokusu hasara uğrayacak olursa sol ventrikül pompa fonksiyonları azalmaya başlar ve kardiyak debi, atım volümü, kan basıncı ve pozitif zirve azalır, sol ventrikül sistol sonu volümü artar. Sistol sonu volümündek artış oranı AMI'de mortalitenin en güçlü belirleyicilerinden biridir. Paradoks sistolik ekspansiyon sol ventrikül atım volümünü daha da düşüren bir etkindir. Anjiografik olarak tespit edilmiş miyokard dokusu kaybı %8 civarında ise en erken diyastolik fonksiyonlarda bozukluk meydana gelir. Doku kaybı %15'e ulaştığında ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve sol ventrikül diyastol sonu hacim ve basıncında artma meydana gelir. Sol ventrikül yetersizliği semptom ve bulgularının gelişmesi, anormal fonksiyonlu bölgelerin sayısının (segmentlerin) artmasıyla yakın korelasyon gösterir. Anormal kontraktıl özellik gösteren segment oranı ya da infarktüsli saha

oranı %25'e ulaştığında klinik kalp yetersizliği gelişir. Myokard doku kaybının %40 ve daha fazla olması kardiyojenik şokla sonuçlanır.

Koroner oklüzyonun ortaya çıkardığı sonuçlar büyük oranda oklüzyonun derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Koroner kan akımındaki azalma klinikte, geçici myokard iskemisi, myokardial stunning, myokardial hibernasyon, nekroz veya reperfüzyon hasarı şeklinde olabilir.

Bölgesel myokard kanlanmasının azalma derecesi ile bölgesel sistolik myokard fonksiyonları arasında sıkı bir ilişki vardır. Myokard kanlanmasında %80 düzeyinde ani bir azalma ventriküler duvar kalınlaşmasının tamamen azalmasına (akinezi) yol açabilir. Eğer perfüzyon %90' ve daha fazla azalacak olursa diskinezi meydana gelir. Koroner arterin 20 dakika veya daha uzun süreli total oklüzyonu miyokartta nekrozla sonuçlanır (15). Koroner oklüzyonu sonucunda infarktüs, kanlanma sahasının aniden ve tamamen nekrozu şeklinde ortaya çıkmaz. İnfarktüs, subendokardium bölgesinden başlayarak zamanla epikardiuma doğru dalgalar halinde yayılır. Nekroz sonucu oluşan kontraktıl bozukluk ise geri dönüşümsüz bir durumdur. Bu iki uç durum arasında da bazı patojizyolojik süreçler oluşabilmektedir. Anstabil anjina pektoris, koroner kan akımında 15-20 dakika süreli azalmalar hızla bölgesel sistolik fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bu, anstabil anjina pektoris için geçici bir durumdur. Perfüzyonun düzelmesiyle myokard nekrozu önlenir. Ancak her zaman için bölgesel duvar hareketleri aynı hızla normale dönmeyebilir. Bu duruma "myokardial stunning" veya "postiskemik myokardial disfonksiyon" adı verilir. Myokardial stunning, anstabil angina pektoris veya hızlı reperfüzyonun sağlandığı myokard infarktüsü gibi iskeminin geçici olduğu her durumda ortaya çıkabilir. Duvar hareketlerinin geriye dönmesi saatler veya günler alabilir. Koroner kan akımının normal düzeyin %30-40 altına düşmesi, bu bölgede canlılığını koruyan ancak kontraktıl fonksiyonlarını yapamayan myokard dokusu oluşmasına yol açabilir. Koroner kan akımında bu türden kronik azalmalar olduğu zaman gelişen, kontraktıl olmayan ancak canlılığını koruyan myokard dokusuna "myokardial hibernasyon" adı verilir. Görüldüğü gibi hibernasyonda bir çeşit post-iskemik disfonksiyondur, ancak farkı koroner arterin tıkalı olmasıdır.

12).MYOKARDİAL HİBERNASYON:

Son çeyrek yüzyılda son ventrikül disfonksiyonunun büyük bir nedeninin aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olduğu ortaya konmuştur. İrreversibl vasküler yetersizlik sonucu olan myokard infarktüsü veya reversibl iskemi den dolayı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Terim olarak myokardial hibernasyon 1980 li yılların ortalarında ateromatoz plağa bağlı daralmış koroner arterlilerde, istirahat halinde azalmış ventriküler fonksiyon için

kullanılmıştır . Hibernasyon kronik koroner akım yetmezliği olanlarda görülür. Sürekli myokardial hipoperfüzyona bağlı olarak myokardial koruyucu mekanizmalarla myocardial kontraktilite azaltılabilir ve myokardial nekrozis görülmeyebilir. Koroner revaskülarizasyonun terapötik değeri , myocardial kontraktilitenin parsiyel veya total olarak geri dönmesi ne bağlıdır. 1970 li yılların başlarından bu yana myokardial duvar hareket bozukluğu ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki bilinmektedir.(16) Bölgesel duvar hareket bozukluğunun revaskülarizasyon sonrası düzeltildiği bildirilmiştir.(17) Sol ventrikül duvar hareket bozukluğu veya yokluğu ilk olarak 1974 yılında bildirilmiştir(18) 1978 yılında kronik asinerjili ve koroner arter hastalıklı kişilerde epinefrin infüzyonu sonrası düzelme olduğu gösterilmiştir.(19) İskemik non infarkte myokardium, fonksiyonel hiberne olarak değerlendirilmiştir.(20) Bu terim azalmış myokardial perfüzyona cevap olarak gelişmiş, perfüzyon kontraksiyon uyumunu vurgular.

Klasik hibernasyonda genellikle taşikardi esnasında azalmış kan akımı görülür. Azalmış kan akımı ve azalmış oksijen kullanımı altında hiberne dokuda ki gerçek iskemi değildir. Azalmış perfüzyon derecesi ile hibernasyonun oluşumu arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır.(19) Kontrol grubuna göre koroner kan akımı 70 dakika boyunca %10 azaltıldığı zaman riskli alanların sadece %6,6 sında infarkt görülürken ; %90 oklüzyon yapılan modelde %8 infarkt, geri kalan alanlarda ise hibernasyon saptanmıştır() Nadir olarak hayvan çalışmalarında düşük kan akımında hibernasyon oluşumunda azalma gözlenirken ; kan akımının normalin %70-80i olduğu durumlar da dahi PET ile yapılan çalışmalarda hibernasyon gözlenmiştir. Bu durum hayvanlarda ve insanlarda hibernasyon oluşumunun da farklı mekanizmaların etkili olabileceğini göstermiştir. Hiberne myokardda myositler nonkontraktıl durumda stabil olup , histopatolojik olarak da dediferansiasyon görülür. Kardiomyositlerdeki myoflamentler embrionik dönemdeki gibi aktin hakimiyeti kazanmıştır .

A) Klinik Bulgular:

Hiberne myokardium sistolik ve/ veya diastolik disfonksiyonla karakterizedir . Ancak diastolik myokardial kalınlık genellikle normaldir. Anjina olmayabilir ancak artmış sol ventriküler diastolik basıncına bağlı olarak dispne görülebilir Hiberne myokardiumlu hastalarda yapılan çalışmada sintigrafide hibernasyon tesbit edildikten sonra 60 gün içerisinde revaskülarizasyon yapılmayan hastalarda 12 ay içerisinde 37 ölüm ve 17 ölümcül olmayan ağır myokard infarktüsü izlenmiştir.(20) başka bir çalışmada şiddetli koroner arter hastalığı ve EF>%35 olan 46 hastada hibernasyon tanısı konduktan 35 gün içinde revaskülarize

edildikleri zaman sıfır mortalite görülmüştür. Revaskularizasyonda geç kalındığı zaman %17 mortalite oranı saptanmıştır.(21)

B) Myokardial hibernasyonun patolojisi:

myokardial hibernasyonun morfolojik bulgusu farklı şekillerde klasifiye edilmiştir. İnsan çalışmalarında ve hayvan modellerinden elde edilen bulgular geniş bir şekilde değerlendirildiğinde :

İnsanlarda myokard hücreleri yaklaşık olarak %60 oksijen tükettikleri zaman bile kontraktıl fonksiyonlarını devam ettirebilirler. Ancak myositler azalmış kan akımı sonucunda oluşan enerji azlığı , perfüzyon azlığı ve iskemik zedelenmeye hassastırlar ve Myokard içerisinde ki ilerleyici bölgesel bu değişiklikler birkaç dakika içerisinde kinetik ve hipokinetik segmentten diskinetik segmente kadar ilerleyebilir. Oysa hiberne myositlerde; kronik vasküler yetmezlikte farklı düzenleyici mekanizmalarla viabilite korunmuş olarak izlenebilir.. Myokardial hibernasyon; stabil ve anstabil anjina, akut myokard infarktusu, kronik kalp yetmezliği, LV disfonksiyonu ve sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklanması gibi klinik durumlarda görülebilir(21). Işık mikroskobu ile değerlendirildiğinde : subendokardial zon subepikardiyal zona göre daha sık tutlur. Primer olay kontraktıl elemanların azalmasıdır. Bunun sonucu olarak myosit morfolojisi değişir ; normalden atrofiye ve hipertrofiye kadar bir aralıkta myosit morfolojisi değişim gösterebilir. Artmış stoplazmik glukojen akümülyasyonu PAS boyası ile gösterilmiştir. İnterstisiyal aralıkta ise kollajen fibrozis artmış olarak izlenir. Ayrıca interstisiumda değişik sayıda fibroblast makrofaj ve artmış miktarda elastik fiberler bulunur Ultrasutrüktürel olarak değerlendirildiğinde özellikle perinükleer myoflamentlerin kaybolduğu ve bunların yerini glikojen agregatlarının aldığı görülür. Mitokondri sayısı artmış olup şekil ve boyutları değişmiş olarak izlenir.Desmin, tubulin ve vinculin gibi İskeletal proteinler disorganizedirler. Çeşitli nuklear değişimlerde görülür.(22) Önemli olarak mikrovasküler alandaki endotelial şişlik gibi iskemik değişiklikler yoktur Son zamanlarda immunohistokimyasal yöntemlerle fibronektinin sitoplazmik akümülyasyonuna bakılmaktadır iskemik veya nekrotik myositlerde fibronektin bulunmaz, transforming growth faktör hiberne hücrelerde bulunurken nekrotik hücrelerde bulunmaz. İn vivo köpek modelinde 5 saat boyunca koroner kan akımı % 50 ye düşürülen köpeklerde; kontraktıl fonksiyonların 1 hafta sonra geri döndüğü gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki myosit hasarının derecesi iskeminin süresine göre değişmektedir. Az sayıda araştırmacı apoptozis ile hibernasyon arasında ilişki saptamışlar(23). Porcine modelde kronik koroner yetmezliğe bağlı olarak, bölgesel myosit

kaybının apoptozis yoluyla olduğu görölmüştür.(24) Ancak farklı hayvan çalışmalarında hibernasyonda apoptozis görölme sıklığı %1-9 arasında değişmektedir;(26) Bundan dolayı apoptozis ile hibernasyon arasındaki ilişki tam açıklanamamıştır.

Nitrik oksit (NO) hibernasyonda rol oynayabilir, hem koruyucu özellikleri hem de yıkıcı etkileri olan nitrik oksit myositlerde apoptozise yol açabilir.()

14).MYOKARDİAL STUNNED:

Myokard perfüzyonunun en az iki dakika en fazla 15-20 dakika kadar azalması ve reperfüzyonunu takiben geçici olarak myokard fonksiyonlarının bozulması sonucu . fonksiyonların geriye dönmesi bazen 14-48 saate kadar uzayabilir. Bu duruma “myokardial stunning” adı verilir. Myokard fonksiyonlarının geriye dönüş süresi iskeminin yaygınlığı, şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Myokardial stunning’de hücre içi ATP ve kreatinfosfat düzeyinin önemli oranda azalması söz konusudur. Kan akımının sağlanmasıyla kreatinfosfat düzeyi kısmen normale dönse de ATP seviyesinin normale dönmesi uzun zaman alabilir. Ancak, myokardial stunningden sorumlu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Önerilen diğer mekanizmalar; sarkoplazmik retikulum, ATP’az aktivitesi ve kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerdir. Geçici iskemi ve sonrasında sağlanan reperfüzyon, myokardda bazı genetik modülasyonlara yol açar. Kontraktil fonksiyonların geri dönüşündeki gecikme, muhtemelen iskemi sonucu hasarlanmış kontraktil elemanların tamirinin yavaş gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır. Reperfüzyonu takiben myokard dokusunda hızlı azalan serbest oksijen radikalleri de myokardial stunning gelişmesinde rol oynuyor olabilir. Serbest oksijen radikallerinin stunning’deki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen bu ajanların etkisiyle membran lipidleri ve intrasellüler organellerin oksidasyonları ve bu etkilerin tamirinin uzun sürmesi, olası mekanizmalar arasındaki en güçlü olanıdır. Myokardial stunning, myokardın geçici uzamış postiskemik kontraktil disfonksiyonudur. Normal veya normale yakın kan akımı vardır ve irreversibl iskemik injury yoktur. Klinik durum kan akımı yetersizliğinin süresine ve şiddetine göre bir hafta içerisinde düzelebilir. Kontraktil fonksiyon ve kan akımı arasındaki ilişki hibernasyona benzemez stunning te normalize kan akımı azalmış kontraktilite vardır.

15).MYKOARDIAL VIABİLİTENİN GÖSTERİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER:

PET,SPECT.dobutamin ekokardiografi,MRI,

A)Ventriküler fonksiyon ölçümü: Disfonksiyonel sol ventrikül segmenti için azalmış diastolik duvar kalınlığı skar dokusu için belirteçdir. Diğer yandan viabl myokardiumda olduğu gibi hipokinetik ve diskinetik segmentlerde diastolik duvar kalınlığı korunmuş olabilir. Bu kritere bağlı olarak hibernasyonun saptanmasında çeşitli imaj teknikleri kullanılmıştır. Kontraktıl rezerv; situmulusa cevap olarak segmentin performansının artmasıdır. Sempatik situmulus sonrası normal dokuda cevap fazla izlenirken hiberne dokuda azalmış; skarda ise herhangi bir değişiklik izlenmez. $EF < \%25$ ve inotropik ajan sonrası kontraktıl rezervde $\%10$ dan daha az düzelme görülen hastalarda uzun dönemde ventrikül fonksiyonları bozulmuş olarak izlenmiş olup bu hastalarda kontraktıl rezervi normal hastalardan daha yüksek mortalite görülmüştür.(25) Dobutamim ile genellikle düşük dozlarda düzelme görüldüğü halde, şiddetli perfüzyon bozukluğunda, iskemiye artırır ve düzelmeyi engeller.

B) Radionüklid imaj:Viabl dokunun saptanmasında şu metodlar kullanılabilir: 1 metabolik aktivite 2: myokardial perfüzyon veya sempatik situmulasyon ile ventriküler fonksiyonun ölçülmesidir.

1.THALİUM_201:

Tl-201 K + analogu olup hücreye Na/K ATP az ile girdiğinden ATP az bulundurmeyen canlı hücrelerde tutulmaz. Bununla birlikte glukoz ve insülin talyumun membran pompası ile hücre içine geçişini kolaylaştırır. çekim öncesi glukoz verilmesi talyumun hücre içi konsantrasyonunu artırır.

2. PET:

Myokardial oksidatif metabolizma C11 palmitat la yapılan PET çalışmaları ile gösterilebilir. C11 asetat direkt olarak sitrik asit siklusuna girer ve bu yöntemler revaskularizasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonlarındaki düzelmeyi önceden gösterebilir. Ancak önemsenmeyecek kadar küçük bir viabl myokardium aneorobik olarak yaşayabilir dolayısıyla bu küçük alan C11 asetat ve palmitat ile gösterilemeyebilir (27). Myokardial glukoz metabolizması, [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ile gösterilebilmektedir. FDG aktif transport la myokardial hücre içerisine girer ve hekzokinaz ile fosforile edilir. Ancak daha ileri metabolize

edilmeyebilir. Çeşitli faktörler myokardial FDG tutulumunu etkilemekte olup bunlar; süre, myokardial iskemi, alternatif substratların farklı konsantrasyonları, insülin seviyeleri myokarddaki FDG uptake'ni etkiler. Myokardial glukoz uptake'ni açlık durumunda normal perfüze kalpte ciddi heterojenite gösterebilir. Açlık durumunda septum da sağlıklı bireylerde hipoperfüzyon gözlenmiştir. Bunun izahı bilinmemektedir. Ayrıca FDG uptake'ni insülin infüzyonu ve oral glukoz sonrası artmış olarak izlenebilir.

Acipimox gibi nikotinik asit deriveleri dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltarak myokardın glukoz kullanımını arttırmaktadır. Diabetli hastalarda insülin kesilmesi ile FDG uptake artmış olarak izlenmiştir.(17)

Rb 82 ve N13 gibi PET perfüzyon ajanları da myokardial viabilitenin saptanmasında kullanılmaktadır.

A) PET Prosedürü:

PET ile myokardial viabilite çalışmaları sıklıkla oral glukoz veya intravenöz regular insülinle birlikte yapılır. 60-90 g glukoz jel oral verilir. Myokardial uptake artırılması için radiofarmasötik verilmeden 15 dakika önce oral glukoz verilir ve 30 dakika sonra 2-3 unite regular insülin IV verilir. Diabetik hastalardaki ana problem insülin rezistansı nedeniyle dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri ve glukozun; FDG uptake'ni kompetitif olarak inhibe etmesidir. Diabetik hastalarda hiperglisemi önlemek amacıyla 12 saat öncesinden açlık önerilir. İmajlar genellikle radiofarmasötik injeksiyonundan 45-60 dakika sonra alınır 1 dakika boyunca glukoz uptake'ni ile ilgili bulgular saptanır . Eğer 3 damar hastalığı , geniş myokardial fibrozis veya hiperglisemi gibi bir durum varsa bu süre uzayabilir. Emisyon imajları için tipik olarak 15-20 dakika gereklidir.

İskemik myokardiumda azalmış kan akımı ve artmış FDG tutulumu izlenirken skar dokusunda ise hem kan akımı hem de FDG tutulumu izlenmez. Normal perfüze myokardiumda ise kan akımı normal, FDG uptake'ni rölatif olarak azalmıştır; bunun nedeni yağ asitlerinin kullanımıdır. FDG PET ve FDG SPECT imajları karşılaştırıldığında PET de inferior ve septumda artmış aktivite tutulumu görülmektedir .

Viabilitenin değerlendirilmesinde PET, teknesyum ajanlarından ve dobutamin infüzyonlu stres ekokardiografiden daha üstündür. EKO da non viabl olan alanlarda FDG de artmış uptake izlenmiştir. Bir çalışmada Eko ile duvar hareketi görülen hastaların %97 sinde PET ile viabilite izlenmiştir(28) Başka bir çalışmada PET ile viabilite izlenen vakaların sadece %29-57 sinde dobutamin eko ile duvar hareketinin düzeldiği görülmüştür.

FDG PET, myokardial viabilitenin değerlendirilmesinde Rb82 ,N13 gibi PET perfüzyon ajanlarından dah iyi sonuçlar verir .PET pahalı bir yöntem olduğu için ilk önce SPECT yapılmalıdır ancak istirahatte şiddetli perfüzyon defekti olduğunda, çoklu damar hastalığı, myokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği varsa direkt olarak PET kullanılmalıdır. FDG PET ve FDG SPECT anterior ve lateral duvar değerlendirilirken benzer sonuçlar vermesine karşın FDG SPECT te atenuasyona bağlı olarak septum ve inferior duvar da daha az doğru sonuç verir.

C) 2D (Two dimension) Ekokardiografi

Koroner kalp hastalığı olanlarda ekokardiografinin öncelikli uygulaması myokardial iskeminin ve/veya infarktüsün; LV yapısı ve fonksiyonu üzerine olan etkilerinin belirlenmesi üzerine inşa edilmiştir. Koroner akımının azalması veya oksijen ihtiyacının oksijen sunumunu aşması, etkilenen myokardda sistolik kalınlaşma ve kısalmanın hızlı bir şekilde bozulmasına yol açar. Eğer akım tekrar sağlanmaz ve transmural infarktüs meydana gelirse, etkilenmiş olan myokard akinetik veya diskinetik duruma dönüşebilir ve sonuçta incelikli fibrotik bir hal alır. Myokard iskemisinin ekokardiografi ile belirlenmesi ilk başlarda M-mod ekokardiografi kullanılarak tarif edilmekteydi. M-mod eko geçici çözünürlük ve yüksek derecede hassasiyeti nedeniyle halen de yararlı olmaya devam etmektedir. (28) Ancak günümüzde LV büyüklüğü, duvar kalınlığı, myokardial kalınlaşma ve bölgesel duvar hareketinin incelenmesi öncelikli teknik olmuştur. Ekokardiografi LV duvar segmentlerinin hepsinin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle koroner arter hastalığında standart ekokardiografi ile ilgili yaklaşımlar LV diastolik ve sistolik hacimleri yanında ejeksiyon fraksiyonu hesaplaması için de kullanılabilir.

D) MYOKARDİAL KONTRAST EKOKARDİOGRAFİ:

MCE bölgesel myokard perfüzyonu ve segmental duvar hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılır. İlerlemiş koroner arter hastalıklı kişilerde myokardial perfüzyon artışında kollateral kanallar rol oynar. Bu kanallar konvansiyonel koroner anjiyografi ile görülemezler. MCE de kullanılan kontrast ajanın mikrosirkülasyona geçmesiyle myokardial dokudaki opasifikasyon MCE ile tespit edilebilir. Ancak bu teknik invazif olması nedeniyle sınırlı kullanım bulmuştur. bu konu ile ilgili küçük hasta gruplarında kısıtlı çalışmalar vardır Bir çalışmada Tl 201 E benzer sonuçlar izlenmiştir.

E) MRI:

Asıl olay rest ve stres imalarında duvar kalınlığının ölçülmesidir. Dobutamin stres MRI daha iyi imaj kalitesine sahiptir. Kontrast MRI da verilen kontrast extraselüler aralıkta birikir .İlk geçiş esnasında azalmış tutulum epikardiyal damarların şiddetli stenozuna veya bozulmuş mikrovasküler kanlanmaya bağlı azalmış kan akımından dolayıdır. Geçikmiş artış ise non viable myokardiumda görülebilir. Bu teknik transmural, nontransmural ve subendokardiyal infarktlarda diğer kontrast kullanılan yöntemlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir

1) Magnetic resonance spectroscopy

MR spektroskopisi ile myokardial dokunun kimyasal kompozisyonu analiz edilebilir.P31 ve hidrojen kardiyak enerji kullanımında önemli metabolitlerdir. Özellikle Fosfokreatin ve ATP P31 spektroskopisi ile total kreatin ise proton spektroskopisi ile belirlenebilir. Spatial rezolusyon olarak MRI dan daha sınırlıdır. Kreatin ve ATP metabolitleri hipoperfüze myokardial segmentte azalmış olarak bulunurlar.

16) APOPTOZ VE NEKROZ :

Hücre ölümü apoptozis veya nekrozis gibi iki farklı mekanizma ile olabilir. Nekrozis hücre ölümünün daha sık görülen tipidir. Nekroz İrreversibl olarak membran bütünlüğünün kaybolması , hücre şişmesi ve rüptür, stoplazmik proteinlerin koagulasyon ve denaturasyonu, subseluler organellerin ilişkisizleşmesi ve inflamatuvar cevabı izleyen intraseluler içeriğin ortaya çıkması ile karakterizedir. Nekroz ani şiddetli nonfizyolojik, enerjiden bağımsız bir olaydır. Öte yandan apoptozis enerji gerektiren kontrollü hücre sel intihardır. Apoptozis; hücre küçülmesi, kromatin kondensasyonu ,nuklear piknoz ve fragmentasyon, hücre sel bozulma ve hücre icerisindeki veziküllerin sitoplazma ve DNA yı sindirmesi ile karakterizedir. Apoptotik cisimler komşu hücrelerce fagosit edilmek üzere uzaklaştırılır.

Son zamanlarda hücre ölümünün ve erken myokardial nekrozun görüntülenmesi için Tc 99 m-tetrasiklin ,Tc 99m-PYP , myosine spesifik antibody ve Tc 99 m- glucarate kullanılmaktadır

^{99m}Tc-pyrophosphate bir polifosfat derivativesidir. ilk önce kemik sintigrafisi için kullanılmış olup; nekrotik myokardda nasıl tutulduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı faktörler MI daki akümüasyonu açıklayabilir : azalmış kan akımı veya tah infarktlı bölgeye yeniden kan akımı olduğunda; şiddetli myokardial hasarlı myositdeki yada infarktlı mitokondrideki kalsiyum fosfat birikintilerini hedef alır (29). Maximum PYP uptake infarktan 24-72 saat sonra görülür. Genellikle 6-10 gün sonra nekrozun metabolik stabilizasyonu olduğundan

radiotracer uptaki azalır. PYP uptaki kanlanmanın orta derecede azaldığı alanda maximumdur. PYP sintigrafisi için pirofosfat hazır kiti kullanılır, hazırlanırken oksijenle temas etmemelidir . Çekim enjeksiyondan 3 saat sonra yapılır. Aktivite tutulumu kot tutulumu ile eşit,bakground aktiviteden yüksek ve lokalize kardiak hiperaktivite varsa scan pozitif kabul edilir. özellikle non Q MI larda sensitivitesi değişkendir. Sekonder hiperparatiroidizm , distrofik kalsifikasyon, kardiak amiloidoz, myokardit , myoperikardit, kardiak metastaz, ventriküler anevrizma, elektrik kardioversiyon ve 1 yıl önceden geçirilmiş MI gibi nedenler false pozitif bulgu verebilir. MI dan <24h>7 gün den sonra endike değildir.

¹¹¹In-antimyosin antikorları : Son zamanlarda infarkt sintigrafisinde In111 murin monoklonal antimyosin Fab antikör fragmanları Tc 99 m PYP sintigrafine alternatif olarak kullanılmaktadır. In 111 antimyosin sadece hücre harabiyeti sonrası intraselüler şekil değiştirmiş kardiak myosine bağlanır. Antimyosin küçük molekulağırlığı ile inflamatuvar reaksiyon ve myosit nekrozu sonrası membranlardan girebilir. Fab fragmanının kullanılması için DTPA ile bifonksiyonel şelat yapılması gereklidir. 74 MBq In 111 antimyosin veridikten 48 sat sonra imajlar alınır. Medyum enerjili kolimatör kullanılmalıdır. SPET imajı ile daha küçük lokalize MI lılarda ki sensitivite arttırılır Myokardial hasar yok ise splenik, hepatik, renal ve kemik iliğı tutulumu görülür. Myokardial hasar var ise fokal veya diffüz kardiak uptake görülebilir. Fizyolojik karaciğer uptaki inferior duvar infarktlarının görülmesini engelleyebilir. Myokardial uptake akciğer kalp oranı ile kantitifiye edilebilir. In 111 antimyosin ile akut ve kronik diffüz myokardial hasarda, allogreft rejeksiyonu, doxurobicin e bağı kardiak toksisite, akut myokardit ve çeşitli kardiomyopatiler de de kardiak uptake izlenmiştir. Erken imajlarda artmış blood pool nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

^{99m}Tc-glucarate :Glukarik asit 6 karbonlu dikarboksilik şekerdir. UDP glukozun son metabolitidir ve üriner sistem yoluyla ekskrete edilir. PYP ve antimyosin antikörlerinden önce görüntü verir. Kit içeriğı 12,5 mg d-gkucarik asit ve 0,15 mg kalay klorür içerir. Üzerine taze sağılmış perteknetat eklenir. 900-1110 MBq radiofarmasotik injekte edildikten 2 saat sonra imajlar alınır. Tc 99 m glucarate bozulmuş nükleuslu nekrotik myositlerdeki bozulmuş histonlara bağlanarak infarkte myokardiumda tutulur. Bununla birlikte glucarate'n myokardial uptakeinde şeker transport sistemleri önemli rol oynamaktadır. Non iskemik durumda hücreler serbest yağ asidi kullandığından ihmal edilebilir bir tutulum gösterir. İskemide ise glucarate uptaki olmaz buna karşın nekrozis de kolateral sirkülasyon yada diffüzyon ile infarkte alana geçtiğı düşünölmektedir Tc 99 m glucarate'n iskemi ve yaşlı nekrotik dokuda akümüle olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(30) köpek modelinde

iskemiden sonra oluşan myokardial nekroz da yüksek glucarate uptaki izlenirken . İskemik ve viabl dokularda uptake izlenmemiştir.(30) Nekrotik dokuda glucarate uptaki erken olarak 3 saat sonra ve 48 inci saat te maximum tutlum izlenirken 10. uncu günden sonra uptaki izlenmez. Sadece şiddetli iskemilerde injeksiyondan 1 saat sonra uptake görülebilir. İskemik kalp modellerinde Glucarate tutlumu gözlemlenmemiştir. glucaratei in kan klirensi hızlıdır.T1/2: 36 dakikadır. Glucarate öncelikli olarak nukleer fraksiyonlarda tutulur. Daha az olarak da mitokondrial ve stoplazmik fraksiyonlarda lokalize olur. Hedef bakground oranı oldukça yüksektir. Antimyosin ve glucarete çalışmasında glucarate sadece nekroz da tutulurken antimyosin in hem nekrozda hem de apoptozis de tutulduğu izlenmiştir.(31)

17) APOPTOZİS GÖRÜNTÜLENMESİ :

Apoptozis programlı hücre ölümü demektir ve postnatal maturasyon da önemli rol oynar. Yaşam esnasında geniş olarak yüksek grade AV blok ve bradiaritmilerde görülür. Apoptotik hücreler genellikle hasarlı ve normal myokard hücreleri arasında bulunur. Ancak bazen nekrotik myokardiyositlerle birlikte karışık bir şekilde infarktlı alanın ortasında da bulunabilir. İskemik bölgede azalmış kan akımı ile geniş bir şekilde görülürken reperfüzyon injurisine de bağlı ayrıca end stage kalp yetmezliğinde, post infarkt sol ventrikülün yeniden yapılandırılmasında da görülür

Apoptotik proses total olarak tam bilinmemektedir:

1) Başlangıç fazı : signal iletimi ile ilgili olabilir. Buda a) ölümcül signal ile reseptör etkileşmesi tumor nekrozis faktor (TNF) veya büyüme faktörleri insulin like growth factor1, interlökin 3 (ILGF1,IL3) ve/veya b)mitokondrilerde; iskemi, reperfüzyon, reaktif oksijen ürünleri, Ca⁺, kemoterapotik ajanlar ve DNA hasarı gibi stres ajanlarına karşı cevap olarak sitokrom C salınması. Bu iki mekanizma bağlantılı olabilir.

2) Decision faz: Sistein proteaz ailesinin prokursörlerinin proteolitik aktivasyonudur

.3)Execution faz:: Sitoplazmanın proteolizi ve DNAaz aktivasyonu sonucu DNA fragmentasyonu ve ölümle sonuçlanır.

Plazma membranında fosfotidil serin (PS) ve fosfotidil etanolamin gibi anyonik fosfotidil kolin ve sifingomyelin gibi katyonik fosfolipidler vardır. Fosfotidil serin normalde hücre yüzeyinde bulunmaz. Apoptozisin erken evrelerinde normalde sadece lipid bariyer içerisinde bulunan PS artmış intraselüler Ca⁺ un translokaz ve flopazı da aktive etmesiyle eksprese olur ve hücre yüzeyine çıkarlar. PS nin hücre yüzeyine çıkışı apoptozun erken fazlarında ve DNA degradasyonundan önce görülür. 30-60 dakika sonra apoptotik cisimler fagosit edilir.

AnnexinV hücre membranındaki anionik fosfolipidlere yüksek affinite ile bağlanan 319 aminoasitli endojen intraselüler insan proteinidir. Kalsiyum varlığında reversibl olarak bağlanır. Affinitesi fosfotidil serine, fosfotidil etanolaminden fazladır.

AnnexinV hidrazino nikotin amid (HYNIC) ile bifonksiyonel şelat yapıldığında uptakin 2-3 kat arttığı görülmüştür. Annexin V in her zaman böbreklerde yüksek konsantrasyonu vardır. Renal korteks tarafından tutulur, bunun sebebi renal korteksteki PS nin artmış konsantrasyonu veya düşük molekülk ağırlıklı maddelerin renal tübülüs hücresinde ki nonspesifik uptaki olabilir. KC, dalak, mide, ağız ve timustada tutulabilir. HYNIC ile şelat yapılnca bağırsak ekskreyonu görülmez ve minimal hepatik uptake gözlenir.

18) NİTRAT UYGULAMASI:

Nitratlarla viabilitenin saptanması arasındaki ilişki; 1970 lerde çeşitli gruplar sublingual nitrat verildikten sonra bölgesel sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiğini saptamışlardır. Nitratların etkisi ile ilgili değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Nitratlar Oksijen sunumu ve ihtiyacını pozitif yönde etkiler. Ventrikülün afterload ve preloadını azaltır. Koroner sirkülasyona direkt etkisi, vazodilatasyon, kollateral damarlarla iskemik alanın yeniden kan dağılımına etkisi olarak göstermişlerdir. TI-201 için sublingual nitrat sonrası yapılan reinjeksiyonlarda reversibilenin arttığı izlenmiştir. Ancak Tc 99m ajanlarında sublingual nitratla birlikte rest imajının alınması yeterli olmaktadır ve bütün teknesyum ajanları ile kullanılabilir.

19) MYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ:

A) Giriş-Tarihçe

Radyonüklidlerle kardiolojide ilk uygulama, kan akımı hızının ölçülmesiyle 1927'de başlamıştır. 1948 yılında prinzmetal ve ark. Geiger aletini kullanarak I-131 albumin ile kalbin sağ ve sol transit zamanını ve kardiyo-pulmoner kan volümünü ölçmüşlerdir. 1958 yılında patolojik perikard sıvısının tanısında in-vivo kan havuzu yöntemi bulunmuştur. 1962-1965 yılları arasında myokard perfüzyon sintigrafisi, akut myokard infarktüsü, yağ asitleri ile görüntüleme radyonüklid anjiografi tanımlanmıştır. TI-201'in (Taliu-201) nükleer kardiolojide kullanılabileceği ilk defa 1973 yılında Lobewitz tarafından gösterilmiştir. 1977'de TI/201 ile yapılan myokard sintigrafilerinin (egzersiz ve istirahat) karşılaştırılmasının myokard iskemisi veya infarktının ayırıcı tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir. Myokard perfüzyon sintigrafisi, nükleer kardiolojide en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin uygulanmasında, değişik biyolojik ve fiziksel özellikteki radyoaktif maddeler

(radyofarmasotikler)kullanılır. Kullanılan radyoaktif maddenin özelliklerinin bilinmesi görüntülerin doğru değerlendirilebilmesi için oldukça önemlidir. Halen myokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) en sık kullanılan ajanlardan biri olan TI-201'in Nükleer Kardiyolojide kullanılabilirliğinden sonra bu radyoaktif madde üzerinde çok geniş araştırmalar yapılmıştır. Ancak, TI-201'in fiziksel özelliklerinin gama kamera çalışmaları için ideal olmaması, buna alternatif olarak fiziksel özelliği ideal olan Tc 99m ile işaretli radyoaktif maddelerin geliştirilmesine neden olmuştur. Tc-99m MIBI, Tc-99m Teboroxime, Tc-99m Tetrafosmin ve yeni araştırılmakta olan bazı radyoaktif maddeler bunlar arasındadır. Halen Nükleer Kardiyolojide biyolojik özelliklerine göre katyonik ve nötral ajanlar olmak üzere iki çeşit radyofarmasotik kullanılmaktadır. Katyonik ajanlar arasında TI-201, Tc-99m sestamibi ve Tc-99m Tetrafosmin tercih edilmektedir. Nötral lipofilik ajanlar arasında ise özellikle koroner kan akımının görüntülenmesinde Tc-99m-Teboroxamine ve Tc-99m-BATO bileşikleri kullanılmaktadır.

B) Tc-99m Jenaratörü

İzotonik çözelti içinde oral-intravenöz uygulamalarda aseptik radyofarmasötik hazırlanması için Teknesyum-sodyum çözeltisi sağlayan sistemlerdir. Bir radyonüklid jenaratörü, bir apereyde bulunan ana yavru nüklid çiftinin ayrılmasına ve yavru nüklidin ürünü olarak elde edilmesine imkan veren sistemlerdir. Yavru ürün, ana nüklidin bölünmesiyle devamlı olarak tazelenir ve tekrar tekrar sağılabilir. Perteknetat formunda Tc-99m'i hiçbir kimyasal maddeye bağlamak mümkün değildir. Bağlanmanın oluşabilmesi için Tc-99m'in indirgenmesi gerekir. İndirgenme genellikle SnCl^2 ile gerçekleştirilir. İndirgenmiş Tc-99m çok aktiftir ve şelatların birçoğu ile reaksiyona girer. Nükleer Tıptaki en önemli jeneratör sistemi 99m-Molibden ve 99m-Teknesyum'dur. Sintigrafi çalışmalarında genellikle liyofilize kit olarak sağlanan çeşitli kimyasal bileşiklere bağlanarak tanı amacıyla in-vivo olarak kullanılır.

C) MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNDE KULLANILAN RADYOFARMASOTİKLER

1) Talyum (TL-201)

Siklotron kökenli bir radyonüklid olan TI-201'in yarı ömrü 73 saattir. TI_201; 68-80 keV (%94) X ışınları ve 167 keV (%10) gama ışınları yayar. X ışınları; myokardial görüntülemelerde kullanılan ara fotonlar dır. Uzun yarı ömrü yüzünden alınan radyasyon miktarı nedeni ile, enjekte edilebilir doz 2-4 mCi ile sınırlıdır. TI-201, myokard perfüzyon görüntülenmesi için mükemmel fizyolojik özelliklere sahiptir.

Talyum, K ile aynı olmayan fakat benzer biyokinetik özellikler taşıyan 3A Grubu metalik bir elementtir. K gibi özellikle adenosin 3P bağımlı Na-K pompasıyla aktif transport mekanizmasıyla hücre membranını geçerek hücre içine girdiği düşünülmektedir. İntravenöz uygulamadan sonra yüksek oranda intrasellüler distribüsyonu gerçekleşir. Başlangıçtaki dağılımı bölgesel kan akımına bağlıdır. İstirahat ve normal egzersiz durumunda myokarddaki tutulma fraksiyonu %90 civarındadır. Düşük kan akımında ekstraksiyon fraksiyonunun artışına bağlı olarak artış gösterir. Yüksek kan akımında ise ekstraksiyon fraksiyonu azalır ve böylece TI-201 tutulumu ile kan akımı arasındaki ilişki ortadan kalkar (32). Taliumun intravenöz enjeksiyondan hemen sonra myokardiumdaki tutulumu kan akımına, canlı myokard hücrelerinin varlığına ve diğer organlarda tutulmuş ve serbestleşerek kana geçen talyumun miktarına bağlıdır. Böylece düşük kan akımı olan bölgelerde TI-201'in myokarddaki tutulumu, normal perfüze olan alanlara nazaran daha az olur. TI-201, kalp dışında tiroid, gastrointestinal sistem, kemik ve böbreklerde de tutulur. İntravenöz enjeksiyondan 5 dakika sonra %5'i dolaşımda kalır. Bu süre myokardın görüntülenmesi için geçerli bir süredir. Vücuttan böbrekler yoluyla atılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra %4-8'i vücutu terk eder. Bunun dışında yarı ömrüne bağlı olarak zaman içinde vücuttaki aktivitesi azalır. Etketif yarı ömrü 56 saattir (33). Talyumun myokarddaki dağılımı, statik olmayıp zamana bağlı olarak değişir. Dağılımındaki bu değişime redistribüsyon veya equilibrium denir. Myokardaki başlangıç tutulumundan sonra yavaşça myokarddan ayrılarak vasküler bölüme geçer. Buna talyumun washout'u denir. Bu sırada, diğer organlarda tutulmuş olan TI-201, serbestleşerek kana geçer ve myokard tarafından tekrar tutulur. Aynı zaman içinde oluşan bu iki işlem myokarddaki redistribüsyonu oluşturur (34). Washout, koroner perfüzyonunun akım hızına bağlı olarak gelişir. İskemik bölgelerde washout yavaştır. Maksimal stresden sonra normal myokard washout zamanı yaklaşık olarak 4 saattir. Sonuç olarak başlangıç veya erken görüntüler; (enjeksiyondan sonra alınan ilk görüntüler) perfüzyon dağılımını bir haritasını, geç alınan görüntüler ise hücre membranının bütünlüğünü yansıtır. Redistribüsyon, geç alınan görüntülerde defekt bölgesindeki perfüzyonun normale döndüğünü (rezolüsyona uğradığını) gösteren bir terimdir. İki ayrı enjeksiyondan sonra (stres ve istirahat) elde edilen görüntüler kıyaslandığında redistribüsyon yerine reversibilite terimi kullanılır. Redistribüsyon ve reversibilite tanımları aynı olmayabilir. Reversibilite, ajanın stres ve istirahatte yapılan iki ayrı enjeksiyondan sonra myokarddaki ekstraksiyon farkını gösterir. İki enjeksiyon arasındaki değişiklik, stres ve istirahat durumundaki nisbi kan akımının bir göstergesidir. İki enjeksiyon arasındaki değişiklik, stres ve istirahat durumundaki nisbi kan akımının bir göstergesidir.

Talyum-201'in tutulumu için myokard hücre membran bütünlüğünün olması gerekmektedir. Sonuç olarak, TI-201'in myokarda anlamlı derecede tutulumu myokard canlılığının bir göstergesi olarak kabul edilir.

Myokard perfüzyon defektleri, stres ve redistribüsyon fazlarının değişikliklerine göre klinikte, reversibl, kısmi reversibl, nonreversibl defekt ve "revers" redistribüsyon olarak tanımlanır. (35) Reversibl defektlerde, defekt bölgesinde washout oranı normal bölgelere göre klinikte, reversibl, kısmi reversibl, nonreversibl defekt ve "revers" redistribüsyon olarak tanımlanır. (35) Reversibl defektlerde, defekt bölgesinde washout oranı normal bölgelere göre azalmıştır. Redistribüsyonda bu bölgenin TI-201 konsantrasyonu normal bölgelerle eşit düzeye gelmektedir. Bu durum, o bölgede myokard canlılığını gösterir. Kısmi reversibl defektlerde redistribüsyon fazında defekt bölgesindeki TI-201 konsantrasyonu normal bölgelerdekine yaklaşmasına rağmen aynı düzeye çıkmamaktadır. Bu durum, o bölgedeki canlı ve cansız myokardın (çevresel iskemi ve skar) birlikte bulunduğunu gösterir. Nonreversibl defektlerde inisial ve redistribüsyon fazlarında normal ve defekt bölgesindeki TI-201 konsantrasyonu normal bölgelere nazaran süratli bir şekilde washout'a uğrar. Bu şekildeki redistribüsyon, transmural olmayan myokard infarktüsü bölgelerinde görülür ve rezidüel canlı doku bulunan kısmi infarkt bölgelerinin normale nazaren daha fazla kanlanması sonucu oluşur. TI-201 ile viabilitenin gösterilmesi amacıyla 24. Saate kadar geç görüntüler alınmaktadır. Streste ki hipoperfüze alanın geç görüntülerde radiotracer tutulumunu arttırmak amacıyla re-injeksiyon yöntemi de sık olarak kullanılmaktadır.

2) Tc-99m-sestamibi (MIBI)

TI-201'e alternatif olarak geliştirilen Tc-99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m sestamibi) isonitril grubu içinde klinik kullanımında en iyi biyolojik özelliğe sahip monovalen bir perfüzyon ajanıdır. Tc-99m, molibden-99m, molibden-99m jeneratöründen üretilir. Lipofiliktir ve pozitif yüklüdür. Myokardda tutulumu, myokard kan akımı ile orantılıdır. Normal myokarda nisbeten fiksasyon göstermektedir (36). Ancak, TI-201'de olduğu gibi, yüksek kan akımında (2ml/dak/g), miyokardda tutulumu azalmaktadır. Bu azalma, TI-201'de görülen çok daha belirgindir. Myokardda ilk geçişi sırasındaki tutulumu TI-201'den daha azdır (%85'e karşı %65). Myokarddaki washout'u oldukça yavaştır ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Bu nedenle, reversibilitenin gösterilmesinde, biri stress biri de istirahat esnasında olmak üzere iki ayrı enjeksiyon yapılmasını gerektirir. Myokard hücrelerindeki tutulum mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, bunun hücre membranı ve mitokondri arasında

konsantrasyon ve potansiyel gradyetine bağı ve pasif geçişinin olduğunu ileri sürmektedirler sestamibinin büyük çoğunluğu mitokondriler tarafından tutulmaktadır. Hafif hücre zedelenmelerinde hücre içi tutulumunun arttığı, ağır hücre yaralanmalarında ise membran bütünlüğünün bozulmasına bağı olarak tutulum yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Skar dokusunda tutulmazken iskemiye bağı olarak sarkolemma ve mitokondrial membran potansiyelleri depolarize edildiğinde, tutulumu inhibe olur. Hepatobilier atılımı, myokarddaki atılımından çok daha süratlidir. Akciğer tutulumu inhibe olur. Hepatobilier atılımı, myokarddaki atılımından çok daha süratlidir. Akciğer tutulumu ise çok azdır Tc-99m'in kısa yarı ömürlü olması (6 saat) olması nedeniyle hastaya 30 mci'ye kadar yüksek doz injekte edilebilir. Bu özelliği, görüntülerin TI-201 görüntülerinden daha kaliteli olmasını sağlar. Bundan başka Tc-99m'in yüksek foton akımı sayesinde Tc 99m sestamibi ile planar ya da tomografik MUGA ve first-pass çalışmaları yapmak da mümkün olmaktadır.

3) Tc-99m-Tetrafosmin de, sestamibiye benzer şekilde, myokard dokusu tarafından tutulduktan sonra, mitokondriye bağlanır. Bu ajanın kandaki ekstraksiyon hızı sestamibiden biraz daha düşüktür. Tc-99m-sestamibiye göre hepatik tutulum daha az olduğundan, dinlenme durumundaki enjeksiyonu takiben oluşan kalp/karciğer tutulum oranları görüntüleme için daha elverişlidir.(37)

4) Diğer Ajanlar

Tc-99m-Teboroksamin, baronik asidin nötrül lipofilik yapısındaki bileşiklerden oluşan ve BATO bileşikleri adı verilen bir başka aTc-99m'lı gruba dahildir. Bu ajanın kandan alınma hızı aTI-201 den daha yüksektir. Bu nedenle görüntüler erken alınmaktadır. (38)

Tc-99m-NOET, nitrido kökenli, nötral lipofilik bir ajandır TI-201'den daha düşük oranlarda alındığını gösteren yayınların yanısıra benzer kinetik ve görüntüleme özellikleri mevcuttur.(39)

Tc-99m furifosmin, tetrafosmine çok benzeyen, intravenöz uygulanımdan sonra kandaki ekstraksiyon oranı sestamibiden daha düşük olan bir ajandır.

D) Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET görüntülemesinin kendisine özgü görüntü avantajları olmasından dolayı myokard görüntülenmesinde cazip hale gelmektedir. Kullanılan radyofarmasotik ajanlar ile myokardın fizyolojisinin haritalandırılması, SPECT'ten daha iyi görüntü elde edilmesi ve daha üstün kantitatif özelliklerinin oluşu bu avantajlar arasında sayılabilir. PET, genellikle kullanılan

radıofarmasotik ajanın özelliğine bağlı olarak myokard perfüzyonu ve fizyolojisini aydınlatan görüntüler sağlamaktadır. Myokard perfüzyonunu değerlendirirken gerek istirahat gerekse farmakolojik stress koşulları altında değişik radıofarmasotik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlara örnek, ^{13}N -ammonia, ^{15}O -water ve Rubidium-82 sayılabilir. Koroner arter hastalıklarını değerlendirmede; PET'te kullanılan bu ajanların uygulama prensipleri ile SPECT çekimlerindeki talyum ya da $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prensipleri ile hemen hemen aynıdır. PET'in myokard perfüzyon SPECT görüntülemesinden daha üstün ve daha spesifik özelliklerinin olması yanında siklotron ile birlikteliği ekonomik olarak daha pahalı olmasını, dolayısıyla kullanılmasını güçleştirmektedir. ^{13}N (10 dakika) ve ^{15}O 'ın (124 saniye) yarı ömürleri çok kısa olduğundan siklotron gereklidir. PET ile perfüzyon görüntülemesine ek olarak normal ve anormal myokard görüntülenmesi mümkündür. Bu amaçla kullanılan en önemli ajan fluorine-18 deoxyglucose (^{18}F FDG) dir. Normal kan akımı ve oksijenizasyon koşulları altında kalbin doğal metabolizma ürünü serbest yağ asitleridir. Ancak iskemik koşullarda kap glukoz metabolizmasından ek takviye alır. Bu yüzden radyoaktif işaretli glukozu kalbin bir segmentinde tespit etmek orada iskemi olduğu anlamına gelir. Stress-istirahat koşullarında myokard perfüzyon çalışması yapılarak FDG ile görüntüleme çalışmasının spesifitesi artırılabilir. Bu yüzden ister istirahat ister stress koşulları altındaki mevcut perfüzyon defektleri, NH_3 , H_2O , $\text{Rb}/82$ ajanları ile artmış FDG tutulumu birlikte aynı bölgede görünüyorsa bu kuvvetli muhtemel iskemiye gösterir. FDG ile görüntülemenin bir diğer avantajı da SPECT ile tespit edilen sabit perfüzyon defekti olan bölgelerde daha üstündür. SPECT'İN minimal gösterdiği canlı dokunun canlılığını PET daha bariz ortaya koyar. Özellikle revaskülarizasyondan sonra fokal olarak artmış FDG tutulumu ve azalmış perfüzyon canlı myokard dokusuna işaret eder, bunun aksine canlı olmayan skarlaşmış kalp dokusu ise hiç EDG tutmaz ve perfüze olmaz. İşaretlenmiş serbest yağ asitleri de PET'in myokard görüntülenmesinde kullanılabilir. Serbest yağ asitleri az olarak tutuluyorsa bu iskemiye işarettir. Bir kalp bölgesinde C_{11} palmitat veya başka bir yağ asidi ile tutulum azalmış ve FDG tutulumu artmış ise metabolizmanın yağ asitlerinden glukozu kaydına, yani iskemiye işarettir her ne kadar PET'in klinikte kullanımı yaygın değilse de Gama Kamera teknolojisindeki ilerlemeler, SPECT görüntülenmesinde PET ajanlarının kullanılmasını, olanaklı kılmaktadır.

Taliumun Dezavantajları- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -avantajları

^{201}Tl kalpten gelen düşük enerjili saçımı (gama kameralar için enerjisinin ideal olmaması) bazı yumuşak dokularda üst üste gelerek görüntüleme homojeniteyi etkilemekte,

yorumlayıcıyı bu anlamda perfüzyon bozukluğu olduğu yanılgısına düşürebilmektedir. Pahalı oluşu, her an el altında bulundurulmaması, 72-73 saatlik yarı ömrü nedeniyle seri çalışmalar için uygun değildir. Uzun yarı ömrü, uygulama dozunu 2-4 mCi ile sınırlandırdığı için myokard perfüzyon sintigrafisinde suboptimal görüntü alınmasına yol açmaktadır.

Tc-99m, kolay elde edilebilmesi, gamma kameralar için uygun bir enerjiye sahip olması beta ışınları çıkarmaması, yarı ömrünün 6 saat gibi kısa bir süre olması sebebiyle en çok kullanılan ajan olmuştur.

E) MYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLEME ESASLARI

1) Myokard perfüzyon sintigrafisi endikasyonları:

- 1) Myokardiyal iskemi veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi,
- 2) Myokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon (koroner arter bypass-graftı, anjiyoplasti, stent yerleştirilmesi, transmyokardiyal ve perkutan myokardiyal revaskülarizasyon) sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi,
- 3) Angiografideki koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi,
- 4) Miyokard infarktüsü sonrası ve nonkardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi,
- 5) Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi,
- 6) İskemik kardiomyopatinin idiopatik kardiomyopatiden ayırt edilmesi,
- 7) Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi.

2) SPECT görüntüleme

Kullanılan gamma kameranın teknik özelliklerine göre, görüntüler 180 veya 360 derecelik yörünge kullanılarak elde edilebilir. Her iki kol görüntü alanından uzaklaştırılmalıdır. Görüntüleme genellikle supin, gerekli olduğunda pron pozisyonunda yapılır. Atenüasyona bağlı artefaktları azaltmak için atenüasyon düzeltmesi kullanılabilir. Akciğer tutulumunu değerlendirmek için akciğer/kalp oranını hesaplamak için ek planar anterior görüntü alınabilir. Görüntüleme planar, SPECT veya her iki tekniğin birleşimi şeklinde uygulanabilir. Planar, dual izotop ve SPECT görüntüleme protokolleri sırasıyla Tablo : 1-2-3'te özetlenmiştir.

3) STRES PROTOKOLLERİ

Egzersiz stres testi ve myokard perfüzyon görüntülenmesi

Stres çalışmasından önce en az 4 saatlik açlık gerekir. Sürekli hasta monitorizasyonu ile aşamalı egzersiz stres testinde genelde treadmill veya bisiklet ergometrede uygulanır. Egzersiz testi, hastanın yaşına göre saptanan max. Kalp hızının %85 ve fazlasına ulaşınca veya semptom sınırlı olmalıdır. Genelde stres çalışmasına alınan hastalar testten en az 48 saat öncesinden itibaren hemodinamik ve klinik olarak stabil olmalıdır. Tıbbi olarak kontrendikasyon yoksa tanısal çalışmalar için egzersize yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncı etkileyebilecek kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker gibi ilaçlar 24-48 saat önceden kesilmelidir. Stres sırasında radyofarmasotiğin uygulanabilmesi için güvenli bir i.v yol sağlanmalıdır. Egzersiz testi için mutlak kontrendikasyonlar şunlardır:

- 1) Yeni anjina atağı (48 saat), kararsız anjina veya konjestif kalp yetmezliği,
- 2) Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, (2-4 gün içinde)
- 3) Kontrolsüz sistemik hipertansiyon, (sistolik 220, diyastolik 120)
- 4) pulmoner hipertansiyon,
- 5) Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler,
- 6) Dekompanse konjestif kalp yetmezliği,
- 7) İleri derecede 2. Veya 3. AV blok veya hasta sinüs sendromu olan hastalar,
- 8) Akut myokardit veya perikardit,
- 9) Şiddetli obstruktif kardiomyopati
- 10) Şiddetli mitral veya aort stenozu
- 11) Akut sistemik hastalık

Egzersiz testi için göreceli kontrendikasyonlar ise şunlardır:

- Nörolojik bozukluk ,ortopedik bozukluk
- Şiddetli pulmoner hastalık
- Periferik vasküler hastalık

FARMAKOLOJİK STRESS TEST İÇİN

Kontrendikasyonlar:

- Bronkospazm öyküsü olanlar ,pulmoner hastalık (astma veya pulmoner hipertansiyon)
- Sistemik hipotansiyon (sistolik < 90 mmHg)
- Şiddetli kapak hastalıkları
- Dipiridamol ve adenozine karşı hipersensitivite reaksiyonu olanlar

4) Farmakolojik Stres Testi ve Myokard Perfüzyon Görüntülenmesi

Çeşitli nedenlerle egzersiz yapamayan hastalara (örneğin ciddi pulmoner hastalık, artrit, amputasyon, nörolojik hastalık vb.) koroner hiperemi oluşturan veya kardiyak iş gücünü arttıran ilaçlar ile farmakolojik stres uygulanabilir. (Tablo: 4-5)

1) Koroner Vazodilatör Ajanlar

Koroner hiperemi yaratmak için dipiridamol, adenozin gibi vazodilatör stres ajanları uygulanabilir. Koroner hiperemiyi bozabilecek kafein içeren içecekler ve metilksantin içeren ilaçlar, farmakolojik stres görüntülenmesinden en az 12 saat önce kesilmelidir. Uzun etkili metilksantin preparatları etki süreleri dikkate alınarak kesilmelidir. Subdiafragmatik radyofarmasötik tutulumu ve vazodilatörlerle ilişkili semptomları en aza indirmek için mümkünse hastalar aynı zamanda düşük düzeyde egzersiz yaptırılabilir. Vazodilatör olarak dipiridamol veriliyorsa radyofarmasötik uygulanmasını takiben yan etkilerini ortadan kaldırmak için aminofilin (veya kafeinli bir içecek) verilebilir. Kısa etki süresi olması nedeniyle adenozin için böyle bir uygulama gerekmez vazodilatör ajanlar ile farmakolojik stres testi için mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar egzersiz testi ile aynıdır. Ek olarak dipiridamol ve adenozine duyarlılığı olan hastalarda da kullanımı kontrendikedir.

A) DİPİRİDAMOL STRES TEST

Dipiridamol, dolaylı yoldan koroner vazodilatasyon yapan bir ilaçtır. Oral yoldan ya da infüzyon şeklinde uygulanır. Esas etkisi, dolaysız bir vazodilatatör olan adenozin üzerinedir. Adenozine'in hücre içi transport ve metabolizmasını bloke ederek hücre dışı konsantrasyonunu artırır. Ayrıca, adenozine'i inaktive eden adenozine deaminaze ve dakikalık bir zaman içinde hastaya infüzyon şeklinde verilir infüzyondan 4 dakika sonra radyofarmasötik iv. Olarak enjekte edilir. ST çökmesi ya da göğüs ağrısının olduğu durumlarda hastaya önce radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır ve mümkünse bir dakika beklendikten sonra 100 mg aminofilin enjekte edilir. Genellikle enjeksiyondan 45 sn sonra önlemek amacıyla hastanın yakınması olmadan da radyofarmasötik enjeksiyonundan 1-2 dakika sonra rutin olarak aminofilin yapılmaktadır. Dipiridamolün'ün vazodilatasyon (baş dönmesi, baş ağrısı, flushing ve hipotansiyon), myokard iskemisi (ST çökmesi ve angina pectoris) ve gastrointestinal sistemle ilgili (bulantı ve karında rahatsızlık hissi gibi) yan etkileri vardır. Ciddi komplikasyon riski (100.000 de 2). Riskin azaltılması için hastaların monitörize edilmesi gereklidir.

2) Ino/kronotropik adrenerjik ajanlar

Bu ajanlar (dobutamin, arbutamin) myokardiyal oksijen ihtiyacını ve iş yükünü arttırmak için uygulanabilir. Dopamin veya arbutaminin adrenerjik uyarıcı etkisine yanıt olarak ortaya çıkan pozitif kronotropiyi azaltabilecek ilaçlar (ör. Beta blokerler) not edilmeli ve mümkünse prosedürden 24-48 saat önce kesilmelidir (kullanılan ilaçların yarılanması dikkate alınarak kesilme süresi belirlenebilir). Bazı hastalarda dobutamine kalp hızı yanıtını arttırmak için atropin uygulanabilir. Ino/kronotropik adrenerjik ajanlar ile farmakolojik stres testi için kontrendikasyon, stres testi için olanlar ile aynı olup, kararsız anjinalı ve obstrüktif veya hipertrofik kardiyomyopati hastalarda ve akut infarkt sonrası erken dönemde bu ajanların kullanımında dikkatli olunmalıdır.

5)Tc-99m/SESTAMIBI UYGULAMA PROTOKOLLERİ

Tc-99m sestamibinin minimal oranda redistribüsyona uğraması, egzersize bağlı iskeminin ortaya çıkarılmasında, stres ve rest (istirahat) halinde olmak üzere iki ayrı injeksiyon yapılmasını gerektirir. Bu nedenle, iki gün ve aynı gün gibi değişik sestamibi protokolleri mevcuttur. TI-201 ile birlikte dual-izotop (rest TI-201 / stres Tc-99m-sestamibi) protokolünde uygulanmaya başlamıştır. İki gün protokolünde, hastaya iki gün arayla aynı miktarda aktivite verilerek (20-30 mci) stres ve rest görüntüleri alınır. Bu protokol özellikle koroner arter hastalığı ihtimali düşük olan hastalara uygulanır. Stress görüntüleri normal olan kişilerde ikinci gün enjeksiyona gerek kalmamaktadır.

Aynı gün protokolü, iki şekilde uygulanır (stres/rest, rest/stres). İskemik defektlerin gösterilmesinde rest/stres protokolü daha duyarlıdır.

Rest/stres protokolünde, açlık durumunda olan hastaya 8-10 mci Tc-99m sestamibi i.v olarak verildikten sonra 30-60 dk. Sonra rest görüntüleri alınır. Görüntülerin alımından 15 dk önce hepatobilyer aktivitenin azaltılması için hastaya bir bardak süt ya da hafif yağlı yemek yedirilebilir. Görüntüler alındıktan 3 saat sonra egzersiz ya da farmakolojik stresi takiben hastaya 25-30 mci Tc-99m sestamibi enjekte edilir ve 15 dk. Sonra stres görüntüleri alınır. Alınan görüntüler, vizuel ve kantitatif değerlendirmeden önce olası artefaklar, görüntü işleme problemleri, hasta hareketi ve görüntü kalitesi yönünden değerlendirilmelidir. Görüntüler filtre ve reconstruction algoritmalarından geçirilmelidir. Stres ve rest görüntüleri uygun olarak dizilmeli ve birbirleriyle karşılaştırılacak formatta ekranda değerlendirilmelidir. Bilgisayar destekli kantitatif analiz programları bölgesel myokard aktivitesini hesaplamak, perfüzyon bozukluğunun şiddetini ve boyutunu değerlendirmek ve planar çalışmalarda radyofarmasotiğin bölgesel klirensini hesaplamak için kullanılır.

6) SPECT-MYOKARDİAL PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, miyokardı besleyen kan akımı dağılımının intravenöz olarak uygulanan bir radyofarmasotik ile gösterilmesi sağlar. Perfüzyon görüntülenmesi iskemi veya skar ile ilişkili olan göreceli veya mutlak azalmış miyokardial kan akımı olan alanları belirlemede yararlıdır. Perfüzyonun göreceli bölgesel dağılımı, kardiovasküler stres, rest veya her iki durumda da incelenebilir. Perfüzyon görüntüleri miyokardda tutulan ve belli bir zaman aralığında miyokardda kalan radyofarmasötikleri kullanarak planar, SPECT veya PET teknikleri ile ilde edilebilir. Bu şekilde ilde edilen verilen görsel ve/veya kantitatif teknikler ile analiz edilir. Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) veya anormal koroner vazoreaktiviteye bağlı ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda düşük düzeyde perfüze olan alanda azalmış radyofarmasotik konsantrasyonu görülür. Eğer bu bölge(ler)deki perfüzyon, radyofarmasotik stres sırasında enjekte edildiğinde istirahat tekine göre daha az ise bu durum olasılıkla iskemiye bağlıdır. Eğer bu bölge(ler)deki azalmış perfüzyon istirahat halinde yapılan enjeksiyonda da değişmiyorsa lezyon muhtemelen skara bağlıdır. Perfüzyonu normal olan kalpte, sol ventrikülde homojen radyoaktivite tutulumu görülür.

A) VİZUEL DEĞERLENDİRME

Stres ve rest görüntüleri kısa aks (SA), vertikal (VLA) ve horizontal uzun aks (HLA) planlarında alt alta dizilerek incelenir. Kısa aksın; apikal, orta (mid) ve bazal bölgelerinin herbirini 6 segmente, vertikal aksın orta kesitini 6 segmente ve horizontal aksın orta kesitini 5 segmente ayırarak incelenebilir. Bazı araştırmacılar, 20 segmenti 5 üzerinden puanlayıp yarı kantitatif bir skora sistemi ile basit kalitatif değerlendirmeye kıyasla daha sistematik ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmişlerdir. (40) Bu 20 segment, tüm sol ventrikülü bölün üç adet kısa eksen kesiti apikal (distal), orta (mid) ile apeksin ortadan kesilerek iki segmentle dikey uzun eksen görüntüsünden oluşur. Tüm segmentler 0: Normal, 1:Tutulumda hafif azalma, 2:Tutulumda orta derecede azalma, 3:Tutulumda ileri derecede azalma, 4:Radyoaktif tutulumun olmaması şeklinde değerlendirilir. Üç veya dört puan alan perfüzyon defektleri, kritik düzeyde koroner darlığının (%90) göstergesidir. Bu skora sistemi ile; görsel değerlendirmeler standardize edilmiş olur. Her segment sol ventrikülün yaklaşık %5-%8'ine denk gelir.

B) KANTİTATİF DEĞERLENDİRME

Cequal (Cedar Sinai – Emory Quantitative Analysis) kantitatif analiz yöntemi kullanılır. Normal kişilerden elde edilen sayısal değerler kullanılarak normal değerlerin alt sınırları bulunur. Sayımı en yüksek olan nokta tüm diğer sayımlarla normalize edilir. Normal profil sınırları standart sapmaya göre değerlendirilir. Polar harita; apikal, anterior, septal, lateral, inferior olmak üzere 5 bölüme ayrılmıştır. Her bölümün normal erkek ve kadınlardan elde edilen normal değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Hastalardan elde edilen veriler, normal değerlerle karşılaştırıldıktan sonra standart sapmaya göre elde edilen sonuçlar, defekt, washout ve reversibilite olarak polar haritalarda gösterilir.

C) Görüntülerdeki yanlış pozitif ve yanlış negatif yorumlamanın nedenleri

Gerek planar, gerekse SPECT çalışmalarında bazı gerçek defektler, artefaktlar ve normal varyasyonlar görüntülerin yanlış yorumlanmasına ve dolayısıyla özgüllüğün düşmesine neden olur.

Hipertansiyon, kalp kapak ve böbrek hastalıkları (septal bölgede aktivite artışı ve lateral defekt), mitral kapak prolapsusu (septal defekt), peritoneal dializ (inferior defekt), doğumsal kalp anomalileri (septal/lateral sayım oranının değişmesi) gibi bazı durumlar artefaktlara neden olur. Yine, yapısal bazı değişiklikler; kadınlarda iri meme (anterior defekt), göğüs deformitesi (kalbin rotasyonu), karın organlarının kalp üzerine gelmesi (inferolateral duvarda lokal sayım artması); EKG değişiklikleri (sol dal bloğunda reversibl septal defekt), sol ventrikül hipertrofisi (septal perfüzyonun artması, lateral defekt) ve hastanın hareket etmesi değişik artefaktlar oluşturur. Bunların yanında tomografik kesitlerde görülen papiller kaslara ait sıcak noktalar, projeksiyon görüntülerinin işlemi sırasında yanlış aks seçimi (apikal ve bazal defekt) gibi teknik hatalar da yanlış yorumlamalara neden olabilir. Ayrıca, koroner arter anomalilerinde, koroner arter spazmında, aort darlığında, kardiyomyopatilerde koşucularda yanlış pozitif sonuca neden olan gerçek defektler saptanabilir.

Submaksimal egzersiz, küçük iskemik bölge, izole sağ koroner arter lezyonu, koroner kollateraller, çok damar hastalığı ve anjiyografide yanlış değerlendirme ise yanlış negatif sonuçlara yol açar.

Radyofarmasötik	99mTc	201TI
Kolimatör	LEHR	LEPG
Görüntü alanı	Geniş görüş alanlı kamerada: 1.2-1.5 büyütme, küçük görüş alanlı kamerada: (10 inç FOV) büyütme yapılmaz	Geniş görüş alanlı kamerada: 1.2-1.5 büyütme, küçük görüş alanlı kamerada: 10 inç FOV) büyütme yapılmaz.
Matrix	128x128	128x128
Pencere	140 keV, %20	72keV, %310
Gating	16 frame/kalp siklusu	
Görüntüleme zamanı	5dk (gating ile 10 dk.)	8 dk.
Görüntüleme sayımları	En az 1.000.000	

Tablo-1) Planar görüntüleme protokolleri



Radyofarmasötik	Rest çalışması
201 TI (2/5 mCi)	Supin 1.5 dk 72 keV, %30 ve 167 keV, %20 LEHR 180° orbit (45 RAO-45LPO) max. Piksel boyutu 6.4+-0.2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated uygulanmaz
Rest görüntülemesini takiben	Stres çalışması
99m Tc-MIBI (22-25mCi)	Supin 15.dk-1.saat 140 keV, %15 LEHR 180° orbit (45 RAO-45 LPO) max.piksel boyutu 6.4+-0.2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated-opsiyonel R-R arlığı %100 8 frame/siklus

Tablo-2) Dual izotop myokard perfüzyon SPECT görüntüleme protokolü

Radyofarmasötik	Stres çalışması	İstirahat (rest) çalışması
201 Tl	Supin 10-15.dk 72 keV, %20 ve 167 keV, %20 LEGP 180° orbit (45 RAO-45 LPO) maximum piksel 6.4+-0.2 mm sürekli/step-and-shoot 32 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 40 sn	Supin 3-4.saat Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı
99mTc-MIBI (aynı gün rest-stres)	Supin 140 keV, %20 LEHI 180° orbit (45 RAO-45LPO) max.piksel 6.4+-0.2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated-uygulanmaz	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated-opsiyonel R-R arlığı %100 8 frame/siklus
99mTc-MIBI (aynı gün stres-rest)	Supin 140 keV, %20 LEHR 180° orbit (45 RAO-45 LPO) max.piksel 6.4+-0.2 mm sürekli/step/and/shoot 64 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated-uygulanmaz	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated-opsiyonel R-R arlığı %100 8 frame/siklus
99mTc-MIBI (ayrı gün)	Supin 140 keV, %20 LEHR 180° orbit (45 RAO-45 LPO) max.piksel 6.4+-0.2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matrix zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated-opsiyonel R-R arlığı %100 8 frame/siklus	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated-opsiyonel R-R arlığı %100 8 frame/siklus

Tablo-3) SPECT görüntüleme protokolleri

Radyofarmasötik	Stres	Rest	Reenjeksiyon	En yüksek radyasyon dozu alan organ-Gy(rad)	Efektif doz MSv (rem)
201 Tl	2.5-3 mCi	-----	1-1.5 mCi	Böbrekler 0.54(2.0)	0.23 (0.85)
99mTc-MIBI(aynı gün stres-istirahat)	10-15 mCi	25-30 mCi	-----		
99mTc-MIBI (aynı gün rest-stres)	8-12 mCi	22-25 mCi	-----		
99mTc-MIBI(ayrı gün)	20-30 mCi	20-30 mCi	-----	Safra kesesi 0.036(0.13)	0.0085(0.032)

Tablo-4) SPECT ajanlarının dozları ve radyasyon dozimetresi

Farmakolojik ajan	Doz	Radyofarmakolojik ajan enjeksiyon zamanı	Görüntüleme
Dipiridamol 201 Tl	0.14 mg/kg/dk x 4 dk(total 0.56 mg/kg)	7-9 dk 201 Tl i.v	10-15.dk
Dipiridamol 99mTc-MIBI	0.14 mg/kg/dk x 4 dk(total 0.56 mg/kg)	7/9 dk 99mTc-MIBI	30-60.dk
Adenozin 201TI	140 mgr/kg/dk x6 dk(total 840 mgr/kg)	3 dk 201 TI i.v	10-15.dk
Adenozin 99mTc-MIBI	140 mgr/kg/dk x6 dk(total 840 mgr/kg)	3 dk 99mTc-MIBI i.v	30-60.dk
Dobutamin 201TI	- 5-40mgr/kg/dk	Maksimum stres 201 Tl i.v	Radyofarmasötik enj.dan sonra 5-10.dk
Dobutamin 99mTc-MIBI	- 5-40mgr/kg/dk	Maksimum stres 99m Tc-MIBI i.v	Radyofarmasötik enj.dan sonra 30-60.dk

Tablo-5) Farmakolojik stres testinde kullanılan ajanlar ve radyofarmasötik enjeksiyon zamanları

20) GİK'İN POST-İSKEMİK MYOKARD ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

35 yıl önce Soli-Pollares, sistemik olarak GİK (Glikoz, İnsülin, Potasyum) polarize solüsyonunun sistemik olarak verilmesi ile akut myokard enfarktüsünün yayılmasının engellendiği (EKG'de), ventriküller ektopinin azaldığı, erken dönem myokard sonrası survivalin daha iyi olduğunu gözlemlemiştir (42). Birçok çalışma GİK ile reperfüzyon tedavisinin birbirini tamamlayıcısı olduğu görüşüne desteklemektedir (43). GİK tedavisinin en azından 10 saatlik süre için iskemik miyokardı koruduğu ve bu süre içerisinde trombolitik tedavi ya da primer angioplasti gibi miyokardı kurtarıcı girişimlere zaman kazandırdığı düşünülmektedir. GİK'nin akut myokard enfarktüsü sırasında kullanılma mekanizması; İnsülinin Na-K^+ ATP'az enziminin stimule edilerek K^+ re-uptake sağlayıp ve glikolitik enerji içinde glikoz uptake'ini artırılmasıyla açıklanmıştır (44). Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda glikozun SYA veya glikojenden daha yararlı bir yakıt olduğunu ve iskemik miyokard hasarını azalttığını göstermiştir (43). Artmış miktarlardaki glikolitik substrat; glikolitik akımı, glikolitik ATP sentezini, iskemi sonucu azalmış ATP ve fosfokreatinin seviyelerini artırarak inorganik fosfatın artmasını engellemektedir (43). İskemi sonucu artmış inorganik fosfat artışının engellenmesi sadece glikoliz ile oluşan ATP yapımını değil, tüm ATP lerin hidrolizi sonucu meydana gelen yüksek enerjinin de korunmasını mümkün kılar. Yüksek miktadraki glikoz ve insulin, glikolitik akımı artırır ve piruvat yapımını da arttırarak anaplorotik reaksiyonlara substrat sağlar ve sitrik asit döngüsündeki yapıları da korumuş olur. Glikolitik ATP membranlarını korur, (45) kalsiyumu sarkoplazmik retikuluma sokar, iskemik myokardiyumun sodyum dengesini korur (46). İçerdiği insülin vasıtasıyla aynı zamanda lipolizi inhibe ederek SYA'ini azaltır. Son yapılan çalışmalarda insülin tedavisinin, tromboxan -A üretimini ve plazma plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (47-48). Insulin ve glikoz myokardiyumun glikojen depolarını da korur. İskemi sırasında glikojen çok hızlı bir şekilde yıkıma uğrar. Azalmış glikojen kalbin güç üretimini engeller, kalsiyum salgılanmasını engeller ve kontraktilesini azaltır (49). Koroner arter hastalarında revaskülarizasyon sonucu glikoz uptake'nin ve glikojen depolarının arttığı dolayısıyla kontraktıl fonksiyonun iyileştiği gösterilmiştir. Bu yüzden GİK nin enerji transferi üzerinde olan etkisi hem anaerobik hem de aerobik oksidatif basamaklarda değerlendirilmelidir. (50) Deneysel olarak, düşük akımlı iskemide, yüksek düzeylerde glikoz ve insülin uygulamasının, iskemik ve postiskemik sistolik ve diastolik fonksiyonları düzeltip, koronerleri dilate ederek, potansiyel no-reflow'u (43) azalttığı gösterilmiştir. Yani GİK daha düşük oksijen tüketiminde miyokard performansını iyileştirir, iskemik kontraktürü önler, iskemik koroner damarsal yapıların korunması ile korner rezistansı düşürür ve miyokard

perfüzyonunu artırır (43,51). (Çünkü son yapılan çalışmalarda miyokard perfüzyonundaki küçük artışların bile iskemik hasarı azaltabileceği gösterilmiştir). Ayrıca, hücre içi K^+ restorasyonunu sağlar, yara iyileşmesini artırır ve hiperosmolar etki ile doku ödemi sınırlar, spontan trombolizisi kolaylaştırır (51).

21) GIK'in Yan Etkisi

AMI sonucu hastane içi yüksek doz GIK protokolü uygulanan 135 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; en sık periferik yan etkiler (%83) görülmüştür. Flebit, 45 vakada (%16.8) görülmüş olup buna bağlı ölüm saptanmamıştır. Sıvı yüklenmesine bağlı bulgu ve semptomlarda, şiddetli kalp yetmezliği, plazma glikoz seviyeleri arasında (6, 24, 48. Saat) fark bulunmamıştır. Majör kanama görülmezken, serobrovaküler problemler %1.5, re-enfarkt %3, kardiyogenik şok %6.7, ventriküler fibrilasyon %3 oranında görülmüştür. Ancak plazma K^+ seviyesi 24. Saatte kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (52).

4. MATERYAL METOD:

Çalışmaya , iki boyutlu ekokardiografilerinde segmenter duvar hareket bozukluğu saptanan ve angiografileri ve treadmill EKG leri yapılmış sol ventrikül disfonksiyonlu yaş ortalaması 44,5 (27-64) olan 21 (13 erkek 8 bayan) hasta alındı. Tüm hastalara MIBI infüzyon ve MIBI infüzyon +GİK infüzyon çalışması yapıldı

A) Hasta Hazırlığı

- 1) Tıbbi öyküde, tetkik endikasyonu, kullanılan ilaçlar, semptomlar, kardiyak risk faktörleri ve önceki tanısal veya tedaviye yönelik işlemler sorgulandı.
- 2) Tıbbi olarak kontrendikasyon yoksa kalp hızı ve kan basıncını etkileyebilecek kalsiyum kanal blokleri veya beta bloker gibi ilaçların 24-48 saat önceden kesilmeleri istendi.
- 3) Myokard perfüzyon çalışmasında kullanılacak radyofarmasotik enjeksiyonu için i.v kateter takıldı.
- 4) Kardiyovasküler tıbbi öykü ve vital bazal bulguları da içeren kardiyorespiratuar muayene, çalışmalarından önce kaydedildi.
- 5) Uygulanacak test hakkında sözlü olarak hastaya bilgi verildi.
- 6) İplante edilmiş olan radyoopak objeler (metal, silikon vb.) gibi potansiyel atenüasyon faktörlerinin bulunup bulunmadığına dikkat edildi.
- 7) Akut iskemi, aritmi veya ileti bozukluklarını (örneğin sol dal bloğu) belirlemek için 12 derivasyonlu EKG değerlendirildi.
- 8) İnsülin alan diyabetik hastalar tetkik günü ve insülin dozajının optimizasyonu için vaka bazında değerlendirildi.
- 9) Acil yaşam destek ekipmanları ve ilaçları stres testinin uygulandığı ünite de test esnasında ve test sonlandırılırken hekim ve yardımcı personel ile birlikte bulunduruldu
- 10) Test sırasında belirli aralıklarla hasta şikayetleri sorgulanıp, nabız ve tansiyon arteriel takipleri her 15 dakikada bir yapıldı.
- 11) Hastalara çekimden önceki gece saat 24'ten itibaren aç kalmaları söylendi ve radyofarmasotik enjeksiyonundan önce de 30 dakika süreyle dinlendirildi.

B)Tc 99 m SESTAMIBI HAZIRLANMASI:

Tüm çalışmalarda cardio-spect (fjc Hungary) sestamibi kiti kullanıldı Her kite cc de 30 mCi aktivite olacak şekilde 5cc Tc 99 m perteknetat eklendi 10 dakika kaynatıldı ve oda ısısında soğutulduktan sonra kullanıldı

C) MIBI İNFÜZYON ÇALIŞMASI:

740 MBq Tc 99 m sestamibi 50 ml serum fizyolojik içersinde 2 saat süresince infüzyon pompası kullanılarak infüze edildi. İnfüzyon bittikten 15 dakika sonra süt ve çikolata içirilerek 1 saat sonra SPECT imajlar alındı.

E) MIBI İNFÜZYON + GİK İNFÜZYON ÇALIŞMASI :

Tüm hastalara 1000 cc % 30 luk glikoz çözeltisi içersinde , 50 Ü insülin, 80 mEq KCI olacak şekilde GİK solusyonu hazırlandı ve saate 3 ml/kg'dan infüze edilecek şekilde 2 saat boyunca infüze edildi. Aynı anda diğer koldan MIBI İnfüzyonu yapıldı.İnfüzyonlar tamamlandıktan 15 dakika sonra süt ve çikolata yedirildi ve 1 saat sonra Spect imajlar alındı. (52).

1) SPECT ÇALIŞMASI:

Tüm hastalara GE milenium MPS markalı gama kamera ile (milwaki USA) Myokard perfüzyon SPECT çalışmaları supine pozisyonda, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (LEHR), 180° dairesel eksende, 64x64 matrixte, toplam 64 görüntü alındı. Bilgi toplama sırasında, simetrik %20 pencere aralığında, enerji piki Tc-99m için 140 keV şekilde ayarlandı. Ham datalar, “filtred back-projection” tekniği ile Butterwort filtre kullanılarak işlemlendi.

2) Data Analizleri

Ham veriler ve işlemiden geçmiş tüm stres ve rest görüntüleri, kısa aks (SA), vertikal (VLA) ve horizontal uzun aks (HLA) planlarında alt alta dizilerek uygun formatta incelendi. Tüm sol ventrikülü bölen üç adet kısa eksen kesiti apikal (distal), orda (mid) ve bazal ile apeksin ortadan kesilerek iki segmentle dikey uzun eksen görüntüsünden 20 segment oluşturuldu. Bu 20 segment, 5 puan üzerinden puanlanıp semikantitatif segmental vizuel analiz tekniği ile değerlendirildi. Tüm segmentler; 0: Normal, 1: Tutulumda hafif azalma, 2: Tutulumda orta derecede azalma, 3: Tutulumda ileri derecede azalma, 4: Radyoaktif tutulumun olmaması şeklinde değerlendirildi.

3)Vizuel Değerlendirme (Toplu Skor Sistemi)

20 segmentten elde edilen sonuçlar toplanarak toplam skorlar elde edildi

İstatistiki değerlendirme:

MİBİ infüzyon ve MİBİ infüzyon +GİK infüzyon çalışmalardan elde edilen toplam perfüzyon skor sonuçları tek yönlü varyans analizi ve non parametrik test olan mann whitney-U testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi



5. BULGULAR:

Mibi infüzyon, MİBİ infüzyon+GİK infüzyon çalışmalarından Reversible segment sayısına bakıldığında MİBİ infüzyon+GİK infüzyon çalışmasında 20 segmentte MİBİ infüzyon çalışmasına göre reversibilite izlendi Toplam perfüzyon skorlarına bakıldığında MİBİ infüzyon+GİK infüzyon çalışmasının bariz bir şekilde anlamlı olduğu görüldü $p<0,005$. (tablo 6,7)

Hasta no	MİBİ inf TS	MİBİ inf+ GİK inf TS	Anjiografi	Eko
İ y	9	8	LAD %25 CX %100	Anterior duvarda hipokinezi lateral duvarda akinezi
S a	12	5	LAD%100	Anterior duvarda diskinezi
A k	5	2	LAD distal %100	Anterior duvarda akinezi
Ç g	9	7	Lad % 80 RCA %60	Anterior ve septumda hipokinezi
G b	13	12	RCA %75 LAD distal %50	Septumda akinezi
G ö	7	5	Normal	Anterior akinezi
H d	5	9	LAD %55 OM%40	Lateral duvarda diskinezi
F g	10	8	LAD %80	Anterior

			D1 %70	akinezi lateral hipokinezi
Z t	16	12	Lad % 100 RCA %50	Anterior diskinezi
H a	11	8	OM %55 D1 %70	Laetral hipokinezi
L o	17	12	LAD prox %80 CX %60	Apex te hipkinezi
D k	6	6	LAD %70 OM %50	Anterolater al diskinezi
S s	12	8	RCA %60 OM %55	İnferior akinezi
M y	6	6	D1 %75 D2 %80	İnferior diskinezi
S a	7	5	LAD dis %70 CX %50	Anterior diskinezi
S k	12	11	LAD %100	Anterior akinezi
M g	9	6	RCA %80 OM%70	İnferior akinezi
İ s	7	4	Lad dis %55 Cx %45	Anterior hipokinezi
E k	14	11	OM %70 D! %80	Lateral hipokinezi
S z	16	15	LAD prok %100	Anterior diskinezi

Tablo 6. İki çalışma sonucunda elde edilen toplam perfüzyon skorları

TS: toplam perfüzyon skor

	P
Mıbi infüzyon	
Mibi infüzyon+Gik infüzyon	<0,005

Tablo7 toplam perfüzyon skorlarının istatistiki sonuçları



6. TARTIŞMA

Komplikasyonsuz AMI'lerinde myokard canlılığının araştırılması tedavi stratejisini belirlemede önemlidir. Bu hastalarda canlı dokunun bulunması, revaskülarizasyon, nekrozun bulunması ise medikal tedavi için endikasyon oluşturur.

TI-201 myokard perfüzyon sintigrafisi, myokardial perfüzyonun değerlendirilmesinde ve skar dokusundan canlı myokardın ayırt edilmesinde kullanılan bir görüntüleme metodudur .(53) İstirahat durumunda azalmış aktivite tutulumu izlenen bölgelerde, Tl-201'in redistribüsyonun gösterilmesi canlı varlığını yansıtır ve revaskülarizasyon işlemi sonrasında kontraksiyon fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte gider. (54) Tl- 201, myokardial canlılığın değerlendirilmesinde üstün fizyolojik özelliklere sahiptir .(55) Tl-201 ve FDG'yi karşılaştıran pek çok çalışmada; rest/redistribüsyon ya da stres/redistribüsyon, reenjeksiyon talyum protokollerinin myokardial canlılığı göstermedeki hassasiyetinin neredeyse PET kadar etkin olduğu gösterilmiş, ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda farklılığın ortaya çıktığı belirlenmiştir.Bu hastalarda FDG ve TI-201 restredistribüsyon protokolünün myokard canlılığının saptanması ve postoperatif geleceğinin öngörülmesinde yararlı bulunduğu, ancak Tl 201'in prediktif doğruluğunun daha düşük olduğu belirtilmiştir .(57) Thallium ile viabilitenin gösterilmesinde bazı araştırmacılar 4-6 saatlik geç görüntülerin yeteceğini söylerken bazı kaynaklar 4 saatin viabl dokuyu göstermede başarısız olacağını bunun için 24.saat imajların alınması gerektiğini belirtmekle birlikte sadece bunların %10 luk kısmında 24 saat imajlara ihtiyaç duyulmuştur.(58) Ancak inisiyal- redistribüsyon fazları arasında serum talyum konsantrasyonları azalacağından, viabl dokularda bile persiste defekt şeklinde görülebileceği bildirilmiştir.(59) Kayden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 saatlik geç görüntüler sonrası yapılan re-injeksiyonlarda, irreversibl perfüzyon defektleri izlenen bölgeleride, %38inde reperfüzyon izlenmiştir.(60)

Ohtani ve ark(61)Talyum re-injeksiyon sonrası irreversibl defektlerin%47 sinin reperfüze olduğunu bildirmişlerdir.Benzer sonuçları Tamaki ve ark(62) da bildirmiştir.Talyum re-injeksiyon tekniği ile elde edilen sonuçlar revaskülarizasyon sonrası düzelmeyele korole edildiğinde pozitif prediktif değer %80-87 negatif prediktif değer %82-100 arasında bulunmuştur.Benzer sonuçlar FDG PET ile yapılan çalışmalardada alınmıştır().

Caner B. ve arkadaşları sestamibinin, reperfüzyonun erken bir döneminde uygulanmasının ve görüntülenmesinin, canlı myokardın tespitinde çok önemli ipuçları verdiğini ve şiddetli bölgesel disfonksiyonu mevcut kronik koroner arter hastalığında; Tc-99m-sestamibi-gated-SPECT'in kullanımının myokardial canlılık araştırmasında perfüzyon ile bölgesel fonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi açısından yararlı bir medhod olduğunu göstermişlerdir

.(64) Tc-99m tetrofosmin'in (TF), myokardial tutulumunun, sestamibiye benzer şekilde, kan akımı ile orantılı olduğu ve önemli bir kısmında mitokondrilerde akümüle olduğu bilinmektedir. (65) Bu ajan, TI-201 ile karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı tespitinde yüksek diagnostik doğruluğa sahip bir myokard perfüzyon ajanı olduğu gösterilmiştir. (66) Oral nitrat uygulamasının, iskemik miyokard dokusunda, bölgesel kan akımını arttırdığı deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir .(67) Tc-99m sestamibi, Tl-201 ve Tc-99m-teboraxime ile yapılan son çalışmalarda, bu ajanlarla nitrat uygulamasının canlı doku tespitinde artışa neden olduğu bildirilmiştir .(68) MIBI ve TF ile yapılan çalışmalarda rest enjeksiyonu öncesinde nitrat verilerek myokard canlılığı güçlendirilmiş ve Tl-201'e benzer sonuçlar elde edilmiştir .(69) Maura S. Ve arkadaşları, kronik sol ventrikül disfonksiyonu olan 31 hastada, Tc-99m sestamibide tutulum izlenmeyen alanların %27'sinin oral nitrat ile reperfüze olduğunu tespit etmişlerdir. (70) Tc-99m-MIBI ve TF'nin Tl-201 ile birlikte kullanıldığı dual izotop çalışmalarında; rest ve stress protokolü birleştirildiğinde, myokard canlılığını göstermede daha faydalı bir yöntem olabileceği bildirilmiştir .(71) Tc-99m-MIBI SPECT çalışması ile Dobutamin stres ekokardiografi kombinasyonunun, koroner arter hastalıklarının değerlendirilmesinde yüksek oranda doğru teşhis, güvenilir, pratik ve iyi tolere edilebilir bir method olduğu gösterilmiştir .(72) FDG myokardial uptake'inin, myokard canlılığını değerlendirmede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir teknik olduğu belirtilmiştir. (73) Farklı PET çalışmaları arasında en yaygın klinik onay gören kan akımı ile birlikte glukoz metabolizması yaklaşımıdır. N-13 ve FDG çalışmalarında Normal akım ve/veya metabolizma, stunned (74), myokarda işaret ederken, klasik uyumsuzluk hiberne myokardla uyumludur. (75) Kan akımının %25 ten az olması, transmural skar oluşumunu, dolayısıyla irreversibilitayı yansıtır. (76) Normal myokard, skar ve hiberne dokunun birbirinden ayrılmasına yönelik bir çalışmada, bölgesel myokardial kan akımı dağılımının değerlendirilmesiyle tablonun açığa kavuşacağı gösterilmiştir. (77)

Bazı merkezler Tc-99m-sestamibi ya da Tl-201 SPECT myokard perfüzyon görüntülemesi ile FDG-PET ile metabolik görüntülemeyi birlikte kullanmaktadırlar. FDG SPET ve MIBI SPET ile yapılan kombine çalışmalarda; bu iki yöntemin birlikte kullanımının, disfonksiyonel fakat canlı olan myokardın teşhisinde doğru ve güvenilir bir method olduğu sonucuna varılmıştır. (78)

B.Gökalp ve arkadaşları çalışmasında, semikantitatif segmental vizuel analiz tekniğine göre 5'li skor sistemi kullanmışlardır. Biz de bu çalışmamızda vizuel değerlendirme için aynı vizuel analiz tekniğini kullanarak tüm gruplarda TPS değerlerini hesapladık

Çeşitli yayınlarda thalium rest/redistribisyon infüzyon sintigrafisi sonrası şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, infüzyon çalışmalarının viabilitenin saptanmasında başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir(80,81). Thalium infüzyon çalışmalarında, hiberne myokard da thaliumun infüzyonu ile membrandan geçişinin maximize edildiği bildirilmiştir.(80) Aynı şekilde MİBİ infüzyonu ve talyum infüzyonu protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada MİBİ infüzyonu sonrasında viabilitenin belirlenmesinde Thalium a benzer sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Buda MİBİ nin uzun süreli hücreye girişine bağlanmıştır.(81)

Toyama ve arkadaşları; kronik koroner arter hastalığında canlı hiberne myokardiumu tespit için, rest Tl-201 SPECT ile; nitrat sonrası Tc-99m sestamibi-SPECT ve GIK sonrası Tl-201 SPECT çalışmalarını karşılaştırmışlar, toplam stres skorlamasına göre az miktarda canlı myokard dokusunun tespitinde dahi en iyi methodun Tl-201 GIK çalışması olduğu ve nitrat – sestamibi ve Tl-201 rest çalışmalarının ise sırasıyla canlı myokardı tespit etmede kullanışlı metodlar olduklarını belirtmişler. Aynı çalışmada koroner revaskülarizasyon sonrası, duvar hareketlerindeki düzelmenin sensitivitesi, Tl-201 rest çalışmasında (%62) nitrat-sestamibi çalışmasında (%79), Tl-201 GIK çalışmasında ise (%85) olarak bulunmuştur. (82) Dual izotop rest/stres SPECT görüntülenmesi zaman kazançlı bir görüntüleme protokolüdür. Stres için sestamibi, rest için Tl-201'in seçildiği bir çalışmada, perfüzyon defekt reversibiliteleri kantitatif olarak karşılaştırılmış, Stres-DR (Defekt reversibility) sonuçları hem rest/Tl-201-stres/sestamibi değerlerinden hem de rest/stres sestamibi değerlerinden yüksek bulunmuştur. (83) Nitrat-sestamibi ile yapılan bir çalışmada nitrat sonucu defekt şiddetinin hiberne myokardda bölgesel fibrotik alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (84) Benzer bir çalışmada kronik iskemili LV disfonksiyonu olan hastalarda, nitrat uygulamasının fonksiyonları düzelttiği şiddetli hipoperfüze myokardda Tc-99m-sestamibi ile halen canlı myokardium olduğu gösterilmiştir. (85) Pallares ve ark. AMI'nün erken döneminde GIK kullanımının mortaliteyi anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir. (86) Son yıllarda yapılan çok merkezli ve 407 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada reperfüzyon tedavilerine (%95 trombolizis, %5 primer PTCA) GIK eklenmesinin hastane içi mortaliteyi %15.2den %5.2 ye düşürdüğünü göstermişlerdir.(87)

Başka bir GIK infüzyon çalışmasında; Tl-redistribüsyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış, GIK ile reperfüzyonu arttırdığı gözlenmiştir.(88)

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler aynı anda MİBİinfüzyon+GIK infüzyon uygulamasıyla gerek segmental bazda gerekse TPS açısından bakıldığında MIBI infüzyon çalışmasına göre oldukça anlamlı sonuçlar elde edilmiştir . dolayısıyla MİBİ infüzyon+GIK

infüzyon protokolunun tek başına MİBİ infüzyon protokolüne göre myokardial viabiliteyi göstermede daha anlamlı sonuçlar verdiğini saptadık..

Sonuç olarak myokardial viabiliteyi göstermede MİBİ infüzyon+GİK infüzyon protokolünün kullanılabileceği sonucuna vardık



ÖZET:

Revaskularizasyon işleminden fayda görecek kişilerin seçiminde canlı myokard dokusunun gösterilmesi önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız, bölgesel myokardial viabilitenin gösterilmesinde MİBİ infüzyon ve MIBI infüzyon + GİK infüzyon protokollerinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza ekolarında sol ventrikül disfonksiyonu saptanan ; anjiyografileri ve treadmill EKG leri yapılmış 21 hasta dahil edildi Tüm hastalara inisiyal Tc 99 MİBİ infüzyonu ve 2 gün sonra Tc99m MİBİ infüzyon+GİK (%30 dextroz 50U insülin 80 meq KCl)infüzyon protokolleri saatte 2-5 ml/kg olacak şekilde 2 saat boyunca uygulandı ve 1saat sonra SPET imajlar alındı.. sonuçlar vizüel olarak ve polar mab kullanılarak değerlendirildi

MİBİ infüzyon+GİK infüzyon çalışmasında elde edilen TPS ve bölgesel reversibilite indeks sonuçları, MİBİ infüzyon çalışmasında elde edilen sonuçlarla, mann-Whitney-U testine göre karşılaştırıldı.Bu iki grup arasındaki sonuçlar anlamlı bulundu $p<0,05$

Sonuç olarak MIBI nfüzyon+GİK infüzyon çalışma protokolu myokardial viabilitenin gösterilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olduğu sonucuna vardık.

Sonuç olarak: myokardial viabilitenin gösterilmesinde MIBI infüzyon+ GİK infüzyonunun kullanılabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: myokardial viabilite, Mibi infüzyon, GİK infüzyon, myokard perfuzyon spect

ABSTRACT:

It's clinically important that the live myocard tissue to be shown in the person beign selected who would benefit the revascularisation process . Our aim the study evaluate effectiveness of GIK infusion, Tc 99m MIBI infusion and also Tc 99m MIBI infusion to be shown of regional myocardial viability

In this study were included echocardiographies by left ventricul disfunction 20 patients whose angiographies and treadmill ECG's beings taken . All patients was applied two study. First study; Tc 99m MIBI was infused afterwards spet imagws were taken .In the second study 30% dextroz 50 U insulin and 80 Meq KCl was infused in the way of going 2-5 ml /kg/h in 2 hours then 20 mCi Tc 99m MIBI intravenose infusion was given and spet images were taken . The result were evaluated by beign divided visually, polar-map and quantitatively

Mibi infusion +GIK infusion reperfusion results according to initial MIBI infusion study stastically was found significant

Evaluating of myocardial viability may be use MIBI infusion +GIK infusion study

Key words:myocardial viabilty, GIK infusion, MIBI infusion, myocard perfusion spect

8.KAYNAKLAR:

1. American Heart Association, 2002. Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2001.
2. Londoni C, Lucignani G, Paolini G *et al.* Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [18F]FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovascular Surg (Torino)* 1999;40(3):363-372.
3. Lilly's pathophysiology of heart disease, 1993;4
4. Klocke Fj, Ellis AK. Physiology of coronary circulation in cardiology an illustrated text/reference . volume 1, chapter 6, pp; 1101-1114
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis in heart disease . A textbook of cardiovascular medicine .Braunwald E, ed. Wb saunders company, Philadelphia.1997;1105-1125
6. The biology of the artery wall in atherogenesis in lipid disorder . The medical clinics of North America. Hunninghake Db. Ed. WB Saunders
7. Sokolw M., McIlroy M:B, Chertlin MD : Clinical Cardiology, 1990,pp:104-110
8. Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. *Am Heart J.* 1968; 76:685-698
9. Liedke AJ .Alteration of carbohydrate and lipid metabolism in acutely ischemic heart .*Prog Cardiovasc. Dis.*1981 ;23:321-326
10. Tagetmayer H. Energy metabolism of heart : From basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol.* 1994; 19:57-116
11. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction . *N Engl J Med.* 1992;327:1825-1831
12. Braunwald E. Heart disease : A textbook of cardiovascular medicine , 3rd ed. saunders ,1988 pp:311-348
13. Antman Em, Braunwald E. Acute myocardial infarction .In Braunwald ed E. Heart diseases a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia; WB saunders Co ltd; 1997 :1184-1288
14. Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW *et al.* Influence of direct cardiac revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1973;47:276-286.
15. Stinson EB, Billingham ME. Correlative study of regional left ventricular histology and contractile function. *Am J Cardiol* 1977;39:378-383.

16. Horn HR, Teicholz LE, Cohn PE *et al.* Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1983;49:1063-1071.
17. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL *et al.* Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-209.
18. Ross J. Myocardial perfusion-contraction matching: implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-1083.
19. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 1999;50:75-86.
20. Ausma J, Thone F, Dispersyn GD *et al.* Dedifferentiated cardiomyocytes from chronic hibernating myocardium are ischemia-tolerant. *Mol Cell Biochem* 1998;186:159-168.
21. Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS *et al.* Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 1983;68:170-182.
22. Chen C, Chen L, Fallon JT *et al.* Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion: a pig model of myocardial hibernation. *Circulation* 1996;94:507-516.
23. Chen C, Ma L, Dyckman W *et al.* Left ventricular remodeling in myocardial hibernation. *Circulation* 1997;96(Supp II):II-46-II-50.
24. Lai T, Fallon JT, Liu J *et al.* Reversibility and pathophysiological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:323-335.
25. Wolpers HG, Burchert W, van den Hoff J, Weinhardt R, Meyer GJ, Lichtlen PR. Assessment of myocardial viability by use of ¹¹C acetate and positron emission tomography. Threshold criteria of reversible dysfunction. *Circulation* 1997;95(6):1417-1424.
26. Doenst T, Taegtmeier H. Profound underestimation of glucose uptake by [¹⁸F]2-deoxy-2-fluoroglucose in reperfused rat heart muscle. *Circulation* 1998;97(24):2454-2462.
27. Kerber R, Abboud F. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction. *Circulation* 1973;47:997.
28. Khaw BA. The current role of infarct avid imaging. *Semin Nucl Med* 1999; 29:259-270.
29. Orlandi C, Crane PD, Edwards S, *et al.* Early scintigraphic detection of experimental myocardial infarction in dogs with technetium-99m-glucaric acid. *J Nucl Med* 1991; 32:236-238.
30. Khaw BA, Da Silva J, Petrov A, Hartner W. Indium 111 antimyosin and Tc-99m glucaric acid for noninvasive identification of oncotic and apoptotic necrosis. *J Nucl Cardiol* 2002; 9:471-481.

31. L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, et al. Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* 1979;60:776
32. Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene M, et al. Tl-201 for medical use: a Biologic Behavior. *J. Nucl Med* 1975 :16-156
33. Strauss HW, Harrison BS, Pitt B. Thallium-201: Noninvasive determination of the regional distribution of cardiac output. *J Nucl Med* 1977;18:1167
34. Angello DA, Wilson RA, Palac RT. Effect of eating on thallium-201 myocardial redistribution after myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1987;60:528-533
35. Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC et al. Redistribution of technetium 99m sestamibi and Tl-201 in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994;89:2332
36. Jain D, Wackers FJ, Mattera J, et al. Biokinetics of technetium 99m-tetrofosmin myocardial perfusion imaging agent: implications for a one day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993;34:1254-1259
37. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparative myocardial extraction of two technetium labeled BATO derivatives and thallium. *J Nucl Med* 1990;31:67-74
38. Ghezzi C, Farget D, Arvieux CC, et al. Myocardial kinetics of TcN-NOET: A neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1995;36:1069-1077
39. Dilsizian V and Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation*;87:1168-79
40. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, et al. Quantitative planar redistribution Tl-201 imaging in myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation*;1993;11630-1641
41. Beller GA. Assessment of myocardial perfusion and metabolism for assessment of myocardial viability. *QJ Nucl Med*;1996;55-67
42. Sodi-pallares D, Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1962;9:166-181.
43. Ordoubadi FF, Bchir MB, Beatt KJ. Glucose-insulin potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1979;60:1152-1156
44. Elizaga J, Garcia EJ, Bueno H. Primary coronary angioplasty vs systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14:118
45. Denes P, El-Sherif N, Katz R, Capone R, Carlson M, Mitchell LB, Ledingham R. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy

and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST Substudy) *Am J Cardiol* 1994;74:216-220

46. Simpson MB, Euler D, Michelson, Falcone RA, Spear JF, Moore EN. Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:363-369

47. Davi G, Catalan I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl Med.* 1990;322:1769-1774

48. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type II diabetes subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin like molecules independently of glycemic control. *Diabetic Med.* 1993;10:27-32

49. Gardner PI, Ursell PC, Fanoglio Jr JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1968;72:596-611

50. Farrel TG, Bashir I, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697

51. Vanoverschelde J, Janier MF, Bakke J, Marshall Dr, Bergmann Sr. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol.* 1994;267:1785-1794

52. Rafael Diaz MD; Ernesto A. Paolasso MD; Metabolic Modulation of Acute Myocardial infarction. *Circulation*:1998;2227-2234

53. Dilsizian V and Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation*;87:120,1993

54. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S and Gimple IW. Quantitative planar redistribution TI-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 87:1630-1641,1993

55. Beller GA. Assessment of myocardial perfusion and metabolism for assessment of myocardial viability. *QJ Nucl Med*;40:55-67,1996

56. Sirinivasan G, Kitsiou AN, Bacharach SL, et al. FDG-SPECT: Can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? *Circulation* 1998;97:843-850

57. Bax J, Cornel J, Visser F, et al. Prediction of improvement of global function after revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction; detection by FDG SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1997;377

58. Budinger TF, Pohost GM. Thallium 'redistribution'. An explanation. J Nucl Med 1986; 27: 996 (abstr.)
59. Budinger TF, Knittel BL. Cardiac thallium redistribution and model. J Nucl Med 1987; 28: 588.
60. Kayden DS, Sigal SL, Soufer R *et al.* 24-hour planar thallium-201 delayed imaging: is reinjection necessary? Circulation 1989; 80: (abstr. suppl 2) II-376
61. Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y *et al.* Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1990; 66: 394-399.
62. Tamaki N, Ohtani H, Yonekura Y *et al.* Significance of fill-in after thallium-201 reinjection following delayed imaging: comparison with regional wall motion and angiographic findings. J Nucl Med 1990; 31: 1617-1623.
63. Caner B, Beller GA. Are technetium-99m-labeled myocardial perfusion agents adequate for detection of myocardial viability? Clin Cardiol. 1998; 23: 42
64. Loncini M, Sciagra R, Maioli M, Bellandi F, *et al.* Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography for prediction of left ventricular ejection fraction outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2002; 89: 17-21
65. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, *et al.* Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. J Nucl Med. 1994; 35: 600
66. Hendel RC, Parker MA, Wackers FJT, *et al.* Reduced variability of interpretation and improved image quality with a technetium-99m myocardial perfusion agent: comparison of thallium-201 and technetium 99m labeled tetrofosmin. J Nucl Cardiol. 1994; 1: 509-514
67. Brown BG, Balson E, Peterson RB, *et al.* The mechanism of nitroglycerin action; stenosis vasodilatation as a major component of drug response. Circulation 1988; 78: 1089-1097
68. Arbab AS, Kouzumi K, Toyoma K, *et al.* Technetium 99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium 201 uptake intact myocardial cells. J Nucl Med. 1998; 39: 266-271
69. Basu S, Senior R, Raval U, *et al.* Superiority of nitrate-enhanced 201-Tl over conventional redistribution 201-Tl imaging for prognostic evaluation after myocardial infarction and thrombolysis. Circulation 1997; 96(9): 2932-2937
70. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, *et al.* Enhanced detection of viable myocardium by Tc-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. J Nucl Med. 1995; 36: 1945-1952, 1995

71. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, et.al. Seperate acquisition rest thallium-201/stres technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion SPECT:A clinical validation study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(5):1455-1464
72. Danies PG, Ahlberg AW, Clark BA 3 rd. Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function with exercise technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography can differentiate between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998 Nov 15;82(10):1253-8
73. Martin WH, Jones RC, Delbeke D, Sandler MP. A simplified intravenous glucose loading protokol for FDG cardiac SPECT.
74. Tiliseh J, Bruchen R, Marshall R, et.al. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *New Engl J Med* 1986;314:884-888
75. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et.al. Pozitron emission tomography using FDG in evaluation of coronary artery by-pass grafting. *Am J Cardiol* 1989;64:860-865
76. Gewirtz H, Fischman A, Abraham S, et.al. Positron emission tomography measurements of abslute regional myocardial blood-flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infaretion. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:851-859
77. DePuey EG, Ghesani M, Schwartz, et.al. Comparative performance of gted perfusion SPECT wall thickening, delayed thallium uptake, and FDG-SPECT in detecting myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1999;6:418-428
78. Tamaki N, Kawamoto M, Tamadura E, et.al. Prediction of reversible ischemia after revascularization: Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation*; 91:1694-1705,1995
79. B.Gökalp, B.Dokumacı, C.Uyan. Value of Dobutamine Technetium-99m-Sestamibi SPECT and Echocardiography in the Detection of Coronary Artery Disease Compared with Coronary Angiography. *J Nucl Med* 1993;34:889-894
80. Worsley DF, Fung AY, Jue J, Burns RJ. Identification of viable myocardium with tecnetium-99m-mibi. *J Nucl Med*;36:1037-1039
81. Burns RJ, Galligan L, Wright LM. Thallium infusion scintigraphy improves detection of viable myocardium (abstract). *Circulation* 1990;82:544
82. Toyama T, hozhizaki H, Sobe N. Detection viable hibernating myocardium in chronic coronary artery disease a comparison of resting 201 Tl single photon emission computed tomography (SPECT) 99 m Tc-MIBI spect after nitrat administration and tl 201 SPECT-glucose —nsulin-potassium infusion. *Jpn Circ J*.2000 Dec;64 (12):937-42 Siebelinkr HM,
83. Natale D, Sinusas AJ, Wackers FJ. Quantitative comparision of single-isotope and dual-

isotope strese-rest SPECT imaging for reversibility of defects. J Nucl Cardiol 1996 Nov-Dec;3:483-93

84. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Agnolucci M. Et.al. Influence of the assessment of defect severity and intravenous nitrate administration during tracer injection on the detection of viable hibernating myocardium with data-based quantitative technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography. J Nucl Cardiol 1996 May-Jun;3(3):221-30

85. Bisi G[^], Sciagra R, Santoro GM, Zerauschek F and Fazzini PF. Sublingual isosorbide dinitrate to improve Tc-99m teboraxime perfusion defect reversibility. J Nucl Med;35:1274-1278,1994

86. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of intravenous infusion of glucose-insulin-potassium solution on the electrocardiographic sings of myocardial infraction. Am J Cardiol. 1962;9:166-181

87. Apstein CS. Glucose-insulin-potassium for acute myorcardial infarction. Circulation 1998;98:2223-2226

88. Wilson RA, Okada RD, Barlai-Kovach M, Strauss HW. The effect of glucose-insulin-potassium on thallium-201 myocardial redisribution. Int. J.Nucl Med Biol. 1985;12(2):97-101

T.C. YAKSAĞUTLU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ