



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

**MİYOKARDİAL İSKEMİ ARAŞTIRMASI AMACIYLA
YAPILAN DİPRİDAMOL STRESLİ KARDİYAK
PERFÜZYON MRG TETKİKİ İLE DİPRİDAMOL STRESLİ
MİYOKARDİAL PERFÜZYON SİNTİGRAFI
BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nijat ALISHEV

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Memduh DURSUN

İSTANBUL

2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ ve tüm değerli hocalarıma teşekkür ediyorum.

Bu çalışma boyunca danışmanlığımı yürüten gerekli bilimsel zemini hazırlamasının yanısıra fikirleri ve kişiliğiyle bana her konuda yol gösteren değerli hocam sayın Doç.Dr. Memduh DURSUN'a, araştırmama büyük katkılarından ve desteklerinden dolayı İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç.Dr. Yasemin ŞANLI ve İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalından Uzm.Dr.İmran ONUR'a minnettarlığımı bildiririm.

Hayatımın her anında her türlü fedakarlığı gösteren Anneme ve Babama şükranlarımı sunarım.

Dr. Nijat ALISHEV
İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kardiyak Anatomi	6
2.1.1. Kalbin Kesitsel Anatomisi ve 17-Segment Modeli	9
2.2. Koroner Vasküler Anatomi	10
2.2.1. Koroner Arterler	10
2.2.2. Koroner Venler:	14
2.3. Kalbin Fizyolojisi	15
2.3.1. Koroner Dolaşım Fizyolojisi ve Koroner Kan Akımının Kontrolü	16
2.4. Miyokardiyal iskemi	17
2.4.1. Koroner Arter Hastalığı	19
2.4.2. Kardiyak Sendrom X	23
2.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
2.5.1. Kardiyak Görüntüleme Düzlemleri	27
2.5.2. Kardiyak MRG’de Kullanılan Puls Sekansları	28
2.5.2.1. Spin Eko Sekansları	28
2.5.2.2. Gradient Eko Sekansları	29
2.5.3. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemeye Prepulslar	30
2.5.4. Kardiyak MRG Teknikleri	31
2.5.4.1. Kardiyak Tetikleme – Eşleşme	31

2.5.4.2. Solunumsal Hareketin Kontrolü	31
2.5.4.3. Parelel Görüntüleme	31
2.5.4.4. Black-Blood Teknikleri.....	32
2.5.4.5. Bright-Blood Teknikleri.....	33
2.5.5. İskemik Kalp Hastalıklarında MRG Yöntemleri.....	34
2.5.5.1. Global ve Bölgesel Kardiyak Fonksiyon	34
2.5.5.2. Miyokardiyal Perfüzyon.....	35
2.5.5.3. Geç Gadolinyum Kontrastlanması (GGK).....	38
2.5.6. Kardiyak Sendrom X hastalarında MRG	42
2.6. MR kontrast ajanları	43
2.7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	44
2.7.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Endikasyonları.....	44
2.7.2. MPS’de Kullanılan Radyofarmasötikler	45
2.7.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Uygulanan Dinamik Egzersiz Stres Testi	46
2.7.4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Görüntüleme Teknikleri.....	46
2.8. Farmakolojik Stres Ajanlar.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Hasta Seçimi.....	52
3.2. Hasta Hazırlığı	53
3.3. Kardiyak Perfüzyon MRG protokolu	53
3.4. Görüntü analizi ve sonuçların değerlendirilmesi.....	54
3.5. İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	70
7. OLGU ÖRNEKLERİ	71
8. KAYNAKLAR.....	74
9. EKLER	90
Ek 1- Etik Kurul Kararı	90
10. ÖZGEÇMİŞ.....	91

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Segmental koroner anatomi.	13
Tablo 2: MRG ve MPS tetkiklerinde pozitif olan Perfüzyon ve Kontraktilite hasta sayılarındaki ilişki.....	57
Tablo 3: MPS perfüzyon ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma.....	58
Tablo 4: MRG perfüzyon ve MRG kontraktilite Genel karşılaştırma.....	58
Tablo 5: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon 17 Segment karşılaştırması	59
Tablo 6: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon Genel karşılaştırma.....	60
Tablo 7: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite 17 Segment karşılaştırması.....	61
Tablo 8: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma.	62

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Kalp anatomisi.....	8
Şekil 2: AHA' nın 17 segment modeli ve koroner arter sulama alanları.....	9
Şekil 3: Koroner Arter Anatomisi.....	10
Şekil 4: Şematik çizimde modifiye 17 segment koroner arter sınıflama sistemine göre sağ ve sol koroner arter segmentleri.....	13
Şekil 5: Kardiyak sendrom X'in patofizyolojisi.....	25
Şekil 6: Kardiyak görüntüleme düzlemleri.....	28
Şekil 7: Geç Gadolinium Kontrastlanmanın patofizyolojik mekanizmaları.....	40
Şekil 8: Ventrikül duvarlarının SPECT kesitlerinde şematik görünümü.....	47
Şekil 9: MRG ve MPS tetkiklerinde pozitif olan Perfüzyon ve Kontraktilite hasta sayılarındaki ilişki.....	57
Şekil 10: MPS perfüzyon ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma.....	58
Şekil 11: MRG perfüzyon ve MRG kontraktilite Genel karşılaştırma.....	59
Şekil 12: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon 17 Segment karşılaştırması.....	60
Şekil 13: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon Genel karşılaştırma.....	61
Şekil 14: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite 17 Segment karşılaştırması.....	62
Şekil 15: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma.....	63

KISALTMALAR

ACCF	: Amerikan Kardiyoloji Birliği
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ATP	: Adenozin Trifosfat
BFFE	: Balanced Fast Field Echo
CX	: Sirkumfleks Arter
CXPDA	: Sirkumfleks Posterior Desenden Arter
CXPL	: Sirkumfleks Posterior Lateral Arter
EdGK	: Erken dönem Gadolinium Kontrastlanması
EDRF	: Endothelium-Derived Relaxing Factor
EPG	: Ekoplanar Görüntüleme
ETL	: Echo Train Length
FLASH	: Fast Low Angle Shot
FOV	: Field of View
FSE	: Fast Spin Eko
GdGK	: Geç dönem Gadolinium Kontrastlanması
GGK	: Geç Gadolinium Kontrastlanması
GRE	: Gradient Eko
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IR	: Inversion Recovery
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
KAG	: Koroner Anjiyografi
KSX	: Kardiyak Sendrom X
LAD	: Sol anterior desenden arter

LCX	: Sol Sirkumfleks Koroner Arter
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
MPS	: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVO	: Mikrovasküler Obstrüksiyon
NO	: Nitrik Oksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PSIR	: Phase Sensitive Inversion Recovery
RCA	: Sağ Koroner Arter
RPL	: Sağ Posterior Lateral Arter
SE	: Spin Eko
SE	: Spin Eko
SENSE	: Sensitivity Encoding
SMASH	: Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSFE	: Single-shot Fast Spin Echo
SSFP	: Steady-State Free Precession
TE	: Eko Time
TI	: Inversion Time
TR	: Repetition Time
TSE	: Turbo Spin Eko

ÖZET

MİYOKARDİAL İSKEMİ ARAŞTIRMASI AMACIYLA YAPILAN DİPRİDAMOL STRESLİ KARDİYAK PERFÜZYON MRG TETKİKİ İLE DİPRİDAMOL STRESLİ MİYOKARDİAL PERFÜZYON SİNTİGRAFI BULGULARININ KARŞILAŞTIRMASI

AMAC: Çalışmaya kabul edilen miyokardial iskemi araştırılan 21 hastanın MPS ve MRG tetkiklerinin bulguları arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında miyokardial iskemi şüphesi ile değerlendirilmiş olan 18 yaş üstü hastaların çekim tarihleri arasındaki sürenin 2 haftayı geçmediği dipridamol stersli MRG ve dipridamol stresli MPS tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her ki tetkik için değerlendirilen parametreler perfüzyon ve kontraktilite bulgularıdır. Uyum analizinde Kappa Uyum testi kullanıldı.

BULGULAR: MPS perfüzyon ve MRG perfüzyon bulgularında pozitif olan hasta sayıları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. MRG kontraktilite ölçümünde pozitif olan hasta sayısı MPS kontraktiliteden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Hastada patolojik bulgunun olup olmamasına göre yapılan genel karşılaştırmada MRG perfüzyon ile MPS perfüzyon arasında ve MRG kontraktilite ile MPS kontraktilite arasında anlamlı ($p > 0.05$) uyum saptanmazken 17 Segment üzerinden 357 gözlem değerlendirmelerinde anlamlı ($p < 0.05$) uyum gözlenmiştir. Uyum oranı perfüzyon bulguları için % 83 , uyumsuzluk % 17 olarak, kontraktilite bulguları için ise uyum oranı % 82, uyumsuzluk % 18 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: Miyokardial iskemi araştırması yapılan hastalarda Kardiyak MRG güvenilirliğini kanıtlamış ve klinik uygulamada rutin olarak kullanılan MPS ve PET'e kıyasla üstün veya eşit duyarlılık ve seçiciliğe sahip, iyonizan radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Çalışmamız, bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalarını desteklemektedir.

SUMMARY

COMPARISON OF DIPYRIDAMOLE STRESSED PERFUSION CARDIAC MAGNETIC RESONANCE WITH DIPYRIDAMOLE STRESSED MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH SUSPECTED MYOCARDIAL ISCHEMIA

AIM: The aim of this study was to evaluate the consistency between magnetic resonance and scintigraphy in 21 selected patients with suspected myocardial ischemia.

MATERIAL AND METHOD: We retrospectively evaluated MRI and SPECT images in 21 patients over 18 years of age being investigated for myocardial ischemia who underwent dipyridamole stressed cardiac perfusion MRI and dipyridamole stressed myocardial perfusion scintigraphy within 2 weeks. Compared parameters were perfusion and contractility results of MRI and SPECT. Consistency was analyzed by Kappa test.

RESULTS: There was no statistically significant ($p > 0.05$) difference between amount of perfusion abnormality positive MRI and SPECT patients. However, there was a significant ($p < 0.05$) difference between contractility results in these two imaging techniques. MRI has reported more contractility abnormalities.

In general comparison where patients were just evaluated as with positive or negative results of MRI Perfusion and SPECT Perfusion, as well as, MRI Contractility and SPECT Contractility we did not find statistically significant ($p > 0.05$) consistency. But, when we compared results of two imaging techniques with detailed 17 segment model where each patient's perfusion and contractility findings were noted for each 357 segment we found out significant ($p < 0.05$) consistency. In this case, for perfusion comparison there was 83% consistency and 17% mismatch, for contractility consistency was 82% and mismatch 18%.

CONCLUSION: Cardiac MRI has been proven to be safe and reliable imaging tool in myocardial ischemia investigation, lacking the ionizing radiation exposure MRI has showed similar or superior sensitivity and specificity results to SPECT and PET which are being used in clinical routine. Our study supports the results of previous publications.

1. GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH), diğer bilinen adı ile İskemik Kalp Hastalığının (İKH) en sık görülen sebebi koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı gelişen koroner arteriyel kan akımının azalmasıdır. Bu azalma, miyokard oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasında dengesizliğe yol çeşitli klinik tablolara sebep olur ve koroner arter hastalığı bunların genel adıdır (1). Koroner arter hastalığının tanı ve takibinde miyokard perfüzyon sintigrafisi, manyetik rezonans, multidedektör bilgisayarlı tomografi gibi ileri tanı yöntemleri ile miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemli bilgiler elde edilmektedir. Koroner aterosklerozun saptanması ve miyokardiyal hipoperfüzyonun değerlendirilmesi, katater temelli girişimsel ya da cerrahi gibi etkili ve uygun tedavi modelinin seçilmesinde belirleyici rol oynar (2).

Koroner arterlerde %70 ve üzeri darlıklar ciddi darlık olarak tanımlanmakta olup perfüzyon bozukluğuna neden oldukları kabul edilmektedir.

Koroner arter hastalığı, dünyadaki ölümlerin en büyük kısmını oluşturmaktadır olup karşımıza en sık anjina pectoris tablosu ile çıkar. Çeşitli çalışmalar anjina benzeri göğüs ağrısı sebebi ile kardiyak anjiyografi (KAG) yapılan hastaların %10-30'unda koroner arterleri normal olduğu tespit edildiğini ortaya bildirmiştir (3-8). Kardiyak Sendrom X (KSX) için farklı tanımlamalar öne sürülmüştür. "Kalp dışı göğüs ağrıları dışlandıktan sonra, koroner anjiyografisinde akım kısıtlayıcı darlığı olmayıp, anjina benzeri göğüs ağrısı olan hastaları içeren sendromdur" tanımı en çok kabul gören tanımdır (9). Bu tablonun oluşumunda koroner mikrovasküler disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (10). Bu tablonun patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen mekanizmalar: endotel disfonksiyonu, inflamasyon, östrojen eksikliği ve artmış ağrı sensitivitesidir (11). Daha önceki yıllarda bu sendromun prognozunun iyi olduğu sanılırken, son yıllarda özellikle endotel disfonksiyonu gösterilen ve/veya noninvaziv testlerde iskemi bulguları olan vakalarda prognozun o kadar benign olmadığı ileri sürülmektedir (11). KSX tanısı olup inflamatuvar parametreleri yüksek olan ya da non

invasiv tetkiklerde miyokarda perfüzyon defekti saptanan hastaların prognozunun hiç göğüs ağrısı olmayan hastalara göre daha kötü olduğunu ileri sürülmektedir (11-13).

Miyokardiyal perfüzyon, birim zamanda belirlenmiş miyokard alanından akan kan hacmi olarak tanımlanabilir. Perfüzyon miktarı miyokard metabolizmasına ve miyokard oksijen talebine bağlı olarak değişir.

Miyokardiyal metabolizmadaki ve bununla ilişkili olarak miyokard oksijen tüketimindeki artış, miyokardiyal perfüzyon artışı ile sonuçlanır. Diğer taraftan perfüzyon kan akımı tarafından sınırlandırılmış olup, koroner arterlerde anlamlı bir darlık ya da oklüzyon varlığında maksimum kan akımı artmış oksijen talebini karşılamada yetersiz kalır ve iskemi gelişir.

Miyokardiyal hipoperfüzyon iskemik kaskattaki ilk basamaklardan biri olup; klinik semptomlardan, EKG değişikliklerinden ve miyokardiyal duvar hareket anormalliklerinden önce saptanabilir (14).

Perfüzyon bozukluklarını saptamada mevcut klinik görüntüleme yöntemlerinden en sık kullanılanı Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) cihazı ve Tc99m sestamibi ajanı ile yapılan Miyokard Perfüzyon Sintigrafisidir (MPS). Bu yöntemin çok merkezli birçok çalışma ile geçerliliği kanıtlanmış olmakla birlikte, düşük temporal ve uzaysal çözünürlüğü, iyonizan radyasyon içermesi, atenuasyon artefaktları önemli dezavantajlarıdır (14,15). Miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilebilmesinde kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemi olan Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'nin en dezavantajları ise:Subendokardiyal iskemiği görüntülemek için rezolüsyonunun düşük olması, PET cihazının kolay ulaşılabilir olmaması, pahalı ve iyonizan radyasyon içeren bir yöntem olmasıdır (14, 15).

Miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi KAH tanısında önemli bir rol üstlenmektedir (3-6). SPECT, bu konuda uzun yıllardır kullanılan bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen kardiyak stres manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem perfüzyonun hem de viabilite ve ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde giderek artan bir şekilde kullanılmaya başlayan non invaziv tetkiklerden biridir. Hatta bazı çalışmalar, subendokardiyal iskemi tespitinde kardiyak MRG'nin miyokardiyal SPECT 'den üstün olabileceğini göstermektedir (16).

MRG kardiyovasküler sistem ile ilgili patolojilerde seçilebilecek noninvazif tanısal bir yöntemdir (17). MRG'nin üç boyutlu görüntüleme becerisi bölgesel ve global fonksiyonun doğru değerlendirilmesine izin verir. Ayrıca, iyonizan radyasyon içermez. Yüksek çözünürlük ile gerçek zamanlı (real-time) görüntüleme mümkündür (18).

Kardiyak MRG ile morfolojinin ve ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, endokardiyum, miyokardiyum, epikardiyumun detaylı görüntülenmesi, kardiyak debi ve ejeksiyon fraksiyonunun ölçümü, koroner arterlerde ve koroner venöz yapılarda kan akım hızı, kan akım volümü ve akım rezervi ölçümü yapılabilmektedir (18,19). Kardiyak MRG klinik uygulamada iskemik kalp hastalığı, akut iskemik sendromlar, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları, kardiyomyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, intrakardiyak kitleler ve trombüsler, non-compaction ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi tanısında yer almaktadır (20,21).

Stres kardiyak perfüzyon MR görüntüleme de iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüğe sahip olması, subendokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesini olanaklı kılması ve noninvazif bir modalite olması sebebiyle miyokardiyal perfüzyonun değerlendirmesinde tercih edilmektedir (22-24). 2006 yılında Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACCF)'nin konsensus panelinde, stres kardiyak perfüzyon MRG tetkiki için, orta derecede koroner arter hastalığı olasılığı bulunan hastaların göğüs ağrısı sendromlarının değerlendirilmesi ve orta dereceli koroner arter lezyonlarının fizyolojik anlamlılığının tespiti, uygun endikasyonlar olarak bildirilmiştir (25).

Bazı çalışmalar stres kardiyak perfüzyon MR görüntüleme yönteminin iskemik kalp hastalığının tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ve negatif stres kardiyak MR perfüzyon incelemesinin majör kardiyak bir olayın dışlanması açısından anlamlı bir test olduğunu göstermiştir (14,24,26).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYAK ANATOMİ

Erişkin insan kalbi ortalama 12 cm uzunluğunda ve 9 cm genişliğinde, piramit şeklinde, içi boş kas yapısında bir organdır. Kalp; sternumun hemen arkasında, diafragmanın komşuluğunda, her iki akciğer arasında, orta mediastende yerleşmiştir (27). Kitesinin 2/3'ü vücut orta hattının sol tarafında olacak şekilde yan yatmış pozisyonda bulunur. Apeks (tepe); kalbin keskin olmayan koni şeklindeki ucu olarak isimlendirilir, öne, aşağıya ve sola doğru uzanır. Apeks topografik olarak orta klaviküler hatta 5. ve 6. kostalar arasında bulunur. Kalbin üst en uç bölümü ise taban (base) olarak adlandırılır ve yukarıya, arkaya, sağa doğru uzanacak şekilde yerleşmiştir. Kalbin tabanı büyük damarlarla bağlantılı olduğu için nispeten sabit olsa da, apeks hareket edebilir.

Kalp, göğüs boşluğunda iki katlı zar içinde bulunur bu yapıya perikard adı verilir. Fibröz (pariyetal) perikard kalbe, kalbe giren ve kalpten köken alan büyük damarlara yapışan, gerildiğinde tekrar eski biçimine dönebilme özelliğine sahip bir kesedir.

Asendan aortanın hemen hemen tamamı, ana pulmoner arter, her iki vena kavanın bazı bölümleri ve dört pulmoner ven perikard yaprakları tarafından sarılmaktadır. Seröz (viseral) perikardiyum fibröz perikardiyumun iç yüzünü oluşturur, kalbin ve büyük damarların dış yüzünü sarar. Kalbin yüzeyinde epikardiyum ismini alır ve içerisinde epikardiyal koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri ve bir miktar adipoz dokuyu içerir (28).

Kalp içi boş bir organdır ve yukarıdan aşağıya doğru septum adı verilen bir duvar tarafından sağ ve sol kalp boşluklarına ayrılır. Her iki tarafta da üstte atriyum altta ventrikül olarak isimlendirilen odacıklar bulunur. Kalpte 4 adet kapak bulunur ve bu kapaklar kan akışını yalnızca tek yönde ilerlemesini sağlar, kanın geriye dönüşünü engeller. Bu dört kapak kendi anülüslerine ya da kapak halkasına yapışmıştır. Bu fibröz halkalar kalbin tabanında birleşerek kalbin fibröz iskeletini oluşturur. Aort, mitral ve

triküspit kapak sağ fibröz trigona tutunur, atriyoventriküler his demeti geçer. Fibröz kardiyak iskelet, her iki atriyumu her iki ventrikülden, fonksiyonel izolasyonunu sağladığı gibi elektriksel olarak da izole etmektedir.

Triküspit kapak sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında bulunmaktadır ve üç kapakçıklı bir yapıdadır. Diyastol sırasında sağ atriyum basıncının sağ ventrikül basıncını aşmasıyla kan akımının sağ ventriküle yönelmesini sağlar.

Sistolde sağ ventrikülün kasılması ile triküspit kapak kapanır ve sağ atriyuma geri kaçış önlenir. Mitral kapak sol atriyum ile sol ventrikül arasında yer alır. Diğer kalp kapaklarının aksine mitral kapağın sadece iki kapakçığı bulunur. Daha büyük olan anterior kapakçık yarım daire şeklindedir.

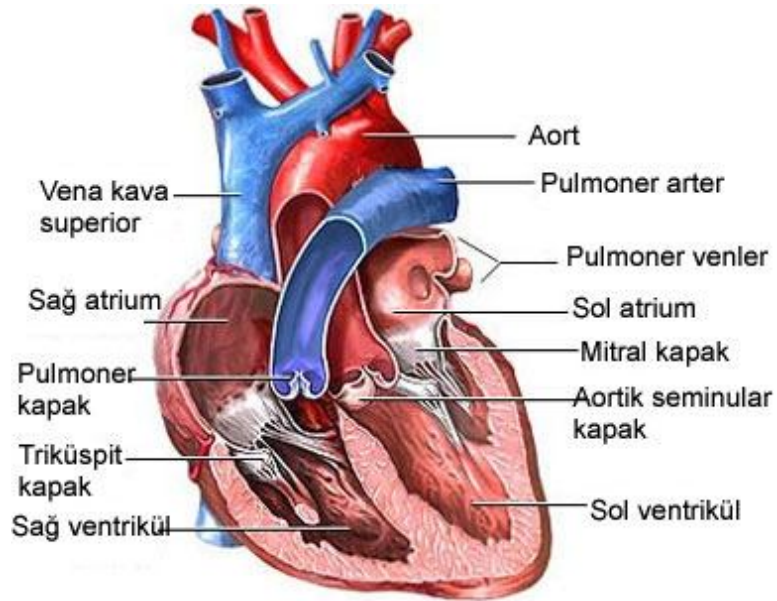
Posterior mitral kapakçık dikdörtgen şeklindedir ve “scallop” adı verilen üç bölüme ayrılır. Kapakçıkların birbirinden ayrılma bölgelerinde komissürler adı verilen girintiler bulunur. Ventrikül serbest duvarlarından çıkan papiller kaslar korda tendinealar aracılığıyla komissürlerin hemen yanında bulunan kapakçıkların serbest kenarlarına yapışır.

Papiller kaslar ventrikül duvarlarının iç yüzeyinden çıkmaktadır ve birer miyokard demetidirler. Ventriküllerle birlikte papiller sistem kasılır ve kordları çekerek atriyoventriküler kapakların kapanmasını sağlar. Ventriküllerin çıkış yollarında bulunan aort ve pulmoner kapağın yapıları daha farklıdır, semilunar kapaklar olarak adlandırılırlar.

Pulmoner kapak, sağ ventrikülün çıkış yolundaki arter kapağıdır ve üç fibröz kapakçığı vardır. Bunlar ventrikül çıkışında akım yönünde açılarak, pulmoner arter duvarına yapışır. Diyastolde ise, ventrikül çıkışına doğru düşer ve kapak kenarları birleşerek kapanır. Aort kapağı sol ventrikülle aort arasında yer alır. Yapısal açıdan pulmoner kapağa benzer, ancak üç kapağı daha kalındır. Bu üç kapağın arkasında bulunan aort duvarı dışı doğru bombeleşerek valsalva sinüslerini oluşturur. Sağ ve sol koroner arterler, aort duvarında valsalva sinüslerinin bulunduğu yerden köken alır (28). Atriyoventriküler oluk kalbin etrafını dolanır ve kalbin tabanını belirler. ventrikülleri ise birbirinden interventriküler septum ile aynı düzlemde bulunan, anterior ve posterior oluklar ayırır (28). Kalbin üst yarısındaki ince duvarlı odacıklar sağ ve sol atriyum; alt yarısındaki kalın duvarlı odacıklar ise sağ ve sol ventriküldür. Sağ ve sol atriyumu

birbirinden ayıran atriyal septum;interatriyal ve atriyoventriküler olmak üzere iki bölümden oluşur.

Fetal dönem boyunca açık olan foramen ovale interatriyal septumda yer alır. Atriyal septumun atriyoventriküler bölümü majör müküler ve minör membranöz parçalardan oluşur ve sağ atriyumu sol ventrikülden ayırır. Ventriküllerin yapısı kas ağırlıklıdır. Kan sağ ventrikülden pulmoner arterler yoluyla akciğerlere; sol ventrikülden ise aorta yoluyla sistemik dolaşıma pompalanır. Sol ventrikül kanı yüksek basınç sistemi içine pompaladığı için duvarı sağ ventriküle oranla daha kalındır. Sol ventrikül daha yüksek basınç altında çalıştığından sol ventrikül serbest duvarının ve müküler interventriküler septumun kalınlığı sağ ventrikül serbest duvar kalınlığının üç katıdır. Diyastol sonunda sol ventrikül duvar kalınlığı yaklaşık 10 mm'dir. Sağ ve sol ventrikül interventriküler septum ile ayrılır. İnterventriküler septum membranöz ve müküler olmak üzere iki bölümden oluşur. Membranöz septum sağ ve posterior aortik kapakçığın hemen altında bulunur, mitral ve triküspit kapağın anülüsüne temas eder (28). Müküler septum interventriküler septumun aşağısında yer alır ve daha geniş bir alanı kapsar. Kalp üç katmandan oluşur, kalp duvarının kanla temas eden ince iç katına endokardiyum, dış yüzeyine epikardiyum ve bu iki kat arasındaki kas yapısına miyokardiyum denir (27,28).

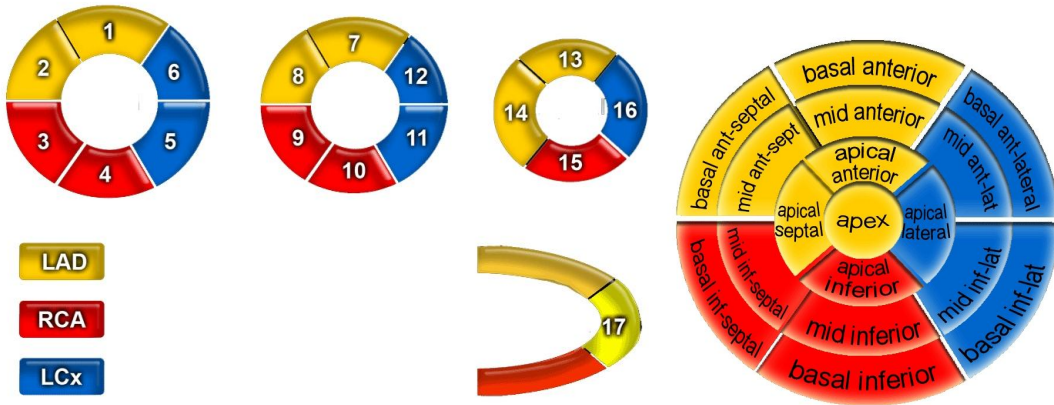


Şekil 1: Kalp anatomisi

2.1.1. Kalbin Kesitsel Anatomisi ve 17-Segment Modeli

Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) raporuna göre kalbin segmental olarak değerlendirilmesi, 17 segment üzerinden yapılır ve bu Şekilde ilgili koroner arter sulama alanlarına ait patolojiler ayrıntılı değerlendirilip sınıflanabilir.

AHA'nın 17 segment modelinde sol ventrikül, bölgesel fonksiyon ve miyokardiyal perfüzyon analizi için kalp uzun aksına dik, bazal, midventriküler ve apikal olarak isimlendirilen tüm 360° boyunca miyokardı içeren üç halkasal parçaya bölünür. Bazal kısımda sırasıyla 1'den 6'ya kadar numaralandırılan, 60°'lik açılarla bölünmüş bazal anterior, bazal anteroseptal, bazal inferoseptal, bazal inferior, bazal inferolateral ve bazal anterolateral segmentleri bulunur. Midventrikler kısımda sırasıyla 7'den 12'ye kadar numaralandırılan, 60°'lik açılarla bölünmüş mid anterior, mid anteroseptal, mid inferoseptal, mid inferior, mid inferolateral ve mid anterolateral segmentleri bulunur. Apikal kısımda sırasıyla 13'ten 16'ya kadar numaralandırılan, 90°'lik açılarla bölünmüş apikal anterior, apikal septal, apikal inferior ve apikal lateral segmentleri bulunur. Ventriküler kavitenin sona erdiği kalbin apeksi 17. segment olarak kabul edilmektedir. Şekil 3' de koroner arter sulama alanlarının da gösterildiği 17 segment modeli sematize edilmiştir.



17 segment modeli:

- | | | | |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
| 1. Bazal anterior | 10. Mid inferior | 5. Bazal inferolateral | 14. Apikal septal |
| 2. Bazal anteroseptal | 11. Mid inferolateral | 6. Bazal anterolateral | 15. Apikal inferior |
| 3. Bazal inferoseptal | 12. Mid anterolateral | 7. Mid anterior | 16. Apikal lateral |
| 4. Bazal inferior | 13. Apikal anterior | 8. Mid anteroseptal | 17. Apex |
| 9. Mid inferoseptal | | | |

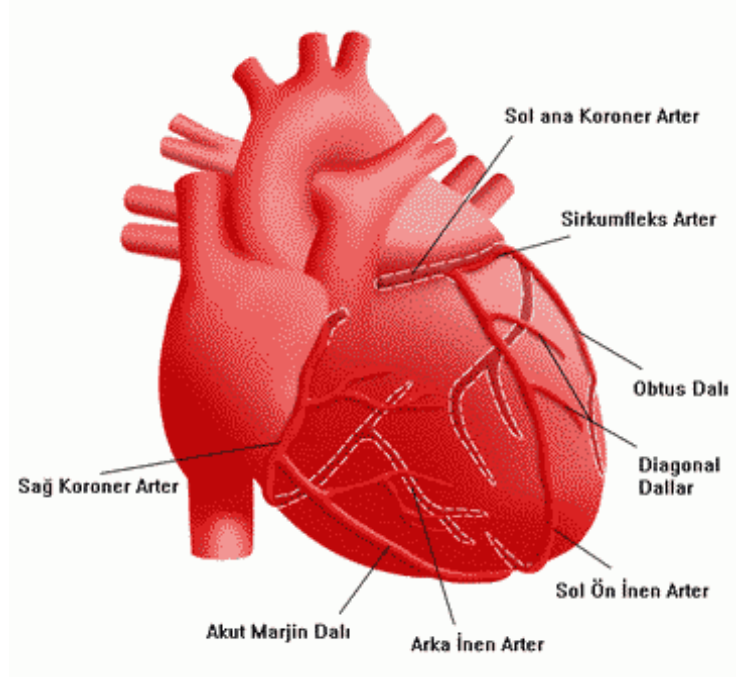
Şekil 2: AHA' nın 17 segment modeli ve koroner arter sulama alanları

2.2. KORONER VASKÜLER ANATOMİ

2.2.1. Koroner Arterler

Sağ (RCA) ve sol (LMCA) koroner arter şeklinde assendan aortun proksimalindeki valsalva sinüslerinden çıkan korner arterler aortanın ilk dalıdır ve kalp üzerinde epikardiyal yağ dokusu içerisinde seyrederek. Sağ koroner arter aortadan dik bir açı ile çıkarken sol koroner arter keskin bir açıyla çıkar (41).

Koroner arterlerin farklı dalları arasında birçok anastomoz ve varyasyonlar bulunmaktadır, bu nedenle koroner arterlerin ventrikül üzerindeki dağılımında keskin sınırlarla ayırım yapmak mümkün değildir (29).



Şekil 3: Koroner Arter Anatomisi

Sol ana koroner arter (LMCA):

Sol ana koroner arter, sol sinüs valsalvadaki ostiumundan köken aldıktan sonra, sol atriyoventriküler olukta LAD ve LCX bifurkasyonuna kadar devam eder. Pulmoner trunkusun arkasından geçerek sol aurikulanın önünden sola, öne doğru ilerler. Uzunluğu kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık 5-10 mm arasındadır. Toplumun %1'inde LMCA yoktur ve sol anterior desendan arter (LAD) ile sol sirkumfleks koroner arter (LCX) iki ayrı ostiumla aortadan ayrılırlar (30). %25-%40

olguda ise sol atrioventriküler oluk düzeyinde trifurkasyon söz konusudur ve intermediyer arter adında diğerlerine göre daha ince olan 3. bir dal mevcuttur.

Sol anterior desenden arter (LAD):

LAD arter, anterior interventriküler sulkusta seyrederek ve apekse ulaşır sonrasında ise çoğu olguda LAD apeksten posterior interventriküler sulkus içine uzanarak sağ koroner arterin posterior inen arter dalı (PDA) ile anastomoz yapar, böylece sağ ve sol ventriküllerin apikal kısımlarını besleyebilir (29). LAD arterin ana dalları diagonal ve septal dallardır. Diagonal dallar, sayı ve boyut olarak çeşitlilik göstermektedir ve LAD arterden keskin bir açıyla ayrılarak sol ventrikülün anterolateral duvarını beslerler.

Çok sık olarak 1. diagonal dal olarak tanımlanan major bir arter izlenir. Septal dallar LAD artere dik olarak ayrılır endokarda doğru ilerleyerek posterior desenden arterin (PDA) dalları ile anastomoz yaparlar ve septumu beslerler. Çoğu olguda birinci septal arter olarak tanımlanan LAD arterin proksimalinden çıkan iyi gelişmiş bir septal dal bulunur.

Bunların dışında proksimal LAD arterden köken alıp sağ koral arter ile anastomoz oluşturan (“Vieussens’in arteriyal halkası”) sol koral arter ve sağ ventrikül anterior kesimini besleyen değişken sayıda, ince, sağ anterior ventriküler dallar izlenebilir (30).

Sol sirkumfleks koroner arter (LCX):

LMCA'den ayrılan diğer başlıca arter LCX arterdir. LMCA'den yaklaşık 90°'lik bir açıyla ayrılır seyri sırasında önce sol atriyal apendiksın altında seyrederek, sonrasında da sol atrioventriküler olukta ilerleyerek sol ventrikülün obtuz kenarında kruks kordis (kruks kordis kalbin 4 odacığının septa ve duvarlarının birleştiği kalbin çatısı kabul edilen anatomik noktadır) civarında sonlanır. LCX arterten çıkan başlıca arterler marjinal arterler ve sol atriyal dallardır. Marjinal arterler sayıca çeşitlilik göstermekle birlikte genellikle 3 tanedir, kalbin obtuz kenarı boyunca apekse doğru uzanıp LAD arter dalları ile anastomoz oluşturabilirler. Sol atriyal dallar sol atriyal apendiks ya da sol atriyumun posterior kesiminde bulunur. LCX, populasyonun %40'ında sinus nodal arterini verir. Sol koroner dominansının olduğu olgularda LCX arter, kruks kordis sonrasında posterior desenden arteri (PDA) vermektedir (30).

Sağ koroner arter (RCA):

Sağ ana koroner arter, sağ sinüs valsalvadaki ostiumundan köken alarak sağ atriyoventriküler olukta seyreder ve kalbin keskin kenarından dönerek (akut marjin) kruks kordise dek uzanır. Sağ koroner arterin ilk dalı konal arterdir. Bu arter RCA'den kaynaklanabileceği gibi ayrı bir orifis ile sağ sinüs valsalvadan da çıkabilir. Sağ koroner arterden ayrılan ikinci bir arter de sinoatriyal nodu besleyen sinüs nodal arterdir. Sinüs nodal arter %60 oranında proksimal RCA'den ayrılır. Sağ koroner arterden ayrılan anterior dallar ise sağ ventrikül serbest duvarını besler. Orta ve distal RCA bileşkesinde ayrılan dal akut marjinal dal olarak adlandırılır (32).

Daha sonra RCA sonlanması değişkenlik gösterir. Sol koroner arter dominansisi durumunda RCA, sağ ventrikülün akut marjini ile kruks kordis arasında kısa bir dal olarak sonlanır. RCA, sağ koroner arter dominansisi durumunda kruks kordisin soluna geçerek sol ventrikülün posterolateral duvarını besleyen posterolateral dallarını verir, kruks kordis düzeyinde ise sağ posterior desenden arter (PDA) ayrılarak posterior interventriküler sulkusta seyreder. PDA'dan interventriküler septumun inferior parçasını (1/3 posterior kesimini) besleyen septal dallar çıkar. Posterior desenden arterin orijinindeki değişkenlik 'dominansi' terimi ile ifade edilir. Sağ dominant dolaşım %85 oranında görülür. Bu durumda sağ posterior lateral arter (RPL) ve sağ posterior desenden arter (PDA) RCA'den orijin alır. Sol dominant dolaşım %8 oranında görülür. Sirkumfleks posterior desenden arter (CXPDA) ve sirkumfleks posterior lateral arter (CXPL) LCX arterden ayrılır. %7 oranında görülen kodominant dolaşım ise interventriküler septumu arkadan besleyen dal RCA'den (RPDA) ve arka sol lateral ventriküler dallar ise LCX arterden (CXPL) köken alır (33,34). Bu ayırım koroner arter hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde önemlidir.

Koroner Arter Segmentleri :

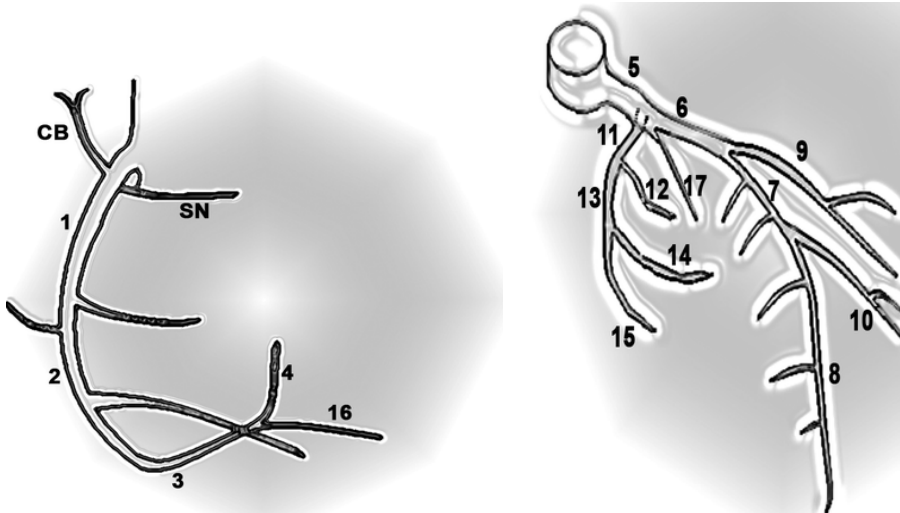
Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) (1975) sınıflamasına göre koroner arterler 15 ya da 17 segmente (modifiye sınıflama) ayrılırlar. RCA segment 1-4, LMCA segment 5, LAD segment 6-10, LCX ise segment 11-15 olarak incelenir. Modifiye 17 segment koroner arter sınıflama sistemine göre RCA'nın posterolateral dalı segment 16,

intermediyer arter ise segment 17 olarak sınıflandırılmıştır (35). Koroner arter segmentleri Tablo 1’de ve Şekil 4’de tanımlanmıştır.

Tablo 1: Segmental koroner anatomi.

Koroner Arter Adı	Koroner Arterin Segmenti veya Dalı	Segment Numarası	
Sağ Koroner Arter(RCA)	Proksimal	1	
	Orta	2	
	Distal	3	
	Posterior Desendan Arter (PDA) Posterolateral Dal(PL)*	4 16*	
Sol Ana Korone Arter(LMCA)		5	
Sol Anterior Desendan (LAD)	Proksimal	6	
	Orta	7	
	Distal	8	
	1.Diagonal	9	
	2. Diagonal	10	
	İntermediyer Arter (var ise)*		17*
	Sol Sirkumfleks (LCX)	Proksimal	11
Distal		12	
Obtus Marjinal		13	
Posterolateral Dal		14	
(Sol Dominansi Durumunda)	Posterior Desendan Arter (PDA) (var ise)	15	

* : 15 segmentten oluşan orijinal modelde bulunmamaktadırlar.



Şekil 4: Şematik çizimde modifiye 17 segment koroner arter sınıflama sistemine göre sağ ve sol koroner arter segmentleri (36)

2.2.2. Koroner Venler:

Bütün venler, sinüs koronaryusa dökülürler. Sinüs koronaryus 3-4 cm uzunluğunda ve yaklaşık 1 cm genişliğindedir. Bu sinüsün kalp içine açıldığı yer; sağ atriyumda vena kava inferior valfinin komşuluğudur. Koroner sinüsün ağzında vena kava inferior ağzındaki östaki valvi ile sırt sırta vermiş, tebessian valfi bulunur. Ayrıca sağ ventrikül ve sağ atriyuma doğrudan açılan, bu bölgelerin venöz drenajını temin eden tebessian ven ağızları da bulunmaktadır. Ven sirkülasyonu üç sisteme ayrılır. Bunlar koroner sinüs ve dalları, anterior sağ ventriküler venler ve tebessian venleridir.

Koroner sinüs ve dalları:

Sağ atriyumua dökülür ve koroner venöz akımın %85' ini taşımaktadır Posterior atriyovenriküler olukta seyrederek ve Koch üçgeninin lateral kenarında sağ atriyuma dökülür. Koroner sinüsün orifisi tebessian kapak tarafından korunmaktadır. Koroner sinüsün adı geçen dalları ve anterior interventriküler ven, sol anterior desendan artere paralel seyrederek. Büyük kardiyak ven olarak da adlandırılan anterior interventriküler ven, atriyovenriküler oluktan sola doğru seyrederek. Bu ven koroner

sinüse dökülmeden önce sol atriyumun posterior kenarındaki oblik venin (Marshall veni) orijini olan marjinal ve posterior sol ventrikül dallarını alır. Posterior interventriküler ven ya da öteki adıyla orta kardiyak ven apekten çıktıktan sonra, posterior desendan artere paralel seyrederek ve kruksun proksimaline kadar uzanıp sonrasında direkt olarak ya sağ atriyuma girer ya da orifisinden önce koroner sinüse açılır. Küçük kardiyak ven ise sağ atriyovenriküler oluktan posteriora doğru ilerlemektedir.

Anterior sağ ventriküler venler:

Anterior sağ ventriküler ven, sağ ventriküler yüzde sağ atriyovenriküler olukta seyrederek ve oradan direkt sağ atriyuma girer veya birleşerek küçük kardiyak veni oluşturur. Bu ven sağ atriyovenriküler oluğa ilerler. Daha sonra sağ atriyuma girer veya orifisinin proksimalinde koroner sinüse katılır.

Tebessian venler:

Tebessian venler küçük venöz dallardır ve direkt olarak kalp boşluğuna dökülmektedir. Tebessian venler sadece sağ atriyum ve sağ ventrikülde bulunmaktadır (37).

Sonuç olarak; Koroner sinüs kan akımı total miyokardiyal kan akımının yaklaşık %96'sını oluşturmaktadır (40).

2.3. KALBİN FİZYOLOJİSİ

Kardiyovasküler sistem vücutta pulmoner ve sistemik olmak üzere iki adet dolaşım sistemine kan pompalar. Her iki sistemin kendine özgü özellikleri bulunmaktadır. Pulmoner dolaşım iki yönlü gaz değişimi için özelleşmiş düşük rezistanslı ve yüksek kapasiteli bir vasküler yataktır. Sistemik dolaşım ise oksijen ve besin maddelerinin dokulara taşınım yıkım ürünlerinin atılması için özelleşmiş oldukça yüksek rezistanslı vasküler yataklardan oluşur. Kalbin bu pompa işlevi bir çok lokal ve nörohümorale faktörler tarafından kontrol altındadır. Genel olarak kalp dokusunda iki fonksiyonel hücre tipi bulunur. Bunlar elektrik uyarının başlamasından ve iletilmesinden sorumlu hücreler ile mekanik kasılmadan sorumlu hücrelerdir.

Elektiriksel uyarı sinoatriyal düğümünden tarafından oluşturulur her iki atriyumda özelleşmiş ileti sistemi ile atriyal miyositlere ulaşır ve atriyal kontraksiyonu sağlar. Sinüs nodu kalp hızı değişkenliğini kontrol eden otonom ve nöroendokrin sistemin etkisi altındadır. Atriyal ileti sistemi atriyoventriküler düğümü ve daha distalde bulunan his demetini uyarır.

Atriyoventriküler düğümde ileti diğer yollara göre yavaştır. His demetinden her biri oldukça büyük intraventriküler fasikül olan sağ ve sol dala ayrılır. Sol dal ayrıca sol anterior fasikül ve sol posterior fasikül olmak üzere iki dala ayrılır. Sağ ventrikül dalı ile sol ventrikül dalının ön ve arka fasikülleri purkinje pleksusu adı verilen bir ağ yaparak son bulurlar. Purkinje sistemi endokard altında ilerleyerek miyokardı delip giren ipliklerden oluşur. Elektriksel uyarı, purkinje sisteminden miyositler arasında düşük dirençli gap bağlantıları içeren ve "intercalated disk" adı verilen yapılar ile ventriküler miyositlere iletilir. Böylece oluşan normal elektririksel aktivasyon kalp boşluklarının belirli bir koordinasyon ile kontraksiyon ve relaksasyonunu sağlar (38).

Kalbin kasılan hücreleri olan atriyum ile ventrikül miyokard hücrelerinde, lif boyunca uzanan ve miyofibril denilen yapılar bulunur. Miyofibriller enlemesine sayısız bantları olan demetlerdir. Miyofibriller, uzunlamasına tekrarlayan sarkomerlerden oluşur.

Sarkolemanın elektirik uyarısı ile depolarizasyonu sonrası kalsiyumun açığa çıkar ve buna bağlı olarak miyofibrillerin kasılma işlevini gerçekleştirir (38).

Kalbin adaptasyon mekanizmaları intrensek ve ekstrensek kontrol sistemleri ile sağlanır. İntrensek kontrol sistemi kalp kasının normal fizyoloji özelliklerini, ekstrensek kontrol sistemi nörohumoral modülasyonu kapsar. Miyokardiyum bazı otomatik interensek ve eksterensek mekanizmalar ile yüksek hızlarda kontraksiyonu ve relaksasyonu hızlandırma yeteneğine sahiptir. En önemli ekstrensek kontrol sistemi ise kontraktilitenin sempatik ve parasempatik sistemler ile dolaşımdaki katekolaminler ile modülasyonudur (27,38).

2.3.1. Koroner Dolaşım Fizyolojisi ve Koroner Kan Akımının Kontrolü

İstirahat halinde iken 100 gram miyokard dokusu için gereken koroner kan akımı dakikada 60-90 ml olup, koroner kan akımının arttırılmasını gerektiren egzersiz gibi durumlarda bu değer 4- 5 katına kadar çıkabilir. Koroner kan akımı, bir çok faktöre bağlıdır bunlar; koroner arter perfüzyon basıncı, akıma karşı koyan direnç kuvvetleri (koroner vasküler yatak direnci, ventrikül içi basınç ve dolayısıyla miyokard gerginliği) diyastol süresi (miyokardiyal kanlanma büyük ölçüde diyastolde olduğu için) metabolik, otonomik ve endotelial faktörlerdir (39).

Miyokard O₂ ihtiyacını üç faktör belirler bunlar; kontraktilite, kalp atım hızı ve duvar gerilimidir. Ventrikül içi basınç ve ventrikül çapı, miyokard gerilimi ile direk ilişkilidir. Ventrikül kitlesi, duvar gerilimini ve bağlantılı olarak miyokard O₂ kullanımını belirleyen başka bir etkidir. O₂ gereksinimi, kas kitlesi ile doğru orantılı olarak artar (38).

Koroner damar yatağı kendi vasküler tonusunu düzenleyebilme yeteneğine sahiptir. Miyokardın O₂ ve diğer metabolik ihtiyaçları taşınan kan miktarıyla dengelenir. Koroner damar yatağı direncini normal koşullarda arteriyoller belirler. Ancak nörolojik ve metabolik faktörlerin de etkisi vardır. Koroner arterlere hem sempatik hem parasempatik sinir sisteminin etkileri bulunur. Alfa reseptör uyarısı damarlarda daralmaya, beta-2 reseptörlerinin uyarılması ise damarlarda genişlemeye neden olur. Metabolik faktörler, perfüzyonu yerel etkileriyle düzenler. Bu yönleriyle önemli kabul edilen bazı etkenler O₂, CO₂ ve adenosin gibi metabolitlerdir. Ancak,

koroner perfüzyon basıncı 60-70 mmHg altına düştüğü zaman, damar maksimum genişlikte açılır ve otokontrol yeteneği kayb olduğu için akım, yalnız perfüzyon basıncının kontrolüne girer. Normal koroner arter yatağı, maksimum gereksinim karşısında kan akımını 4-5 kat artırabilir. Koroner perfüzyonu etkileyen hemodinamik faktörler arasında; arter basıncı (miyokard kanlanması büyük ölçüde diastolde olduğu için özellikle diastol basıncı), diastol süresi ve ventrikül içi basınç (miyokard duvarına yaptığı gerginlik nedeniyle koroner akımı azalttığı için) bulunur (28,38). Kanın miyokardiyuma geçişi, sistol sırasında intramiyokardiyal damarlara bası yaparak epikardiyal koroner arterlere doğru retrograd akım oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda koroner akımın büyük bir kısmı diastol sırasında olur ve bu akımın perfüzyon basıncı aortanın diastolik basıncıdır. Miyokardın subendotelial tabakası ventrikülün diastolik basıncının akıma karşı koyması nedeni ile hipoperfüzyona duyarlıdır. Ayrıca sistol sırasında mikrodamarlar üzerinde oluşan baskı subendokardiyumda daha belirgindir (38).

2.4. MİYOKARDİYAL İSKEMİ

Miyokardiyal iskemi, miyokardiyal oksijen tüketimi ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelir. Miyokardiya oksijen sunumu, arteriyel oksijen saturasyonu, miyokardiyal oksijen tutulumu ve koroner arter kan akımı tarafından belirlenir. Arteriyel oksijen saturasyonu ve miyokardiyal oksijen tutulumu normal şartlar altında nisbeten sabit iken; koroner arter kan akımı, koroner arteriyoller tonusa ve koroner arter lümen kesit kalınlığına bağlıdır. Koroner arter lümen kesit kalınlığı ve koroner arteriyoller tonus, damar duvarındaki aterosklerotik plak varlığında, egzersizle birlikte artan kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve duvar stresi ile ilişkili değişen oksijen talebindeki artışa bağlı dramatik olarak değişkenlik gösterir. İskeminin neden olduğu sempatik aktivasyon, miyokardiyal oksijen tüketimini ve koroner vazokonstriksiyonu arttırarak iskeminin ciddiyetini arttırır. İskemik kaskat, metabolik anormallikler, perfüzyon uyumsuzluğu, bölgesel ve global diastolik ve sistolik disfonksiyon, EKG değişiklikleri ve anjinaya neden olan ardışık olaylarla karakterizedir. İskemik miyokarddan salınan Adenozinin, kardiyak sinir uçlarındaki A1 reseptörlerini uyararak anjinaya sebep olan ana mediatör olduğu düşünülmektedir (42). Miyokardiyal iskeminin en sık nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığı olmakla

birlikte hipertrofik ya da dilate kardiyomiyopati, aort stenozu, miyokardiyal köprüleşme, Sendrom X, koroner arter embolisi gibi obstrüktif ateromatöz darlığın olmadığı nadir durumlarda ve Kawasaki hastalığı, Sistemik Lupus Eritamatosus gibi otoimmün vaskülitlerde de miyokardiyal iskemi görülebilir.

İskemiye “stunning” olarak bilinen geri dönüşümlü kontraktıl disfonksiyon takip eder. Tekrarlayan iskemi epizodları ile birlikte stunning, “hibernasyon” olarak bilinen kronik ancak hala geri dönüşümlü olan disfonksiyon formuna dönüşebilir. Kısa bir iskemi epizodu, kalbi takip eden iskemi epizotlarına karşı daha dirençli hale getiren güçlü bir endojen korunma şekline sebep olur (43).

Miyokardiyal iskemi sessiz olabilir (44). Ağrının olmaması affarent kardiyak sinirleri uyarmaya yetecek ciddiyette ve sürede iskemi olmayışına ve iskemik kalp ağrısının spinal ve supraspinal düzeyde inhibisyonuna bağlı olabilir. Ağrısız iskemi sergileyen hastalarda nefesin kısılması ve palpasyon, anjina eşdeğeri olarak değerlendirilebilir ve nefesin kesilmesi sol ventrikülün sistolik-diyastolik disfonksiyonuna ya da geçici iskemik mitral regürjitasyona bağlı olabilir.

Hastaların çoğunda stabil anjinanın patolojik olarak kaynağı, koroner arterlerin ateromatöz daralmasıdır. Maksimal egzersizde normal vasküler yatak, direncini düşürerek koroner kan akımını 5-6 kat arttırma kapasitesine sahiptir. Koroner arter lümenal kesit alanının aterosklerotik plak tarafından daraltılması, maksimal egzersizdeki vasküler yatağın direnci düşürme yeteneğini ve dilatasyonunu azaltarak, obstrüksiyon düzeyine ve miyokard oksijen ihtiyacına bağlı olarak iske miyle sonuçlanır.

Lümenal obstrüksiyonun %40'ın altında olduğu durumda egzersiz esnasında gerekli maksimal koroner arter kan akımı genellikle sağlanır. Fakat lümenal çap azalması %50'nin üzerinde ise koroner arter kan akımının egzersiz ve stres durumundaki metabolik ihtiyacı karşılamada yetersiz kalması sonucu iskemi oluşur (45,46). Koroner vasküler yatağın direnci düşürme yeteneği ciddi obstrüksiyonla belirgin derecede artar, öyle ki %80-90 darlıkta koroner vasküler yatağın direnci 3 kat azalmıştır. Bu derecede bir darlıkta iskemik eşik, koroner dolaşımın gelişmişliği, daha hassas olan subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru perfüzyon alanının transmural tutulumunun derecesi, koroner vasküler tonus ve platelet agregasyonu gibi diğer faktörlerin etkisi altındadır (47).

Stabil anjinalı hastalar, akut koroner sendrom (Anstabil anjina, ST yüksekliğinin olmadığı ve olduğu miyokard enfarktüsü) gelişimi açısından risk altındadırlar. Anstabil anjina, anjina semptomlarının daha da kötüleşip sıklaşması, daha uzun sürmesi ve anjina eşiğinin eskisine göre düşmesi hatta istirahatte meydana gelmesi durumu olarak tanımlanabilir (48). Miyokard enfarktüsü, miyokardiyal nekrozun eşlik ettiği 30 dakikayı aşan uzamış anjina ile karakterizedir (49). ST yüksekliğinin olmadığı ya da olduğu miyokard enfarktüsü oluşmadan önceki periyotta, anstabil anjina semptomları sıklıkla görülür. Akut koroner sendromların sıkça rastlanan patolojik zemininde subtotal ya da total trombotik tıkanmaya neden olan, platelet agregasyonunun eşlik ettiği aterosklerotik plağın erozyonu, fissürü ve rüptürü vardır. Aterosklerotik plak içerisindeki inflamatuvar hücrelerin aktive olarak plak erozyonuna, fissürüne ya da rüptürüne neden olan destabilizasyon sürecinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Aktive olmuş plateletler, vasküler düz kas hücrelerini lokal olarak stimüle eden çok sayıda vazokonstriktör madde salgılayarak koroner kan akımını daha da bozarlar (50).

2.4.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı olarak da adlandırılan iskemik kalp hastalığının en sık görülen sebebi, koroner arterlerin aterosklerozuna bağlı gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır. Bu azalma, miyokard oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki dengesizliğe yol açarak birbiri ile yakından ilişkili sendromlara yol açar ve koroner arter hastalığı bunların genel adıdır. Bu sendromlar; anjina pektoris, akut miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm ve kronik iskemik kalp hastalığıdır. Anjina pektoris, egzersizle ve emosyonel stresle ortaya çıkan, istirahatle ya da nitrogliserinle yatışan miyokard iskemisinin neden olduğu, göğüsten çeneye, omuza, sırtta, kola yayılan rahatsızlık hissidir. Akut miyokard enfarktüsü, lokal iskemi ile meydana gelen sınırlı bir alanda gelişen miyokard nekrozunu tanımlar. Ani kardiyak ölüm, iskemik kalp hastalığına bağlı akut semptomların başlangıcından itibaren bir saat içinde ölümün gerçekleştiği bir sendrom olup genellikle ölüm sebebi aritmidir. Kronik iskemik kalp hastalığı, zaman zaman araya giren anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü ataklarının eşlik ettiği uzun süreli iskemik miyokard harabiyeti sonucu oluşan ilerleyici konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği durumu tanımlar (1).

Aterosleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Ateroskleroz batı dünyasında ölümlerin en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, iskemik kalp hastalığının günümüzde ve yakın gelecekte tüm dünyada ölümlerin birinci sebebi olacağını bildirmektedir (51).

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (53). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin intima içine göç eden, fibroblasta benzeyen tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstrasellüler matriksi oluşturur. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerlikler ışığında Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (54). Bu hipotez bazı yönleriyle yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen genel kavramları günümüzde yağın olarak kabul görmektedir. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle de oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (55). Bu durum diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli olarak travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum aterosklerotik plakların gerilemek yerine, neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir.

İskemik kalp hastalıkları (İKH) - koroner kalp hastalıkları (KKH), kalbin oksijenlenmiş kan ihtiyacının karşılanamaması sonucu gelişen birbiriyle ilişkili sendromlar grubuna verilen genel bir isimdir. Daraltıcı plak oluşumlarıyla giden, ciddi koroner ateroskleroz (AS), oksijen yetmezliğinin temel sebebidir ve arteriyel lümenin %75'den fazlasını tıkar, birçok durumda bu daraltıcı lezyona, rüptüre ya da fissüre olmuş plaklar üzerinde bulunan lümen içi trombüsler de eklenir. İskeminin gelişme oranına ve sonuçtaki ciddiyetine bağlı olarak şu dört sendromdan biri izlenir.

1-Angina pektoris (stabil anjina, variant anjina, stabil olmayan anjina)

2-Miyokard infarktüsü

3-Kronik iskemik kalp hastalığı

4-Ani kalp ölümü (61).

Angina pectoris geçici iskemiden kaynaklanan şiddetli nöbet şeklinde göğüs ağrısını içeren bir semptom bileşkesidir. Miyokard hücrelerinde hipoksik zedelenme olsa bile bu tipik olarak geri dönüşlüdür. Miyokard infarktüsü (MI) iskemik kalp hastalıklarının çok ağır bir diğer şeklidir ve koroner kan akımındaki ani ve önemli yetersizlik nedeniyle gelişir.

MI çoğunlukla ana koroner arter boyunca yerleşen ilerlemiş ateroskleroz üzerine oturan tromboz ile tıkanma sonucu oluşur. Tüm vakalarda ya transmural ya da subendokardiyal bölgeye yerleşen bir ya da birkaç akut miyokardiyal nekroz odağı vardır. Kronik iskemik kalp hastalığı (KİKH) iskemi ataklarının dağınık, küçük miyokard nedbe alanları oluşturduğu durumlar için kullanılır ve genellikle ek olarak daha önce geçirilmiş akut infarktüse bağlı olan büyük nedbe alanları vardır. KİKH yıllar süren bir dönem içinde koroner arterlerdeki yavaş, ilerleyici daralma sonucu gelişir. Ani kalp ölümü, akut semptomların başlangıcından itibaren 1 saat içerisinde ölümün gerçekleştiği bir sendromdur ve ölüme yol açan nihai sebep aritmidir. Birçok kalp hastalığı ani ölüme yol açabilse de vakaların %75-90'ında neden İKH'dır (62).

Miyokardın oksijen ihtiyacı ile bu ihtiyacın karşılanması arasında bir dengesizlik var ise miyokard iskemisi söz konusudur. Koroner ateroskleroz miyokard iskemisine yol açan ana neden olmakla birlikte, birçok mekanizma daha ani ya da yavaş olarak miyokard perfüzyonunu azaltabilir. Bazı akut iskemi atakları koroner ateroskleroz varlığında oksijen gereksiniminde artış ile başlar. Fizik aktivite, aşırı uyarılma ve anksiyete durumları miyokard oksijen ihtiyacının en önemli belirleyicileri olan kalp atım hızı, miyokard kasılma gücü ve kan basıncında artışa neden olarak iskemiyeye yol açabilirler. Dinlenme koşullarındaki normal kalpte bile oksijen tüketimi en üst sınıra yakın olduğundan strese bağlı oksijen gereksinimindeki artışı karşılamamanın tek yolu koroner kan akımını artırmaktır. Bir koroner arterde dinlenme sırasındaki kan akımını azaltmak için çok ağır bir daralma gerekmeyle birlikte, çok daha az oranda bir daralma damardan geçebilecek en yüksek kan akımı oranını azaltır. Sonuç olarak stres koşullarında daralmış olan koroner kan akımında gereken artışı sağlayamadıkları için miyokard iskemisi gelişir. Ayrıca koroner ateroskleroza olan hastalarda kanın O₂ taşıma kapasitesini azaltan her durum (anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi, yetersiz oksihemoglobin ayrışması vs) iskemiyeye yol açabilir (62).

İKH'nın nedenleri arasındaki diğer bir etken daralmış aterosklerotik plak bölgesinde mikrotrombüslere neden olan trombosit kümelenmesidir. Koroner tromboz İKH'da büyük önem taşır. Çünkü bir koroner arterin ani ve sürekli olarak tıkanmasıyla sonuçlanır ve genellikle akut MI ile birlikte dir. Koroner daralmaya yol açan ilerleyici aterosklerozda gelişen olayların sırası şöyledir. Kan akımında yavaşlama, endotel zedelenmesi, trombosit kümelenmesi ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile sonuçta tıkaçıcı bir trombüs oluşumudur. Bununla birlikte birçok vakada damar duvarındaki daha ağır değişiklikler koroner tromboza yol açmaktadır. Ortaları yumuşak, nekrotik ve ince fibröz kapsülleri bulunan aterom plakları üzerinde yarıklar oluşmasına, yüzeysel aşınmalara ve ülserler oluşturmaya daha yatkındırlar. Endotel bütünlüğünün yitilmesi de burada kan elemanlarının birikimine ya da damar yüzeyinden plak içine kanamaya yol açabilir. Bu plak basıncında artışı, plakta genişleme ve sonuçta yırtılma izler. Yırtılan plağın kenarları lümendeki tıkanmaya katkıda bulunur. Kanın tromboz yapıcı plak içeriği ile karşılaşması trombüs gelişimini kolaylaştırır. Sonuç olarak tıkaçıcı trombüslerin çoğu çatlayan, yüzey bütünlüğü bozulan, ülser olan, kanayan ve yırtılarak komplike olan plaklar üzerinde gelişir. Bu akut değişiklikler hem büyük daraltıcı plakları ilgilendirir, hem de daha önce anlamlı derecede daralmaya neden olmamış plaklarda gelişebilir. Trombüs bir kez oluşuktan sonra, tıkanan arterin lümeninin yeniden açılması için fibrin eritici sistemin uyarılması, damar duvarının bir bölgesinden pıhtının büzüşmesi ve trombüs organizasyonu gibi bazı mekanizmalar devreye girer (62).

Koroner arter hastalığının nadir, nonaterosklerotik nedenleri arasında ise kalıtsal anomaliler, emboli, diseksiyon, spazm, travma, arteritler, metabolik bozukluklar, intimal proliferasyon, eksternal kompresyon, koagulabilite yer almaktadır (63).

Akımı sınırlayan darlık varlığında koroner kan akımının rezervi oldukça azalmış, bazal koşullarda arteriyoller dilatasyonun neredeyse maksimum olduğu bir miyokard alanından koroner rezervin yeterli olduğu bir miyokard alanına yönelmesi miyokard iskemisine yol açabilir. Bu durum koroner çalma olarak tanımlanır. Koroner akım şu durumlarda yön değiştirebilir: 1- Subendokarddan; subepikardial arterlerin vazodilatasyonuna bağlı olarak, subepikardial akım artar ama poststenotik basınç daha da düşer (transmural koroner çalma), 2- Kollateralleri besleyen ana arterde kollaterallerin çıkışının proksimalinde akımı sınırlayan bir darlık geliştiğinde

kolleteralize alanlardan. Bu durumda daralan ana arterin beslediği alanda arteriyel dilatasyon akımı artırarak kolleterallerin başlangıcında perfüzyon basıncını daha da düşürür. Böylece kolleteral akım azalır (lateral koroner çalma). Her iki durumda da kan akımının çalınmasından sorumlu vazodilatasyon, vazodilatatör ilaçlar ve oksijen tüketiminin artması ile indüklenebilir (64).

Miyokard canlılığının korunmasında ve infarkt boyutunun belirlenmesinde koroner kolleteral kan akımı önemli rol oynar (65). Akımı sınırlayan darlığın poststenotik basınçta düşmeye yol açması diğer koroner yataklardan kolleteral dolaşım gelişmesini uyarır. Kolleteral kan akımı poststenotik basıncı artırarak kolleteral akım rezervini düzeltir ve iskemik eşiği yükseltir. Kolleteral damarlar mevcut intrakoroner anastomozların giderek genişlemesiyle oluşur. Ani tıkanmalarda kolleteral dolaşımın gelişmesi söz konusu olamaz (64). Ani oluşan koroner tıkanıklığın gelişme hızı ve sonuçları, aterosklerozun yaygınlık derecesi ile şiddeti ve kalpteki değişik karşı koruyucu mekanizmalar gibi çeşitli kronik ve birbiriyle ilişkili olaylar tarafından önemli ölçüde etkilenir (62).

2.4.2. Kardiyak Sendrom X

KSX tanımı daha önce de belirtildiği gibi ilk defa 1973 yılında Kemp tarafından bir editör yazısında kullanılmıştır (66). Bu sendrom, aslında genel olarak anjina pektoris ve normal koroner arteriogram birlikteliğini ifade eder (67).

Anjina sebebiyle anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık % 20'sinde normal koroner arterler saptanır . Bazı yazarlar bunu KSX tanısı için yeterli görürken, diğerleri tarafından bu tanım yetersiz bulunur. Bunun sebeplerinden biri bu hastaların yalnız belli bir kısmında egzersiz testinde ST segment depresyonu veya miyokardiyal SPECT pozitifliği gibi iskeminin objektif kanıtlarının bulunmasıdır . Yine bir diğer sebep de hipertansiyon, diabetes mellitus gibi bazı yazarlarca kabul edilen dışlama kriterlerinin bu tanım da geçmemesidir (68).

Vermeltfoort ve ark.'nın KSX tanımı ve insidansı üzerine yazdığı, 57 çalışmayı ve 2375 hastayı içeren bir derleme yazısında, 42 çalışma efor pozitifliğini bir tanı kriteri olarak kabul etmiş, yalnızca 4 çalışma anjina benzeri göğüs ağrısı ve normal koroner arteriogram varlığını tanı için yeterli kabul etmiştir. Yine aynı yazıda valvüler kalp

hastalığı, diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve kardiyomiyopati en sık kullanılan dışlama kriterleri olarak öne çıkmıştır (68).

Görüldüğü üzere KSX tanımı üzerinde bir uzlaşma sağlanmış değildir. Buna rağmen son zamanlarda bu sendrom için en çok kabul gören tanım, kardiyak olmayan göğüs ağrıları dışlandıktan sonra, tipik anjina benzeri göğüs ağrısı ve koroner anjiyografide akım kısıtlayıcı darlığın bulunmaması birlikteliğidir (10).

Yakın zamanda efor testi, KSX hastalarının birçoğunda miyokardiyal iskemiye saptamada duyarlılığı düşük bulunduğundan tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. Yine tıkalı darlığı olmayan koroner arter hastalığı bulunan bireyler de KSX 'in dışlama kriterlerinden çıkarılmıştır; çünkü bu hastaların aterosklerozun ilerlemesini önleyecek tedavilerden mahrum kalmaları engellenmek istenmiştir (11). Bu sendromun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan endotel disfonksiyonun kanıtlarından sayılabilecek adenosin veya dipiridamol infüzyonu ile göğüs ağrısı olması önemli bir klinik belirteçtir (69).

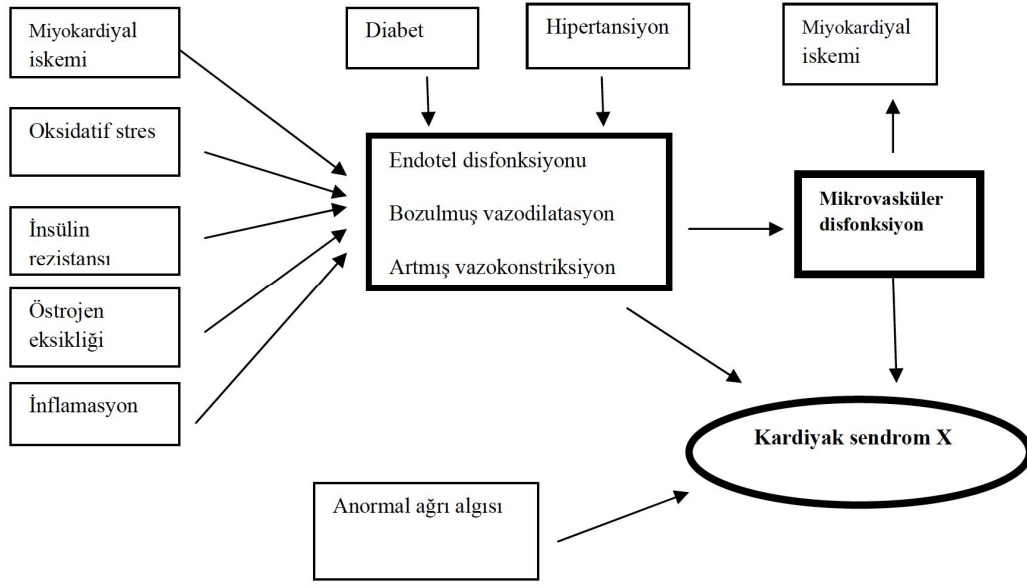
Klinik özellikler

Göğüs ağrısı sık bir semptom olup ABD'nde yılda 5 milyondan fazla acil servis başvurusunun sebebidir (70). WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation Study) çalışmasından elde edilen verilere göre her yıl koroner anjiyografi yapılan 500,000 kişiden, kadınların %50'sinde erkeklerin %17'sinde ya hiç lezyon saptanmamakta ya da %50'den daha az stenoza yol açan lezyon tespit edilmektedir (71,72). Ne yazık ki normal koroner anjiyografilere rağmen, göğüs ağrısından dolayı bu hastalara birçok tanısal tetkik yapılmakta, birçok sağlık kaynağı harcanmakta ve birçok acil başvurusu yine göğüs ağrısı sebebiyle gerçekleşmektedir.

Göğüs ağrısının karakteri ve süresi çok değişken olabilir. Göğüs ağrısı saatlerce sürebilir ya da kısa süre içinde birçok dalgalanma görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında göğüs ağrısı nitrat tedavisine cevap vermez (9, 73).

Patofizyolojisi

Bu sendromun patofizyolojisinde birçok mekanizma öne sürülmüştür, hakkında en fazla kanıt olan mekanizmalar: mikrovasküler disfonksiyon, inflamasyon, östrojen eksikliği ve artmış ağrı sensitivitesidir (11). Yine anormal koroner akım rezervi, insülin direnci, anormal otonomik kontrol, suçlanan diğer öğelerdir (74).



Şekil 5: Kardiyak sendrom X'in patofizyolojisi (75)

Mikrovasküler disfonksiyon

İnsanlarda koroner mikrosirkülasyonun anlaşılmasının önündeki en büyük engel, bu sirkülasyonu idame ettiren küçük koroner damarların yapısının ve fonksiyonlarının direk olarak gözlemlenememesidir. Maseri ve ark, KSX hastalarında mikrovasküler disfonksiyon için bir hipotez ortaya atmışlardır. Buna göre koroner mikrovasküler disfonksiyon temel olarak, büyük arterler ve arterioller arasındaki prearteriolar damarlarda görülmektedir. Bu prearteriolar disfonksiyon miyokarda heterojen olarak dağılmıştır. Metabolik uyarın, bu disfonksiyone prearteriollerde uygunsuz vazokonstriksiyona ya da yetersiz vazodilatasyona sebep olmaktadır; fakat etrafı normal prearteriollerle çevrili olduğundan kompensatuvar olarak kontraktilite artmaktadır. Dolayısı ile konvansiyonel tetkiklerle global ya da bölgesel kasılma bozuklukları tespit edilememektedir. Yine disfonksiyone prearteriollerde iskemi sonucu açığa çıkan metabolitler etrafta normal miyokardiyal dokuyu direne eden kan damarlarında dilue olmakta, bu da iskemi sonucu açığa çıkan metabolitlerin geleneksel yöntemlerle tespitini zorlaştırmaktadır (76).

KSX hastalarındaki mikrovasküler anormallikleri araştıran çalışmalar temelde 2 şekildedir: ya vazoaktif bir uyarınla koroner akım rezervi ölçülerek mikrovasküler

bütünlük konusunda bilgi veren çalışmalar ya da direk olarak miyokardiyal iskeminin varlığını göstermeyi amaçlayan çalışmalar (77).

KSX hastalarında temelde olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizma endotel disfonksiyonun yol açtığı mikrovasküler iskemidir. Günümüzde endotelin, artık damar lümenini döşeyen multifonksiyonel bir organ olduğu ve nitrik oksit gibi birtakım temel kimyasal maddelerle kan akımını düzenlediği bilinmektedir (11).

Endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon/ vazodilatasyon dengesinde anormalliklere yol açmakta, antiinflamatuvar ve antitrombogenik faktörlerin salınımı azaltmakta ve nitrik oksit salgılanmasını olumsuz etkilemektedir (79).

Vazoaktif uyarımlarla koroner akım cevabına bakılan çalışmalar, aslında mikrovasküler disfonksiyonun KSX hastalarında etiyolojik bir sebep olarak var olduğunu kanıtlar. Bu çalışmalar hem endotel bağımlı hem de endotel bağımsız vazodilatasyonun KSX hastalarında bozulmuş olduğunu ortaya koyar.

Birçok çalışma KSX'de yalnızca azalmış vazodilatasyonun değil, artmış vazokonstriksiyonun da var olduğunu ortaya koymuştur. Düşük doz asetilkolinin KSX hastalarında artmış vazokonstriksiyon cevabını tetiklediğini gösteren ve yine ösefagusun asitle uyarılması, hiperventilasyon, mental stres gibi durumlarda bu hastalarda azalmış koroner kan akımı olduğunu ortaya koymuş yayınlar mevcuttur (85,86). Güçlü bir vazokonstriktör ajan olan endotelin seviyelerinin KSX hastalarında daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (87,88)

İnflamasyon

İnflamasyonun KSX hastalarında mikrovasküler disfonksiyona katkıda bulunarak, sendrom patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir; fakat bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (90).

KSX hastalarında, inflamasyona yanıt olarak endotel hücrelerinden sentezlenen hücreler arası adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)'in arttığı Tousoulis ve ark tarafından gösterilmiştir (91). Böylece inflamasyon ilk defa bu sendrom patogenezinde suçlanmıştır.

Başka bir çalışmada bu hastalarda bir inflamasyon belirteci olan CRP ve interlökin 1 reseptör antagonist düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (91).

Östrojen eksikliği

KSX hastalarının büyük kısmının peri ya da postmenoposal olması bu hipotezin ortaya çıkışında etkili olmuştur. Menopozun endotel disfonksiyonuyla ilişkisi daha önce gösterilmiştir (94,95). Hatta KSX hastalarına verilen östrojen preparatlarının, endotel disfonksiyonunu düzelterek, egzersizle tetiklenen anjina ataklarını azalttığı gösterilmiştir; fakat östrojen tedavisi öncesinde ve sonrasında kalp hızı, egzersiz süresi, ST segment depresyonu gibi parametrelerde herhangi bir fark bulunamamıştır (96). Östrojenin analjezik etkisinin KSX hastalarında göğüs ağrılarını azalttığı ileri sürülmüştür (97).

İnsülin direnci

İnsülin direncinin endotel disfonksiyonuyla KSX arasında köprüyü oluşturduğu ileri sürülmüştür (101). Çeşitli farklı yöntemler kullanan birçok çalışma KSX hastalarında hiperinsülineminin varlığını göstermiştir (101,102).

Yine de bazı yazarlar KSX hastalarının bir alt grubunda, aile hikayelerinde bulunan tip 2 diabetes mellitusun veya anormal lipid profilinin insülin direncine yol açabileceği, dolayısıyla KSX ve hiperinsülineminin tesadüfen korele bulunabileceğini iddia etmektedir (103).

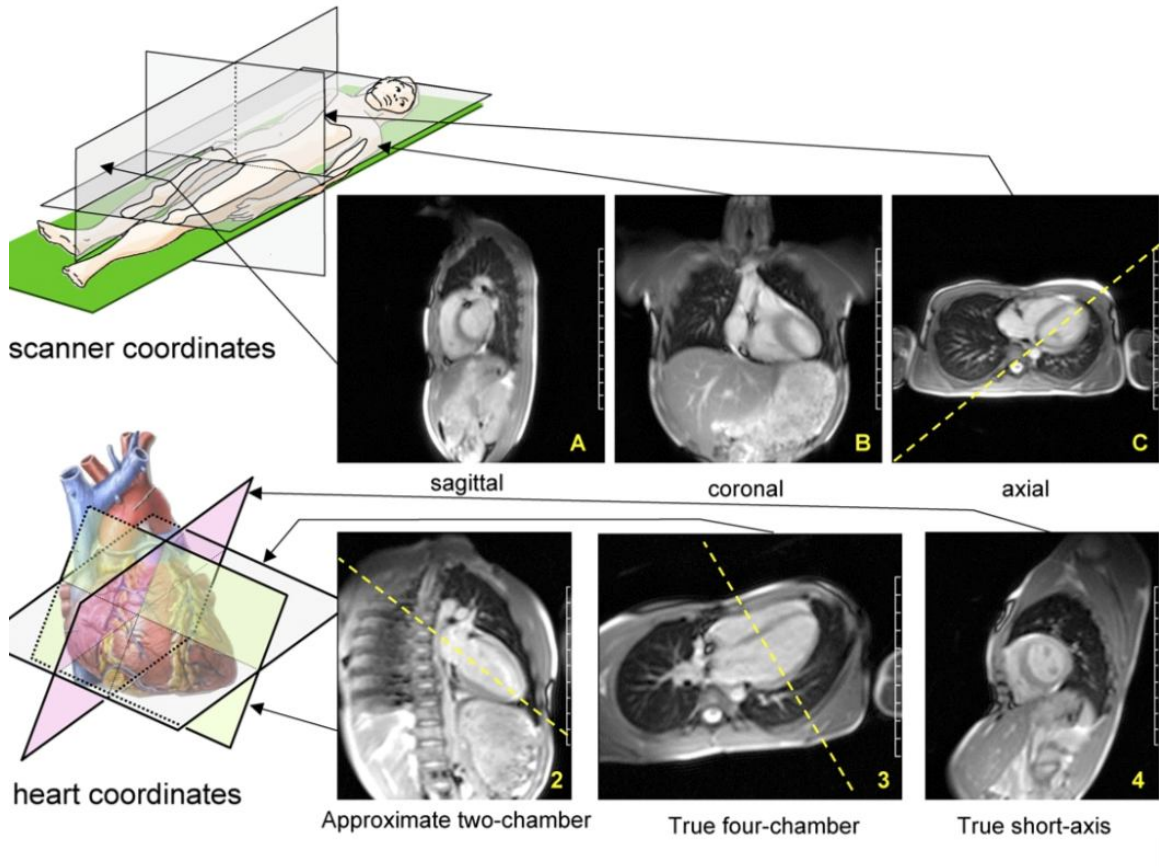
2.5. KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Kardiyak Manyetik Mezonans Görüntüleme, noninvaziv kardiyak diagnostik görüntüleme yöntemlerinden biri olup, yakın zamanlardaki geliştirmelerle birlikte kardiyovasküler sistemin birçok yönden değerlendirilebilmesine olanak sağlayan bir modalite haline gelmiştir. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme kalbin morfolojik yapısını, ventriküler fonksiyonları, kapak fonksiyonlarını, akım paternlerini, miyokardiyal perfüzyonu, koroner anatomiye göstermekle birlikte miyokardiyal canlılık hakkında da bilgi verebilmektedir (104).

2.5.1. Kardiyak Görüntüleme Düzlemleri

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme başta aksiyel, sagittal, koronal planlarda öncü (survey / localizer / scout) görüntüler elde edilir. Bu öncü görüntülerin alınmasının amacı; bu görüntüler kılavuzluğunda kalbin uzun ve kısa aks görüntülerini

oluşturmaktır. Aksiyel düzlemde oluşan yalancı 4 odacık görüntü kesitinde, mitral kapak ortasından apekse doğru alınan dik plan ile ‘iki boşluk / iki odacık’ (‘two chamber’) uzun aks görüntü elde edilir. ‘İki boşluk’ görüntü üzerinden yine mitral kapak ortasından apekse çekilen dik plan ile gerçek ‘dört boşluk / dört odacık’ (‘four chamber’) görüntü elde edilir. Bu görüntülerden ise uzun eksene dik planda mitral kapak ile apeks arasında ‘kısa aks’ (‘short axis’) görüntüler elde edilir (105).



Şekil 6: Kardiyak görüntüleme düzlemleri (24)

2.5.2. Kardiyak MRG’de Kullanılan Puls Sekansları

Kardiyak MRG’de kullanılan sekanslar başlıca spin eko ve gradient eko sekanslarıdır.

2.5.2.1. Spin Eko Sekansları

Bu sekansla önce transvers manyetizasyonu sağlamak için ana manyetik alana dik, 90°’lik bir puls gönderilir. TE değerinin yarısı kadar bir süre bekledikten sonra ters yönde 180°’lik ikinci bir puls gönderilerek dokuların yeniden faz durumuna gelmesi

(rephase) sağlanır. TE süresi sonunda oluşan eko sinyali toplanır. Bu işlem eşit aralıklarla TR zamanı kadar aralıklarla tekrarlanır. TR ve TE değerleri görüntünün T1 ya da T2 ağırlıklı olmasından sorumludur (106). Spin eko (SE) sekansının bir versiyonu olan turbo spin eko (TSE) sekansı daha hızlıdır. Bu sekansta, 90° eksitasyon pulsunun ardından 180° pulslarının seri şekilde uygulanması ile çok sayıda her biri farklı faz kodlama sayısına sahip eko sinyalleri oluşturulur. Böylece tek bir K sırası yerine çok sayıda K sırası ölçülür ve inceleme süresi büyük ölçüde kısalır. Spin eko sekanslarında akan kan genelde sinyalsiz olarak izlenirken, miyokard ve yağ dokusu orta - yüksek sinyal intensitededir. Spin eko sekansları morfolojik görüntüleme için uygundur ve tümör, inflamasyon, miyokardiyal doku anormalliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak zaman çözünürlüğü nedeniyle fksiyonel analize izin vermez (107).

2.5.2.2. Gradient Eko Sekansları

Gradient eko (GRE) sekansında, Spin eko (SE) sekansında kullanılan 180° puls yerine gradient çeviriciler , 90° puls yerine ise, 'çevirme açısı' ('flip angle' , FA) adı verilen ve daha küçük açı değerlerinde transvers manyetizasyon oluşturabilen puls kullanılmaktadır. Bu sekansta TR, TE ve FA değerleri sinyal yoğunluğunu ve kontrastını belirlemektedir. T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için FA 45° ve üzerinde, TE 30 msn ve altında, T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için ise, FA 20° ve altında TE 60 msn ve üzerinde bulundurulmalıdır. Bu sekansta kullanılan TR süresi spin eko sekansında kullanılanla kıyasla daha kısadır (<50 msn), bu nedenle sekans süresi SE sekanslara göre daha kısadır (108). Gradient eko sekansında TR süresinin kısa olması nedeniyle birçok dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz ve alanda transvers manyetizasyon ile birlikte longitudinal manyetizasyon da bulunur. Bu duruma Steady-State Free Precession (SSFP) denir. T1 ağırlıklı imajlar elde etmek için mevcut transvers manyetizasyonu ortadan kaldırmaya yönelik 'Spoiler Gradient' kullanılır. Bu sekansa 'FLASH' ('Fast Low Angle Shot') veya 'Spoiled FLASH' denir.

SSFP sekansı unspoiled sekans olup spoiler gradient kullanılmadığından her TR siklusunda uygulanan RF pulsu bir önceki pulsun neden olduğu rezidü transvers manyetizasyon üzerinde refokus etkisi yaparak eko sinyaline sebep olur. SSFP sekansı için farklı üreticiler tarafından tayin edilmiş birçok akronim bulunmaktadır (GRASS, FISP, FIESTA, balanced FFE, true FISP). Bu sekans T2 ağırlıklı GRE sekansı olup

görüntü kontrastını T2/T1 oranı belirler. Kan yüksek T2/T1 oranına sahip olduğu için SSFP sekansında parlak olarak görülür (109).

GRE sekansı kan volümü içerisindeki önceden eksite olmuş spinlerin sinyallerini manyetik alan dışına çıkmadan görüntüleyebilecek kadar hızlı olduğundan, spin eko sekansının aksine kan akımını yüksek sinyal intensitesinde gösterir. GRE sekansları ile aynı bölge yüksek tekrarlama hızı ile görüntülenebildiğinden ilgili bölgenin 'sine' rekonstrüksiyonları yapılabilir. Böylece 25 msn'den daha kısa resim hızında uzun aks, kısa aks ya da istenen herhangi bir planda sine görüntüleme yapılabilir. Bu sayede GRE sekansları türbülant kan akımını (stenoz, geri akım ya da şant nedeniyle oluşmuş) saptamada kullanılabilir ve sine şeklinde tomografik kesitler olarak görüntülendiğinde bu tip lezyonlar kolaylıkla tespit edilir. Bunun dışında sine gradient eko görüntülemeyle sol ve sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilebilir, diyastol sonu ve sistol sonu ventrikül hacimleri ölçülebilir (107).

2.5.3. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemeye Prepulslar

Temel puls sekanslarının tümünün süresi gerçek eksitasyon pulsundan önce yollanan bir prepuls ile uzatılabilir. Prepuls bir ya da daha fazla RF pulsundan oluşmakta olup gerçek pulstan daha önce uygulanır. Kontrastı etkilemek ve yağ ya da kandan gelen sinyalleri baskılamak gibi değişik amaçlar için kullanılabilir. 180° pulsu (inversiyon pulsu) T1 kontrastını arttırmada kullanılabilir. Logitudinal manyetizasyon tersine çevrilerek T1 relaksasyon, 90° pulsta olduğu gibi, 0'da değil - 1'de başlar. Başka bir ifadeyle, kontrast aralığı 2 kat artar. T1 kontrast gücü inversiyon pulsu ve eksitasyon pulsu arasındaki interval ile kontrol edilebilir. Bu interval 'İnversion Time' (TI) olarak bilinir. Ek olarak TI eksitasyon sırasında doku manyetizasyonunun sıfır olduğu bir nokta seçilerek o noktadan gelen sinyal kaybolur. Kısa TI süreleri kullanılarak (short inversion time inversion recovery [STIR] sekansı) yağ sinyali baskılanabilir ya da uzun TI kullanılarak (Fluid-Attenuated Inversion Recovery [FLAIR] sekansı) sıvı sinyali baskılanabilir. Bir inversiyon pulsu temel puls sekanslarının tümü ile kombine edilebilir. Benzer şekilde 90° RF pulsu da kullanılabilir (107).

2.5.4. Kardiyak MRG Teknikleri

2.5.4.1. Kardiyak Tetikleme – Eşleşme

Diğer kardiyak görüntüleme modalitelerinde olduğu gibi Kardiyak MRG’de de kalbin elektrik aktivitesi kullanılarak kalp hareketleriyle senkronize görüntüler elde edilir.

Güvenilir R dalgası tespiti vektör kardiyogram (VKG) kullanımı ile mümkün olup, VKG prospektif tetikleme ve retrospektif eşleşme için kullanılabilir. Prospektif tetikleme tipik olarak tek faz veri kazanımları için, yani kardiyak siklusun tek bir noktasındaki kalbin statik görüntüsü için kullanılır. Görüntü bilgisi, diyastolde, kalbin göreceli olarak hareketsiz olduğu R dalgasından sonraki spesifik bir intervalde elde edilir. Tek bir kesit için veri toplanması genellikle yaklaşık 10 saniyelik nefes tutmada gerçekleştirilir. Sine MR gibi dinamik bilgi toplandığı durumlarda multi-faz veri kazanımı söz konusudur. Bu durumda genellikle kardiyak siklus boyunca veri kazanımı olur ve VKG retrospektif olarak referans alınarak görüntüler oluşturulur (Retrospektif eşleşme). Bu yöntemde genellikle kardiyak siklus 20- 30 faza bölünür ve her faz için bir imaj oluşturulur. Oluşturulan bu imajlar sine döngü olarak gösterilebilir. Tek kesitlik bir sine döngüsü yaklaşık 10 saniyelik nefes tutulması ile oluşturulabilir (104).

2.5.4.2. Solunumsal Hareketin Kontrolü

Kardiyak MRG incelemelerinde görüntülerin çoğu, genellikle 10-15 saniye süren nefes tutma sürecinde elde edilir. Genelde, inspiryum sonu nefes tutulması daha komforludur ve daha uzun süreli nefes tutulabilir. Ancak hafif bir ekspiryum sonunda nefes tutulması, kesit uyumsuzluğunu asgariye indirmesi ve ektopiyi provoke etme olasılığının daha az olması nedeniyle daha uygundur. Nefes tutma süresi kısa olan olgularda, oksijen uygulaması faydalı olabilir. Serbest nefesle birlikte navigator eko kullanımı, görüntü elde edilmesinde alternatif bir methoddur. Navigator eko, solunumsal hareketi monitörize etmek için genellikle sağ hemidiyafragma üzerine yerleştirilir. Hastaya sürekli ve düzenli olarak nefes alması tembihlenir ve görüntü bilgisi yalnızca önceden hesaplanan pozisyonda (örnek: ekspiryumda) elde edilir (104).

2.5.4.3. Parelel Görüntüleme

Sensitivity encoding (SENSE) ve Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics (SMASH) olarak bilinen rekonstrüksiyon teknikleri ile daha hızlı görüntüleme

yapılabilmektedir. Bu metod multipl RF koiller ve alıcılarının kullanımına dayanır. Her ikisinde de rekonstrükte görüntüler multipl koil array'den gelen bilgiler kullanılarak elde edilir (110,111).

2.5.4.4. Black-Blood Teknikleri

Kalp morfolojisi ile ilgili bilgi, kan ve miyokard dokusu arasındaki doğal kontrast nedeniyle, esas olarak kardiyak siklusla eşleşmiş (gated) SE sekansı ile elde edilir (110). Radyofrekans (RF) ile presaturasyon ve echo time (TE)'in kısa tutulması kan sinyallerini minimize eder ve böylece SE'da kontrastı artırır. Ancak kazanım zamanının uzun olması nedeniyle temporal rezolüsyon uzar. Ayrıca solunum ve diğer hareket artefaktları oluşur. Fast spin eko (FSE) veya turbo spin eko (TSE) sekansları görüntüleme süresini kısaltan tekniklerdir. Hızlı görüntüleme sağlamalarına karşın yumuşak doku kontrastı SE tekniklerden biraz düşük olabilir. Hızlı görüntüleme sekansları olan FSE ya da TSE ile inceleme zamanı kısaltılabilmektedir. Bu sekans ile bir ya da daha fazla inversiyon pulsu kullanılarak, ETL (echo train length= bir TR süresinde 180 derece RF pulslar ile kaç defa eko elde edildiğini tanımlar) artırılarak, half-fourier rekonstrüksiyon ve eko-planar teknikler kullanılarak yapılan çeşitli modifikasyonlar vardır. Single-shot FSE (SSFSE) sekansında half-fourier rekonstrüksiyon ile aynı anda uzun echo train kullanılır. Kardiyak görüntülemelerde kontrastın artırılması ve bulanıklığın giderilmesi için ETL nin azaltılması, effective TE'nin (ETL nin ortasında bulunan; yani k-space de santrale yerleştirilen ekoyu tanımlar ve oluşturulacak görüntüdeki kontrastı belirleyen ana unsuru oluşturur) düşürülmesi ve kan sinyallerinin süprese edilmesiyle sekans modifiye edilir (110,111).

T2 ağırlıklı inversion recovery (İR) görüntüleme kardiyak morfolojiyi tanımlamada kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte selektif veya nonselektif 180° inversiyon pulsu kullanılır. Daha sonra uzun bir inversiyon zamanı (TI) ile kan sinyalleri yok edilir. Ayrıca ikinci bir 180° inversiyon pulsu yağ sinyallerini yok etmek için kullanılabilir. Buna double (DIR) inversion recovery adı verilir (106,108). Multislice EKG-tetiklemeli SE ile multipl anatomik alandan görüntü elde edilir ve hareket artefaktları önemli ölçüde azaltılır. Farklı anatomik alanlardaki görüntülerin sayısı TE ile bölünmüş R-R intervaline eşittir (RR/TE). SE sekansının dezavantajı her kesitin kardiyak siklusun farklı evrelerinden elde edilmesidir (112). Esas olarak morfolojik görünüm, miyokardial doku karakterizasyonu (kontrastlı ve kontrastsız), sol

ventrikül kitlesi, duvar kalınlığı ve ventrikül içi trombus değerlendirmesi için kullanılır. Eko planar görüntülemeye (EPI) inceleme tek 180° puls sonrası frekans kodlama gradientinin hızla açılıp kapanması ile k-space doldurulmaktadır. İnceleme zamanı birkaç saniyedir (113).

2.5.4.5. Bright-Blood Teknikleri

Bu teknikler ile morfolojik ve fonksiyonel bilgiler sağlanabilir. Multipl ardışık kesitlerle kardiyak hareketler dinamik olarak izlenebilir. GRE görüntüleme kısa TE ve kısa TR kullanılması nedeniyle kardiyak inceleme için tercih edilen yöntemdir. Time-of-flight etkisi ve ayrıca relatif olarak uzun T2 etkisi nedeniyle kan komşu miyokard ile karşılaştırıldığında parlak görünür. GRE sekansında 90 dereceden küçük açıda tek RF puls ve çok kısa TR değerleri kullanılır. Bu nedenle dokuda her zaman longitudinal magnetizasyonla birlikte transvers manyetizasyon da bulunacaktır. Bu duruma Steady-State Free Precession (SSFP) denmektedir. SSFP'de görüntü kontrastı dokunun T1/T2 oranına bağlıdır. Dokuların T2 sürelerinin farklılığı ön plana çıkmaktadır. Bu teknik ayrıca Balanced Fast Field Echo (BFFE), FIESTA, FISP ve trueFISP olarak da bilinir. SSFP sekansında miyokardiyum ve ventriküler kavite arasındaki kontrast "segmente k-space fast GRE" ile karşılaştırıldığında daha iyidir. Sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranı konvansiyonel tekniklerle elde edilenlerden daha yüksektir (110,114).

T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için steady-state durumundan kurtulmak gerekir. Bu amaçla protonlar arasında de-phase oluşturularak transvers relaksasyon hızlandırılır. Kullanılan gradiente spoiler gradient, bu yöntemin kullanıldığı GRE sekansına FLASH (fast low angle shot) veya spoiled FLASH denir (114). Kardiyak görüntülemeye EKG tetikleme kullanıldığında, gradient ekolar kardiyak siklus boyunca 20-40 ms aralıklarla ardışık olarak elde edilir. Bir ya da daha fazla kesitte siklusun çok sayıda fazında görüntü elde edilir. Ayrıca bu görüntülerin sine gösterimi yapılabilir. Sine tekniğinin temelinde akım kompensasyonu yapılan GRE sekansı EKG ile senkronize edilir. Kardiyak siklus boyunca bir ya da daha çok kesitten ardışık olarak 20-30 msn aralıklarla görüntüler elde edilir. Yaklaşık 800 msn'lik R-R intervalinde tek kesitten 40 ardışık görüntü elde edilebilir. Yani her kardiyak siklusun 40 ardışık fazı görüntülenebilir. Ayrıca kesit sayısı artırılarak siklusun 12-20 fazında görüntü elde edilebilir (111).

2.5.5. İskemik Kalp Hastalıklarında MRG Yöntemleri

MRG koroner arter hastalıklarının ve miyokardın değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. Ekokardiyografi ve radyonüklid görüntüleme gibi diğer noninvazif yöntemler iskemik kalp hastalıklarında kullanıla gelmekle birlikte bu yöntemlerin sensitivite ve spesifite düşük ve kesin tanı için çoğunlukla invaziv konvansiyonel koroner anjiyografi gerekmektedir. MRG iskemik kalp hastalıklarında diğer tekniklerle elde edilemeyen değerli bilgileri sağlayabilmektedir. MRG'deki teknik ilerlemeler, yüksek uzaysal çözünürlük ve mükemmel yumuşak doku kontrastı ile miyokardiyal dokunun karakterizasyonuna, üç boyutlu görüntüleme sayesinde sol ventrikül kitle ve volümünün değerlendirilmesine, infarkt alanı ve canlı doku ayırımına, bölgesel duvar hareket bozukluklarının ve sistolik-diyastolik duvar kalınlığının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Tek bir inceleme ile kardiyak anatomi, perfüzyon, fonksiyon değerlendirmesi ve koroner anjiyografi yapılabilmektedir. Ekstrasellüler kontrast madde verilmesinden sonra yapılan geç kontrastlanma incelemesi miyokard canlılığının değerlendirilmesinde ve cansız dokunun transmural uzanımının gösterilmesinde çok duyarlı bir yöntemdir (115,116).

2.5.5.1. Global ve Bölgesel Kardiyak Fonksiyon

Sol ventrikül duvar hareketleri ve duvar kalınlığı: Diyastol sonu duvar kalınlığı skar dokusunda canlı dokuya göre belirgin şekilde incedir. Canlı doku için eşik değer MI'den 4 ay sonra 5.5 mm üzerindedir. Miyokardiyal duvar inceliği MI'den yaklaşık 6 hafta sonra başlar. Böylece diyastol sonu duvar kalınlığı yalnızca kronik MI'de canlılık kriteri olarak kullanılabilir. Sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşüktür (117,118). İncelmiş ve akinetik miyokardiyumun (kronik skarda) MRG bulguları ile PET ve SPECT ile elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır. Transmural skar tanımlamada diyastol sonu duvar kalınlığı için sınır değer 5.5 mm olarak seçilmiştir. Bu değer, normal bireylerden elde edilen ortalama değerler ile hastalarda patolojik inceleme ve SPECT ile uyumlu bulunan değerlerin karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir. Ayrıca 5.5 mm ve altındaki alanlarda PET'de radyoaktivite tutulumunun belirgin azaldığı gösterilmiştir (119). MRG ile gösterilen diyastol sonu duvar kalınlığı ve sistolik duvar kalınlaşmasının derecesi miyokard canlılığını tahmin etmek için belirleyici olarak kullanılabilir (40). Anormal duvar hareketleri ve duvar kalınlığı bölgesel miyokard fonksiyonunun azaldığının göstergesidir. Sine MR ile duvar hareketlerinin ve

kalınlaşmasının gösterilmesi şüpheli ya da bilinen koroner arter hastalığının tespiti veya karakterizasyonunda önemli rol oynar (113,120). Farmakolojik stres oluşturarak duvar hareketlerinin değerlendirilmesi canlılık tanısında fonksiyonel bir yaklaşımdır. Hibernasyon ve stunning durumunda duvar hareket bozuklukları stres ajanlarına cevap verir ve düzelme gözlenirken skar dokusundaki hareket bozukluğu düzelmez. Çünkü hibernasyon ve stunning durumunda miyokardiyumda canlılık devam etmektedir. "Stunned,, miyokardiyum tıkanan arterin erken dönemde reperfüzyonu sonucu oluşabilir. Eğer yüksek dereceli stenoz yok ise istirahatte kan akımı normal olacak, disfonksiyon birkaç gün sonra kendiliğinden düzelecektir. Üç damar hastalığında sık görülen hiberne miyokardiyumda, sol ventrikül fonksiyonu global olarak deprese olur. Bu hastalarda belirgin dispne vardır, ama anginal ağrı daha azdır. Ventriküler disfonksiyonun bu tipi sıklıkla kroniktir. Önceden MI olabilir ya da olmayabilir. Skar dokusunda canlı doku olmadığından fonksiyonel olarak stres ajanlarına yanıtızsızdır. Akut ya da kronik MI'da bölgesel canlılığı değerlendirmek ve kontraktilite rezervini saptamak için fonksiyonel stres çalışmaları yapılabilir (117,121). İskemi tespitinde tek başına duvar hareketlerinin değerlendirilmesi bazen yanılsamalara neden olabilir. Örneğin, miyokard hipertrofisi olan hipertansif hastalarda sol ventrikül fonksiyonu koroner arter hastalığı olmadan da stres esnasında baskılanabilir. Bu nedenle perfüzyon, fonksiyon ve koroner anjiyografi bulguları bilinmelidir (123).

2.5.5.2. Miyokardiyal Perfüzyon

Miyokardiyal iskemi, miyokardiyal perfüzyonun azalması ile karakterizedir. Miyokardiyal kan akımı oksijen ihtiyacı ile direkt ilişkilidir. Kardiyak MR perfüzyon incelemesi ile koroner arter stenozlarının miyokardda yol açtığı kanlanma bozukluğu belirlenebildiği için koroner anjiyografiden daha detaylı bilgi verir. İskeminin başlangıcından sonra perfüzyon defektleri duvar hareket bozukluğundan önce ortaya çıkar. Ayrıca perfüzyon bozukluğu duvar hareket bozukluğundan daha duyarlı bir göstergedir. Klinik olarak rutin miyokardiyal perfüzyon ölçümleri SPECT veya PET ile yapılmaktadır. Ama bu tekniklerin düşük uzaysal rezolüsyona sahip olmaları, iyonize edici radyasyon içermeleri ve subendokardiyal perfüzyon defektlerini saptamada yetersizlikleri önemli dezavantajlarıdır. Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede MRG, nükleer kardiyoloji testlerine alternatiftir. Her iki yöntem de temelde perfüzyon defektini saptamak için istirahat ve stres altında yapılır. MRG yüksek rezolüsyona sahip

olduğu için ekstraselüler kontrast ajanın miyokardiyuma geçişi izlenebilmektedir. İskemik kalp hastalarında kardiyak MR perfüzyon görüntüleme güvenle kullanılabilir (126,127). MR'da hasta magnet içinde olduğundan egzersiz stres testinin yapılmasının zorlukları vardır. Bu nedenle miyokardiyal perfüzyon çalışmaları genellikle farmakolojik ajanlarla stres oluşturularak yapılmaktadır (128). MRG'de miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem ekstraselüler kontrast maddenin ilk geçişi esnasında miyokardiyumun görüntülenmesidir.

Perfüzyon ölçümleri için uygun bir kontrast ajan, yalnızca organ perfüzyonuna bağlı doku konsantrasyonunu göstermeli, sinyal intensitesi lineer olarak artmalı ve yan etkileri olmamalıdır. Kontrast ajanın ilk geçiş kinetiği iskeminin değerlendirilmesine, geç dönemde ise canlılık ve nekrozun değerlendirilmesine olanak sağlar. İskemiye değerlendirmek için Gadolinium kontrast madde (0.025-0.125 mmol/kg) IV yolla verilir. Değerlendirme kontrast maddenin miyokardiyumdan ilk geçişi sırasında görsel olarak ya da sinyal-intensite eğrileri elde edilerek yapılır (128,129). Epikardiyal arter stenozu kan akımının zayıflamasına ve dolayısıyla miyokardiyal perfüzyonun azalmasına neden olur. Etkilenen koroner arterin fonksiyonel önemi istirahat ve stres durumunda (egzersiz ya da farmakolojik stres) miyokardiyal kan akımında oluşan değişikliklerle ilişkilidir. T1 ağırlıklı kontrast maddeli dinamik çekim teknikleri miyokardiyal perfüzyon incelemelerine olanak sağlamaktadır. Paramanyetik ajanların T1 zamanını kısaltması dolayısıyla, T1 ağırlıklı perfüzyon MR çekim tekniklerinde hiperintensite görülür. Ayrıca vazodilatör stres ajanları kullanılarak perfüzyon defektleri ve perfüzyon rezervi saptanabilmektedir. Normal beslenen miyokarda kontrast maddenin verilmesinden hemen sonra miyokard sinyal intensitesinde artış olur. Ciddi koroner arter stenozu durumunda ilgili arter tarafından beslenen miyokard bölgesinde ise sinyal intensitesi çok düşük olacaktır (126,130). Kontrast maddenin IV enjeksiyonu yapılarak miyokarddan ilk geçiş esnasında dinamik MR inceleme yapılır. Etkilenen koroner arterin beslediği miyokard alanı segmental perfüzyon ile değerlendirilebilir. (bkz. Bölüm 2.1.1. Kalbin Kesitsel Anatomisi ve 17-Segment Modeli).

Perfüzyon defekti görsel olarak değerlendirilebileceği gibi bilgisayar yardımlı renk kodlama veya bilgisayar yardımlı segmental miyokardiyal perfüzyon eğrileri ile de değerlendirilebilir. İskemik segment istirahat durumunda perfüzyon defekti gösterebilir

ya da göstermeyebilir. Ama stenotik damar farmakolojik stres altında vasküler çalma fenomeni sonucu nonstenotik damarlardaki kan akımının ve vasküler direncin artması sebebiyle sağlıklı damar gibi yanıt vermeyecektir. Kontrast madde yalnızca ilk geçişte bölgesel kan akımının bir göstergesidir. Sonraki fazlar normal kan akımı olan komşu bölgelerden kontrast maddenin diffüzyonu ile ilgilidir (128).

Kardiyak MR perfüzyon görüntülemenin amacı, kontrast maddenin sol ventriküler miyokardiyumdan ilk geçişi sırasında canlı görüntü oluşturmaktır. Bunun için çeşitli puls sekansları kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan sekanslar; steady-state free precession (SSFP), gradient recalled eko ve gradient recalled eko – eko planar görüntüleme hibrid sekanslarıdır. Tüm sekanslar, T1 ağırlığını sağlamak ve miyokardiyal gadolinium konsantrasyonundaki bölgesel farklılıkları belirginleştirmek için saturasyon prepulsu içerir. Görüntüler single- shot modunda elde edildiği için, aynı zamanda uygun sol ventrikül koverajını sağlayan ve hareket artefaktlarını azaltan paralel görüntüleme yöntemi gereklidir. Genellikle, her kalp atımında, 3 ile 5 kısa aks görüntünün elde edildiği miyokardiyal ilk geçişi içeren 40 ile 60 kalp atımlık ardışık görüntüler elde edilir (24).

Kardiyak MR Perfüzyon incelemesinde artefaktlar:

Duyarlılık etkilerinden ve hızlı kardiyak hareketten kaynaklandığı düşünülen artefaktlar, genellikle sol ventrikül kavitesi ile endokard arayüzünde oluşur ve gerçek perfüzyon defektlerini taklit edebilir. Gerçek perfüzyon defektleri ile artefaktları ayırmada yararlı özellikler şu şekilde sıralanabilir.

1- Artefaktlar daha sık olarak faz kodlama doğrultusunda görülürken, gerçek perfüzyon defektleri koroner arteriyel dağılım bölgelerinde izlenir.

2- Artefaktlar geçici olup, kontrast maddenin miyokarddan geçişi sırasında değişken sinyal intensitesi gösterirler. Gerçek perfüzyon defektleri ardışık görüntüler boyunca devam eder ve sinyal intensitesi daha homojendir.

3- Artefaktlar sık olarak hem stres hemde istirahat görüntülerde mevcutken, gerçek perfüzyon defektleri genellikle sadece vazodilatatör stres varlığında izlenir.

Kardiyak MR perfüzyon incelemesinde izlenen eşleşmiş perfüzyon defektlerinin (hem streste hem de istirahatte elde edilen görüntülerde) artefakt olma olasılığı daha yüksek olmakla birlikte, kritik istirahat iskemisinin bulunduğu durumlarda da bu

durumun gözlenebileceği ortaya konmuştur. Bu durumda artefaktlardan farklı olarak perfüzyon defekti transmural ya da transmurala yakın olarak gözlemlenir, ilk geçiş sürecinin tamamında sebat eder ve aynı lokalizasyonda eşlik eden duvar hareket anormallikleri izlenir (24).

2.5.5.3. Geç Gadolinyum Kontrastlanması (GGK)

Geç Gadolinyum Kontrastlanma görüntülemeleri Kardiyak MRG'nin en önemli tekniklerindedir. Hayvan deneyleri ve klinik deneyler başarılı sonuçlar vermiştir(164-166). GGK görüntülemeleri akut ve kronik miyokard infarktüsü, inflamatuvar ve infeksiyöz miyokardial hastalıklar ve kardiyak neoplaziler gibi önemli hastalıkların tanısında önemli bir teknik olarak kendini göstermiştir (167,168).

İnfarkte miyokardiyumda geç dönem kontrast tutulumu bulguları ilk olarak 1980lerin sonlarında bildirilmiştir (169,170).de Roos ve ark. (169) okluziv infarktli ve reperfüze infarktli olguların miyokardlarında farklı kontrast tutulum paternleri olduğu farkettiler.

IV contrast madde enjeksiyonunu takiben alınan GGK görüntüleri zamanlamaya göre iki temel alttıpe ayrılmaktadır: Erken dönem Gadolinyum Kontrastlanma (EdGK) (Gadolinyum enjeksiyonu sonrası 5.dakika) ve Geç dönem Gadolinyum Kontrastlanması (GdGK) (Gadolinyum enjeksiyonu sonrası >10.dakika) (112).

Skarlı miyokard dokusunun teşhisi akut veya kronik miyokardial infarktli vakaların değerlendirilmesinde Kardiyak MRG'nin en önemli kullanım alanlarından. Bu metot "viabilite görüntülemesi" olarak da bilinmektedir; skar dokusunun yokluğu miyokardın canlı olduğunu ve revaskülarizasyon ile kontraktıl fonksiyonunun geri kazandırılabilir olduğunu gösterir. Bu sebeple skar dokusunun lokalizasyonunun ve uzanımının gösterilmesi koroner arter revaskülarizasyon tedavilerinin planlanmasında önemli rol oynamaktadır (171). Skarlı miyokardın lokalizasyonu ve endokardial sınıra yakınlığı miyokardial fonksiyonun gerikazanılma potansiyelini öngörmede önemli faktörlerdir. Miyokardial viabilitenin değerlendirilmesinde Kardiyak MRG'nin diğer görüntüleme yöntemlerine (PET, SPECT, ekokardiografi) kıyasla üstünlüğü bildirilmiştir (124).

Skarlı dokunun lokalizasyonunun ve uzanımının GdGK ile belirlenmesine ek olarak EdGK görüntülemeler mikrovasküler obstrüksiyonun (MVO) varlığı ve uzanımı

hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. MVO aynı zamanda no-reflow fenomeni olarak da bilinmektedir ve onun varlığı revaskülarizasyon tedavileri için miyokardın fonksiyonel özelliklerinin geri kazandırılması adına negatif belirteçtir (172). No-reflow fenomeni akut miyokardial infarktüs sonrası erken dönemde saptanabilir. Bu fenomenin geniş çaplı infarkt alanının santralindeki nisbeten daha küçük olan nekrotik alanda hipoperfüze dokudaki kapiller tıkanmaların sebep olduğu intrakapiller kan stazına bağlı olabileceği de bildirilmiştir. Buna bağlı olarak da no-reflow alanları kontrast tutan hiperintens infarkt dokusu içinde hipointens görünmektedirler. No-reflow alanının genişliği kontrast enjeksiyonu ile GGK görüntülerinin alınması arasında zamana göre farklılık göstermektedir; görüntüleme ne kadar erken olursa no-reflow alanı o kadar geniş görülür (164).

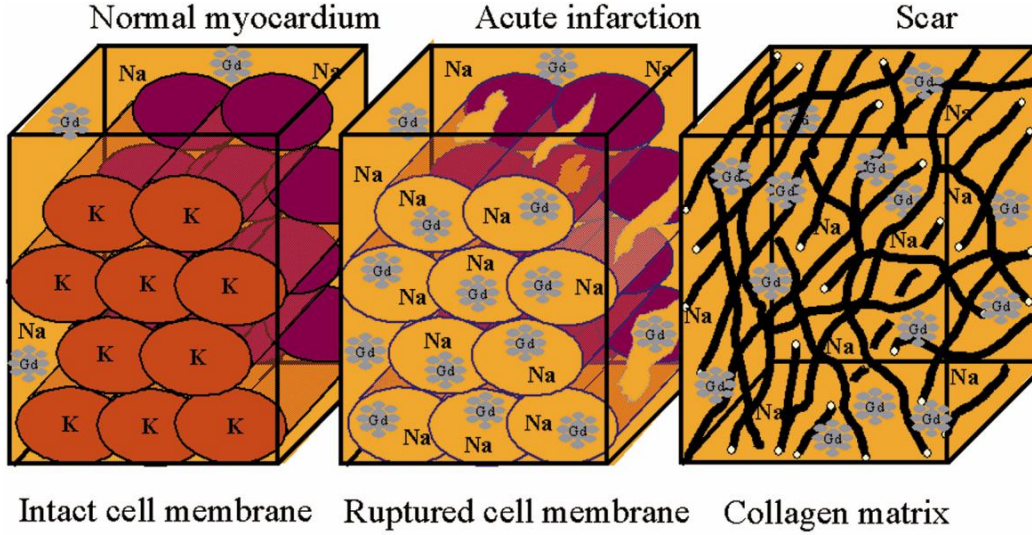
Deneysel ve klinik çalışmalar iskemik durumda hasarlanmış hücre membranından potasyumun dışarı kaçtığını buna karşılık ekstrasellüler iyon olan sodyumun hücre içine dolduğunu göstermiştir. Geç kontrastlanmanın da sodyum ile birlikte hücre içine giren gadolinium iyonunun buradan dışarı çıkamaması sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Doku kontrastlanma paterni genellikle kontrast ajanın konsantrasyonuna, perfüzyona, kan havuzuna, intravasküler mesafeden ekstraselüler mesafeye difüzyonuna ve ekstraselüler mesafenin genişliğine bağlıdır (124).

Rehvald ve ark. (173) MRG de bölgesel kontrast ajan konsantrasyonu artışını kalıcı iskemik hasar ile ilişkili bulmuş ve bunu histolojik ve bölgesel elektrolit konsantrasyonu ile doğrulamıştır.

Kim ve ark. (174) sıçanlarda akut reperfüze infarktten sonra infarkte miyokardiyumda kontrast maddenin wash-in ve wash-out zamanının geciktiğini göstermiştir.

Başka bir çalışmada akut miyokardial hasardan sonra membran bütünlüğünün bozulmasının kontrast maddenin intraselüler mesafeye geçişine ve hasarlı bölgede konsantrasyonunun artmasına neden olduğunu ileri sürülmektedir. Kronik miyokardial hasarda ise miyositlerin yerini alan kollajen dokusu ve buna bağlı genişleyen interstisyel alan ile birlikte biriken kontrast madde yoğunluğundan bahsedilmektedir (175). Kısaca, GGK akut infarkta hücre membran bütünlüğünün kaybına, wash-in ve wash-out zamanındaki farklılığa, ödeme ve kronik infarkta kollajen skar oluşumunun neden olduğu ekstraselüler mesafenin genişlemesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu

mekanizmalar akut ve kronik miyokardial hasar oluşturan birçok hastalığın (iskemik, inflamatuvar ves.) oluşturdukları GGK paternlerini anlamamıza yardımcı olmaktadır (167).



Şekil 7: Geç Gadolinium Kontrastlanmanın patofizyolojik mekanizmaları (175).

Geç kontrastlanmanın mekanizması ne olursa olsun deneysel çalışmalar MI'da geç kontrastlanma gösteren miyokard bölgesi kalıcı hasarı yansıtmaktadır. Ancak akut dönemde kontrast tutan alanın gerçek infarktüs alanından daha geniş olabileceği unutulmamalıdır. GdGK tek başına akut ve kronik infarktüsü ayırt edemez. Bu kısıtlama MRG çekimi sırasında ek olarak alınabilecek miyokardial ödemi gösteren T2-ağırlıklı sekanslar ile aşılabilir (176).

GdGK görüntüleri üzerinden infarkt alanı boyutu ölçümleri mükemmel sonuçlar vermiştir (178,179). GdGK ile elde edilen infarkt alanı boyutu akut enfarktli olgularda klinik bulgular ile korelasyon göstermiştir (177). Geniş çaplı enfarkt alanlarının saptanmasında Kardiyak MRGnin sensitivitesi mevcut altın standart yöntem olan SPECT ile aynıdır (180). Fakat, yüksek uzaysal rezolüsyonu sayesinde GdGK görüntülemeler MRG'ye küçük subendokardial infarktlerin saptanmasında SPECT'e kıyasla belirgin üstünlük sağlamaktadır (%92 MRG sensitivitesine karşılık %28 SPECT sensitivitesi) (181). Ayrıca yüksek uzaysal rezolüsyon sayesinde Kardiyak MRG sağ ventrikül enfarktlerinin değerlendirilmesinde de diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük göstermektedir (182).

GGK görüntüleme teknikleri transmural uzanımını göstermeye ve total miyokard kalınlığına oranının hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Yapılan iki klinik çalışmada geç kontrastlanma gösteren bölgenin kalınlığı total miyokard kalınlığına oranlanmıştır. Transmural uzanım % 0, <%25, <%50, <%75 ve >%75 olarak gruplandırılmıştır. %50 ye kadar uzanımda miyokardiyal segmentlerin çoğunda duvar hareket bozukluklarının düzeldiği ve <%25 ise global düzelme olduğu gösterilmiştir (117). Son yıllarda nekroz spesifik MR kontrast ajanı bis-gadolinium mesoporphyrins (Gadophrin-2, Schering, Berlin, Germany) kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanın infarkte dokuya büyük afinitesi vardır. Oklüde ve reperfüze MI olan hayvan modellerinde Gadophrin-2 nin geri dönüşümlü ve kalıcı hasarı olan miyokardiyumu ayırabildiği gösterilmiştir (65,131).

İlk uygulanan görüntüleme teknikleri kontrast tutulumunu tam olarak tanımlayabilecek görüntü kalitesine sahip değildi. İlk dönemlerde kullanılan ECG-gated spin echo görüntüleme tekniklerinde belirgin gelişmeler sağlandı. Bu aladaki en önemli teknolojik gelişmelerden biri k-space segmentasyonu oldu; her kardiak siklusta multipl k-space çizgileri alınabilmesini olağan kıldı, bu da görüntüleme zamanını azlatarak tek bir nefes tutmada hareket artefaktlarından arınmış yeterli uzaysal çözünürlükte görüntülerin elde edilmesini sağladı (183).

Ancak normal miyokard ile infarkte miyokard kontrast ayırımını sağlayan sekans olan T1 ağırlıklı inversion recovery gradient eko (GRE) sekans tekniği ile geç kontrastlanma görüntülemeleri klinik olarak yaygın kullanılmaya başlandı. Bu sekans ile normal miyokardiumun sinyali sıfırlanarak infarkte alandaki kontrast tutulumu belirgin hale gelmiştir (184).

Normal miyokarddan gelen sinyali optimal olarak sıfırlamak için her inversion recovery sekansından önce TI-scout veya Look Locker (LL) adı ile bilinen bazal görüntülerden miyokardın en çok baskılandığı TI değeri seçilmeli ve manuel olarak girilmelidir (184,185).

Ardından geliştirilen Modified Look-Locker Inversion recovery (MOLLI) tekniği ile diffüz miyokardial fibrozisli vakalardaki T1-haritalamanın kısıtlamalarını aşmak hedeflenmiştir (186).

Optimal TI değerini manuel olarak seçmenin hata payını ortadan kaldırmak adına geliştirilen Phase-Sensitive Inversion Recovery (PSIR) sekansı manuel giriş yapmayı da

ortadan kaldırarak belirgin kolaylık sağlamaktadır. PSIR pulse sekansı görüntü elde edilirken z-manyetizasyonu bulgularını dikkate alarak görüntü rekonstrüksiyonu sağlamaktadır (187).

2.5.6. Kardiyak Sendrom X hastalarında MRG

Kardiyak stres MRG mikrovasküler disfonksiyonu, yüksek rezolusyonu ve artmış duyarlılığı sayesinde büyük oranda gösterebilmektedir (69). Hem subendokardiyal hem de subepikardiyal kan akımı hakkında fikir vermektedir. Yakın gelecekte mikrovasküler disfonksiyon tespitinde altın standart görüntüleme yöntemi olabileceği ileri sürülmektedir ancak maliyetinin fazlalığı ve yaygınlığının azlığı hali hazırdaki önemli dezavantajlarıdır.

No-reflow fenomeni geç dönemde kontrast tutan alanın merkezinde siyah bölgenin (central dark zone) izlenmesi olarak bilinir. Bu durumun infarkte miyokardiyumdaki progresif doku şişmesinin uzun süreli mikrovasküler obstrüksiyona yol açması sonucu geliştiği düşünülmektedir. No reflow fenomeni olan olgularda miyokardiyal hasar sıklıkla daha geniş bir alanı kaplamaktadır ve bu durum erken revaskülarizasyon sonrası tedavi başarısızlığının en büyük nedenidir. Mikrovasküler obstrüksiyonu gösteren hipointens bölgeler yapılan çalışmalarda kalıcı hasar ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle santral hipointens bölge ile transmural kontrastlanmanın ortaya konması MI'den sonra miyokardiyal canlılığın gösterilmesinde kullanılabilir. Mikrovasküler obstrüksiyonu göstermede bir diğer yaklaşım ise istirahat first-pass perfüzyonu çalışmasıdır. Kan akımındaki azalma, kontrast maddenin miyokardiyumdan ilk geçiş esnasında azalmış perfüzyonuna neden olmaktadır. Bu durum koroner arterdeki ciddi stenoza ya da infarkt bölgesindeki mikrovasküler kan akımındaki azalmaya işaret edebilir (117).

KSX hastalarının var olan anginal semptomlarına karşın, epikardiyal koroner arter anjiyografi incelemeleri normaldir. Buna ek olarak bu hastalarda, koroner arter spazmı da izlenmemektedir. Bu sendromun orijini bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar olası sebebin mikrovasküler düzeyde endotelial disfonksiyon olduğunu göstermiştir. Kontrastlı MR perfüzyon incelemelerinde perfüzyon azalması olguların 2/3'ünde saptanmaktadır. Bu hastalarda ayrıca geç subendokardiyal kontrast tutulumu da bulunmaktadır ve ilginç olarak beta-bloker tedavisinden sonra bu hastalarda geç kontrastlanmanın kaybolduğu tespit edilmiştir (131).

Bir başka yayında, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve koroner arter hastalığı açısından orta riskli olan hastalarda SPECT ve kardiyak stres perfüzyon MRG karşılaştırılmasının sonuçları bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre; göğüs ağrısı, hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan hastalarda SPECT'te görülemeyen fakat kardiyak stres perfüzyon MRG ile tespit edilen subendokardiyal perfüzyon defekti saptanmıştır (12).

Yılmaz ve ark. yaptığı bir çalışmada, anjina pectorisi olan ancak koroner anjiyografisinde ciddi koroner arter hastalığı tespit edilmeyen 42 hastaya adenoziyli stres MRG ve intrakoroner asetilkolin testi yapılmış ve hastaların 22'sinde (% 52) kardiyak MRG'de subendokardiyal perfüzyon defekti saptanmıştır. Stresle indüklenen perfüzyon defekti saptanan bu 22 hastanın 20'sinde (% 95) asetilkolin testi pozitif saptanırken (intrakoroner asetilkolin sonrası lümende % 75'den az daralma olması ve iskemik ST değişikliği, göğüs ağrısı eşlik etmesi olarak tanımlanmış), kardiyak MRG'de perfüzyon defekti saptanmayan hastalarda asetilkolin test pozitifliği % 50'de kalmıştır. Bu çalışma, KSX hastalarında kardiyak MRG ile saptanan perfüzyon defektlerinin endotelial disfonksiyondan kaynaklanabileceğini göstermiştir (134).

2.6. MR KONTRAST AJANLARI

Kontrast ajanlar, iskemik kalp hastalığı bulunan olguların kardiyak MR incelemelerinde sıklıkla kullanılır. En sık kullanılan kontrast ajanlar, multi dentat ligandla bağlı metal element olan gadolinium şelatlarından oluşur. Gadolinium şelatları, nonspesifik kontrast ajanlar olup, ekstraselüler aralıkta dağılırlar ve böbreklerden değişmeden atılırlar. Gadolinium şelatları dokuların T1 relaksasyon zamanlarını kısaltarak T1 ağırlıklı imajlarda sinyal intensite artışına neden olurlar. Yan etkileri oldukça nadir olup, iyotlu kontrast ajanlara göre daha güvenli oldukları kanıtlanmıştır. Bununla birlikte kullanımlarında bir takım önlemler gereklidir. Gadolinium içeren kontrast ajanlar renal disfonksiyona neden olmazlar, fakat glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dakika'nın altında olan hastalarda, son zamanlarda gözlemlenen nefrojenik sistemik fibrosis birlikteliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun dışında hemolitik anemili ve orak hücre anemisi olan hastalarda ve gebelerde de kullanılmamalıdır (104).

2.7. MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, bölgesel miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için güçlü, invaziv olmayan ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. MPS stres sonrasında ve istirahatte elde edilen iki ayrı sintigrafik çalışmanın karşılaştırılması esasına dayanan bir testtir (135). MPS koroner iskemiye (eğer varsa) indüklemek için sıklıkla stres (fiziksel ya da farmakolojik) ile birlikte yapılır. Kan akımı ile orantılı olarak miyokarda dağılacak olan bir radyofarmasötik, maksimum stres anında hastaya enjekte edilir. Stres ve istirahatte elde edilen iki ayrı görüntünün karşılaştırılmasıyla azalmış koroner rezervi olan bölgeler, dolayısıyla daralma ve stres ile ortaya çıkan iskemi gösterilmiş olur.

Normal stres MPS'ye sahip hastalarda en azından bir yıl içinde kardiyak olay riski %1'in altında kabul edilmektedir. Ancak farmakolojik stres tekniği uygulanmış ise bu oranın her yıl için %1.3-2.7 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak, hastanın ileri yaşı, bilinen koroner arter hastalığı, diyabet tanısı söz konusu ise hastaların ilk bir yıl içinde kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsü geçirme riskinin %1'i aştığı gösterilmiştir (136).

Yapılan çalışmalar MPS'nin %90 duyarlılığa ve özgünlüğe sahip olduğunu göstermektedir (137,138). MPS'nin en fazla fayda sağladığı grup orta olasılıklı KAH riski taşıyan hasta grubudur ki bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif ya da gerçek pozitif egzersiz EKG'si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG'si olan hastalardır (138). MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir (139). Özellikle gated SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır (140).

2.7.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Endikasyonları (141).

- Miyokardiyal iskemi veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
- Koroner anjiyografide saptanan koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi

- Miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi
- Miyokard enfarktüsü sonrası ve kardiyak dışı cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi
- Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi
- İskemik - idiyopatik kardiyomiyopati ayırıcı tanısı
- Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi

2.7.2. MPS’de Kullanılan Radyofarmasötikler

Talyum-201 (Tl-201): Tl-201 potasyum analogu gibi davranan ve ATP bağımlı Na-K kanallarından aktif olarak hücre içerisine alınan bir radyofarmasötiktir. İntravenöz enjeksiyon sonrası hızla hücre içine alınır ve hücre içine alımının %60’ı Na/K ATPaz sarkolemmal membran transport pompasıyla olur. Tl-201 kalp hücresi içerisinde maksimum konsantrasyona 5-15. dakikada ulaşır (142). Miyokardiyal kapiller yataktan ilk geçişte normal akım şartlarında %85 oranında miyokardiyal ekstraksiyona uğrar. Uygulanan dozun yaklaşık %4’ü kalp kası tarafından tutulur. Fiziksel yarı ömrü 72 saattir, relatif olarak uzun yarı ömrü de istenmeyen dozimetri nedeniyle verilebilecek dozu kısıtlar. Dolayısıyla düşük foton enerjisi ve düşük doz nedeniyle sayım hızı düşer ve bu durum gated Single Photon Emission Computed Tomography (gated-SPECT) çalışması için uygun bir durum değildir (143).

Tl-201’in kalp hücresi tarafından ilk tutulumu esas olarak kan akımını gösterse de Tl-201 ilk tutulumundan sonra kalp kasında fikse olarak durmaz ve devamlı olarak sistemik dolaşımdaki Tl-201 ile değişim halindedir. Bu olaya ‘redistribüsyon’ adı verilir. Tl-201 redistribüsyon özelliği sayesinde kronik KAH olan hastalarda miyokard canlılığını belirlemede Tc-99m sestamibi ve benzer şekilde Tc-99m tetrofosmine üstünlük gösterir (144).

Teknesyum-99m (Tc-99m) ile İşaretli Ajanlar: Tc-99m ile işaretli ajanlar miyokardda tutulduktan sonra relatif olarak sabit kalmaktadır, bu da enjeksiyon sonrası görüntüleme süresinde esnek olunabilmesine (30-120 dakika) olanak sağlamaktadır. Tc-

^{99m}Tl'in foton enerjisi (140 keV) ²⁰¹Tl'e daha düşüktür, bu nedenle görüntü rezolüsyonu talyuma göre daha iyidir. Ayrıca ^{99m}Tc'in yarı ömrünün talyuma göre oldukça kısa (6 saat) olması dozimetri yönünden avantajlıdır ve daha yüksek dozlarla çalışma imkanı sağlar. Bu ajanlarla kullanılan dozun daha yüksek olması, foton akışında artışa ve bunun neticesinde rezolüsyonda düzelmeye neden olur ve gated SPECT yapılabilmesine olanak sağlar. Teknesyumlu ajanların bölgesel tutulumu canlılıktan çok bölgesel kan akımı ile ilişkilidir ve perfüzyonun ileri derecede azaldığı bölgelerde canlı dokuyu gösteremeyebilir (145).

Tc-99m Sestamibi: İzonitril grubundan olan sestamibi (2-metoksi-izobütil-izonitril) plazma ve mitokondriyal membranı pasif olarak geçer ve negatif membran potansiyeli ile mitokondri içinde birikir (146). MIBI'nin ilk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu %65'dir. Enjekte edilen dozun yaklaşık %1-2'sini miyokard alır ve uzun süre miyokard içinde sabit kalır. Atılım yolu hepatobilyer sistem (%33) ve böbreklerdir (%25). Tc-99m sestamibinin miyokarda fikse olup redistribüsyona uğramadığı kabul edildiğinden stres ve istirahat fazını değerlendirebilmek için ayrı ayrı enjeksiyonlara gerek duyulmaktadır.

2.7.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Uygulanan Dinamik Egzersiz Stres Testi

MPS genellikle fizik egzersizle birlikte yapılmakta olup, bu işlem için koşu bandı (treadmill) ya da sabit bir bisiklet kullanılmaktadır. Stres testi öncesinde kalp hızını ve koroner kan akımını etkileyen ilaçların belli süreler içinde kesilmesi (beta blokerler 72 saat önce, kalsiyum kanal blokerleri 48-72 saat önce, uzun etkili nitratlar 12 saat önce) gerekmektedir. MPS için fizik egzersizin tepe noktasında radyofarmasötik ajan i.v. bolus enjekte edilmekte ve enjeksiyon sonrası 1-2 dk. daha aynı seviyede egzersize devam edilmektedir. Egzersiz testi sırasında "Hedef Kalp Hızı=220-Yaş (yıl)" formülünden hedef kalp hızı hesaplanmakta olup, yüksek test sensitivitesi için egzersiz düzeyinin \geq %85 olması amaçlanmaktadır.

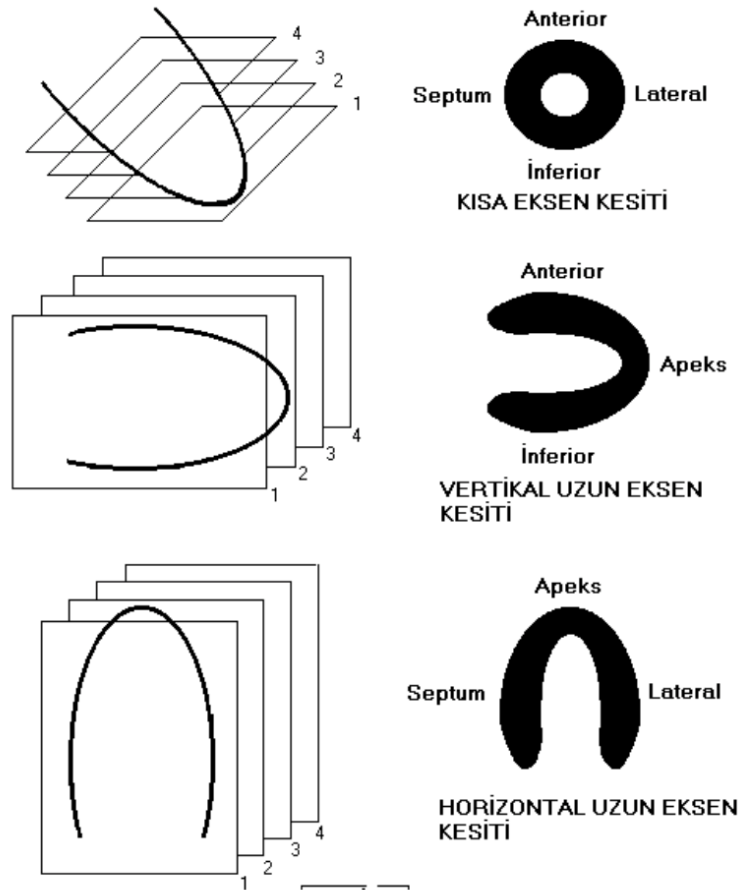
2.7.4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Görüntüleme Teknikleri

Miyokard perfüzyon sintigrafisi çalışmaları üç ayrı teknikle uygulanabilir:

Planar (iki boyutlu) Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi: İstirahat ve stres görüntüleri aynı pozisyonda standart olarak sırtüstü yatar konumda anterior, 45 derece sol anterior oblik (LAO) ve sol lateral olmak üzere üç farklı pozisyonda alınır. Bu

yöntem üst üste gelen normal ve anormal bölgeleri tam olarak ayıramadığı için perfüzyon defektlerinin lokalizasyon ve hacmini tam olarak belirleyemez. Planar görüntüleme KAH'nı değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılmaz. Sıklıkla atenüasyon artefaktlarını tespit etmek ve kalp/akciğer oranını ölçmek amacıyla SPECT görüntülemeye yardımcı olarak kullanılır.

SPECT (Single Photon Emission Tomography) Görüntüleme: Bu yöntemde gama kamera hastanın uzun eksenini etrafında 180 veya 360 derece dönerek kayıt alır. Atenüasyona bağlı artefaktları azaltmak için atenüasyon düzeltmesi kullanılabilir. Akciğer tutulumunu değerlendirmek ve akciğer/kalp oranını hesaplamak için ek planar anterior görüntü alınabilir. Görüntüleme sırasında 64x64 ya da 128x128 matris tercih edilir (147). SPECT ile sol ventrikülün üç projeksiyonda (kısa eksen, horizontal ve vertikal uzun eksen) tomografik kesitleri elde edilir (şekil 2).



Şekil 8: Ventrikül duvarlarının SPECT kesitlerinde şematik görünümü.

Ayrıca kalbin apekten bazale kadar olan kısa eksen kesitlerinin üst üste eklenmesi ile elde edilen ve tüm kısa eksen kesitlerinin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan polar haritası ya da boğa gözü haritası (bull's eye) elde edilerek, bu polar harita üzerinde koroner arter kanlanma bölgeleri de şematik olarak gösterilebilir (Şekil 7).

Gated SPCET Görüntüleme: Gated SPECT’de standart SPECT çalışmasındaki gibi detektör kameralar hastanın uzun eksen etrafında dönerek belli derecede aralıklarla görüntüler alması ile oluşur. Sayımlar EKG ile senkronize bir şekilde toplanır. EKG’deki R-R aralığı 8-16 (en sık 8) eşit aralığa bölünerek her bir zaman aralığına karşılık gelen miyokard görüntüsü o zamana karşılık gelen projeksiyon kümesine kaydedilir. Böylece, görüntülemeye zaman boyutu eklenerek, periyodik kasılma hareketi yapan kalbin kontraksiyonunun görüntülenmesi sağlanır. Tc-99m MIBI gama kameralar için uygun foton enerjisi ve nispeten kısa yarı ömrü nedeniyle Tl-201’e göre daha yüksek dozda uygulandığı için çok daha fazla sayıma sahip görüntüler elde edilmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle, özellikle sayım istatistiğinin görüntü kalitesi üzerine etkisinin fazla olduğu kilolu hastalarda gated perfüzyon görüntüleme Tc-99m MIBI daha fazla tercih edilmektedir.

Gated miyokard perfüzyon sintigrafisi ile sol ventrikül miyokard duvarlarının kalınlaşmaları ve hareketleri global ve bölgesel olarak değerlendirilmektedir. Görsel değerlendirmeye ek olarak, semikantitatif analiz uygulanarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sistol-sonu ve diastol-sonu hacimler gibi parametreler hesaplanabilmektedir. Üç boyutlu rekonstrüksiyon yazılımları kullanılarak miyokard perfüzyon görüntüleri işlenmekte ve miyokard perfüzyonu ve gated çalışmadan elde edilen kontraksiyon görüntüleri birleştirilerek, segmental perfüzyon ve karşılık gelen duvar hareketleri üç boyutlu ve hareketli olarak incelenebilmektedir. Gated miyokard perfüzyon çalışması ile miyokard iskemisine eşlik eden hipokinezi, miyokard infarktüsü bölgesinde akinezi veya anevrizmal genişleme bölgesinde diskineziler kolaylıkla tanınabilmektedir (148). Ayrıca gated-SPECT yöntemi perfüzyon defektlerinin gerçek veya artefakta bağlı (meme, diafragma atenuasyonu gibi) olup olmadığını ayırt etmede yardımcı olarak yanlış pozitiflik oranını azaltmaktadır (149).

2.8. FARMAKOLOJİK STRES AJANLAR

Şüpheli koroner arter hastalarında miyokardın iskemiye hassasiyetini ortaya çıkarmak ve gerektiğinde koroner kan akımı rezervini hesaplamak için egzersiz stres testi yapılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ajanlar adenozin, dipiridamol, dobutamin ve arbutamindir. Bu ajanların güvenlik profili çok iyidir. Görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanıldığında testin duyarlılığı ve seçiciliği artmaktadır. Adenozin ve dipiridamol vazodilatör etkileri (hiperemik etki) ile ciddi epikardiyal koroner arter stenozunda miyokardiyal kan akımındaki bölgesel farklılıkları ortaya çıkararak perüzyonun değerlendirilmesinde kullanılırlar. Koroner kan akımını 3-5 kat artırabilirler. Katekolamin olan dobutamin ve arbutamin ise kalp hızını, kan basıncını ve kontraktileti artırır (130,150). İskemiye bağlı duvar hareket bozukluğu oluşturmayı sağlar. Strese bağlı bölgesel sol ventrikül fonksiyon bozukluğu önemli koroner arter darlığı ile ilişkili olup ST-segment depresyonu ve anjina pektoristen önce ortaya çıkar, iskeminin güvenilir ve erken bir işaretidir (151,152).

MPS'de öncelikle egzersiz testi tercih edilmesine karşın, periferik damar hastalığı, nörolojik problemler, hareket kısıtlılığı yapan artrit, geçirilmiş stroke, ortopedik problemler, kronik akciğer hastalığı, ekstremitte amputasyonları ve düşük fiziksel kondisyon gibi fizik egzersiz yapması uygun olmayan veya KAH'ı bilinen ya da kuşku edilen ancak egzersiz testi suboptimal değerlendirilebilecek hastalarda farmakolojik stres alternatif bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Farmakolojik stres için dipiridamol ve adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar veya dobutamin ve arbutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (153).

Şüpheli koroner arter hastalarında miyokardın iskemiye hassasiyetini ortaya çıkarmak ve gerektiğinde koroner akım rezervini hesaplamak için egzersiz stres testi yapılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ajanlar adenozin, dipiridamol, dobutamin ve arbutamindir. Bu ajanların çok iyi bir güvenlik profili vardır.

Görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanıldığında testin spesifitesi ve sensitivitesi artmaktadır. Adenozin ve dipiridamol vazodilatör etkileri (hiperemik etki) ile ciddi epikardiyal koroner arter stenozunda miyokard kan akımındaki bölgesel farklılıkları ortaya çıkararak perüzyonun değerlendirilmesinde kullanılırlar. Koroner kan akımını 3-5 kat artırabilirler. Katekolamin olan dobutamin ve arbutamin ise kalp hızını, kan basıncını ve kontraktileti artırır (154,155). İskemiye bağlı duvar hareket

bozukluğu oluşturmayı sağlar. Strese bağlı bölgesel LV fonksiyon bozukluğu önemli koroner arter darlığı ile ilişkili olup ST-segment depresyonu ve angina pektoristen önce ortaya çıkar ve iskeminin güvenilir ve erken bir işaretidir.(156,157).

Dipiridamol: Dipiridamol adenozin üzerinden indirekt olarak etki ederek koroner vazodilatasyon ve reaktif hiperemi yapar. Adenozinin intraselüler reuptake'ini ve deaminasyonunu inhibe ederek adenozinin dokudaki düzeyini artırır. Adenozinin iki tip reseptörü bulunmaktadır. A1 reseptörünün aktivasyonu kalp hızını ve AV iletiyi yavaşlatır. A2 reseptörünün aktivasyonu ise vazodilastasyona yol açar. Teofilin ve kafein reseptör bölgesinde kompetitif blokasyon yaparken, aminofilin nonselektif A1 ve A2 antagonistidir. Dipiridamolle oluşan koroner hiperemi adenozinle olandan daha azdır, ancak hipereminin 15 dakikadan fazla sürmesi nedeniyle kullanım kolaylığı sağlamaktadır (157). Dipiridamol IV olarak 4 dakikada 0.56 mg/kg dozda uygulanır ve infüzyonun 7. dakikasında radyofarmasötik enjekte edilir. Dipiridamolün plazma yarı ömrü 15-30 dakikadır. Ksantin içeren ilaçlar dipiridamolün etkisini bloke ettiğinden testten önce kesilmesi gerekir. Oral ve intravenöz olarak kullanılabilir ancak oral uygulamada maksimum etki ve sonuçları değişken olduğu için intravenöz formu tercih edilir. Dipiridamolün ciddi yan etkisi nadirdir. En sık görülen yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı, epigastrik ağrı, göğüs ağrısı, sıcaklık hissi, bulantı, hipotansiyon, senkop ve ciltte döküntüdür.

Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda, bronkospazm riskini artırması; hipotansiyonu olanlarda, daha ciddi hipotansiyon geliştirmesi nedeniyle dipiridamol kontrendikedir (159).

Nadiren anjina nöbetlerini sıklaştırıp şiddetlendirebilir (160). Ayrıca koroner lezyonu olmayan bir hastada Dipiridamol stres test sırasında ST segment elevasyonu geliştiği bildirilmiş ve ST segment elevasyonu komplikasyonunun koroner vazospazma sekonder geliştiğinden şüphe edilmiştir (161).

Adenozin ve dipiridamol kullanımının kontrendikasyonları:

Mutlak kontrendikasyonları:

- 1- Aktif bronkospazm
- 2- İkinci ve üçüncü derece atrioventriküler blok
- 3- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg)

- 4- Son 24 saat içinde dipiridamol alımı (eğer hastaya adenozin verilecek ise)
- 5- Anstabil anjina pektoris
- 6- Karotid arter stenoz

Relatif kontrendikasyonları:

- 1- Reaktif solunum yolu hastalıkları
- 2- Hasta sinüs sendromu
- 3- Ciddi sinüs bradikardisi (162,163).

Gerek adenozin ve gerekse dipiridamol kullanımı sırasında ciddi yan etki oluşması durumunda adenozin reseptör antagonisti olan teofilin veya aminofilin (250 mg İV yavaş infüzyon) kullanılır. Kafein ve teofilin adenozin reseptör antagonisti olduklarından stres testinden önce son 24-48 saat içerisinde kullanılmamalıdır (150). Dipiridamolun yarılanma ömrü yaklaşık 30 dk, adenozinin yarılanma ömrü ise 10 sn kadardır (162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Ocak 2014 – Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda myokardial iskemi araştırması için Kardiyak Perfüzyon MRG tetkiki yapılmış 18 yaş üstü 21 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet ayırımı yapılmamıştır. Olguların bir kısmında Miyokardial Perfüzyon Sintigrafisi bulguları klinik bulgular ile örtüşmediği için Kardiyak Perfüzyon MRG yapılırken, diğer bir kısmında MPS bulguları dışında MRG'den elde edilebilecek subendokardial perfüzyon defekti, kardiyomiyopati gibi ek bilgiler nedeni ile Kardiyak Perfüzyon MRG incelemesi istenmiştir.

Tipik anjina, atipik anjina ve diğer nonanjinal semptomları olan koroner arter hastalığı şüphesi taşıyan hastalar seçilirken unstabil anjina, akut koroner sendrom, ciddi aritmi, dekompanse kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner arter revaskülarizasyon tedavi öyküsü olan hastalar dışlandı.

Kardiyak Perfüzyon MRG tetkikinin MPS'yi takiben en geç 2 hafta içinde çekilmiş olması da kriterler arasında yer aldı. İki tetkik arasında geçirilmiş akut koroner sendrom öyküsü olan bir hasta çalışmadan dışlandı.

Kardiyak Perfüzyon MRG tetkiki ve MPS tetkiklerinin her ikisinde de farmakolojik stres ajan olarak Dipridamol kullanılmıştır.

Araştırma kriterlerine uyan toplam 21 hasta seçildi ve her iki tetkik bulguları retrospektif olarak karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen 21 hastanın sadece 10'una Koroner Anjiografi (KAG) yapılmıştı. Güncel klinik uygulamalar KAG'yi iskemik kalp hastalığının tanısında altın standart olarak görse de vasomotor bozukluklar ya da mikrovasküler obstrüksiyone neden olan KSX ile ilgili yapılan çalışmalar bu standartı tartışmalı hale getirmiştir. Bu nedenle araştırmamızda KAG altın standart olarak kullanılmamış olup kardiyak

perfüzyon incelemede kullanılan MRG ve MPS tetkikleri aralarındaki uyum araştırılmıştır.

3.2. HASTA HAZIRLIĞI

Tüm olgular standart olarak, MR tetkiki için kontrendikasyon oluşturan klostrofobi, kardiyak pacemaker, MRG uyumluluğu bulunmayan cerrahi klip materyali ve protez açısından taranmıştır. MR perfüzyon incelemesi hastalara 12 saat açlık sonrası yapılmıştır. Tetkik öncesi 24 saat içinde varsa hastaların kullandıkları kalsiyum kanal blokleri, beta bloker, nitrat gibi kalp ilaçları ve yaklaşık 12 saat öncesinde kafein içeren yiyecek ve içecekler dipridamole maksimal vazodilatatör yanıtı almak için kesilmiştir. Dipridamol kullanımının kontrendike olduğu durumlar (anstabıl anjina, obstrüktif akciğer hastalığı, önceki 3 gün içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü vb.) dışlanmıştır. Her olgudan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Dipridamolun tolere edilebilir olası hafif yan etkileri (baş ağrısı, mide bulantısı ves.) konusunda hastalar detaylı bilgilendirilmiştir. Tetkik süresince dipridamolün olası ciddi yan etkilerine karşı aminofilin hazırda bulundurulmuştur.

3.3. KARDİYAK PERFÜZYON MRG PROTOKOLU

MR incelemeleri, 1.5 Tesla MRG cihazı (Philips Achieva; Philips Medical Systems, Hollanda) ile yapılmıştır. Olgular supin pozisyonda, EKG ve respiratuar trigger kullanılarak, SENSE-XL-Torso koil kalp lokalizasyonuna gelecek şekilde göğüs ön duvarına yerleştirilerek inceleme yapılmıştır. Görüntülerin oluşturulmasında ilk olarak, Single Shot Balanced TFE sekansı ile, her ortogonal plan (koronal, aksiyal ve sagittal) için kardiyak survey görüntüleme yapılmıştır. Survey görüntülerden aksiyal düzlemde mitral kapak ile apeks arasında oluşturulan plan ile, hastaya nefes tutturularak, Balanced TFE sekansında uzun aks iki odacık sine görüntüler elde edilmiştir. Bu görüntüler üzerinden uzun aks dört ocacık sine ve arkasından kısa aks sine görüntüler elde edilmiştir. Bu görüntüler üzerinden kalbin kontraktıl özellikleri değerlendirilecektir.

Görüntü kalitesinin iyi olması için hastaların inceleme sırasında ekspiryum sonunda nefes tutmaları istenmiştir.

Uzun aks dört odacık sine görüntüler görüntüler kılavuzluğunda sol ventrikül uzun aksına dik, kısa ekseninde sol ventrikül bazalinden, midventriküler düzeyden ve apekten geçen toplam 3 – 4 kesitlik miyokard perfüzyon dinamik görüntü planlaması yapılmıştır.

Stres incelemede vazodilatatör ajan olarak IV yolla 4 dakika boyunca 0.56 mg/kg Dipiridamol (Persantin, Boehringer Ingelheim, Almanya) infüzyonu kullanılmıştır. İnfüzyon bitiminden 4 dakika sonra 0.2 mL/kg gadopentetat dimeglumin (Magnevist, Bayer Schering, Almanya) ve ardından 20-25 mL serum fizyolojik (4-5 ml/saniye hızla) IV olarak bolus tarzda verilmiştir. Bu esnada sol ventrikül uzun aksına dik kısa ekseninde 10 mm kesit kalınlığı ve 10 mm kesit aralığı ile, sol ventrikül bazalinden, midventriküler düzeyden ve apekten geçen toplam 3 – 4 kesitin her kalp atımında görüntülediği, kontrast maddenin miyokardiyal ilk geçişini içeren 60 kalp atımlık Balanced TFE sekansı ile dinamik sine görüntüler elde edilmiştir. Balanced TFE sekansı için görüntüleme parametreleri: TR: 2.5 ms, TE: 1.26 ms, Flip Angle: 50 derece, FOV: 350-400 mm, Matriks: 128x256, Sense Faktörü: 2.2, Kesit Kalınlığı: 10 mm ve Kesitler Aralığı: 10 mm olarak belirlenmiştir.

Kontrast madde enjeksiyonundan sonra 5,10,15 ve 20.dakikalarda Look Locker kullanılarak elde edilen optimal TI değerleri manuel olarak girilerek 3D Double Inversion Recovery sekansları ile GGK görüntülemeleri yapıldı. Ayrıca perfüzyon görüntülerinde defekt olduğu düşünülen alanlardan ek olarak PSIR sekansı ile de görüntüler alınmıştır.

3.4. GÖRÜNTÜ ANALİZİ VE SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyak MRG tetkikleri, kardiyak görüntüleme konusunda deneyimli iki radyolog tarafından, ayrı ayrı, MPS bulgularında kör bir şekilde retrospektif olarak değerlendirildi ve sırasıyla perfüzyon defekti, duvar hareket bozukluğu ve geç kontrastlanma bulunup bulunmadığı kaydedildi. Sonuçları uyumsuz olgular iki radyolog tarafından birlikte tekrar değerlendirilerek, ortak bir konsensus oluşturuldu. Kardiyak MRG tetkiklerine Radyoloji Anabilim Dalımızda bulunan hasta görüntü ve rapor arşivlerinden ulaşılarak Philips Extended MR WorkSpace yazılımı yardımı ile bulgular değerlendirildi. Perfüzyon sekanslarının değerlendirilmesinde, sol ventriküler kavitede en

yüksek sinyal intensitesine ulaşıldıktan sonra, ard arda 5 faz boyunca devamlılık gösteren perfüzyon defektleri patolojik kabul edildi.

MPS görüntüleri deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından retrospektif olarak MRG bulgularına kör bir şekilde incelendi. Sonuçları uyumsuz olgular iki nükleer tıp uzmanı tarafından birlikte tekrar değerlendirilerek, ortak bir konsensus oluşturuldu.

Çalışmada yer alan tüm hastaların MPS incelemeleri stres-istirahat Tc-99m MİBİ görüntülemenin çift gün protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Uygulanan farmakolojik stres ve MPS protokolleri ilişkili güncel yönergelerle uygun niteliktedir.

MPS görüntülemeleri GE Discovery NM/CT 670 (General Electric Medical Systems; Milwaukee, WI) gama kamera sisteminde gerçekleştirildi. SPECT görüntülemeleri 64x64 görüntüleme matrisi, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR), 180 derece dairesel orbit kullanılarak yapıldı. Kaydedilen görüntülerin işlenmesi Xeleris (Versiyon 3, GE Medical Systems) yazılımı kullanılarak yürütüldü. Program tarafından filtrelenmiş geri-projeksiyon yöntemiyle rekonstrüksiyon yapılarak görsel değerlendirme için sol ventrikülün kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen kesitsel görüntüleri ve sayısal değerlendirme için polar harita görüntüleri elde edildi.

Hem MRG hem de MPS bulguları AHA'nın 17-segment modeli üzerinden yapıldı

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde wilcoxon test kullanıldı. Uyum analizinde Kappa Uyum testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın 12'si (% 57) kadındı. Hastaların yaşları 35 ve 68 arasında değişmekteydi (ortalama: 53,7).

Hastaların 19'u eforla gelişen tipik veya atipik anjina şikayeti ile tetkik edilirken 1'i istirahat halinde olan tipik anjina, 1'i ise eforla gelişen dispne şikayetleri ile tetkik edilmiştir.

Tüm hastaların görüntü kalitesi analiz için yeterli bulunmuştur.

Hastaların MPS ve MRG tetkikleri arasında karşılaştırılan bulgular perfüzyon defektinin ve kontraksiyon bozukluğunun olup olmaması olarak belirlendi. Her hasta için bulgular 17-segment modeline göre her duvar için ayrı olarak kaydedildi. Karşılaştırılan ve aralarındaki uyum değerlendirilen parametreler "17 Segment" ve "Genel" adını verdiğimiz iki farklı durumda değerlendirildi. "17 Segment" adı altında tüm 21 hastanın herbir 17 duvar segmentindeki patolojik bulgunun olması veya olmaması karşılaştırılırken, "Genel" adı altındaki karşılaştırmalarda ise her hastada genel olarak perfüzyon defekti ve kontraktilite bozukluğuna rastlanıp rastlanmadığı karşılaştırıldı.

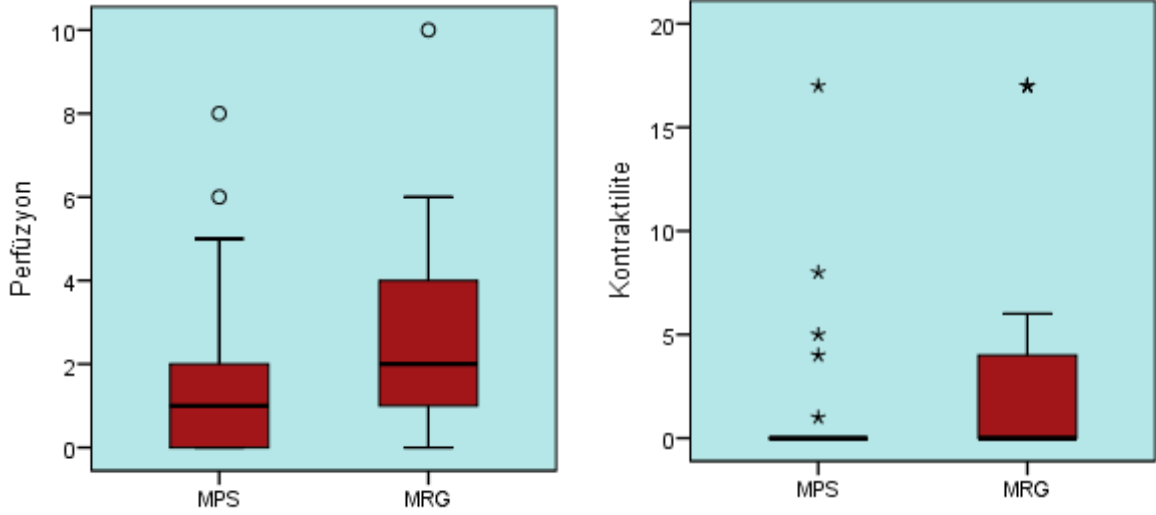
21 hastanın 14'ünde (%66.6) MPS'de perfüzyon defekti saptanırken sadece 5'inde (%23) kontraktilite bozukluğu görüldü. MRG bulgularına bakıldığında 21 hastanın 17'sinde (%80) perfüzyon defekti görülürken 10'unda (%47) kontraktilite bozukluğu saptandı. Bu bulguların istatistiksel analizi Tablo 2 ve Şekil 9'da gösterilmektedir.

Perfüzyon MPS ve MRG ölçümlerinde pozitif olan hasta sayıları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. MRG Kontraktilite ölçümünde pozitif olan hasta sayısı MPS Kontraktiliteden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 2: MRG ve MPS tetkiklerinde pozitif olan Perfüzyon ve Kontraktilite hasta sayılarındaki ilişki

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Perfüzyon				
MPS	0.0 - 8.0	1.0	1.9 ± 2.2	0.059
MRG	0.0 - 10.0	2.0	2.9 ± 2.6	
Kontraktilite				
MPS	0.0 - 17.0	0.0	1.7 ± 4.1	0.041
MRG	0.0 - 17.0	0.0	4.1 ± 6.6	

Wilcoxon test



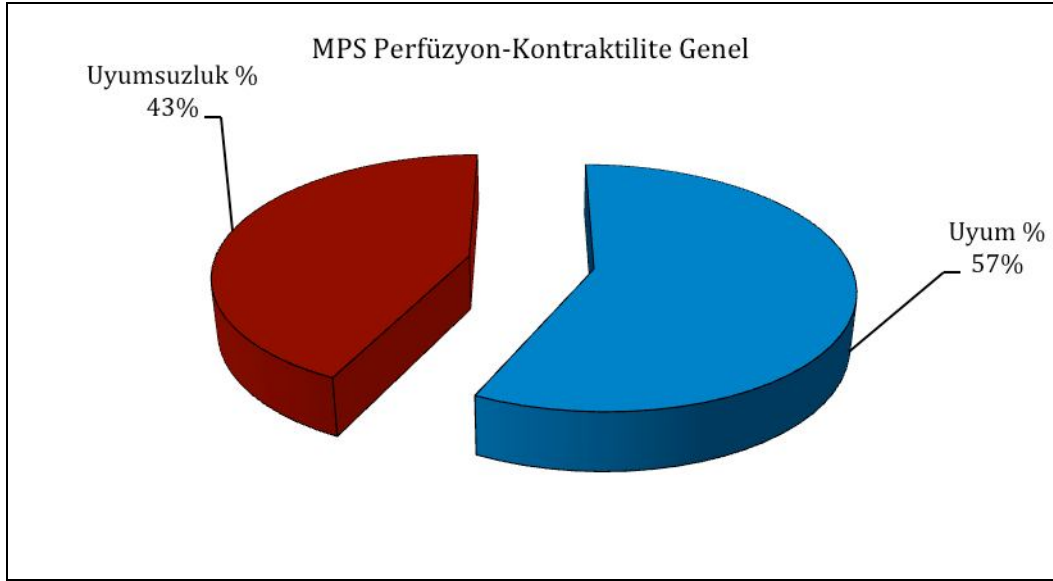
Şekil 9: MRG ve MPS tetkiklerinde pozitif olan Perfüzyon ve Kontraktilite hasta sayılarındaki ilişki

MPS ve MRG tetkiklerinin her biri için alt değerlendirme başlıkları olan Perfüzyon ve Kontraktilite bulguları arasında Genel uyum değerlendirildi. MPS perfüzyon ve MPS Kontraktilite arasında Genel karşılaştırmada anlamlı ($p > 0.05$) uyum mevcut değildi. Uyum oranı % 57, uyumsuzluk % 43 dü (Tablo 3 ve Şekil 10). Buna karşılık MRG perfüzyon ve MRG Kontraktilite arasında Genel karşılaştırmada anlamlı ($p < 0.05$) uyum mevcuttu. Uyum oranı % 67, uyumsuzluk % 33 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4 ve Şekil 11).

Tablo 3: MPS perfüzyon ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma

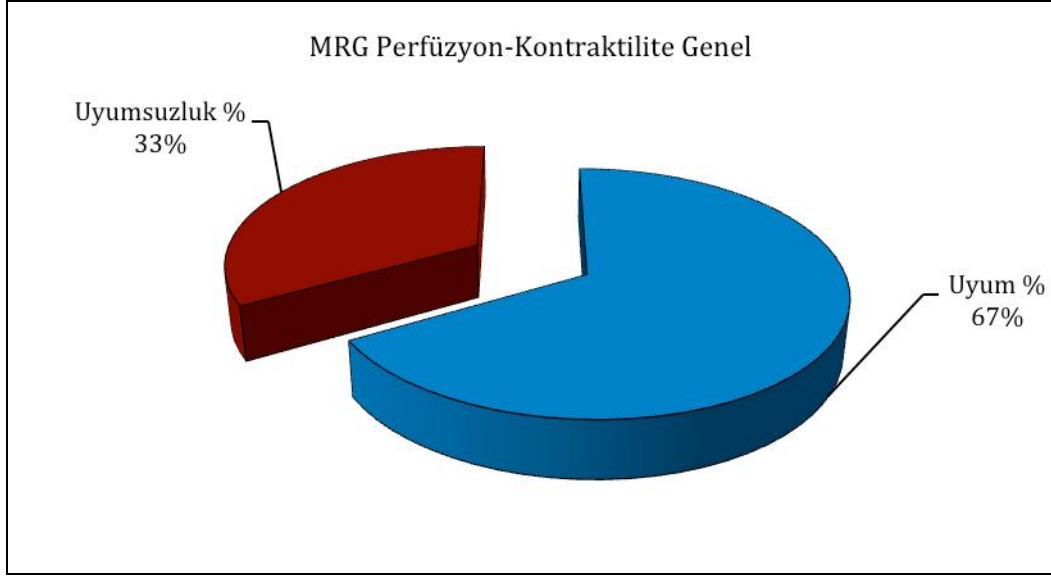
Genel	MPS Kontraktilite		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MPS Perfüzyon	Negatif	7	0	57.1%	42.9%	0.270	0.070
	Pozitif	9	5				

Kappa Uyum Analizi

**Şekil 10:** MPS perfüzyon ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma**Tablo 4:** MRG perfüzyon ve MRG kontraktilite Genel karşılaştırma

Genel	MRG Kontraktilite		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MRG Perfüzyon	Negatif	4	0	66.7%	33.3%	0.352	0.034
	Pozitif	7	10				

Kappa Uyum Analizi



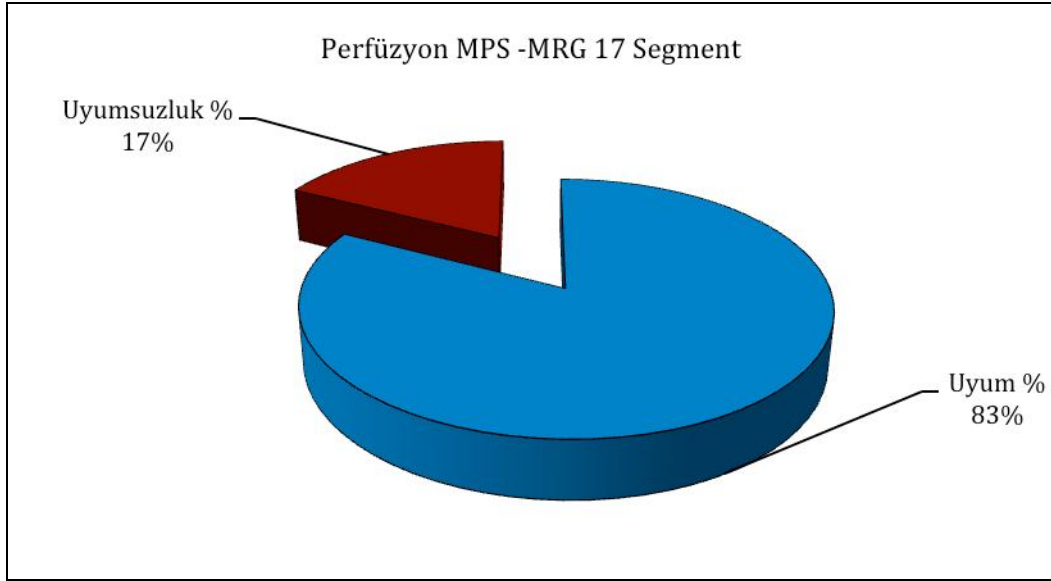
Şekil 11: MRG perfüzyon ve MRG kontraktılite Genel karşılaştırma

17 Segment üzerinden 357 gözlem değerlendirildiğinde MRG Perfüzyon ve MPS Perfüzyon arasında anlamlı ($p < 0.05$) uyum mevcuttu. Uyum oranı % 83 , uyumsuzluk % 17 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5 ve Şekil 12).

Tablo 5: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon 17 Segment karşılaştırması

17 Segment	MRG Perfüzyon		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MPS Perfüzyon	Negatif	276	42	82.6%	17.4%	0.285	0.000
	Pozitif	20	19				

Kappa Uyum Analizi



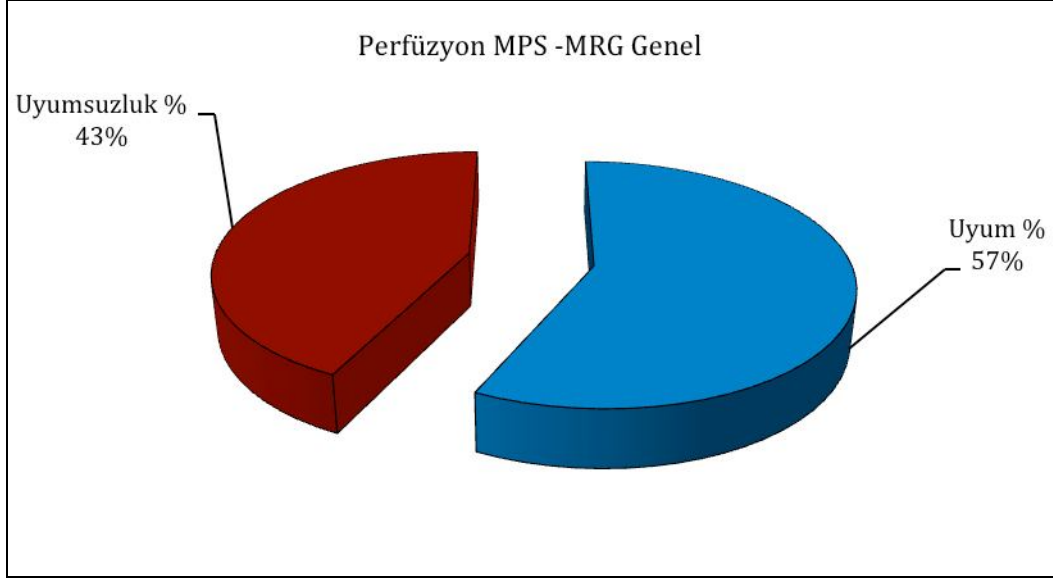
Şekil 12: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon 17 Segment karşılaştırması

MRG Perfüzyon ve MPS Perfüzyon arasında Genel karşılaştırmada ise anlamlı ($p > 0.05$) uyum yoktu. Uyum oranı % 57 , uyumsuzluk % 43 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6 Şekil 13).

Tablo 6: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon Genel karşılaştırma

Genel	MRG Perfüzyon		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MPS Perfüzyon	Negatif	1	6	57.1%	42.9%	-0.080	0.694
	Pozitif	3	11				

Kappa Uyum Analizi



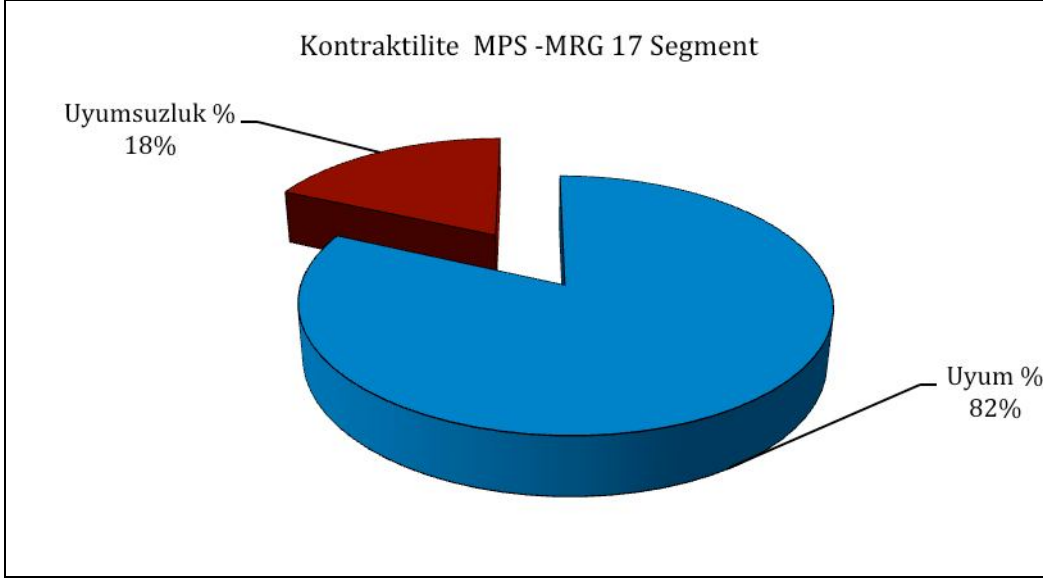
Şekil 13: MRG perfüzyon ve MPS perfüzyon Genel karşılaştırma

17 Segment üzerinden 357 gözlem değerlendirildiğinde MRG Kontraktilite ve MPS Kontraktilite arasında anlamlı ($p < 0.05$) uyum mevcuttu. Uyum oranı % 82, uyumsuzluk % 18 olarak hesaplanmıştır (Tablo 7 ve Şekil 14).

Tablo 7: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite 17 Segment karşılaştırması

17 Segment	MRG Kontraktilite		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MPS Kontraktilite	Negatif	264	58	81.8%	18.2%	0.376	0.000
	Pozitif	7	28				

Kappa Uyum Analizi



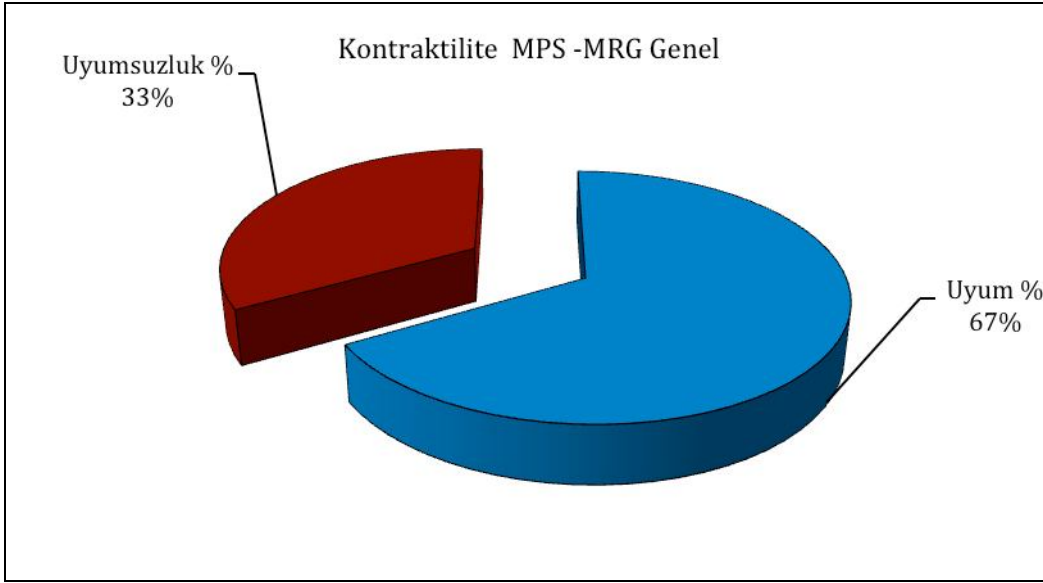
Şekil 14: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite 17 Segment karşılaştırması.

MRG Kontraktilite ve MPS Kontraktilite arasındaki Genel karşılaştırmada ise anlamlı ($p > 0.05$) uyum yoktu. Uyum oranı % 67, uyumsuzluk % 33 olarak hesaplanmıştır (Tablo 8 ve Şekil 15).

Tablo 8: MRG kontraktilite ve MPS kontraktilite Genel karşılaştırma.

Genel	MRG Kontraktilite		Uyum %	Uyumsuzluk %	Kappa	p	
	Negatif	Pozitif					
MPS Kontraktilite	Negatif	10	6	66.7%	33.3%	0.316	0.097
	Pozitif	1	4				

Kappa Uyum Analizi



Şekil 15: MRG kontraktinite ve MPS kontraktinite Genel karşılaştırma.

21 hastanın 13'ünde (%62) MRG'de görülen subendokardial perfüzyon defekti saptandı. Bu 13 hastanın subendokardial perfüzyon defekti izlenen miyokard segmentlerine (17 segment modeli üzerinden) bakıldığında aynı segmentlerde MPS'de iskemi bulgusu saptanmamıştır. MRG'de subendokardial perfüzyon defekti olarak değerlendirilen vakalardan sadece 2'sinde MPS karşılığı olarak aynı segmentte hafif düzeyde iskemi bulgusu karşımıza çıkmıştır.

Kardiak MRG görüntülerde perfüzyon ve kontraktiniteye ek olarak geç kontrastlanma bulguları da ayrıca değerlendirildi. 21 hastanın 8'inde (%38) MRG özellikle GGK görüntülemelerin yardımı ile ek bulgular sağlamıştır. Bu hastalarda miyokardial skar lehine kontrast tutulumu izlendi. 3 hastada (%14,3) skarlı miyokard duvarı dışında ayrıca inferior papiller kasta da kontrast tutulumunun olması dikkat çekici bulgudur. İskemiye bağlı bulgular dışında 1 hastada hipertrofik kardiyomiyopati lehine değerlendirilen görünüm saptandı.

5. TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığı diğer adıyla koroner arter hastalığının (KAH) en sık görülen nedeni koroner arterlerin aterosklerozuna bağlı kan akımındaki azalmadır. Ancak günümüzde altın standart olarak kabul edilen KAG'de anjina ile başvuran ve iskemi araştırılan hastaların yaklaşık %20sinde anjiografinin normal olması KSX tanımının aslında ne kadar önemli olduğunu göstermek için yeterlidir.

İskemi şüphesi bulunan hastalarda rutin klinik uygulamada miyokardial perfüzyonun noninvaziv olarak değerlendirilmesi amaçlı kısaca MPS olarak adlandırılan tetkik SPECT yardımı ile gerçekleştirilmektedir. Yine rutin klinik uygulamada daha az kullanılmakla birlikte PET ile de miyokardial perfüzyon değerlendirilmektedir. Ancak her iki tetkikin de uzaysal çözünürlüğünün düşük olması, attenuasyon artifaktları içerebilmesi, iyonizan radyasyon içermesi ve KSX için özellikle önemli olan subendokardial iskemiye saptamada yetersiz kalması ciddi dezavantajlarıdır. MRG'de bu dezavantajların olmaması bu tetkiki rutin klinik uygulama için kuvvetli alternatif kılmaktadır. Yüksek uzaysal çözünürlük sayesinde perfüzyon incelemede MRG ekstrasellüler kontrast maddenin miyokarda ilk geçişi görüntülenebilmektedir, bu sayede subendokardial perfüzyon defektlerini tanımlama ve her bir koroner arter tarafından sulanan miyokard segmentindeki perfüzyon defekti lokalize edilmektedir.

KSX hastalarında, subendokardial iskemi saptanması durumunda prognozun KAH'na benzer olduğu ve KSX'in eskiden sanıldığı kadar masum bir tablo olmadığı günümüzde artık bildirilmektedir ve subendokardial iskeminin perfüzyon görüntülemeler ile saptanması önem arz etmektedir (188,189). Kardiyak MRG'nin KSX'in patofizyolojisinin temelinde yatan mikrovasküler disfonksiyonun tespitinde altın standart olabileceği öngörülmektedir (190).

Perfüzyon görüntülemelerine ek olarak sine MR görüntüleri ile miyokardial iskeminin bir göstergesi olabilecek duvar hareket bozuklukları yüksek çözünürlükte görüntülenebilmektedir. Geç gadolinium kontrastlanma görüntüleri ile iskemiye bağlı

oluşmuş miyokardial skarlar değerlendirilebilmektedir, bu sayede canlı miyokard ile enfakrte doku arasındaki sınır ayırt edilmekte ve enfakrt alanının yayılımı gösterilebilmektedir.

Tek gün çekim protokolünü uygulayan nükleer tıp merkezlerinde hastanın merkezde geçirdiği sürenin toplamı ortalama 4 saattir. Buna karşılık 45dakikalık inceleme süresi ile Kardiyak MRG tetkiki zaman açısından da belirgin avantaj sağlamaktadır. Günümüzde KAH tanısında noninvaziv yöntem olarak MR güvenle kullanılıyor olmasına rağmen bu alanda deneyimli radyolog sayısının az olmasına bağlı yaygın olmaması en önemli dezavantajdır.

Kardiyak MRG'nin KAH tanısındaki hassasiyetine yönelik literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu tarz çalışmalar 2000li yıllarında başlarından itibaren yayınlanmaya başlanmıştır, aralarında tek merkezli çalışmalar olduğu gibi çok merkezli çalışmalara da rastlanmaktadır, ayrıca bu çalışmaları derlemiş metanalizler de görülmektedir. Kardiyak MRG bu süre içinde uluslararası kılavuzlarda (191,192) KAH'ın noninvaziv olarak saptanması için yerini almış olsa da geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktaydı. Kardiyak MRG'nin KAH tanısındaki yerini saptamak ve MPS ile karşılaştırmak adına yapılmış iki geniş çaplı prospektif çalışma olan CE-MARC (Clinical Evaluation of Magnetic Resonance imaging in Coronary heart disease) ve MR-IMPACT II (Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial) ancak 2012 yılında yayımlandı (193, 194).

CE-MARC çalışması koroner arter hastalığı şüphesi ile tetkik edilen hastalarda KAG'yi altın standart olarak kabul ederek prospektif olarak Kardiyak MRG'nin tanısal değerini belirlemeyi ve rutinde kullanılan noninvaziv perfüzyon tetkiki olan MPS ile karşılaştırmayı hedeflemiştir. Bu çalışmada Kardiyak MRG adenoazin stresli ve istirahat halinde perfüzyon görüntülemeler, sine görüntülemeler ve GGK görüntülemelerinden oluşmaktaydı. Karşılaştırılan MPS tetkiki de adenoazin stresli ve istirahat halindeyken alınan 99mTc SPECT ile yapılmıştır. 752 hastanın sadece %39'unda KAG'de anlamlı KAH saptandı. Kardiyak MRG için duyarlılık %86.5, seçicilik %83.4, pozitif öngörü değeri %77.2 ve negatif öngörü değeri %90.5 olarak ölçülürken MPS için duyarlılık %66.5, seçicilik %82.6, pozitif öngörü değeri %71.4 ve negatif öngörü değeri %79.1 olarak ölçülmüştür. İki tetkik arasında duyarlılık ve negatif öngörü değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. CE-MARC çalışmasından yaklaşık bir ay sonra

yayınlanan MR-IMPACT II 515 hastanın katıldığı çok merkezli ve çok uluslu prospektif bir çalışmadır. Burada elde edilen sonuçlar MRG için %75 duyarlılık, %59 seçicilik, %75 pozitif öngörü değeri ve %65 negatif öngörü değeri iken MPS için %59 duyarlılık, %72 seçicilik, %73 pozitif öngörü değeri ve %60 negatif öngörü değeri olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen değerler kendisine öncülük eden çalışmalara kıyasla daha düşük olmasının çok merkezli olmasına ve merkezler arasında genel çalışma standartizasyonlarına rağmen oluşan farklılıklardan dolayı olabileceği düşünülmüştür, ancak bu sonuçlar ışığında bile MRG'nin iskemi araştırması yapılan hastalarda güvenle kullanılabileceğini bir prospektif çokmerkezli çalışma da göstermiş oldu.

SPECT ile ilgili CE-MARC'dan önceki yıllarda yayınlanmış ve KAG ile karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında duyarlılık (%63-93) ve seçicilik (%10-90) değerleri oldukça geniş aralıklarda bulunmuştur. CE-MARC'daki değerler de bu aralıklarda saptanmıştır. Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) 'nün raporunda "SPECT'in gerçek duyarlılık ve seçicilik değerleri konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Bu değerleri araştıran çalışmalarda sadece SPECT pozitif vakaların altın standart olarak kabul edilen KAG'ye yönlendirilmiş olması bu çalışmaları yönlendirme sapmasına ('referral bias') maruz bırakmaktadır" (199).

Daha önceki yıllarda yayınlanmış çalışmalara bakıldığında 2191 hastayı kapsayan bir metanalizde Kardiyak MRG'nin duyarlılığı %83, seçiciliği ise %86 bulunmuştur (195).

Hamon ve ark. 2009 yılında yayınladıkları metaanalizde 1658 hastanın değerlendirildiği, farmakolojik stres ajan olarak adenosin kullanılarak görsel veya semikantitatif yöntemle incelenmiş MR perfüzyonun KAH saptamadaki duyarlılığı %90 ve seçiciliği %81 olarak bulunmuştur. Bu metaanalizde farmakolojik stres ajan olarak dipiridamol kullanılan 417 hastanın değerlendirildiği toplam 5 kardiyak MR perfüzyon çalışmasında ise koroner arter hastalığını saptamadaki duyarlılık %86 ve seçicilik %76 bulunmuştur (196). Metanalizde yer alan önemli sonuçlardan biri de görsel değerlendirme ve semikantitatif değerlendirmenin yapıldığı çalışmaları ayırdığında her iki değerlendirme yönteminde de duyarlılık ve seçicilikte anlamlı farklılık izlenmemiştir. Günlük pratikte de daha sık olarak kullanılan görsel değerlendirme CE-MARC ve MR-IMPACT gibi çalışmaların da yöntemini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da hem MRG , hem de SPECT için görsel değerlendirme kullanılmıştır.

Önemli metanalizlerden biri yine 2012 yılında Jaarsma ve ark. tarafından yayınlandı. Bu makalede 1990 ve 2010 yılları arasında SPECT, PET ve MRG'den herhangi birinin KAH tanısındaki etkinliğini ölçen (bilinen veya araştırılan iskemi vakalarını ele alan tüm çalışmalar) ve KAG'yi altın standart olarak kabul eden çalışmalar değerlendirilmiştir. Analizleri sonucu SPECT için %88 duyarlılık, %61 seçicilik ve 15.31 Diagnostic Odds Ratio (DOR) değeri ; MRG için %89 duyarlılık, %76 seçicilik ve 26.42 DOR değeri; PET için %84 duyarlılık, %81 seçicilik ve 36.47 DOR değeri elde edilmiştir (197).

Kateter koroner anjiyografi günümüzde hala koroner arter hastalarında tanı ve tedavi planmasında altın standart olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanımı da belirgin artmıştır. AHA klinisyenlere doğru endikasyon koymalarında yardım etmesi için kılavuzlar yayınlamıştır (34). Endikasyonlar, anjiyografinin gerekliliği konusunda genel kabul olduğunda Sınıf 1, görüşler farklı olduğunda Sınıf 2 ve genel kabul anjiyografinin yapılmaması olduğunda Sınıf 3 olarak listelenmiştir. Pilz ve arkadaşları Sınıf 2 grubuna giren, KAH kuşkusu bulunan veya bilinen KAH tanısında progresyon düşünülen, KAG planlanan 171 hastada kardiyak MR perfüzyon tetkiki yapmışlar. Kardiyak MR perfüzyon inceleme sonuçları ile KAG sonuçları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyak MR perfüzyon incelemesinin kateter koroner anjiyografide tanımlanan %70 ve üzeri darlığı saptamadaki duyarlılığı %96, seçiciliği %83, pozitif öngörü değeri %92 ve negatif öngörü değeri %92 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, rutin klinik uygulamada KAH kuşkusu bulunan hastalarda kardiyak MR perfüzyon tetkiki kullanımı daha seçici kardiyak kateterizasyon yapılmasını ve hastaların gereksiz invaziv işlemlerden korunmasını sağlayacağı öngörülmüştür (198).

Çalışmamızda 21 tane miyokardial iskemi şüphesi ile dipridamol sterli Kardiyak Perfzyon MRG ve MPS yapılmış hastalar incelenmiştir. Miyokardial iskemi şüphesi bulunan KAG pozitif hastalara KAH tanısı konabileceği gibi KAG negatif hastalarda KSX olabileceği unutulmamalıdır.

KSX hastalarına, Kardiyak perfüzyon MRG'nin Panting ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada 20 tane KSX hastasında ve 10 tane de kontrol grubu hastasında adenoziinli kardiyak perfüzyon MRG ile subendokardiyal ve subepikardiyal miyokardiyal perfüzyon indekslerine bakılmıştır. Kontrol grubunda bir vazodilatör olan adenoziin

etkisi ile hem subenokardiyal hem de subepikardiyal bölgede miyokardiyal perfüzyon indeksi artarken, KSX hasta grubunda subepikardiyal bölgede miyokardiyal perfüzyon indeksi artmış, fakat subendokardiyal bölgede değişiklik izlenmemiştir. Bu şekilde bu hastalarda temel sorun olan subendokardiyal perfüzyon anomalisi ilk defa gösterilmiştir (69).

Vogel-Claussen ve ark. tarafından yapılmış başka bir çalışma bu alandaki önemli sayılabilecek bir çalışmadır. Bu çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuran, kardiyak enzim değerleri normal, EKG'sinde iskemik değişiklik olmayan, KAH açısından orta riskli hastalarda kardiyak MRG ve SPECT bulguları karşılaştırılmıştır. Toplam 27 hastaya yapılan MRG ve SPECT'de, 8 hastada kardiyak MRG ile tespit edilip, SPECT ile tespit edilemeyen subendokardiyal perfüzyon defekti saptanmıştır (16). Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur.

Bizim çalışmamızda hastaların 13'ünde (%62) MRG, MPS'de karşılığı izlenmeyen subendokardiyal perfüzyon defekti saptanmıştır. İki tetkikin de saptadığı tüm perfüzyon patolojilerine bakıldığında MRG toplam 17 hastada (%80), MPS ise 14 hastada (%66) iskemi bulguları rapor etmiştir. 17 Segment üzerinden 21 hastanın toplam 357 segmentinden 36'sında (%10) iskemi bulgusu saptayan MPS'ye karşılık MRG 61 segmentte (%17) perfüzyon defekti saptamıştır. Ayrıca 21 hastadan 5'inde (%23) MPS'de kontraktilite bozukluğu görülürken bu rakam MRG'de 10 hastadır (%47).

Wagner ve ark. çalışmasında 91 bilinen veya şüphelenilen KAH olgusunda MRGde saptanan transmural perfüzyon defektlerinin tamamı SPECT ile de saptanırken subendokardiyal perfüzyon defekti olarak raporlanmış 181 duvar segmentinden 85'i (%47) SPECT incelemelerde ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmada altın standart olarak eş zamanlı yürütülen MRG, SPECT çekimleri ve histolojik incelemelerden oluşan hayvan deneyleri kullanılmıştır (200).

Çalışmamızda aterosklerotik KAH ve KSX tespitinde altın standart olarak kabul edilen KAG ve koroner akım rezervi tespiti gibi bir invaziv tetkikler kullanılmadığı için kardiyak MRG ve MPS sonuçlarının ne kadarının gerçek pozitif, ne kadarının ise yalancı pozitif olduğunu söylemek mümkün değildir; fakat yine de hem bu çalışmadaki genel MRG pozitif hastalarının oranına, hem de daha önceki çalışmalardaki benzer

sonuçlara bakarsak kardiyak perfüzyon MRG'in özellikle subendokardiyal iskemi tespitinde MPS'den daha üstün olduğu söylenebilir.

Tanı ve tedavisinde birçok belirsizlik olan KSX'in prognozunun özellikle subendokardiyal iskemi saptanan vakalarda sanıldığı kadar iyi olmadığını bildirmeye başlandığı bu dönemlerde, riskli hastaları doğru saptamak ve bu hastaları KAH ve KSX risk faktörleri için daha agresif tedavi etmek ciddi bir önem kazanmıştır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi daha iyi bir uzaysal çözünürlüğü olan kardiyak MRG'yi daha geleneksel bir yöntem olan MPS'in yerine kullanmak, riskli hastaları daha iyi saptamamızı sağlayabilir.

Çalışmamızda iki tetkik bulgularının arasındaki uyuma bakıldığında 'Genel' karşılaştırmalarda aralarında istatistiksel olarak anlamlı uyum gözlenmezken ($p>0.05$), '17 Segment' karşılaştırmalarında anlamlı istatistiksel uyum ($p<0.05$) yakalanmıştır. Bu da yapılacak benzer çalışmalarda karşılaştırmaların 17 Segment modeli üzerinden yapılması için yol gösterici olacağı gibi Kardiyak perfüzyon MRG tetkikini raporlamada mutlaka 17-Segment modelini kullanmanın ne kadar önemli olduğunu hatırlatmaktadır.

6. SONUÇ

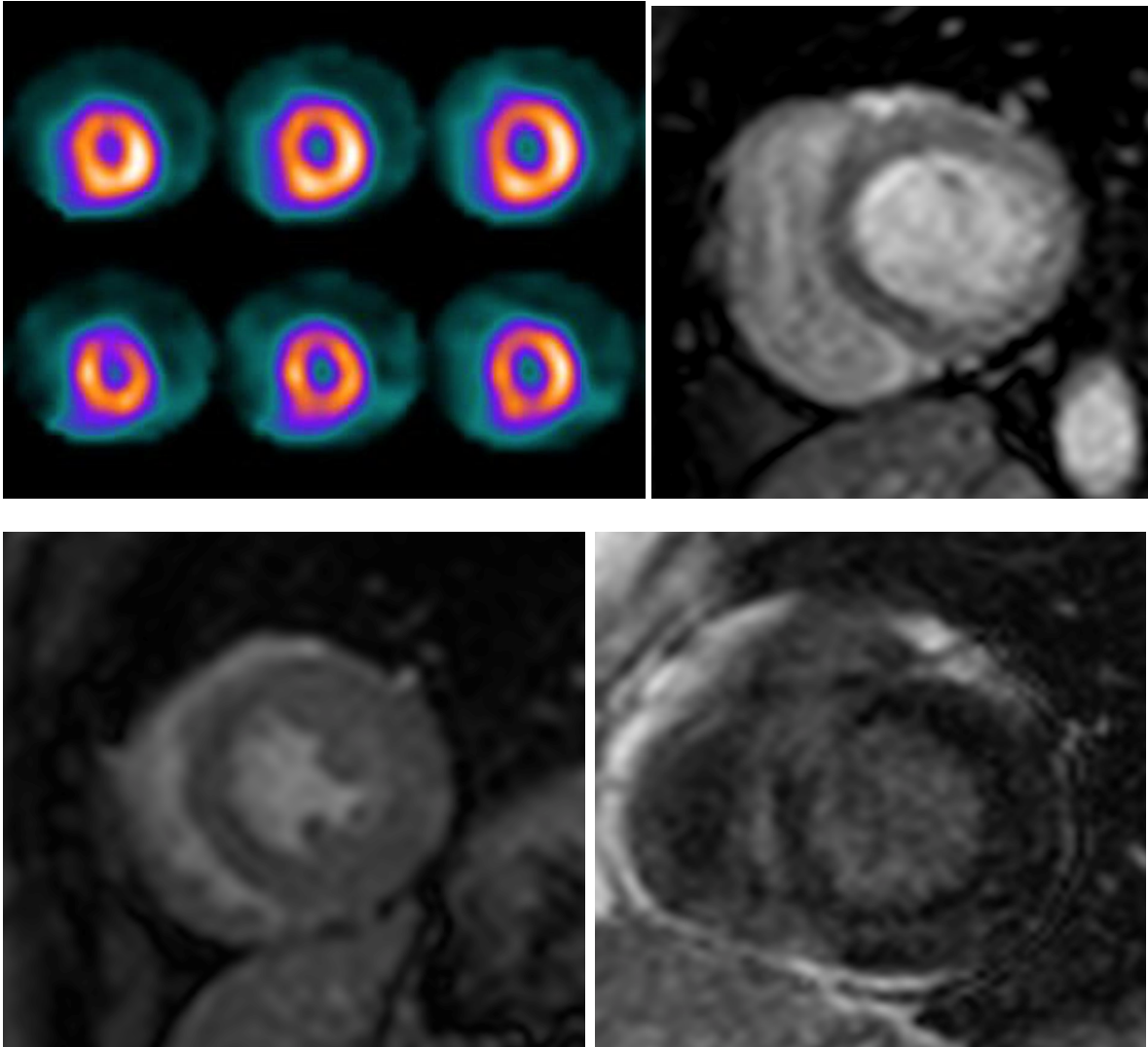
Miyokardial iskemi araştırması yapılan hastalarda Kardiyak MRG güvenilirliğini kanıtlamış ve klinik uygulamada rutin olarak kullanılan MPS ve PET'e kıyasla üstün veya eşit duyarlılık ve seçiciliğe sahip, iyonizan radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Bunlarla birlikte subendokardiyal perfüzyon defeklerini daha üstün olarak göstermesi ve yüksek uzaysal çözünürlüğü ile kontraksiyon anormalliklerini daha doğru değerlendirme olanağı sunması en önemli katkılarıdır.

Çalışmamız, bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalarını desteklemektedir. Ancak çalışmanın sınırlılıkları göz önüne alındığında, bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı; altın standart olarak kabul edilen KAG ve koroner akım rezervi tespiti gibi invaziv yöntemlerin de değerlendirildiği büyük serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1

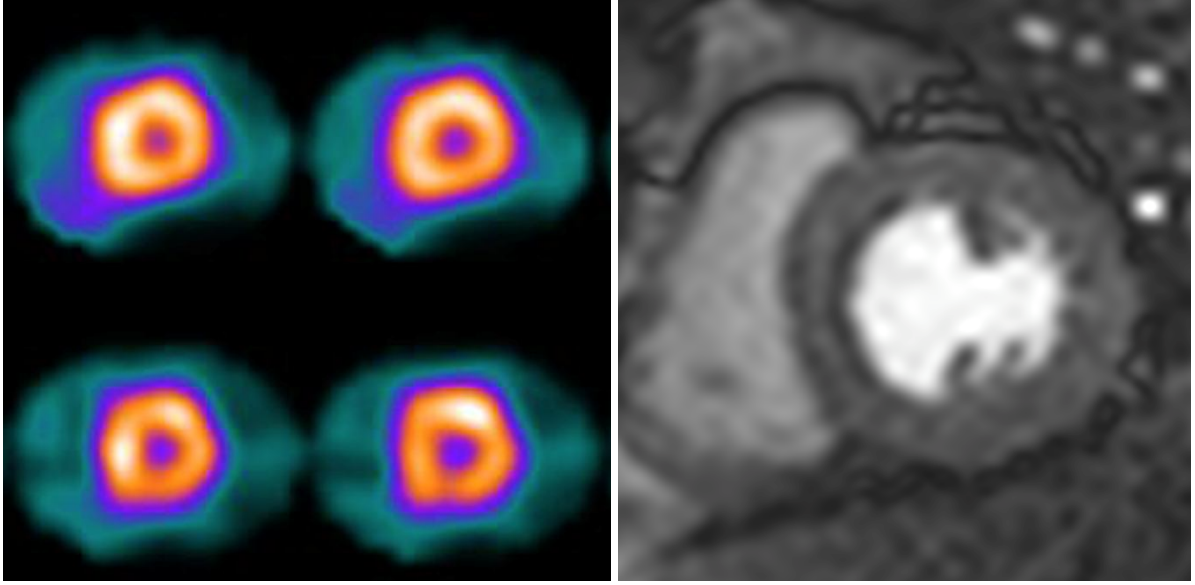
55 yaşında tip2 diabet tanılı kadın hasta eforla gelişen 6 aydır devam anjina şikayeti ile tetkik ediliyor. Normal olarak raporlanan MPS tetkiki klinik ile örtüşmediği için MRG istenmiş. MRGde sol ventrikül orta anteroseptal ve inferoseptal duvarlarda subendokardial perfüzyon defekti saptanırken GGK görüntülerde anteroseptalde skar ile uyumlu kontrastlanma izlenmiştir; bulgu hibernasyon olarak değerlendirilmiştir.



Hastanın yaşı, postmenopozal kadın olması, tip2 diabetik olması ve en önemlisi MRG sonrası yapılmış olan KAG'nin negatif olması KSX lehinedir.

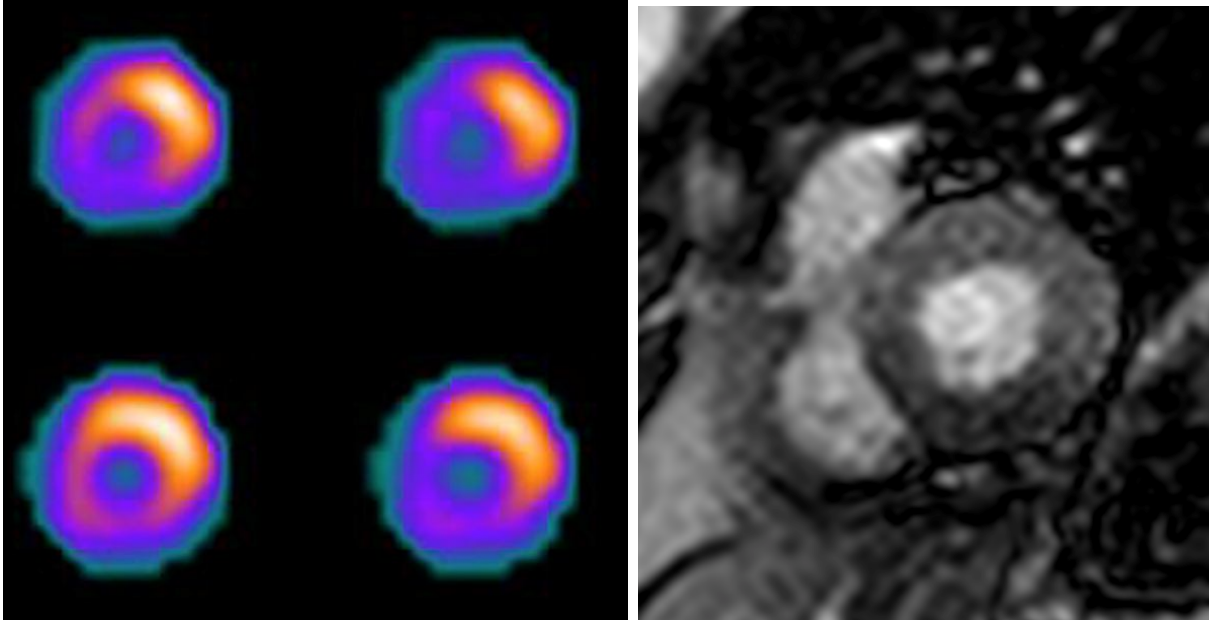
Olgu 2

51 yaşında erkek hasta eforla gelişen anjina ve dispne şikayetleri ile tetkik ediliyor. MPS normal olarak raporlanması üzerine MRG istenmiş. MRG'de sol ventrikül orta seviyede anteroseptal ve inferoseptal duvarlarda subendokardial perfüzyon defekti izlenmiştir.



Olgu 3

58 yaşında erkek hasta istirahat halinde olan tipik anjina şikayeti ile tetkik ediliyor. MPS'de sol ventrikül orta ve bazal inferior, orta ve bazal inferoseptal duvarlarında iskemi bulguları izlenirken MRG'de de aynı duvarlarda transmural perfüzyon defektleri saptanmıştır.



8. KAYNAKLAR

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL Kalp. Nobel tıp kitabevleri Ltd.Şti. /Basic Pathology. Temmuz 2000;308-339.
2. S. Silber, Richartz B.M. Impact of both cardiac-CT and cardiac-MR on the assessment of coronary risk. Z Kardiol.2005;94 Suppl 4:IV/70-80.
3. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S.“False positive” myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries:insights from intravascular sonography studies. J Nucl Med. 2000;41(12):1935-1940.
4. Gerson MC, Thomas SR, Van Heertum RL.Tomographic myocardial perfusion imaging. In: GersonMC, ed. Cardiac Nuclear Medicine. New York, NY:McGraw- Hill; 1991:25-52.
5. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracyof exercise thallium-201 single photon emission computed tomography in patients with left bundle branchblock. Am J Cardiol. 1991;68:756-760.
6. Kaul S, Boucher CA, Newell JB, et al. Determination ofthe quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol.1986; 7:527-537.
7. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. J Am Coll Cardiol 1995;25: 1013–8.
8. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. J Am Coll Cardiol 1986;7:479–83.
9. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. Hosp Pract (Off Ed). 2000;35 (2):75–76, 79–82, 85–88 passim.
10. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988;62: 1338–43.
11. Hurst T, Olson TH, Olson LE, Appleton C. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. Am J Med. 2006; 119: 560-566.

12. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, and Kaski J.C. Chest pain and normal coronary angiograms C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with Chest pain and normal coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41;1468-1474.
13. Dudeka D , Rzeszutkoa L, Dimitrowa P.P, Bartusa S, Sorysz D, Chyrchel M, Rakowski T, Zdzienicka A, Guevara I, Dembinska-Kiec A. Dubiel J.S, Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *International Journal of Cardiology* 79 (2001) 25–30
14. Janssen C.H.C., Kuijpers D., Oudkerk M. MR Perfusion İmaging for the Detection of Myocardial İschemia. *İmaging Decisions* July 2004;8:13–17.
15. Bayraktaroğlu S, Alper H. Koroner Arter Hastalığı Tanısı ve Prognoz Belirlemede Kardiak Manyetik Rezonans Görüntüleme. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;Özel Sayı 1;38-42.
16. Vogel-Claussen J, Skrok J, Dombroski D, Shea S.M, Shapiro, E.P, Bohlman M, Lorenz C.H, Lima A.C and Bluemke D.A, MD, PhD. Comprehensive Adenosine Stres Perfusion MRI Defines the Etiology of Chest Pain in the Emergency Room: Comparison With Nuclear Stres Test. *J. Magn. Reson. İmaging* 2009; 30: 753-62.
17. Frederick H.Epstein, PhD Advances in Nonnuclear Imaging Technologies MRI of left ventricular function. *Journal of Nuclear Cardiology* 2007 Volume 14, Number 5;729-44
18. Mark Doyle, Gerald M. Pohost Kalbin Manyetik Rezonans Görüntülemesi. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ et al. And Danİgmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve organizasyon Ltd.đti/ Hurst's The Heart. 2002;589-607
19. Van der Wall EE, Vliegen HW, Roos A, Bruschke AVG. Magnetic resonance imaging in coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2723- 2739.
20. Hundley WG, Lange RA, Clarke GD, Meshack BM, Payne J, Landau C et al. Assesment of coronary arterial flow and flow reserve in humans with magnetic resonance imaging. *Circulation* 1996; 93:1502-1508
21. Kramer CM. Cardiovascular MRI: The future is now. *Electromedia* 2001;2:1-6
22. Prasad SK, Lyne J, Chai P, Gatehouse P. Role of cardiac magnetic resonance in assessment of myocardial perfusion. *Eur Radiol* 2005; 15 (Suppl 2): B42-7.
23. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disea- se by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230–5.

24. Kim H.W, Klem I, Kim R. J.Detection of Myocardial İschemia by Stres Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance. *Cardiology Clinics* 2007;25:57-70.
25. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group. *J AmColl Cardiol* 2006;48:1475–97.
26. Nagel E, et al. Magnetic resonance perfusion imaging for detection of ischemic heart disease. *Heart Metab.* 2008;38:19–21.
27. Miles MW, Zipes DP. Kardiovasküler hastalıklar. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. İstanbul Yüce Yayınları A.Ş. / *Cecil Essentialis of Medicine.* 1989 İstanbul:2-15.
28. Joseph F. Malouf, William D. Edwards, A. Jamil Tajik, James B Seward. Kalbin Fonksiyonel Anatomisi. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ et al. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve organizasyon Ltd.Şti/ *Hurst's The Heart.* 2002;19-62.
29. Moore, Keith L, Dalley II Arthur F *Clinically Oriented anatomy* 4th edition 1999 Lippincott Williams & Wilkins: 132-136.
30. *Atlas of Vascular Anatomy - An Angiographic Approach* (R. Uflacker, 2nd Ed. 2006:78- 120
31. Reig J. Anatomical variations of the coronary arteries: I. The most frequent variations. *Eur J Anat.* 2003;7(Suppl 1):29–41.
32. Schweiger MJ. Coronary angiography. In: Uretsky BF. *Cardiac catheterization: concepts, techniques and applications.* Malden, Mass: Blackwell Science 1997;196–260.
33. Vogl TJ, Abolmaali ND, Diebold T, et al. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology* 2002;223:212–220.
34. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756- 1824.
35. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reportingsystem on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.

36. Udo Hoffmann, MD. Antonio J. Pena, MD. Ricardo C. Cury, MD Suhny Abbara, MD. Maros Ferencik, MD, PhD. Fabian Moselewski, MD. Uwe Siebert, MD, PhD. Thomas J. Brady, MD. John T. Nagurney, MD, MPH. Cardiac CT in Emergency Department Patients with Acute Chest Pain. *RadioGraphics* 2006; 26:963–980
37. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara: MN Medikal& Nobel, 2004;1–271.
38. Le Winter MM, Osol G. Kardiovasküler sistem normal fizyolojisi. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ et al. *And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. / Hursf's The Heart.* 2002;63-90.
39. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983;63:1–205. [PMID: 6296890] Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol.* 2004;97:404–415. [PMID: 15220323]
40. Sakuma H, Kawada N, Takeda K, Higgins CB. MR measurement of coronary blood flow. *Journal of Magnetik Resonance Imaging* 1999; 10:728- 733
41. Edwards WD. Applied anatomy of the heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice*, 2d ed: Vol 1. St Louis: Mosby-Year Book; 1991:47-12
42. Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. *Circulation* 1997;96:3766–3773.
43. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999;100:559–563.
44. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–1277.
45. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459–474.
46. Gould KL. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48–55.
47. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106:2616–2622.
48. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410–414.
49. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
50. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844– 2850.

51. WHO Projections of Mortality & Causes of Death, 2015 and 2030
52. M.H.Crawford & J.P.DiMarco. Crawford Kardiyoloji 1. baskı 1. cilt 2003;1.1-1.11 AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti
53. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126.
54. Ross R, Glomset, JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976;295:420- 425.
55. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. . N Engl J Med 1989;320:915-925.
56. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999;34(4):1348-1359.
57. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908-918.
58. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988;2:983-986.
59. Saikku P. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – an update. Scand J Infect Dis Suppl 1997;104:53-56.
60. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Kan Damarı Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi/ Basic Pathology. 1995;277-304
61. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Kalp. Nobel Tıp Kitapevi/ Basic Pathology. 1995;305-331
62. Buja LM. Gskemik kalp hastalığı-koroner kalp hastalığı. Ankara GüneG, Kitabevi/ Manke D. Basic Pathology. 1990; 406-421
63. Waller BF Nonaterosklerotik Koroner Kalp Hastalığı. Fuster V, Alexander RW, O'Rouke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ et al. And DanıGmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şû/ Hursf's The Heart. 2002;1161-1197
64. Maseri A, Lanza CA, Sana T, Rigattieri S. Koroner Kan Akımı ve Miyokard Gskemisi. Fuster V, Alexander RW, O'Rouke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ et al. And DanıGmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şû/ Hursf's The Heart. 2002;1109-1126

65. Lim TH, Choi S, MRI of miyokardial infarction. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 10:686-693
66. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375–6.
67. Zipes DP, Libby P, Bonow RO et al (2008) Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia
68. Vermeltfoort I.A.C, Riphagen I.I., Odekerken D.A.M, Zwijnenburga A, Teule G.J.J, Definitions and incidence of cardiac syndrome X. *Clin Res. Cardiol* (2010) 99: 475-481
69. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346:1948-1953.
70. Prina LD, Decker WW, Weaver AL, et al. Outcome of patients with a final diagnosis of chest pain of undetermined origin admitted under the suspicion of acute coronary syndrome: a report from the Rochester Epidemiology Project. *Ann Emerg Med.* 2004;43(1):59-67.
71. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation.* 2004;109(6):e44-46.
72. Johnson DB. Clinical diagnosis of angina—the WISE experience. *Women and Ischemia Syndrome Evaluation: Diagnosis and Pathophysiology of Ischemic Heart Disease Workshop* 2002.
73. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2001;22(4): 283-293.
74. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr., Lerman A. Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(8): 813-822.
75. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S Cardiac syndrome X: current concepts. *Int. J. of Cardiol.* 142 (2010) 113-119
76. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 499–506.
77. Lanza G.A, cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives *Heart* 2007;93: 159-166
78. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small- vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964–72.

79. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
80. Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981;63: 817–25.
81. Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, et al. Endothelium-dependent and – independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999;99:1795–801.
82. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endotheliumdependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659–64.
83. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002;90:974–82.
84. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, Dunstan FDJ, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1998;40:410-7.
85. Motz W, Vogt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996–1003.
86. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, et al. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 1993;69:516–24.
87. Rosano GM, Kaski JC, Arie S, Pereira WI, Horta P, Collins P, et al. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996;17:1175-80.
88. Lanza GA, Lüscher TF, Pasceri V, Shaw SG, Buffon A, Montenero AS, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1187-91.
89. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2031–4.
90. Kaski, J. C. (2004). Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation*,109(5), 568-572.

91. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol* 2001;24: 301–4.
92. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004;94: 40–4.
93. Ramon Arroyo-Espliguero et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.* (2003) 24, 2006–11
94. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995;16: 610–4.
95. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000;46(1): 28–49.
96. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol.* 1996;54(1):13–20.
97. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D et al. 17-Beta-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500–5.
98. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1994;330(20):1411–1417.
99. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, et al. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:62–6.
100. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87:513–9.
101. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet* 1991; 337:..
102. Botker HE, Moller N, Ovesen P, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993;342:136–40.
103. Cavallo PP, Pacini G, Giunti S et al. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 481–86.
104. Wright J, Bogaert J. *The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging.* Springer-Verlag London Limited / CMR: Basic Principles. 2010;Chapter 6:111-120.

105. Kim HW, Rehwald W, White JA, et al. Magnetic resonance imaging of the heart. *Cardiology Clinics* 2007;25:1-13.
106. Higgins CB, Roos A. *MRI and CT of the Cardiovascular System*, second edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006;260-297.
107. Topol J.E. *Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme*. James Thomas. Güneş Tıp Kitabevi Ltd.Şti/ *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2008;897-930.
108. Finn P, Nael K, Desphande V, Ratib O, Laub G. Cardiac MR Imaging: State of the Technology. *Radiology* 2006; 241:338-354.
109. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. How does MRI Work? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonans Imaging – Basic Pulse Sequences Springer 2008;47-56.
110. Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU. Role of MRI clinical cardiology. *Lancet* 2004;363: 2162-2171.
111. Croisille P, Revel D. MR imaging of the heart: funetionai imaging. *European Radiology* 2000;10:7-11.
112. Biglands, J. D., Radjenovic, A., & Ridgway, J. P. (2012). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. *J Cardiovasc Magn Reson*,14, 66.
113. Van der Wall EE, Ruggie P, Vliegen HW, Reiber JHC, Roos A & Bruschke AVG. Ischemic heart disease: value of MR techniques. *International Journal of Cardiac imaging* 1997;13:179-189.
114. Earls JP. Cardiac MRI: Recent progress and future challenges. *Advanced MRI* 2002:1-10
115. Plein S, Ridgway JP, Jones TJ, Bloomer TN, Sivananthan MU. Coronary artery disease:assessment with a comprehensive MR imaging protocol-initial results. *Radiology* 2002;225:300-307.
116. Wright, J., & Bogaert, J. (2011). Cardiac magnetic resonance imaging and ischaemic cardiomyopathies: What are the indications?. *La Presse Médicale*,40(9), e379-e389.
117. Sandstede JJW. Assessment of myocardial viability by MR imaging. *European Radiology* 2003;13:52-61
118. Lipton MJ, Bgaert J Boxt LM, Reba RC. Imaging of ischemic heart disease. *European Radiology* 2002;12:106M080
119. Sechtem U, Baer FM, Voth E, Theissen P, Schneider CA. Stress functional MRI: detection of ischemic heart disease and myocardial viability. *Journal of Magnetic Resonance imaging* 1999; 10:667-675.

120. Nagel, E., Lehmkuhl, H. B., Bocksch, W., Klein, C., Vogel, U., Frantz, E., ... & Fleck, E. (1999). Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*, 99(6), 763-770.
121. Miller S, Helber U, Brechtel K, Nägele T, Hahn U, Kramer U et al. MR imaging at rest early after myocardial infarction: detection of preserved function in regions with evidence for ischemic injury and non-transmural myocardial infarction. *European Radiology* 2003;13:499-560
122. Duerinckx AJ, Kumar NG. One-stop MR evaluates function and perfusion. *CVT Diagnostic Imaging* 2000; November:1-7
123. Bremerich J, Buser P, Bongartz G, Müller-Brand J, Grâdel C, Pfisterer M, Steinbrich W. Noninvasive stress testing of myocardial ischemia: comparison of GRE MRI perfusion and wall motion analysis to 99mTc- MIBI-SPECT, relation to coronary angiography. *European Radiology* 1997;7:990-995
124. Thomson LEJ, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004;19:771-788
125. Vasan RS, Benjamin ES, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574
126. Barkhausen J, Hunold P, Jochims M et al. Imaging of myocardial perfusion with magnetic resonance *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004;19:750-757.
127. Atkinson, D. J., Burstein, D., & Edelman, R. R. (1990). First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology*, 174(3), 757-762.
128. Nagel E, Al-Saadi N, Fleck E. Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion. *Herz* 2000;4:409-416.
129. Lipton MJ, Bogaert J, Boxt LM, Reba RC. Imaging of ischemic heart disease. *European Radiology* 2002;12(5):1061-1080.
130. Sensky PR, Jivan A, Hudson NM, Keal RP, Morgan B, Tranter JL et al. Coronary artery disease: combined stress MR imaging protocol-one-stop evaluation of myocardial perfusion and function. *Radiology* 2000;215:608-614.
131. Edelman ER. Contrast-enhanced MR Imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology* 2004;232:653-668
132. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, et al. Is subendocardial ischemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007;28:1554-8.

133. Lanza GA, Buffon A, Sestito L, Natale A, Sgueglia L, Galiuto F, Infusino L, Mariani A, Centola F, Crea F. Relation Between Stress-Induced Myocardial Perfusion Defects on Cardiovascular Magnetic Resonance and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Cardiac Syndrome X. *JACC* Vol. 51, No. 4, 2008
134. Yilmaz A, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Voehringer M, Ong P, Hill S, Kispert S, Seebo M, Sechtem U. Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary acetylcholine testing. *Heart* 2010;96:372- 379.
135. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med* 2005; 35:62-72.
136. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 42:1318-33 /108:1404-18
137. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 99mTc-sestamibi SPECT. In DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT imaging*. Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher;1996. p.121-46.
138. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull.* 2001;59:29-44.
139. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
140. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in Patients with known or suspect ischemic heart disease: a basis for optimal utilization Exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
141. *Turkish J Nucl Med* 2001 10 (4S) S41.
142. McKillop JH. Thallium 201 scintigraphy. *West J Med* 1980; 133:26-43.
143. Crawford ES. Nükleer Kardiyak Görüntüleme. Sarı O (Çeviren), Nobel 2007Ankara, s7-10

144. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium 99m methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992; 33: 505–511.
145. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of 99mTc sestamibi with thallium reinjection and [18F]fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994; 89: 578–587.
146. Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Gupta PD, Gvozdanovic DV, et al. Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-Ethoxyethyl) Phosphino]Ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34:30-38.
147. Datz FL. *Handbook of Nuclear Medicine*. 2. Edition. Mosby, 1993:186–231.
148. Chua T, Yin LC, Thiang TH, Choo TB, Ping DZ, Leng LY. Accuracy of the automated assessment of left ventricular function with gated perfusion SPECT in the presence of perfusion defects and left ventricular dysfunction: correlation with equilibrium radionuclide ventriculography and echocardiography. *J Nucl Cardiol* 2000; 7:301-11.
149. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995;36:952- 955.
150. Akinpelu AOD. Treadmill and pharmacologic stress testing. *E Medicine Instant Access to the Minds of Medicine* 2003; 21:9-11.
151. Sugishita J, Koscki S, Matsudo M. Dissociation between regional myocardial dysfunction and EKG changes during myocardial ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1993;1061:1-8.
152. Upton MT, Rerych SK, Newman GE, Port S, Cobb FR, Jones RH. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina, and ST segment depression. *Circulation* 1980; 62:341-349.
153. Turgut B, Erselcan T. Koroner arter hastalığında miyokard perfüzyon SPECT görüntülemenin önemi ve nükleer kardiyolojik uygulamalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24: 215 –224.
154. Ridker M., Hennekens CH., Buring JE., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43
155. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657–71

156. Herzog C, Ay M, Engelmann K, Abolmaali N, Dogani S, Diebold T, Vogl TJ Visualization techniques in multislice CT-coronary angiography of the heart. Correlations of axial, multiplanar, three-dimensional and virtual endoscopic imaging with the invasive diagnosis *Rofo*. 2001 Apr;173(4):341–9.
157. Esteban Escolar, Guy Weigold, Anthon Fuisz, Neil j Weissman New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease *CMAJ* 2006; 174(4):487-95.
106. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(10):1946-50.
158. Miller DD, Labovitz AJ. Dipyridamole and adenosine vasodilator stress for myocardial imaging: vive la difference (editorial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:290-2
159. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part I. *J Nuclear Cardiology* 2001; 8:G1-58
160. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Hacettepe TAg. Ankara, 2000, 602-603
161. Díaz-Castro O, Fernández-López J, Campos L, Calvo F, Mantilla R, Goicolea J. ST segment elevation during dipyridamole stress testing in a patient without coronary lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb; 57(2): 177-9
162. Pujadas S, Reddy GP, Weber O, Lee JJ, Higgins CB. MR Imaging assesment of cardiac function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004;19:789-799
163. Underwood DA. Which medications should be held before a pharmacologic or exercise stress test? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002;69:449-450
164. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen E, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM: Relationship of MRI Delayed Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation* 1999, 100 1992:2002.
165. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM: Transmural Extent of Acute Myocardial Infarction Predicts Long-Term Improvement in Contractile Function. *Circulation* 2001, 104 10:1101–7. Kim R, Edwin W, Allen R, Enn_ling C, Parker M,
166. Simonetti O, Klocke F, Bonow R, Judd R: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000, 343 20:1445–53.
167. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ: Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non- ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005, 26 15:1461–74.

168. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ: Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 55 1:1–16.
169. de Roos A, van Rossum AC, van der Wall E, et al. Reperfused and nonreperfused myocardial infarction: diagnostic potential of Gd-DTPA—enhanced MR imaging. *Radiology* 1989;172(3):717–720.
170. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clin Cardiol* 1986;9(11):527–535.
171. Kim R, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000, 343 20:1445–53.
172. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB: The “ No-Reflow ” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *J Clin Invest* 1974, 54:1496–508.
173. Rehvald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging. Contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002;105:224
174. Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996; 94:3318–3326
175. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2002;23:602–19.
176. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2411–6.
177. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, et al. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2253–9.
178. Mahrholdt H, Wagner A, TA, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:2322–7.
179. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, et al. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1641–5.
180. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162–7.

181. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374–9.
182. Kumar A, Abdel-Aty H, Kriedemann I, et al. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1969–76.
183. Edelman RR, Wallner B, Singer A, et al. Segmented turbo- FLASH: method for breath-hold MR imaging of the liver with flexible contrast. *Radiology* 1990;177:515–21.
184. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218(1):215–223.
185. Karlsson M, Nordell B. Analysis of the Look-Locker T(1) mapping sequence in dynamic contrast uptake studies: simulation and in vivo validation. *Magn Reson Imaging*. 2000; 18(8):947–954.
186. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004; 52(1):141–146.
187. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH: Phase-Sensitive Inversion Phase-Sensitive Inversion Recovery for Detecting Myocardial Infarction Using Gadolinium-Delayed Hyperenhancement. *Magn Reson Med* 2002, 383:372–83.
188. Bugiardini R, Merz C. N. B. Angina with normal coronary arteries, a changing philosophy *JAMA*, January 26, 2005—Vol 293, No. 4
189. Delcour K. S, Khaja A, Chockalingam A, Kuppuswam S. and Dresser T. Outcomes in Patients With Abnormal Myocardial Perfusion Imaging and Normal Coronary Angiogram. *Angiology* / Vol. 60, No. 3, June/July 2009.
190. Shufelt, C. L., Thomson, L. E., Goykhman, P., Agarwal, M., Mehta, P. K., Sedlak, T., ... & Merz, C. N. B. (2013). Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 3(3), 153.
191. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121: 2462–508.

192. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. CCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475–97.
193. Greenwood, J. P., Maredia, N., Younger, J. F., Brown, J. M., Nixon, J., Everett, C. C., ... & Plein, S. (2012). Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *The Lancet*, 379(9814), 453-460.
194. Schwitter, J., Wacker, C. M., Wilke, N., Al-Saadi, N., Sauer, E., Huettle, K., ... & Simor, T. (2012). MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *European heart journal*, ehs022.
195. Nandalur K. R, Dwamena B. A, Choudhri A. F, Nandalur M. R, Carlos R. C. Diagnostic Performance of Stres Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Coronary Artery Disease A Meta-Analysis *J Am Coll Cardiol*. Vol.50 No.14 2007:1343-53.
196. Hamon M, Fau G, Née G, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stres perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010;12:29.
197. Jaarsma, C., Leiner, T., Bekkers, S. C., Crijns, H. J., Wildberger, J. E., Nagel, E., ... & Schalla, S. (2012). Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(19), 1719-1728.
198. Pilz G, Bernhardt P, Klos M, et al. Clinical implication of adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging as potential gatekeeper prior to invasive examination in patients with AHA/ACC class II indication for coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 2006;95:531- 538.
199. NICE. Myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis and management of angina and myocardial infarction. National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA073guidance.pdf> (accessed Nov 18).
200. Wagner, A., Mahrholdt, H., Holly, T. A., Elliott, M. D., Regenfus, M., Parker, M., ... & Judd, R. M. (2003). Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *The Lancet*, 361(9355), 374-379.

9. EKLER

EK 1- ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 542

Tarih : 04.03.2015

Konu : Doç.Dr.Memduh DURSUN

Sayın Doç.Dr.Memduh DURSUN
Radyoloji Anabilim Dalı

İlgi :Radyoloji Anabilim Dalının 09/02/2015 gün ve 171 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Nijat ALİSHEV'in yürüteceği 2015/370 dosya numaralı "Miyokard İskemisi Araştırması Yapılan Hastalarda Dipridamol Stresli Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ve Dipridamol Stresli Kardiyak Perfüzyon MRG Bulgularının Karşılaştırılması " başlıklı çalışma kurumumuzun 27/02/2015 tarih ve 04 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

10.ÖZGEÇMİŞ

- Ad Soyad** : Nijat Alishev
- Doğum Tarihi** : 22.04.1986
- Doğum Yeri** : Azerbaycan
- Eğitim** : İlk öğretim ve lise eğitimini Bakü, Azerbaycan'da tamamladıktan sonra 2002 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2008 yılında mezun oldu. Nisan 2010 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimi alma hakkı kazandı. Eylül 2010 tarihinden itibaren bu bölümde uzmanlık eğitimini sürdürmektedir.
- İletişim** : drnijatalishev@gmail.com