

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA
DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI İLE CANLILIK
ARAŞTIRMASINDA SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN
YERİ**

Dr. Eser ACAR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA
DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI İLE CANLILIK
ARAŞTIRMASINDA SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN
YERİ**

Dr. Eser ACAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2011

Etik Kurul Onayının Tarih ve Proje No: 12.11.2010 / 2010/36

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu, bize sunduğu üstün imkanlar sayesinde bugünlere gelmemizi sağlayan, birlikte çalışma şansına da eriştiğim ve 2008 yılında sonsuzluğa uğurladığımız hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Kocaeli Üniversitesi'ne geldiğim ilk günden itibaren güler yüzünü bizden hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü bilimsel çalışmada bilgi ve tecrübeleri ile destekleyen, her zaman daha ileriye en iyiye fikrini bizlere aşıl原因an, değerli hocam Prof. Dr. Dilek Ural'a, ekokardiyografi konusunda bildiğim her şeyi öğreten, gerek asistanlık eğitimim gerekse tez dönemimde gösterdiği olağanüstü emek ve fedakarlıkları ile minnettar olduğum tez danışmanım Doç. Dr. Tayfun Şahin'e, en yoğun olduğu dönemler de dahi bana her zaman vakit ayıran, sıradan görünen sorunlarda bile özgün çözümler sunarak vizyonumuzu genişleten Prof. Dr. Ertan Ural'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aritmi alanında iyi birer hekim olarak yetişmemizde sonsuz katkıları olan Prof. Dr. Ahmet Vural, Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır'a, her zaman abla sıcaklığıyla bize destek olan Doç. Dr. Güliz Kozdağ'a, gece-gündüz ve saat fark etmeksizin bildiği her şeyi bize öğretmeye çalışan, sosyal anlamda da çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Göksel Kahraman'a, geldiğimiz ilk günden itibaren kardiyolog olmanın sorumluluğunu, misyonunu ve gururunu bize öğreten Doç. Dr. Teoman Kılıç'a, beş yıl boyunca her türlü desteğini sürekli hissettiğim, bilimsel çalışma yapmanın hazzını bana aşıl原因an Yrd. Doç. Dr. Ulaş Bildirici'ye, ve Yrd. Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a teşekkür ederim.

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle ilk günden itibaren desteklerini hep yanımda hissettiğim eş kıdemlilerim Dr. A. Hıdır Kayışoğlu'na ve Dr. Mehmet Gürbüz'e, kliniğimizin değerli hemşireleri ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma ve Perihan Aliz'e teşekkürlerimi sunarım.

Öğrencilik yıllarımdan bugünlere kadar hayatımın her aşamasında bana güç veren, mutluluğumuzu her şeyin üzerinde tutan sevgili eşim Zeynep Acar'a, varlığıyla hayatımın anlamını sonsuzlaştıran kızım Nehir Acar'a ve son olarak da bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan biricik anneme, babama ve canım abime sonsuz teşekkür ediyorum.



İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ ve KAPSAM	1
2	GENEL BİLGİLER	3
2.1	KORONER ARTER HASTALIĞI	3
2.1.1	Koroner anatomi ve dolaşım	3
2.1.2	Ateroskleroz	7
2.1.3	ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü	9
2.1.4	Miyokardiyal iskemi	13
2.2	MİYOKARDİYAL CANLILIK	16
2.2.1	Miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi	16
2.2.2	Miyokardiyal canlılık tetkikleri	17
2.3	DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI	23
2.3.1	Dobutaminin farmakolojisi	23
2.3.2	Dobutamin stres ekokardiyografi protokolü	24
2.3.3	İnfüzyon sonlandırma kriterleri	26
2.3.4	Test yapılacak laboratuvar	27
2.3.5	Elektrokardiyografik ve vital bulguların monitörizasyonu	27
2.3.6	Dobutamin stres ekokardiyografinin güvenilirliği	27
2.3.7	Dobutamin stres ekokardiyografi için kontrendikasyonlar	28
2.4	SPECKLE TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI	28
2.4.1	Genel bilgiler	28
2.4.2	Miyokardiyal mekanik	30
3	HASTALAR VE YÖNTEM	35
3.1	Hastalar	35
3.2	İki boyutlu Görüntüleme	35
3.3	Dobutamin Stres Ekokardiyografi	36

3.4	Speckle tracking ekokardiyografi.....	36
3.4.1	Longitudinal strain	36
3.4.2	Radiyal ve sirkumferansiyal strain.....	38
3.5	Koroner anjiyografi ve revaskularizasyon.....	38
3.6	Miyokard perfüzyon sintigrafisi	39
3.7	İstatiksel yöntem.....	39
4	BULGULAR.....	41
4.1	Temel özellikler.....	41
4.2	Dobutamin stres ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve farklı canlılık tetkiklerinin sonuçları.....	43
4.3	Revaskularizasyon yapılan hastalardan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen olguların özellikleri	44
4.4	İzlemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların farklı canlılık tetkiklerinin sonuçları	46
4.5	İzlemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların dobutamin stres speckle tracking ekokardiyografi değerlendirmesi	47
4.6	Farklı canlılık tetkiklerinin doğruluklarının değerlendirilmesi	48
4.7	İzlemde SVEF Artışı ile Korelasyon Gösteren Parametreler	49
4.8	İzlemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan hastaların DS-STE bulguları.....	51
4.9	İzlemde SVEF artan hastaların farklı canlılık tetkikleri arasındaki korelasyon	53
5	TARTIŞMA	54
5.1	Çalışmamızın kısıtlılıkları	63
6	SONUÇ.....	64
7	ÖZET	65
8	SUMMARY.....	67
9	KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

KAH	Koroner arter hastalığı
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri
PKG	Perkütan koroner girişim
CABG	Koroner arter by-pass cerrahisi
STMI	ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
MI	Miyokard infarktüsü
SE	Stres ekokardiyografi
MPS	Miyokardial perfüzyon sintigrafisi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
KE	Kontrast ekokardiyografi
KMRG	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
DSE	Dobutamin stres ekokardiyografi
DDE	Doku Doppler ekokardiyografi
STE	Speckle tracking ekokardiyografi
DS-STE	Dobutamin stres speckle tracking ekokardiyografi
CW Doppler	Continious wave Doppler
PW Doppler	Pulse wave Doppler
LCA	Sol koroner arter
LMCA	Sol ana koroner arter
LAD	Sol ön inen koroner arter
LCX	Sol sirkumfleks koroner arter
RCA	Sağ koroner arter
SV	Sol ventrikül
RV	Sağ ventrikül
LA	Sol atriyum
WMSI	Duvar hareketi skor indeksi
MY	Mitral yetersizliği
VCAM-1	Damarsal hücre adezyon molekülü -1
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü -1
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
FGF-B,	Fibroblast büyüme faktörü- beta

TGF-B,	Doku büyüme faktörü- beta
IL-1	İnterlökin-1
TNF	Doku nekroz faktörü
M-CSF	Makrofaj koloni stimulan faktör
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
M-CSF	Makrofaj koloni stimulan faktör
MMP	Matriks metalloproteazları
CRP	C- reaktif protein
ATP	Adenozin trifosfat
ATPaz	Adenozin trifosfataz
Tl-201	Talyum-201
Tc-99m	Teknesyum-99 sestamibi
SPECT	Single photon emisyon computed tomografi
FDG	F-18-fluorodeoxy-glukoz
N-13	Amonyum -13
O-15	Oksijen-15
KOAH	Kronik obstriktif akciğer hastalığı
IV	İntravenöz
EKG	Elektrokardiyografi
IVK	İzovolümetrik kontraksiyon
IVSDK	İnterventriküler septum diyastolik kalınlık
IVSSK	İnterventriküler septum sistolik kalınlık
PWDK	Arka duvar diyastolik kalınlık
PWSK	Arka duvar sistolik kalınlık
LVDSÇ	Sol ventrikül diyastolik sonu çapı
LVSSÇ	Sol ventrikül sistolik sonu çapı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
GLPSS	Global longitudinal peak sistolik strain
LPSS	Longitudinal peak sistolik strain
LS	Longitudinal strain
SS	Sirkumferansiyel strain
SSR	Sirkumferansiyel strain hızı
AFI	Otomatik fonksiyonel görüntüleme

EAE	Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti
MHz	Megahertz
Sn	Saniye
mg	Miligram
mm-Hg	Milimetre-Civa
$\mu\text{g/kg/dk}$	Mikrogram/kilogram/dakika
gr	Gram
mg/dl	Milligram/desilitre
cm/sn	Santimetre/saniye
mm	Milimetre
mCi	Milisievert
Na/k/ATPaz	Sodyum/potasyum/ATPaz
SPSS	Statistical Packages For The Social Science
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
PPD	Pozitif prediktif değer
NPD	Negatif prediktif değer
YP	Yanlış pozitiflik
YN	Yanlış negatiflik

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1. FİBRİNOLİTİK TEDAVİNİN KONTRENDİKASYONLARI	13
TABLO 2. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE FARKLI AKIM METABOLİZMA PATERNLERİ	20
TABLO 3. DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİNİN YORUMLANMASI	26
TABLO 4. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	42
TABLO 5. HASTALARIN TEMEL LABORATUAR PARAMETRELERİ	42
TABLO 6. HASTALARIN BAZAL EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETRELERİ	43
TABLO 7. HASTALARIN KORONER ANJİYOĞRAFİ VE CANLILIK SONUÇLARI İLE REVASKÜLARİZASYON DURUMU	44
TABLO 8. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTAN VE DEĞİŞMEYEN OLGULARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ	45
TABLO 9. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTAN VE DEĞİŞMEYEN OLGULARIN EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİ	46
TABLO 10. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTAN VE DEĞİŞMEYEN OLGULARIN FARKLI CANLILIK TETKİKİ SONUÇLARI ..	47
TABLO 11. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTAN VE DEĞİŞMEYEN HASTALARIN İSTİRAHAT STRAİN DEĞERLERİ	48
TABLO 12. FARKLI CANLILIK TETKİKLERİNİN DOĞRULUKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	49
TABLO 13. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTIŞI İLE KORELEASYON GÖSTEREN PARAMETRELER	50
TABLO 14. İZLEMDE SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU ARTAN VE DEĞİŞMEYEN HASTALARIN İSTİRAHAT VE DÜŞÜK DOBUTAMİN DOZLARINDAKİ STRAİN DEĞERLERİ	52
TABLO 15. İZLEMDE SVEF ARTAN VE DEĞİŞMEYEN HASTALARIN BAZAL VE KONTROLDEKİ STRAİN DEĞERLERİ	53
TABLO 16. SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON FRAKSİYONU DÜZELMESİ İLE FARKLI CANLILIK TETKİKLERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. NORMAL KORONER ARTER YAPISI	4
ŞEKİL 2. KORONER OTOREGÜLASYONDA TRANSMURAL VARYASYONLAR	6
ŞEKİL 3. NORMAL VE METABOLİK STRES DURUMLARINDA OTOREGÜLATUAR İLİŞKİLER	6
ŞEKİL 4. ATEROSKLEROTİK PLAK GELİŞİM SÜRECİ	8
ŞEKİL 5. KOMPLİKE PLAKTA YENİDEN DAMARLANMA VE PLAK İÇİNE KANAMA.....	9
ŞEKİL 6. REPERFÜZYON STRATEJİLERİ	12
ŞEKİL 7. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE CANLILIK DEĞERLENDİRİLMESİ	20
ŞEKİL 8. GADOLİNYUM TUTULUMLU KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	21
ŞEKİL 9. MİYOKARD KONTRAST EKOKARDİYOĞRAFİ	22
ŞEKİL 10. STANDARD DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİ PROTOKOLÜ	25
ŞEKİL 11. STRAİN VE STRAİN HIZI ÖLÇÜMLERİ	29
ŞEKİL 12. MİYOFİBRİL ORYANTASYONU VE KALBİN ROTASYONU (11)	30
ŞEKİL 13. SOL VENTRİKÜL APEKS VE BAZALİNİN ROTASYONEL HAREKETLERİNİN GRAFİKSEL DÖKÜMÜ	31
ŞEKİL 14. MİYOKARDIN ELEKTRİKSEL VE MEKANİK AKTİVASYONU. ..	32
ŞEKİL 15. SOL VENTRİKÜL MİYOKARDİYAL DUVAR STRAİNLERİNİN FARKLI TİPLERİ	33
ŞEKİL 16. ANTERİOR MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTADA LONGİTUDİNAL PEAK SİSTOLİK STRAİNİN “BOĞA GÖZÜ” PATERNİ GÖRÜNÜMÜ	34
ŞEKİL 17. SVEF’LERİ ARTAN HASTALARDA BAZAL, DÜŞÜK VE ORTA DOZ DOBUTAMİN İLE AFI İLİŞKİSİ	58

ŞEKİL 18. ANTERİOR MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTANIN
LONGİTUDİNAL PEAK SİSTOLİK STRAİN DEĞERLERİNİN “BOĞA GÖZÜ”
PATERNİ İLE GÖSTERİMİ..... 62



1 AMAÇ ve KAPSAM

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölümlerin en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 700.000 kişide yeni koroner atak gelişmekte ve her 5 ölümden biri KAH'dan kaynaklanmaktadır (1,2). TEKHARF Çalışmasının 2009 yılı verilerine göre 1990-2008 yılları arasında Türkiye'deki ölümlerin % 42'sinden KAH sorumludur (3). KAH genellikle aterosklerotik plak zemininde gelişen koroner arterlerdeki darlık nedeniyle koroner dolaşımın bozulması ile oluşmaktadır. Günümüzde akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STMI) geçiren hastaya uygulanması gereken en ideal tedavi yöntemi acil perkütan girişim (PKG) olmasına rağmen, her sağlık merkezinde kateter laboratuvarının olmaması, tanının atipik şikayetler (özellikle diyabetik ve yaşlı hastalarda) nedeniyle atlanması veya hastanın hastaneye ulaşamaması gibi nedenlerle tüm hastalara uygulanamamaktadır (4). KAH tanısında koroner anjiyografi altın standart görüntüleme yöntemi olsa da revaskülarizasyon kararının doğru verilmesi amacıyla bazı durumlarda ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (4,5).

Akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası gelişen duvar hareket bozukluğunun nedeni her zaman geri dönüşsüz bir hasara bağlı değildir. Bu nedenle koroner kan akımı tekrar sağlandıktan sonra miyokardın kasılma rezervinin korunduğu, hiberne (uykuda) ve stunning (sersemlemiş) miyokardın tespiti çok önemlidir ve koroner anjiyografi ile belirlenememektedir (5,6). Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), pozitron emisyon tomografisi (PET), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG), kontrast ekokardiyografi (KE) ve stres ekokardiyografi (SE) miyokardın canlılığının araştırılmasında kullanılan yöntemlerdir. Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) kolay, tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle çoğu merkezde tercih edilen bir yöntemdir. Fakat bazı hastalarda akustik pencerenin yetersiz olması veya görüntülerin yorumlanmasının operatöre çok bağımlı olması nedeniyle duyarlılığı nükleer testlerden daha düşüktür (7). Bu nedenle DSE'nin güvenilirliğini artıracak yeni

yöntemler araştırılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ile bakılan longitudinal strain hızının, KAH'ın tespitinde DSE'nin duyarlılığını ve özgülüğünü artırdığı tespit edilmiştir (8-10).

Speckle tracking ekokardiyografi (STE), DDE'ye benzer şekilde strain ve strain hızı gibi miyokardiyal hız ve deformasyonların ölçülebildiği yeni bir tekniktir. STE ile kalbin global ve bölgesel fonksiyonları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir. Doku deformasyonlarının 2 boyutlu olması, daha düşük frame hızlarına ihtiyaç duyması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve geliş açısından bağımsız olması gibi nedenlerle DDE'ye üstün bir yöntemdir (11).

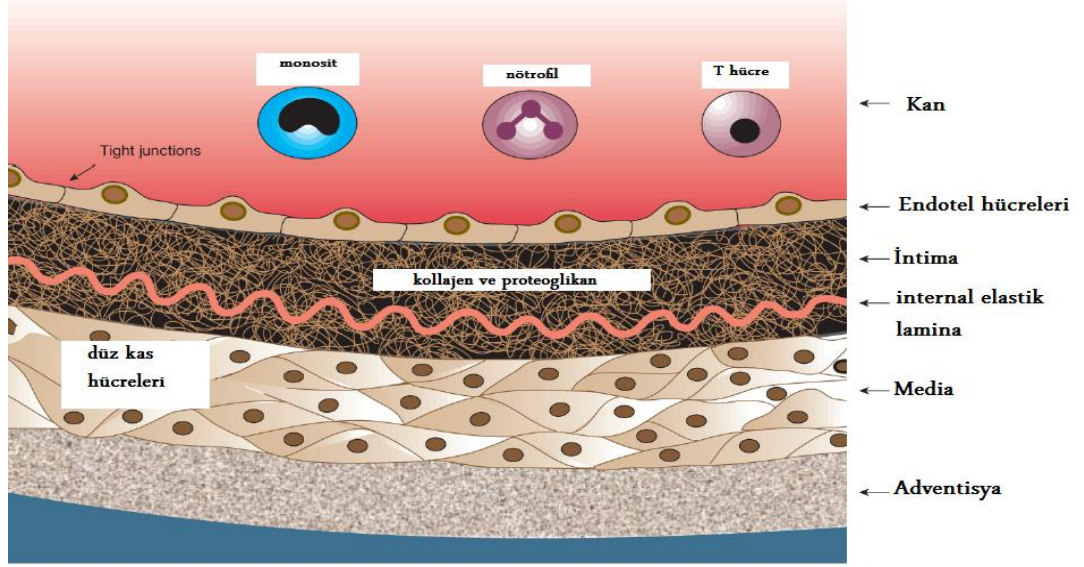
Çalışmamızda DSE ile canlılık araştırması yapılan hastalarda, ek olarak STE yapmanın DSE'nin güvenilirliğini artırıp artırmayacağını ve STE parametrelerinin SV işlevsel düzelmesinin öngördürücüsü olup olamayacağını saptamak amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI

2.1.1 Koroner anatomi ve dolaşım

Koroner arterler aort kapağın hemen üzerindeki sinüslerden köken alıp, kendilerine ait sulkuslar içinde epikardiyal yüzeyde seyretmektedirler. Aortun yaprakçıkları, isimlerini koroner arterler ile ilişkilerine göre alırlar. Sol koroner arter (LCA) sol koroner yaprakçık üzerinden, sağ koroner arter (RCA) sağ koroner yaprakçık üzerinden çıkmaktadır. Üçüncü yaprakçık arkada yerleşmiştir ve nonkoroner yaprakçık adını alır (12). Valsalva sinüsleri aortik duvarda bir kese şeklinde uzanım gösterirler ve koroner ostiyumların yaprakçıklarla kapanmasını engelleyerek ve kanı havuzlaştırarak koroner kan akımını artırırılar. Koroner arterler orta büyüklükteki müsküler yapıda arterlerdir ve farklı kalınlıkta üç tabakadan oluşmaktadırlar (Şekil 1). İntima tabakası (tunika intima) damarın en iç tabakasıdır ve intimanın lümenal yüzeyinde, tek katlı, trombüse dirençli, yarı geçirgen, bariyer görevi gören endotel tabakası vardır. Vazodilatasyon, vazokonstriksiyon ve daha birçok yapısal değişikliği sağlayan faktörleri salgılaması nedeniyle, endotelial damar fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli görevlere sahiptir. Mediya tabakası (tunika mediya) intima tabakasının altındadır ve damarın en kalın katmanıdır. Bağ dokusu ile çevrili, spiral yapılı, çok sayıda düz kas hücre tabakalarından oluşmaktadır. Mediya tabakası arterlerde tonusu sağlar ve koroner arterlerde lümenin genişliği, mediyadaki düz kas hücrelerinin kasılma derecesiyle düzenlenmektedir. Adventisya tabakası (tunika adventisya) en dış tabakadır ve kollajen lif bantları, elastik lifler, çok sayıda fibroblastlar ve az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Sinir lifleri ve lenf damarları da bu tabaka içinde dağılmışlardır (5,12-14).



Şekil 1. Normal koroner arter yapısı (14)

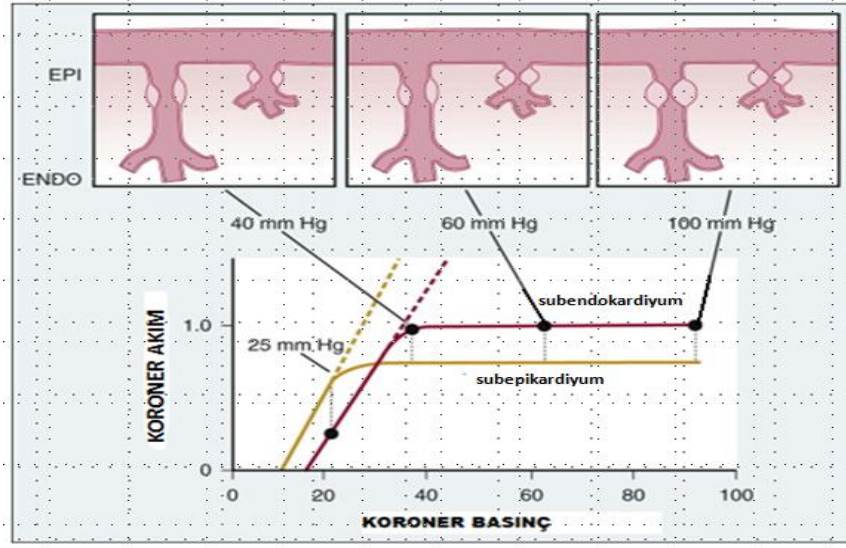
LCA'nın aort kökünden çıktıktan sonraki 2 cm'lik kısmı sol ana koroner arter (LMCA) olarak isimlendirilir. LCA daha sonra sol ön inen dal (LAD) ve sol sirkumfleks (LCX) olmak üzere iki büyük dala ayrılır. LAD anterior interventriküler olukta kalbin apeksine kadar uzanır, sol ventrikül (SV) ön duvarını, interventriküler septumun bazal yarısını, SV'ün apeksini ve anterolateral papiller kası besler. LCX, LMCA'dan ayrıldıktan sonra arkaya döner ve atriyoventriküler oluktan kalbin sol lateral duvarına doğru ilerler. LCX sol ventrikülün lateral duvarı ile arka duvarın bir kısmını ve sol atriyumu besler. RCA sağ koroner Valsalva sinüsünden çıkar ve sağ atriyoventriküler oluk çevresinden SV arka duvarına doğru seyrederek RCA sağ ventrikül (RV), sol ventrikülün arka yüzü ile atriyoventriküler düğüm ve his demetini besler (5,12,13).

Miyokardın venöz kan akımının önemli kısmı, arterler ile yan yana epikardiyal olarak seyreden koroner sinüsün büyük, orta ve küçük çaplı dallarıyla sağlanır. Koroner sinüs kalbin kruksundan başlar ve miyokardın venöz kanını triküspit kapağın yanından sağ atriyuma boşaltır (12,13).

Koroner kan akımında kardiyak siklus boyunca fazik değişiklikler mevcuttur. Sistolik kasılmaların miyokardiyal doku basıncını artırması ve sistolik bası (kompresyon) nedeniyle miyokard içi mikrodamarların çaplarının azalması, sistolde

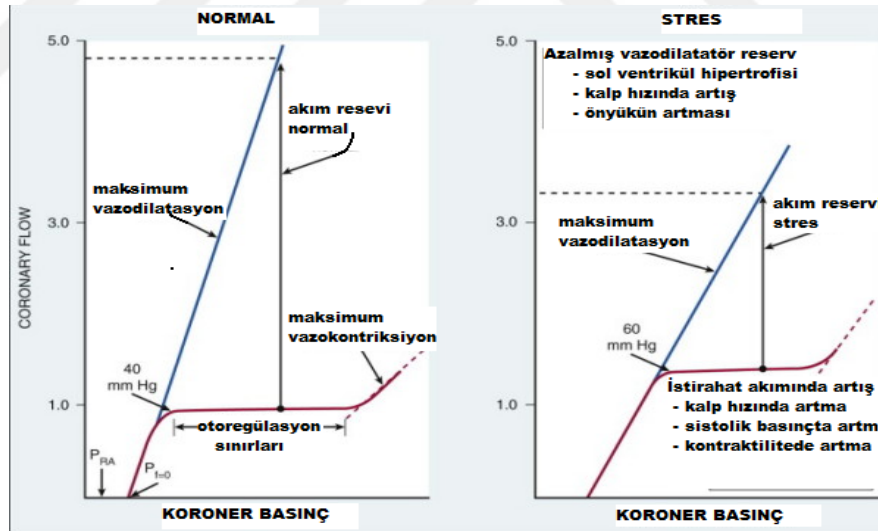
koroner akımın azalmasına neden olur. Diyastol sırasında ise kalp kası tamamen gevşediği için koroner kan akımı artar. RV'ün koroner kapiller damarlarında da kan akımı kardiyak siklus boyunca fazik değişimlere uğrasa da, RV miyokardının kontraksiyon gücü sola göre daha az olduğundan, fazik değişiklikler sola göre çok düşük düzeylerde kalmaktadır (5).

Koroner arter basıncı aortik basıncın altına düştüğünde otoregülatuar mekanizmalar sayesinde koroner kan akımı geniş bir aralıkta sabit kalır. Yani normal otoregülatuar sınırlar içerisinde koroner akımı perfüzyon basıncından bağımsızdır. Fakat ortalama koroner arter basıncı otoregülasyonun alt sınırının ötesinde düşerse, koroner akım basınç bağımlı hale gelir ve subendokardiyal bölgede iskemi oluşur. Otoregülasyonun alt sınırı ise subendokardiyum için ortalama 40 mmHg, subepikardiyum için ortalama 25 mmHg (Şekil 2) ve üst sınırı ortalama 130 mmHg'dir. Ortalama koroner içi basıncın bu derecede düşmesine rağmen koroner akımın sabit kalmasını sağlayarak miyokardı iskemiden koruyan temel otoregülatuar mekanizma, koroner rezistans arterlerin vazodilatasyon yeteneğidir. Epikardiyal koroner arterler ve prearteriyoler damarlar, koroner kan akımına anlamlı bir rezistans oluşturmazlar. İstirahat koroner kan akımı normal hemodinamik koşullarda 0,7-1 ml/dk/gr olup, farmakolojik vazodilatatör uyarılar (adenozin, papaverin) bu miktarı rezistans damarların/prearteriyoler sfinkterlerin relaksasyonu yoluyla beş katına kadar artırabilirler. Yani, koroner rezistans damarlar vazodilatasyon kabiliyeti ile koroner kan akımının normal hemodinamik koşullar altında 3-5 katına çıkmasını sağlayabilirler. Bu durum, akımın farmakolojik vazodilatatör uyarılar ile normal istirahat değerlerinin üzerine çıkarılması, koroner rezerv kavramının temelini oluşturur. Düşük perfüzyon basıncı durumunda özellikle rezistans damarlar ve prearteriyoler seviyede bulunan sfinkterler maksimum seviyede genişleyerek koroner kan akımını fizyolojik sınırlar içerisinde tutmaya çalışır. Fakat perfüzyon basıncı 40 mmHg'nin altına düşerse zaten maksimal dilatasyon durumunda olan rezistans damarlar daha fazla kompensasyon gösteremeyeceklerinden koroner akım süratle ve lineer olarak düşer (Şekil 3). Yani, maksimum genişlemiş kalpte koroner kan akımı, koroner perfüzyon basıncına bağımlı hale gelmektedir (5).



Şekil 2. Koroner otonöregülasyonda transmural varyasyonlar (5)

Subepikardiyuma göre subendokardiyum iskekiye daha duyarlıdır. Subendokardda otonöregülasyon daha yüksek basınçta sona erir (40 –25 mmHg). Bunun nedeni subendokardın istirahat kan akımı ve oksijen ihtiyacının daha fazla olması ve sistolik sıkıştırma etkisine daha duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü subendokardiyal kan akımı sadece diyastolde olur.



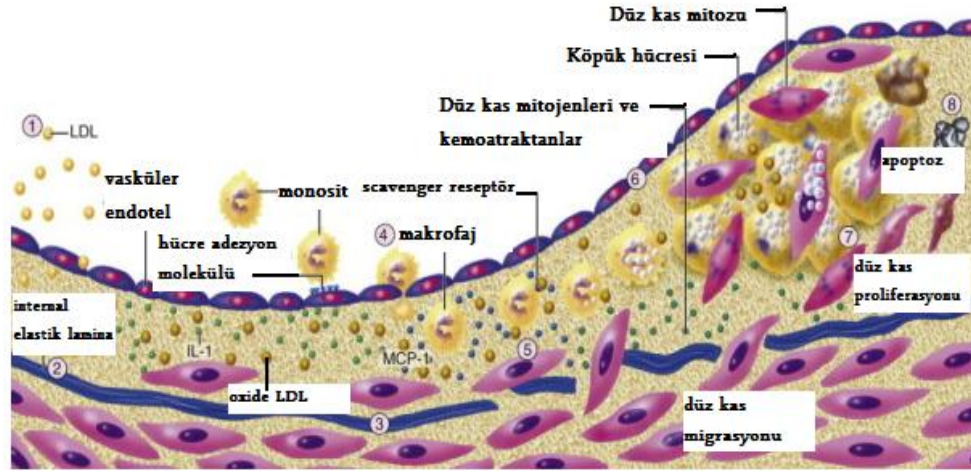
Şekil 3. Normal ve metabolik stres durumlarında otonöregülasyon ilişkileri (5)

Normal bir kalp (sol panel) çok geniş bir kan basıncı aralığında koroner kan akımını sabit tutar. Otonöregülasyon kan basıncı aralığının alt sınırına (yaklaşık 40 mmHg) ulaştığında subendokardiyal damarlar maksimal düzeyde genişlemiştir ve iskekiye gelişmeye başlar. Kan basıncı normal olan bir kişide ihtiyaç halinde vazodilatasyon artırılarak koroner kan akımı istirahat kapasitesinin 4-5 katına çıkartılabilir. Taşikardi gibi bir stres durumunda (sağ panel) diyastolik perfüzyon için gerekli zaman ve maksimum vazodilatasyon azalır. Ayrıca artmış oksijen ihtiyacı ve azalmış arteriyel oksijen miktarı istirahat akımını artırır. Tüm bu değişiklikler koroner akım rezervini (maksimum vazodilatasyon akım / istirahat akımı) azaltır ve daha yüksek koroner basınçlarda da iskekiye gelişir.

2.1.2 Ateroskleroz

Tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan KAH'ın temelinde ateroskleroz yer almaktadır. Ateroskleroz çoğunlukla lipit depolanmasına bağlı olarak orta ve büyük boy arterlerde meydana gelen inflamatuvar, fibroproliferatif, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır (4). Bilinen risk faktörlerinin varlığında, işlevi daha kolay bozulan endotelden ateroskleroza engel olabilen maddelerin salgılanması azalırken, ateroskleroza tetikleyen ve pıhtılaşmaya eğilimi artıran maddelerin üretimi artar (15). Uzun süre kardiyovasküler risk faktörlerine maruz kalan ilk organ endoteldir (16,17). Sonrasında endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlamakta, okside LDL ile yüklü monositlerin diapedez yoluyla subendotelyal bölgeye geçmesi ile intima altındaki alanda biriken lipit yüklü makrofajlar, inflamatuvar yanıtın daha da artmasına neden olmaktadır (18,19). Bu dönemde endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bir yandan bölgeye makrofaj yığılmasını artırırken, diğer yandan T lenfositler hem inflamatuvar cevabı artırmakta, hem de makrofajları aktive ederek kollajen, metalloproteinaz ve sitokin salınımına yol açmaktadır (21,22). İntima tabakası altında biriken düz kas hücreleri ise ekstrasellüler matriks yapımına katkıda bulunarak plağın güçlenmesini sağlamaktadır (Şekil 4).

Plak büyümesi önce dışa doğrudur ve “pozitif yeniden şekillenme” olarak tanımlanmaktadır, sonra içe doğru büyüyerek “negatif yeniden şekillenme” olarak adlandırılan ve damar lümeninde daralmanın olduğu süreci başlatmaktadır (22). Aterosklerotik plak esas olarak lipit çekirdek ve etrafındaki fibröz kılıftan oluşmaktadır. Hücre dışı lipit ve nekrotik hücre artıklarından zengin olan çekirdeğinin lipit içeriği % 40'dan fazla ise yırtılmaya aday olduğu bildirilmiştir (23). Düz kas hücre miktarının azalması, plak içine kanama, lipitten zengin bir içerik ve ince fibröz kılıf hassas plağın özellikleridir. Plağın yırtılmaya olan eğilimini belirlemede lipit içeriğinin yanında, fibröz kılıfın özellikleri de önemli rol oynamaktadır. Fibröz çatının kalınlığı, hücre içeriği ve matriks yapısı stabilitesini belirleyen önemli özellikleridir (24).

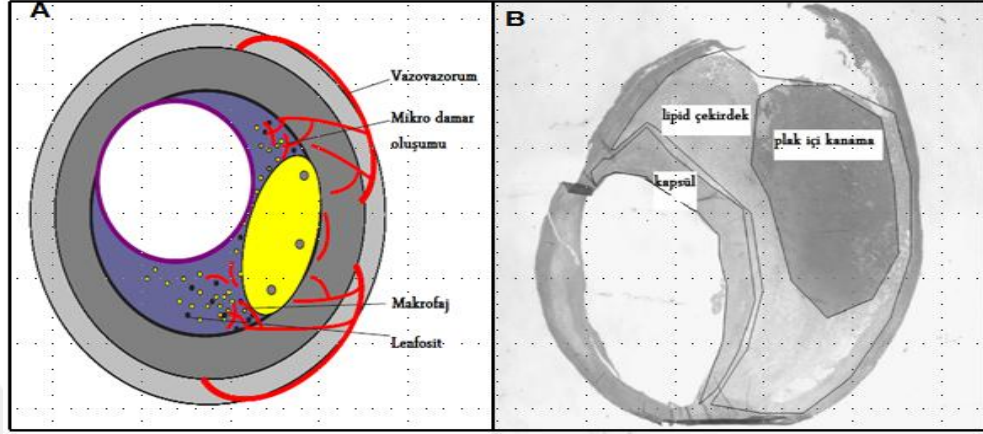


Şekil 4. Aterosklerotik plak gelişim süreci (15)

1, İntimada lipoprotein taneciklerinin birikmesi ve modifikasyonu. Modifikasyon, oksidasyon ve glikolizasyonu içerir. 2, Oksidatif stres lokal sitokin salınımını tetikler. 3, Tetiklenen sitokinler adhezyon moleküllerini ve kemoatraktan salınımını artırır. Bu moleküller sayesinde lökositler endotel hücrelerine tutunur ve intimaya doğru göçe yönlendirilir. 4, İntimaya giren kan monositleri makrofaj koloni stimulan faktör gibi uyarılara maruz kalarak scavenger reseptör ekspresyonunu artırır. 5, Scavenger reseptörleri modifiye edilmiş lipoprotein moleküllerinin hücre içine alınmasına aracılık eder ve köpük hücre gelişimine katkıda bulunur. Makrofaj köpük hücreleri hipoklorik asit, superoksit anyonu (O_2^-), ve matriks metalloproteinaz gibi sitokin ve mediyatörlerin kaynağıdır. 6, Düz kas hücreleri (DKH) mediyadan intimaya göç eder. 7, DKH'leri bölünür ve büyüyen aterosklerotik plakta ekstrasellüler matriks birikimine katılır. Bu safhada yağlı çizgilenme fibrofatty lezyona dönüşür. 8, Sonraki aşamalarda kalsifikasyonlar oluşur, fibrozis devam eder ve DKH apoptozu görülür.

Fibröz çatının ince ve dayanıksız olduğu omuz bölgesinin incilmesi, plak yırtılması ve akut koroner sendromla sonuçlanan süreci başlatabilmektedir. İnflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli mediyatörler, plazminojen ve matriks metalloproteinazları (MMP) fibröz çatıyı zayıflatarak yırtılmasına zemin hazırlamaktadır (25). İnflamasyon, plağı hassas hale getirirken tromboz riskini de artırmakta, oluşan trombositlerden salınan PDGF, TGF-B gibi mediyatörler de inflamasyon artışına neden olan döngüye katkıda bulunmaktadır. Plağın büyümesiyle koroner damar lümeni ile aterosklerotik plak arasındaki mesafe artmakta, böylece plağın kanlanması bozulup meydana gelerek hipoksi oluşmaktadır (21,26). Aterom plağındaki hipoksi frajil hücrelerden oluşan ve yırtılmaya meyilli yeniden damarlanma oluşumuna yol açmaktadır (27). Bu yeni oluşan damarların %95' ten fazlası vazovazorumdan köken almaktadır (28). Yeniden damarlanmanın bu kararsız yapısı plak içine kanamaya yol açıp, kan ve demir birikimine yol açarak plağın kararsız hale dönüşmesinde rol oynamaktadır (Şekil 5) (29,30). Ancak aterosklerotik

sürecin sonucunda gelişen akut koroner sendromlar plak progresyonu sonucunda oluşan damar lümenindeki daralmadan çok, kritik olmayan plakların yırtılması sonucu, üzerinde oluşan trombüs nedeniyle gerçekleşmektedir (31).



Şekil 5. Komplike plakta yeniden damarlanma ve plak içine kanama (25)

A, Komplike plakta vazovazorumdan (95%) köken alan yeni damarlanma. **B**, Komplike plağın hemotoksilen eosin boyama ile gösterimi (ince fibröz kapsül, büyük lipid çekirdek ve plak içi kanama)

2.1.3 ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü

2.1.3.1 Patogenez

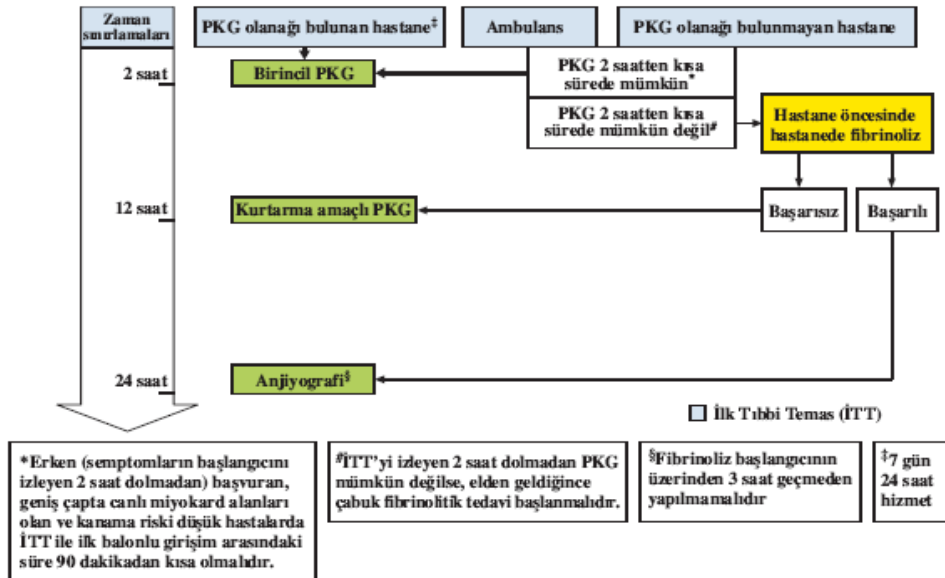
STMI devam eden göğüs ağrısı ve persistan ST segment yükselmesi veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu olan akut koroner sendromlu hastaları içermektedir. Erken dönemde yüksek mortaliteye sahip acil medikal bir durumdur ve çoğunlukla Q-dalgalı MI ile sonuçlanır. Son 20 yılda medikal tedavideki ve PKG'lerdeki gelişmeler ile STMI'li hastaların prognozu oldukça iyileşmiştir (4,32). Persistan ST segment yükselmesi, genellikle koroner arterlerin birinin tıkanması sonucu gelişir. Koroner tıkanma ve koroner kan akımındaki azalma genellikle aterosklerotik bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu tıkayıcı trombüs oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. İnfarktüsle ilişkili trombüslerin dörtte üçünün, yalnızca hafif ya da orta şiddette darlığa neden olan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter ağacının anjiyografik

ölçütlere göre normal sayılan bölümlerinde bile önemli boyutlarda ateroskleroz saptanmaktadır. Özellikle, dışı doğru önemli boyutlarda yeniden biçimlenme ya da 'kompansatuar genişleme' bulunan plaklarda lümeneye taşmayan, ince fibröz başlıklar ve geniş lipit havuzları bulunabilir. Bununla birlikte, hafif darlıklar kadar, şiddetli darlıklarda da infarktüse yol açan plaklar gelişebilmektedir. Genellikle plak rüptürü ile bunun klinik sonuçları arasında (2 haftaya kadar süren) bir zaman aralığı vardır (15,33). Enflamasyon, plak dengesizliğinde, buna bağlı olarak da akut koroner sendromların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 gibi enflamatuar belirteçlerin dolaşımdaki düzeyleri ile akut koroner sendromun klinik seyri ve sonlanımı arasında ilişki vardır. STEMI'nin sirkadyen değişkenlik göstermesi ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülmesi, β -adrenerjik uyarı (vasküler tonus ve kan basıncı artışı), kanda hiperkoagülabilitate ve trombosit hiperreaktivitesinin ortak etkisiyle açıklanabilir (4,7,34). Fiziksel ve duygusal stres gibi sempatik uyarı ve vazokonstriksiyonun artışı ile bağlantılı aktiviteler de plak yırtılmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir. Koroner arterde tam tıkanmaya bağlı miyokard nekrozu 15–30 dakika süren şiddetli iskeminin (ileriye doğru ya da kollateral akışı olmaması) ardından gelişmeye başlar ve zamana bağlı bir biçimde endokarddan subepikarda doğru ilerler. Kollaterallerin devreye girmesi de dahil olmak üzere reperfüzyon gerçekleşirse, risk altındaki miyokarda nekroz gelişmesi önlenir ve kritik düzeyin altında olsa bile kan akışının devam etmesi durumunda miyokardın kurtarılması için gerekli pencere dönemi uzayabilir. Plak yırtılmasına karşı trombotik yanıt dinamikdir. Çoğu zaman vazospazmla bağlantılı olan tromboz ve pıhtı erimesi eşzamanlı gerçekleşir ve kan akımında aralıklı tıkanmalara ve distal embolizasyona neden olabilir. Yaşlanan bir plağın tam iyileşmemesi (eksik reendotelizasyon) ve trombüs oluşumu ani tıkaçıcı koroner tromboz oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Birincil PKG uygulanan hastaların yaklaşık %25–30'unda ilk anjiyografide infarkt ile ilişkili arterin açık olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, anjiyografi öncesinde kendiliğinden endojen lizis gerçekleştiği varsayılmaktadır. Süregiden bir koroner trombüsün seyrinde hem trombositler, hem de fibrin rol oynamaktadır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu damar yüzeyinde trombüs oluşumunu başlatır; erken ve kırılğan trombosit trombüsünün daha sonra stabilize olmasında ise fibrinin rolü önemlidir (4,33,35).

2.1.3.2 Tanı ve tedavi

Kardiyak kökenli olduğundan şüphe edilen göğüs ağrısı olan her hastaya görüldüğü ilk 5 dakika içinde bir EKG çekilmeli ve reperfüzyon tedavisine uygunluk açısından hızlıca değerlendirilmelidir. STMI tanısı için EKG’de iki veya daha fazla derivasyonlarda 1 mm veya daha fazla ST segment elevasyonu veya yeni gelişmiş sol dal bloğu olması gerekir (34). Bununla birlikte, ilk saatlerde EKG kesin sonuç vermeyebilir, EKG yinelenmeli ve mümkünse son alınan EKG öncekilerle karşılaştırılmalıdır. Bazı olgularda V7–V8 ya da V4R derivasyonlarında ek kayıtlar tanıya yararlı olabilir (sırasıyla, gerçek posterior infarktüs ya da RV infarktüsü). Yaşamı tehdit edici nitelikte aritmileri saptamak için, bütün hastalarda mümkün olduğunca hızlı monitörlü EKG izlemi başlatılmalıdır. Yavaş ya da tereddütlü ilerleyen miyokard infarktüsü bulunan hastalarda, gelişme halindeki infarktüsü saptamak için seri halinde EKG kayıtları yapılmalıdır. Akut evrede serumda nekroz belirteçlerini araştırmak için rutin olarak kan örnekleri alınmalıdır, ancak reperfüzyon tedavisinin başlatılması için bu sonuçlar beklenmemelidir. İki boyutlu ekokardiyografi akut göğüs ağrısı bulunan hastaların sınıflandırılmasında yararlı bir hasta başı tekniği olmaya başlamıştır (4). Nekrozdaki çok önce, koroner tıkanmayı izleyen saniyeler içinde bölgesel duvar hareketi anormallikleri gelişmektedir. Bununla birlikte, duvar hareketi anormallikleri STMI’ye özgü değildir ve iskemiye ya da eski bir infarktüse de bağlı olabilir (4). İki boyutlu ekokardiyografi ise özellikle STMI tanısının kesin olmadığı ve akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon ya da pulmoner emboli gibi diğer göğüs ağrısı nedenlerinin değerlendirildiği durumlarda, ne kadar süredir olduğu bilinmeyen sol dal bloğu değerlendirmesinde duvar hareketi bozukluğu olmaması durumunda devam eden belirtilerin akut miyokard infarktüsüne bağlı olmadığını göstermek açısından faydalıdır (34). Ekokardiyografi yapılması, tedavinin başlatılmasında gecikmeye neden olmamalıdır (4). Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STMI tablosuyla başvuran ve ısrarcı ST segment yükselmesi ya da yeni gelişen ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalara erken evrede mekanik (PKG) ya da farmakolojik reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. STMI’yi izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve

farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan ‘kurtarıcı PKG’. Eğer hasta PKG imkanı olan bir hastanede ise vakit kaybedilmeden kateter laboratuvarına alınmalıdır (Şekil 6). Hasta ambulansla veya PKG imkanı olmayan bir merkezde ise öncelikli olarak ilk tıbbi temastan itibaren 120 dakika (ideali < 90 dakika) içinde PKG yapabilecek bir merkez varsa, sevk edilmeli; yoksa vakit kaybedilmeden fibrinolitik tedavi uygulanmalıdır. Fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon varlığında ise hasta PKG imkanı olan merkeze yönlendirilmelidir (Tablo 1). Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, eğer hastada iskemi semptom ve bulguları devam ediyorsa kurtarıcı PKG düşünülmelidir. Semptomların ne zaman başladığı genellikle tam olarak bilinmediği için, hastaya göre semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş olsa bile, halen devam etmekte olan iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtlar varsa reperfüzyon tedavisi (birincil PKG) üzerinde durulması gerektiğine ilişkin genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Halen süren iskemiye işaret eden klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıt bulunmaması durumunda, PKG’in semptomların başlamasının üzerinden 12 saatten daha uzun bir süre geçmiş hastalarda da yararlı olup olmadığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (4).



Şekil 6. Reperfüzyon stratejileri (4)

Kalın ok öncelikle tercih edilen stratejiyi göstermektedir.

Tablo 1. Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları (4)

Mutlak kontrendikasyonlar <ul style="list-style-type: none">➤ Herhangi bir zamanda geçirilmiş kanamalı inme ya da kökeni bilinmeyen inme➤ Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme➤ Merkezi sinir sistemi travması ya da neoplazisi➤ Yakın zamanda geçirilmiş majör travma/cerrahi girişim/kafa travması (son 3 hafta içinde)➤ Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama➤ Bilinen kanama bozukluğu➤ Aort diseksiyonu➤ Kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)
Göreceli kontrendikasyonlar <ul style="list-style-type: none">➤ Son altı ay içinde geçirilmiş geçici iskemik atak➤ Oral antikoagülan tedavisi➤ Gebelik ya da son 1 hafta içinde doğum➤ Tedaviye yanıt vermeyen hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg)➤ İlerlemiş karaciğer hastalığı➤ Enfektif endokardit➤ Resüsitasyona yanıt alınamaması

2.1.4 Miyokardiyal iskemi

Akut koroner tromboz nedeniyle koroner kan akımının aniden kesilmesi neticesinde kolleteral dolaşımı iyi olmayan miyokard bölgelerinde oksijen sunumu bozulur. Enerji üretimi aerobik solunumdan anaerobik solunuma kayar. Dokuda laktat birikir ve ATP (adenozin trifosfat) düzeyleri hızla düşer. Eğer iskemi devam ederse asidoz derinleşir ve hücre dışına hızlı potasyum çıkışı olur. Kolleteral dolaşım yokluğunda koroner tıkanıklık 20 dakikayı aşarsa geri dönüşsüz miyokard hasarı oluşmaya başlar. ATP düzeyleri hücre membranının devamlılığının sağlanması için gerekli limitin altına inerse hücre bütünlüğü bozulur ve miyosit ölür (35). Geri dönüşsüz hasar subendokardan başlar ve dalga şeklinde subepikarda doğru yayılır. Altmış dakika sonra subendokarda, 3 saatin sonunda subepikardiyal kenar haricindeki tüm miyokard duvarında geri dönüşsüz hasar tamamlanır. Taşikardi gibi oksijen tüketimini artıran ve anemi ve hipotansiyon gibi oksijen sunumunu azaltan durumlar miyokardiyal hasarı hızlandırır. Eğer miyokardiyal iskemi daha az şiddetli

ise, hipertrofi yoksa, kolletral dolaşım kısmen de olsa varsa, sempatik aktivite artmamışsa, miyokard daha uzun süre canlı kalabilir (35-37). Canlı miyokard klinikte fonksiyonu azalmış ancak revaskülarizasyon sonrasında fonksiyonu düzelecek miyokard dokusunu ifade etmektedir. Revaskülarizasyon yöntemleri yüksek maliyetli ve bazı hastalar için riskli girişimler olabilmektedir. Bu nedenle revaskülarizasyon düşünülen hastalarda girişim öncesinde canlı miyokardın gösterilmesi gerekmektedir. Canlı miyokard kavramı içinde “stunned” (sersemlemiş) ve hibernating (kış uykusuna yatmış) miyokard girer (5,35-37).

2.1.4.1 İskemik preconditioning ve postconditioning

Tekrarlayan kısa süreli koroner tıkanmaların, daha uzun sürecek bir iskemik periyotta miyokardiyal hasarı azaltması, iskemik önkoşullanma (iskemik preconditioning) olarak bilinir ve iskemiye takiben gelişen miyokard nekrozuna karşı en güçlü endojen koruma mekanizmasıdır. Miyokardın iskemik önkoşullanması ilk defa 1986 yılında Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (38,39). Bu araştırmacılar miyokardın 40 dakikalık koroner tıkanma öncesinde her biri 5'er dakikalık reperfüzyonlarla ayrılmış koroner tıkanmalarla karşı karşıya bırakıldığında nekroz gelişiminin %75 civarında azaldığını göstermişlerdir. Önceki iskeminin bu güçlü koruyucu etkisi, miyokardın iskemiye cevabında temel bir değişikliği düşündüren koroner kollateral kan akımı değişiklikleri ile açıklanamamıştır. İskeminin indüklediği adenosin A1 reseptörlerinin aktivasyonu; protein kinaz C uyarılması, ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması ve stres proteinlerinin sentezi olası mekanizmalar olarak gözükmemektedir (5,38). Ayrıca miyokardın başka bir koruyucu mekanizması da “iskemik postconditioning”dir. Bu fenomen de uzun iskemik periyot sonrası reperfüzyon hasarını azalmak için reperfüzyon sonrası miyokardın aralıklı iskemi atakları oluşturmasıdır (5).

2.1.4.2 Miyokardiyal stunning

Miyokardiyal sersemleme (stunning), uzun süren iskeminin ardından reperfüzyon sonrası koroner kan akımının normal veya normale yakın düzelmesine ve geri dönüşsüz hasarın olmamasına karşın, mekanik fonksiyon bozukluğunun devam etmesidir (40). İlk defa Heyndrickx ve arkadaşları 15 dakikalık koroner tıkanma sonrası iskeminin düzelmesine ve nekroz olmamasına rağmen bölgesel miyokard fonksiyonlarının 6 saate kadar baskılandığını göstermişlerdir (40,41). “Stunning” patogenezinde en çok kabul edilen 2 hipotez mevcuttur.

1. Oksiradikal hipotezi: Serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif stres
2. Kalsiyum hipotezi: Hücrel kalsiyum dengesinin bozulması

Oksiradikal hipotezi: Bu hipoteze göre miyokardiyal sersemleme reperfüzyon hasarının bir formudur. Kısa süreli oksijen eksikliği sonrası yeniden oksijenizasyon sağlandığında oluşan serbest oksijen radikalleri sarkolemanın kalsiyum transportu ve kalsiyumla uyarılan ATPaz aktivitesine engel olurlar. Sonuçta transsarkolemmal kalsiyum akışı ve hücrel kalsiyum artar. Miyositlerde kalsiyum iyonlarının birikmesi kontraktıl fonksiyonların bozulmasına neden olur (42).

Kalsiyum hipotezi: Bu hipoteze göre miyoflamanların kalsiyuma cevabının azalması ve kalsiyumun aşırı birikimi miyokardiyal sersemlemeye neden olmaktadır (42,43).

2.1.4.3 Miyokardiyal hibernasyon

Hibernasyon uzun süreli iskemiye bağlı, miyokardiyal canlılığın korunduğu uzamış sol ventrikül işlevsel bozukluğudur (44). Miyokardiyal sersemlemenin tekrarlayıcı epizodları “miyokardiyal hibernasyon” olarak adlandırılan klinik durumu ortaya çıkarmaktadır. Bu durum başlangıçta, kronik sersemleme olarak düşünülmüştür. Deneysel çalışmalar tekrarlayıcı, kısa iskemik atakların kontraktılıte kümülatif etkilerinin olduğunu göstermiştir (45,46). Sersemleme ve hibernasyonun ortak özelliği, sol ventrikül disfonksiyonunun her ikisinde de geri dönüşlü olmasıdır. Hibernasyonun aksine sersemlemede miyokardiyum işlevsel bozukluğun daha çok

akut fazındadır. İki arasında daha önemli fark, sersemlemede koroner kan akımı normal veya normale yakın olduğu halde miyokardiyal hibernasyonda koroner kan akımı azalmıştır (47). Klinik olarak birçok hastanın tekrarlayan iskemik atakları miyokardı geniş bir zaman aralığında deprese bir şekilde bırakabilir, böylece geri dönüşlü sol ventrikül disfonksiyonunun tekrarlayıcı stunning epizodlarına sekonder olduğu düşünülmektedir (45,46).

2.2 MİYOKARDİYAL CANLILIK

2.2.1 Miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi

STMI'nün ardından gelişen SV işlev bozukluğu nekroza, infarkt bölgesinde geriye kalan canlı miyokarda stunning olgusuna, canlı miyokarda hibernasyon olgusuna ya da bu üçünün kombinasyonuna bağlı olabilir (48). Reperfüzyon sağlandıysa, basit stunning genellikle akut iskemik atağı izleyen 2 hafta içinde düzelecektir fakat iskemik atakların sürmesi durumunda yineleyen stunning giderek hibernasyona dönüşür ve fonksiyonun geri kazanılması için revaskülarizasyon uygulanması gerekir. Bu kavramlar en çok STMI sonrasında SV işlevi ciddi ölçüde bozulan bir hastada kalp işlevini iyileştirmek için revaskülarizasyon gereksinimi tartışılırken göz önünde bulundurulmaktadır (4). Bu hastaların yeni bir kardiyak olayla karşılaşma ihtimallerinin yüksek olması ve kanlanmanın sağlanması ile mortalite ve morbiditelerinin azalması nedeniyle hastanın prognozu için oldukça önemlidir (4,5). Miyokardın canlılığı tanısal birkaç teknikte saptanabilir. Bunlar arasında en kolay erişilebilenler geleneksel MPS (talyum-201 ya da teknesyum-99m işaretli kontrast maddelerle) ya da farmakolojik stres ekokardiyografisidir (genellikle dobutamin), KMRG ve PET'e erişim olanağı daha azdır (4).

2.2.2 Miyokardiyal canlılık tetkikleri

1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
 - a) Talyum-201 görüntüleme
 - b) Teknesyum 99 görüntüleme
2. Pozitron Emisyon Tomografisi
3. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
4. Ekokardiyografik Yöntemler
 - a) Kontrast ekokardiyografi
 - b) Stres ekokardiyografi

2.2.2.1 Miyokard perfüzyon sintigrafisi

MPS miyokardiyal canlılık çalışmalarında sık kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir. Radyoaktif ajan olarak talyum-201 (Tl-201) ve teknesyum-99 sestamibi (Tc-99m) kullanılmaktadır. MPS istirahatte, egzersiz veya dobutamin stres eşliğinde veya dipiridamol, adenozin gibi maddelerle miyokard hiperemisi meydana getirilerek uygulanabilir. Miyokard kan akımının normal, azalmış veya hafif artmış (normalin 2 katından az) olduğu durumlarda miyokardın Tl-201 veya Tc-99m tutması ile kan akımı arasında korelasyon mevcuttur. Kan akımı normalin 2 katından fazla arttığında madde tutulumunda azalma olmaktadır. Miyokardın kan akımını artıran egzersiz ve farmakolojik stres uygulamalarında, stres sonrası radyofarmösetiğin miyokardda tutulumunda bölgesel farklılık ortaya çıkacak, redistribüsyonla istirahatte bu farklılık ortadan kalkacaktır. Tc-99m ile redistribüsyon olmadığından strese bağlı perfüzyon defektinin sabit veya geri dönüşlü olduğunun anlaşılması için istirahatte ayrı bir Tc-99m enjeksiyonuna ihtiyaç vardır (49).

2.2.2.1.1 Talyum - 201 görüntüleme

Tl-201 bir potasyum analogudur ve hücre içerisine, enerji gerektiren ve yalnızca canlı hücrelerde bulunan Na / K ATPaz pompası ile girebilir. Erken dönemde hücre içine alınması miyokardiyal kan akımına, geç dönemde hücre içine alınması hücre zarı bütünlüğünün korunması esasına dayanır (50). Miyosit içinde maksimum konsantrasyona 5-15 dakikada ulaşır. Miyokardiyal kapiller yataktan ilk geçişte normal akım şartlarında %85 oranında miyokardiyal ekstraksiyona uğrar ve uygulanan dozun yaklaşık %4'ü miyositler tarafından tutulur. Vücuttan esas olarak böbrekler yoluyla atılır (51). Yarı ömrü 73 saat gibi uzun bir süre olduğu için enjeksiyondan saatler sonra bile kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve miyokarda perfüze olur. Bu nedenle enjeksiyonu takip eden saatlerde miyokardiyal Tl-201 konsantrasyonu miyokardiyal kan akımından ziyade canlı miyokardın miktarına bağlıdır (52).

Tl-201'in miyokarddaki tutulumu sabit olmayıp zamanla miyokarddaki Tl-201'in bir bölümü kan havuzuna geçerken, kan havuzundaki Tl-201' de miyokard tarafından tutulur. Bu olay redistribüsyon (yeniden dağılım) olarak tanımlanır. Tl-201'in bu redistribüsyon özelliği nedeniyle egzersiz ve istirahatte ayrı Tl-201 enjeksiyonuna gerek kalmamaktadır (49). En sık kullanılan 2 protokol "stres-redistribüsyon-reenjeksiyon" ve "istirahat-redistribüsyon"dur. Stres-redistribüsyon-reenjeksiyon protokolünde görüntüler stresten hemen sonra ve stresten 3-4 saat sonra alınır. Normal koroner arterler tarafından beslenen miyokard alanları stres ve redistribüsyon görüntülerinde yüksek ve düzenli tutulum gösterirler. Tl-201 enjeksiyonundan hemen sonraki görüntülerde kan akımının az olduğu bölgelerde defekt saptanır. Zamanla izotopun redistribüsyonuyla iskemiye bağlı defektlerde düzelme olurken (reversibl defekt), miyokardiyal skar dokusuna bağlı defektlerde düzelme görülmez (sabit defekt). Sabit perfüzyon defekti skar dokusunu ya da canlı fakat perfüzyonu ileri derecede bozulmuş miyokardı temsil eder. Bu iki durumu ayırmak için 3-4. saat görüntülerinden hemen sonra ikinci doz Tl-201 enjekte (reenjeksiyon) edilir ve görüntü tekrar alınır. Yeni Tl-201 enjeksiyonundan sonraki görüntülerde veya 24 saat sonraki (%10 oranında ihtiyaç duyulabilir) görüntülerde (geç redistribüsyon) defektte düzelme görülebilir (canlı miyokard). Sabit defekt

varlığında normal bölgenin %50'sinden az defekt söz konusu ise, veya başka bir deyişle normal bölgenin %50'sinden fazla tutulum varsa canlı miyokard göstergesi olarak kabul edilir (49,50). Revaskularizasyon sonrası SV işlevlerinin düzelmesi için Tl-201'in duyarlılığı yaklaşık ortalama %83, özgülüğü %54'tür (50,53).

2.2.2.1.2 Teknesyum 99 görüntüleme

Hücre içine alınması miyokardiyal kan akımına, hücre ve mitokondri zarı bütünlüğünün korunması esasına dayanır. En çok tercih edilen Teknesyum-99 Sestamibi'dir (Tc-99m). Tc-99m yarı ömrü 6 saat olan, primer olarak mitokondride biriken sentetik lipofilik bir ajandır (54). Tc-99m hücre içine geri dönüşsüz bağlandığı için redistribüsyon görülmez, bu durum canlılık araştırılmasında bu ajanın kullanımı için bir dezavantaj oluşturmaktadır. Çalışmalarda yalnızca geri dönüşlü perfüzyon defektli segmentler canlı kabul edildiğinde istirahat - egzersiz sestamibi SPECT yönteminin Tl-201 SPECT'e göre canlı segmentleri göstermede duyarlılığı daha az bulunmuştur. Ancak sestamibi SPECT'te de hafif derecede sabit defektler canlı kabul edildiğinde yöntemin revaskularizasyon sonrası kasılmanın düzelmesini öngördürücü değeri artmaktadır. Bu şekilde değerlendirmelerin yapıldığı ve Tl-201 SPECT ile sestamibi SPECT'i karşılaştıran çalışmalarda her iki yöntemin canlılık saptanmasında benzer tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir (55,56).

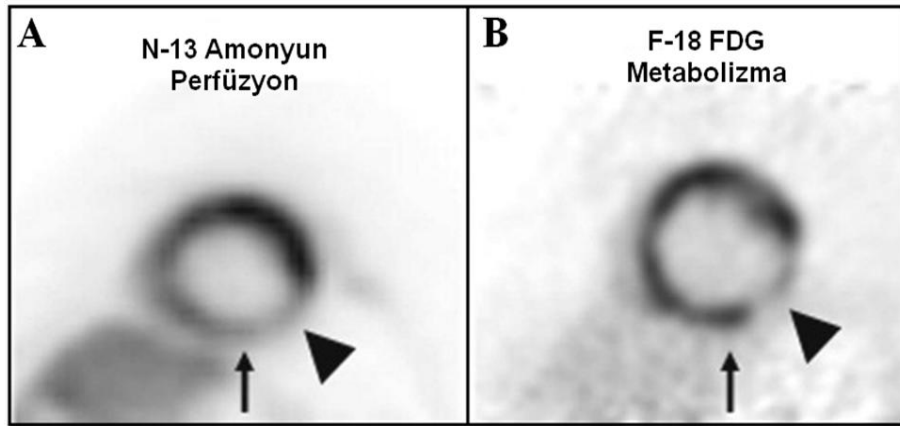
2.2.2.2 Pozitron emisyon tomografisi

Halen metabolik görüntüleyici ajan olarak F-18-fluorodeoxy-glukozun (FDG) kullanıldığı PET miyokard canlılığını göstermede altın standart olarak kabul edilmektedir (47). FDG bir glukoz analogudur ve hücre zarındaki özel taşıyıcı proteinlerle hücre içine alınır ve heksokinaz tarafından fosforile edilir. Bundan sonra FDG yakalanır fakat glukozun aksine metabolize edilmez. Hücre içinde birikimi

glukoz tüketiminin (metabolizma) göstergesidir. PET’te ayrıca miyokardiyal kan akımının göstergesi olarak ise N-13 amonyum, Oksijen-15 su, rubidyum-82 klorid kullanılabilir (57). Miyokardiyal canlılık/skar tanı kriterleri Tablo 2’de görüntüleme örneği Şekil 7’ de sunulmuştur.

Tablo 2. Pozitron emisyon tomografi görüntülemesinde farklı akım metabolizma paternleri (57)

SV işlevi	Kan akımı	Glukoz metabolizması	Tanım
Normal	Normal	Normal	Normal
Azalmış	Normal	Normal/Artmış	Sersemlemiş (Stunned)
Azalmış	Azalmış	Normal/Artmış	Hiberne
Azalmış	Azalmış	Azalmış	Skar

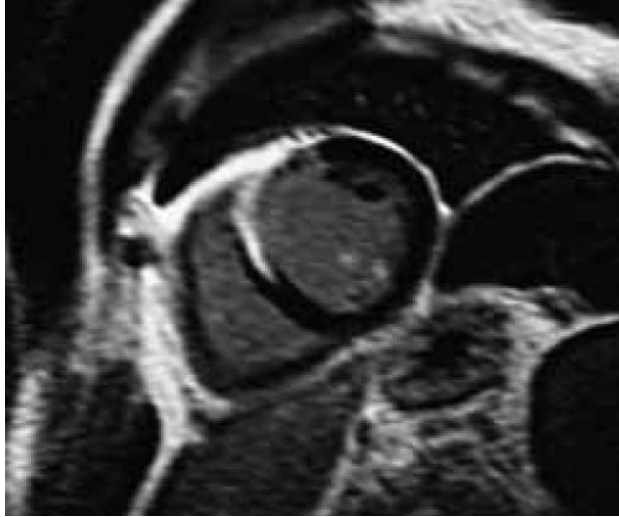


Şekil 7. Pozitron emisyon tomografisi ile canlılık değerlendirilmesi (58)

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ileri derecede bozulmuş bir hastanın PET incelemesinin mid kısa eksen görüntüsü. **A:** N-13 amonyum ile perfüzyon, **B:** F-18 FDG ile metabolizma görüntüleri. İnferolateral segmentte hem miyokard perfüzyonunun hem de metabolizmanın azalmış (**okbaşı**) olması geri dönüşsüz miyokard hasarını göstermektedir. İnferiyor segmentte miyokard perfüzyonu azaldığı halde metabolizmanın korunması (**ince ok**) canlı miyokard dokusunun olduğunu destekler.

2.2.2.3 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG) kardiyak anatomi, fonksiyon, perfüzyon ve canlılığın değerlendirilebildiği invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. İstirahat KMR (diyastol sonu duvar kalınlığı hakkında bilgi verir), dobutamin stres KMR (kardiyak rezerv hakkında bilgi verir) ve kontrast KMR (skar dokusunu gösterir) ile canlılık araştırması yapılabilir (59). Bunlardan en sık kullanılanı gadolinyum tutulumlu KMR'dir. Skar dokusunu çok net gösterdiği ve çok iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olduğu için, skar dokusunun transmural yaygınlığını gösterebilir. Gadolinyum KMR subendokardiyal skarı tanımlayabilen ve transmural skardan ayırabilen tek görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde skar dokusu kontrast tutar ve beyaz görünür (Şekil 8). Transmural kontrast tutulumu %50'den az ise miyokard canlı kabul edilir ve revaskülarizasyon sonrası ventrikül fonksiyonlarının düzeleceğini öngördürmede duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %97 ve %44'tür (60). Fonksiyonel düzelme oranları, transmural kontrast tutulumu < %25 ise %60, %26- 50 ise % 42, %51-75 ise % 10, >%75 ise %1,7' dir (61).



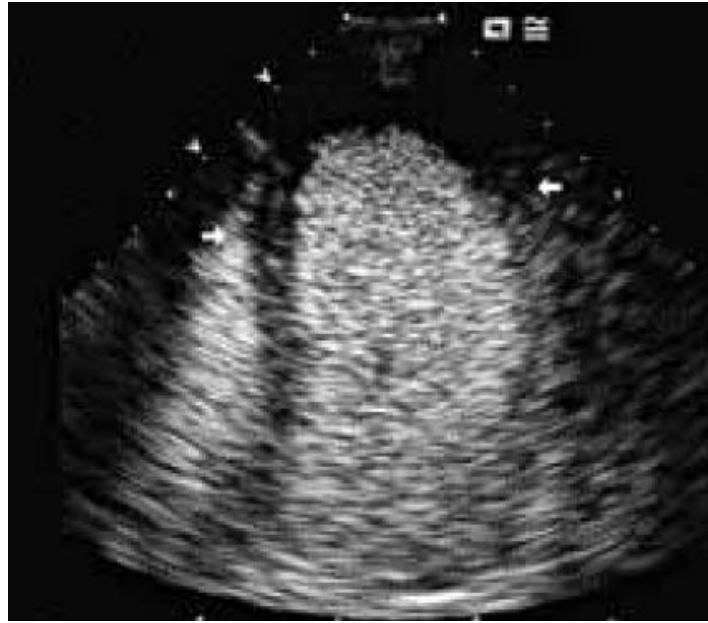
Şekil 8. Gadolinyum tutulumlu kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (50)

Anterior duvar ve septumda büyük transmural infarkt (beyaz alan).

2.2.2.4 Ekokardiyografik yöntemler

2.2.2.4.1 Kontrast ekokardiyografi

Sol ventrikül sınırlarının daha iyi belirlenmesi ve gerek istirahat gerekse egzersiz sırasında SV işlevlerinin daha iyi yorumlanmasına olanak sağlar. Ekokardiyografi sırasında mikrobaloncuklar kullanılır ve belirli frekanslarda yaydıkları ultrason enerjileri ile görüntü elde edilir. Mikrobaloncuklar ağırlıklı olarak intravasküler alanda kalır ve herhangi bir miyokardiyal alana geçememeleri o alanın perfüzyonun iyi olmadığını gösterir (Şekil 9) (62). Miyokarddaki mikrobaloncuk opasifikasyonu, mikrovasküler dolaşımın bütünlüğünün olduğunu ifade eder, ama bu miyokardiyal kasılmanın devamını sağlayacak yeterli miyokard dokusunun varlığını göstermez. Bu yüzden miyokard kontrast ekokardiyografi, revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmeyi öngördürmede Tl-201 görüntülemeye benzer şekilde duyarlıdır fakat dobutamin stres ekokardiyografiye göre özgüllüğü daha azdır (63).



Şekil 9. Miyokard kontrast ekokardiyografi (63)

Beyaz oklar apekte perfüzyonun olmadığı skar dokusunu göstermektedir.

2.2.2.4.2 Stres ekokardiyografi

SE koroner arter hastalığının tanısında, mevcut hastalığın derecelendirilmesinde, canlılık araştırılmasında ve non-kardiyak cerrahi öncesinde risk değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Egzersiz en çok kullanılan stres şekli olsa da dopamin, dobutamin gibi farmakolojik ajanlar ve atriyal pacing de kullanılmaktadır (64,65). Stres ekokardiyografinin canlılık araştırılan diğer yöntemlerden en önemli avantajları daha ucuz ve tekrarlanabilir olması, radyasyon içermemesi ve aynı zamanda beraberinde hastaların kardiyak patolojiler açısından çok yönlü değerlendirilebilmesidir (66).

2.3 DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI

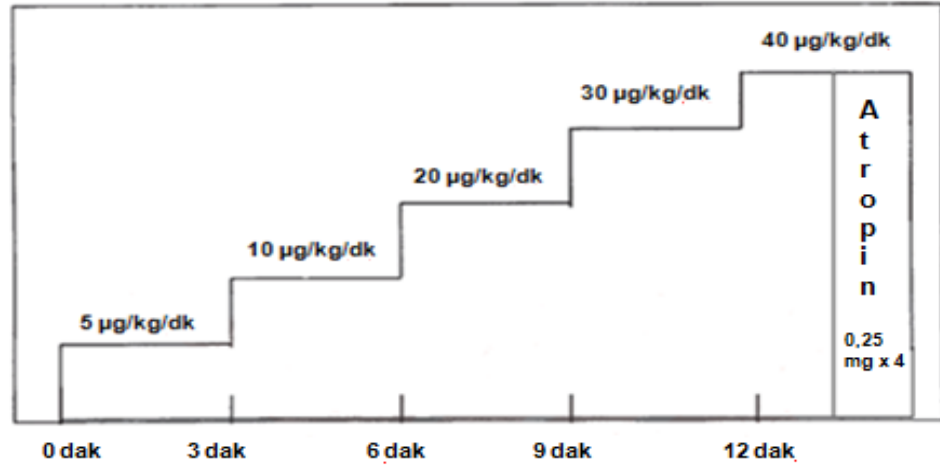
2.3.1 Dobutaminin farmakolojisi

Dobutamin Tuttle ve Mills tarafından geliştirilen, ağırlıklı olarak beta reseptör uyarımı yapan, sentetik dopamin analogudur. (67,68). Dobutamin infüzyonunda etki 2 dakika içinde başlamakta ve maksimum etki 10 dakika içinde görülmektedir. Yarı ömrü 2 dakika kadar olup, infüzyon kesildikten 10- 12 dakika kadar sonra tamamen elimine olmaktadır. Dobutamin katekol-o-metiltransferaz enzimi ile farmakolojik inaktif metabolitlerine dönüşerek, böbrekten atılır (69). Düşük dozlarda özellikle beta 1 ve beta 2 uyarımı yaptığından pozitif inotrop ve kronotropik etkisi ve vazodilatasyon ön plandadır. Bu etkiler sonucunda atım volümü, kalp hızı ve kardiyak output artar. Yüksek dozlarda ise alfa 1 aktivasyonu belirginleşir ve sonuç olarak venöz ve arteryal kasılmada artma görülür (70). Beş µg/kg/dk dozunda verildiğinde sadece inotropik etkisi görülmekteyken, 20 µg/kg/dk ve üzerindeki dozlarda kalp hızı artışına bağlı olarak miyokardın oksijen tüketimi ve kan basıncını artırmaktadır (64,70). Dobutamin infüzyonunun net hemodinamik etkisi egzersize (kardiyak output, kalp hızı ve sistolik kan basıncında artış) benzemekte ve miyokardın oksijen ihtiyacında artış olmaktadır. Ciddi darlığa neden olan bir koroner lezyon varlığında, miyokardın metabolik ihtiyacı

olan kan akımı karşılanamamakta ve bölgesel iskemi olmaktadır, stres durumunda ise iskemi daha belirgin hale gelmektedir. (71-74). Dobutaminin beklenen kardiyak etkilerinin dışında başağrısı, anksiyete, tremor, kızarıklık gibi kardiyak olmayan yan etkileri de görülebilir (69). Dobutamine bağlı hipotansiyon sistolik kan basıncının başlangıç değerinin 20 mmHg altına inmesidir. Hipotansiyon seyrek rastlanılmayan bir bulgudur ve eforlu EKG' de olduğu gibi kötü prognoz ve ciddi koroner arter hastalığı ile ilişkili bir bulgu değildir (75,76). SV fonksiyonlarında belirgin bozulma olmadan ortaya çıkan kan basıncı düşüşü için, çeşitli potansiyel mekanizmalar ortaya atılmıştır. Bunlar: ikincil vazodepresör cevap, dinamik ventrikül içi gradientin oluşması, kardiyak output artışı sağlamadaki başarısızlık, periferik beta 2 etkiye bağlı olarak sistemik vasküler dirençte düşme, sistemik vasküler dirençte düşmeye bağlı olarak sol ventriküler kavite daralmasıdır. Pek çok hastada periferik vasküler direncin azalmasına rağmen, kardiyak outputtaki artışa bağlı olarak kan basıncı artar. Kardiyak output ve periferik damar direnci arasındaki denge bozulduğunda kan basıncı düşer (75-77).

2.3.2 Dobutamin stres ekokardiyografi protokolü

Günümüzde dobutamin infüzyon protokolleri açısından laboratuvarlar arasında farklar bulunsa da 2008 yılında Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (EAE) önerdiği standard protokolde 5 µg/kg/dk dozundan başlanıp her 3 dakikada bir artırılarak sırasıyla 10, 20, 30, 40 µg/kg/dk dozuna çıkılması hedeflenmiştir. Hedef kalp hızına (yaşa göre maksimal kalp hızının % 85'i) ulaşamayan hastalarda 0.25 miligramlık bölünmüş dozlarda her 1-3 dakika içinde bir kez maksimum 1 miligram atropin yapılabilir. Ayrıca farklı prokollerde 50-60 µg/kg/dk dozlarına çıkılsa da bunların güvenilirliği ve etkinliği net değildir (66).



Şekil 10. Standard dobutamin stres ekokardiyografi protokolü (66)

Ekokardiyografide bir duvar segmentinin akinetik olması her zaman skar dokusu veya kalıcı fonksiyon bozukluğu anlamına gelmez. Hiberne veya sersemlemiş miyokard dokusunun fonksiyonları revaskülarizasyon sonrası düzelebildiğinden, skar dokusundan mutlaka ayırt edilmelidir. Canlılık değerlendirmesinde PET altın standart olmasına rağmen kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve göreceli olarak ucuz olması nedeniyle DSE sık kullanılmaktadır. İstirahat ekokardiyografisinde miyokard dokusunun normal kalınlıkta olması canlı miyokard, ince (< 6mm) ve ekodan yoğun olması skar dokusunu düşündürmektedir (78). DSE ile hem iskemi hemde canlılık araştırması yapılabilir. İstirahat duvar hareketleri normal olan bir hastanın, artan dobutamin dozları ile duvar hareketleri kötüleşiyor ise bu iskemi lehine bir bulgudur. DSE ile canlılık araştırırken dört farklı cevap görülebilir (Tablo 3).

1. Bifazik yanıt: Duvar hareketlerinin düşük doz dobutamin uygulaması (5-10 µg/kg/dk) ile düzelmesi fakat doz artırımı ile (20-30-40 µg/kg/dk) duvar hareketlerinin tekrar kötüleşmesidir. Canlı ve iskemik miyokardı ifade eder ve revaskülarizasyon sonrası SV işlevsel düzelme olasılığı en fazla olan gruptur.

2. Giderek kötüleşen yanıt: Duvar hareketlerinin düşük doz dobutamin infüzyonunda kötüleşmesi ve artan dozlarda kötüleşmenin artmasıdır. Canlı ve ciddi iskemi bulgudur. Bu grup hastalarda revaskülarizasyondan fayda görür.

3. Giderek düzelen yanıt: Duvar hareketlerinin düşük doz dobutamin ile iyileşmesi ve yüksek doza çıktığında aynı iyileşmeyi artırarak sürdürmesidir. Canlı ve iskemik

olmayan miyokardı ifade eder. Revaskularizasyon sonrası SV işlevsel düzelmesi bifazik ve giderek kötüleşen yanıt kadar iyi olmaz.

4. Sabit yanıt: Artan dobutamin dozlarında duvar hareketlerinin değişmemesidir ve skar dokusunu göstermektedir (78).

Tablo 3. Dobutamin stres ekokardiyografinin yorumlanması (78)

Bazal miyokard fonksiyonu	Düşük doz dobutamine yanıt	Yüksek doz dobutamine yanıt	Yorum	İşlevsel düzelme olasılığı
Anormal	Düzelmiş	Azalmış	Canlı ve iskemik (Hiberne)	Yüksek
Anormal	Bazalden kötü veya değişiklik yok	Bazalden veya düşük dozdan kötü	Canlı	Orta
Anormal	Düzelmiş	Düzelmiş	Canlı ve iskemik değil (Stunning)	Düşük
Anormal	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Skar	Düşük

2.3.3 İnfüzyon sonlandırma kriterleri

Tolere edilemeyen yan etkiler gelişmez ve diğer sonlanım noktaları oluşmaz ise yaşa göre tahmin edilen maksimum kalp hızının % 85' ine ulaşıncaya kadar dobutamin infüzyonuna devam edilir. Diğer sonlanım noktaları şunlardır (64):

1. Ciddi, yeni veya kötüleşen duvar hareket bozukluğu
2. Şiddetli semptomlar (dispne, bulantı, kusma, başağrısı, anksiyete, tremor)
3. Ciddi kan basıncı yükselmesi (sistolik kan basıncının 240 mmHg üzerine veya diyastolik kan basıncının 120 mmHg üzerine çıkması) veya düşmesi (hipotansiyon semptomlarının ortaya çıkması)
4. Belirgin EKG değişikliklerinin oluşması
5. Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmilerin gelişmesi

6. Protokolün tamamlanması (atropinli ya da atropinsiz maksimum 40 µg/kg/dk doza ulaşılması)

2.3.4 Test yapılacak laboratuvar

Testin yapılacağı alan yeterli genişlikte olmalı, gerekli resüsitasyon malzemeleri (oksijen, entübasyon seti, defibrilatör), dobutaminin yan etkileri ve aritmilerin acil tedavisinde kullanılacak ilaçlar (IV metoprolol, verapamil, nitrat), infüzyon pompası, otomatik veya manuel kan basıncı ölçüm cihazı, EKG kayıt cihazı test yapılacak laboratuvarda olması gereken malzemelerdir (79).

2.3.5 Elektrokardiyografik ve vital bulguların monitörizasyonu

Bazal kalp hızı, kan basıncı, 12 derivasyonlu EKG ve bazal ekokardiyografik görüntüler kaydedilmelidir. Dobutamin infüzyonu için güvenli bir IV damar yolu açılmalıdır. Tüm test boyunca EKG kaydı devam etmelidir. Kan basıncı her kademedeki ve hipotansiyon ya da hipertansiyon semptomları oluştuğunda ölçülmelidir. Hastalar infüzyon bittikten sonra en az 5 dakika veya vital bulgular normale dönünceye (kalp hızı 100 atım /dakikanın altına düşünceye ya da bazal değerden en fazla 20 atım /dakika fazla oluncaya kadar, kan basıncı bazal değere dönünceye, aritmiler sonlanıncaya kadar), semptomlar ortadan kalkıncaya, herhangi bir ekokardiyografik veya elektrokardiyografik iskemi bulgusu kayboluncaya kadar monitorize edilmelidir (77,80,81).

2.3.6 Dobutamin stres ekokardiyografinin güvenilirliği

DSE koroner arter hastalarına güvenle uygulanabilir. Büyük çalışmalar güvenilirlik konusunu özellikle ele almış, ciddi komplikasyonların çok düşük oranda izlendiğini rapor etmişlerdir. Minör komplikasyonlar yaklaşık %10 civarındadır. Çok nadir olarak alfa 1 bağımlı vazospazm sonucu oluşan akut MI' da görülebilmektedir (64). Mertes ve ark. MI geçirmiş hastaları da içeren 1118 hastada yapmış oldukları

dobutamin stres ekokardiyografide ölüm, MI veya devam eden ventriküler taşikardi rapor etmemişlerdir. Angina, hastaların %19'unda oluşmuş ve bunların %37'sinde dilaltı nitrogliserin veya IV kısa etkili beta bloker tedavisi gerekmiştir (82).

2.3.7 Dobutamin stres ekokardiyografi için kontrendikasyonlar

DSE için kontrendikasyonlar egzersiz stres testi ile benzer olup şunları içermektedir (64,68):

1. Akut koroner sendromlar (kararsız angina, akut MI)
2. Bilinen ciddi sol ana koroner arter lezyonu
3. Dekompanse kalp yetersizliği
4. Kontrolsüz taşiaritmiler
5. 200 /110 mmHg'nın üzerindeki kan basıncı
6. Semptomatik hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
7. Akut peri/miyokardit, endokardit
8. Semptomatik ileri aort darlığı (bazı özel durumlarda aort darlığının ciddiyetini belirlemek için yapılabilir)
9. Glokom veya prostat hipertrofisi olan hastalarda atropin kullanımı

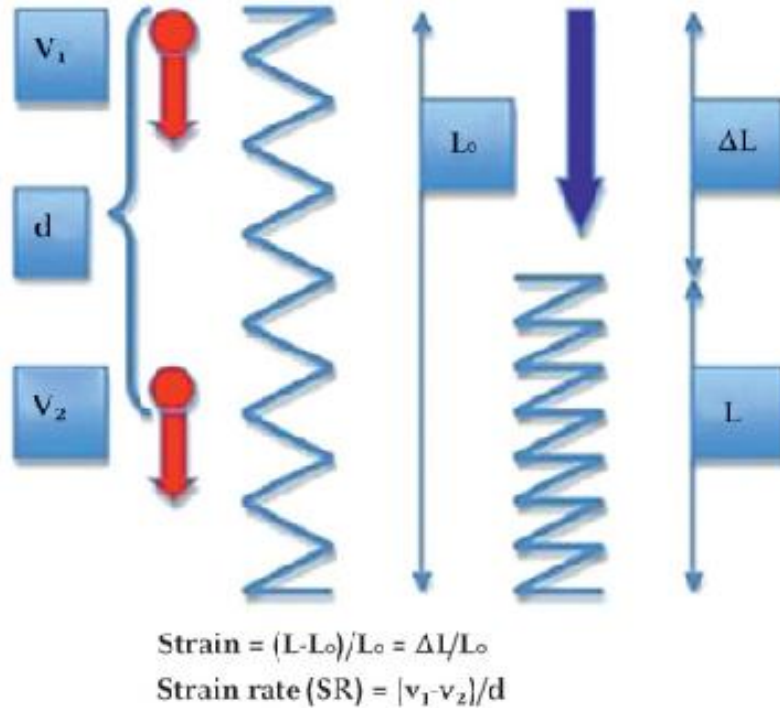
2.4 SPECKLE TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI

2.4.1 Genel bilgiler

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ilk kez 2004 yılında Reisner ve Leitman tarafından uygulanan yeni bir ekokardiyografi yöntemidir. SV'nin global ve bölgesel işlevlerini değerlendiren geleneksel ekokardiyografik yöntemler, kısmen niceliksel ve subjektiftir. STE strain ve strain hızı gibi miyokardiyal hız ve deformasyonların ölçülmesiyle, kalbin global ve bölgesel fonksiyonları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir. STE ile elde ettiğimiz bu verilerle kalbin sistolik ve

diyastolik fonksiyonları, iskemi varlığı, miyokardiyal mekanikler ve miyokardın diğer patofizyolojik süreçleri hakkında bilgi edinilebilir. DDE ile karşılaştırıldığında STE doku deformasyonlarının 2 boyutlu olması, daha düşük frame hızlarına ihtiyaç duyması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve geliş açısından bağımsız olması gibi avantajlara sahiptir. STE’de doku hareketleri komşu doku esas alınarak, DDE’de ise doku hareketleri prob esas alınarak değerlendirilir (11).

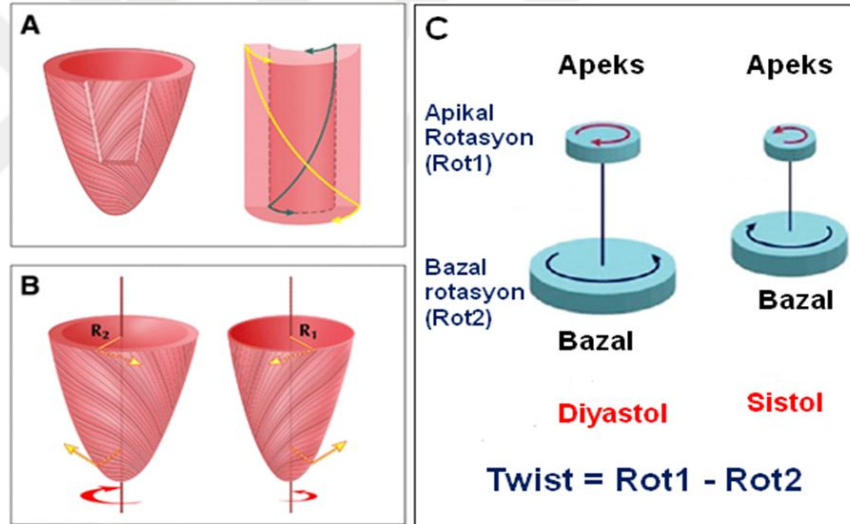
Strain, miyokardın diyastol sonu bazal boyuyla kıyaslandığında sistol sonundaki değişim oranı $[(l-l_0)/l_0]$ (Şekil 11); strain hızı ise birim zamandaki strain değişiminin yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Daha basit ifadeyle strain miyokardın kasılma ve gevşemesinin büyüklüğüdür. Negatif strain miyokardiyal fibrillerin kısılmasını veya incelmesini, pozitif strain uzamayı ya da kalınlaşmayı ifade etmektedir. DDE’nin aksine STE aktif kasılmaları yansıttığı için koroner arter hastalarında STE ile canlı miyokarddan elde edilen deformasyon analizleri komşu skar dokusunun pasif çekilmesinden etkilenmemektedir (11).



Şekil 11. Strain ve strain hızı ölçümleri (11)

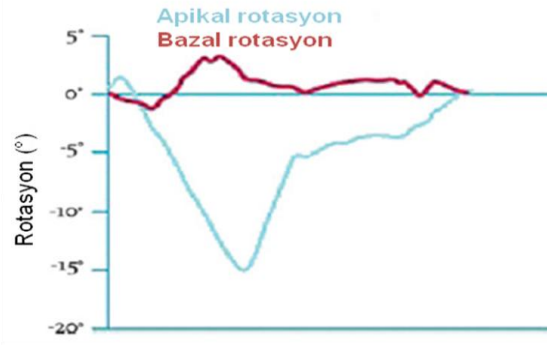
2.4.2 Miyokardiyal mekanik

Miyokardın subendokardiyal fibrilleri sağ-el heliksi, subepikardiyal fibrilleri sol-el heliksi şeklinde düzenlenmiştir (Şekil 12). Bu da heliks açısını devamlı olarak endokardda pozitiften epikardda negatife doğru değiştirir (83). Rotasyon, herhangi bir miyokard segmentinin kalbin uzun eksenine etrafında kısa eksenindeki yer değiştirmedir. Twist veya torsiyon (açı) ise kalbin apeks ve bazal kesimlerinin rotasyonlarının net farkıdır. Subepikardiyumda daha geniş yarıçapı olması nedeniyle SV uzun eksenine boyunca daha büyük twisting kuvveti (tork) yaratır.



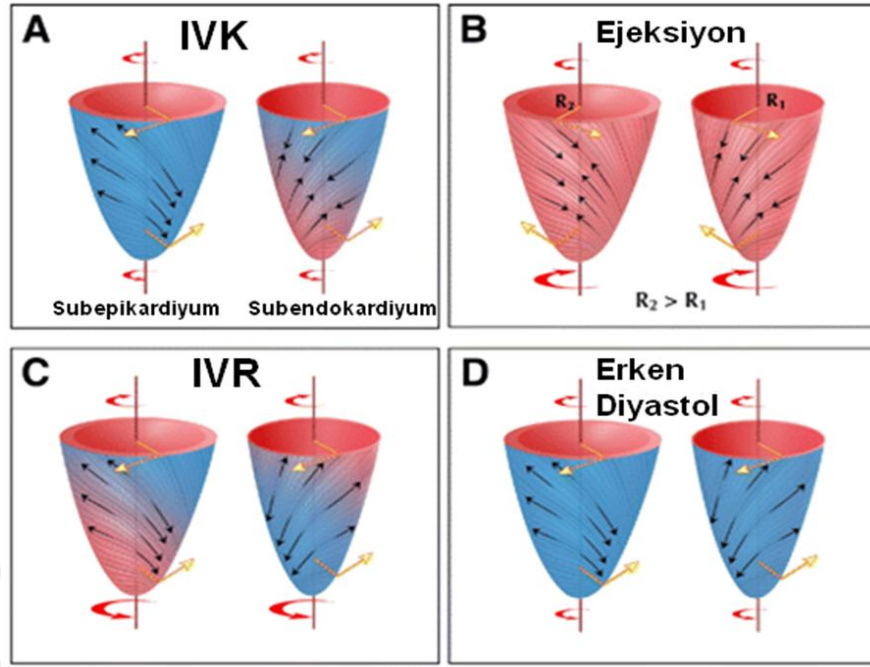
Şekil 12. Miyofibril oryantasyonu ve kalbin rotasyonu (11)

A, B: Subepikardiyumda sol-el heliksine, subendokardiyumda sağ-el heliksine uyar. (R₁: subendokardiyum, R₂: subepikardiyum için yarı çap) (R₁ < R₂). **C:** Sol ventrikül apeks ve bazalinin rotasyonel hareketleri ve twist.



Şekil 13. Sol ventrikül apeks ve bazalinin rotasyonel hareketlerinin grafiksel dökümü (11)

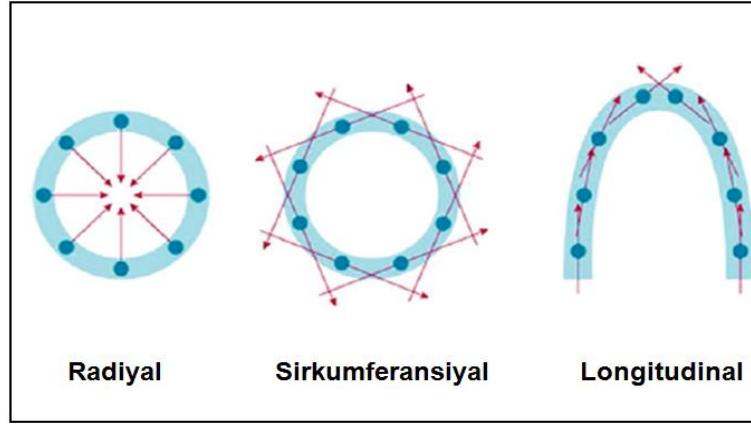
Sağlıklı bireylerde SV boşluğunun longitudinal (uzun) ve radyal uzunluğunun azalmasıyla ve zıt yönlere olan apikal ve bazal rotasyon sonucunda bir sistolik twist ve bir erken diastolik untwist hareketi yapar (11). Kardiyak elektromekanik aktivasyon başlangıcı ile orta ve apikal septal duvarların yakınındaki subendokardiyal fibriller apeksten bazale aktivasyon dizisi ile uyarılan ilk yerlerdir (84,85). Subendokardiyal kısalmaya subepikardiyal fibrillerin gerilmesi eşlik etmektedir. Subendokardiyal kısalma ve subepikardiyal gerilme ile SV apeksinde saat yönünde kısa bir rotasyon olur (IVK'da). Elektrik aktivasyonunun transmural yayılımı subendokardiyal ve subepikardiyal fibrillerde kısalma ile sonuçlanır (Şekil 14) (86,87). Subendokardiyal kuvvetlerin subepikardiyal kuvvetleri aşmasına rağmen, subepikardiyal bölgenin büyük yarıçapı dönme yönüne hakim olan daha yüksek tork üretmektedir. Büyük subepikardiyal tork transmural olarak orta duvar ve subendokardiyumda birleşir ve apeks yakınında saat yönünün tersine, kalbin bazali yakınında saat yönünde rotasyonla sonuçlanır (88). Sistol sonunda SV gevşemesiyle miyokardiyal gerilim azalır ve resiprokal heliks şeklindeki kas lifleri eski haline dönmeye başlar ve bu olaya untwisting denir. Untwisting'in geri açılması, sistol boyunca depolanan enerjinin salınmasıyla, sol ventrikül basıncı düşer ve erken SV doluşunun major belirleyicisi olan diastolik emme gücünü oluşturur. SV untwistingi çoğunlukla izovolumetrik gevşeme periyodunda meydana gelen deformasyonla oluşur ve bunun değerlendirilmesi SV gevşemesini yansıtır (89-91).



Şekil 14. Miyokardın elektriksel ve mekanik aktivasyonu.

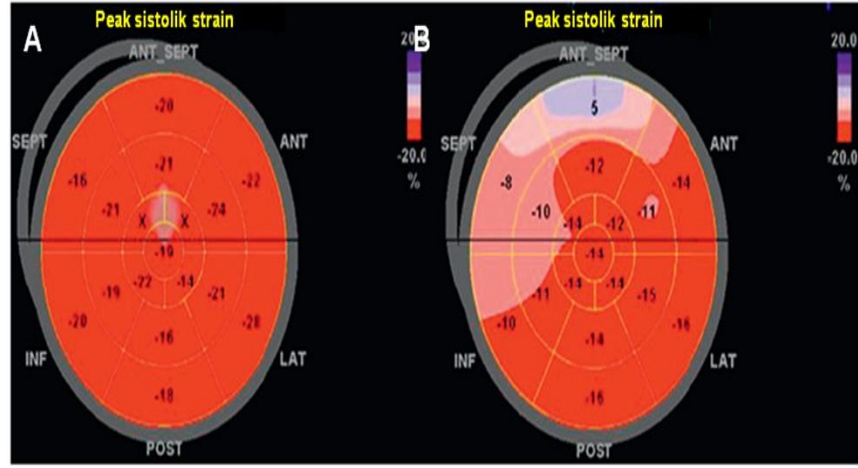
IVK: İzovolümetrik kontraksiyon, **IVR:** İzovolümetrik relaksasyon. (R₁: subendokardiyum, R₂: subepikardiyum için yarı çap) ($R_2 > R_1$).

Radiyal, sirkumferansiyal ve longitudinal olmak üzere kalbin kasılmasının 3 farklı bileşeni tanımlanmıştır (Şekil 15). Longitudinal strain; kalbin apeksten bazale doğru olan uzun ekseninde kısılması, radyal strain; kısa ekseninde epikarda ve uzun eksenine dik olacak şekilde (radyal eksen) miyokardın kalınlaşması, sirkumferansiyal strain ise uzun ve radyal eksenine dik olacak şekilde miyokard çapındaki değişim miktarı olarak tanımlanmıştır. Longitudinal strain apikal görüntülerden, radyal ve sirkumferansiyal strain ise kalbin kısa eksen görüntülerinden değerlendirilmektedir. Sistol sırasında miyokard duvarı kısılr (uzun eksen) ve kalınlaşır (radyal eksen) bu yüzden longitudinal ve sirkumferansiyal strain rakamsal olarak negatif, radyal strain ise pozitifdir (11).



Şekil 15. Sol ventrikül miyokardiyal duvar strainlerinin farklı tipleri (11)

STE ile iskemik ve nekrotik miyokardın peak sistolik strain anormallikleri tespit edilebilir. STE ile kalbin 17 segmentinin peak sistolik strainleri hesaplanır ve boğa gözü (bull's eye) paternine dönüştürülür (Şekil 16). Boğa gözü paterninde eğer bölgesel duvarların tamamı normale, resim tamamıyla koyu kırmızı olarak ortaya çıkar. Duvar hareket bozukluğunun şiddeti arttıkça o bölgelerin rengi kırmızıdan beyaza ve sonrasında maviye kayar (11). Yapılan bir çalışmada STMI geçiren hastalarda global longitudinal strain için sınır değer olarak alınan -15% değerinin KMKG ile doğrulandığında, miyokard infarktüsünün 20% 'den daha fazla olduğunu öngördürmede 90% duyarlılık ve 86% özgüllük ile SV ejeksiyon fraksiyonundan üstün olduğu tespit edilmiştir. Peak sistolik strainde azalma, sadece iskemik veya nekrotik miyokarda görülmez, belirgin iskemi veya bölgesel duvar hareket bozukluğunun yokluğunda da ciddi KAH lehine olabilir (92). STE kasılma kusurlarının tespitinde, gözden daha duyarlıdır. Eğer bu bulgu büyük serili çalışmalarda teyit edilebilirse, STE bölgesel duvar hareket bozukluğunun tespitinin yanı sıra, KAH'ın neden olduğu subklinik kasılma kusurlarını ortaya çıkartabilir. Belki gelecekte KAH'nın taramasında invazif olmayan, basit bir yöntem olarak kullanılabilir.



Şekil 16. Anterior miyokard infarktüsü geçirmiş hastada longitudinal peak sistolik strainin (LPSS) “boğa gözü” paterni görünümü (88)

A: AMI'den 1 ay önce, **B:** AMI'den 1 ay sonra. Kırmızının farklı tonları negatif straini (kasılma), mavi ise pozitif straini (gevşeme) temsil edmektedir. AMI öncesi global LPSS -% 20,1 iken AMI sonrası -% 14,3'e düşmüştür. AMI sonrası özellikle LAD alanında LPSS'nin azaldığı görülüyor.

İskemik SV işlev bozukluğu olan hastalarda tedaviye karar verirken, miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir. Strain ve strain hızı bu konuda ümit verici sonuçlar ortaya koymuştur. Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük doz dobutamin stres testi sırasında DDE ile elde edilen strain hızlarının, miyokardiyal canlılığın tespitinde standard iki boyutlu ekokardiyografik yöntemlere üstün olduğu tespit edilmiştir (93). Yapılan başka bir çalışmada ise DDE ile elde edilen strain hızlarının canlılık araştırmasında DSE'nin duyarlılığını artırdığı bulunmuştur (94). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise strain hız görüntüleme ile yapılan canlılık araştırması KMRG ile uyumlu olarak saptanmıştır. Ayrıca gadolinyum KMRG ile gösterilen infarkt boyutunun, strain hız görüntüleme ile öngörüldüğü tespit edilmiştir (95). Fakat şimdiye kadar yapılan çalışmalarda STE ile DSE tetkiki birlikte kullanılmamıştır.

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 12.11.2010 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2010/36'dır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya Kasım 2010 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kateter Laboratuvarına koroner anjiyografi tetkiki veya revaskülarizasyon için başvuran hastalar alınmıştır. Son 6 hafta içinde STMI geçiren, fibrinolitik tedavi yapılmış olsa da PKG yapılmamış olan ve koroner anjiyografi tetkiki sonucunda miyokardiyal canlılık tetkiki istenen sinüs ritmindeki 38 hasta alınmıştır. Koroner anjiyografi işlemini takiben tüm hastalara miyokardiyal canlılık araştırılması amacıyla MPS ve DSE tetkikleri yapılmıştır. Tüm hastalar semptomları yanında, öykülerindeki kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmiş, fizik muayene bulgularıyla birlikte kaydedilmiştir. Gebelik, aktif malignite, hipertrofik ve resriktif kardiyomiyopati, aktif miyokardit, revaskülarizasyon öyküsü, ileri derecede kapak hastaları, atriyal fibrilasyon gibi ritm bozuklukları, görüntü kalitesi kötü olan KOAH hastaları, ileri derecede obesitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ekokardiyografik incelemeler, General Electric Vingmed Vivid System 7 cihazında (Horten, Norway), 3.0 MHz transducer kullanılarak yapılmıştır.

3.2 İki boyutlu Görüntüleme

Standart ekokardiyografik incelemede parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal 4 ve 2 boşluk pencereler kullanıldı. İki boyutlu ve M-mode inceleme ile sol ventrikül duvar kalınlıkları, sistolik ve diyastolik çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

(modifiye Simpson metodu ile) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standart kriterlerine göre ölçüldü (96). Continuous wave (CW) ve pulse wave (PW) Doppler kullanılarak sağ ve sol ventrikül preejeksiyon intervalleri, sistolik ejeksiyon ve diyastol süreleri ölçüldü.

3.3 Dobutamin Stres Ekokardiyografi

Test öncesinde tüm hastalar için en az 4 saat açlık sağlandı ve 48 saat öncesinden iskemi ve kalp hızını etkileyebilecek ilaçlar (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri, digoksin) kesildi. Test öncesinde tüm hastaların istirahat EKG'leri çekildi ve bazal 2 boyutlu ekokardiyografileri yapıldı. Resüsitasyon sırasında gerekli olabilecek araç ve ilaçlar (defibrilatör, entübasyon tüpü, laringoskop, ambu, atropin, adrenalin) hasta başında hazır bekletildi. Sol kol antekübital fossadan IV damar yolu açıldıktan sonra infüzyon pompası aracılığı ile dobutamin infüzyonuna başlandı. Dobutamin infüzyonu bir flakon (250 mg) dobutaminin 250 mililitre serum fizyolojik içine konulması ile hazırlandı. Dobutamin infüzyonuna 5 µg/kg/dk dozundan başlanıp, her 3 dakikada bir 10 µg/kg/dk doz artırımı yapılarak sırasıyla 10, 20, 30, 40 µg/kg/dk dozuna çıkıldı. Hedeflenen kalp hızının (220-yaş) % 85'ine kadar veya belirtilen maksimum doza ulaşana kadar doz artırımı yapıldı. Hedef kalp hızına maksimal doz verilmesine rağmen ulaşılamayan hastalarda dobutamin infüzyonu ile beraber IV 0,25 mg atropin hedef kalp hızına ulaşana kadar maksimum 1 mg olmak üzere 2 dakika içinde uygulandı. Her 3 dakikada bir kan basıncı ölçümü yapıldı. DSE'de canlılık kriteri için >4 segmentteki (17 segmentli miyokard modelinde) duvar hareketlerinde düzelme olarak tanımlandı.

3.4 Speckle tracking ekokardiyografi

3.4.1 Longitudinal strain

Global longitudinal strain, iki boyutlu strain görüntülemeye yeni bir teknik model sunan "otomatik işlevsel görüntüleme" (Automated Function Image-AFI) tekniği ile

değerlendirildi (97). Longitudinal strain (%), diyastol sonundan sistol sonuna kadar geçen zaman diliminde, ilgili miyokard segmentinin uzunluğundaki fizyolojik değişikliği ifade etmektedir. AFI analizi için öncelikle apikal beş boşluk görüntüde pulse wave (PW) Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedildi. EKG'deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre "event timing" olarak kaydedildi. AFI analizi için 10, 20, 30 ve 40 µg/kg/dk dobutamin dozlarında apikal uzun eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri alındı. Fakat taşikardi strain ve strain hızı analizinin doğruluğunu azaltacağı için 30 ve 40 µg/kg/dk dobutamin doz görüntülerinde analiz yapılmadı. Her bir plan bir nefes tutulumu boyunca en az 3 ardışık kardiyak siklus, frame hızı 60-90 frame/sn arasında olacak şekilde alındı ve daha sonra off-line postproces analiz edilecek şekilde hard diskte dijital olarak depolandı. Daha sonra dijital ekokardiyografik kayıtlar "postproces" olarak incelendi. (EchoPac 6,3, GE Vingmed, Horten, Norway). Alınan 3 apikal görüntünün her birinde, operatör manuel olarak 2 tane bazal seviyede 1 tane de apekte olmak üzere 3 indeks noktayı işaretledi. AFI yazılımı otomatik olarak, endokard sınırını, mid-miyokardiyal hattı ve epikardiyal sınırı 3 konsantrik çizgi ile işaretledi ve endokardı tüm kardiyak siklus boyunca frame to frame izledi. Her apikal görüntüde SV 6 segmente ayrıldı. Her segmentin sınır kalitesi operatör tarafından kontrol edildi ve eğer otomatik çizilen sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle değiştirildi. Sonrasında AFI algoritması her 3 apikal görüntüde her segmentin uzalıp-kısaltmalarını değerlendirdi. On yedi segmentli modelde her segmentin peak sistolik longitudinal strainleri hesaplanıp tek bir "boğa gözü" formasyonuna dönüştürüldü. Sonra SV global longitudinal peak sistolik strain (GLPS) değerleri otomatik olarak hesaplandı. (98,99). Dobutamin strespeckle tracking ekokardiyografide (DS-STE), DSE'de kullanılan duvar hareketleri yerine SV global longitudinal peak sistolik strain (GLPS) değerleri kullanıldı. DS-STE'de dobutaminin her dozu (bazal, 10 ve 20 µg/kg/dk) için elde edilen strain değerleri ile DSE'ye benzer sınıflama kullanıldı.

3.4.2 Radyal ve sirkumferansiyal strain

Longitudinal straine benzer şekilde öncelikle apikal beş boşluk görüntüde pulse wave (PW) Doppler ile aort kapağın akım hızı kaydedildi. EKG'deki R dalgası ile aort kapak kapanma zamanı arasındaki süre "event timing" olarak kaydedildi. Strain ve strain hızı analizi için görüntüler parasternal kısa eksen bazal seviyede, papiller kas seviyesinde alındı ve longitudinal strainde olduğu gibi infüzyon öncesi 10 ve 20 µg/kg/dk doz görüntüleri analiz edildi. Bazal kısa eksen görüntülerin mitral kapak seviyesinde, apikal kısa eksen görüntülerin papiller kas distalinde olmasına dikkat edildi. Endokardiyal sınır elle çizildi. Yazılım otomatik olarak, operatörün çizdiği endokard sınırını ve kendi belirlediği mid-miyokardiyal hattı ve epikardiyal sınırı 3 konsantrik çizgi ile işaretledi. Elle çizilen ve yazılımın belirlediği sınırların en son kombinasyonu operatör tarafından kontrol edildi ve eğer sınırlar ölçüme uygun bulunmadıysa operatör tarafından elle tekrar değiştirildi. Yazılım otomatik olarak kısa eksen görüntü düzlemini 6 segmente böldü (septum, lateral, anterior, inferior, anteriorseptum, posterior) ve miyokardiyumdaki doğal akustik belirleyicileri belirleyip kardiyak siklus boyunca miyokard hareketlerini takip etti. Global sirkumferansiyal strain ve strain hızı ile birlikte 6 segmentin tek tek sirkumferansiyal ve radyal strainleri otomatik olarak yazılım tarafından hesaplandı.

3.5 Koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon

Koroner anjiyografi tetkiki standart femoral yaklaşımla yapıldı. Koroner darlık, lümen çapındaki azalma oranına göre görsel olarak değerlendirildi. Canlılık saptanan hastalara da çalışmadan bağımsız invazif kardiyolog tarafından hasta ve lezyonun durumu değerlendirilerek çıplak metal kaplı (Driver stent, Medtronic, Minnesota, USA) veya ilaç kaplı stent (Endeavor stent, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA) implante edildi. PKG ile lezyonu geçilemeyen, lezyonu PKG'ye uygun olmayan hastalar deneyimli Kalp-damar cerrahları tarafından opere edildi. Hastalar revaskülarizasyonun 3. ayında kontrole çağrıldı. İki boyutlu ekokardiyografi

parametreleri ve tüm strain değerleri tekrar alındı. Hastaların hiçbiri kontrol süresine kadar yeni bir koroner olay ve revaskülarizasyon işlemi geçirmedi.

3.6 Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Test öncesinde tüm hastalar için en az 4 saat açlık sağlandı ve 48 saat öncesinden iskemi ve kalp hızını etkileyebilecek ilaçlar (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri, digoksin) kesildi. Test öncesinde tüm hastaların istirahat EKG'leri çekildi, kan basınçları ölçüldü ve sol kol antekübital fossadan IV damar yolu açıldı. Resüsitasyon için gerekli olabilecek araç ve ilaçlar (defibrilatör, entübasyon tüpü, laringoskop, ambu, atropin, adrenalin) hasta başında hazır bekletildi.

Görüntüler GE Infinia Gamma Camera (GE Medical Systems, Milwaukee, USA) ile alındı. Nükleer Tıp Anabilimdalı'nın görüşleri alınarak Tl-201 stres-redistribüsyon-reenjeksiyon protokolü kullanıldı. Egzersiz yapabilecek hastalara Bruce protokolüne göre hedef kalp hızının % 85'ine ulaşıncaya kadar egzersiz yaptırıldı. Egzersiz yapamayacak olan hastalar ise 5 µg/kg/dk dozundan başlayıp hedef kalp hızının % 85'ine ulaşıncaya kadar sırasıyla 10, 20, 30, 40 µg/kg/dk dozlarından dobutamin infüzyonu verildi. Hedef kalp hızının % 85'ine ulaşıldığında, hastalara 2,5 mCi Tl-201 enjeksiyonu yapıldı ve 10 dakika içinde stres görüntüleri, sonrasında hastalar yaklaşık 3-4 saat dinlendirildikten sonra istirahat redistribüsyon görüntüleri alındı. İstirahat görüntülerinin hemen ardından 1,5 mCi Tl-201 enjeksiyonu yapılarak 5 dakika içinde reenjeksiyon görüntüleri kaydedildi. Normal miyokard bölgesinin % 50'sinden fazla tutulum olması canlı miyokard göstergesi olarak kabul edildi.

3.7 İstatiksel yöntem

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm değişkenlere normalite testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi ile, normal dağılıma uymayan

sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü x^2 (Chi-square) veya Fischer'in exact testi uygulandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun artışı ile farklı tanı yöntemleri arasındaki bağını Spearman korelasyonu ile değerlendirildi. Kullanılan istatistiksel yöntemlerde p değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4 BULGULAR

4.1 Temel özellikler

Çalışmaya alınan olguların 26'sı (%68,4) erkek, 12'si kadın (%31,6) hastaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması $56,3 \pm 11,1$ iken, kadın hastaların yaş ortalaması $67,1 \pm 4,8$ idi. Otuz yedi hasta anterior MI, 1 hasta ise inferior MI geçirmişti ve 5 hastanın fibrinolitik tedavi öyküsü mevcuttu. Hastaların % 76,3'ü hipertansif, % 47,4'ü diyabetik, % 55,2'si hiperlipidemik, % 63,2'si aktif sigara içicisiydi. Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımına baktığımızda kadın hastalarda diyabet ve hipertansiyon sıklığı (sırasıyla %75 vs %35 p: 0,024, %100 vs %65 p: 0,019), erkek hastalarda ise aktif sigara içimi (%85 vs %17 p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Cinsiyetler arasında hiperlipidemi ve aile öyküsü arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Hastalardan tamamı DSE öncesi medikal tedavi almaktaydı. Otuz altı hasta (% 94,7) asetilsalisilik asit, 28 hasta (% 73,7) beta bloker, 30 hasta (%78,9) anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiotensin reseptör blokerleri, 34 hasta (%89,5) statin, 30 hasta (%78,9) klopidogrel, 13 hasta (%34,2) oral antidiyabetik, 7 hasta (%1,4) insülin tedavisi almaktaydı. Hastaların temel klinik özellikleri ve medikal tedavileri Tablo 4'te, laboratuvar değerleri Tablo 5'te ve bazal ekokardiyografi bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Klinik ve demografik özellikler	N	Yüzde (%)
Yaş		
Kadın (yıl)	67,1 ± 4,8	
Erkek (yıl)	56,3 ± 11,1	
Cinsiyet		
Erkek	26	68,4
Kadın	12	31,6
KAH risk faktörleri		
Hipertansiyon	29	76,3
Diyabetes mellitus	18	47,4
Hiperlipidemi	21	55,2
Aktif sigara kullanımı	24	63,2
İlaçlar		
Asetilsalisilik asit	36	94,7
Beta bloker	28	73,7
ACE inh./ARB	30	78,9
Statin	34	89,5
Klopidogrel	30	78,9
Oral antidiyabetik	13	34,2
İnsülin	7	1,4
Hasta kliniği		
Anterior MI	37	97,3
İnferiyor MI	1	2,7
Fibrinolitik öyküsü	5	13

ACE inh: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri, MI: Miyokard infarktüsü

Tablo 5. Hastaların temel laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	134,3 ± 59,2
Kreatinin (mg/dL)	0,92 ± 0,16
Trigliserid (mg/dL)	139,6 ± 50
LDL (mg/dL)	123,6 ± 33,1
HDL (mg/dL)	39,8 ± 10,3
Hemoglobin (gr/dL)	14,0 ± 4,7

LDL-K: Düşük yoğunluklu kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu kolesterol, mg/dL: miligram/desilitre, gr/dL: gram/desilitre

Tablo 6. Hastaların bazal ekokardiyografi parametreleri

Bazal ekokardiyografik özellikler	(n:38)
IVSDK (mm)	12,1 ± 1,5
IVSK (mm)	15,9 ± 2,6
LVDSÇ (mm)	54,3 ± 5,6
LVSSÇ (mm)	38,4 ± 5,8
PWDK (mm)	11,3 ± 1,1
PWSK (mm)	15,7 ± 2,1
Sol atriyum (mm)	40,9 ± 4,6
Asendan Aorta (mm)	35,2 ± 3,8
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	27,4 ± 7,0
Mitral yetersizliği (hafif/orta)	17 (% 44,7) / 8 (21)
Aort yetersizliği (hafif/orta)	12 (% 31,6) / 0 (0)
Triküspit yetersizliği (hafif/orta)	14 (% 36,8) / 6 (15,8)
Pulmoner yetersizliği (hafif/orta)	12 (% 31,6) / 0 (0)

IVSDK: İnterventriküler septum diyastolik kalınlık, IVSSK: İnterventriküler septum sistolik kalınlık, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, PWDK: Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık, PWSK: Sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık.

4.2 Dobutamin stres ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve farklı canlılık tetkiklerinin sonuçları

Otuz yedi hastada MI'dan sorumlu koroner arter LAD iken, 1 hastada RCA idi. On bir hastada tek damarda, 21 hastada 2 damarda, 6 hastada ise 3 damarda \geq %50 koroner lezyon saptandı. Yirmi iki hastada hem DSE hem MPS ile, 3 hastada sadece DSE ile, 3 hastada sadece MPS ile canlılık saptandı. On hastada ise her iki yöntemle de canlılık saptanmadı. Otuz iki hastaya revaskülarizasyon yapıldı, bunlardan 26 hastaya perkütan koroner girişim uygulanırken, 6 hastaya koroner arter by-pass cerrahisi (CABG) yapıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların koroner anjiyografi ve canlılık sonuçları ile revaskülarizasyon durumu

Hasta özellikleri	n(38)
MI ile ilişkili damar (LAD/LCX/RCA)	37/0/1
Koroner lezyon (1/2/3 damar)	11/21/6
DSE sonuç	
Canlılık (+)	25
Canlılık (-)	13
MPS sonuç	
Canlılık (+)	25
Canlılık (-)	13
DSE Canlılık (+) ve MPS Canlılık (+)	22
DSE Canlılık (+) ve MPS Canlılık (-)	3
DSE Canlılık (-) ve MPS Canlılık (+)	3
DSE Canlılık (-) ve MPS Canlılık (-)	10
Revaskülarizasyon yapılan hastalar (PTCA/CABG)	26/6

4.3 Revaskülarizasyon yapılan hastalardan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen olguların özellikleri

Canlılık araştırması yapılan 38 hastanın 32'sine çalışmadan bağımsız invazif kardiyologlar veya kalp damar cerrahları tarafından revaskülarizasyon yapıldı. Revaskülarizasyon yapılan hastaların kontrol transtorasik ekokardiyografi tetkikinde SV ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) mutlak değer olarak \geq %5 artan hastalar revaskülarizasyondan fayda görmüş olarak kabul edildi ve grup 1'i oluşturdu (grup 1), SVEF'i mutlak değer olarak $<$ %5 artan, değişmeyen veya azalan hastalar revaskülarizasyondan fayda görmeyenler olarak kabul edildi ve grup 2'yi oluşturdu (grup 2). İki grup arasında yaş, cinsiyet, KAH risk faktörleri, MI'nın lokalizasyonu ve revaskülarizasyon tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

(Tablo 8). İki grubun bazal ekokardiyografik bulgularını karşılaştırdığımızda sadece grup 2’de sol atriyum genişliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha genişti (Tablo 9).

Tablo 8. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen olguların temel özellikleri

	SVEF \geq %5 artan hastalar (Grup 1)	SVEF değişmeyen hastalar (Grup 2)	P
Yaş	59,8	59	AD
Cinsiyet (E/K)	14/7	7/4	AD
KAH risk faktörleri			
Diyabet	11	3	AD
Hipertansiyon	17/21	8/11	AD
Hiperlipidemi	11	5	AD
Sigara	13	6	AD
KAH aile	7	3	AD
Geçirilmiş miyokard infarktüsü			
Anterior	20	11	AD
İnferior	1	0	AD
Revaskülarizasyon Tipi			
PKG	18	8	AD
CABG	3	3	AD

KAH: koroner arter hastalığı, PCI: perkütan koroner girişim, CABG: koroner arter by-pass grefti, E: erkek, K: kadın, AD: anlamlı değil

Tablo 9. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen olguların ekokardiyografik parametreleri

Ekokardiyografi parametreleri	Grup-1	Grup-2	P
IVSDK (mm)	12,3 ± 1,7	12,0 ± 1,	AD
PWDK (mm)	11,5 ± 1,2	11,0 ± 0,5	AD
LVDSÇ (mm)	54,0 ± 6,4	56,0 ± 3,6	AD
LVSSÇ (mm)	38,5 ± 6,2	39,6 ± 5,2	AD
LA (mm)	40,1 ± 4,1	43,7 ± 5,0	0,04
SVEF (%)	27,8 ± 7,5	24,8 ± 4,6	AD
WMSI	35,7 ± 6,1	37,4 ± 4,7	AD
Hafif-orta MY (n)	12	7	AD

IVSDK: İnterventriküler septum diyastolik kalınlık, PWDK: Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LA: sol atriyum çapı, WMSI: Duvar hareketi skor indeksi, MY: mitral yetersizliği, AD: anlamlı değil

4.4 İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların farklı canlılık tetkiklerinin sonuçları

MPS ile yapılan canlılık tetkikine göre, revaskülarizasyon işlemi sonrasında SVEF'i artan ve değişmeyen hastaların doğru tespitinde anlamlı fark saptanmadı (p: 0,162) (Tablo 10). MPS ile canlılık tespit edilen hastalardan 18' i (%85,7) grup 1'de, 7 hasta ise (%63,6) grup 2' deydi. DSE ile yapılan canlılık tetkikinde iki grubun verdiği cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutu (p: 0,023). DSE'nin, kontrolde SVEF'i artan 21 hastanın 19'unu (%90) doğru tespit ettiği saptandı. İki grup arasında DS-STE yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen olguların farklı canlılık tetkiki sonuçları

Canlılık tetkiki	Grup-1		Grup-2		P
	n:21	(%)	n:11	(%)	
MPS	18	85,7	7	63,6	0,162
DSE yanıtı	19	90,5	6	54,3	0,023
Bifazik yanıt	13	62	2	18	
Artan yanıt	6	28,5	4	36,3	
Kötüleşen yanıt	0	0	0	0	
Değişmeyen yanıt	2	9,5	5	45,7	
DS-STE yanıtı	21	100	5	45	0,001
Bifazik yanıt	17	81	3	27	
Artan yanıt	2	9,5	0	0	
Kötüleşen yanıt	2	9,5	2	18	
Değişmeyen yanıt	0	0	6	55	

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, DSE: dobutamin stres ekokardiyografi, DS-STE: dobutamin stres speckle tracking ekokardiyografi

4.5 İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların dobutamin stres speckle tracking ekokardiyografi değerlendirmesi

Grup 1 ile grup 2'nin bazal strain ve strain hızlarını karşılaştırdığımızda sadece global, lateral ve septal sirkumferansiyel strainleri (SS) ve global sirkumferansiyel strain hızı (SSR) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 11). Grup 1' deki hastaların sirkumferansiyel strainleri (global SS: $-12,8 \pm 4,3$ vs $-8,6 \pm 3,5$ p: 0,017, SS3: $-12,3 \pm 7,3$ vs $-8,1 \pm 3,8$ p:0,044 ve SS6: $-16,3 \pm 4,7$ vs $-10,6 \pm 6$ p: 0,006) ve global strain hızı (sırasıyla $-0,86 \pm 2,8$ ve $-0,62 \pm 2,4$ p: 0,020) değerlerinin grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. İki grubun 10 ve 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlardaki diğer tüm strain ve strain hızı değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların istirahat strain değerleri

	Grup 1	Grup 2	P
Global LS	-10,9 ± 3,0	-11,2 ± 2,4	AD
LS (3b)	-10,5 ± 2,9	-9,5 ± 6	AD
LS (4b)	-11,3 ± 2,8	-11,1 ± 2,4	AD
LS (2b)	-8,5 ± 7,5	-11 ± 2,4	AD
Global SS	-12,8 ± 4,3	-8,6 ± 3,5	0,017
Global SSR	-0,86 ± 2,8	-0,62 ± 2,4	0,021
SS1	-12,0 ± 10,6	-9,9 ± 7,4	AD
SS2	-11,7 ± 9,3	-9,5 ± -6,1	AD
SS3	-12,3 ± 7,3	-8,1 ± 3,8	0,044
SS4	-10,8 ± 6	-10,4 ± 3,3	AD
SS5	-17 ± 6,3	-14 ± 5,3	AD
SS6	-16,3 ± 4,7	-10,6 ± 6	0,006
RS1	34,7 ± 22,5	28,1 ± 13,9	AD
RS2	36,3 ± 19,7	25,6 ± 12,0	AD
RS3	36,5 ± 20,0	23,8 ± 11,1	AD
RS4	46,3 ± 22,3	32,0 ± 13,0	AD
RS5	44,8 ± 23	33,5 ± 11,5	AD
RS6	41,4 ± 23	30,9 ± 11,9	AD

LS: longitudinal strain, 3b: apikal uzun eksen, 4b: apikal 4 boşluk, 2b: apikal 2 boşluk, SS: sirkumferansiyel strain, SSR: sirkumferansiyel strain rate, RS: radyal strain, 1: anteroseptal, 2: anterior, 3: lateral, 4: posterior, 5: inferior, 6: septum, AD: anlamlı değil

4.6 Farklı canlılık tetkiklerinin doğruluklarının değerlendirilmesi

Revaskülarizasyon sonrası canlılık kriteri, SVEF'in mutlak değer olarak %5 ve üzerinde artması olarak tanımlanmıştır. Hem revaskülarizasyon yapılan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, hem de yalnız PKG yapılan hastalar ayrı olarak

değerlendirildiğinde DS-STE'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve doğruluğu en yüksek, MPS'nin ki ise en düşük olarak saptanmıştır (Tablo 12). Yine DS-STE'nin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik değerleri diğer testler ile karşılaştırıldığında en düşüktü. Üç farklı canlılık yönteminin doğrulukları, yalnız PKG yapılan hastalarda daha yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Farklı canlılık tetkiklerinin doğruluklarının karşılaştırılması

	DSE (görsel)	DS-STE	MPS
Duyarlılık-1	%90	%100	%85,7
Özgüllük-1	%45	%54,5	%36,3
PPD-1	%76	%80,7	%72
NPD-1	%75	%100	%57
YP-1	%54,5	%45,4	%63
YN-1	%9,5	0	%14
Doğruluk-1	%75	%84,3	%68,7
Duyarlılık-2	%88,8	%100	%88,8
Özgüllük-2	%62,5	%62,5	%37,5
PPD-2	%84	%85,7	%76
NPD-2	%71,4	%100	%60
YP-2	%37,5	%37,5	%62,5
YN-2	%11,1	%0	%11
Doğruluk-2	%80,7	%88,4	%73

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, YP: yanlış pozitiflik, YN: yanlış negatiflik
1: Perkütan girişim ve bypass yapılan hastalar birlikte değerlendirildiğinde, 2: Sadece perkütan girişim yapılan hastalar değerlendirildiğinde,

4.7 İzlemede SVEF Artışı ile Korelasyon Gösteren Parametreler

İzlemede SVEF artışı ile yaş, laboratuvar değerleri ve bazal transtorasik ekokardiyografi bulguları arasında korelasyon izlenmedi. Hastaların bazal global sirkumferansiyel strain, global sirkumferansiyel strain hızı ve inferior

sirkumferansiyel strainleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla -0,423 p: 0,016, -0,410 p: 0,020, -0,445 p: 0,011) saptandı. Bunların dışındaki bazal strain değerleri ve 10 ve 20 µg/kg/dk dobutamin dozlardaki strain ve strain hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artışı ile korelasyon gösteren parametreler

Korelasyon Katsayısı

Parametreler	SVEF değişimi	P
Yaş	0,040	AD
Kreatinin	0,098	AD
IVDK	-0,143	AD
LVDSÇ	0,114	AD
LA	-0,253	AD
Bazal EF	0,181	AD
Global LS	0,009	AD
LS (3b)	-0,099	AD
LS (4b)	-0,091	AD
LS (2b)	-,006	AD
Global SS	-0,423	0,016
Global SSR	-0,410	0,020
SS1	0,070	AD
SS2	-0,074	AD
SS3	-,0285	AD
SS4	-0,196	AD
SS5	-0,445	0,011
SS6	-0,462	AD
RS1	0,232	AD
RS2	0,184	AD
RS3	0,301	AD
RS4	0,319	AD
RS5	0,318	AD
RS6	0,295	AD

IVDK:İnterventriküler septum diyastolik kalınlık, LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LA: sol atriyum, EF:ejeksiyon fraksiyonu, LS: longitudinal strain, 3b: apikal uzun eksen görüntü, 4b: apikal 4 boşluk, 2b: apikal 2 boşluk, SS: sirkumferansiyel strain, SSR: sirkumferansiyel strain rate, RS: radyal strain 1: anteroseptal, 2: anterior, 3: lateral, 4: posterior, 5: inferior, 6: septum, AD: anlamlı değil

4.8 İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan hastaların DS-STE bulguları

Grup 1 ve grup 2' deki hastaların bazal ve 10 µg/kg/dk dozlarındaki strain ve strain hızı değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Grup 1'de global LS ve diğer 3 LS'nin 10 µg/kg/dk dozundaki değerleri, bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Grup 2' deki hastaların bazal ve 10 µg/kg/dk dozundaki tüm LS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 14). Ayrıca grup 1 ve grup 2'deki hastaların bazal, kontrol strain ve strain hızı değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Tüm global LS değerleri grup 1'de bazale göre, kontrolde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken, grup 2' de sadece global SSR artmıştır (Tablo 15). Kontrolde grup 1'deki hastaların SVEF'i % 27,8 ± 7,5 den %38,2 ± 6,4'e yükselirken, grup 2' deki hastaların SVEF'i %24,9 ± 4,7 den %23,4 ± 2,8'e düştü (p < 0,001).

Tablo 14. İzlemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artan ve değişmeyen hastaların istirahat ve düşük dobutamin dozlarındaki strain değerleri

STE değeri	Grup 1			Grup 2		
	Bazal	10 µg/kg/dk	P	Bazal	10 µg/kg/dk	P
Global LS	-10,96±2,4	-12,4 ± 3,0	0,000	10,9 ± 3	11 ± 3,1	AD
LS (3b)	-10,9±3,0	-12,4 ± 3,4	0,025	-11,2 ± 2,0	10,9 ± 3,4	AD
LS (4b)	-10,5±2,9	-12,2 ± 3,5	0,000	-10,5 ± 3,4	-11,4 ± 2,7	AD
LS (2b)	-11,3±2,8	-12,5 ± 3	0,047	-11,2 ±	-11,3 ±	AD
Global SS	-12,8±4,3	-13,5 ± 4,7	AD	9,2 ± 4	10,7 ± 4,9	AD
Global SSR	-0,86±0,3	-1,27 ± 1,4	AD	-0,62 ± 0,2	-0,64 ± 0,7	AD
SS1	-12,0±10,6	-13,8 ± 11,7	AD	-9,8 ± 7,6	-10,5 ± 7,4	AD
SS2	-11,7 ± 9,3	-12,4 ± 8,9	AD	-9,5 ± 2,0	-9,4±3,3	AD
SS3	-12,3 ± 7,3	-10,9 ± 8,4	AD	-8,2 ± 3,8	-13,5 ± 5,9	0,004
SS4	-10,8 ± 6	-8,1 ± 9	AD	-10,4 ± 3,3	-16,4 ± 5,7	0,033
SS5	-16,9 ± 6,3	-16,8 ± 6,4	AD	-14 ± 5,3	-18,2 ± 9	AD
SS6	-16,3 ± 4,7	-18,2 ± 7,3	AD	-10,6 ± 6	-15,2 ± 8,3	AD
RS1	34,7 ± 22,5	30,9 ± 22,6	AD	28,1 ± 13,9	24,2 ± 18,3	AD
RS2	36,3 ± 19	30,8 ± 19	AD	25,5 ± 12	21,4 ± 19	AD
RS3	36,5 ± 20,1	34,7 ± 17	AD	23,8 ± 11	26,8 ± 20	AD
RS4	46,3 ± 22,3	42,6 ± 17,9	AD	32 ± 13	35 ± 29	AD
RS5	44,8 ± 25	44,5 ± 20	AD	33,5 ± 11,5	45,4 ± 27,2	AD
RS6	41,4 ± 23	35 ± 21,4	AD	30,9 ± 11,9	30,9 ± 24,4	AD

LS: longitudinal strain, 3b: apikal 3 boşluk, 4b: apikal 4 boşluk, 2b: apikal 2 boşluk, SS: sirkumferansiyel strain, SSR: sirkumferansiyel strain rate, RS: radyal strain 1: anteroseptal, 2: anterior, 3: lateral, 4: posterior, 5: inferior, 6: septum, AD: anlamlı değil

Tablo 15. İzlemede SVEF artan ve değişmeyen hastaların bazal ve kontroldeki strain değerleri

STE değeri	Grup 1			Grup 2		
	Bazal	Kontrol	P	Bazal	Kontrol	P
Global LS	-11,0 ± 2,4	-14,2 ± 2,3	0,000	10,9 ± 3	-11,3 ± 2,51	AD
LS (3b)	-10,9 ± 3,0	-14,3 ± 2,7	0,000	-11,2 ± 2,0	-11,2 ± 3,6	AD
LS (4b)	-10,5 ± 2,9	-13,2 ± 2,7	0,001	-10,5 ± 3,4	-9,7 ± 3,8	AD
LS (2b)	-11,3 ± 2,8	-15,0 ± 3,0	0,000	-11,2 ± 2,4	10,8 ± 3,7	AD
Global SS	-12,8 ± 4,3	-12,7 ± 7,0	AD	-9,0 ± 3,5	-10,1 ± 4,7	AD
Global SSR	-0,86 ± 0,3	-0,93 ± 0,3	AD	-0,62 ± 0,2	-0,84 ± 0,3	0,035

LS: longitudinal strain, 3b: apikal uzun eksen, 4b: apikal 4 boşluk, 2b: apikal 2 boşluk, SS: sirkumferansiyel strain, SSR: sirkumferansiyel strain rate, AD: anlamlı değil

4.9 İzlemede SVEF artan hastaların farklı canlılık tetkikleri arasındaki korelasyon

SVEF'in \geq %5 değişimi ile farklı canlılık tetkikleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, SVEF'in \geq %5 değişimi ile DSE ve DS-STE ile yapılan canlılık tetkikleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla spearman korelasyonu = 0,413, p: 0,019 ve 0,412, p = 0,019) saptanmıştır. Bu sonuç SVEF'in değişimi arttıkça DSE ve DS-STE ile doğru canlılık tespiti oranlarının arttığını göstermektedir (Tablo 16).

Tablo 16. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzelmesi ile farklı canlılık tetkikleri arasındaki korelasyonlar

Canlılık tetkikleri	SVEF değişimi	
MPS ile canlılık tespiti	Spearman Correlation	0,254
	Sig. (2-tailed)	0,161
	N	32
DSE ile canlılık tespiti	Spearman Correlation	0,413
	Sig. (2-tailed)	0,019
	N	32
STE-DSE ile canlılık tespiti	Spearman Correlation	0,412
	Sig. (2-tailed)	0,019
	N	32

5 TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen hala tüm dünyada başta gelen mortalite ve morbidite sebebidir. Klasik olarak koroner ateroskleroz için tanımlanan risk faktörleri yaş (erkek ≥ 45 yaş, kadın ≥ 55 yaş) diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aktif sigara içiciliği, obezite ve aile öyküsüdür. Çalışmamızda hastalarımızın risk faktörlerine baktığımızda erkeklerin yaş ortalaması $56,3 \pm 11,1$, kadınların yaş ortalaması $67,1 \pm 4,8$ yılıdır. Ayrıca hastaların % 76,3'ü hipertansif, % 47,4'ü diyabetik, % 55,2'si hiperlipidemik, % 63,2'si aktif sigara içicisiydi. Hastalarımızın % 64,8'i erkek, % 31,6'sı kadındı. Framingham Kalp Çalışması'nda da yaşam boyu KAH gelişme ihtimali erkeklerde 1/2 iken kadınlarda 1/3 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 50 yaşında bir erkeğin yaşam boyu koroner olay geçirme ihtimali % 48,6 iken aynı oran kadınlarda % 31,7 olarak saptanmış ve yaş ilerledikçe aradaki fark azalmıştır (100). Çalışmamızda da görüldüğü gibi erkek hastalar daha genç yaşta koroner olay geçirmektedirler. Erkek hastaların % 35'i diyabetik, % 65'i hipertansif iken kadın hastaların % 75'i diyabetik, % 100'ü hipertansifti. Bu sonuçları kadın hastaların daha yaşlı olmasına ve yaşın artmasıyla beraber risk faktörlerinin artmasına bağlı olduğunu düşündük. Yusuf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da diyabet ile MI arasında kadınlarda daha güçlü bir ilişki saptanmıştır (101). Çalışmaya katılan hastaların çoğu anjiyografi öncesi kliniğimize gelmeden önce herhangi bir kardiyolog tarafından değerlendirildiği için çoğu, standart KAH tedavisini almaktaydı.

Bazal ekokardiyografik bulgularını incelediğimizde IVS'leri normale göre kalın (IVSDK: $12,1 \pm 1,5$ mm), diyastol sonu SV çapları üst sınıra yakın ($54,3 \pm 5,6$ mm), sol atriyum çapları geniş ($41 \pm 4,6$ mm) ve SVEF'leri düşüktü (% $27,4 \pm 7$) IVS'lerin kalın ve sol atriyumlarının geniş olması hipertansiyonun kardiyak etkileriyle açıklanabilir.

Revaskülarizasyon yapılan 32 hastadan, kontrolde SVEF \geq %5 artan hastalar (grup 1) ve SVEF $<$ %5 artan veya azalan hastalar (grup2) şeklinde ikiye ayrıldı. Cinsiyet dağılımında, yaş ortalamasında ve KAH risk faktörlerinin her birinin sıklığında grup 1 ve grup 2' deki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

izlenmedi. İki grup arasında bazal ekokardiyografik bulguları karşılaştırdığımızda grup 1'deki hastaların IVS sistolik kalınlıkları daha geniş ($12,3 \pm 1,7$ mm vs $12,0 \pm 1,0$ mm $p>0,05$), diyastol sonu çapları daha düşük ($54,0 \pm 6,4$ mm vs $56,0 \pm 3,6$ mm, $p>0,05$) ve EF'leri daha yüksek (sırasıyla % $27,8 \pm 7,5$ vs % $24,8 \pm 4,6$, $p>0,05$), olsa da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar da göstermektedir ki EF değerleri daha fazla artan grup 1' deki hastalarda skar dokusu daha az, canlı miyokard dokusu daha fazladır. Yapılan bazı çalışmalarda ise canlılık bulgusu olan hastalarda SV genişlemiş ise revaskülarizasyondan sonra işlevsel düzelme olasılığı daha düşük bulunmuştur (102). Ayrıca SV'nin genişlemiş olması kadar sferik bir şekil alması da yeniden şekillenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda bazal ekokardiyografik bulgulardan sadece sol atriyum çapı grup 2 de, grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geniş ($40,1 \pm 4,1$ mm vs $43,7 \pm 5$, $p:0,04$) bulundu. Literatürde DSE'de bazal sol atriyum çapı ile işlevsel düzelme arasında bir ilişki bulunmasa da grup 2' deki hastaların sol atriyumunun daha geniş olmasının sebebi SV'nin yeniden şekillenmesinin bir uzantısı olabilir.

Kontrol ekokardiyografide SVEF değeri artan (grup 1) ve değişmeyen (grup 2) hastaların farklı canlılık tetkiki sonuçları incelendiğinde MPS, grup 1'deki hastaları yüksek oranda (% 85,7) tespit ederken grup 2' deki 7 hastada yanlış olarak canlılık saptadı. Yapılan korelasyon analizinde SVEF değişimi ile MPS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı (Sperman korelasyonu= 0,254, $p:0,161$). Bax ve ark.nın yaptığı, T1-201 stres-redistribüsyon-reenjeksiyon yönteminin kullanıldığı 11 çalışmanın reanalizinde, SV'nin işlevsel düzelmesi için MPS yüksek duyarlılığa sahipken (ortalama % 86, aralığı % 33-100), özgüllüğü düşük (ortalama % 50, aralığı % 16-80) saptanmıştır (103). T1-201 stres-redistribüsyon-reenjeksiyon yöntemi, işlevsel düzelmeyi gerçekte olduğundan daha fazla gösterebilmektedir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca SV'nin işlevsel düzelmesini göstermede düşük özgüllüğe sahip olduğunu belirten farklı çalışmalar da vardır (104-106).

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların DSE sırasındaki duvar hareket yanıtlarına bakıldığında, yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p: 0,023$).

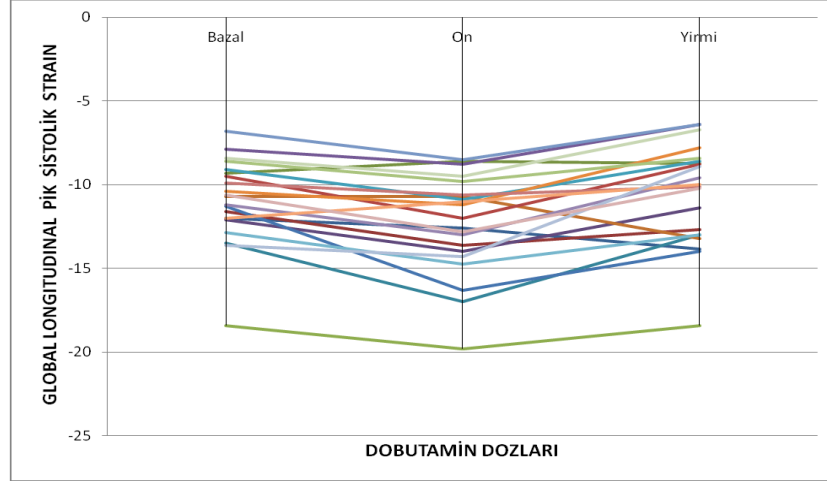
Grup1' deki hastaların toplam 19'unda (% 90,5) duvar hareketlerinde bifazik ve giderek artan yanıt alınırken (canlılık bulgusu), grup 2'deki hastaların 5'inde (% 45,7) duvar hareketlerinde değişiklik izlenmedi (skar bulgusu). Revaskülarizasyon yapılan hastalardan DSE'de bifazik yanıt alınan 15 hastanın 13'ünün (% 86,6), giderek artan yanıt alınan 10 hastanın 6'sının (% 60) kontrolde SVEF'i \geq %5 arttı. DSE'de duvar hareketlerinin değişmediği 7 hastanın 5'inde (% 71) SVEF'de düzelme olmadı. Literatür ile uyumlu olarak DSE'de, SV işlevsel düzelme ihtimalini öngördürmede en değerli yanıt türünün bifazik yanıt olduğu görüldü (78). Çünkü bifazik yanıt, iskemisi olan canlı miyokardı (hiberne) ifade etmektedir. Hiberne segmentlerde kasılma yeteneği mevcuttur ve düşük doz adrenerjik uyarı ile işlevleri düzelir. Ancak rezervleri sınırlıdır ve anlamlı koroner darlık varlığında enerji kaynakları çabuk tükenerek yüksek dobutamin dozlarında iskemi başlar (78,107). Ayrıca yapılan korelasyon analizinde SVEF'in \geq %5 değişimi ve DSE ile canlılık tespiti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (Sperman korelasyonu= 0,413, p:0,019).

Revaskülarizasyon sonrası anlamlı bir işlevsel düzelme olabilmesi için canlı, fakat işlevsel bozukluğu olan miyokarda DSE sırasında yeterli sayıda segmentin duvar hareketlerinde düzelme olması gerekir. Çalışmamızda DSE'deki canlılık kriterini >4 segmentteki (17 segmentli miyokard modelinde) duvar hareketlerinin düzelmesi olarak tanımlamıştık. Bax ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ≥ 4 segmentte (16 segmentli modelde) canlılık saptanmasının, SVEF'in artmasında yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğunu saptamışlardır (108). Rizello ve arkadaşları ise revaskülarizasyon öncesi DSE yaptıkları 100 hastanın 4,5 yıllık takiplerinde SV'nin yeniden şekillenmesinin tek öngördürücüsünün canlı segment sayısı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca takipte canlılık saptanan hastalarda ters yeniden şekillenme izlenirken, canlılık saptanmayan hastalarda SV genişlemesinin arttığı ve buna bağlı olarak kalp yetersizliği semptomlarının kötüleştiği izlenmiştir (109). Sonuçta DSE'de canlılık saptanması, SV işlevsel düzelmesinin öngördürücüsü olduğu kadar, hastaların klinik sonlanımı hakkında da bilgi verebilmektedir.

Grup 1 ve grup 2'nin DS-STE sırasındaki GLPS yanıtlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p: 0,001). Grup 1'deki hastaların

tamamında DS-STE ile canlılık saptanırken, bu oran DSE’de % 90,5 idi. DS-STE’de grup 2’deki hastaların % 55’inde duvar hareketlerinde değişiklik izlenmedi. Ayrıca SVEF değişimi ve DS-STE ile canlılık tespiti arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (Sperman korlasyonu = 0,412, p:0,019) pozitif bir korelasyon saptandı. Çalışmamızda, DSE’yi tecrübeli bir operatör yapmasına rağmen, revaskülarizasyon yapılan hastalarda SV işlevsel düzelmesini, DS-STE’nin daha iyi öngördürdüğünü tespit ettik. Fakat iyi bir STE analizi için kaliteli bir görüntü alınması gerektiği ve operatörün tecrübesiyle beraber, görüntü kalitesinin de iyi olması gerektiği unutulmamalıdır. Fathi ve ark. yaptığı bir çalışmada doku Doppler ile elde edilen miyokardiyal hızların acemi, tecrübeli ve uzman operatörlerin yaptığı DSE üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. DSE’ye miyokardiyal doku Doppler hızlarının eklenmesi ile acemi (% 75 ± 2 den % 77 ± 5’e) ve uzman (% 74 ± 2 den % 77 ± 5’e) operatörlerin doğruluklarını artırırken, DSE konusunda uzman olan operatörlerin doğruluklarını değiştirmemiştir (110).

Grup 1’ deki hastaların DS-STE yanıtının yüksek oranda (% 81) bifazik yanıt şeklinde olduğu saptandı (Şekil 17). Oysa DSE’ de hastaların % 62’sinde bifazik yanıt izlendi ve bu hastaların çoğunda bifazik yanıtta 30 ve 40 µg/kg/dk dozlarında ulaşıldı. Ayrıca DSE’de giderek artan yanıt şeklinde rapor edilen hastaların bir kısmında DS-STE’de bifazik yanıt alındı. Bu verilerin ışığında DS-STE, hiberne miyokarda işlevsel bozulmayı subjektif olarak değerlendiren görsel değerlendirmeden daha erken tespit edebilmekte ve yüksek doz dobutamin infüzyonuna gerek kalmamaktadır.



Şekil 17. SVEF'leri artan hastalarda bazal, düşük ve orta doz dobutamin ile AFI ilişkisi

SVEF'leri artan hastalarda bazal, 10 ve 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarındaki GLPS değerleri incelendiğinde, çoğu hastada bifazik yanıt alındığı görülmektedir. (Her renk bir hastayı temsil etmektedir.)

Günümüzde Türkiye'de ve birçok ülkede diğer canlılık tetkikleri daha pahalı, ulaşılabilirlikleri daha az ve yorumlanması ve raporlanması uzun zaman almaktadır. Özellikle MI sonrası canlılık araştırılan hastalarda revaskülarizasyona kadar geçen süre işlevsel düzelmeyi etkilediğinden mümkün olduğunca erken dönemde canlılık olup olmadığı tespit edilip, revaskülarize edilmelidir. Bax ve ark.nın yaptığı çalışmada iskemik kardiyomyopati ve canlılığı bulunan hastalar erken (<1 ay) ve geç (>1 ay) revaskülarizasyon şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Erken revaskülarizasyon grubunun post-operatif yoğun bakım süreleri daha kısa, uzun dönem mortaliteleri ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarının daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca erken revaskülarizasyon grubundaki hastaların takipteki EF'leri % 28,9 dan % 40'a yükselirken ($p < 0,05$) geç revaskülarizasyon grubundaki hastaların EF'leri ise değişmemiştir (111). Bu nedenle canlılık araştırması yapılacak hastalarda diğer canlılık yöntemleri ile vakit kaybetmeden, DSE ve beraberinde DS-STE yaparak, gerekirse aynı gün revaskülarize edilebilir. Bu şekilde hastanın uzun dönem mortalite ve morbiditesinin azalmasına katkı sağlanabilir.

İzlemde SVEF' i artan (grup 1) ve değişmeyen ve azalan (grup 2) hastaların istirahat strain değerleri incelendiğinde özellikle iki grubun bazal longitudinal

strainleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmezken, global SS ve SSR değerleri grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Becker ve arkadaşları KAH' a bağlı SV disfonksiyonu olan hastalarda, istirahat SS ve SSR değerlerini revaskülarizasyon sonrası SV işlevsel düzelmesi olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptamışlardır (112). Iwakura ve ark.nın MI geçiren hastalara 3. gününde düşük doz DSE yaptıkları çalışmalarında ise bazal GLPS değerleri ile takipteki EF değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir (99). Sonuç olarak istirahat SS ve SSR değerleri revaskülarizasyon sonrası SV işlevsel düzelmesini, istirahat longitudinal strain değerlerinden daha iyi öngördürüyor olabilir. Bununla ilgili daha büyük ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miyokard canlılığının klinik tanımı; işlevsel bozukluğu olan miyokardın kasılma işlevinin düzelmesi, miyokardın yeniden şekillenmesinin önlenmesidir. MI sonrasında veya kronik KAH'da non-invazif bir yöntemin canlı miyokardı doğru şekilde ayırabilmesi klinik kararların doğru alınmasında yol göstericidir. Koroner arter hastalarında uzun dönem mortalite ve morbiditelerinin en önemli öngördürücüsü SV'nin işlevsel durumu olması nedeniyle revaskülarizasyondan fayda görecektir hastaların tespiti hayati öneme sahiptir. Ayrıca bazı hastalara da gereksiz yere işlem yapılmasının yanında pahalı girişimsel yöntemlerin yapılmasının önüne geçilecektir (52). Çalışmamızda PKG yapılan hastalarda DSE'nin duyarlılığını % 88,8, özgüllüğünü % 62,5, PPD'ni % 84, NPD'ni % 71,4, doğruluğunu % 80,7 olarak saptadık. Bu değerler önceki çalışmalara göre değişkenlikler gösterse de genel itibari ile onlarla uyumludur. DSE sırasında duvar hareketlerinin öznel değerlendirilmesi veya bir miyokard segmentinin komşu normal segmentler tarafından çekilmesi (tethering) neticesinde hareketli sanılması, tetkikin objektifliğini ve doğruluğunu azaltmakta, gözlemciler arasında yorum farklılıklarına yol açabilmektedir. Çalışmamızda yalnız PKG yapılan hastalara CABG yapılan hastalar eklenip birlikte değerlendirildiğinde DSE'nin doğruluğu % 80,7'den % 75'e düşmektedir. Bu düşüş diğer iki canlılık tetkikinde de görülmektedir. CABG yapılan hastalarda canlılık saptansa da ejeksiyon fraksiyonlarında PKG uygulanan hastalardaki kadar düzelmeye olmamaktadır. Bunun nedeni CABG'nin daha invazif bir yöntem olması ya da operasyonel faktörler olabilir. Yapılan çalışmalarda CABG'ye giden hastalarda eşlik

eden hastalıkların sayısı, operasyon öncesi bazal EF'lerinin düşük olması ve perfüzyon süresinin uzunluğu, operasyon sonrasındaki SV işlevlerindeki düzelmeyi ve mortaliteyi etkilediği saptanmıştır (113).

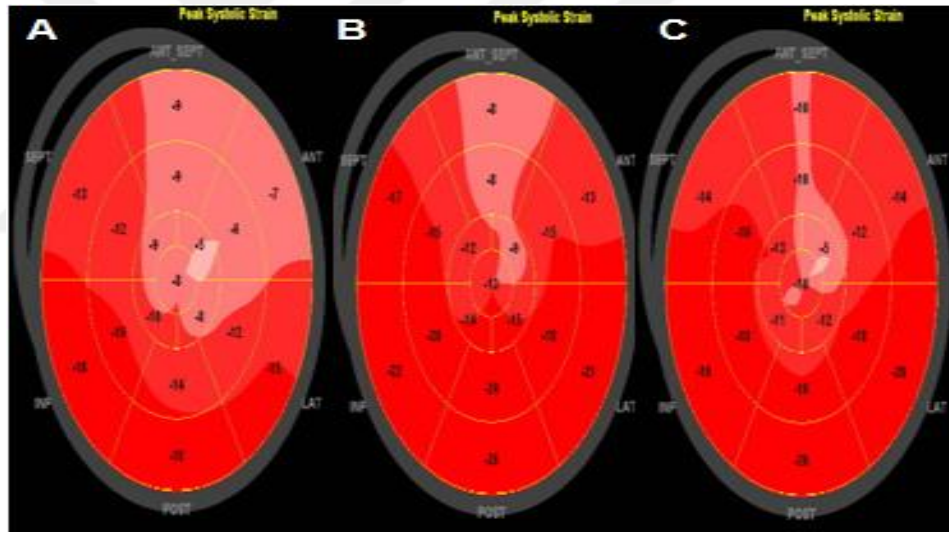
DSE ile karşılaştırıldığında DS-STE'nin duyarlılığı, PPD'i ve NPD'i daha yüksek (sırasıyla % 88,8 vs % 100, % 84 vs % 85,7, % 71,4 vs % 100, % 80,7 vs % 88,4), özgüllüğü ise benzer saptandı. STE 2 boyutlu deformasyonları hem segmenter hem de global olarak ayrıntılı ve objektif bir şekilde değerlendirme fırsatı verdiği için DSE sırasında miyokardiyal mekanikte oluşan değişiklikleri saptamada görsel incelemeden daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Vitarelli ve ark.nın renk kodlu DDE ile yaptıkları çalışmalarında dobutamin ile strain hızı değerlerinin hiberne miyokardı saptama da DSE'ye üstün olduğunu göstermişlerdir (114). Hanekom ve ark.1 ise çalışmalarında düşük doz DSE sırasında ölçülen strain hız değerleriyle duvar hareket skor indeksini kombine ettiklerinde DSE ile canlılık değerlendirmesinin duyarlılığını artırdığını bildirmişlerdir (94). Ayrıca Weidemann ve ark.1 da dobutamin infüzyonu sırasında sistolik ve postsistolik deformasyonların ölçümünün, transmural ve transmural olmayan infarktüsü ayırmada çok yardımcı olduğunu saptamışlardır (115-116). Bunlara benzer şekilde DSE'ye speckle tracking ile 2 boyutlu strain ölçümü eklenmesi ile iskemik segmentlerin daha iyi tanımlandığını gösteren çalışmalar da vardır (117).

Çalışmamızda SVEF düzelmesinin öngördürücü parametreleri incelendiğinde yaş, cinsiyet, KAH risk faktörleri, laboratuvar ve bazal transtorasik ekokardiyografi bulguları ile SVEF düzelmesi arasında korelasyon saptamadık. Bazal strain değerlerinden özellikle global ve diğer longitudinal strain değerleri ile SVEF artışı arasında bir korelasyon bulamadık. Subendokardiyum miyokard kasılmasına en fazla katkıda bulunan miyokardiyal duvar segmentidir ve subendokardiyal kasılmayı da en iyi longitudinal strain göstermektedir. Çalışmamızda istirahat longitudinal strain değerleri ile SVEF artışı arasında bir ilişki tespit edilememesinin nedeni olarak hastalarımızın MI sürelerinin ve risk altındaki bölge miktarının farklı olması olabilir.

İzlemde SVEF'i artan (grup 1) ve değişmeyen (grup 2) hastaların bazal ve 10 µg/kg/dk dozları arasındaki strain değişimlerini incelediğimizde grup 1'deki hastaların GLPS ve diğer longitudinal strain değerlerinin 10 µg/kg/dk dozunda

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gördük (Şekil 18). Grup 1'deki hastaların istirahate göre 10 µg/kg/dk dobutamin dozunda global SS ve SSR değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Grup 2' deki hastalarda ise 10 µg/kg/dk dobutamin infüzyon ile hem GLPS, hem de global SS ve SSR değerlerinde ki değişim, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar ışığında kontraktıl rezervi olan hastaların düşük doz dobutamin infüzyonu sırasında global strainlerinin arttığını söyleyebiliriz. Iwakura ve ark.nın MI geçiren hastalara 3. gününde düşük doz DSE yaptığı çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde 10 µg/kg/dk dobutamin infüzyon dozunda GLPS değerlerinde bazale kıyasla artış saptamışlardır. Özetle düşük doz DSE sırasında GLPS artışı olası SV'de revaskülarizasyondan fayda görecektir hiberne miyokardı temsil ediyor diyebiliriz. Ayrıca kontrol incelemesinde ölçülen EF değerleri, duvar hareket skor indeksleri, bölgesel duvar hareketleri ile dobutamin infüzyonu sırasında hesaplanan GLPS arasında korelasyon tespit etmişler (99). Rhambaldi ve arkadaşları ileri derecede SV işlevsel bozukluğu olan hastalarda PW Doppler hızlarının, DSE'nin doğruluğu üzerine etkisini inceledikleri çalışmada düşük doz dobutamin infüzyonu sırasında ilgili segmentteki $1 \pm 0,5$ cm/sn hız artışı canlılığı, $0 \pm 0,5$ cm/sn artış ise skarı öngördürmüştür (118). Renk kodlu DDE'nin alansal çözünürlüğü PW-DDE'den yüksektir. Schneider ve ark.1 ise renk kodlu DDE ile yaptıkları çalışmada bazale kıyasla düşük doz dobutamin ile canlılık araştırılan segmentte 1,0 cm/sn'lik bir hız artışının canlı miyokardı cansız miyokarddan ayırt edebildiğini belirtmişlerdir (119). Hoffmann ve ark.da düşük doz DSE sırasında DDE ile elde ettikleri strain analizinde, istirahat ile kıyaslandığında düşük doz dobutamin infüzyonu sırasında peak sistolik strain hızı değerinde $> 0,23$ /sn artış olmasını canlılık göstergesi olarak yorumlamışlardır. Ayrıca strain ve strain hız görüntülemenin rutin görsel değerlendirmeye eklenmesiyle duyarlılık % 73'ten % 83'e yükselmiştir (93). Fakat DDE elde edilen strain değerlerinin tek boyutlu ve açı bağımlı olması yanında yüksek kalitede görüntü istemesi gibi nedenler klinik uygulamalarını sınırlandırmaktadır. STE ile elde edilen strain görüntüleme, yukarıdaki teknik sorunları üstesinden gelmekte ve kolay bir şekilde DSE'ye eklendiğinde, revaskülarizasyon sonrası işlevsel düzelmeyi yüksek oranlarda gösterebilir.

Bizim çalışmamızda grup 1’ deki hastaların 3. ay kontrollerindeki GLPS ve diğer longitudinal strain değerleri bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı (sırasıyla $-10,9 \pm 3,0$ vs $14,3 \pm 2,7$ p: 0,000, $-10,5 \pm 2,9$ vs $-13,2 \pm 2,7$ p: 0,001, $11,3 \pm 2,8$ vs $-15,0 \pm 3,0$ p: 0,000, $-10,96 \pm 2,4$ vs $-14,2 \pm 2,3$ p: 0,000). Fakat grup 2’ deki hastaların bazal ve kontrol GLPS ve SR değerlerinde fark izlenmedi. Sadece global SSR değeri kontrolde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı ($-0,62 \pm 0,2$ vs $0,84 \pm 0,3$ p: 0,035). Grup 1’deki hastaların kontrol EF ve GLPS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken grup 2’deki hastaların kontrol EF ve GLPS değerlerinin her ikisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmaması, GLPS’nin SV sistolik fonksiyonlarının farklı bir göstergesi olduğu şeklinde düşünülebilir.



Şekil 18. Anterior miyokard infarktüsü geçirmiş hastanın longitudinal peak sistolik strain değerlerinin “boğa gözü” paterni ile gösterimi

Hastaların global longitudinal peak (sistolik) strain (GLPS) değerleri ölçüldü. A: Anterior MI geçiren bir hastanın bazal görüntüsü, GLPS: -% 11,3. B: Hastanın 10 µg/kg/dk dobutamin dozundaki görüntüsü, GLPS: -% 14, 5. C: hastanın kontrol görüntüsü, GLPS: -%16,3. Hastanın bazal SVEF’si %30 iken kontrolde % 43’e yükselmiştir.

5.1 Çalışmamızın kısıtlılıkları

STMI geçiren hastalara kliniğimiz başta olmak üzere, diğer sağlık kuruluşlarında da 24 saat süreyle primer PTCA yapılmaya başlanması nedeniyle çalışmaya alınan hasta sayısı sınırlı idi. Ayrıca canlılık araştırması için kullanılan tekniklerden birisi olan DSE tetkikini tek bir gözlemci yaptığından interobserver değişkenliği hesaplayamadık. STE ile strain ve strain hızı analizi yapılırken en büyük sorun kalp hızının taşikardik olmasıdır. Bu nedenle çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da artan dobutamin dozlarında kalp hızının artması nedeniyle 30 ve 40 µg/kg/dk dobutamin dozlarında DS-STE ile strain ve strain hızı analizini yapamamamızdır.



6 SONUÇ

DSE hem iskemi hem de canlılığın araştırılabildiği, güvenilir, kolay, tekrarlanabilir ve komplikasyon oranı düşük bir tetkiktir. DSE'nin yorumlanması operatörün tecrübesine bağımlıdır ve yüksek doz dobutamin infüzyonu sırasında duvar hareketlerinin değerlendirilmesinin zorlaşmasıyla DSE'nin güvenilirliğini azalır. DSE sırasında DS-STE yapılarak daha düşük dozlarda bifazik yanıt elde edilir. Bu durum canlılık araştırılmasında ve revaskülarizasyon sonrasında SV işlevsel düzelmeyi öngördürmede DSE'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluğunu arttırır. DS-STE ile GLPS'nin değerlendirilmesi bölgesel miyokard işlevlerindeki değişikliği saptama da görsel değerlendirmeye göre daha duyarlı olmasına bağılıdır.

7 ÖZET

ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI İLE CANLILIK ARAŞTIRMASINDA SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİNİN YERİ

Amaç- Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) canlılık araştırmasında sık kullanılan bir yöntemdir fakat duvar kalınlaşmasını subjektif değerlendirmesi ve operatör bağımlı olması dezavantajlarıdır. Otomatik işlevsel görüntüleme (AFI), global longitudinal pik sistolik strainin (GLPS) değerlendirilebildiği yeni bir speckle tracking ekokardiyografi (STE) tekniğidir. Bu çalışmada AFI ile elde edilen GLPS'nin 1; DSE'nin doğruluğunu artırıp artırmayacağı 2; SV işlevsel düzelmesinin öngördürücüsü olup olmayacağı araştırıldı.

Metod- Son 6 hafta içinde ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STMI) geçiren 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sol ventrikül (SV) işlevsel bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu $< 0,45$) mevcuttu ve hiçbiri revaskülarize edilmemişti. Canlılık araştırılması için hastalara DSE ve miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. İstirahat, 10 ve 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin dozlarındaki GLPS değerlerindeki değişim ile canlılığı ayrıca değerlendirildi [Dobutamin stres speckle tracking ekokardiyografi (DS-STE)]. Revaskülarize edilen otuz iki hasta 2 gruba ayrıldı. Grup-1 SV işlevsel düzelmesi olanlar (revaskülarizasyondan 3 ay sonra SV ejeksiyon fraksiyonunun $\geq 5\%$ artması) ve grup-2 ise işlevsel düzelme görülmeyenler.

Bulgular- SV'nin işlevsel düzelmesini öngördürmede DSE'ye kıyasla DS-STE'nin daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğunu saptandı (sırasıyla %75, %84,3). Grup-1 deki hastalarda bifazik yanıt DS-STE'de, DSE'den daha fazlaydı (sırasıyla %81, %62). Grup-1' de GLPS değerleri istirahatle kıyasladığımızda, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin dozunda arttığı belirlendi ($-10,96 \pm 2,4$ 'den $-12,4 \pm 3,0$ 'a $p < 0,001$). Her iki

grupta da istirahat GLPS değerleri ile SV ejeksiyon fraksiyonu artışı arasında korelasyon izlenmedi.

Sonuç- Canlılık değerlendirmesinde DS-STE, DSE' den daha doğru sonuçlar veren, objektif bir tanı yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Dobutamin stres ekokardiyografi, speckle tracking ekokardiyografi, canlılık



8 SUMMARY

ROLE OF SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY ON DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY DURING VIABILITY ASSESSMENT IN PATIENT WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Background- Dobutamine stress echocardiography (DSE) is frequently used for viability assessment but subjective assessment of wall thickening and moderately operator dependence are disadvantages. Automated function image (AFI) is a new speckle tracking echocardiography (STE) technique that determines the global longitudinal peak systolic strain (GLPS). We aimed to determine whether GLPS assessed with AFI 1; improve the accuracy of DSE, 2; can be a predictor of LV functional recovery after revascularization.

Methods- Thirty eight patients with previous ST elevation myocardial infarction (STEMI) with in last 6 weeks were included. Patients had LV dysfunction (LV ejection fraction < 0,45) and no history of coronary revascularization. They underwent DSE and myocardial perfusion scintigraphy (MPS) for viability assessment. We also assessed viability with changes in GLPS at rest, 10 and 20 µg/kg/dk dose of dobutamine [Dobutamine stress speckle tracking echocardiography (DS-STE)]. Thirty two revascularized patients divided in two groups. Group-1, patients with LV functional recovery (identified as ≥5% improvement in LV ejection fraction by 3 months after revascularization) and group-2, patients without functional recovery.

Results- DS-STE had higher accuracy rates than DSE for predicting the functional recovery (respectively %84,3 vs %75). In DS-STE we detected more frequent biphasic response than DSE in group-1 (respectively %81 vs %62). GLPS was

improved during dobutamine infusion at 10 µg/kg/dk in group-1 when we compared with rest values (-10,96±2,4 to -12,4±3,0 p<0,001) . In both group baseline GLPS showed no correlation with increase in LVEF in follow up.

Conclusion- DS-STE is more accurate and objective technique than DSE to assess myocardial viability.

Keywords: Dobutamine stress echocardiography, speckle tracking echocardiography, viability



9 KAYNAKLAR

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics -2006 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;**113**:85-151
2. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;**123**:933-44
3. Onat A. Türk Erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri. TEKHARF Çalışması Bildirisi 2009; 8-18
4. Werf FV, Bax JJ, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008;**29**: 2909-45
5. Canty JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elseiver Inc. 2012;1049-75
6. Previtalli M, Fetiveau R, Lanzarini L, et al. Prognostic value of myocardial viability and ischemia detected by dobutamine stress echocardiography early after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**:380-86.
7. Hamm CW. Acute Coronary Syndromes In Camm AJ, ed. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford, CSA Global Publishing. 2007:333-66

8. Arnold CT, Sitges M, Pham PN, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart Journal* 2009;**158**:836-44
9. Bjork IC, Stoylen A, Slordahl SA, et al. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1651-59
10. Weidemann F, Jung P, Hoyer C, et al. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2007;**28**:1425-32
11. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;**96**:716-22
12. Gök H. *Klinik Kardioloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002;1-193
13. Maseri A. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Eds: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens H J J. In: *Hurst's The Heart* Volume 1 Mc Graw Hill, 2001;1109-12
14. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;**407**:233-41
15. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elseiver Inc. 2012;897-913
16. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;**335**:191-203
17. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008;**10**:164-70

18. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;**65**:140-46
19. Eriksson EE, Xie X, Werr J, et al. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med* 2001;**194**: 205-18
20. Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:3893-97
21. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;**2**:941-44
22. Segers D, Helderma F, Cheng C, et al. Gelatinolytic activity in atherosclerotic plaques is highly localized and is associated with both macrophages and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2007;**115**:609-16
23. Kantor B, Mohlenkamp S. Imaging of myocardial microvasculature using fast computed tomography and three-dimensional microscopic computed tomography. *Cardiol Clin* 2003;**21**:587-605
24. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:13-18
25. Plasschaert H, Heeneman S, Daemen MJ. Progression in Atherosclerosis. *Top Magn Reson Imaging* 2009;**20**:227-37

26. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:8264-68
27. Bjornheden T, Evaldsson M, Wiklund O. A method for the assessment of hypoxia in the arterial wall, with potential application in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;**16**:178-85
28. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;**336**:1276-82
29. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;**110**:2032-38
30. Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, et al. Vasa vasorum and atherosclerosis - Quid novi? *Thromb Haemost* 2007;**97**:873-79
31. Chen L, Chester MR, Redwood S, et al. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995;**91**:2319-24
32. Stephen D. ST segment elevation myocardial infarction management. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elseiver Inc. 2012;1111-77
33. Crea F. Chronic Ischemic Heart Disease. In Camm AJ, ed. *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford, CSA Global Publishing. 2007;391-424
34. Christofferson RD. Acute Myocarial Infarction. In Griffin BP, ed. *Manuel of Cardiovascular Medicine* [3rd ed.]. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2009;1-27

35. Antman EM. ST segment elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology and clinical features. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012;1087- 110
36. Rahimtoola SH, Canna GL, Ferrari R. Hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:978–80
37. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;**117**:103-14
38. Evrengül H, Dursunoğlu D, Semiz E. İskemik Önkoşullanma. *Anadolu Kardiyol Der*, 2003;**3**:144-49
39. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia. *Circulation* 1986;**74**:1124-36.
40. Narbay D. Miyokardiyal stunning. *GKDÇD* 1999;**7**:282-86
41. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;**56**:978-85
42. Bolli R. Oxyradicals in pathogenesis of myocardial stunning. In: Heyndrickx GR, Watner SF, Wijns W ed. *Stunning, Hibernation and Preconditioning: Clinical Pathophysiology of Myocardial Ischemia*. Philadelphia. Lippincott-raven Press, 1997;205-28
43. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;**82**:723-38
44. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemic heart disease. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012;1210-57

45. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998;**97**:1848-67

46. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*. 2001;**104**:2981-89.

47. Bolli R. Myocardial “stunning” in man. *Circulation* 192;**86**:1671-91

48. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;**32**:375-410

49. Güzelsoy D, Sansoy V, Çağlar N. Türk Kardiyoloji Derneği kalp Hastalıklarında Nükleer Kardiyoloji Yöntemleri Uygulama Klavuzu. *Kardiyol Dern Arş* 2004;**32**:0

50. Rizzello V, Poldermans D, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in chronic ischemic heart disease: current status. *Q J Nuc Med Mol Imaging* 2005;**49**:81-96

51. Ergün EL, Bozkurt MF. Kardiyak nükleer tıp çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2010;**41**:113-27

52. Thornhill RE, Prato FS, Wisenberg G. The assessment of myocardial viability: A review of current diagnostic imaging approaches. *Journal of Cardiovascular MR*, 2002;**4**:381-410

53. Cerqueira MD. Imaging Techniques in Nuclear Cardiology. In Topol EJ ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine* [3rd ed.]. Philadelphia. Lipincott Williams & Wilkins 2007;897-930

54. Maric C, Strauss WH. Detection and characterization of hibernating myocardium. *Nuclear Medicine Communications* 2002;**23**:311-22

55. Everaert H, Vanhove C, Franken PR: Effects of low-dose dobutamine on left ventricular function in normal subjects as assessed by gated single-photon emission tomography myocardial perfusion studies. *Eur J Nucl Med* 1999;**26**:1298-303
56. Schelbert H: The usefulness of positron emission tomography. *Curr Probl Cardiol* 1998;**23**:69-120
57. Demirkol MO. Myocardial viability testing in patients with severe left ventricular dysfunction by SPECT and PET. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;**8**:60-70
58. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012;505-16
59. Glaveckaitė S, Valevičienė N, Laucevičius A. Cardiovascular magnetic resonance imaging for detection of myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2009;**4**:585-99
60. Bax JJ, Polderman D, Elhendy A. Sensitivity, specificity and predictive accuracies varies non-invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;**26**:141-86
61. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible dysfunction. *N Eng J Med* 2000;**343**:1445-53
62. Conolly HM. Echocardiography. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012; 270-76
63. Hayat SA, Senior R. Contrast echocardiography for the assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol* 2006;**21**:473-78

64. Tuğcu A, Aytekin S. Stres Ekokardiyografi. In Erol Ç, ed. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme yöntemleri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2007;113-60
65. Figenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Figenbaum's Echocardiography* Sixth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins 2007;488-522
66. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A. Stress echocardiography expert consensus statement (EAE). *Eur J of Echocardiography* 2008;**9**:415-37
67. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: Development of new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;**36**:185-96
68. Krahwinkel W, Ketteler T, Godke J, et al. Dobutamine stress echocardiography. *European Heart Journal* 1997;**18**:9-15
69. Gheorghiadu M. Diagnosis and management of acute heart failure. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease* [9th ed.]. China, Elsevier Inc. 2012;517-42
70. Leiner CV, Unverferth DV. Drugs five years later: dobutamine. *Ann Intern Med* 1983; **99**:490-96
71. Chatterjee K, De Marco T. Central and peripheral adrenergic receptor agonists in heart failure. *European Heart Journal* 1989;**10**:55-60
72. Fung AY, Gallagher GP, Buda AJ. Physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;**76**:943-51
73. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, et al. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976;**38**:103-8

74. Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:26-31
75. Elhendy A, Domburg VT, Nierop PR, et al. Impaired systolic blood pressure response to dobutamine stress testing: a marker of more severe abnormalities in patient with myocardial infarction. *J Am Soc echocardiography* 1998;**11**:436-41
76. Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W, et al. Paradoxical hypotension during dobutamine stress echocardiography: Clinical and diagnostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:1080-86
77. Orsinelli DA, Daniels CJ. Pharmacologic stress echocardiography. *Cardiology Clinics Of North America* 1999;**17**:461-79
78. Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: Current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1739-47
79. Kisslo J, Byrd BF, Geiser EA, et al. Recommendations for continuous quality improvement in echocardiography. *J Am Soc Echocardiology* 1995;**8**:S1
80. Gottdiener JS. Overview of stress echocardiography :Uses advantages, and limitations. *Curr Probl Cardiol* 2003;**8**:485-512
81. Picano E. Stress echocardiography: From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992;**85**:1604-09
82. Mertes H, Sawada SG, Ryan T. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation* 1993;**88**:15-19

83. Wu MT, Tseng WY, Su MY, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging mapping the fiber architecture remodeling in human myocardium after infarction: correlation with viability and wall motion. *Circulation* 2006;**114**:1036-45
84. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:163-72
85. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Left ventricular isovolumic flow sequence during sinus and paced rhythms: new insights from use of high-resolution Doppler and ultrasonic digital particle imaging velocimetry. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**:899-908
86. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Biphasic tissue Doppler wave forms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005;**99**:1104-11.
87. Ashikaga H, Coppola BA, Hopenfeld B, et al. Transmural dispersion of myofiber mechanics: implications for electrical heterogeneity in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:909-16
88. Ingels NB Jr, Hansen DE, Daughters GT 2nd, et al. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989;**64**:915-27
89. Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, et al. Dissociation between left ventricular untwisting and filling: accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992; **85**:1572-581

90. Yun KL, Niczyporuk MA, Daughters GT II, et al. Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1991;**83**:962-73
91. Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, et al. The Structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;**13**:342-57
92. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010;**96**:2032-40
93. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:443-49
94. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation* 2005;**112**:3892–900
95. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:864-71
96. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography* 2005;**18**:1440-63

97. Choi JO, Shin DH, Cho SW, et al. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking. *Echocardiography* 2008;**25**:873-79
98. Mollema SA, Delgado V, Bertini M, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:15-23
99. Iwakura K, Okamura A, Koyama Y, et al. Automated assessment of myocardial viability after acute myocardial infarction by global longitudinal peak strain on low-dose dobutamine stress echocardiography. *Circulation J* 2010;**74**:2158-65
100. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;**353**:89-92
101. Yusuf S, Hawken S, Qunpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries [the INTERHEART study]: Case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937-45
102. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, et al. Extensive left ventricular remodelling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long term prognosis. *Circulation* 2004;**110**:18-22
103. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patient with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiology* 1997;**30**:451-60

104. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiology* 1996;28:558-64

105. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiology* 1996;28:432-42

106. Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, et al. Combined assessment of left ventricular function and rest-redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998;5:378-86

107. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-60.

108. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:163-69.

109. Rizzello V, Poldermans D, Boersma E, et al. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: role of myocardial viability. *Circulation.* 2004;110:2383-88

110. Fathi R, Cain P, Nakatani S, et al. Effect of tissue Doppler on the accuracy of novice and expert interpreters of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2001; **88**:400–05
111. Bax JJ, Schinkel AFL, Boersma E, et al. Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: Impact on outcome. *Circulation* 2003;**108**:39-42
112. Becker M, Altiok E, Lente C, et al. Layer-specific analysis of myocardial function for accurate prediction of reversible ischaemic dysfunction in intermediate viability defined by contrast-enhanced MRI. *Heart* 2011;**97**:748-56
113. Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000;**93**:129-40
114. Vitarelli A, Montesano T, Gaudio C, et al. Strain rate dobutamine echocardiography for prediction of recovery after revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* 2006; **12**:268-75
115. Thibault H, Derumeaux G. Assessment of myocardial ischemia and viability using tissue Doppler and deformation imaging: the lessons from the experimental studies. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2008; **101**:61–68
116. Weidemann F, Dommke C, Bijnens B, et al. Defining the transmural extent of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain rate imaging: Implications for identifying intramural viability: An experimental study. *Circulation* 2003; **107**: 883–88

117. Bijmens BH, Cikes M, Claus P, et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiography* 2009; **10**:216-26

118. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, et al. Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *European Heart Journal* 2000; **21**:1091–98

119. Schneider C, Bahlmann E, Malisius R, et al. Tissue velocity imaging during dobutamine stimulation for assessment of myocardial viability: segmental analysis in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2006; **110**:15-21

