



T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

HOMOSİSTEİNİN GATED MİYOKARD PERFÜZYON SPECT
ÇALIŞMASINDAKİ STRES DEFEKT SKORLARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE YILMAZ

DÜZCE-2013



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**HOMOSİSTEİNİN GATED MİYOKARD PERFÜZYON SPECT
ÇALIŞMASINDAKİ STRES DEFEKT SKORLARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE YILMAZ

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

DÜZCE-2013

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Homosistein	3
2.1.1. Homosistein Metabolizması	4
2.1.2. Homosistein Düzeyi	6
2.1.3. Total Homosistein Düzeyini Etkileyen Faktörler	6
2.1.4. HCY ve KAH İlişkisi	9
2.2. Kalbin Anatomisi	11
2.3. Koroner Arterler	13
2.4. Koroner Dolaşım Fizyolojisi	15
2.5. Miyokard İskemisinin Patofizyolojisi	16
2.6. Aterosklerozun Patogenezi	16
2.7. Koroner Arter Hastalığı	16
2.7.1. Koroner Arter Hastalığında Klinik Tablolar	17
2.7.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	18
2.7.3. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler	20
2.7.4. KAH Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri	22
2.7.5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. Çalışmanın Amacı	34
3.2. Hasta Seçimi	34
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	34
3.4. Hasta Hazırlanması	35

3.5. Radyofarmasötik Seçimi	35
3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme	35
3.7. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi	37
3.8. İstatistiksel Analiz	37
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ	51
7.KAYNAKLAR	52
8.EKLER	63

TEŐEKKÜR

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

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

Nükleer tıp kliniğinde uyum içinde çalıőtıđım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen, hemőire, sekreter ve personeline,

Çalıőmalarım sırasında maddi-manevi desteğini esirgemeyen değerli eőim Dr. Muammer YILMAZ' a, biricik oğlum İbrahim Enes' e ve bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili anne ve babama teőekkürlerimi sunarım

Temmuz 2013

Dr. Ayşe YILMAZ

ÖZET

Amaç: Ülkemizde KAH prevalansı giderek artmakta ve önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Bu nedenle hastalığın erken ve doğru tanısı, hastalık dolayısı ile meydana gelen mortalite ve morbiditenin önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, ailede KAH hikayesi, diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek kolesterol gibi risk faktörlerinin yanı sıra yüksek HCY düzeyi de KAH risk faktörleri arasında yerini almıştır. GATED miyokard perfüzyon SPECT sintigrafisi KAH tanısı koymada ve prognozu öngörmeye kullanılan non-invaziv basit kolay bir tekniktir. Bu çalışmanın amacı GATED Miyokard Perfüzyon SPECT çalışmasında elde ettiğimiz stres defekt skorları ile homosistein düzeyini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Kasım/2012- Mart-2013 tarihleri arasında KAH ön tanısı ile MPS için bölümümüze başvuran 166 hasta çalışmaya dahil edildi. 96 kadın, 70 erkek (ortalama yaş $56\pm 11,6$) çalışma grubunu oluşturdu. Hastalardan efor ya da farmakolojik stres öncesi açlık kan örnekleri alınıp alınan kan örneklerinde ELISA metodu ile homosistein seviyesi ölçüldü. Görsel olarak iskemi varlığı değerlendirildi. Sol ventriküle ait sayısal parametreler kantitatif GATED SPECT (QGS) yazılımı ile otomatik olarak elde edildi.

Bulgular: Hastalar sintigrafi sonuçlarına göre 60(%57,1)'i normal, 45(%42,9)'i iskemik olarak bulundu. Hastaların homosistein düzeyleri normal olan grupta $16,36\pm 9,7$ $\mu\text{mol/L}$ bulunurken, iskemik olan grupta $16,6\pm 8,5$ $\mu\text{mol/L}$ bulundu ($p= 0,895$).

Sonuç: Çalışmamızda homosistein düzeyi ile GATED miyokard perfüzyon SPECT çalışmasından elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Homosistein, Miyokard perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT

Background and Aim: In our country, the prevalence of CAD has been increasing and becoming one of the most important health problems. Therefore, early and accurate diagnosis of the disease is of great importance for the prevention of mortality and morbidity occurred. As well as risk factors such as advanced age, male gender, family history of CAD, diabetes, obesity, hypertension and high cholesterol; high levels of HCY has become one of the risk factors for CAD. GATED SPECT myocardial perfusion scintigraphy is a non-invasive, simple and easy technique used in diagnosis and predicting prognosis of CAD. The aim of this study was to compare the level of homocysteine with stress defect scores that we obtained from GATED Myocardial Perfusion SPECT study.

Methods: Between November/2012-March/2013, 166 patients with suspected coronary artery disease referred to our department for the myocardial perfusion scintigraphy included in this study. The study consisted of 96 women and 70 men (mean age $56\pm 11,6$). Fasting blood samples of patients taken prior to exercise or pharmacological stress and homocysteine levels were measured in blood samples by ELISA. Visually evaluated for the presence of ischemia. The numerical parameters of the left ventricle was obtained automatically by the software quantitative gated SPECT (QGS).

Results: According to the scintigraphic results, 60(%57,1) of the patients were normal and 45(%42,9) of the patients had ischemia. Mean homocysteine values of patients were found to be $16,36\pm 9,7$ $\mu\text{mol/L}$ in normal group and $16,6\pm 8,5$ $\mu\text{mol/L}$ in the ischemic group ($p=0,895$).

Conclusion: We found no significant correlation between homocysteine levels and cardiovascular risk parameters obtained from GATED myocardial perfusion SPECT.

Keywords: Coronary artery disease, Homocysteine, myocardial perfusion scintigraphy

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi

CABG: Koroner Arter Bypass Grefti

CBS : Sistatyonin β –sentaz

DM: Diyabetes Mellitus

ECT: Emory Cardiac Toolbox

EDV: End Diyastolik Volüm

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESV: End Sistolik Volüm

F¹⁸-FDG: Flor-18 Floro-Deoksi-Glikoz

GSPECT: Gated Single Photon Emission Computerized Tomography

HCY: Homosistein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

IVUS : İnvasküler Ultrasonografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAG: Koroner Anjiyografi

LAD: Sol ön inen arter

LCx : Sol sirkümfleks arter

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LPO: Sol Posterior Oblik

LV: Sol Ventrikül

MAT: Metiyonin Adenozil Transferaz

MI: Miyokard infarktüsü

MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi

MPS: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

MS : Metiyonin sentetaz

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

MUGA: Radyonüklid Ventrikülografi

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NOET: N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamato

QGS: Quantitative GATED SPECT

QPS: Cedars- Sinai Quantitative Perfusion SPECT

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RAO: Sağ Anterior Oblik

RCA : Sağ Koroner Arter

REF: Rest Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SAM : S-Adenozil Metiyonin

SAH : S-Adenozil Homosistein

SDS : Toplam Fark Skoru

SEF: Stres Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SMS: Stres Hareket Skoru

SPECT : Single Photon Emission Computerized Tomography

SRS : Toplam Rest Skoru

SSS: Toplam Stres Skoru

STS: Stres Kalınlaşma Skoru

Tc-99m MIBI: Tc-99m methoxyisobutylisonitrile

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması

tHCY: Total Homosistein

Tl- 201: Talyum 201

TİD: Transient İskemik Dilatasyon

VKİ: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kalp ve damar hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde birinci sırada yer alan mortalite ve morbidite nedeni olup, kardiyak mortalitenin en önde gelen nedeni koroner arter hastalığı (KAH)'dır (1). Ülkemizde de hastalığın prevalansı artarak en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. KAH'nın erken ve doğru tanısı, hastalık dolayısı ile meydana gelen mortalite ve morbiditenin önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, ailede KAH hikayesi, diyabet gibi faktörlerin yanında obezite, hipertansiyon, yüksek kolesterol, hareketsizlik ve stresli bir yaşam da KAH oluşumunda önemli risk faktörleridir (1).

Homosistein (HCY) ile KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalıkları arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yüksek HCY düzeyi, kolesterol, sigara ve obezite gibi KAH risk faktörleri arasında yerini almıştır (2). HCY'in; aterogenez, ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller net olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagulan özelliğini prokoagulana dönüştürebildiği ve invitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabildiği gösterilmiştir (3).

KAH tanısında, klasik tanı yöntemlerine ek olarak nükleer tıp yöntemleri giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (4). Miyokard Perfüzyon sintigrafisi (MPS); iskemik kalp hastalığı tanısında, iskemik hasarın yaygınlığının tespitinde, miyokard infarktüsü (MI) sonrası ve nonkardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde, perioperatif miyokardiyal hasar tespitinde, by-pass ameliyatı sonrası kontrollerde, anjioplasti sonrası reperfüzyonun kontrolünde, miyokard canlılığının araştırılmasında tanı amacıyla kullanılabilen noninvaziv bir sintigrafik tanı yöntemidir (4). Ayrıca MPS, Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve egzersiz stres testi yapılan hastalarda, invaziv bir tanı yöntemi olan koroner anjiyografi (KAG)'nin yapılmasına gerek olup olmadığına karar vermede KAG den önce yapılması gereken, klinisyene yardımcı olan bir tetkiktir (4). Duyarlılığı yaklaşık %90 iken, özgüllüğü %73 civarındadır (5). MPS de Teknesyum 99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m MIBI), Tc-99m tetrofosmin gibi teknesyuma bağlanan ajanlar ve Talyum-201 (Tl-201) kullanılabilir (4).

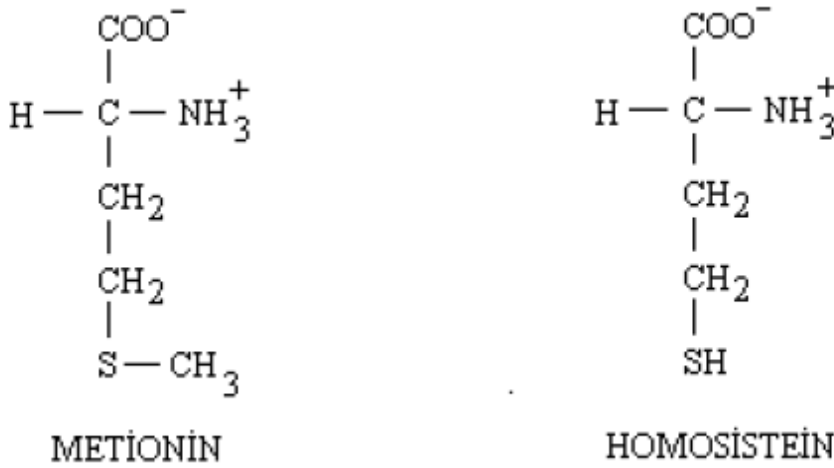
Bu çalışma ile ciddi ekonomik ve sosyal maliyetlere neden olan KAH'nın noninvaziv bir yöntem olan MPS ile tespitinde, KAH için risk faktörü olan HCY düzeyi ile MPS'de elde edilen stres defekt skorlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Homosistein

HCY (HSCH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H, 2-amino-4-merkaptobutirik asit), beslenme ile alınan metiyonin aminoasidinin metabolizması esnasında bir ara ürün olarak oluşan, proteinlerin yapısına katılmayan, sülfür içeren bir aminoasittir (6-8). İlk defa Vincent du Vigneaud tarafından 1932'de tanımlanmıştır (9,10). Organizmada bulunan HCY, esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşmuş bir tioldür (11, 12,13).

Şekil 1: Homosistein ve metiyoninin yapısı



Yüksek HCY düzeyleri ile hastalıklar arasındaki ilişki, 1962 yılında Carlson ve Neil tarafından gelişme geriliği olan bazı çocukların idrarında yüksek konsantrasyonda HCY bulunması ile açığa çıkmıştır (13,14). Homosisteinüri denilen bu durum, sistatyonin-sentaz eksikliğine bağlı gelişen, trombotik olaylar, prematür ateroskleroz ve mental gerilik görülen, çocukluk çağı dâhil olmak üzere hastaların %25'inin damar tıkanıklığı sonucu oluşan kardiyovasküler hastalıklardan ölmesiyle ilişkilidir (14). Homosisteinürideki bu bulgular ile HCY düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (15). 1969 yılında Mc Cully yüksek plazma HCY düzeyinin aterotrombotik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (16). Aynı şekilde tromboembolik olayların kobalamin eksikliği ve metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzim eksikliği gibi

hiperhomosisteinemi oluşturan bozukluklarda da gözlenmesi, HCY-vasküler hastalık bağlantısı üzerindeki düşünceleri pekiştirmiştir (9).

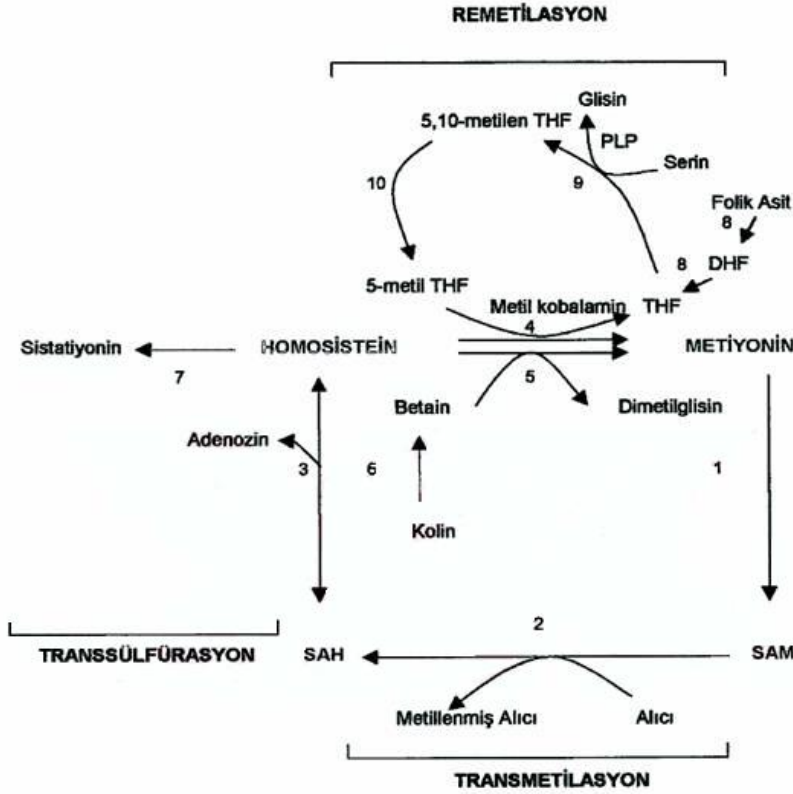
HCY; serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, KAH ve tromboz için bağımsız bir risk faktörü olup (17-19); aterosklerotik damar hastalıkları ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve şişmanlık gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (20).

2.1.1. Homosistein metabolizması

HCY, remetilasyon veya transsülfürasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Remetilasyon yoluyla tekrar metiyonine dönüşerek ya da transsülfürasyon yoluyla sistein, metilmalonik ve 2-metilsitrik aside dönüşerek metabolize edilir (21,22).

Metiyonin siklusunda, diyetle alınan metiyonin, metionin adenzil transferaz (MAT) enzimi aracılığı ile S-Adenzil Metionin (SAM)'e dönüşür. Transferaz reaksiyonları sonucunda SAM den S-Adenzil homosistein (SAH) oluşur. SAH den, hidrolaz enziminin etkisi ile HCY ve adenzin oluşur (9).

Fazla miktarda metiyonin varlığında veya sistein sentezi gerektiğinde, HCY transsülfürasyon yoluna girer ve sistatyonin oluşur. Bu yoldaki ilk enzim B6'ya bağımlı sistatyonin β -sentaz (CBS)'dir. Sistatyonin, vitamin B6'ya bağımlı sistatyonaz enzimi aracılığıyla sisteine dönüşür. Oluşan sistein daha sonra inorganik sülfata dönüşerek idrarla atılır (23).



Şekil 2: Homosistein metabolizması

1. MAT	6. Kolin dehidrogenaz
2. Metil transferazlar	7. CBS
3. SAH hidrolaz	8. Dihidrofolat Redüktaz
4. Metiyonin sentaz (MS)	9. Serin hidroksimetiltransferaz
5. BHMT*	10. MTHFR

*BHMT: Betain Homosistein Metil Transferaz

HCY metabolizması, karışık görünmesine rağmen oldukça düzenli bir feedback mekanizmasına sahiptir. Eğer metiyonin dengesi bozulmuşsa ve SAM düşük konsantrasyonda bulunuyorsa, HCY öncelikle metiyonin oluşumu için MS'nin görev aldığı remetilasyon yoluna yönelir. HCY düzeyi yükseldiğinde SAH miktarı artar. Çok sayıda metabolik etkilere sahip olan SAH, farklı bağlanma bölgelerinde SAM ile rekabet içindedir ve bu özelliği ile metilasyonu engelleyebilir. Bu nedenle, SAM/SAH oranının metilasyon döngüsünde indikatör olarak görev alabileceği düşünülmüştür (24). MTHFR enziminin katalizlediği bir reaksiyon sonucu oluşan Metilen THF, metiyoninin HCY'e dönüşümünde MS için substrat olması nedeniyle önemli bir işleve sahiptir. Bu yüzden MTHFR enziminin, HCY remetilasyonu

üzerinde kuvvetli bir etkisi vardır. Folat-HCY yolağında görev yapan enzim ve genler Şekil 3' te verilmiştir.

Şekil 3. Folat-HCY Yolağında Görev Yapan Enzim ve Genler

5,10 MTHFR	Transkobalamin
Serin hidroksimetiltransferaz	Folat reseptör β
Metiyonin sentaz	Folat reseptör
Glutamat karboksipeptidaz II	Metilentetrahidrofolat dehidrogenaz
Metiyonin sentaz redüktaz	Redüklenmiş folat taşıyıcısı
Sistasyonin β sentaz	BHMT

2.1.2. Homosistein düzeyi

Sağlıklı popülasyonda normal total HCY (tHCY) oranı 5–10 $\mu\text{mol/l}$ arasındadır. Kadınlarda bu değer %10-15 kadar daha düşüktür (25).

- Hafif hiperhomosisteinemi: 15–30 $\mu\text{mol/l}$
- Orta hiperhomosisteinemi: 30–100 $\mu\text{mol/l}$
- Ağır hiperhomosisteinemi: >100 $\mu\text{mol/l}$ şeklindedir (26).

2.1.3. Total homosistein düzeyini etkileyen faktörler

Genel olarak yükselmiş plazma tHCY konsantrasyonunun en sık edinsel sebepleri böbrek yetmezliği, folat eksikliği, B vitaminlerinin tam veya kısmi eksikliğidir. Yüksek tHCY seviyelerine sebep olan diğer klinik durumlar; malignensiler (meme ve over kanseri) ve psöriazisdir. Hipotiroidi ve birçok farmakolojik ajan da yükselmiş tHCY konsantrasyonundan sorumlu olabilir (27). Genetik bozukluklara bağlı olarak görülen eksiklikler daha az görülür. Homosisteinüriye en sık sebep olan genetik durum, yüksek tHCY seviyeleri ve prematüre kardiyovasküler hastalıklarla karakterize sistasyonin- sentetaz eksikliğidir. Artmış tHCY'in diğer genetik sebepleri; metiyonin sentetaz ve MTHFR'in yokluğu ve bozukluğudur. Yüksek riskli gruplar; tHCY düzeyi yüksek kişiler, diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlarda ateroskleroz için aile hikâyesi olanlar ve arteriyel tıkalıcı hastalığı olanları içerir. Yüksek tHCY seviyesi; ilerlemiş yaş, aşırı sigara kullanımı, SLE, nikotinik asit, teofilin ve L-dopa gibi ilaçların kullanımı sırasında da görülebilir (27) (Tablo 1).

Tablo 1. Plazma HCY düzeyini etkileyen faktörler

Demografik <ul style="list-style-type: none">• Yaşlılık, Menopoz, Gebelik• Erkek Cinsiyet• Etnik köken	Genetik <ul style="list-style-type: none">• CBS eksikliği ya da defekti• MTHFR eksikliği ya da defekti• MS eksikliği ya da defekti
Edinsel <ul style="list-style-type: none">• B vitamin eksikliği(folat, vit. B12 ve B6)• Hipertansiyon, Hiperlipidemi• Renal fonksiyon bozukluğu• Son dönem böbrek hastalığı• Kronik karaciğer hastalıkları• Kanserler (Akciğer, over, pankreas gibi)• Kalp ve diğer organ transplantasyonları• Hipotiroidi• Diabetes Mellitus	Yaşam biçimi <ul style="list-style-type: none">• Beslenme alışkanlığı (Vejeteryanlık)• Sigara içimi• Alkol (MS aktivitesini bozar)• Kahve (günde 5 fincandan fazla)• Egzersiz azlığı
İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• Antiepileptikler, Diüretikler• Lityum, Nöroleptikler• Oral Antidiabetikler• Oral Kontraseptifler	

2.1.3.1. Yaş ve cinsiyet

Yaşın ilerlemesi ile bireylerde KVS hastalıkları ile birlikte olan veya olmayan kan HCY konsantrasyonları artar. Ayrıca folat, vitamin B6 ve vitamin B12 anormalliklerinin yaşlı kimselerdeki artmış tHCY düzeyinin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı orta yaş ve yaşlı kişilerde plazma vitamin B12 ve folat düzeyi, plazma tHCY'inin majör belirleyicisi olduğunu gösterir (28). Yaşlı kişilerde, CBS'in yaşa bağlı azalması ve homosistein mekanizmasındaki diğer enzimlerdeki anormallikler plazma tHCY'inin artmasına neden olur. Böbrek fonksiyonlarının yaşla birlikte giderek bozulması da, yaş ve yüksek plazma tHCY seviyeleri arasındaki korelasyonu göstermede yararlı olabilir (28) .

2.1.3.2. Menopoz

Postmenopozal kadınlarda plazma tHCY seviyeleri, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında genellikle daha yüksektir. Premenopozal kadınlarda görülen düşük tHCY seviyeleri, transülfürasyon veya demetilasyon yollarında metiyoninin daha etkili olmasına bağlı olabilir. Yüksek plazma östrojen seviyeleri de bu olgularda görülen düşük plazma tHCY'inin sebebi olabilir. Premenopozal kadınlardaki total plazma HCY'i ile serum 17 β estradiol arasında güçlü ve negatif bir korelasyon vardır. Postmenopozal kadınlardaki yüksek tHCY seviyeleri, menopozdan sonra görülen istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığındaki artışı da izah edebilir (25).

2.1.3.3. Yaşam Tarzı

Aşırı sigara, alkol ve kafeinli kahve içen kişilerde HCY yükselirken, fizyolojik aktivite ile HCY seviyesi düşer. Kronik alkoliklerde, etanolün vitamin durumunu etkilemesi sonucu HCY seviyesi artarken, orta derecede etanol tüketenlerde HCY düşmektedir. Kahve ve çayda bol miktarda bulunan teofilin de, kan HCY seviyesinin bir miktar yükselmesine neden olur, çünkü teofilin bir vitamin B6 antagonistidir (29).

2.1.3.4. Kronik Hastalıklar

Vitamin B12 eksikliği sonucu görülen pernisiyöz anemi, alkolizm, ince bağırsaklardaki patolojiye bağlı folik asitin emilim eksikliği veya hipotiroidi gibi hastalıklarda da kan HCY seviyesi yükselmektedir (30).

HCY metabolizmasının normal işleyebilmesi için böbreğin önemli bir rolü vardır (31). Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda, HCY'in böbreklerden yeterince süzülmemesi nedeniyle HCY düzeyleri yükselir. Son safhadaki böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda, HCY in yarı ömründe bir artış olduğu saptanmıştır (31). Son safhadaki böbrek hastalarına yüksek dozda folik asit ve vitamin B12 uygulandığında, HCY seviyelerinde bir azalma olduğu gözlenmektedir (32,33).

Kalp transplantasyonu olmuş hastalarda kısmen böbrek yetmezliği ile ilişkili olarak plazma HCY düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (34,35). Lösemi, lenfoma, over, meme, pankreas kanserleri gibi çeşitli malign hastalıklarda plazma HCY seviyesinin yükseldiği, Down sendromu ve hipertroidizmde ise HCY düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Hipotiroidizm, Diyabetes Mellitus (DM), romatoid artrit, psöriazis, Alzheimer, inme, KAH, derin ven trombozu, hipertansiyon (HT), gastrointestinal cerrahiler, kronik atrofik gastrit,

malabsorbsiyon sendromları, hipogonadizm gibi birçok durumda da hiperhomosisteinemi görülebilmektedir (36-40).

2.1.3.5. İlaçlar

Kanser kemoterapisinde kullanılan metotreksat gibi folat antagonistleri, astım hastalarının kullandığı ve bir vitamin B6 antagonisti olan teofilin ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan levodopa gibi ilaçlar kan HCY seviyelerinin bir miktar yükselmesine neden olur (41).

2.1.4. HCY ve KAH ilişkisi

Vücutta HCY düzeylerindeki artışın önemlerinden biri erken yaşlarda gelişen ve hayatı tehdit edecek derecede önemli olabilen damar tıkanıklıklarına yol açmasıdır. Vurgulanması gereken önemli bir konu ise, hafif düzeylerdeki artışın bile damarlardaki tıkaçıcı mekanizmaları uyarabilmesidir (42).

HCY'in damar toksisitesi birbirinden farklı birçok etmenin katılımıyla ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda HCY'e bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit yığılımı ve trombositten zengin trombüs oluşumu görülmüştür (42).

Yüksek HCY düzeyinin neden olduğu aterojenik mekanizmalar arasında; damar duvarının intima tabakasındaki düz kas proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelyal zedelenme, lökosit ve trombositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, HCY oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek verilebilir (43).

HCY'in çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. HCY faktör V ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (44). Aynı zamanda, endotelde trombomodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır (45).

Bunlara ilaveten HCY'in etkilerini oksidatif hasar yaparak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (46). HCY'in plazmada otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit, damar endotelinde güçlü hasara neden olurken, süperoksit radikalleri de hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (47).

Endotel bağımlı NO üretimi, HCY'in toksik etkilerini ortadan kaldırır (48). NO'in bu koruyucu etkisi, endotelin uzun süreli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Normal endotel hücreleri HCY'i, S-nitrosohomosistein formuna dönüştürerek detoksifiye eder. Bu durumda HCY'in NO tarafından s-nitrosilasyonu, hidrojen peroksit oluşumunu önlemekte ve S-nitrosohomosistein trombosit agregasyonunu inhibe etmekte ve vazokonstriksiyonu önleyici etki yapmaktadır (49). Ayrıca, HCY lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO Sentaz salınımını azaltır (50). Yine HCY, plazma asimetrik dimetil arjinin (ADMA) miktarını artırıp NO Sentaz salınımını azaltarak ve endotelin-1 üretimini artırarak endotel bağımlı vazodilatasyonu da azaltır (51,52). Sonuçta NO'in endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, HCY kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (49).

HCY'in, endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza tetiklemesine ek olarak, hücre döngüsünde görev alan cyclin A gibi proteinlerin üretimini inhibe ederek damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu açıklanmıştır (53).

HCY aynı zamanda TNF- α yı azaltarak, interselüler adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1, E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırıp endotelial hasara neden olur (54). Kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi gibi nedenlerle endotel hücreleri hasara uğrar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hemde embolinin bir kaynağını oluşturur (55).

İskemik kalp hastalığı ile HCY arasındaki ilişkiyi inceleyen 8 tane retrospektif çalışmanın analizinde her 5 μ mol/L deki HCY artışının iskemik kalp hastalığı riskinin hızını %84 e artırdığı gösterilmiştir (56).

Özetle; HCY'in ateroskleroza neden olma mekanizmaları; artmış oksidatif stres, fibrinolitik aktivite ve koagülasyonun modülasyonu, damar düz kas hücre proliferasyonu ve endotel disfonksiyonunu kapsamaktadır.

2.2. Kalbin Anatomisi

Kalp, orta mediastende sternum ile sol 4. ve 6. ön kostaların arkasında, akciğerler arasında yerleşmiş koni şeklinde bir organdır. Kalp inferiorda diafragma, anteriorda sternum, kıkırdak kostalar ve kısmen akciğerler ve posteriorda özefagus ve her iki akciğer ile komşudur. Anterior (sternokostal), inferior (diafragmatik) ve posterior (bazal) olmak üzere 3 yüzü bulunmaktadır. Kalbin akciğer hilusları arasında kalan posterior yüzü başlıca sol atrium

olmak üzere atriumlar ve sol ventrikül tarafından oluşturulur. Kalbin ön yüzü ise sağ atrium ve sağ ventrikülden oluşmaktadır. Sol atrium ve sol ventrikül posteriorda uzanırken diafragmatik yüzey sol ventrikül başta olmak üzere her iki ventrikül tarafından oluşturulur (57).

Sağ atrium, kalbin sağ posterosuperior bölümünü oluşturur ve posteromedial duvarda yer alan interatrial septum ile sol atriumdan ayrılır. Inferior ve superior vena cava ile koroner sinus sağ atriuma açılır. Sağ atrium ile sağ ventrikül arasında triküspit kapak bulunur (57).

Sağ ventrikül üç köşeli bir yapı olup üst yüzünde pulmoner çıkış yolu bulunur. Pulmoner çıkış yolu üzerinde papiller kaslar ve trabecula carnea yerleşmiştir. Trabeküller septumdan ventrikül kası içine uzanır ve moderatör bant ismini alan bu yapı ileti sisteminin sağ ventriküle uzanmasını sağlar. Papiller kaslar korda tendinea ile triküspit kapak yapraklarının serbest kenarlarına bağlanır. Kapakçıklara bağlı olan korda tendinealar papiller kasların kasılmasıyla ventrikülün diğer kısımlarından önce gerginleşerek sistol sırasında atriuma kan regürjitasyonunu engellerler. Çıkış yolunun apeksinde ise üç yaprakçıklı bir kapak olan pulmoner kapak ile ventrikülden ayrılan pulmoner arter yer alır (57).

Sol atrium kalbin sol posterosuperior bölümünde bulunur ve anterior duvarının inferiorunda yer alan iki yaprakçıklı olan mitral kapak ile sol ventriküle açılır. Sol atriuma dört pulmoner ven açılmaktadır (58).

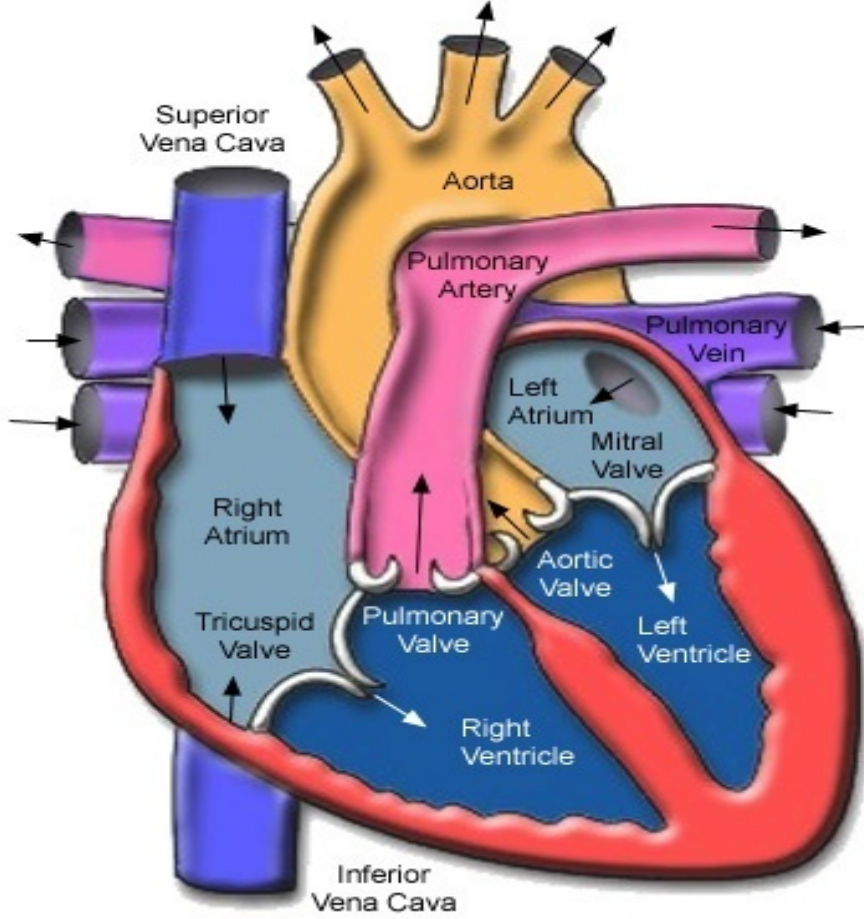
Sol ventrikül kalbin en büyük ve en kalın duvarlı boşluğu olup kalınlığı ortalama 10-14 mm'dir. Sol ventrikülde bulunan papiller kaslar sağ ventriküle göre sayıca az olmakla birlikte daha kalın ve geniştir ve mitral kapağın yaprakçıklarına bağlıdır. Sol ventrikül ve aort arasında triküspit bir kapak olan aort kapağı bulunur. Aort kapakçıklarının hemen üzerinde bulunan valsava sinüslerinden sağ ve sol koroner arterler çıkar. Sağ ve sol ventriküller arasında interventriküler septum adı verilen membranöz ve müsküler komponentleri olan bir yapı bulunur (57,58).

Kalbin duvarı epikard (dış tabaka, seröz perikard), Miyokard (orta tabaka) ve endokard (iç tabaka) olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Kalın kas tabakası olan miyokard, kalp kitlesini oluşturur ve kalp kontraksiyonlarından sorumludur (57).

Kalbin ağırlık ve boyutları kişiye göre değişmekle birlikte ortalama ağırlığı kadınlarda 275±75 gram, erkeklerde 325±75 gram; ortalama uzunluğu 12 cm, genişliği 9 cm ve kalınlığı 6 cm'dir. Hacmi 250-350 cm³ kadardır. Günde ortalama 3784 litre kan pompalamaktadır (59). Ortalama duvar kalınlığı sol ventrikül için 1,1-1,4 cm, sağ ventrikül için 0,5-0,35 cm'dir (62). Sol ventrikül diyastol sonu hacmi ortalama 150 ml, sağ ventrikül diyastol sonu hacmi ortalama 165 ml'dir. Sağ atriyumun diyastol sonu hacmi 57 ml, sol atriyumun ise 50

ml'dir. Sağ ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu(EF) %45–60, sol ventrikülün EF %50-65'tir (60).

Şekil 4. Kalbin Anatomisi



2.3. Koroner Arterler

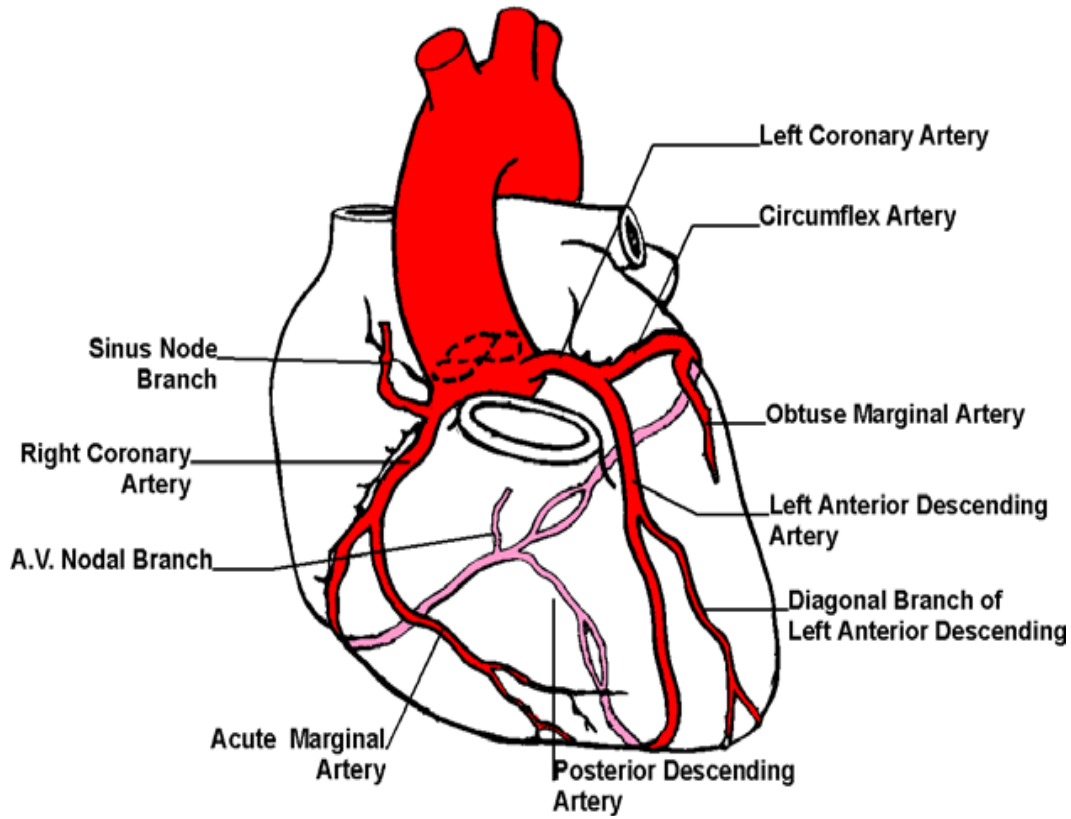
Kalbin kan akımı, sağ ve sol ana koroner arterden oluşan sistem tarafından sağlanır. Koroner arterler, aorta ile miyokard içindeki kapiller yatak arasındaki damar yollarıdır. Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa cerrahi bakımdan o

koronere “dominat koroner” adı verilir. İnsanların %90’ında sağ koroner arter (RCA) dominanttır (62). Koroner arterlerin beslediği kalp duvarları;

- Sol ön inen arter (LAD); Septumun bazal yarısı, sol anterior duvar, sol ventrikül apeksi, sol ventrikülün posterior apikal kısmını,
- Sol sirkümfleks arter (LCx); Sol ventrikül lateral duvarını,
- RCA; Sağ ventrikülün anterior, lateral, posterior duvarları, septumun apikal yarısı, sol ventrikülün posterior duvarı, bazal ventriküler septumu beslemektedir (62).

Koroner arterlerle kalp duvarına giren kanın 2/3’ü koroner arterlere eşlik eden venlerle sinüs coronarius, sağ atriuma döner. 1/3’lük bölümü ise doğrudan kalp boşluklarına döner (61,62).

Şekil 5. Koroner Arterlerin Anatomisi



2.4. Koroner Dolaşım Fizyolojisi

İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml, yani kalp kasının bir gramı için 0.7-0,8 ml ya da total kalp debisinin %4-5'i kadardır. Ağır egzersizde kalp, debisinin 4-6 katına çıkararak kanı normalden daha yüksek bir arteryel basınca karşı pompalar. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Koroner kan akımı ise 3-4 kat artar (61).

Koroner kan akımında fazik değişiklikler mevcuttur. Sol ventriküldeki intramuskuler basıncın artması sistol süresince koroner arterlerin kas liflerinin baskısı altında kalır. Bu da kan akımının sistolde azalmasına neden olur. Diyastol sırasında ise, kalp kası tamamen gevşediği için; ventriküller, kapillerlere basınç yapamaz. Diastol süresince kan akımı artar. Sağ ventrikülün koroner kapillerinde de kan akımı kalp siklusları döneminde fazik değişimlere uğrasa da, sağ ventrikülün kontraksiyon gücü sola göre daha az olduğundan, fazik değişiklikler sola göre çok düşük düzeylerde kalır (61).

Koroner kan akımı üzerine lokal metabolizmanın önemli rolü vardır. Koroner kan akımı miyokardın oksijen istemi ile orantılı olarak artar. İstirahat kalp kası kandan oksijenin %65-70'ini alır. Kalbin metabolik oksijen tüketimiyle doğru orantılı olarak kan akımının artması bu gereksinimi karşılar. Kalpteki oksijen konsantrasyonunun azalması ile kas hücrelerinden vazodilatörler serbestleşerek arteriollerini genişletir. En büyük vazodilatör etkiyi gösteren madde adenozindir (61,62).

Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü arttıkça koroner kan akımı artar. Kalbin üzerinde pozitif inotrop etki yapan ilaçlar da oksijen tüketimini arttırır (63).

Koroner kan akımını sinirsel kontrolü nörotransmitter olan asetilkolinin ve norepinefrinin koronerlere direkt etkisi ya da kalp aktivitesinin artması ya da azalması sonucu olarak koroner akımda meydana gelen sekonder değişikliğe bağlıdır. Sempatik aktivitede artış kalbin frekansını, kasılma gücünü ve metabolizmayı artırır. Bu artış ile koroner damarlar kan akımını artırarak miyokardın ihtiyacını karşılarlar. Parasempatik uyarı ise kalbin frekansını ve kontraktiletiyi azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltır. Bu da koroner kan akımını azaltır. Miyokard istirahat koşullarında yağ asitlerini kullanırken, iskemik koşullarda anerobik glikolizi kullanır (61,62).

2.5. Miyokard İskemisinin Patofizyolojisi

Koroner arterlerin normal olduğu durumlarda, dinlenme halinde kalp dakika hacminin %5'i koronerlerden geçmektedir. Miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda (efor, taşikardi) artan oksijen ihtiyacı koroner kan akımının artırılması ile karşılanır. Koroner arterlerden herhangi birinde kan akımı azalacak olursa, bu arterin beslediği miyokard bölgesi yeterince kanlanamaz, dolayısıyla yeterince O₂ alamaz. Bu duruma Miyokard iskemisi denir. İskemik bölgede hipoksiye bağlı olarak P maddesi açığa çıkar. Bunun afferent sinir uçlarını uyarması ile sol omuza ve sol kolun iç kısmına doğru yayılabilen sternum altında ağrı (angina pectoris) ortaya çıkar. Egzersizde ağrılar artar. Angina pectorisin asıl nedeni, aterosklerozise bağlı koroner damarların daralması ve kalp kasını iskemik hale getirmesidir. Vazodilatasyon yapan ilaçlar (sodyum nitrit, gliseril trinitrat) ağrıyı azaltır veya geçirir. Oluşan iskemi uzun süre devam ederse Miyokard infarktüsü (MI) olarak adlandırılır (62).

2.6. Aterosklerozun Patogenezi

Ateroskleroz, bazı stimuluslara cevap olarak orta büyüklükteki ya da geniş arterlerin duvarında özellikle kolesterol ve trigliserid (emilmiş yağlar) gibi yağlı maddelerin depolandığı bir süreçtir. Aterosklerozdaki ilk olayın arterin endotelial hasarı olduğuna inanılır. Yüksek kan basıncı, sigaradaki karbonmonoksit, DM, sitomegalovirus ve yüksek kolesterol düzeyi katkıda bulunan faktörlerdendir. Hasar alanında plateletler, fagositler ve lipid kümelenmeye başlar. Bu akümülyasyon, aterosklerotik plak oluşumuna neden olur (63).

2.7. Koroner Arter Hastalığı

KAH kalbi besleyen koroner arterlerin, aterosklerozu ile karakterize akut koroner sendrom, stabil anjina pectoris, kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde klinik prezantasyonu olabilen, bütün dünyada ve her iki cinste en sık mortalite nedenidir. Türkiye'de KAH'nın prevalansı hakkında bilgiler Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasının 1990 kesit taramasında, insidansı 1998 yılına kadar geçen izlemde araştırılmıştır (64). 1990 yılındaki sağlanan veriler Türkiye'de 1.050.000 koroner hastasının bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Yine aynı çalışmadan elde edilen verilere göre yıllık insidans erkeklerde yüz binde 840, kadınlarda 620 olarak bulunmuştur. TEKHARF verilerine göre ülke genelinde tüm nedenlere bağlı ölümlerin % 42'si KAH'na bağlıdır (64). KAH yıllık mortalitesi erişkin erkeklerde yüz binde 510, kadınlarda 530 bulunmuştur. Bu yılda (85 bini erkek) 135–140 bin kişinin KAH nedeniyle kaybedildiği anlamına gelir (64). Framingham kalp çalışmasının sonuçlarına göre 40 yaşından sonra semptomatik KAH

gelişme riski, bir erkekte %49, bir kadında %32 dir. 2001 yılında ABD’de tüm ölümlerin %54’ü kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmüştür (65).

2.7.1. Koroner arter hastalığında klinik tablolar

KAH, klinik olarak angina pektoris, MI, ani ölüm, kardiyak aritmi veya kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir (65).

Stabil angina pektoris; egzersizle ya da emosyonel stresle gelen, retrosternal bölgeden başlayıp özellikle sol kol olmak üzere her iki kola, sırta, çeneye doğru yayılan, baskı tarzında, 1–5 dk süren, kreşendo-dekreşendo karakterindedir. Paroksizmal nokturnal dispne nokturnal anginanın analogudur (65).

Unstable angina pektoris; göğüs ağrısının yeni başlangıçlı (genellikle 1-2 aylık) yada kronik zemindeki anginanın şiddetinin, karakterinin, süresinin artması ve istirahat sırasında ortaya çıkması ile karakterize, günde üçten fazla olan angina tipidir (65).

Prinzmetal (variant) angina; epikardiyal koroner arterlerin fokal olarak spazma uğraması sonucu ortaya çıkan unstabil anjina formudur. Çoğunlukla istirahat esnasında ortaya çıkar, uykudan uyanma esnasında, birden fazla elektro leadinde ST elevasyonu ile kendini gösterir (65,66).

MI; miyokardın dönüşümsüz nekrozudur. Transmural yada nontransmural olabilir. Transmural MI’ların % 90 ı damarın tam tıkanması sonucu meydana gelir. Nontransmural MI ise ciddi bir şekilde daralmış olan arterdeki lezyonun distalinde kalan bölgede meydana gelir. MI bölgesinde 3-4 hafta sonra granülasyon dokusu oluşur, daha sonra skar dokusu meydana gelir ve 6. Haftadan sonra sertleşir. Klinik olarak, genellikle istirahat halinde gelen, çok şiddetli ve ölüm korkusu ile birlikte olan, retrosternal bölgeden başlayıp kola, sırta yayılan, az sayıdaki hastada epigastrik bölgede hissedilen, sıkıştırıcı karakterde, en az 30 dk süren, nitrogliserin tablete yanıt vermeyen göğüs ağrısı tipidir (65-68).

Stunned Miyokardiyum; henüz kesin fizyopatolojisi bilinmemekle beraber, muhtemelen akut infarktüsün reperfüzyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda, perfüzyon normal olmasına rağmen 6 haftaya kadar uzayabilen sistolik fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Nükleer görüntüleme çalışmalarında etkilenen miyokard bölgesi perfüze olarak görülür ancak gated görüntüleme ve EKO’da duvar hareketi anormalliği gözlenir (66). Stunning egzersize bağlı oluşan iskemi sonrası iyileşme döneminde, post operatif koroner arter bypass grefti (CABG) periyodunda, unstable angina durumunda, koroner anjioplasti sonrası ve farmakolojik stres görüntüleme de (koroner arter çalma fenomeni) görülebilir

(67). Akut MI geçiren hastalarda stunned miyokard ile irreversibl hasarı olan miyokard dokusunun ayrılması tedavi ve dolayısıyla prognoz açısından oldukça önemlidir (59,65).

Hiberne Miyokard; kronik perfüzyon azalmasına bağlı olarak istirahat halinde devamlı sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren bir kavramdır. Burada, hücre yapısı ve bütünlüğü normal olmasına rağmen kontraktıl fonksiyonlar bozulmuştur. İskemik kardiyomiyopatinin semptom ve belirtileri ile beraber düşük EF ve bölgesel multipl anormal duvar hareketleri mevcuttur. Buradaki canlı dokunun gösterilmesi revaskülarizasyon tedavisi için oldukça önemlidir (59,65).

2.7.2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir (68).

İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yirminci yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı “Framingham Kalp Çalışmaları”, hiperkolesterolemi, HT ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (68).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı’nın (NCEP) 2001’de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (69) :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (69):

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. HT
- b. Sigara içiyor olmak
- c. DM
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken KAH öyküsü

KAH İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (69):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken KAH öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. HT (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır).

*DM varlığı KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı KAH Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan KAH risk faktörleri (70):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. HT (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl)
7. DM (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

2.7.3. Koroner arter hastalığı tanısında kullanılan yöntemler

2.7.3.1. Non-invaziv tanı yöntemleri

Elektrokardiyografi

-İstirahat EKG: KAH tanısında en sık kullanılan noninvaziv tanı yöntemidir. Anginayı düşündüren yakınmaları olan tüm olgularda 12 derivasyonlu istirahat EKG si çekilmesi ilk yapılacak işlemdir. EKG, kalpte oluşan elektriksel aktivitenin elektrodlar aracılığı ile vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Günümüzde en sık 12 derivasyonlu EKG kullanılmaktadır (71). Bunlar:

- DI, DII, DIII.....Bipolar standart ekstremite derivasyonları,

- aVR, aVL, aVFÜnipolar ekstremite derivasyonları,
- V1, 2, 3, 4, 5, 6.....Göğüs derivasyonlarıdır.

Normal EKG ritmi sinus ritmidir, kalp hızı dakikada 60-100 arasındadır. Miyokardiyal iskemide T dalga sivrileşmesi ve ST elevasyonu gözlenirken nekroz gelişimiyle Q dalgası izlenir. Ayrıca iskemi ve miyokardiyal hasar şiddetine bağlı olarak en sık ventriküler taşikardi olmak üzere çeşitli aritmiler ortaya çıkar (71). Anginalı hastaların önemli bir bölümünde (yaklaşık %25'inde) istirahat EKG'si normaldir. Geriye kalan hasta grubunda EKG'de geçirilmiş MI ya da iskemiye işaret eden ST çökmeleri, daha az sıklıkta ST segment yükselmeleri saptanabilir. İstirahat EKG'si üç damar hastalığı olan bireylerde normal olabileceği gibi herhangi bir koroner patolojiye sahip olmayan bireylerde de patolojik özellikler gösterebilir. Bu nedenle koroner arter hastalığı tanısı ve yaygınlığının belirlenmesinde yeri sınırlı bir tetkiktir (72,73).

-*Egzersiz EKG*: KAH tanısında, yaygınlığı ile prognozunun değerlendirilmesinde, koroner arter hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde ve tedavi etkinliğinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılan önemli bir tetkiktir. En yaygın olarak modifiye Bruce protokolü uygulanmaktadır. Kontrollü olarak oluşturulan iskemi ile oluşan angina ve ST segment değişiklikleri KAH yönünden güçlü bir tanısal değere sahiptir. KAG altın standart olarak ele alındığında bu testin duyarlılığı %68 özgüllüğü %77 dir. Çok damar hastalığında ise duyarlılık %81 özgünlük %66 dır (74,75).

Stres EKO (Egzersiz Veya Dobutamin): KAH'da EKO proksimal koroner arterlerin görüntülenmesi, MI ve komplikasyonlarının saptanması, duvar hareket bozukluklarının belirlenmesi, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi çeşitli alanlarda yardımcı bir yöntemdir. Stres EKO için en sık kullanılan metodlar; egzersiz (treadmill veya bisikletle) ve farmakolojik teknikler (adrenerjik uyarıcılar veya vazodilatör ajanlar) dir. Egzersiz EKO nun hassasiyeti %86, özgünlüğü %81 ve doğruluğu %85 bulunmuştur. Dobutamin stres EKO nun hassasiyeti %82, özgünlüğü %84 ve doğruluğu %83 bulunmuştur (70).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kalbin hem yapısını, hem de fonksiyonunu değerlendirebilen bir tekniktir.

- *Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi*: En önemli klinik kullanım alanı, özellikle HL olmak üzere KAH açısından önemli risk faktörlerine sahip olan asemptomatik olgulardır (76).

- *Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi*: Koroner kalsifikasyonların ölçümü, koroner lümenin, damar duvarının ve plak morfolojisinin değerlendirilmesini sağlar (76).

Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi (BTA): Non-invaziv, çok hızlı yapılabilen konvansiyonel anjiyografi gibi yalnızca lümen bilgisi vermekle kalmayıp, aynı zamanda damar duvarının değerlendirilmesi, plak karakterinin belirlenmesi ve kritik darlık olmayan durumlarda damar duvarındaki aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesine olanak sağlayan bir tetkiktir. Gerekirse hastaya anjiyografi uygulanır çünkü anjiyografide yapılabilen stent, balon vb. girişimlerin imkanı yoktur (77-80).

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA): Koroner arterlerin kontrast maddesiz ve noninvaziv görüntülenmesini sağlar. Koroner darlığı ölçme, duvar kalınlılığını saptama ve plağın pozisyonunu belirlemede önemlidir. Miyokardiyal iskemi tanısında sensitivitesi %82 spesifitesi %90 olarak bildirilmektedir (81).

2.7.3.2. İnvaziv tanı yöntemleri

İntravasküler Ultrasonografi (IVUS): IVUS, hem koroner arter lümeni, hem de damar duvarının yüksek çözünürlüklü kesit görüntülerini veren, perkütan yolla yapılan bir tekniktir. KAG, lümendeki değişiklikleri görüntülerken, IVUS koroner arterlerin transmüral tomografik görüntülerini ve lümen boyutlarına ek olarak plak ve damarın doğrudan ölçümünü verir (82).

KAG: KAH'nın tespitinde güvenilir, altın standart görüntüleme yöntemidir. Kalp boşluklarının, büyük damarların ve koroner arterlerin radyografik anatomisi ve anatomo-patolojisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında bilgi elde edilmektedir. Ancak miyokard iskemisinin metabolik açıdan tayini için başka metotlara ihtiyaç vardır (78-80).

2.7.4. KAH Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri

Radyonüklid Ventrikülografi(Gated equilibrium blood pool Radyonüklid Anjiografi, multipl gated akuzisyon, MUGA): Hastanın eritrositlerinin Tc-99m ile işaretlenip, EKG ile senkronize kardiyak görüntülerinin elde edildiği, kan volümü değişikliklerinin saptanmasına dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem ile yüzlerce kalp siklusundan veriler toplanarak global ventriküler sistolik fonksiyon, bölgesel ve global duvar hareketleri, ventrikül hacimleri (görsel veya kantitatif), sistolik ve diyastolik indeksler, atım hacmi oranları gibi parametreler hesaplanabilmektedir. EF'nin ve duvar hareketlerinin değerlendirilebilmesi için her bir kardiyak siklusta R-R aralığı en az 16 frame, diyastolik dolum parametrelerinin ayrıntılı ölçümü için R-R aralığı daha yüksek sayıda frame'e (32-64 frame) bölünür (83).

MUGA, KAH olduğu bilinen hastalarda kardiyak fonksiyonların takibinde, KAH Őüphesinde sol ventrikül fonksiyonunun strese yanıtının belirlenmesinde, bilinen ya da Şüpheli konjestif kalp yetmezliği durumunda iskemik-noniskemik nedenlerin ayırt edilmesinde, sistolik-diyastolik fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde, kemoterapi alacak hastalarda bazal çalışma olarak ve kemoterapi almakta olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının ilaç toksisitesi yönünden değerlendirilmesinde kullanılır (83).

First Pass Radyonüklid Anjiokardiyografi: Genellikle antekübital venden radyofarmasötigin iv bolus tarzında verilerek venöz sistemden sağ atrium, sağ ventrikül, pulmoner arter, akciğerler, sol atrium, sol ventrikül ve aortaya geçişinin gama kamera yardımı ile takip edilerek, bilgisayar yardımı ile analiz edilmesi esasına dayanır. Hem istirahat hem egzersiz esnasında uygulanır. Çalışmada genellikle Tc-99m bileşikleri (İşaretli eritrositler, MİBİ, DTPA, Sülfür kolloid gibi) kullanılır. First pass çalışması; koroner arter hastalığı olan veya Őüphesi taşıyan hastalarda (atım fonksiyonu ile ilgili bilgi), valvüler kapak hastalığı (yetmezliğin derecesi ile ilgili bilgi) ve konjenital kalp hastalıklarında (özellikle soldan sağa Őantların tesbiti ve kantifikasyonu) kullanılır (83,84).

Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET): Organizmaya verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınlarının, PET tarayıcı adı verilen görüntüleme sistemi tarafından saptanarak farklı uzaysal düzlemlerde tomografik olarak vücuttaki dağılımlarının belirlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi esasına dayanır. En sık kullanılan ajanlar Flor-18 floro-deoksi-glikoz (F¹⁸-FDG), Oksijen 15, Nitrogen 13, Rubidyum 82'dir. Kardiyak PET alışmaları ile miyokardial perfüzyonun ve metabolizmanın kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmesi mümkündür. Miyokard canlılığının değerlendirilmesinde tek metabolik görüntüleme yöntemi olan F¹⁸-FDG PET, invaziv olmayan uygulamalar için altın standart özelliği taşımaktadır. Diğer klinik uygulamalar, koroner arter hastalığının erken tespiti ve revaskülarizasyon işlemlerinden sonra restenozun tespitidir (85).

2.7.5. Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Nükleer kardiyolojide en sık kullanılan yöntemdir. Bilinen ve Şüpheli iskemik kalp hastalığı olgularının tanısı, tedavi sonrası izlenmesi ve prognozlarının belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır. Sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğu olan olgularda, canlı miyokard dokusunun varlığının gösterilmesinde, revaskülarizasyondan yararlanacak olguların

doğru seçilmesini sağlamakta ve revaskularizasyon sonrası olgunun izlenmesini kolaylaştırmaktadır. Tekniğin esası istirahatte ya da egzersiz/farmakolojik stres sonrasında intravenöz yoldan uygulanan radyoaktif maddenin miyokarddaki dağılımının gamma kamera ile belirlenmesine dayanır (83).

Koroner arter stenozu varlığında istirahat koşullarında miyokardiyal kan akımı normal sınırlarda tutulabilirken, stres koşullarında artan kan akımı ihtiyacı karşılanamaz ve stenotik damarlar tarafından sulanan bōlgelerdeki kan akımı miktarı normal olan damarların suladığı bōlgelere oranla dōřuk olur. MPS’de stres ve rest sırasında elde edilen imajlar karşılaştırılır. Stres gōruntülerinde perfūzyon defekti izlenen alanların restte dolması durumuna iskemi veya reversibl defekt; doluş olmamasına infarkt veya fiks (irreversibl) defekt adı verilir (83,84).

MPS nin EKG ile senkronize olan şekline ‘‘Gated Single Photon Emission Computerized Tomography’’ (GSPECT) denir. Bu yōnlemle miyokard perfūzyonu, LV EF, ventrikul hacimleri, duvar hareketleri, duvar kalınlaşması ve miyokard canlılığı tespit edilebilir (84).

2.7.5.1. MPS nin klinik Endikasyonları (83)

1- Miyokard iskemisinin veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi

2- Anjiyografideki koroner stenozun bōlgesel perfūzyona etkisinin deđerlendirilmesi

3- MI sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi

4- Miyokard canlılıđının deđerlendirilmesi ve revaskularizasyon sonrası fonksiyonel dūzelmenin ōngōrūlmesi

5- Akut gōđus ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi

6- Koroner revaskularizasyon işlemleri, yaşam tarzı değerikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi

7- İskemik kardiyomiyopatinin idiyopatik olandan ayırt edilmesi (83).

2.7.5.2. MPS de kullanılan radyofarmasōtikler

MPS de kullanılacak ideal bir radyofarmasōtiđin taşması gereken ōzellikler (85,86):

1. Kan akımı ile orantılı miktarda miyokard dokusu tarafından tutulabilmesi.
2. Kalpten ilk geçiř esnasında doku tutulumunun yeterli dūzeyde olması.
3. ekim tamamlanana kadar dokuda kalabilmesi.

4. Çekim tamamlandıktan sonra en kısa zamanda vücuttan atılabilmesi.
5. Görüntü kalitesini yüksek tutacak düzeyde enerjiye sahip olması.
6. Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun düşük olması.
7. Kolay ve ucuz yoldan elde edilebilmesi.

MPS'de kullanılan radyofarmasötikler temel olarak iki gruba ayrılır(86);

1. Tl-201
2. Teknesyum-99m (Tc-99m) ile bağlı ajanlar:
 - a) İzonitriller
 - b) Difosfin kompleksleri
 - c) BATO bileşikleri

Talyum 201

Tl-201, siklotron ürünü olup yarı ömrü 73 saattir. Elektron yakalama ile bozunur. 69-81 keV (%98) X ışını, 135keV (%3) ve 167 keV (%10) gamma fotonları yayar. Tl-201 potasyum analogudur. K⁺ gibi, Na-K ATPase pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer (86). Miyokarda tutulumu koroner kan akımı ve hücre canlılığı ile ilgilidir. Tl-201 uptake' i hızlı olup, kandan ilk geçişte %88' i temizlenir ve sadece %4' ü miyokard dokusu tarafından tutulur Normalde talyumun kalpteki yarılanma süresi enjeksiyonu takiben 4-5 saattir. Vücuttan böbrekler yolu ile atılır ve kritik organ böbreklerdir (3-5 rad/mCi). 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 olaya redistribüsyon ya da equilibrium denir. Miyokarddaki başlangıç tutulumundan sonra yavaşça miyokarddan ayrılarak vasküler bölüme geçer. Buna Tl-201' in miyokarddan washout'u denir. İskemik bölgede Tl-201' in washout hızı azalır. Böylece başlangıçta iskemik ve normal olan bölgeler arasında geç dönemde traser aktivitesi dengelenir (85-87).

Tl-201' in düşük enerji düzeyi nedeniyle atenüasyon problemleri ve rölatif uzun fiziksel yarı ömrü nedeniyle radyasyon dozunun yüksek olması söz konusudur. Maksimum efor düzeyinde Tl-201' in enjekte edilmesinden 10 dakika sonra stres, ve 3-4 saat sonra istirahat görüntüleri alınır. Eğer stres ve istirahat görüntülerinde sabit perfüzyon defekti izleniyorsa ek doz Tl-201 enjekte edilerek (reenjeksiyon), reenjeksiyon görüntüleri alınır. Stres ve istirahat görüntülerinde izlenen sabit perfüzyon defektlerinin yaklaşık %50' sinin reenjeksiyon görüntülerinde düzeldiği bilinmektedir (87).

Tc-99m ile bağlı ajanlar

Tl-201'in enerjisinin gama kameralar için ideal olmaması, yarı ömrünün uzun olması, düşük dozlarda kullanılması, yumuşak doku atenüasyonunun fazla olması ve düşük rezolüsyonu nedeniyle görüntü kalitesi suboptimaldir. Tc-99m'in 140 keV'lik gama enerjisi gama kameralar için idealdir ve molibden jeneratöründen elde edildiği için ucuz ve erişimi kolay bir radyofarmasötiktir. Gerek olduğunda acil çalışmalar için de kullanılabilir (86).

İzonitriller

Tc-99m tersiyer izonitril, Tc-99m karboksiizopropilizonitril, Tc-99m MIBI

Tc-99m MIBI: Tc-99m ile işaretli ajanlar içinde en sık kullanılanıdır. Katyonik ve lipofilik bir komplekstir. Kan akımı ile doğru orantılı olarak miyokardiyal dağılım gösterir ve pasif difüzyonla hücre içine geçerek mitokondride birikir. Tl-201 ile karşılaştırıldığında ekstraksiyon fraksiyonu daha düşük (%60) olup miyokardial klirensi oldukça yavaştır (4 saatte %10-15). Vücuttan atılım yolu hepatobiliyer sistemdir. Görüntüleme, karaciğer aktivitesinin temizlenmesi için, stres enjeksiyonundan 15–30 dakika, rest enjeksiyonundan 30–45 dakika sonra başlatılır. Sayım yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle EKG ile senkronize GSPECT çalışması yapılabilir. Ayrıca Tc-99m' in yüksek foton akımı sayesinde Tc-99m MIBI ile planar veya tomografik MUGA ve first-pass çalışmaları yapmak mümkün olmaktadır (86).

Difosfin kompleksleri

Tc-99m Q3 ve Q12 (Tc-99m furufosmin), Tc-99m Tetrafosmin

Tc-99m Tetrafosmin: MIBI ile çok benzer özellikleri olan lipofilik bir katyon ve difosfin kompleksidir. İlk geçiş ekstraksiyonu daha yavaştır (%54). Kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokusunda tutulur. Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Background aktivitenin hızla temizlenmesi sayesinde enjeksiyondan 10-20 dakika sonra imajlar alınabilir (86).

BATO bileşikleri

Tc-99m Teboroksim: Nötral, lipofilik bir bileşiktir. Miyosite pasif difüzyonla geçer. İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu %70'in üzerindedir. Ancak miyokarddan çok hızlı atılır ve 5 dakika sonundaki ekstraksiyonu Tl-201 ile aynı olur (87).

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

Tl-201'e benzer kinetik ve görüntüleme özelliklerine sahiptir. Nötral lipofilik miyokardiyal görüntüleme ajanıdır. İlk geçiş ekstraksiyonu %89'dur, ancak kandan temizlenmesi çok yavaştır. Redistribüsyona uğradığı gözlenmiştir (88).

2.7.5.3. Kardiyak stres amacıyla uygulanan testler

Egzersiz Stres Protokolü: Hastanın fizik egzersiz yoluyla kardiyak fonksiyonlarının üst düzeye dek artırılması yoluyla rölatif iskeminin oluşturulması ve bu esnada oluşan EKG değişikliklerinin monitorizasyonudur. Treadmill (yürüme bandı) ya da bisiklet ergometrisi yöntemleri kullanılır. En çok kullanılan protokol Bruce protokolüdür. Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-balke gibi farklı protokoller de uygulanmaktadır. Ayrıca, düşük seviyeli dinamik egzersizin farmakolojik stres ajanları ile kombine kullanımı da mümkündür (89).

Hastanın stres çalışmasından önce en az dört saat aç kalması ve son 48 saat içinde kardiyak yakınması olmaması gerekir. Tıbbi açıdan kontrendikasyon yok ise kalp hızı ve kan basıncını etkileyecek ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, uzun etkili nitratlar vb.) en az 24–48 saat önce kesilmelidir (90).

Teste başlamadan önce radyofarmasötüğün rahat uygulanabileceği IV yol açılmalıdır. Egzersiz testinde hastanın yaşına göre hesaplanan maksimum kalp hızının (220-yaş) en az % 85'i olan hedef kalp hızına ulaşılması hedeflenir. Egzersiz sırasında bu hıza ulaşıldığında veya egzersiz testi sonlandırma kriterlerine göre sonlandırmayı gerektirecek iskemik semptomlar ve/veya EKG'de iskemi bulguları oluştuğunda radyofarmasötik enjeksiyonu yapılarak bir dakika daha egzersize devam edilir (83,91).

Egzersiz Testi Sonlandırma Endikasyonları (91):

- Hedef kalp hızına ulaşılması
- Hastanın isteği
- Dispne veya baygınlık hissi, senkop, göz kararması
- Göğüs ağrısı
- Ataksi, kladikasyon
- Ventriküler taşikardi
- Atrial taşikardi veya fibrilasyon
- İkinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi

- 3 mm'den fazla ST segment depresyonu
- 2 mm'den fazla ST segment elevasyonu
- Sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg düşme)
- Sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120'nin üzerinde olması

Egzersiz stres testi için mutlak kontrendikasyonlar (91):

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

Egzersiz stres testi için göreceli kontrendikasyonlar (91):

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

Farmakolojik stres protokolleri: Ortopedik, nörolojik ya da periferik vasküler problemleri nedeniyle fizik egzersiz yapması uygun olmayan veya KAH'ı bilinen ya da kuşkulanılan ancak egzersiz testi suboptimal değerlendirilebilecek hastalarda alternatif bir yaklaşımdır. Dipiridamol ve adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar veya dobutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (92).

Dipiridamol: Adenozinin hücresel uptake'ini ve adenozin deaminazı inhibe ederek, interstisyel adenozin seviyesini artırır. Klasik uygulama; 0.56 mg/kg dozunda, 4 dakika iv

infüzyon şeklindedir. Dipiridamol infüzyonunun sonlandırılmasından 3-4 dakika sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Koroner akımdaki yarılanma süresi yaklaşık 15-30 dakikadır. Koroner kan akımını bazal seviyesine göre 2,5 ile 6 kez artırır. Hastaların yaklaşık % 51'inde epigastrik ağrı, bulantı, baş ağrısı oluşturabilir. Yan etkiler ciddi ise, 100-300 mg aminofilinin yavaş infüzyonu ile tedavi edilebilir. Astım veya KOAH'ı olanlarda ve hipotansiflerde kontrendikedir. Stenoz olan arterlerde vazodilatasyon kapasitesi normal koroner arterden düşük olduğundan kan akımında heterojen dağılıma neden olur (91).

Adenozin: Endojen üretilen vazodilatördür. A₂ reseptörüne bağlanarak hücre içi cAMP düzeyini artırır. 140 µg/kg/dk iv infüzyon dozunda, 6 dakika boyunca uygulanır. İnfüzyonun 3. dakikasında radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Koroner kan akımını bazal seviyenin 4 katından fazla artırır. Yaygın görülen yan etkiler flushing (yüzde kızartı), göğüs ağrısı, dispne, EKG'de ST segment depresyonu, baş dönmesi, bulantı ve hipotansiyondur. 2. veya 3. derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir (91).

Vazodilatör farmakolojik stres testi için kontrendikasyonlar (91);

Mutlak Kontrendikasyonlar

(egzersiz stres testi için olanlara ek olarak)

- Bronkospazm, pulmoner hastalık (pulmoner hipertansiyon, astım)
- Ciddi pulmoner hastalık nedeni ile entubasyon geçirenler
- Bronkospazm tedavisi için metilksantin kullananlar
- İleri derece AV blok veya Hasta Sinus Sendromu olanlar,
- Son 48 saat içinde geçirilmiş MI veya kararsız anginal atak.

Göreceli Kontrendikasyonlar

(egzersiz stres testi için olanlara ek olarak)

- Ciddi aort stenozu
- Ciddi obstruktif hipertrofik kardiyomyopati
- Ciddi sinus bradikardisi (kalp hızı < 40atım/dakika)

Dobutamin: Sentetik bir katekolamindir. Kuvvetli β₁, zayıf α₁ ve β₂ reseptör agonistidir. Düşük dozlarda inotropik ve yüksek dozlarda α₁ reseptörlerini etkileyerek kronotropik etki yapar ve bu etkilerinden dolayı dinamik egzersizi taklit ederek farmakolojik stres ajanı olarak kullanılır. 5 µg/kg/dk dozda başlanıp 3'er dakika aralıklarla artırılarak

maksimum kalp hızına ulaşana kadar en fazla 40 µg/kg/dk dozuna çıkarılır. Sistolik kan basıncı ≥ 210 mmHg olması, ≥ 2 mm ST segment depresyonu, supraventriküler veya ventriküler aritmiler, ciddi anjina ve diğer tolere edilemeyen semptomlar dobutamin infüzyonunun sonlandırılma endikasyonlarını oluşturur (93).

Astımlı hastalarda kullanımı güvenlidir. Yan etkiler, göğüs ağrısı, baş ağrısı, çarpıntı, flushing, kol-bacak ağrısı, parestezi, bulantı ve hastaların %20'sinde gözlenen paradoks hipotansiyondur. Kontrendikasyonları; yeni geçirilmiş MI, stabil olmayan anjina, sol ventrikül çıkım obstrüksiyonları ve kontrol edilemeyen taşiaritmilerdir (91-93).

2.7.5.4. GATED miyokard perfüzyon SPECT görüntüleme

EKG Gated miyokard perfüzyon SPECT ile stres ve istirahat çalışması sırasında LV miyokard perfüzyonu duvar hareket ve kalınlaşması, LV volümü ve EF hakkında bilgi edinilebilir. EKG ile senkronize çalışan bir bilgisayar yardımıyla, EKG'deki R-R aralığı istenen parametrelere göre 8-16 (en sık 8) değişik sayıda frame/siklusa ayrılıp, her zaman aralığında ayrı ayrı sayımların toplanıp miyokardın tomografik görüntüleri kaydedilir. Kalp atım aralığı (pencere) genellikle %20'ye ayarlanır. Ayarlanan pencere aralığı dışında kalan sayımlar görüntüye alınmaz. Toplanan tüm görüntüler dinamik bir görüntü oluşturacak şekilde bilgisayar tarafından yeniden düzenlenir. Aritmi varlığında (atriyal fibrilasyon, prematür ektopik vuru, kardiyak blok gibi) gated görüntünün sayım istatistiği ve kalitesinin yeterli olmayacağı bilinmelidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, GSPECT'in, LVEF için altın standart kabul edilen yöntemlerle uyumunun yüksek olduğu gösterilmiştir (94).

Bir günlük istirahat/stres protokolüne göre istirahate 8-10 mCi (296-370 MBq) Tc-99m MIBI iv enjekte edildikten 30-60 dakika sonra görüntü alınır. Hastalar bir EKG monitörüne bağlanır. Veriler gama kameranın sağ anterior oblik (RAO) 45°'den ve sol posterior oblik (LPO) 45°'ye doğru 180 derece rotasyon yaptığı 64 açılı, her frame 20-25 saniyeli ve her açıdan 8 temporal frame elde edilecek şekilde, 6.4 ± 0.2 mm'lik maksimum piksel boyutunda 64x64 matrikste kaydedilir. Stres çalışmasında ise pik egzersizde 22-25 mCi (814-925 MBq) Tc-99m MIBI iv olarak enjekte edilir. Egzersizden 15-30 dakika sonra ya da farmakolojik stresten 30-60 dakika sonra görüntüler alınır (94).

GATED MPS bulgularının değerlendirilmesi

Egzersiz sonrası elde edilen MPS görüntülerinde izlenen perfüzyon defekti, rest görüntülerinde normale dönüyorsa buna redistribüsyon veya reversibilite, stres ve rest görüntülerinde defekte değişiklik izlenmiyorsa, fiks veya reversibl olmayan defekt denir.

Anormal perfüzyon saptanan bölgenin yaygınlığı, rest görüntülerinde akciğer tutulumu, stres görüntülerinde geçiçi LV dilatasyonu kötü prognoz göstergeleridir (95).

Miyokard perfüzyonunun daha doğru değerlendirilmesi, yorumcuya ait veya yorumcular arası raporlama farklarının azaltılması amacıyla en sık kullanılan yazılımlar; Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT (QPS), Emory Cardiac Toolbox (ECT), 4D-MSPECT'tir. En yüksek sayımın toplandığı nokta ile her segment ayrı ayrı karşılaştırılarak, her segmentin perfüzyon, reversibilite, defekt skoru ve yayılımı, hareket ve kalınlık oranları hesaplanabilmektedir. Oluşturulan polar haritalarda her bir segmentin perfüzyonuna 0-4 arası [0: normal perfüzyon, 1: hafif azalmış perfüzyon (kesin olarak anormal değil), 2: orta düzeyde azalmış perfüzyon (kesin olarak anormal perfüzyon), 3: belirgin azalmış perfüzyon, 4: radyoaktif madde tutulumu yok] bir değer verilerek defekt skoru otomatik olarak hesaplanır. Böylece stres ve rest görüntüleri için Toplam Stres Skoru (SSS), Toplam Rest Skoru (SRS) ve Fark Skoru (SDS) otomatik olarak hesaplanır (96). Sonuçta; SRS infarkte alanları, SDS ise iskemik alanları temsil etmektedir (96).

Duvar kalınlaşması 5 puanlı bir skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilir (0: normal, 1: hafif azalmış kalınlaşma, 2: orta derecede kalınlaşma, 3: belirgin kalınlaşma kaybı, 4: kalınlaşma yok). Duvar hareketi de 0-5 puanlı bir skorlama kullanılarak değerlendirilir (0: normal hareket, 1: hafif hipokinetik, 2: orta derecede hipokinetik, 3: belirgin hipokinetik, 4: akinetik, 5: diskinetik) (96).

LVEF değeri kardiyak performansın ve prognozun en önemli göstergesidir (97). Bir kardiyak siklus sırasında tanımlanan en büyük kavite volümü end diyastolik volüm (EDV), en küçük kavite volümü end sistolik volümdür (ESV). $ESV > 100$ ml olarak ölçülen hastaların kardiyak olay açısından yüksek riskli olduğu kabul edilir (84). Pratik olarak $(EDV - ESV) / EDV \times 100$ denklemi kullanılarak EF değeri hesaplanmaktadır (84). Sekiz frame kantitatif GSPECT ile ölçülen $EF > \% 50$ ise normal, $EF < \% 40$ ise anormal kabul edilmektedir (98). Boyutları küçük olan kalplerde EF'nin hatalı olarak yüksek saptanabileceği, anormal duvar hareketi varlığında da EF ölçümünde hatalar olabileceği unutulmamalıdır (84).

Transient İskemik Dilatasyon (TİD): LV kavitesinin stres görüntülerinde istirahat görüntülerine göre daha geniş görülmesidir. Bu durum şiddetli ve yaygın bir iskeminin göstergesi olarak kabul edilir (99). TİD oranı mevcut yazılımlar tarafından otomatik olarak hesaplanır. Bu oran ciddi KAH vakalarında orta derecede sensitif (%77) ve yüksek spesifik

(%92) bir bulgudur (100). İskemik dilatasyon oranı (stres/rest) >0.98 olan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir.

2.7.5.5. KAH tanısında MPS'nin prognostik değeri

MPS, bölgesel miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için yüksek prognostik ve diagnostik etkinliğe sahip, invaziv olmayan ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. Hastaların risk sınıflamasında, bilinen ve şüpheli KAH'da izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay riskinin ve nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu riskin belirlenmesinde güçlü bir öngörüye sahiptir (95). Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilebilir ve koroner hastalığın fizyolojik etkileri görüntülenebilir (95,96). GATED çalışması yapılarak LV fonksiyonları, duvar hareketleri, kalınlaşması, EF, LV sistolik ve diastolik parametreleri belirlenir (101,102). Normal bir stres-rest çalışması, cinsiyet, yaş, semptomlar ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak en az 12 aylık sürede kalp ölümü ya da MI için çok düşük (%1'den az) bir olasılık öngörür. MPS normal olmayan hastalar, kötü kardiyak olay açısından yüksek riske sahiptir (65).

KAH'nın tanısında MPS, %90 duyarlılığa ve yine aynı seviyede özgünlüğe sahiptir. En fazla yarar sağladığı grup orta olasılıklı koroner hastalığı taşıyan hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif veya gerçek pozitif egzersiz EKG'si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG si olan hastalardır (101-104).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı bilinen ya da şüpheli KAH ön tanısı ile veya preoperatif tetkik amacıyla kliniğimize yönlendirilmiş hastalarda Tc-99m MIBI gated miyokard perfüzyon SPECT çalışmasında elde edilen kardiyovasküler risk parametreleri (stres defekt skorları, SSS, SRS, SDS) ile KAH için risk faktörü olan HCY düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

3.2. Hasta Seçimi

Kasım/2012-Mart/2013 tarihleri arasında KAH öntanısı ile MPS için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na

başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaşları 22 ile 80 arasında değişen, 96'sı kadın, 70'i erkek toplam 166 hasta vardı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, şikâyetleri, kullandıkları ilaçlar, KAH için risk faktörleri, HT, DM ve Hiperlipidemi (HL) varlığı, özgeçmiş ve aile hikayesi, sigara kullanma alışkanlığı sorgulandı. Hastaların başvuru anındaki ve stres sonrası kalp hızı ile kan basıncı değerleri, 10-15 dakikalık istirahat sonrası sağ koldan ve kol kalp hizasına gelecek şekilde desteklenerek, oturur pozisyonda ölçüldü. Çalışmamıza katılan tüm hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (VKİ) hesaplandı. Efor veya farmakolojik ajan ile kardiyak stres öncesi hastalardan açlık kan örnekleri alınıp alınan kan örneklerinde HCY düzeyi ve çeşitli parametrelere bakıldı.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Folik asit veya B vitamini eksikliği olan veya geçmişte tedavi alan hastalar, konjestif kalp yetmezliği, instabil angina pektoris, kontrolsüz HT (başlangıç $\geq 200/100$ mmHg olan hastalar), 3. derece AV blok tanısı olan hastalar, kalıcı kalp pili ve kontrolsüz aritmisi olan hastalar (yüksek ventrikül cevaplı antriyal fibrilasyon, sık ventriküler ekstrasistoller olan hastalar vb gibi), PTCA veya koroner arter bypass cerrahisi sırasında genel durumu bozulan (aritmisi, HT veya akut koroner sendrom nedeniyle) hastalar, hasta sinüs sendromu, konjenital veya valvüler kapak hastalığı olanlar, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan, bilinen malignitesi olan hastalar, hamile veya emziren bayanlar, 5 saat içerisinde yemek yemiş olan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.4. Hasta Hazırlanması

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara test öncesinde yapılacak işlemler ve işlemler esnasında yaşanabilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların bulguları hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi, onayları alındı (Ek:1) (Etik Kurul Onay No:2012/267). Tıbbi olarak kontrendikasyonun olmadığı durumlarda, hastaların kullandığı ve miyokard egzersiz yanıtını etkileyebilecek, kalsiyum kanal blokörü, beta blokör ve uzun etkili nitratlar gibi ilaçlar, yarı ömürleri dikkate alınarak testten 2 gün önce kesildi. Bir gün öncesinden çay, kahve, sigara içmemeleri gerektiği anlatıldı. MPS öncesi hastaların en az 5 saat süreyle aç kalması sağlandı. İşlem öncesi hastaların öyküleri, boy, kilo, kan basınçları, vital bulguları,

bazal EKG'leri alındı ve iv kateterleri takıldı. Hastalardan efor ya da farmakolojik stres testi öncesinde kan örnekleri alındı.

3.5. Radyofarmasötik Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanacak MPS için radyofarmasötik olarak Tc-99m MIBI kullanıldı. Hastalara stres görüntüleme 296-370 MBq (8-10 mCi), istirahat görüntüleme 814-925 MBq (22-25 mCi) dozlarında Tc-99m MIBI iv olarak enjekte edildi.

3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme

Çalışmaya dâhil edilen hastalara MPS tek gün protokolü ile stres – rest görüntüleme şeklinde uygulandı. Hastaların klinik bilgileri ve fiziksel durumu göz önüne alınarak uygulanacak stres yöntemi belirlendi. Efor testi kontrendike olan olgulara farmakolojik stres protokolü; diğer olgulara ise treadmill egzersiz testi uygulandı (91).

Egzersiz testi treadmill egzersiz cihazı kullanılarak Bruce protokolüne göre yapıldı. Egzersiz öncesinde tüm hastaların EKG, nabız ve tansiyon değerleri alındı. Egzersiz süresince hastalar EKG ve kan basıncı monitörizasyonu ile izlendiler. Hedef kalp hızı $(220 - \text{Yaş}) \times 0.85$ olarak belirlendi. Bu seviyenin altındaki değerler egzersiz sonlandırma kriterleri gözlenmediği sürece submaksimal efor olarak değerlendirildi. Hastada dispne, baygınlık hissi, senkop, göğüs ağrısı, ventriküler taşikardi, atrial taşikardi veya fibrilasyon, ikinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi, herhangi bir derivasyonda J noktasından itibaren 3mm'den fazla ST segment depresyonu veya 2mm'den fazla ST segment elevasyonu izlenmesi, sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg ve daha fazla düşme) ve sistolik kan basıncının 240mmHg; diyastolik basıncın 120 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi durumlarında egzersiz testi sonlandırıldı ve maksimal efora ulaşıldığı kabul edildi. Maksimum kalp hızının en az %85'ine ulaşıldığında iv damar yolundan Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapıldı ve efor testine bir dakika daha devam edildi. Efor testi bittikten 30 dakika sonra hastalar çekime alındı. Yaklaşık üç saat sonra istirahat fazında stres fazındaki dozun 3 katı Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapıldı ve 45–60 dakika sonra görüntüleme yapıldı (91).

Farmakolojik stres ajanı olarak adenozin kullanıldı. Hastalar işlem öncesinde olası yan etkiler konusunda bilgilendirildiler ve herhangi bir yakınma gelişimi durumunda bunu hemen bildirmeleri istendi. Adenozin infüzyonu 0.14 mg/kg/dk hızında 6 dakika süreyle iv olarak verildi. İnfüzyon başladıktan 3 dakika sonra 296-370 MBq (8-10 mCi) Tc-99m MIBI iv

olarak verildi ve 3 dakika daha adenozin infüzyonuna devam edildi. İnfüzyon bitiminden 45-60 dakika sonra hastalardan SPECT imajları alındı (91).

Görüntülemeler EKG ile senkronize edilerek, tek başlıklı gama kamerada (Siemens, E.CAM) gerçekleştirildi. GSPECT görüntüleme; 64x64 görüntüleme matrisi ile genel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak, 180 dairesel orbit ve 6 açılı örnekleme kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülerin işlenmesi Siemens e.soft computer sisteminde Quantitative GATED SPECT (QGS) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Program tarafından, filtrelenmiş geri projeksiyon yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra; kısa eksen, vertikal ve uzun eksen kesitsel miyokard perfüzyon görüntüleri ile fonksiyonel gated görüntüleri oluşturuldu (91).

3.7. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi

Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler, QGS paket programı ve iskemi skorları ise QPS (Quantitative Perfusion SPECT) paket programı (Cedar's Sinai, ENTEGRA View Workstation Version 2: Siemens Medical System) kullanılarak stres ve istirahat görüntülerinden elde edildi. Bu parametreler; stres sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SEF), rest sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(REF), stres ESV, stres EDV, rest ESV, rest EDV, stres kalınlaşma skoru (STS), stres hareket skoru (SMS) ve iskemi skorları; toplam stres skoru (SSS), toplam rest skoru (SRS), toplam fark skoru (SDS) içermekteydi. İşlemler otomatik modda gerçekleştirildi. Her hastanın miyokard perfüzyon görüntüleri ile ilgili değerlendirmeleri sonuçlandırılırken, meme veya diyafram gibi yumuşak dokulardan kaynaklanan anterior ve inferior duvarlarda izlenen sabit defektlerin miyokardiyal skar veya atenüasyon artefaktından ayırımında yukarıda tanımlanan Gated parametreleri göz önünde bulunduruldu (91,97).

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS bilgisayar programı (ver. 18.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı histogram eğrileri kullanılarak analiz edildi. İki grup arasında sayısal parametreler karşılaştırılırken Independent Samples T Test kullanıldı. İsimsel veriler karşılaştırılırken ise ki kare testi kullanıldı. Üç grupta sayısal veriler karşılaştırılırken One Way ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon analizi

için Pearson Korelasyonu kullanıldı. Sayısal veriler ortalama +/- standart sapma; isimsel veriler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 96 (%57,8) kadın, 70 (%42,2) erkek olmak üzere toplam 166 hasta mevcuttu. 98 (%59) hastada HT, 46 (%27,7) hastada HL, 51(%30,7) hastada DM vardı. 85 (%51,2) hastanın birinci derece akrabalarında KAH bulunmaktaydı ve 12 (%7,2) hasta alkol kullanmaktaydı. 20 (%12) hastada daha önceden geçirilmiş MI öyküsü, 31 (%18,7) hastada revaskülarizasyon öyküsü ve 9 (%5,4) hastada de geçirilmiş by-pass öyküsü vardı (Tablo-2.1).

Tablo-2.1: Demografik özellikler

Demografik Özellikler(N=166)	Hasta Sayısı (Yüzdesi)
Erkek	70 (%42,2)
HT	98 (%59)
HL	46 (%27,7)
DM	51 (%30,7)
Aile öyküsü	85 (%51,2)
Alkol kullanımı	12 (%7,2)
MI öyküsü	20 (%12)
Revaskülarizasyon öyküsü	31 (%18,7)
By-pass öyküsü	9 (%5,4)
Beta bloker kullanımı	49 (%29,5)
ACE inhibitörü kullanımı	47 (%28,3)
Kalsiyum kanal blokleri kullanımı	31 (%18,7)
Nitrat kullanımı	3 (%1,8)
Antiagregan kullanımı	54 (%32,5)
Diüretik kullanımı	39 (%23,5)
Antihiperlipidemik kullanımı	34 (%20,5)
Oral antidiyabetik kullanımı	35 (%21,1)
İnsülin kullanımı	8 (%4,8)
Dijital kullanımı	5 (%3)

Kırkdokuz (%29,5) hasta beta bloker, 31 (%18,7) hasta kalsiyum kanal blokleri, 54 (%32,5) hasta antiagregan, 47 (%28,3) hasta ACE inhibitörü, 3 (%1,8) hasta nitrat, 39 (%23,5) hasta diüretik, 34 (%20,5) hasta antihiperlipidemik, 35 (%21,1) hasta oral antidiyabetik, 8 (4,8) hasta insülin, 5 (%3) hasta dijital kullanmaktaydı.

Hastaların yaş ortalaması $56\pm 11,6$, HCY düzeyi ortalaması $16,8\pm 9,7$ $\mu\text{mol/L}$, bel çevresi ortalaması $97,4\pm 12,4\text{cm}$, VKİ ortalaması $29,8\pm 5,2$ kg/m^2 , HDL ortalaması $49,8\pm 12,3$ mg/dl , LDL ortalaması $119,7\pm 30,4$ mg/dl , total kolesterol ortalaması $201,4\pm 37,2$ mg/dl , bazal kalp hızı ortalaması $74,1\pm 11$, egzersiz öncesi sistolik kan basıncı ortalaması $127,2\pm 26,5$ mmHg , egzersiz öncesi diyastolik kan basıncı ortalaması $72,6\pm 13,2$ mmHg , stres defekt skoru ortalaması $2,9\pm 3,3$, EF ortalaması $66,8\pm 11,2$, SESV ortalaması $23,9\pm 13,2$, SEDV ortalaması $67,3\pm 18,7$, egzersiz bittikten sonra birinci dakikadaki kalp hızındaki düzelme ortalaması $119\pm 12,9$, beşinci dakikadaki kalp hızındaki düzelme ortalaması $84,5\pm 10,4$ olarak bulundu (Tablo-2.2).

Tablo-2.2: Demografik özellikler

Demografik Özellikler(N=166)	Ortalama \pm SS
Yaş	$56\pm 11,6$
HCY düzeyi($\mu\text{mol/L}$)	$16,8\pm 9,7$
Bel çevresi(cm)	$97,4\pm 12,4$
VKİ (kg/m^2)	$29,8\pm 5,2$
HDL(mg/dl)	$49,8\pm 12,3$
LDL(mg/dl)	$119,7\pm 30,4$
Total kolesterol(mg/dl)	$201,4\pm 37,2$
Bazal kalp hızı	$74,1\pm 11$
Egzersiz öncesi SKB(mm/Hg)	$127,2\pm 26,5$
Egzersiz öncesi DKB (mm/Hg)	$72,6\pm 13,2$
Stres defekt skoru	$2,9\pm 3,3$
EF	$66,8\pm 11,2$
SESV	$23,9\pm 13,2$
SEDV	$67,3\pm 18,7$
1. dakikadaki kalp hızındaki düzelme	$119\pm 12,9$
5. dakikadaki kalp hızındaki düzelme	$84,5\pm 10,4$

Analizler sintigrafi sonucu skar olan hastalar çalışma dışı bırakılarak yapıldı. Sintigrafi sonucu atenüasyon olan hastalar çıkarılarak yapılan analizde; normal ve iskemik olarak iki grup karşılaştırıldı (Tablo-3). Sintigrafi sonucu normal olan grupta HCY düzeyi ortalama $16,36\pm 9,7\mu\text{mol/L}$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $16,6\pm 8,5\mu\text{mol/L}$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,895$). Normal olan grupta total kolesterol düzeyi ortalaması $211,8\pm 41,26$ mg/dl bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $187,45\pm 32,92$ mg/dl bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,031$). Sintigrafi sonucu normal olan grupta SEF ortalaması $69,45\pm 11,67$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $64,13\pm 11,23$ bulundu

ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,021$). Sintigrafi sonucu normal olan grupta LVESV ortalaması $20,71\pm 11,03$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $27\pm 14,02$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,012$). Sintigrafi sonucu normal olan grupta LVEDV ortalaması $62,58\pm 15,39$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $71,24\pm 19,97$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,014$). Sintigrafi sonucu normal olan grupta 5. Dakika kalp hızı ortalaması $81,18\pm 10,13$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $87,63\pm 8,73$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Sintigrafi sonucu normal olan grupta 5. Dakikadaki kalp hızındaki düzelme(hrr5) ortalaması $67,14\pm 16,4$ bulunurken; iskemik olan grupta $59,15 \pm 12,5$ bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Normal ve iskemik grup arasında TG, HDL, LDL düzeyleri, yaş ortalaması, bel çevresi ortalaması, VKİ ortalaması ve Mets ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo-3: Normal ve iskemik grup arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırması

	Normal (N=60)	İskemi (N=45)	<i>p</i>
HCY($\mu\text{mol/L}$)	16,36 \pm 9,7	16,6 \pm 8,5	0,895
TG (mg/dL)	180 \pm 151,38	146,04 \pm 97,98	0,371
HDL (mg/dL)	50,76 \pm 14,58	50,4 \pm 12,59	0,928
LDL (mg/dL)	125,9 \pm 30,68	108,82 \pm 27,82	0,051
Tot.kolesterol (mg/dL)	211,8 \pm 41,26	187,45 \pm 32,92	0,031
Yaş (yıl)	56,31 \pm 12,58	57,62 \pm 12,62	0,601
Bel çevresi (cm)	96,9 \pm 13,73	98,7 \pm 12,04	0,478
ESSKB (mmHg)	174,16 \pm 37,15	173,55 \pm 34,05	0,931
ESDKB(mmHg)	78,16 \pm 13,71	78,77 \pm 10,5	0,804
Mets	9,7 \pm 3,3	8,6 \pm 2,91	0,133
SEF	69,45 \pm 11,67	64,13 \pm 11,23	0,021
LVESV	20,71 \pm 11,03	27 \pm 14,02	0,012
LVEDV	62,58 \pm 15,39	71,24 \pm 19,97	0,014
VKİ(kg/m ²)	29,02 \pm 4,95	30,94 \pm 4,92	0,051
Beş DkKH*	81,18 \pm 10,13	87,63 \pm 8,73	0,003
Hrr5**	67,14 \pm 16,4	59,15 \pm 12,5	0,01

*Beş DkKH: beşinci dakika kalp hızı **5. dakikadaki kalp hızındaki düzelme

Sintigrafi sonucu atenüasyon olan hastaları da normal kabul ederek yapılan analizde; normal/atenüasyon ve iskemik olarak iki grup karşılaştırıldı (Tablo-4). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta HCY düzeyi ortalama $16,62 \pm 9,84 \mu\text{mol/L}$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $16,6 \pm 8,5 \mu\text{mol/L}$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,991$). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta total kolesterol düzeyi ortalaması $208,1 \pm 37,59 \text{ mg/dl}$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $187,45 \pm 32,92 \text{ mg/dl}$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta LDL ortalaması $125,39 \pm 30,22 \text{ mg/dl}$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $108,82 \pm 27,82 \text{ mg/dl}$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta LV SEF ortalaması $68,18 \pm 11,16$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $64,13 \pm 11,23$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta LVESV ortalaması $22,39 \pm 12,61$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $27 \pm 14,02$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$). Sintigrafi sonucu normal/atenüasyon olan grupta 5. Dakika kalp hızı ortalaması $83,38 \pm 10,88$ bulunurken; iskemi olan grupta ortalama $87,63 \pm 8,73$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,043$). Normal/atenüasyon ve iskemik grup arasında TG, HDL düzeyleri, yaş ortalaması, bel çevresi ortalaması, stres sonu SKB ve DKB ortalaması, LVEDV ortalaması, VKİ ortalaması ve Mets ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo-4: Normal/atenüasyon ve iskemik grup arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırması

	Normal/Atenüasyon (N=117)	İskemi (N=45)	<i>p</i>
HCY (µmol/L)	16,62±9,84	16,6±8,5	0,991
TG (mg/dL)	168±124,6	146,04±97,98	0,456
HDL (mg/dL)	59,85±12,54	50,4±12,59	0,864
LDL (mg/dL)	125,39±30,22	108,82±27,82	0,033
Tot.kolesterol (mg/dL)	208,1±37,59	187,45±32,92	0,031
Yaş (yıl)	55,1±11,13	57,62±12,62	0,216
Bel çevresi (cm)	97,01±12,74	98,7±12,04	0,437
ESSKB (mmHg)	171,11±38,52	173,55±34,05	0,710
ESDKB(mmHg)	79,4±15,49	78,77±10,5	0,804
Mets	9,3±3,31	8,66±2,91	0,258
EF	68,18±11,16	64,13±11,23	0,04
LVESV	22,39±12,61	27±14,02	0,045
LVEDV	65,5±17,44	71,24±19,97	0,074
VKİ(kg/m ²)	29,44±5,26	30,94±4,92	0,051
Beş DkKH*	83,38±10,88	87,63±8,73	0,043

*Beş DkKH :beşinci dakika kalp hızı

Tablo 5’de hastaların HCY seviyeleri ile bazı verilerinin (yaş, bel çevresi, Mets, ESSKB, ESKB, SSS, SDS, SEF, LVESV, LVEDV, VKİ, hrr5, cinsiyet, Tip 2 DM, HT, HL, sigara kullanımı, iskemi varlığı) karşılaştırılması gösterilmiştir. Hastaların HCY seviyeleri, düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. HCY düzeyi düşük grupta yaş ortalaması 56,81±11,1 olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 55,21±10,64, yüksek seviyeli grupta 55,4±12,89 bulundu. Hastaların yaşları ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,74$). HCY düzeyi düşük grupta bel çevresi ortalaması 99,09±13,64 cm olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 97,17±12,04 cm, yüksek seviyeli grupta 96,29±11,96 cm bulundu. Hastaların bel çevresi ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,49$). HCY düzeyi düşük grupta Mets ortalaması 8,4±3,03 olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 9,67±3,16, yüksek seviyeli grupta 9,57±3,36 bulundu. Hastaların Mets ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,11$). HCY düzeyi düşük grupta ESSKB ortalaması 176,03±35,4 mg/dl olarak

bulunurken, orta seviyeli grupta $169,8\pm 36,16$ mg/dl, yüksek seviyeli grupta $169,64\pm 40,08$ mg/dl bulundu. Hastaların ESSKB ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,6$). HCY düzeyi düşük grupta ESDKB ortalaması $81,6\pm 14,7$ mg/dl olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $78,75\pm 13,09$ mg/dl, yüksek seviyeli grupta $77,36\pm 14,7$ mg/dl bulundu. Hastaların ESDKB ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,27$). HCY düzeyi düşük grupta SSS ortalaması $4,33\pm 3,71$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $5,07\pm 4,67$, yüksek seviyeli grupta $4,96\pm 4,94$ bulundu. Hastaların SSS ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,66$). HCY düzeyi düşük grupta SDS ortalaması $2,94\pm 3,05$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $2,94\pm 3,58$, yüksek seviyeli grupta $2,77\pm 3,39$ bulundu. Hastaların SDS ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,95$). HCY düzeyi düşük grupta SEF ortalaması $67,79\pm 10,76$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $67,73\pm 12,1$, yüksek seviyeli grupta $65,77\pm 11,09$ bulundu. Hastaların SEF ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,56$). HCY düzeyi düşük grupta LVESV ortalaması $22,98\pm 13,05$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $22,51\pm 12,44$, yüksek seviyeli grupta $25,36\pm 13,86$ bulundu. Hastaların LVESV ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,47$). HCY düzeyi düşük grupta LVEDV ortalaması $67,45\pm 20,34$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $63,92\pm 15,82$, yüksek seviyeli grupta $69,66\pm 18,28$ bulundu. Hastaların LVEDV ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,26$). HCY düzeyi düşük grupta VKİ ortalaması $30,98\pm 5,68$ kg/m² olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $29,27\pm 5,34$ kg/m², yüksek seviyeli grupta $29,36\pm 4,47$ kg/m² bulundu. Hastaların VKİ ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,16$). HCY düzeyi düşük grupta 5. dakikadaki kalp hızındaki düzelme (hrr5) ortalaması $60,37\pm 17,4$ olarak bulunurken, orta seviyeli grupta $67,16\pm 14,65$, yüksek seviyeli grupta $63\pm 15,42$ bulundu. Hastaların hrr5 ve HCY düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,13$). HCY düzeyi düşük grupta kadın cinsiyet sayısı 35 (%66) iken, orta seviyeli grupta 32 (%61,5), yüksek seviyeli grupta 27 (%47,4) idi. Kadın cinsiyet ve HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,11$). HCY düzeyi düşük grupta tip 2 DM varlığı 21(%39,6) olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 16 (%30,8), yüksek seviyeli grupta 13 (%22,8) bulundu. Tip 2 DM varlığı ile HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,16$). HCY düzeyi düşük grupta HT varlığı 30 (%56,6) olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 31 (%59,6), yüksek seviyeli grupta 33 (%57,9) bulundu. HT varlığı ile HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,95$). HCY düzeyi düşük grupta HL varlığı 19 (%35,8) olarak bulunurken, orta

seviyeli grupta 12 (%23,1), yüksek seviyeli grupta 13(%22,8) bulundu. Hastaların HL ve HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p =0,22$). HCY düzeyi düşük grupta sigara kullanımı ortalaması 11 (%20,8) olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 17 (%32,7), yüksek seviyeli grupta 23 (%40,4) bulundu. Sigara kullanımı ile HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p =0,08$). HCY düzeyi düşük grupta iskemi varlığı 13 (%39,4) olarak bulunurken, orta seviyeli grupta 16 (%42,1), yüksek seviyeli grupta 16 (%47,1) bulundu. İskemi varlığı ile HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p =0,8$).

Tablo-5: HCY seviyeleri ile hasta verilerinin karşılaştırılması

	Düşük	Orta	Yüksek	<i>p</i>
Yaş(yıl)	56,81±11,1	55,21±10,64	55,4±12,89	0,74
Bel çevresi(cm)	99,09±13,64	97,17±12,04	96,29±11,96	0,49
Mets	8,4±3,03	9,67±3,16	9,57±3,36	0,11
ESSKB(mg/dl)	176,03±35,4	169,8±36,16	169,64±40,08	0,6
ESDKB(mg/dl)	81,6±14,7	78,75±13,09	77,36±14,7	0,27
SSS	4,33±3,71	5,07±4,67	4,96±4,94	0,66
SDS	2,94±3,05	2,94±3,58	2,77±3,39	0,95
SEF	67,79±10,76	67,73±12,1	65,77±11,09	0,56
LVESV	22,98±13,05	22,51±12,44	25,36±13,86	0,47
LVEDV	67,45±20,34	63,92±15,82	69,66±18,28	0,26
VKİ	30,98±5,68	29,27±5,34	29,36±4,47	0,16
hrr5*	60,37±17,4	67,16±14,65	63±15,42	0,13
Cinsiyet (kadın: n, %)	35(%66)	32(%61,5)	27(%47,4)	0,11
Tip2 DM	21(%39,6)	16(%30,8)	13(%22,8)	0,16
HT	30(%56,6)	31(%59,6)	33(%57,9)	0,95
HL	19(%35,8)	12(%23,1)	13(%22,8)	0,22
Sigara kullanımı	11(%20,8)	17(%32,7)	23(%40,4)	0,08
İskemi varlığı	13(%39,4)	16(%42,1)	16(%47,1)	0,8

*hrr5: 5. Dakikadaki kalp hızındaki düzelme

HCY düzeyleri ile Gated MPS parametreleri arasında korelasyon araştırıldı. HCY düzeyi ile SEF arasında ($r = -0,007$; $p = 0,934$), LVESV arasında ($r = 0,037$; $p = 0,638$), LVEDV arasında ($r = 0,035$; $p = 0,659$), SSS arasında ($r = 0,028$; $p = 0,724$), SDS arasında ($r = -0,075$; $p = 0,343$), yaş arasında ($r = 0,074$; $p = 0,351$) doğrusal bir ilişki saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6: HCY düzeyleri ile sayısal parametreler arasındaki pearson korelasyon analizi sonuçları

Homosistein		
	r*	p**
SSS	0,028	0,724
SDS	-0,075	0,343
SEF	-0,007	0,934
ESV	0,037	0,638
EDV	0,035	0,659
Yaş	0,074	0,351

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

5. TARTIŞMA

HCY, esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin remetilasyonu sonucu oluşan, protein yapısına katılmayan, yapısında sülfidril grubu bulunduran ve diyet ile alınan bir aminoasittir. HCY ile KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalıkları arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. HCY'in; ateroskleroz ve trombozda oynadığı roller net olarak bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteinemisinin direkt olarak vasküler endotel hücrelerinde hasara ve invitro düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu göstermiştir (3).

HCY yüksekliğinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ama diğer klasik risk faktörleri ile birlikteliğinin hastalık oluşumunu belirginleştirdiği saptanmıştır (105). Yine benzer çalışmalarda MI riskinin arttığı fakat HCY plazma seviyesi azaltıldığı takdirde riskin azaldığı gözlemlenmiştir (105,106). HCY düzeyindeki artış kalp damar hastalığı riskini 6,7 kata varan oranda artırmaktadır. Chai ve ark. 2002-2004 yılları arasında anginası olan ve KAG yapılan 1305 hasta üzerinde araştırma yapmışlar. Çalışmada angina nedeniyle KAG yapılan hastalarda total HCY düzeyi çok damar hastalığı için bağımsız bir prediktör olarak bulunmakla birlikte uzun dönem mortalite açısından ilişkili bulunmamıştır(107). Naghshtabrizi ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada, 90 hastanın 45inde KAG ile KAH tespit etmişler ve bu hastalarda kontrol grubuna göre HCY seviyesini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada KAH'daki aterosklerotik değişikliklerin genişliğini de (tek/iki/üç damar hastalığı) araştırmışlar ve plazma HCY seviyesinin en az bir stenotik koroner arteri olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu da bulmuşlardır (108). Cho ve ark. 6538'i erkek, 4112'si kadın 10.650 Kore'liyi kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III tarafından modifiye edilmiş Framingham risk skorları kullanılarak hastaların 10 yıllık KAH riski HCY, hs-CRP ve fibrinojen düzeyleri ile karşılaştırmalı olarak hesaplanmıştır. HCY düzeyi ile 10 yıllık KAH riski arasında kuvvetli ilişki bulmuşlardır (109). Çalışmamız literatürde HCY düzeyi ile KAH arasında kuvvetli bir ilişki olması nedeniyle literatüre katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır ancak HCY düzeyi ile iskemi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. İskemik hastaların sol ventrikül volümleri ve 5. Dakika kalp hızı normal hasta grubuna göre yüksek bulunurken, iskemik hasta grubunda sol ventrikül EF değeri, hrr5 düzeyi ve total kolesterol düzeyleri düşük bulunmuştur. Diğer lipid parametreleri, yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, Mets ve VKİ ile iskemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gürbüz ve ark. HCY'in aterosklerotik koroner arter hastalığındaki rolünü araştırdıkları 209 hastayı kapsayan çalışmalarında, KAG ile KAH tespit edilen grupta ortalama yaş, erkek / kadın oranı, sigara içimi, diyabet insidansı, HCY ve total kolesterol seviyelerini, normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışma grubunda KAH risk faktörlerini tespit etmek için yaptıkları analizde artmış HCY seviyesinin diğer klasik KAH risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu, KAH'na yakalanma riskini 1,6 kat artırdığını ve HCY seviyesi yükseldikçe KAH yaygınlık ve şiddetinin arttığını bulmuşlardır (110). Bizim çalışmamızda total kolesterol düzeyi iskemik hastalarda düşük bulundu ancak homosistein düzeyi ile iskemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ankrah ve ark. yaptıkları 120 hastayı kapsayan çalışmada plazma HCY düzeyi ile MPS'de elde edilen parametreleri karşılaştırmışlar, yüksek HCY seviyesine sahip hastalarda ortalama SSS, normal HCY seviyesine sahip hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, HCY seviyesi yüksek olan grupta SESV daha yüksek, SEF daha düşük bulunmuştur. Sonuçta, özellikle multipl risk faktörü olan ve çok damar hastalığı olan KAH'da plazma HCY seviyesi ile miyokard perfüzyon anormalliği varlığı ve yaygınlığı arasında korelasyon bulmuşlardır (111). Benzer şekilde biz de çalışmamızda iskemik hastaların sol ventrikül volümlerini normal gruba göre yüksek bulurken, EF değerini düşük bulduk; ancak HCY düzeyi ile iskemi arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Gupta ve ark. Hintli popülasyonda yaptıkları çalışmada KAG ile KAH doğrulanmış 199 hastayı ve kontrol grubu olarak da prokoagülan durumu bilinen sağlıklı 200 genç Hintli hastayı ele almışlardır. Vaka ve kontrol grubunun açlık plazma HCY seviyeleri arasında anlamlı farklılık, hiperhomosisteinemi ile KAH arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca hiperhomosisteinemi dışında yüksek kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL ve sigara içimi de risk faktörleri olarak gösterilmiştir (112). Bizim çalışmamızda Gupta ve ark.'nın bulgularının aksine iskemi olan grupta LDL ve total kolesterol düzeyleri daha düşük bulunurken iskemi olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Mirdamadi ve ark. İranlı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada KAH olan 45 hasta ile normal koronerlere sahip 45 hastayı karşılaştırmışlardır. DM, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, kronik renal etmezlik, hiperlipidemi, obezite gibi KAH risk faktörlerine sahip hastalar çalışmaya alınmamıştır. İran halkında yüksek plazma HCY seviyesinin artmış KAH ile ilişkili olduğunu ve bu risk faktörünün diğer KAH risk faktörlerinden bağımsız olduğunu bulmuşlardır (113). Bizim yaptığımız çalışmada ise, alınan hasta grubu diğer risk faktörleri dışlanmadan başvuran hastaların tamamı dâhil edilerek analiz yapılmıştır ve sonucunda homosistein düzeyi ile iskemi arasında ilişki saptanmamıştır.

Ondörtbindokuzyüzonaltı erkek doktor ile yapılan Doktorların Sağlık Çalışmasında (Physician Health Study) örneklerin HCY düzeyi, 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma öncesinde ateroskleroz olup olmadığı bilinmeyen bu doktorlardan, plazma homosistein konsantrasyonları normalin üst sınırından %12 daha fazla olanlarda, MI riskinin 3.4 kat arttığı bulunmuştur. Çalışmadaki 271 miyokard infarktüsülü hastanın %7'sinde, nedenin hiperhomosisteinemiye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen çalışmanın daha sonra yayınlanan sonuçlarında, homosistein artışı ile MI ve inme arasında bir ilişki kurulamamıştır (114). Baños-González ve ark. 222 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HCY düzeyinin erkek cinsiyette KAH ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Hastaları KAG ile KAH varlığına göre ikiye ayırmışlar, HCY başta olmak üzere her iki grupta birkaç parametre bakılmış ve sonuçta erkek popülasyonda HCY yüksekliğini ilerde KAH gelişme riski açısından güçlü ilişkili bulmuşlardır (115). Bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamıza bayan hastalar da dâhil edilmiştir. Ayrıca çalışmamıza dâhil edilen hastalar, Baños-González ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi KAG ile korele edilmemiştir, bu da çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda ise Baños-González ve ark.'nın çalışmasından farklı, diğer çalışmaya benzer olarak homosistein düzeyi ile iskemi arasında ilişki saptanmamıştır.

Agoston-Coldea ve ark. yaptığı 208 hastalık bir çalışmada yüksek HCY düzeyi ile artmış vasküler hastalık riski ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış. MI hikayesi olan 104 hasta vaka grubu olarak alınmış ve MI hikayesi olan hastalarda kontrol grubuna göre plazma HCY düzeyi yüksek bulunmuş. Ayrıca HCY düzeyi ile koroner lezyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon bulmuşlar ve bunun klinikte kardiyovasküler risk değerlendirmede bir kriter olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (116).

Ghassibe-Sabbagh ve ark. genetik ve çevresel faktörlerin total plazma HCY seviyesine etkisini ve bunun KAH risk değerlendirmesindeki rolünü araştırmışlar. Çalışmada Lübnan'da KAH'na sahip hastalarda koroner lezyonun yeri ve derecesi ile hiperhomosisteinemi arasındaki korelasyon ve yüksek total plazma HCY düzeyine çevresel ve genetik faktörlerin etkisi araştırılmış ve KAH risk faktörleri yönünden 2644 hasta değerlendirilmiş. Bilinen KAH risk faktörleri stenozla korele bulunurken, hiperhomosisteinemi artmış stenoz riski ve ana arterlerdeki hafif ve şiddetli oklüzyon riski ile ilişkili bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızda ise HCY düzeyi ile iskemi arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca hiperhomosisteinemi ve HT yüksek derecede ilişkili bulunurken, hiperhomosisteineminin hipertansif etki ile KAH'na yol açtığı da belirtilmiştir (117). Bizim çalışmamızda homosistein düzeyi düşük grupta HT varlığı

%56,6 olarak bulunurken, orta seviyeli grupta %59,6, yüksek seviyeli grupta %57,9 bulundu ve HT varlığı ile HCY düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Xiao ve ark. yaptıkları çalışmada HCY ve sistein düzeylerinin lipid parametreleri ile ilişkisini, birlikte KAH riskine etkilerini araştırmışlardır. 2008-2010 yılları arasında, 40-85 yaşlarında 2058 hastaya diyagnostik KAG yapılmış, bunlardan birden fazla damarda stenozu bulunan hastalar vaka grubu, diğerleri kontrol grubu olarak alınmış. Sonuçta total HCY düzeyi ile HDL kolesterol ve Apo-A1 düzeyi arasında negatif korelasyon, KAH riski arasında pozitif korelasyon bulunmuş ayrıca total sistein düzeyinden ziyade total HCY düzeyi, azalmış HDL kolesterol ve Apo-A1 düzeyi, artmış KAH riski ile ilişkili bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda Xiao ve ark. yaptıkları çalışma bulgularının aksine iskemi olan grupta LDL ve total kolesterol düzeyleri daha düşük bulunurken iskemi olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

6.SONUÇ

Çalışmamızda homosistein düzeyi ile GATED miyokard perfüzyon SPECT çalışmasından elde ettiğimiz stres defekt skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

MPS ile dökümente edilen iskemi ile plazma HCY seviyesi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR:

1. Onat A, Şenocak MS. Türk koroner hastalarında risk faktörleri sıklığı, kümelenmesi ve bunların yol açtığı nisbi risk. Türk Kardiyol Dern Arş 1992; 20:129-136.
2. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med 131: 363-75. 1999.
3. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 91: 6369-73. 1994.
4. Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD (editors). Nuclear medicine: diagnosis and therapy. New York. Thieme Medical Publishers,1996; 23:445-481.
5. La Revere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 1998; 351:478-484.
6. Guilliams TG. Homocysteine - a risk factor for vascular diseases: Guidelines for the clinical practice. JANA 2004; 7:11-24.
7. Cooper AJ. Biochemistry of sulfur-containing amino acids. Annu Rev Biochem 1983; 52:187-222. Review.
8. Kalikiri PC. Hyperhomocysteinaemia - a risk factor worth considering. JIACM 2003; 4:147-151.
9. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2000; 32:385-389.
10. Challem J. and Dolby V. Homocysteine: The Secret Killer. Keats Publishing: New Canaan, CT, 1997.
11. Sigit IJ, Hages M, Brensing KA et al. : Total plasma homocysteine and related aminoacids in end stage renal disease (ESRD) measured by gas chromatography-mass spectrometry-comparison with the abbot Imx homocysteine assay and the HPLC method. Clin. Chem. Lab. Med. , 2001 ;39:681-690.
12. Nehler MR, Taylor LM, Porter JM : Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: A review. Cardiovasc. Pathol. , 1997; 6: 1-9.
13. Miller AL, Kelly GS. Methionine and homocysteine metabolism and the nutritional prevention of certain birth defects and complications of pregnancy. Alt Med Rev 1996;1:220-235.

14. Gibson, JB, Carson NA, Neill DW. 1964, Pathological Findings In Homocystinuria. *J Clin Pathol*, 17:427-37.
15. Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, et al. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37:175-178.
16. Demirci C, Özbakkaloglu M, Yıldırım A, et al. 2003. Akut koroner sendromlu hastalarda plazma homosistein düzeyleri. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi*, 13(2):91–96.
17. Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev*. 2002; 1:95-111. Review.
18. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:517-527.
19. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-246.
20. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, et al. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *Am Fam Physician* 1997; 56:1607-1610.
21. Bolander, C.G. 2002, Focus On Homocysteine And The Vitamins Involved In Its Metabolism. Springer Business Media GmbH, 262, France.
22. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiperhomocisteinemia e doenças vasculares. *Arq Bras Cardiol*. 71:1-6. 1998
23. Vaca FB, Porrás AC. Concentración plasmática de homocisteína enfermedad cardiovascular. Madrid: Ene Ediciones;1998.
24. Mudd, SH, Levy HL, Kraus JP. 2007, Disorders Of Transsulfuration. In: Scriver Cr, Beaudet AI, Sly WS, Valle D, Eds. *The Metabolic & Molecular Bases Of Inherited Disease*. 8th Ed. (2); 56 New York.
25. Morris MS, Jacques PF, Selhub J, et al. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 152: 140-8. 2000
26. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12: 279-98. 1992.
27. Robinson K.(ed.) *Homocysteine and vascular disease*. Kluwer Academic Publishers 2000: 135-167.
28. Elias F, Sullivan M, D'Agostino B, et al. 2005. Homocysteine and cognitive performance in the framingham offspring study: Age is important. *American Journal of Epidemiology*, 162:644–653.

29. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı Kişilerde Plazma Homosistein Düzeyinin Belirleyicileri. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2006; 31 (4) ; 175–181.
30. Temel İ, Özerol E. : Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 9: 149-157
31. Bostom A, Lathrop L.: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int. 1997;52: 10-20.
32. Wilcken DEL, Dudman NPB, Tyrrel PA, et al. : Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency : possible implications for prevention of vascular disease . Metabolism. , 1988; 37: 697-701.
33. Bostom A, Shemin D, Lapane KL, et al. : High dose B- vitamine treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients . Kidney Int. 1996;49: 147-152.
34. Berger PB, Jones JD, Olson LJ, et al. Increase in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc 1995; 70:125-131.
35. Gupta A, Moustapha A, Jacobsen DW, et al. Hyperhomocysteinemia and vascular complications in heart transplant recipients: relationships with folate and vitamin B6. Transplantation 1998; 65:544-550.
36. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clinical Chemistry. 1998; 44:1833-1843.
37. Langman LJ, Cole DE. Homocysteine. Crit Rev Clin Lab Sci 1999; 36:365-406.
38. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins and coronary artery disease. Med Clin North Am 2000; 84:215-237.
39. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. Clin Nephrol 1993; 40:230-235.
40. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. Cancer Res 1991; 51:828-835.
41. Minareci E, Şadan G: Homosistein Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar ve İlaç Etkileşimleri. Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2012;1(1):46-58
42. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, et al. 1974, Homocysteinemia:Vascular Injury And Arterial Thrombosis. N Engl J Med, 291: 537-43.
43. Harmon D.L, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: 208-11. 1999.

44. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, and atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 75: 895–901. 1989.
45. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation* 92:1381-86. 1993.
46. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 85: 326-30. 2001.
47. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 29:181-90. 2001.
48. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *Journal of Clinical Investigation* 91: 308–318. 1993.
49. Stamler JS, Simon DI, Osborne JA. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proceedings of National Academy of Science United States of America* 89: 444 – 448. 1992 .
50. Liao JK, Shin WS, Lee WY, et al. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Biology and Chemistry* 270: 319–324. 1995.
51. Stujlinger M, Tsao P, Her J, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 104: 2569–75. 2001.
52. Drunat S, Moatti N, Paul J, et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products. *Eur J Biochem* 268: 5287–94. 2001
53. Wang H, Jiang XH, Yang F, et al. Cyclin A transcriptional suppression is the major mechanism mediating homocysteine-induced endothelial cell growth inhibition. *Blood* 99: 939 –45. 2002
54. Stangl V, Gunther C, Jarrin A, et al. Homocysteine inhibits TNF-alpha induced endothelial adhesion molecule expression and monocyte adhesion via nuclear factor-kappaB dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 1093–100. 2001.
55. Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 129: 919-22. 1999.

56. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al: Homocysteine and ischemic hearth disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 862-7.
57. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2003:40 -56.
58. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi 2001:53-67.
59. Scott C. Williams. Nuclear Medicine: Cardiac Imaging 2001;11-72.
60. Coffey JL, Cristy M, Warner GG. Spesific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in the heart chambers and heart wall of a heterogenous phantom. J Nucl Med 1981; 22: 65-71.
61. Guyton AC, JE Hall. Textbook of Medical Physiology, 9.basım. Bölüm 21, Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı. W. B. Saunders, 1996;253-265.
62. Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. : Koroner Dolaşım Fizyolojisi Ders Kitabı II 1993: 417-23.
63. Crawford ES. Nükleer Kardiyak Görüntüleme. Sarı O (Çeviren), s1-7, Ankara, Nobel, 2007.
64. Onat ve ark. TEKHARF çalışması sonuçları. Temmuz 2003, İstanbul.
65. American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics. 2004 update Dallas American Heart Association 2004.
- 66.Kloner R.A, Bolli R, Marban E, et al. Medical and Cellular İmplications of stunning, hibernation and preconditioning: An NHLBI Workshop. Circulation 1998,97: 1848-1867.
67. Dakik HA, Alam S. : Miyocardial stunning induced and detected by adenosine stres perfusion imaging. J. Nucl. Cardiol. 2001 8:711-2.
68. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474.
69. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002.
70. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>.
71. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97:1876-87.
72. Bonow RO. Identification of Viable Myocardium. Circulation.1996;94:2674-2680.

73. Castallanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The Resting Electrocardiogram. Hurst's The Heart, 9th edition. McGraw-Hill, USA, 1998:1-25.
74. Cohn K, Kamm B, Feteih N, et al. Use of treadmill score to quantify ischemic response and predict extent of coronary disease. *Circulation*. 1979;59(2):286-96.
75. Robb GP, Marks HH. Latent coronary artery disease. Determination of its presence and severity by the exercise electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1964;13:603-18.
76. John JM. Kalbin bilgisayarlı tomografisi. Editor: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002:578-580.
77. Schoepf UJ, Becker C, Ohnesorge BM, et al. CT of coronary artery disease. *Radiology* 2004; 232: 18–37.
78. Achenbach S. Cardiac CT: State of the art for the detection of coronary arterial stenosis. *J CCT* 2007; 1: 3–20.
79. Lawler LP, Pannu HK, Fishman EK. MDCT evaluation of the coronary arteries, 2004: How we do it—Data acquisition, postprocessing, display, and interpretation. *AJR* 2005; 184: 1402–1412.
80. Schoepf PD, Zwerner PL, Savino G, et al. Coronary CT angiography. *Radiology* 2007; 244: 48–63.
81. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, et al. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(10): 1946–50.
82. Ata N, Göktekin Ö. : Koroner arter hastalıklarında intravasküler ultrason uygulaması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008; 8: Özel Sayı 1; 15-22.
83. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, et al. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Klavuzu *Turkish Journal of Nuclear Medicine* 2001, 10(4): 41-56.
84. Berman F, Germano G. Evaluation of ejection fraction, wall motion, wall thickening, and other parameters with gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 169-71.
85. Crawford ES. Nükleer Kardiyak Görüntüleme. Sarı O (Çeviren), Ankara, Nobel, 2007.
86. B. Gopal (2004) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Fifth Ed. Springer
87. Leppo J A, Meerdinck D J. Comparative myocardial extraction of two technetium labeled bato derivatives and thallium. *J Nucl Med* 1990;31:67-74.

88. Ghezzi C, Fagret D, Arvieux CC, et al. Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med*. 1995; 36: 1069-1077.
89. Aydin M, Caner B, Yildirim A, et al. Dobutamine combined with low level exercise for myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000;21:1015-1020.
90. Lette J, Lapointe J, Waters D, et al. Transient left ventricular cavity dilation during dipyridamole thallium imaging as an indicator of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1163-70.
91. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:855-897.
92. Turgut B, Erselcan T. Koroner arter hastalığında miyokard perfüzyon SPECT görüntülemenin önemi ve nükleer kardiyolojik uygulamalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24: 215 –224.
93. Caner B, Karanfil A, Uysal U, et al. Effect of an additional atropine injection during dobutamine infusion for myocardial SPECT. *Nucl Med Commun* 1997;18:567-573.
94. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patient with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images. Comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 1: 173-81.
95. Thomas GS, Miyamoto MI, Hachamovitch R et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 213-23.
96. Berman DS, Kang X, Train KV, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1987–95.
97. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from Gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138–2147.
98. Nichols K, Tamis J, De Puey EG, et al. Relationship of gated SPECT ventricular function parameters to angiographic measurements. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 295-303.

99. Weiss TA, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752–759.
100. Mazzanti M, Germano G, Kiat H. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1612–1620.
101. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
102. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, et al: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: ^{99m}Tc-sestamibi SPECT. In DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT imaging*. Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher;1996. p.121-46.
103. Bobbio M, Pollock BH, Cohen I, et al. Comparative accuracy of clinical tests for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62(13):896- 900.
104. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
105. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. *J Appl Genet*. 2008;49(3):267-82.
106. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325(7374):1202.
107. Chai HT, Chen YL, Chung SY, et al. Value and level of plasma homocysteine in patients with angina pectoris undergoing coronary angiographic study. *Int Heart J*. 2011;52(5):280-5.
108. Naghshtabrizi B, Shakerian F, Hajilooi M, et al. Plasma homocysteine level and its genotypes as a risk factor for coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012 Oct-Dec; 3(4): 276–279.
109. Cho DY, Kim KN, Kim KM, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine may predict an increased risk of coronary artery disease in Korean population. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Feb;125(4):569-73.

110. Gürbüz M, Aydınlar A, İlçöl Y, et al. Homosisteinin Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığındaki Rolü, Lezyon ağırlığı, B12 vitamini ve Folik Asit ile İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 695-702
111. Ankrah A, Buscombe J, Sathekqe MM. Association between plasma homocysteine and myocardial SPECT abnormalities in patients referred for suspected myocardial ischaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2012 Jul;23(6):313-7.
112. Gupta SK, Kotwal J, Kotwal A, et al. Role of homocysteine MTHFR C677T gene polymorphism as risk factors for coronary artery disease in young Indians. *Indian J Med Res.* 2012 April; 135(4): 506–512.
113. Mirdamadi A, Farzamnia H, Varzandeh P, et al. Association Between Serum Homocysteine Concentration with Coronary Artery Disease in Iranian Patients. *Arya Atheroscler.* 2011 Summer; 7(2): 63–67.
114. Stempfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*; 1992 268:877-81
115. Baños-González MA, Anglés-Cano E, Cardoso-Saldaña G, et al. Lipoprotein(a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circ J.* 2012;76(8):1953-7. Epub 2012 May 18.
116. Agoşton-Coldea L, Mocan T, Seicean A, et al. The plasma homocysteine concentrations and prior myocardial infarction. *Rom J Intern Med.* 2010;48(1):65-72.
117. Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Youhanna S, et al. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk. *Atherosclerosis.* 2012 May;222(1):180-6.
118. Xiao Y, Zhang Y, et al. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 137.

8. EKLER:

EK 1: ETİK KURUL BAŞVURU ONAYI

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI DUZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION				
BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	Homosisteinin gated myokard perfüzyon spect çalışmasındaki stres defekt skorları ile karşılaştırılması		
	TITLE OF THE PROJECT	Comparison of plasma homocysteine and stress defect score in gated myocardial perfusion spect study		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Yrd. Doç. Dr. Melih Engin Erkan		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Dr. Ayşe Yılmaz, Dr. Muhammet Aşık Dr. M.Zeki Yılmaztekin, Prof. Dr. A. Semih Doğan Dr. Yusuf Aslantaş, Doç. Dr. Yasin Türker Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları, Dr. Taner Uçgun		
ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DUZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)			
CALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)			
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2012/267 Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 13/04/2012			
Yrd. Doç. Dr. Melih Engin Erkan sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)				
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Serh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	—
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi	—	—
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---	---	—