



Asemptomatik Hastalarda Nükleer Kardiyoloji

Nuclear Cardiology in Asymptomatic Patients

© A. Özgür Karaçalıoğlu¹, © Emre Entok²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Artan iş yükü koşullarında koroner arter hastalığı nedeniyle miyokart oksijen ihtiyacının koroner kan akımı ile sağlanamamasından kaynaklanan miyokardiyal iskemi hala en sık ölüm nedenlerinden biridir. İstikrarlı koroner arter hastalığı, koroner arterlerde anjiyografi ile saptanabilen ilerleyen tıkalı ateroskleroz nedeniyle miyokardiyumda arz-talep dengesinin bozulması sonucu anjina pectoris adı verilen tekrarlayan göğüs ağrısı atakları şeklinde kendini gösterir. İstikrarsız koroner arter hastalığı ise plak yırtılması sonucu tromboz ve tromboliz süreçlerinin eşlik ettiği plak komplikasyonlarına bağlı akut koroner sendromların gelişmesine neden olur. Bir de koroner anjiyografisinde belirgin bir tıkalı aterosklerotik koroner arter hastalığı olmadan iskemi ve infarkt gelişen bir grup daha vardır. Kardiyak sendrom X adı verilen bu terim, yapısal ve fonksiyonel sebeplerden kaynaklanan koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mikrovasküler anjinayı tanımlamak için kullanılır. Koroner anjiyografisi normal semptomatik olgularda egzersiz ya da farmakolojik ajana yanıt olarak mikrovasküler yapıdaki damar kasılmasının artması, endotel bağımlı/bağımsız damar genişlemesinin yetmezliği veya bu iki durumun birleşmesinden oluşan fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu koroner mikrovasküler hastalık, klinik tablodan sorumludur. Bu derlemede koroner mikrovasküler hastalığın değişik yönlerinin mevcut literatür bilgilerinin ışığında ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sessiz miyokardiyal iskemi, PET/BT, Tc-99m MIBI SPECT

Abstract

One of the most important causes of death is still myocardial ischemia which is caused by myocardial oxygen demand not supplied by coronary blood flow due to coronary artery disease in increased workload conditions. Stable coronary artery disease due to supply-demand imbalance in the myocardium caused by progressive coronary atherosclerosis detected at coronary angiography presents itself as recurrent episodes of chest pain, called angina pectoris. Unstable coronary artery disease due to plaque rupture which is associated with plaque complications accompanied by thrombosis and thrombolysis processes causes acute coronary syndromes. Besides, there is also a group in which ischemia and infarction develop without significant obstructive atherosclerotic coronary artery disease at coronary angiography. This term, called cardiac syndrome X, is used to describe the microvascular angina caused by coronary microvascular dysfunction due to structural and functional causes. Coronary microvascular disease caused by an increased vascular contraction in microvascular structures in response to exercise or pharmacologic agents, or failure of endothelium-dependent/independent vasodilatation, or a combination of such conditions, is responsible for the clinical findings in the symptomatic cases with normal coronary angiogram. In this review, the different aspects of coronary microvascular disease are aimed to be discussed in light of the current literature. **Keywords:** Silent myocardial ischemia, PET/CT, Tc-99m MIBI SPECT

Giriş

Miyokardiyal kan akımı, epikardiyal koroner arterler (>500 mikrometre), prearteriyoller (100-500 mikrometre), arteriyoller (10-100 mikrometre) ve

kapillerler (<10 mikrometre) ile sağlanır. Epikardiyal koronerler sağlıklı bireylerde kapasitans damarlarıdır ve akıma çok az direnç gösterirler. Prearteriyoller (%25) ve arteriyoller (%50) koroner dirençten sorumlu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Emre Entok, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: eentok@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6164-6361

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kesimdir (1). Arteriyol ve kapillerler ise basıncın azalması ve kan hacminin artmasına bağlı olarak miyokardiyal kanın büyük kısmının bulunduğu kesimdir. İstirahat koşullarında, kandaki oksijenin %75'i gibi büyük kısmı kandan direkt olarak dokulara geçer ve geriye iletilebilecek az bir oksijen rezervi kalır. Efor esnasında bu rezerv yetmeyeceği için ihtiyaç doğrudan artan koroner arter ve dolayısı ile miyokardiyal kan akımı ile sağlanır. Koroner damarlardaki içsel düzenleme nedeniyle, değişik koroner arter basınçlarında bile koroner kan akımı oldukça sabittir. Bu durum, prearterioler seviyede damar çapını kontrol eden "shear stress" (akıma bağlı damar genişlemesi), metabolik kontrol, nörohormonal faktörler ve basınca bağlı (damar duvarındaki kas gevşemesi) damar genişlemesi gibi karışık fonksiyonel mekanizmalar tarafından sağlanır. Eğer basınç sınırının altına inilirse, koroner kan akımı azalarak miyokardiyal iskemiye neden olur.

İskemiye neden olan koroner arter hastalığı (KAH) yetişkinlerde hala en sık ölüm nedeni olup tüm dünyada önemli halk sağlığı problemidir (2). KAH'yi artan iş yükünden kaynaklanan miyokardiyal oksijen ihtiyacının gelen kanla sağlanamamasından kaynaklanan miyokardiyal iskemi ile karakterizedir. Bu iskemi, istikrarlı ve istikrarsız olmak üzere ikiye ayrılabilir. İstikrarlı KAH, koroner arterlerde ilerleyen tıkaçıcı ateroskleroz nedeniyle miyokardiyumda arz-talep dengesinin bozulması sonucu kendini anjina pektoris adı verilen tekrarlayan göğüs ağrısı atakları şeklinde gösterir. Ana koroner arterlerde tek projeksiyonda %70 daralma (>2,5 mm), iki projeksiyonda %50 daralma veya sol ana koroner arterde %50 daralama tıkaçıcı koroner arter hastalığının anatomik eşik değerleridir (3). Aort darlığı veya anemi gibi tıkaçıcı KAH olmayan olgularda da kalp dışı nedenlerle de anjina gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İstikrarsız KAH ise plak yırtılması sonucu tromboz ve tromboliz süreçlerinin eşlik ettiği plak komplikasyonlarına bağlı akut koroner sendromların gelişmesine neden olur. İskemi, anjina gibi göğüs ağrısıyla veya göğüs ağrısı olmadan sessiz bir şekilde de kendini gösterebilir. Bu olgular, stent uygulaması veya by-pass cerrahi gibi tekniklerle tedavi edilebilir. Bir de koroner anjiyografisinde (KAG) belirgin bir tıkaçıcı aterosklerotik KAH olmadan iskemi ve infarkt gelişen bir grup daha vardır (4). Bu grubu tanımlamak için kardiyak sendrom X adı verilse de bu terim, yapısal ve fonksiyonel sebeplerden kaynaklanan koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mikrovasküler anjinayı tanımlamak için kullanılan eski bir terimdir. Sendrom X'in varlığı artan morbidite ve mortalite ile

birliktedir (5). Dinamik pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda bu olguların sadece yarısında azalmış koroner akım rezervi (KAR) saptanır (6). Bu olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ile epikarddan endokarda doğru progresif azalan KAR gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artma, bunun nedeninin enflamasyon kaynaklı bir ağrı olabileceğine işaret ederken (7,8) kadınlar arasında yaygın olması da hormonlardan kaynaklanan vasküler reaktivite ve vasküler yeniden yapılanmanın (remodelling) potansiyel bir neden olabileceğini düşündürmektedir (5). Bu grup anjinası olan olgular, anjiyoları normal anjinali olguların 1/3'ü gibi büyük bir bölümünü kapsar. Bir çalışmada, KAG laboratuvarına gönderilen 398978 anjinali hastanın %39,2'sinin koroner damarlarında belirgin tıkaçıcı KAH saptanmamıştır (9). KAG'si normal semptomatik olgularda egzersiz ya da farmakolojik ajana mikrovasküler yapılarıdaki damar kasılmasının artması, endotel bağımlı/bağımsız damar genişlemesinin yetmezliği veya bu iki durumun birleşmesinden oluşan fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu **koroner mikrovasküler hastalık (KMH)**, olguların klinik tablosundan sorumludur (10).

KMH beş alt gruba ayrılabilir:

Tip 1: Primer tip olup, altta miyokardiyal bir hastalık veya tıkaçıcı epikardiyal koroner arter hastalık yoktur.

Tip 2: Hipertrofik kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığı gibi altta miyokardiyal bir hastalık vardır.

Tip 3: Altta tıkaçıcı epikardiyal KAH vardır.

Tip 4: Miyokardiyal revaskülarizasyon sonrası gelişen müdahaleye bağlıdır.

Tip 5: Kalp nakli sonrası gelişir.

Tıkaçıcı KAH dışında diğer nedenlerden de KMH kaynaklanabilir. Primer formunda ayırt edilebilir bir KAH ya da diğer bir miyokardiyal bir hastalık bulunmaz. Epikardiyal koroner arterlerde kritik darlığı bulunmayan bir olguda azalmış miyokardiyal kan akımının mikrovasküler yapıda yapısal ya da fonksiyonel bir bozulmadan kaynaklandığı düşünülebilir. Egzersizden kaynaklanan göğüs ağrısı olan olguların %20'sinde, KAG'de belirgin bir koroner darlık saptanmazken koroner mikrovasküler yatağın değerlendirilmesinin yapıldığı olgularda anormallikler izlenir (11). Böyle olgularda girişimsel olmayan yöntemlerle miyokardiyal kanlanmanın değerlendirilmesi, kardiyak ağrının, kalp dışı ağrılardan ayırt edilmesinde faydalıdır.

KMH etiyolojisi multifaktöriyel olup hipertansiyon, obezite, sigara, genetik bozukluklar, nöroendokrin fonksiyon bozuklukları, otonom sinir sistemi ve

menopoz gibi hormonal değişiklikler ön plandadır (12). KMH'nin oluşturduğu koroner sendromlar, epikardiyal, mikrovasküler ve endotelial bozukluğa bağlı olarak geniş bir yelpazede, heterojen bir tablo oluştururlar.

KMH, kapiller lümenini daraltan mikrovasküler yeniden yapılanma (remodelling), perivasküler fibrozis ve kapiller sayısında azalma gibi anatomik anormallikler nedeniyle artmış mikrovasküler direnç ve miyokardiyal kan akımının azalmasını (Poiseuille's kanunu) yansıtır olabilir (13). Bu olguların endomiyokardiyal biyopsilerinde, kontrol grubuna göre artmış kardiyomiyosit hipertrofisi, fibrozis (14) ve bazal membran kalınlaşması ile mikrovasküler lümen daralması (15) varlığı da gösterilmiştir. Tıkayıcı KAH olmayan iskemik diyabetli olgularda erken dönemde, koroner düzenlenmenin bozulduğu ve yüksek istirahat akımı (MIBI) ile KAR düzeyinin azaldığı, ancak diyabetin geç dönemlerinde küçük damarların yeniden yapılanmasından kaynaklanan mikrovasküler direncin arttığı saptanmıştır (16).

Epikardiyal koronerlerde ya da mikrovasküler sistemde, damar kasılmasının artması veya endotelium bağımlı ya da bağımsız damar genişlemesinde azalma ya da bunların birleşimi KMH'de izlenen fonksiyonel anormallikler olarak sayılabilir (17). Primer KMH'li olgularda artmış endothelin-1 (ET-1) düzeyleri gibi damar üzerinde etkili ajanlar için içinde olabilir. Bin otuz dört hastanın stres perfüzyon PET görüntülerinde saptanan heterojen miyokardiyal perfüzyona benzer görüntüler, hayvan deneylerinde ET-1'in koronerlere enjeksiyonu ile elde edilmiş olup ET-1'in KMH'li olgularda anormal damar kasılmasında rolü olduğunu düşündürmektedir (18,19). Vasküler endotelium da nitrik oksit (NO) salgılayarak damar duvarının tonunu ve miyokardiyal kan akımını kontrol etmektedir. Tıkayıcı KAH olmayan anjinalı olgularda asetil kolin enjeksiyonuna yanıt olarak anormal damar kasılması gözlemlenmiş ve bu durum endotelial fonksiyon bozukluğu ile uyumlu bulunmuştur (17). NO, adenozin ve prostasikline karşı da anormal endoteliumdan bağımsız damar genişleme cevabı için içinde olabilir (20).

Nörolojik vasküler tondaki doğuştan gelen değişiklikler, menopozdaki gibi endokrin değişiklikler, mental stres, egzersiz ve soğuk gibi etkenler damar kasılmasındaki eğilimi arttırabileceğinden (21) bireyler arası iskemik eşiği (anjina başladığında ya da elektrokardiyografi değişiklikleri olduğundaki: Kalp hızı X kan basıncı) değişkenlik gösterir (22). Sessiz iskemik yaygın ve prognoz açısından önemli olsa da istenmeyen kardiyak olayların öngörülmesinde iskemik eşik etsin ya da etmesin anjina varlığı daha etkili bir parametredir (23).

Kardiyak inervasyonda ve ağrı eşiğindeki değişiklikler, diyabetik nöropatinin varlığı, iskemik ve semptomlar arasındaki uyumsuzluklar da potansiyel mekanizmalar olsalar da, mikrovasküler anjinalı olgularda, adenozinin ağrı etkisine karşı düşük tolerans gibi anormal adrenerjik fonksiyonunun da rolü olabilir (24).

Koroner mikrovasküler yapılar BT'de ya da girişimsel KAG'de (çözünürlük 500 mikrometre) görünmezler ve miyokardiyal biyopsi de her hastada yapılabilir tanısız yöntem değildir. Dolayısı ile girişimsel olmayan tanısız yöntemler ön plana çıkmıştır. KAR, maksimum koroner kan akımının, bazal koroner kan akımına bölünmesi ile elde edilir ve ilk defa 1974 yılında Gould ve ark. tarafından tanımlanmıştır (25). KAR <2 olduğu durumlarda miyokardiyal iskemik ortaya çıkar (26). KAR değişik yöntemler ile değerlendirilebilir. Girişimsel anjiyografi esnasında kılavuz tel (guide wire) temelli teknikler ya da Doppler ultrasonografi, PET ve miyokardiyal perfüzyon ajanları ile girişimsel olmayan alternatif yöntemlerle de KAR değerlendirilebilir. Özellikle Doppler ekokardiyografide tüm miyokardiyal segmentlerin doğrulukla değerlendirilemediği durumlarda PET ve miyokardiyal perfüzyon ajanları önemlidir (27).

Çözünürlüğü nispeten düşük (~1x1 cm/piksel) gated miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde (gMPS), KMH varlığında yaygın perfüzyon anormallikleri izlenebilse de mikrovasküler hastalığın neden olduğu küçük değişiklikleri her zaman saptamak kolay değildir. KAR değerlendirilmesinde, ilk geçişte kan akımı ile doğru orantılı yüksek tutulum oranı gösteren ve tutulduğu yerden hemen ayrılmayan, hedef dışı tutulum oranı düşük olan, kararlı, kandan çabuk uzaklaştırılan, koroner kan akımındaki küçük farklılıkları belirleyebilen, uzaysal ve zamansal (temporal) çözünürlüğü yüksek, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir radyofarmasötikler tercih edilir. Ancak günümüzde kullanılan radyofarmasötikler, koroner kan akımı artışı ile doğrusal tutulum göstermezler (roll-off fenomeni) ve tutulduktan sonra kana geri dönmeleri nedeniyle KAR değerlendirmesinde pek ideal görünmemektedirler. Özellikle egzersiz ile koroner kan akımı arttığında bu durum daha da belirginleşir. Kardiyak tek foton emisyon tomografi (SPECT) görüntülemeye kullanılan Tc-99m metoksiizobutilizonitril (MIBI)/ tetrafosminin ilk geçiş miyokardiyal tutulumları düşük olup yüksek kan akım hızlarında tutulum düzeyleri kan akım ile orantılı artmadığından belirgin "roll-off" fenomeni gözlenir ve hedef dışı ciddi karaciğer tutulumları vardır (28). Tc-99m teboroksimin ise, ilk geçiş ve kan akımı ile orantılı tutulum oranları yüksek olmakla birlikte miyokardiyumda kalış süresi kısadır ve yoğun

akciğer tutulumu vardır (29). Bir potasyum analogu olan TI-201, Na/K ATPase pompası ile aktif olarak miyokart dokusu tarafından tutulmakta olup miyokardiyal ilk geçiş oranı yüksektir. TI-201 yeniden dağılım (redistribüsyon) göstermekle beraber dinamik SPECT görüntüleme yapılabilir (30). Ancak görüntüleme için ideal olmayan fiziksel özellikleri (uzun yarı ömür ve ideal olmayan enerjisi) kullanımını sınırlamaktadır. İlk geçiş tutulum oranları yüksek olan ve artan kan akım hızları ile orantılı yüksek tutulum oranları gösteren rotenon türevleri (I-123 ZIROT ve I-CMICE-013), F-18 flurpiridaz gibi mitokondriyal kompleks-1'e bağlanırlar ve dinamik SPECT görüntüleme için umut vadetmektedirler (31,32).

Konvansiyonel gama kameralar dinamik miyokardiyal SPECT görüntüleme için uygun değildir. Bu kameralar ile düşük duyarlılıkları, yetersiz temporal çözünürlükleri, kısmi hacim etkisi, saçılım (scatter), sayım azalma düzeltmesi (attenuation correction) yapılamaması nedeniyle miyokardiyal kan akımı hesaplamaları yapılamamıştır. Oysa modern, yüksek duyarlıkları, kardiyak gama kameralarda dinamik "list mode" görüntüleme ile miyokardiyal kan akımı hesaplanabilmektedir. Yeni nesil solid-state cadmium-zinc-telluride detektörlü kardiyak görüntüleme için özel tasarlanmış gama kameraların kullanıma girmesi ile duyarlılık, enerji ve uzaysal çözünürlükleri iyileştirilmiştir. Ancak yine de sayısal miyokardiyal perfüzyon görüntüleme için çözülmesi gereken bir sürü teknik sorun mevcuttur. Bu kameralar ile yapılan dinamik (SPECT) görüntülemede fizyolojik özelliklerinin daha iyi olması nedeniyle TI-201, Tc-99m işaretli farmasötiklerden daha iyi sonuç vermiştir (33). Kinetik modelleme yöntemi ile miyokardiyal kan akımının sayısal olarak doğru tahmin edilebilmesi için üç boyutlu SPECT veri kümesinin (data) doğru olarak yeniden yapılandırması (rekonstrüksiyonu) ön koşuldur. Solunum hareketi ve kalbin kendi hareketleri sayımlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturur. Ayrıca sayısal hesaplamalarda belirsizliklere yol açan, saçılım (Compton veya Rayleigh), kısmi hacim, atenüasyon ve "projection truncation" gibi teknik konular bu işi zorlaştırmaktadır. SPECT/BT cihazlarında düşük doz BT ile homojen olmayan sayım azalma haritaları oluşturularak sayım azalma düzeltmesi yapılabilmektedir. Ayrıca BT görüntüleri ile SPECT görüntülerinin birleştirilmesi ile oluşan füzyon görüntüleme ile kısmi hacim etkisi düzeltmesi ve vücut hatlarını izleme (body contouring) özelliği sayısal hesaplamalarda düzeltilmeye yol açar. Bu kritik düzeltmeler yapılmadan dinamik SPECT görüntülerinin yorumlanmasında dikkatli olunması gerekir.

Biyolojik sıvılar fiziksel olarak kan, hücreler arası sıvı ve hücre içi sıvı olarak farklı bölümlere ayrılabilir. İntravenöz olarak verilen radyofarmasötüğün miyokardiyumda tutulabilmesi için bu sınırlardan geçmesi zorunludur. Radyofarmasötüğün bulunduğu sıvıdan konsantrasyonu ile orantılı bir şekilde diğer sıvılara geçtiği kabul edilirse, bu sıvılarda bilinen ya da tahmini hareketi matematiksel olarak açıklanabilir. Miyokardiyal kan akımını girişimsel olmadan değerlendirmede referans test, gr/mL-dk. şeklinde sayısal akım türevi verdiği için PET'dir. Her ne kadar bir eşik değeri belirlenememiş olsa da KAR'nin değerlendirilmesinde PET miyokardiyal perfüzyon ajanları altın standart olarak görünmektedir. Miyokardiyal kan akımı (mL/gr-dk.) Oksijen-15 (O-15) su ile tek bölüm (compartment), nitrojen-13 (N-13) amonyak ile iki bölüm veya rubidyum-82 (Ru-82) ile üç bölümlü modeller kullanılarak hesaplanabilir. Bu amaç için en uygun radyofarmasötik, dinamik görüntülemeye izin vermesi, kısa yarı ömürlü olması, düşük radyasyon dozu nedeniyle ardışık seri görüntülemelere uygun olması, dokular arasında serbestçe dolaşabilmesi, yüksek koroner kan akımlarında (0,4-5,8 mL/minimum-gram) bile roll-off fenomeni göstermemesi ve miyokart tarafından neredeyse yüzde yüz tutulum göstermesi nedeniyle O-15 işaretli sudur (34). Ancak PET perfüzyon ajanları ile KAR değerlendirilse de yaş ve cinsiyet gibi birçok faktör işin içine girdiğinden normal aralık için bir eşik değeri belirlemek pek mümkün görünmemektedir. Buna rağmen O-15 su ile 11 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmanın sonucuna göre KAR: $4,1 \pm 1,2$ (3500 hastalık bir meta-analizde ise KAR: $3,55 \pm 1,36$) bulunmuş ve buna göre eşik değeri 2,5 olarak belirlenmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır (35,36). N-13 amonyak, membranlardan kolayca geçerek, miyokart dokusu içinde metabolik olarak yüksek oranda tutulum olmasına rağmen yüksek kan akımı hızlarında belirgin roll-off fenomeni gösteren bir ajandır (34). Potasyum analogu olan ve jeneratörden üretilebilen Ru-82, Na-K-ATPase pompasına bağlı olarak aktif transportla miyokardiyal dokuda tutulum gösterse de ilk geçişte miyokardiyal tutulum (uptake) %50 dolaylarında olup yüksek kan akımı hızlarında miyokart tutulumu belirgin azalır (37). Metabolik ajan olarak C-11 asetat miyokardiyal oksijen tüketiminin tahmininde kullanılmaktadır. Bu ajanın ilk geçiş miyokardiyal tutulumunun yüksek olması nedeniyle N-13 amonyak gibi miyokardiyal kan akımının hesaplanmasında da kullanılabilir ancak üretimindeki zorluk nedeniyle kullanımını yaygınlaşmamıştır (38). Enflamatuvar hücreler yüksek oranda glikoz kullandığı için, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) kalbin infiltratif enflamatuvar

hastalıklarının değerlendirilmesin de kullanılmaktadır. Enflamasyon ve miyokardiyal kan akımı arasında yakın ilişki olduğu ve sarkoidoz gibi miyokardiyal enflamatuvar infiltrasyonlarda koroner kan akımının azaldığı da saptanmıştır (39).

Mitokondriyal kompleks 1 inhibitörü olan F-18 flurpiridaz, ilk geçişte yüksek tutulum oranı gösteren, yüksek kan akımlarında bile doğrusal tutulum özelliği olan, miyokardiyal dokuda kalış süresi uzun ve dinamik PET görüntülemeye izin veren yeni bir koroner perfüzyon ajanıdır (40). Bu ajan ile BT ile sayım istatistiklerinin düzeltilmesi sayesinde miyokardiyal dinamik PET görüntüleme ile geniş aralıktaki (0,5-6 mL/gr-dk.) miyokardiyal kan akımları ve koroner kan akım rezervleri doğru olarak hesaplanabilmektedir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (cMRG), iyonizan radyasyon içermemesi, uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması (1,5 Tesla: $\sim 2,5 \times 2,5$ mm, 3,0 Tesla: $\sim 1 \times 1$ mm) olması, perfüzyon anormalliklerine karşı duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle girişimsel olmayan çok parametrelili bir görüntüleme tekniğidir. cMRG ile sendrom X'li olgularda, uyarılabilir subendokardiyal perfüzyon defektleri görsel olarak saptanabilmektedir (41). KAR semikantitatif olarak (miyokardiyal perfüzyon rezervi indeksi) hesaplanabilmekte ve girişimsel koroner reaktivite testinin cevabı bu parametre ile öngörebilmektedir. Yeni "pixel-wise" teknoloji ile miyokardiyal perfüzyonun mutlak sayısallaştırılması mümkün olacak görünmektedir (42).

KMH tanısında, girişimsel koroner arter fonksiyon testleri referans standartları oluşturur (43). Basınç ölçümüne dayanan kısmi akım rezervi [fractional flow reserve (FFR)], kontrastlı FFR (contrast-enhanced FFR), ani dalga-serbest oranı ve istirahat Pd/Pa oranı revaskülarizasyon kararını vermede faydalı testler (44) olsa da koroner anjiyografide olduğu gibi mikrovasküler direnç ya da damarların genişleme potansiyeli hakkında bu parametreler bilgi vermez.

Mikrovasküler direnç, termodilüsyon [index of microcirculatory resistance, (IMR)] veya Doppler [hyperaemic microvascular resistance, (HMR)] yöntemi ile ölçülebilir. KAR ve IMR/HMR vasküler fonksiyonun farklı özelliklerini ölçer ve uyumsuzluk sıklığı (45). KAR, epikardiyal koroner arterler ve onların uzantıları mikrovasküler sistemin genişleme kapasitesini yansıtır ama girişimsel olarak ölçülen KAR değerleri, sistemik hemodinamik etkilerden, kalp kasılması gibi parametrelerden etkilenir. Oysa IMR ve HMR,

tekrarlanabilir, sonuçları özgüdür ve mikrovasküler hastalık hakkında doğrudan bilgi verir (46).

Adenozin, endotelden bağımsız bir koroner vazodilatör ajandır ve KAR, kısmi akım rezervi FFR ve IMR gibi parametreler girişimsel anjiyografi esnasında adenozinin infüzyonu ile saptanır. Asetil kolin ile koroner arter yanıt testi güvenilir bir test olup epikardiyal ve mikrovasküler arter spazm saptanmasında faydalı bir yöntemdir (10). Anjiyografi esnasında asetil kolinin yüksek doz bolus veya infüzyonu sonrası damar çapındaki daralmaya yanıt değerlendirilebilir. Yüksek doz asetil kolin bolusu sonrası, göğüs ağrısı olması, elektrokardiyografide iskemik değişiklikler olması ya da damar çapında >90 daralma anlamlı kabul edilmektedir. Bu yöntemle, tıkaçıcı KAH olmayan anjinalı olguların 2/3'ünde mikrovasküler spazm veya vazospatik anjina saptanabilmektedir (47). Tıkaçıcı KAH olmayıp da anjinalı olgularda yapılan çalışmada, damar içi ultrasonografi ile hepsinde aterosklerozis bulunduğu, %21'inde anormal IMR değerlerinin olduğu, %44'ünde endotelial disfonksiyon bulunduğu ve %23'ünde şikayetlerini izah edecek bir bulgunun saptanmadığı rapor edilmiştir (48). Ateroskleroz, anormal duvar hareketi ilişkili olup anjiyografilerinde orta derecede aterosklerotik hastalığı bulunanlarda IMR'nin arttığı KAR'ın ise azaldığı gösterilmiştir (45).

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu rezistan koroner arterlerde endoteliuma bağımlı damar genişlemesine neden olur. Diyabet ya da primer KMH ile ilişkili birçok hastalıkta izlenen sempatik denervasyon miyokard kan akımının azalmasına neden olmaktadır (49). Miyokardiyal dokunun artan oksijen ihtiyacı ancak damar genişlemesi ile sağlanabileceğinden miyokardiyal metabolizma da koroner kan akımı ile yakın ilişkilidir.

Miyokardiyal kan akımı, (KAR: <30 yıl: $3,54 \pm 0,96$ mL/dk.-gr; 30-49 yıl: $4,23 \pm 1,35$ mL/dk.-gr; 50-69 yıl: $3,51 \pm 1,21$ mL/dk.-gr ve >70 yıl: $1,94 \pm 0,46$ mL/dk.-gr) yaşla azalır (50). Uzun süreli sigara içimi de KAR'yi sağlıklı kontrollere oranla %21 azaltır (KAR: sigara (+): $3,8 \pm 0,6$ mL/gr-dk. sigara (-): $4,6 \pm 0,9$ mL/gr-dk.) (51). Çünkü bu olgularda genelde koroner endotelial fonksiyon bozukluğu saptanır. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisine neden olabileceğinden KAR'yi azaltır (52) ve bu azalma hastalığın ilerlemesiyle artar, hipertansiyon tedavisi ile de azalır. KAR'deki azalma sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olmadığından hipertansiyon ile ilişkili KMH patogeneğinde vasküler yeniden yapılanma ve endotelial disfonksiyon, hipertrofidan daha önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.

Asemptomatik hiperlipidemik hastalarda, KAR azalma göstermekte olup bu azalma total ve düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir (53). Ayrıca anti-lipemik tedavi ile KAR düzelleme eğilimindedir. Obezite, endotelyuma bağlı koroner damar genişlemesi bozukluğu yaratacağından KAR azalırken bariatrik cerrahi sonrası miyokardiyal kan akımında belirgin iyileşme saptanmaktadır (cerrahi öncesi dipiridamolü hiperemi: 1,53 mL/gr-dk. cerrahi sonrası dipiridamolü hiperemi: 2,51 mL/gr-dk.) (54).

Diyabetin karakteristik özelliklerinden biri de KAR'yi azaltan endotelial disfonksiyon olup tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda bu durum dinamik yöntemlerle saptanabilir. İnsülin direnci de endotelial disfonksiyona neden olduğundan, azalmış KAR insülin direncinin değişik evrelerinde saptanabilir. Diyabetli hastalarda adozinin uyardığı damar genişlemesi düzeylerinde de azalmanın saptanması, endotelden bağımsız faktörlerin de işin içinde olduğu düşündürmektedir (55).

Tek damar KAH olan olgularda hem ilgili damar hem de diğer damar bölgelerinde KAR azalmaktadır. Hem diffüz veya tıkaçıcı koroner arter hastalığında hem de mikrovasküler hastalıkta hiperemik akım azalacağından, KAR, ikisinin ayırıcı tanısında her zaman faydalı olamayabilir. Bu nedenle, KAG'si normal ve KAR azalmış olgularda diffüz hastalık olabileceği gibi mikrovasküler hastalık da olabilir. Girişimsel direnç çalışmalarında da belirgin bulgu yoksa intra-miyokardiyal kan hacmi ve lümen içi sayım azalma derecesi ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Diffüz aterosklerotik hastalıkta, miyokardiyal kan hacminde ilave artışla beraber lümen içinde kontrastın aşamalı sayım azalması izlenir. Oysa mikrovasküler hastalıkta miyokart içi kan hacmi azalmış olup lümeninde kontrast maddenin normal sınırlarda sayım azalması izlenir. Akut koroner sendromlarda başarılı tromboliz sonrası da, arteriolar damar kasılması ve trombus parçalarının distale ilerlemesi nedeniyle KAR azalır ve bu durum kötü prognoz ile birliktedir (56). Akımı kısıtlamayan hafif aterosklerotik plağı olan olgularda, mikrovasküler direnç etkilenmez, kısmi akım rezervi anlamlı sonuç vermez (>0,8), otoragülasyona ikincil ilave damar genişlemesi nedeniyle miyokart içi kan hacmi artar ve koroner akım istirahat koşullarında normal iken egzersiz ile hafif azalır. Eğer koroner darlık akımı kısıtlayan ciddi boyutlara ulaşırsa, kısmi akım rezervi azalır (<0,8), miyokart içi kan akımı artar, KAR azalır, istirahat ve stres ile hiperemik akım azalır. Diffüz aterosklerotik hastalıkta ise koroner içi basınç lezyon boyunca kademeli azalır, miyokart içi kan akımı hafif artar, KAR azalır ve istirahat kan akımı normal iken stresle hiperemik akım azalır.

Mikrovasküler hastalıkta ise, koroner vasküler direnç belirgin artar, miyokart içi kan akımı belirgin azalır, KAR azalır ve hiperemik akım azalır.

Miyokardiyal kan akımı ve KAR'nin, hipertrofik obstruktif kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati, aort stenozunda, amiloidozda, kardiyak allograft vaskülopatilerinde ve kronik böbrek hastalığında azaldığı saptanmış olup prognostik öneme sahiptir ve tedavi ile koroner akım parametrelerinde iyileşmeler saptanabilir. Bu hastalıklara ilaveten romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve sistemik sklerozis gibi romatolojik hastalıklarda KAR'nin bozulduğu saptanmıştır (57,58).

gMPS'de perfüzyon defektleri saptanırken anjiyografileri normal olarak rapor edilen olguların yanlış pozitif olarak değerlendirildiği yıllar artık geride kalmış görünmektedir. Koroner arter ağacının anatomik olduğu kadar fonksiyonel hastalıkları da daha iyi anlaşıldıkça, gMPS'nin yorumlarına yeni terminolojiler katılacak gibi görünmektedir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Cauty JM Jr. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:409-422.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-1544.
3. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051-1060.
4. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-1092.
5. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
6. Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:586-595.

7. Kühl JT, George RT, Mehra VC, et al. Endocardial-epicardial distribution of myocardial perfusion reserve assessed by multidetector computed tomography in symptomatic patients without significant coronary artery disease: insights from the CORE320 multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:779-787.
8. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660-667.
9. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895.
10. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-662.
11. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
12. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-1092.
13. Mancini M, Petretto E, Kleinert C, et al. Mapping genetic determinants of coronary microvascular remodeling in the spontaneously hypertensive rat. *Basic Res Cardiol* 2013;108:316.
14. Yamamoto S, James TN, Kawamura K, Nobuyoshi M. Cardiocytic apoptosis and capillary endothelial swelling as morphological evidence of myocardial ischemia in ventricular biopsies from patients with angina and normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 2002;13:25-35.
15. Osamichi S, Kouji K, Yoshimaro I, et al. Myocardial glucose metabolism assessed by positron emission tomography and the histopathologic findings of microvessels in syndrome X. *Circ J* 2004;68:220-226.
16. Sezer M, Kocaaga M, Aslanger E, et al. Bimodal pattern of coronary microvascular involvement in diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2016:5.
17. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-662.
18. Johnson NP, Gould KL. Clinical evaluation of a new concept: resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1,034 subjects. *J Nucl Med* 2005;46:1427-1437.
19. Johnson NP, Gould KL. Physiology of endothelin in producing myocardial perfusion heterogeneity: a mechanistic study using darusentan and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2013;20:835-844.
20. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990;82:1-7.
21. Dubois-Randé JL, Dupouy P, Aptekar E, et al. Comparison of the effects of exercise and cold pressor test on the vasomotor response of normal and atherosclerotic coronary arteries and their relation to the flow-mediated mechanism. *Am J Cardiol* 1995;76:467-473.
22. Garber CE, Carleton RA, Camaione DN, Heller GV. The threshold for myocardial ischemia varies in patients with coronary artery disease depending on the exercise protocol. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1256-1262.
23. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-1659.
24. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997;96:821-826.
25. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
26. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017:10.
27. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269-273.
28. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (13)N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:117-128.
29. Rumsey WL, Rosenspire KC, Nunn AD. Myocardial extraction of teboroxime: effects of teboroxime interaction with blood. *J Nucl Med* 1992;33:94-101.
30. Iida H, Eberl S. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-331.

31. Broisat A, Ruiz M, Goodman NC, et al. Myocardial uptake of 7'-(Z)-[(123I)]iodorotenone during vasodilator stress in dogs with critical coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:685-692.
32. Wells RG, Wei L, Petryk J, et al. Flow-dependent uptake of ¹²³I-CMICE-013, a novel SPECT perfusion agent, compared with standard tracers. *J Nucl Med* 2015;56:764-770.
33. Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med* 2014;55:1685-1691.
34. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al. Direct comparison of [13N]ammonia and [15O]water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation* 1993;87:512-525.
35. Bergmann SR, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:639-652.
36. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-1653.
37. El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, et al. Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with (82)Rb PET: comparison with (13)N-ammonia PET. *J Nucl Med* 2009;50:1062-1071.
38. Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, et al. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using [1-carbon-11]acetate. *J Nucl Med* 1998;39:272-280.
39. Kruse MJ, Kovell L, Kasper EK, et al. Myocardial blood flow and inflammatory cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:157-167.
40. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med* 2008;49:630-636.
41. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-1953.
42. Hsu LY, Groves DW, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. A quantitative pixel-wise measurement of myocardial blood flow by contrast-enhanced first-pass CMR perfusion imaging: microsphere validation in dogs and feasibility study in humans. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:154-166.
43. Sheikh AR WJ, Bariey Merz N, Beltrame JF. The current state of invasive coronary evaluation and management of patients with angina and nonobstructive coronary arteries: American college of cardiology;2016 [Expert Analysis]
44. Berry C, Corcoran D, Hennigan B, Watkins S, Layland J, Oldroyd KG. Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments. *Eur Heart J* 2015;36:3155-3164.
45. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-1169.
46. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *Eur Heart J* 2017;38:1990-1992.
47. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
48. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
49. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-819.
50. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-2036.
51. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-1238.
52. Rimoldi O, Rosen SD, Camici PG. The blunting of coronary flow reserve in hypertension with left ventricular hypertrophy is transmural and correlates with systolic blood pressure. *J Hypertens* 2014;32:2465-2471.
53. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996;94:3232-3238.
54. Quercioli A, Montecucco F, Pataky Z, et al. Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J* 2013;34:2063-2073.
55. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;111:2291-2298.
56. Feher A, Chen SY, Bagi Z, Arora V. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:38-51.
57. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
58. Lanza GA, Filice M, De Vita A, et al. Primary atable microvascular angina: a long-term clinical follow-up study. *Circulation* 2017;135:1982-1984.