



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE GATED  
MYOKARD PERFÜZYON SPECT SİNTİGRAFİSİNDEN  
ELDE EDİLEN PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

**DR.ERDİNÇ İZGİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE-2012**





**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE GATED  
MYOKARD PERFÜZYON SPECT SİNTİGRAFİSİNDEN  
ELDE EDİLEN PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ**

**DR.ERDİNÇ İZGİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR. M.ENGİN ERKAN**

**DÜZCE-2012**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b><u>Sayfalar</u></b>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalbin Anatomisi	2
2.2. Koroner Arterler	2
2.3. Koroner Dolaşım Fizyolojisi	3
2.4. Miyokart İskemisinin Patofizyolojisi	4
2.5. Koroner Arter Hastalığı	5
2.5.1. Koroner Arter Hastalığında Klinik Tablolar	6
2.5.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	7
2.6. Koroner Arter Hastalığında Kullanılan Tanısal Yöntemler	8
2.6.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri	8
2.6.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri	11
2.7. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri	12
2.7.1. Radyonüklid anjiyografi (RA)	12

2.7.2. Gated denge kan havuzu yöntemi (MUGA)	12
2.7.3. İlk geçiş (first pass) anjiyografisi	13
2.7.4. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)	14
2.7.5. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler	19
2.7.6. PET (Positron Emission Tomography)	22
2.7.7. İnfarkt görüntüleme ajanları	24
2.8. Trombositler	24
2.8.1. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	25
2.8.2. Koroner Kalp Hastalığı ve MPV	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. Çalışmanın Amacı	28
3.2. Hasta Seçimi	28
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	28
3.4. Hasta Hazırlanması	29
3.5. Radyofarmasötik Seçimi	29
3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon Görüntüleme Yöntemi	29
3.7. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi	30
3.8. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	43
7. KAYNAK	44

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi, tecrübe ve farklı bakış açısıyla bana yol gösteren, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. A. Semih DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, eğitimimde, tez çalışmamda ve mesleğimdeki birçok şeyi öğrenmemde katkıları olan değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. M. Engin ERKAN'a,

Uzmanlık eğitimim ilk üç yılında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz diğer çalışanlarına,

Ayrıca bugünlere gelmemde bana her zaman her konuda maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erdinç İZGİ

## ÖZET

**Amaç:** Koroner arter hastalığını ve ilişkili mortalite ve morbiditeyi öngörmede ortalama trombosit hacminin (MPV) kullanışlı bir parametre olduğu daha önce vurgulanmıştır. Bu çalışmanın amacı platelet fonksiyonlarının basit ve güvenilir bir parametresi olan MPV' nin koroner kalp hastalığı şüphesiyle myokard perfüzyon sintigrafisi çekilen hastalarda sintigrafik bulgularla ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 2009-2012 yılları arasında kliniğimizde miyokard perfüzyon sintigrafisi incelemesi yapılan 344 hasta alındı. 139 erkek, 205 kadın (ortalama yaş  $56.67 \pm 11.16$ ) çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar sintigrafik sonuçlarına göre normal, şüpheli ve belirgin iskemisi olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Stres eejksiyon fraksiyonu, sistol ve diastol sonu hacimleri gibi GATED miyokard perfüzyon SPECT sintigrafisinden elde edilen parametreler ile MPV sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 96 (%27,9)' sı normal, 98 (%28,5)' i şüpheli iskemik, 150 (%43,6)' si belirgin iskemik olarak bulundu. Hastaların MPV değerleri normal grupta  $8,43 \pm 1,19$ , şüpheli iskemik grupta  $8,10 \pm 1,34$ , belirgin iskemik grupta  $8,06 \pm 1,23$  bulundu. Hastalar sintigrafik sonuçları ile MPV sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. ( $p=0,060$ )

**Sonuç:** Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olduğu düşünülen MPV' nin GATED miyokard perfüzyon SPECT sintigrafisi parametreleri ve miyokard iskemisi ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ortalama Trombosit Hacmi, Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi, Koroner Arter Hastalığı.

## **ABSTRACT**

**Background:** It is previously emphasized that mean platelet volume (MPV) is a useful parameter in predicting coronary artery disease and related morbidity and mortality. The purpose of this study is to investigate the relationship between myocardial perfusion scintigraphic findings and mean platelet volume (MPV), which is a simple and reliable parameter of platelet function in patients with suspected coronary heart disease.

**Methods:** In this retrospective study, 344 patients who underwent myocardial perfusion scintigraphy in our clinic between 2009-2012 were included. The study group consisted of 139 men and 205 women (meanage  $56.67 \pm 11,16$ ). Based on the scintigraphic findings, patients were divided into three groups as normal, suspicious for ischemia and significant ischemia. The results of MPV and the parameters obtained from GATED myocardial perfusion SPECT scintigraphy such as stress ejection fraction, end-systolic volumes and end-diastolic volumes were correlated.

**Results:** 96 (27,9%) of the patients were normal, 98 (28,5%) were suspicious for ischemia and 150 (43,6%) showed significant ischemia. MPV values of patients were found to be  $8,43 \pm 1,19$  in normal group,  $8,10 \pm 1,34$  in suspicious ischemic group,  $8,06 \pm 1,23$  in significant ischemic group. There was no significant difference between scintigraphic findings and MPV results. ( $p=0,060$ )

**Conclusion:** In our study, it was found that there was not relationship between MPV, which is considered as a risk factor for cardiovascular disease, parameters of GATED myocardial perfusion SPECT scintigraphy and myocardial ischemia.

**Keywords:** Mean Platelet Volume, Myocardial Perfusion Scintigraphy, Coronary Artery Disease.

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

AMP : Adenozin monofosfat

ATP: Adenozin trifosfat

AV : Atrioventriküler

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BTA : Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi

CPI: Karboksiisopropil isonitril

ÇKBT: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM : Diyabetes Mellitus

DTPA: Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

EDV : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikasit

EIBT : Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi

EF : Ejeksiyon Farksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

F18-FDG: Flor-18 floro-deoksi-glikoz

HDL : High-Density Lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

IV : İntravenöz

IVUS : İntravasküler Ultrasonografi  
İKH: İskemik Kalp Hastalığı  
KAH : Koroner Arter Hastalığı  
KVH : Kardiyovasküler Hastalık  
KOAİ: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı  
LAD : Sol ön inen arter  
LCx : Sol sirkümfleks arter  
LDL: Low-Density Lipoprotein  
Lp (a) : Lipoprotein a  
LV : Sol Ventrikül  
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
MI : Miyokard İnfarktüsü  
MIBI : Metoksi İzobütil İzonitrit  
MPS : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi  
MPV : Ortalama Trombosit Hacmi  
MUGA : Multigated Blood Pool  
N-13: Azot-13  
NOET: N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamate

O-15: Oksijen-15

PDA : Patent Duktus Arteriozus

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PTKA: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti

Rb-82: Rubidyum 82

RCA : Sağ Koroner Arter

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SPECT : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

SESV : Stres end-sistolik volümü

SEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SEDV : Stres end-diyastolik volümü

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TBI: T-butil isonitrit

Tc-99m : Teknesyum 99m

Tl-201 : Talyum 201

USG : Ultrasonografi

VWF: Von Willebrand Factor

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiovasküler hastalıklar günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık ölüm sebebidir. Kardiovasküler hastalıklar arasında en sık görülen ise koroner arter hastalığıdır (KAH) (1). Kardiyovasküler hastalıklar önemli düzeyde engelliliğe ve işgücü kaybına yol açar ve sağlık maliyetlerinin artmasına katkıda bulunur KAH' ın değerlendirilmesinde nükleer kardioloji prosedürleri önemli bir yere sahiptir. Kardiyovasküler hastalıkları önlemedeki amaç mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak ve böylece yaşam kalitesini koruyarak yaşam beklentisini uzatma olasılığını arttırmaktır.

Trombositler aterosklerozun akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, trombositlerin endotele adezyonudur. Akut koroner sendromlar aterosklerotik plakta rüptür, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve platelet adhezyon, aktivasyon ve agregasyonundan oluşan ortak patofizyolojik mekanizma ile meydana gelmektedir (2). MPV, trombositlerin büyüklüğünün bir ölçüsü olup trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Hacimce büyük olan trombositler metabolik ve enzimsel olarak daha aktif özellikte olup daha yüksek protrombotik potansiyele sahiptirler (3). Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış MPV platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (4). Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda hemogram ile beraber bakılabiliyor olması büyük avantajdır.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), miyokardiyal iskemi ve skarın saptanması, lokalizasyonu ve yaygınlığının değerlendirilmesi, sınırda darlıkların fizyolojik öneminin değerlendirilmesi, miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmelerin ön görülmesi, miyokard infarktüsü sonrası ve nonkardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan ortalama %90 sensitivite ve %80 spesifitesi olan noninvaziv güvenilir bir yöntemdir.

Biz GATED Myocard Perfusion SPECT çalışmasında elde ettiğimiz kardiyovasküler risk parametreleri ile MPV arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kalp Anatomisi**

Kalp, göğüs boşluğunun ön tarafında, orta mediastende, sternum ile sol 4. ve 6. ön kostaların arkasında yer alan, sağda ve solda akciğerlerin mediastinal yüzlerine, altta diyafragma, önde sternuma, kıkırdak kostalara, timus artıklarına ve kısmen akciğerlere, arkada özefagusa komşu organdır (5). Kalp vertikal septa ile sağ, sol ventrikül ve sağ, sol atriyum olmak üzere dört boşluğa ayrılmıştır. Ortalama duvar kalınlığı sol ventrikül için 1,1–1,4 cm, sağ ventrikül için 0,5–0,35 cm' dir (6). Kalbin duvarları dışarıdan epikardiyum olarak adlandırılan seröz perikardiyum, içten ise endokardiyum denen endotel tabakası ile sarılmış kompozit kalp kası olan miyokardiyumdan oluşur. Kalbin posterior yüzünü sol atriyum, ön yüzünü sağ atriyum ve sağ ventrikül şekillendirir. İnférieur veya diyafragmatik yüzey, özellikle sol olmak üzere her iki ventrikül tarafından oluşturulur.

### **2.2.Koroner Arterler**

Kalbin arter sistemi sağ ve sol koroner arterlerden oluşur.(7) Bir koroner arter tarafından beslenen miyokard dokusu değişkendir ve kollateral dolaşımdan etkilenir. Ayrıca konjenital değişiklikler ve başka faktörlerden de etkilenebilir. Koroner arter dominantlığı patent duktus arteriozusu (PDA) hangi koroner arterin beslediğine bağlı olarak değişir.

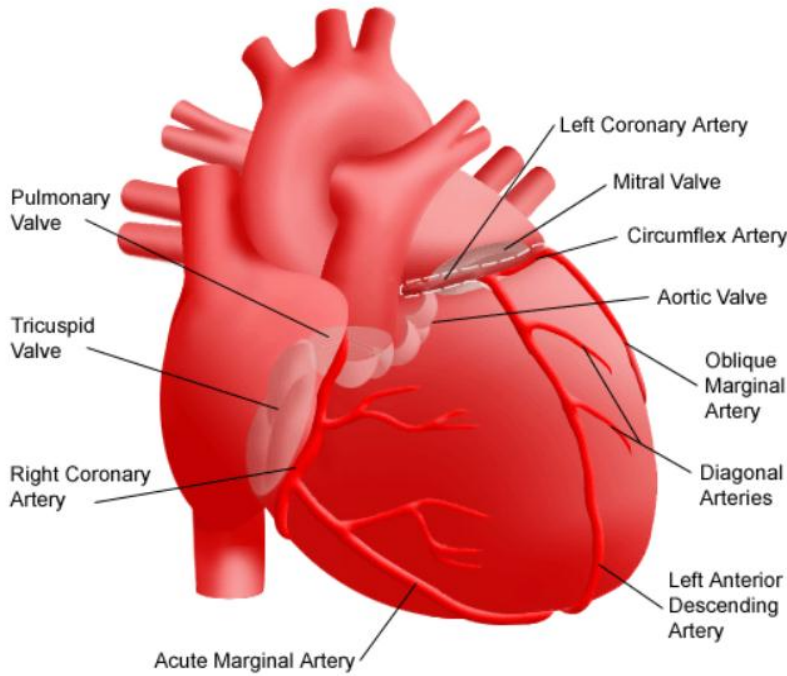
Sol ana koroner arter (LMCA) sol koroner orifisten çıkar. Ana pulmoner arter ile sol atrial apendix arasından geçtikten hemen sonra iki ana dalını verir, sol ön inen arter (left anterior descending artery, LAD) ve sirkumfleks arter (LCx).

Sol ön inen arter (LAD); anterior interventriküler sulkusta seyrederek. Septumun bazal yarısı, sol anterior duvar, sol ventrikül apeksi, sol ventrikülün posterior apikal kısmını beslemektedir.

Sol sirkümfleks arter (LCx); LMCA' nın dalıdır ve sol atrial apendix posteriorundan geçerek, sol atrioventriküler sulcusta ilerler. Sol ventrikül lateral duvarını beslemektedir.

Sağ Koroner Arter (RCA); sağ koroner sinüsteki ostiumdan çıkarak sağ atrioventriküler sulkusta ilerler. Sağ ventrikülün anterior, lateral, posterior duvarları, septumun apikal yarısı, sol ventrikülün posterior duvarı, bazal ventriküler septumu beslemektedir.

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.



Şekil 1: Koroner arter anatomisi

### 2.3. 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 çıkarak 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. Artışın kalbin iş yükü oranında olmaması kalpteki enerji kullanım verimini artırarak kompanse etmeye çalışır (8).

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonunu sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar ve bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesini sağlar. Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü artıkça koroner kan akımı artar. Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar (9).

Miyokard oksijen kullanımını belirleyen başlıca üç etken; kontraktilite, kalp atım hızı ve duvar gerilimidir. Ventrikül içi basınç ve ventrikül çapı, miyokard duvar gerilimi ile doğrudan ilişkilidir (Laplace ilişkisi). Ventrikül kitlesi, duvar gerilimini ve dolayısı ile miyokardın oksijen kullanımını belirleyen diğer bir etkindir. Kas kitlesi büyüdükçe, oksijen gereksinimi de artar (10).

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 artışa koroner damarlar kan akımını artırarak miyokardın ihtiyacını karşılarlar. Parasempatik uyarı ise kalbin frekansını ve kontraktiliteyi azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltır. Bu da koroner kan akımını azaltır. Miyokard istirahat koşullarında yağ asitlerini kullanırken, iskemik koşullarda anaerobik glikolizi kullanır (8).

#### **2.4. Miyokard İskemisinin Patofizyolojisi**

Miyokard iskemisi, miyokardın metabolik ihtiyacı için yeterli miktarda kanlanmanın olmamasıdır. İskemide hem metabolizma ürünleri uzaklaştırılmaz hem de gerekli oksijen ve metabolik substratlar taşınmaz. Oluşan miyokardiyal hipoksi ve anaerobik metabolizma iskemisinin temel özelliklerindedir. Miyokard iskemisi aterosklerotik koroner arter hastalığının başlıca sonuçlarından biridir ve koroner arter

hastalığı ile ilişkili çeşitli hastalık tablolarına yol açar. Miyokardiyal iskemi, aterosklerotik bir plak ve buna bağlı koroner darlık sonucu koroner akım rezervinde azalma ile olabildiği gibi, koroner vazokonstrüksiyon veya endotel disfonksiyonuna bağlı olarak mikrodolaşımda vazodilatatör kapasitenin azalması sonucunda da oluşabilir. İskemi gelişmesinin ardından, sırayla miyokard duvar hareket bozukluğu, sol ventrikül (LV) diyastolik disfonksiyonu, LV sistolik disfonksiyonu ve kalp yetmezliği meydana gelmektedir (11).

## **2.5. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığının % 99 nedeni aterosklerotik süreç sonucu tıkanmasıdır. Ayrıca koroner arter hastalığının sık olmasında aterosklerotik olmayan nedenleride vardır. Bunlardan bazıları konjenital anomaliler, emboli (tümör, vejetasyon vb.), travma, spazm, disseksiyon, koroner arterleri de tutabilen arteritler, metabolik hastalıklar, hiperkoagülabiliteye neden olan hastalıklar (polisitemi, trombositoz vb.) ve madde bağımlılığıdır.

Kardiyovasküler hastalıkların önemli bir kısmını oluşturan koroner arter hastalığı tüm yaş gruplarında önemli bir morbidite nedeni olup tüm dünyada yaşlı nüfusun artışı ile birlikte KAH prevalansı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre, 2002 yılında yaklaşık olarak 17 milyon kişi kalp damar hastalıklarından ölmüştür ve bu ölümlerin 7,2 milyonu koroner arter hastalığından olmuştur (12).

KAH aterosklerotik ve non-aterosklerotik nedenlerle oluşan, tutulan arterin kanlandığı miyokard alanında iskemiyle karakterize, ani ölüm, stabil veya unstabil anjina pektoris, akut Mİ, ritim-ileti bozukluğu ve benzeri klinik bulguları olan, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır (13).

### 2.5.1.Koroner arter hastalığındaki klinik tablolar

Stabil angina pectoris, egzersizle ya da emosyonel stresle gelen, retrosternal, baskı karakterinde, 1-5 dk süren, sol kola, sırta, çeneye yayılan kreşendo-dekreşendo karakterindedir. Paroksizmal nokturnal dispne nokturnal anginanın analogudur (14).

Unstable angina pectoris, göğüs ağrısının son iki ayda ortaya çıkan, günde üçten fazla olan, kronik zemindeki anginanın şiddetinin, karakterinin, süresinin artması ve istirahat sırasında ortaya çıkmasıdır (14).

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 EKG derivasyonlarında ST elevasyonu ile kendini gösterir (14).

MI, en az 30 dk süren, sıkıştırıcı karakterde, retrosternal bölgede, kola, sırta yayılan, az sayıdaki hastada epigastrik bölgede hissedilen, nitrogliserin tablete yanıt vermeyen göğüs ağrısıdır (14).

Stunned miyokardın henüz kesin fizyopatolojisi bilinmemekle beraber, miyokard enerji üretiminin bozulması, miyozit kontraksiyonu için yetersiz enerji sağlanması, aşırı kalsiyum yüklenmesi, kapillerlerin nötrofiller tarafından obstrüksiyonu, miyofilament düzeyinde kalsiyuma duyarlılığın değişmesi gibi bazı nedenler ileri sürülmektedir. Klinik olarak stunned miyokard, muhtemelen akut infarktüsün reperfüzyonundan sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda, perfüzyon normal olmasına rağmen 6 hafta kadar uzayabilen sistolik fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Akut MI geçiren hastalarda stunned miyokard ile irreversibl hasarı olan miyokard dokusunun ayrılması tedavi ve dolayısıyla prognoz açısından oldukça önemlidir.

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. Hiberne miyokarda, KAH' ın yaygınlığına bağlı olarak, iskemik kardiyomiyopatinin semptom ve belirtileri ile beraber düşük ejeksiyon fraksiyonu ve bölgesel multipl

anormal duvar hareketleri mevcuttur. Buradaki canlı dokunun gösterilmesi revaskülarizasyon tedavisi için oldukça önemlidir.

### **2.5.2. Koroner kalp hastalığında risk faktörleri**

Koroner kalp hastalığı çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır. Bu şekilde, kümelenmiş risk faktörlerinin katlamalı etkisi göz önüne alınmış ve bireyin gerçek riski belirlenmiş olur (15).

Koroner kalp hastalığının günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır.

#### **Yaş**

Erkeklerde  $\geq 45$  yaş, kadınlarda ise  $\geq 55$  yaş üstünde olmak koroner arter hastalığı için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir (16).

#### **Aile Öyküsü**

KAH için en güçlü aile hikayesi, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH olmasıdır. 55 yaşından önce erkek bir yakında veya 65 yaşından önce kadın bir yakında KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilse de, erken yaşta KAH' a sahip olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça tahmin edici değer artar (17).

#### **Sigara**

En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (18).

#### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon (HT) koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35' inden HT

sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (19).

### **Dislipidemiler**

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Düşük HDL kolesterol koroner kalp hastalığı riskinin güçlü bir göstergesidir. İleriye dönük çalışmaların son meta-analizleri trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (15).

### **Diyabet**

Kardiyovasküler risk açısından diyabet, KAH ile eşdeğer kabul edilmektedir. Diyabet hastaların çoğu ateroskleroz ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir. Diyabetik dislipidemi olarak bilinen insülin direnci ile ilişkili anormal lipoprotein profili, tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin bir kısmını oluşturmaktadır (20).

### **Cinsiyet**

Yıllardır var olan gözlemsel çalışmalarda premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde koroner fazla olduğu doğrulanmıştır. Ancak, menopozdan sonra, KAH riski kadınlarda hızlanır (21).

## **2.6. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler**

### **2.6.1. Non-invaziv Tanı Yöntemleri**

#### **İstirahat Elektrokardiyografisi**

Normal bir elektrokardiyogramda herbiri sol ventrikülün belirli bir kısmını temsil eden 12 derivasyon bulunur. Elektrokardiyografik (EKG) değişikliğinin anlamlı olabilmesi için komsu en az iki derivasyonda meydana gelmesi gerekir. Genellikle iskemi subendokardiyal ise ST segment çökmesi, transmural ise ST segment yükselmesi ile karşılaşılır. Akut veya kronik miyokard iskemisinin diğer tipik bulgusu simetrik T dalga negatifliğidir. Akut MI' nün progresyonunda (hiperakut,

akut, subakut, subkronik ve kronik) farklı EKG konfigürasyonları ile karşılaşılır. Hiperakut fazda T dalga sivrilği vardır. Akut fazda ST segment yüksekliği ve T dalgası sivrilği, subakut dönemde patalojik Q dalgası, ST segmentinde izoelektrik hata dogru azalma ve T dalgası pozitif ya da negatifliği, kronik dönemde QS ya da patalojik Q dalgası izlenir (22).

### **Egzersiz elektrokardiyografisi**

Efor testi fizyolojik bir strestir. Normalde eforla birlikte kalp hızı, kan basıncı, kalp debisi, miyokardın oksijen ihtiyacı ve miyokarda oksijen sunumu artar. Miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki denge bozulduğunda miyokart iskemisi ortaya çıkar. Çoğu zaman istirahatte iskemik semptom ve EKG bulgusu yok iken eforla birlikte artan ATP ihtiyacını karşılamak için mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonda kullanılan oksijen yeterli sağlanamaz ise eforlu EKG sırasında iskemik semptom ve bulgular ortaya çıkar; göğüs ağrısı, kan basıncında düşme, ST segmentinde horizontal veya aşağı eğimli çökme, ciddi ventrikül aritmisi gibi (23).

### **Ekokardiyografi**

Ekokardiyografinin (EKO), akut MI geçiren hastaların değerlendirilmesinde önemli bir rolü vardır ve sıklıkla komplikasyonların teşhisi sayısal ve fonksiyonel değerlendirme, risk derecelendirilmesi ve belirlenmesi için kullanılmaktadır (24).

### **Stres Ekokardiyografi**

MI sonrasında uygun tedavi planının seçilmesi ve prognostik değerlendirme açısından bu yöntemin kullanılması çok yararlıdır. Bugün için tercih edilen yöntem düşük doz stres EKO' dur. Bu yöntem ile MI hastalarında miyokart canlılığı tespit edilebilir. Dobutamin ile canlılık olan segmentlerde kasılma iyileşirken infarktüs dokusunun kasılması iyileşmez. Düşük doz dobutamin ile stunned ve hiberne tüm canlı dokularda kasılmada iyileşme görülür. Yine düşük doz dobutamin ile artan kasılmanın dobutamin dozu artırıldıkça tekrar bozulması canlılık yanısıra ileri derecede stenotik koroner arter nedeniyle iskeminin de varlığını gösterir (25).

## **Bilgisayarlı Tomografi**

Kardiyak değerlendirmeleri yapabilmek için iki çeşit bilgisayarlı tomografi (BT) tarayıcısı kullanımdadır. Elektron ışınlı bilgisayarlı tomografi (EIBT) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT)

ÇKBT ile koroner kalsifikasyonların ölçümü yanı sıra koroner lümenin, damar duvarının ve plak morfolojisinin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu da, akut koroner sendroma neden olabilme olasılığı kalsifik plaklara göre daha yüksek olan yırtılabilir plakların görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Kalbin sürekli hareketi, kalbin statik görüntülenmesini teknik olarak zorlaştıran bir faktördür. Sürekli rotasyon hareketi yapan BT tarayıcıları 500 msn içinde görüntü elde ederken, EIBT' nin çıkışıyla ekspozisyon zamanları 50 msn' ye dek indirilmiştir. EIBT sol ve sağ ventrikül hemodinamisini, bölgesel miyokardiyal duvar hareketlerini ve kalınlaşmasını değerlendirebilir (26).

Koroner arter kalsiyumunun EIBT ile tespiti için, tipik olarak kalbin tabanından karinanın hemen altına kadar 3' er mm kalınlıkta ve görüntü basına 100 msn hızda 40 adet ardışık görüntü elde edilmektedir. Görüntüler nefes alma sonunda ve R-R aralığının %80' inde EKG tetiklenmesi ile elde edilmektedir. Damar duvarındaki kalsiyum, yüksek atenüasyonu nedeniyle hemen tanınır. Koroner kalsifikasyonun yokluğu, ateroskleroz ve stenotik KAH olmaması lehine oldukça yüksek negatif öngörücü degere sahiptir (27,28).

## **Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi (BTA)**

Epikardiyal arterlerin noninvaziv olarak görüntülenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Görüntüleme tekniği koroner arter kalsifikasyonunu taramada kullanılan benzer olmakla birlikte intravenöz (iv) kontrast madde enjeksiyonu gerekmektedir. Solunum artefaktı, şiddetli koroner kalsifikasyon varlığı ve hareket artefaktı gibi bazı teknik faktörlerden dolayı BTA tüm koroner arterlerin yaklaşık % 20-25' ini değerlendiremez. Hareket artefaktları en sık sağ koroner arter ile sol sirkumfleks arterde görülür. Ayrıca, olgunun maruz kaldığı radyasyon düzeyi sık kullanımı engelleyen önemli bir faktördür (29).

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme non-invaziv ve non-iyonizan bir yöntem olup, multiplanar ve üç boyutlu görüntülerin elde edilebildiği bir yöntemdir. Sadece kardiak kompartmanlar, miyokard, perikart ve çevre doku yağ planları gibi anatomik detaylar değil, EKG tetiklemesine görüntülerle fonksiyonel bilgi ve kantitatif ölçümler de yapılabilmektedir (30).

## **Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Manyetik rezonans anjiyografi yöntemi koroner arterlerin üst ve orta segmentleri ile bazı dallarını görüntülemeye faydalıdır. Klinik uygulamada, nativ koroner arterlerin açıklığını ve kan akım yönünü, girişim sonrası nativ arterlerin ve by-pass greftlerinin açıklığını araştırmada, koroner arter anomalilerini saptama ve cerrahi ya da medikal tedavi sonrası takip amacı ile kullanılabilir (31).

### **2.6.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri**

#### **İntravasküler Ultrasonografi**

İntravasküler Ultrasonografi (IVUS) invaziv bir prosedürdür. En önemli klinik uygulaması koroner artere stent yerleştirilmesindedir. IVUS stent yerleştirilmesine yardım ettikten sonra kesin sonucu optimize edip, stentin açtığı bölgeyi maksimuma çıkararak restenozis riskini de en aza indirir (32).

#### **Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi, koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanısıra distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kollateral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir. KAH' nın tespit edilmesinde güvenilir, altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmiştir (33). Sol ventrikül kateterizasyonu ile sol ventrikül basıncının istirahatte, egzersizde veya farmakolojik ajanlar sonrası ölçülmesine olanak verir. Sol ventrikülografi duvar hareketlerinin görsel olarak değerlendirmesini sağlar. Sistolik ve diastolik ventriküler volüm ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanabilir.

Koroner anjiyografide epikardial büyük ve orta büyüklükteki damarların anatomik dağılımı, damar lümenindeki düzensizlikler, daralmalar, daralmanın tipi (spazm, trombüs, aterom plagi), daralmanın derecesi saptanabilir. Revaskülarizasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonunda düzelme olabilecek segmentleri kontraktile eden farmakolojik ajanlarla değerlendirip belirleyebilir. Daha önce cerrahi geçirmiş hastalarda greft açıklığı saptanabilir. Konjenital kalp hastalığı olanlarda koroner anatomi belirlenerek cerrahi tamir planlamasına yardımcı olunabilmektedir. Günümüzde en yaygın kullanım alanlarından biride akut koroner iskemik sendromlu hastalarda tedavi amaçlı stent takılması ve perkütan trans koroner anjiyografi uygulamalarıdır.

## **2.7. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri**

### **2.7.1. Radyonüklid anjiyografi**

İstirahatte, fizik egzersiz veya farmakolojik stres eşliğinde uygulanabilir. Başlıca iki uygulama yapılmaktadır (34,35).

### **2.7.2. Gated denge kan havuzu yöntemi ("Gated-Equilibrium" Radyonüklid anjiyografi - MUGA)**

Gated denge kan havuzu yöntemine multipl gated akuzisyon veya MUGA' da denir. Bu yöntemde ardışık kalp sikluslarından elde edilen veriler üst üste bindirilir. Radyofarmasötik, çekimden önce hastanın kan havuzunda dengeye gelmiş olur. Tek dozla kalbin çok sayıda görüntüsü elde edilebilir. Bu yöntemde, kalp siklusu önceden belirlenmiş sayıda çerçeve ya da görüntüye bölünür. Elde edilen kalp siklusunun çerçeve ya da görüntü sayısı genellikle 16-32 arasında, bazen daha fazladır. Her çerçevenin akuzisyon matriksi bilgisayar hafızasında yapılır ve istenen sayım dansitesi tamamlanana kadar orada kalır. Çerçeve (veya görüntü) başına düşen zaman, hastanın ortalama kalp siklusunun istenen çerçeve sayısına bölünmesi ile elde edilir. Ortalama erişkin kalp hızı dakikada 60-80 atımdır. Buna göre ortalama erişkin kalp siklusu 0,75-1,0 saniye uzunluğundadır. Örneğin, normal sinüs ritmini dakikada 60 atım varsayarsak, çerçeve başına düşen süre 42 milisaniye (1 saniye/24 çerçeve) olur. Hasta, görüntüleme sistemi ile bağlantılı olan EKG' ye üç elektrot ile bağlıdır.

Çekim esnasında bilgisayar bir R dalgası gördüğünde, daha önceden belirlenen milisaniye aralıklarıyla çerçeve 1' den başlayarak veri toplamaya başlar. Yeni R dalgası çıkıncaya kadar her bir ardışık çerçevede veri elde etmeye devam eder. Yeni R dalgasında akuzisyon çerçeve 1' e geri döner. Bu olaya “gating” denir. Bilgisayar hafızasında gösterge veya tetikleme mekanizması varmış gibi veri akuzisyonlarını ayrı ayrı çerçevelere yönlendirir. Her seferinde R dalgası tespit edilir, gösterge görüntü 1' e gider. Görüntü 1' den başlayarak daha önceden belirlenmiş milisaniye zaman aralıklarında gösterge takip eden çerçevelere gider. Gösterge son çerçeveye ulaştığında ve milisaniye zaman aralığı tamamlandığında, bilgisayar gösterge ve akuzisyonu görüntü 1' e yönlendiren yeni bir R dalgası almalıdır. İstenen bilgi sayım dansitesi elde edilene kadar işlem devam eder. Çok sayıda kalp siklusundan veri üst üste bindirilerek kalbin, farklı kasılma ve gevşeme evrelerindeki bileşik resimleri elde edilir (36).

### **2.7.3. İlk geçiş (first pass) anjiyografisi**

Dinamik kardiyak görüntülemenin bu yönteminde bolus verilen radyoaktivitenin büyük damarlar, akciğer dolaşımı ve kalpten ilk geçişine bakılır. Kaliteli bir çalışma için iyi bir bolus enjeksiyon yapılmalıdır. İyi bir bolus enjeksiyon superior vena cava, sağ atrium, sağ ventrikül, akciğer dolaşımı, sol atrium, sol ventrikül ve aortanın sırayla izlenmesini sağlar.

İlk geçiş çalışması hasta sırt üstü ya da ayaktayken yapılabilir. İlk geçiş çalışması genellikle sağ ventrikül EF ölçümü için yapılır. Sağ ventrikül EF çalışması için sağ anterior oblik pozisyon en uygun olanıdır. Sol ventrikül EF ölçümü için sol anterior oblik pozisyon uygundur. Dedektör göğse mümkün olduğunca yakın olmalıdır. Eğer kullanılan radyofarmasötik kandan çabucak temizleniyorsa, aynı gün seri çalışmalar yapılabilir. Toplam çekim zamanı genellikle 30 saniye civarındadır. Bolus, kalbin sağ tarafından (4-8 saniye) sol tarafa göre (6-12 saniye) daha hızlı geçer. Bu farklılık, akciğer dolaşımında bolusun dilüsyonuna bağlıdır. Çalışmada genellikle Tc-99m bileşikleri (İşaretleli eritroistler, MİBİ, DTPA, Sülfür kolloid gibi) kullanılmaktadır (36).

Yöntem soldan sağa şantların tanısı ve ölçümünü de sağlar.

#### **2.7.4. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)**

MPS istirahatte, egzersiz, dobutamin stres eşliğinde veya dipiridamol, adenozin gibi maddelerle miyokard hiperemisi meydana getirilerek uygulanabilir. Ençok tercih edilen fizik egzersiz eşliğinde perfüzyon sintigrafisidir. Görüntüler planar veya tomografik (SPECT) olarak kaydedilir. Bugün miyokard perfüzyon görüntülemesinde planar yöntem hemen hemen terkedilmiş olup büyük çoğunlukla SPECT yöntemi kullanılmaktadır. Ancak planar anterior konumda yapılan kayıtlarda inisiyal egzersiz sonrası görüntülerde akciğer talyum aktivitesindeki artış egzersizle oluşan pulmoner venöz basınç artışı göstergesi olup önemli bir kötü prognoz parametresidir (34,35).

#### **Miyokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler**

MPS’de kullanılan radyofarmasötikler temel olarak iki gruba ayrılır.

##### **1. Talyum-201**

##### **2. Teknesyum 99m ile işaretlenen ajanlar:**

###### **a) İzonitriller**

###### **b) Difosfin kompleksleri**

###### **c) BATO bileşikleri**

##### **Talyum-201**

MPS çalışmalarında sık kullanılan radyonüklidlerdendir. Elektron yakalama ile decay olur. 69-81 keV ( %98 ) X ışını, 135 (%3) ve 167 keV (%10) gamma fotonları yayar. Siklotron ürünü olan talyum-201 (Tl-201)’ in yarı ömrü 73 saattir (37). Tl-201 uptake’ i hızlı olup, kandan ilk geçişte % 88’ i temizlenir ve sadece %4’ ü miyokard dokusu tarafından tutulur. Tl-201 bir potasyum analogudur ve hücre içine girişi büyük oranda NaK-ATP az pompası üzerinden aktif transportla, kısmen de elektropotansiyel gradiyent doğrultusunda pasif transportla sağlanmaktadır (38). İV olarak verilen Tl-201 bölgesel kan akımı ile orantılı olarak canlı miyokard

hücreleri tarafından tutulur. Tl-201' in miyokarddaki tutulumu sabit olmayıp zamanla miyokarddaki Tl-201' in bir bölümü kan havuzuna geçerken, kan havuzundaki Tl-201' de miyokard tarafından tutulur. Bu olay redistribüsyon olarak tanımlanır. Tl-201' in bu redistribüsyon özelliği nedeniyle egzersiz ve istirahatte ayrı Tl-201 enjeksiyonuna gerek kalmamaktadır. Tl-201 enjeksiyonundan hemen sonraki görüntülerde kan akımının az olduğu bölgelerde defekt saptanır. Zamanla izotopun redistribüsyonuyla iskemiye bağlı defektlerde düzelme olurken (reversibl defekt), miyokard nedbesine bağlı defektlerde düzelme görülmez (sabit defekt). Bununla beraber tüm sabit defektler cansız miyokard göstergesi olmayıp enjeksiyondan 24 saat sonraki geç redistribüsyon görüntülerinde veya yeniden Tl-201 enjeksiyonundan (reinjeksiyon) sonraki görüntülerde defektte düzelme görülebilir (canlı miyokard). Sabit defekt varlığında da normal bölgenin %50' sinden az defekt söz konusu ise, veya başka bir deyişle normal bölgenin %50' sinden fazla tutulum varsa canlı miyokard göstergesi olarak kabul edilir (34,35).

### **Teknesyum 99m ile işaretlenen ajanlar**

Teknesyum-99m (Tc-99m)' in yarı ömrünün (6 saat) Tl-201' inki (72 saat) göre kısa oluşu daha çok doz enjeksiyonuna ve görüntülerde daha çok sayım elde edilmesine olanak sağlar. Bu nedenle bazı araştırmacılar teknesyumla işaretli değişik miyokard ajanları geliştirmiştir. Bunlardan ilki olan izonitriller içinde özellikleri nedeniyle görüntüleme en çok tercih edilen MİBİ (Sestamibi)' dir. Daha sonra üretilen teboroksim, tetrafosmin, furifosmin arasından tetrafosminin fiziksel özellikleri diğer ikisine üstün bulunmaktadır.

### **İzonitriller**

**Tc-99m-Sestamibi (metoxyisobutylisonitrile):** İsonitril grubu içinde klinik kullanımda en iyi biyolojik özelliğe sahip perfüzyon ajanıdır. Lipofiliktir ve pozitif yüklüdür. Bu grubun içinde miyokard/background oranı görüntüler için en uygun olanıdır (39). Miyokarddaki tutulumu, miyokard kan akımı ile orantılıdır. Ancak, Tl-201' de olduğu gibi, yüksek kan akımında (>2ml/dk/g), kan akımından bağımsız olarak miyokarda tutulumu azalmaktadır. Miyokarddaki atılımı oldukça yavaştır (T<sub>1/2</sub>: 5-6 saat) ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu yok denecek kadar

azdır. Bu nedenle, reversibilitenin gösterilmesinde biri stres, biri de dinlenme sırasında olmak üzere iki ayrı injeksiyon yapılması gerekir. Miyokard hücrelerindeki tutulum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber hücre membranı ve mitokondri arasındaki konsantrasyon ve potansiyel gradiyentine bağlı olarak pasif transportla geçtiği ileri sürülmektedir. MIBI' nin büyük çoğunluğu mitokondriler tarafından tutulmaktadır. Hafif hücre zedelenmesinde hücre içi tutulumunun arttığı, ağır hücre yaralanmalarında ise bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak tutulum yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Primer atılımı hepatobiliyer sistem ile gerçekleşmektedir. 24 saatlik üriner atılım % 27' dir (40). Tc-99m' in kısa yarı ömürlü (6 saat) olması nedeni ile 30 mCi' ye kadar yüksek doz injekte edilebilir. Bu özelliği, görüntülerin Tl-201 görüntülerinden daha kaliteli olmasını sağlar. Bundan başka, 99mTc' in yüksek foton akımı sayesinde Tc-99m MIBI ile planar veya tomografik MUGA ve first-pass çalışmaları yapmak mümkün olmaktadır.

**Tc-99m-t-butil isonitril (TBI):** Akciğer ve karaciğer tutulumu fazladır. İnférieur duvar atenüasyonu karaciğer tutulumunun fazla olması nedeniyle belirgindir.

**Tc-99m-karboksiisopropil isonitril (CPI):** Miyokarddan hızla uzaklaşır karaciğerde birikir (39).

### **Difosfin kompleksleri**

**Tc-99m Tetrofosmin:** Tc-99m Tetrofosmin bir difosfin katyonudur. Stres sırasında injekte edildiğinde süratli bir şekilde kalp tarafından ekstrakte edilir. Çevre organlardan temizlenmesi de oldukça süratlidir. Tetrofosminin 2.5/ml/g/dk' e kadar olan koroner kan akımı ile korelasyon gösterir. Dinlenme anında yapılan injeksiyonlarda tetrofosminin 5. dakikadaki kalp tutulum yüzdesi MIBI' den biraz daha fazladır (% 1,8 / % 1,2). Dinlenme sonrası tetrofosminin kalp/karaciger aktivite oranı 5. 60. ve 180. dakikalarda MIBI' den daha yüksektir (41). Kan klirensi hızlıdır. Tutulum mekanizması MIBI' ye benzer ve miyosit mitokondrisinde birikir. Ortalama ilk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu % 54' tür (42). Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Hepatobiliyer sistemden atılımı hızlıdır. Stres görüntüleri enjeksiyondan 5-10 dk, istirahat görüntüleri 30 dk sonra alınır. Barsak ve böbreklerden eşit oranda

atılım gösterir. Stresten sonra aynı zamanlarda yapılan ölçümlerde her iki ajanın kalp/karaciger aktivite oranları hemen hemen aynı olarak bulunmuştur.

**Tc-99m Q3 ve Q12 (Tc-99m Furifosmin):** Tutulumu koroner kan akımı ile orantılıdır. İlk 5 dakikada enjekte edilen dozun %3' ü kalpten atılır. Tl-201 ile yapılan çalışmalarda, perfüzyon defektlerinin gösterilmesinde iki ajan arasında farklılık olmadığı ve Q3 ile alınan görüntülerin daha kaliteli olduğu bildirilmiştir. Q12 katyonik ve lipofilik bir ajandır, farmakokinetiği Tc-99m MIBI veya tetrafosmine benzer fakat hepatobilier ekskresyonu daha hızlıdır (43).

### **BATO bileşikleri**

**Tc-99m Teboroksim:** Boronik asit olarak bilinen nötral lipofilik kompleksin Teknesyum dioxime (BATO) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Biokinetiği Tl-201 ve sestamibiden farklıdır. Tutulum mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla beraber, pasif diffüzyon ve hücre membranına bağlandığı ileri sürülmektedir. Miyokarddaki yarılanma süresi 11-12 dakikadır. Normal kan akımı olan bölgelerden, iskemik bölgelere göre daha süratli atılır. Böylece iskemik-normal sayım oranı zaman içerisinde artar. Seri dinamik çalışmalarda redistribüsyon görülüyorsa infarktı, redistribüsyon hafif veya orta derecede ise canlılığı gösterir. Bazı araştırmalarda, teboroksimin MIBI' den farklı olarak ciddi hasar gören bölgelerde de tutulduğu gösterilmiştir. Buna göre, teboroksim sadece perfüzyon ajanı MIBI ise hem perfüzyon hem de canlılığı gösteren bir ajandır. Büyük oranda hepatobilier sistemden atılır. Son zamanlarda, klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanan bu komplekslerden Q3' ün miyokarddaki tutulum mekanizması henüz bilinmemektedir.

**Tc-99m NOET (N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamate):** Tc-99m NOET, Tl-201' a benzer kinetik ve görüntüleme özelliklerine sahiptir. Teknesyum ile bağlanan bir ajan olması nedeniyle daha yüksek dozlarda verilebilmesi önemli bir avantajıdır. Tc-99m nitrido (N-NOET) nötral lipofilik miyokardial görüntüleme ajandır. İlk geçiş ekstraksiyonu %89' dur, ancak kandan temizlenmesi çok yavaştır. Redistribüsyona uğradığı gözlenmiştir (44).

## **Miyokard perfüzyon sintigrafisinin endikasyonları (45)**

- Miyokard İnfarktüsü sonrası prognoz belirleme
- Kararsız anjinalı kişilerde iskemi araştırılması
- Anjinal semptomları olan veya seçilmiş asemptomatik kişilerde iskeminin varlığı veya şiddetinin araştırılması
- Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) planlanan hastalarda; girişim düşünülen lezyonun ciddi olmadığı kuşkusu varsa veya birkaç lezyon varlığında iskemiden sorumlu olana girişim düşünülüyorsa.
- Sol ventrikül disfonksiyonlu kişilerde girişimin yararlı olup olmayacağının araştırılması (canlı doku araştırılması)
- Kalp dışı cerrahi öncesi risk belirleme amacıyla seçilmiş hastalarda
- PTKA sonrası semptomlu hastalarda restenoz araştırılması
- Koroner bypass cerrahisi sonrası semptomlu hastalarda iskemi araştırılması
- Revaskülarizasyon sonrası asemptomatik bazı seçilmiş kişilerde (preop MI kuşkusu, istirahat EKG değişiklikleri nedeniyle egzersiz EKG yorum problemleri, postop LV disfonksiyonu) perfüzyon değerlendirilmesi
- İskemik ve dilate kardiyomiyopati ayrımı

## **Miyokart Perfüzyon Sintigrafi Görüntüleme Yöntemleri**

### **Planar Görüntüleme**

Planar görüntüleme koroner arter hastalığını değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaz. Sıklıkla atenüasyon artefaktlarını tespit etmek ve talyumun kalp/akciğer oranını ölçmek amacıyla SPECT görüntülemeye yardımcı olarak kullanılır.

### **SPECT**

Bu yöntemde gama kameranın bası hasta etrafında 180 veya 360 derece dönebilir. Gama kamera 180 derece görüntüleme yönteminde, 45 derece sol posterior oblik pozisyonda 32 veya 64 defa durarak kayıt alır. 360 derece yönteminde ise 64

veya 128 durus yaparak kayıtlar toplar. Kayıtların total zamanı 16-30 dakika arasında değişir ve bu sırada 10 milyonun üzerinde sayım toplanmış olur (48).

### **GATED SPECT (Miyokard perfüzyonunun ve fonksiyonunun birlikte görüntülenmesi)**

Gated SPECT' te standart SPECT çalışmasındaki gibi detektör kameralar hastanın uzun eksen etrafında dönerek belli derecede aralıklarla görüntüler alması ile oluşur. Kullanılan gama kameranın teknik özelliklerine göre görüntüler 180 veya 360 derecelik yörünge kullanılarak elde edilir. EKG ile senkronize çalışan bir bilgisayar yardımıyla, EKG' deki R-R aralığı istenen parametrelere göre değişik sayıda frame/siklusa ayrılıp, her zaman aralığında ayrı ayrı sayımların toplandığı miyokardın tomografik görüntülerinin kaydedilip tüm kalp siklusu boyunca elde edilen sayımlar üst üste toplanır. GATED miyokard perfüzyon sintigrafisi hem miyokardın perfüzyonu hem de miyokard fonksiyonu hakkında eşzamanlı bilgi verir. Aritmi nedeniyle R-R intervallerinin değişken olduğu durumlarda, volüm eğrilerinde distorsiyon meydana gelebilir. Görüntülerde ventrikül boşluğu, bölgesel duvar hareketleri ve kalınlaşması (hipokinezi, akinezi, diskinezi), diastol ve sistol sonu volümler ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SEF) değerlendirilir. Artefaktların ayırımında da GATED SPECT' in katkıları pek çok çalışmada gösterilmiştir (49). Son yıllarda Tl-201 ile de GATED görüntüleme yapılmaktadır. Ancak tercih edilen GATED sestamibi SPECT görüntülemesidir. SEF' in ölçümünde altın standart kabul edilen yöntemlerin, bazı geometrik kabullenmelere dayanması nedeni ile, üç boyutlu SPECT ölçümünden daha az güvenilir olabileceği vurgulanmıştır (50).

#### **2.7.5. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler**

**Egzersiz Stress Protokolü:** Nükleer tıp uygulamalarında kalbe stres yaratmak amacıyla koşu bandı, hızı ve eğimi artan dönen bir bant üzerinde yürüme ve koşma ile bisiklet ergometrisi, artan pedal direncine karşı yapılan egzersizle hedeflenmiş maksimum kalp hızına ulaşma amaçlanır. Egzersiz standart bir protokol içinde uygulanır. 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 blokörleri, beta

blokörler vb.) en az 24–48 saat önce kesilmelidir. Teste başlamadan önce radyofarmasötüğün uygulanabileceği IV yol açılmalıdır. Genellikle treadmill (yürüme bandı) veya bisiklet kullanılarak egzersiz testi yapılır. Egzersiz testi, olgu yaşına göre maksimum kalp hızının (220-yas) en az % 85' i olan hedef hıza ulaşılması veya semptomların ortaya çıkmasına göre uygulanır (46,47). Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-balke gibi farklı protokoller uygulanmaktadır.

### **Egzersiz stres testi için mutlak kontrendikasyonlar**

- 2-4 gün içinde yeni geçirilmiş MI
- 48 saat içinde yeni angina atağı, kararsız angina veya konjestif kalp yetmezliği
- Kontrolsüz sistemik hipertansiyon (sistolik > 220 mmHg, diyastolik > 120 mmHg)
- Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler
- Ciddi pulmoner hipertansiyon
- Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
- İleri derece atrioventriküler (AV) blok (pacemakersız)
- Akut miyokardit veya perikardit olması

### **Egzersiz stres testi için göreceli kontrendikasyonlar**

- Nörolojik ve ortopedik hastalık
- Ciddi mitral veya aort darlığı
- Ciddi obstruktif kardiyomyopati
- Ciddi pulmoner hastalık
- Akut sistemik hastalık bulunması
- Periferel vasküler hastalık
- Ciddi kondisyon bozukluğu
- Egzersiz protokolüne uyum sağlayamama gibi egzersiz protokolünü bozabilecek durumlar

### **Egzersiz testi sonlandırma endikasyonları**

- Hedef kalp hızına ulaşılması
- Göğüs ağrısı
- Hastanın isteği
- Dispne veya baygınlık hissi, senkop, göz kararması
- Ventriküler taşikardi
- Ataksi, kladikasyon
- Atrial taşikardi veya fibrilasyon
- İkinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi
- 3 mm' den fazla ST segment depresyonu
- 2 mm' den fazla STsegment elevasyonu
- Sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg düşme)
- Sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120' nin üzerinde olması

### **Farmakolojik stres protokolleri**

Egzersiz stres testi yapamayan hastalara farmakolojik stres testleri uygulanır. Bu amaçla vazodilatör (Adenozin, Dipridamol) veya pozitif inotropik-kronotropik adrenerjik ajanlar (Dobutamin) kullanılmaktadır. Test sırasında EKG ve kan basıncı izlenmelidir.

**Adenozin:** Endojen olarak üretilen tek stres ajanıdır. Dipiridamolünde hücre içi etkisini kontrol eden bir pürindir. A<sub>2</sub> reseptörüne bağlanarak hücre içi siklik AMP düzeyini artırır. Vazodilatasyona neden olur. 140 µg/kg/dk i.v. infüzyon dozunda koroner kan akımını bazal seviyenin 4 katından fazla artırır. Biyolojik yarı ömrünün çok kısa (2–10 sn) olması nedeniyle, infüzyonun kesilmesini takiben 1–2 dk içerisinde yan etkilerin hızlı kontrolü mümkündür. 2. veya 3. derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir.

**Dipridamol:** Adenezonin hücrel uptake' ini ve adenzin deaminazı inhibe ederek, interstiyel adenzin seviyesini artırır, yani dipiridamol adenzin üzerinden indirekt yolla etki eder. Etkinin indirekt olması nedeniyle etkinin başlangıcı, süresi ve bitişini adenzinden daha uzundur. Vazodilatasyon yaparak koroner kan akımını 2,5-6 kat artırmaktadır. 0,142 mg/kg/dk dozda (4 dk süreyle) veya oral yolla tek doz (400 mg) halinde verilebilmektedir. 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.

**Dobutamin:** Beta reseptör agonisti olan dobutamin adrenerjik reseptörler üzerinden etkileyerek, inotropik ve kronotropik etki oluşturur. Distal koroner arterlerde dilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır ve post stenotik perfüzyon basıncını azaltır. 10 µg/dk dozundan başlanarak yaşa uygun kalp hızına ulaşana kadar maksimum 40 µg/dk doza kadar yükselen dozlarda infüzyon şeklinde uygulanır. Astım veya KOAH' ı olanlarda farmakolojik streste dobutamin tercih edilmelidir.

#### **2.7.6. PET (Positron Emission Tomography)**

Pozitron yayan radyofarmasötikler kullanılan bu tekniğin, SPECT' ten en önemli farkı kullanılan radyofarmasötikler ve bunları algılayabilen dedektörlerin tasarımıdır. Kısa yarı ömürleri nedeniyle laboratuvarında siklotron bulunması, ayrıca egzersiz ve istirahat görüntülerinin süratle kaydedilmesi gerekmektedir. Bu nedenle miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi için PET ajanları pek kullanılmamaktadır. En fazla kullanımı olan PET ajanı miyokard canlılığının incelenmesinde kullanılan Flor-18 deoksiglikoz (F18-FDG) dur (45).

#### **PET' te kullanılan radyofarmasötikler**

PET' te pozitron yayan perfüzyon ve metabolizma radyofarmasötikleri kullanılmaktadır. Radyofarmasötiklerin çok kısa yarı ömürlü ve siklotron ürünü olmaları nedeniyle üretimin hastaneye çok yakın bir yerde hatta hastane içinde yapılma zorunluluğu, üretilen maddenin çok kısa zamanda bozunması ve PET cihazının pahalı olması tetkikin maliyetini arttırmaktadır.

### **PET' te kullanılan miyokart perfüzyon görüntüleme ajanları**

**Azot-13 (N-13) :** Koroner arter hastalığının tespitinde iyi bir miyokard perfüzyon ajanıdır. N-13 amonyak' ın yarı ömrü yaklaşık 10 dakikadır. Bu radyofarmasötiğin kullanımı için PET tarayıcıya çok yakın bir siklotron gerekir. Yarı ömrün kısalığı kısa sürede çok sayıda çalışma yapılmasını mümkün kılar (51-54).

**Oksijen-15 (O-15) Su:** 2 dakikalık yarı ömre sahiptir. O-15 su ile en düşük düzeyde hasta radyasyon maruziyeti ile multipl ardışık çalışma yapılabilir. O-15 su, çalışma alanında siklotron bulunmasını gerektirir. Miyokard perfüzyon görüntüleme rutin olarak kullanılmaz.

**Rubidyum 82 (Rb-82):** Rb-82 bir potasyum analogudur ve miyositler tarafından sodyum potasyum adenosin trifosfat (ATP) pompa mekanizması ile alınır (55). Rb-82' nin 75 saniyelik yarı ömrü vardır. Jeneratör ürünüdür.

### **PET' te kullanılan metabolizma görüntüleme ajanları**

**Flor-18 Florodeoksiglikoz (F-18 FDG):** Siklotron ürünü olan Flor-18' in yarı ömrü 109 dakikadır. İskemik miyokart dokusunda enerji ihtiyacı glikoz metabolizmasından sağlanır. Bu yüzden F-18 FDG iskemik dokuda tutulur. Açlık halinde iken uygulanan F-18 FDG iskemiye gösterirken, glikoz yüklenmesi sonrası verilen F-18 FDG viabiliteyi gösterir (56). Dinlenme halindeyken yapılan 185-370 MBq F-18 FDG enjeksiyonundan 15-20 dk sonra tomografik görüntü alınır. Genellikle N-13 ile perfüzyon, F-18 FDG ile glikoz metabolizması birlikte değerlendirilir. Üç olasılık vardır; ikisi de normal olabilir, perfüzyon ve metabolizma uyumsuz olabilir ki bu iskemiye gösterir ve üçüncü bir olasılıkla perfüzyon ve metabolizmanın ikisi de anormaldir ve infarktı işaret eder.

**Yağ Asitleri:** Miyokard hücresi açlık durumunda (plazma serbest yağ asit miktarı yüksek, insülin düzeyi düşük) enerji ihtiyacının % 60-80' ini uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonundan, geri kalanını da glikoz (aerobik) ve laktat metabolizmasından karşılar. Yemek sonrası veya glikoz yüklenmesi durumunda (serbest yağ asit düzeyi düşük, insülin düzeyi yüksek) enerjinin çoğu aerobik glikozdan gelir. Efor halinde iskelet kas hücresinde bol miktarda üretilen laktat enerji

kaynağı olarak kullanılır. Efor durumunda katekolamin seviyesi de yükseldiğinden plazma serbest yağ asit miktarı da artar. İskemi durumunda oksidasyon durur ve miyosit enerji ihtiyacını glikoz metabolizmasından sağlar. Bozulan yağ asit oksidasyonunun gösterilmesi iskemi ve miyokard hasarının tesbiti açısından önemli bir yöntemdir (57).

### **2.7.7. İnfarkt görüntüleme ajanları**

Teknesyum pirofosfat ve miyozin spesifik antikolarlar taze infarkt bölgesinde tutularak infarkt görüntülenmesini sağlar. İnfarktli bölgede en yoğun tutulum infarktüsün başlangıcından 48-72 saat sonra olup giderek azalır ve 7 günden sonra tutulum görülmez. İnfarktüs görüntülemesinin ülkemiz koşullarında pratik bir yarar sağlaması beklenmeyip, yöntem gelişmiş ülkelerde de rutin kullanıma girememiştir.

### **2.3. Trombositler**

Plateletler çekirdeksiz ve şekilsiz elemanlardır. Dolaşımdaki platelet sayısı ortalama 150000-400000 mm<sup>3</sup> tür. Dolaşımdaki plateletler farklı boyutta ve hemostatik potansiyeldedir (58). Plateletlerin başlıca görevleri; hemostaz tıkaçının oluşturulması, damar endotel bütünlüğünün korunması, koagülasyon reaksiyonlarında yer alma ve pıhtı retraksiyonu olarak tanımlanabilir. Plateletlerin hasarlı subendotel dokuda kollajene adhezyonu, platelet membranındaki kollajen reseptörleri (GpIa/IIa) aracılığı ile olur. Plateletler Von Willebrand Factor (VWF) ile hasar bölgesine yapışır (adhezyon). Aktive olan plateletler şekil değiştirir, küre şekline gelen plateletlerde hacim artar (59).

Plateletler aterotrombozun merkezi unsurları olup, en önemli patogenetik özellikleri hasarlı endotelde lökositler ile olan ilişkileridir. Plak destabilizasyonuna yol açarak aterosklerotik plağın hemoraji, emboli alanlarında lokalize olurlar. İnflamasyon lokal trombozu, tromboz ise inflamasyonun sürekliliğini sağlar (60).

Büyük hacimli plateletler daha reaktif kan elemanları olup, inflamatuvar olaylarda daha fazla rol alırlar. Büyük plateletlerin reaktivitesi ve daha fazla miktarda sekretuar granüllere sahip olduğu gösterilmiştir (61-63). Bu durumun klinik

yansıması olarak; diyabet, akut koroner sendrom, stroke, sepsis gibi inflamatuvar ve vasküler temelli hastalıklarda bir platelet hacim ölçümü değeri olan MPV değerin daha yüksek düzeylerde bulunması birçok çalışmada gösterilmiştir (64,65).

### **2.3.1. Ortalama Trombosit Hacmi**

MPV, plateletlerin büyüklüğünün bir ölçüsü olup platelet aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Hacimce büyük olan plateletler metabolik ve enzimsel olarak daha aktif özellikte olup daha yüksek protrombotik potansiyele sahiptirler (66). Artmış MPV düzeylerinin artmış platelet aktivasyonu, agregasyonu, tromboksan sentezi, beta-tromboglobulin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67).

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında değerlendirme yapılabilir (68). Normal MPV değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetik asit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL ( fentolitre) olarak ölçülmektedir (69). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (70).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. MPV periferik trombosit üretiminin arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (71). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda MPV, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda MPV ' nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (72). Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (73).

### MPV' nin Yükseldiği Durumlar

Akut koroner sendromlar  
Akut iskemik olaylar  
Kadınlar (Preeklamsi, HRT)  
Aterosklerotik hastalıklar  
Diyabet  
Hipertansiyon  
Hematolojik hastalıklar  
Hiperkolesterolemi  
İnfeksiyon (DİK, Sepsis)  
İnflamatuvar barsak hastalıkları

### MPV' nin Düştüğü Durumlar

Kemik iliği aplazisi  
Hipersplenizm  
Reaktif Trombositozis  
Kemoterapi sonrası  
Aplastik Anemi  
Romatizmal kalp hastalığı  
Akut poststreptokoksik glomerulonefrit  
Kronik böbrek yetersizliği  
Nefrotik sendrom

### **2.3.2. Koroner Kalp Hastalığı ve MPV**

Trombosit aktivasyon belirteci olan MPV aterotrombozis için yeni ortaya çıkan bir risk göstergesidir. Trombosit aktivitesinin artması glukoz tolerans bozukluğunda kardiyovasküler hastalık riskinin artışına katkıda bulunur (74). MPV değeri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca anjioplasti sonrası 4-8 haftalarda MPV değeri ile koroner arterin minimum luminal çapa inmesi arasında bir ilişkinin olduğu (75) tekrar Mİ geçirilmesi ile enfarktüs esnasında ölüm riski ile ilgili, yüksek MPV değerleri açısından doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (2, 76). Yüksek MPV değerinin diğer faktörlerden bağımsız bir Mİ risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (2). MPV, Mİ sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Mİ' dan 6 ay sonra MPV' nin artışı reinfarkt riskini artırır (77). Aynı zamanda KAH olanlarda daha yüksek MPV değeri akut Mİ gelişme riskini artırır, bu durum koroner lezyonların dağılımından bağımsızdır (78).

MPV infarkt alanından ve boyutundan bağımsızdır. Muscari ve ark. (79) MPV >8.4 fl olanlarda iskemik EKG değışikliğinde direkt ilişki bulmuştur. Pizzuli

ve 34 ark. (80) KAH olanlarda kontrol grubuna göre kararsız angina pektoriste kararlı angina pektorise göre daha yüksek MPV değerinin olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak kararsız angina pektoriste MPV yüksek olanlarda daha acil revaskularizasyon gerekmiştir. MPV, sendrom X ile de ilişkili bulunmuştur. MPV değeri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak artmış MPV AMI, MI sonrası mortalite artışı, koroner anjioplasti sonrası artmış restenoz ile ilişkilidir (81).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Çalışmanın Amacı**

Bu çalışmanın amacı platelet fonksiyonlarındaki bozulma ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki olup olmadığını, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçlarını karşılaştırarak araştırmaktır.

#### **Hasta Grubu**

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 2009-2012 yılları arasında kliniğimizde miyokard perfüzyon sintigrafisi incelemesi yapılan, hemogram değerleri olan 344 hasta alındı. 139 erkek, 205 kadın çalışma grubunu oluşturdu (ortalama yaş  $56,67 \pm 11,16$ ). Hastalara Tc-99m MIBI tek gün protokolü ile MPS uygulandı.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Ocak 2009 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı' na MPS çekilmesi amacıyla başvuran ve MPV değerine bakılan 344 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek çalışma kapsamına alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri ve muayene bulguları mevcuttu. Tüm hastaların efor öncesi dakikadaki nabız sayısı ve tansiyon değerleri ve efor sonrası tansiyon değerleri ölçülmüştü. Hastaların risk faktörleri, tansiyon değerleri sorgulanmak veya ölçülmek suretiyle kaydedilmişti. Başvuran hastaların tamamına miyokard perfüzyon SPECT görüntülemesi yapıldı.

#### **3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

Unstabil angina pectoris, kontrolsüz hipertansiyon (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 anriyal fibrilasyon, sık ventriküler ekstrasistoller olan hastalar vb gibi) ile işlem sırasında genel durumu bozulan (aritmi, hipertansiyon veya akut koroner sendrom nedeniyle) hastalar çalışma dışı bırakıldı. MPV' yi etkileyen; hematolojik hastalıklar, infeksiyon (DİK,

Sepsis), inflamatuvar barsak hastalıkları, kemik iliği aplazisi, hipersplenizm, reaktif trombozitozis, aplastik anemi, romatizmal kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği gibi hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.4. Hasta Hazırlanması**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara test öncesinde yapılacak işlemler ve işlemler esnasında yaşanabilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların bulguları hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi. Tıbbi olarak kontrendikasyonun olmadığı durumlarda, hastaların kullandığı ve miyokard egzersiz yanıtını etkileyebilecek, kalsiyum kanal blokörü, beta blokör ve uzun etkili nitratlar gibi ilaçlar, ilaçların yarı ömrü dikkate alınarak testten 2 gün önce kesildi. MPS öncesi hastaların en az 4 saat süreyle aç kalması sağlandı.

### **3.5. Radyofarmasötik Seçimi**

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

### **3.6. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme**

Çalışma grubu hastalarına tek gün stres-istirahat Tc-99m sestamibi EKG Gated MPS çekim protokolü uygulandı. Stres çalışması; egzersiz testi kontrendike olan 29 hastaya farmakolojik stres (dipiridamol veya adenozin infüzyonu) ile, 315 hastaya yürüme bandında Modifiye Bruce protokolüne göre fizyolojik stres uygulanarak gerçekleştirildi. Hedef kalp hızına ulaşılması veya egzersize devam etmeyi güçleştiren durumlarda strese son verildi. Hedef kalp hızı, '220-yaş' formülüne göre hesaplandı. Hastanın efor düzeyi ise (ulaşılan kalp hızı / hedef kalp hızı) x 100 formülüne göre yapıldı. Dipiridamol infüzyonu ve fizyolojik egzersiz süresince monitörden EKG, ritim, kan basıncı bulguları sürekli olarak takip edildi. Dipiridamol infüzyonu 0.56 mg/kg hızında 4 dakika süreyle iv olarak verildi. İnfüzyon bittikten 3-5 dakika sonra 296-370 MBq (8-10 mCi) Tc-99m sestamibi iv olarak verildi. Adenozin infüzyonu 0.84 mg/kg hızında 6 dakika süreyle iv olarak

verildi. İnfüzyon 4. dakikasında 296-370 MBq (8-10 mCi) Tc-99m sestamibi iv olarak verildi. Fizyolojik egzersizden 15-30 dakika sonra, farmakolojik stresden 30-60 dakika sonra hastalardan stres görüntüsü alınmaya başlandı. Stres görüntülemeden 1-3 saat sonra 814-925 MBq (22-25 mCi) Tc-99m sestamibi intravenöz olarak enjekte edildi ve enjeksiyondan 45-60 dakika sonra istirahat görüntüleme gerçekleştirildi. Görüntülemeler EKG ile senkronize edilerek, tek başlıklı gama kamerada (Siemens, E.CAM) gerçekleştirildi. GATED SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) görüntüleme; 64x64 görüntüleme matrisi ile gemel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak, 180 dairesel orbit ve 6 açılı örnekleme kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülerin işlenmesi Siemens e.soft computer sisteminde QGS (Kantitatif GATED SPECT) 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.

### **3.7. GATED Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi**

Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler, QGS paket programı (Cedar's Sinai, ENTEGRA View Workstation Version 2: Siemens Medical System) kullanılarak stres ve istirahat görüntülerinden elde edildi. Bu parametreler; postegzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (PEEF=SEF), stres end-sistolik volüm (SESV), stres end-diyastolik volümü (SEDV) içermektedir. 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.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10,0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Hastalar MPV değerleri ile sintigrafik bulguları normal, şüpheli iskemisi ve belirgin iskemisi olanlar olarak üç

gruba ayrıldı ve bu üç grup arasında GATED miyokard perfüzyon SPECT görüntülerinin analizinden elde edilen end sistolik ve diyastolik volümler, ejeksiyon fraksiyonu değerleri karşılaştırdı. İki grup arasında sayısal parametreler karşılaştırılırken normal dağılanlarda independent samples T test; normal dağılmayanlarda man whitney u testi; isimsel veriler karşılaştırılırken ise ki kare testi kullanıldı. İki den fazla grupta sayısal veri karşılaştırılırken One Way ANOVA testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Posthoc testlerden Tukey kullanıldı. Normal dağılan sayısal veriler ortalama +/- standart sapma; normal dağılmayanlar ise ortanca (min-maks); isimsel veriler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmada 205 (%59,6) kadın, 139 (%40,4) erkek olmak üzere toplam 344 hasta mevcuttu. 96 (%27,9) kişide tip 2 diyabetes mellitus (DM), 244 (%70,9) kişide hipertansiyon (HT), 139 (%40,4) kişide HL vardı. 79 (%23) hasta sigara kullanmaktaydı. 11 (%3,2) kişinin birinci derece akrabalarında KAH bulunmaktaydı. 49 (%14,2) kişide revaskülarizasyon öyküsü, 16 (%4,7) kişide geçirilmiş by-pass öyküsü, 28 (%8,1) kişide geçirilmiş myokard infarktüsü (Mİ) öyküsü bulunmaktaydı. (Tablo-1).

**Tablo-1: Çalışmada demografik özelliklerine göre hasta sayısı (yüzdesi)**

Demografik Özellikler (N=344)	Hasta Sayısı (Yüzdesi)
DM	96 (%27,9)
HT	244 (%70,9)
HL	139 (%40,4)
Sigara	79 (%23)
Aile Öyküsü	11 (%3,2)
Revaskülarizasyon Öyküsü	49 (%14,2)
By-pass Öyküsü	16 (%4,7)
Geçirilmiş Mİ Öyküsü	28 (%8,1)

Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 19 (%19,8)' u erkek, 77 (%80,2)' si kadındı. Sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 46 (%46,9)' sı erkek, 52 (%53,1)' si kadındı. Sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 74 (%49,3)' ü erkek, 76 (%50,7)' sı kadındı. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 22 (%22,9)' sinde, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 30 (%30,9)' unda, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 44 (%29,3)' ünde DM bulunmaktaydı. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 34 (%35,4)' ünde, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 41 (%41,8)' inde, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 64 (%42,7)' ünde HL bulunmaktaydı.

Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 59 (%61,5)' unda, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 70 (%71,4)' inde, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 115 (%76,7)' inde HT bulunmaktaydı. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 24 (%25,0)' ü, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 21 (%21,4)' i, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 34 (%22,7)' ü sigara içmekteydi. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 9 (%9,4)' unda, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 15 (%15,3)' inde, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 25 (%16,7)' inde revaskülarizasyon öyküsü bulunmaktaydı. Çalışmada sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 6 (%6,1)' sında, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 10 (%6,7)' unda By-pass öyküsü bulunmaktaydı. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların hiçbirinde By-pass öyküsü bulunmamaktaydı. Çalışmada sintigrafi sonucu normal olan hastaların 3 (%3,1)' ünde, sintigrafi sonucu şüpheli iskemik olan hastaların 11 (%11,2)' inde, sintigrafi sonucu belirgin iskemik olan hastaların 14 (%9,3)' ünde Mİ öyküsü bulunmaktaydı. Bu üç grup arasındaki değerler açısından karşılaştırma tablo-2' de özetlendi.

**Tablo-2:Hastaların demografik özellikleri ile sintigrafik bulgularının karşılaştırılması**

	Normal (N=96)	Şüpheli iskemik(N=98)	Belirgin iskemik(N=150)	<i>p</i> değeri
Erkek	19 (%19,8)	46 (%46,9)	74 (%49,3)	<0,001
Kadın	77 (%80,2)	52 (%53,1)	76 (%50,7)	
DM	22 (%22,9)	30 (%30,9)	44 (%29,3)	0,412
HL	34 (%35,4)	41 (%41,8)	64 (%42,7)	0,412
HT	59 (%61,5)	70 (%71,4)	115 (%76,7)	0,037
Sigara	24 (%25,0)	21 (%21,4)	34 (%22,7)	0,834
Revaskülarizasyon	9 (%9,4)	15 (%15,3)	25 (%16,7)	0,263
By-pass öyküsü	0 (%0)	6 (%6,1)	10 (%6,7)	0,038
Mİ öyküsü	3 (%3,1)	11 (%11,2)	14 (%9,3)	0,092

Hastalar sintigrafik sonuçlarına göre 96 (%27,9)' sı normal ve 248 (72,1)' i iskemik olarak raporlandı. Hastaların yaş ortalaması iskemik grupta  $58,33 \pm 11,24$ , normal grupta  $52,38 \pm 9,76$ ' idi. Hastaların MPV değerleri iskemik grupta  $8,08 \pm 1,27$ , normal grupta  $8,43 \pm 1,19$ ' idi. Hastaların egzersiz öncesi sistolik kan basıncı ortalaması iskemik grupta  $123 \pm 15,33$ , normal grupta  $118 \pm 15,89$ ' idi. Hastaların egzersiz öncesi diyastolik kan basıncı ortalaması iskemik grupta  $74,81 \pm 9,40$ , normal grupta  $72,29 \pm 9,11$ ' idi. Hastaların bazal kalp hızı ortalaması iskemik grupta  $83 \pm 15,89$ , normal grupta  $82,33 \pm 14,58$ ' idi. Hastaların SEF ortalaması iskemik grupta  $61,22 \pm 14,34$ , normal grupta  $69,81 \pm 12,01$ ' idi. Hastaların stres end sistolik volüme (SESV) ortalaması iskemik grupta  $33,08 \pm 24,92$ , normal grupta  $20,91 \pm 13,01$ ' idi. Hastaların stres end diastolik volume (SEDV) ortalaması iskemik grupta  $77,53 \pm 29,11$ , normal grupta  $64,28 \pm 17,25$ ' idi. Hastaların hemoglobin değerleri ortalaması iskemik grupta  $13,19 \pm 1,46$ , normal grupta  $13,37 \pm 1,53$ ' idi. Hastaların platelet değerleri ortalaması iskemik grupta  $257,76 \pm 63,59$ , normal grupta  $266,39 \pm 87,16$ ' idi. Hastaların RDW değerleri ortalaması iskemik grupta  $15,04 \pm 1,82$ , normal grupta  $14,58 \pm 1,46$ ' idi. Bu iki grup arasındaki değerler açısından karşılaştırma tablo-3' de özetlendi.

**Tablo-3: Normal ve iskemik grup arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırılması**

	Normal(N=96)	İskemi(N=248)	<i>p</i> değeri
MPV	$8,43 \pm 1,19$	$8,08 \pm 1,27$	0,018
Yaş	$52,38 \pm 9,76$	$58,33 \pm 11,24$	0,000
Sistolik KB	$118 \pm 15,89$	$123 \pm 15,33$	0,012
Diastolik KB	$72,29 \pm 9,11$	$74,81 \pm 9,40$	0,025
Bazal Kalp Hızı	$82,33 \pm 14,58$	$83 \pm 15,89$	0,466
SEF	$69,81 \pm 12,01$	$61,22 \pm 14,34$	0,000
SEDV	$64,28 \pm 17,25$	$77,53 \pm 29,11$	0,000
SESV	$20,91 \pm 13,01$	$33,08 \pm 24,92$	0,000
Hemoglobin	$13,37 \pm 1,53$	$13,19 \pm 1,46$	0,317
Platelet	$266,39 \pm 87,16$	$257,76 \pm 63,59$	0,312
RDW	$14,58 \pm 1,46$	$15,04 \pm 1,82$	0,026

Hastalar sintigrafik sonuçları normal, şüpheli iskemisi ve belirgin iskemisi olanlar olarak değerlendirildiğinde 96 (%27,9)' sı normal, 98 (%28,5)' i şüpheli iskemik, 150 (%43,6)' si belirgin iskemik olarak raporlandı. Hastaların yaş ortalaması normal grupta  $52,38 \pm 9,76$ , şüpheli iskemik grupta  $56,65 \pm 12,08$ , belirgin iskemik grupta  $59,44 \pm 10,55$ ' idi. MPV değerleri normal grupta  $8,43 \pm 1,19$ , şüpheli iskemik grupta  $8,10 \pm 1,34$ , belirgin iskemik grupta  $8,06 \pm 1,23$ ' idi. Hastaların egzersiz öncesi sistolik kan basıncı ortalaması normal grupta  $118,80 \pm 15,89$ , şüpheli iskemik grupta  $124,84 \pm 15,67$ , belirgin iskemik grupta  $122,63 \pm 15,10$ ' idi. Hastaların egzersiz öncesi diyastolik kan basıncı ortalaması normal grupta  $72,29 \pm 9,11$ , şüpheli iskemik grupta  $75,51 \pm 9,53$ , belirgin iskemik grupta  $74,36 \pm 9,32$ ' idi. Hastaların egzersiz sonrası sistolik kan basıncı ortalaması normal grupta  $152,81 \pm 23,07$ , şüpheli iskemik grupta  $157,60 \pm 22,80$ , belirgin iskemik grupta  $147,60 \pm 24,10$ ' idi. Hastaların egzersiz sonrası diyastolik kan basıncı ortalaması normal grupta  $79,27 \pm 4,86$ , şüpheli iskemik grupta  $81,32 \pm 7,68$ , belirgin iskemik grupta  $79,93 \pm 9,72$ ' idi. Hastaların bazal kalp hızı ortalaması normal grupta  $82,33 \pm 14,58$ , şüpheli iskemik grupta  $85,13 \pm 15,97$ , belirgin iskemik grupta  $82,76 \pm 15,82$ ' idi. Hastaların stres eejksiyon fraksiyonu ortalaması normal grupta  $69,81 \pm 12,01$ , şüpheli iskemik grupta  $62,52 \pm 15,68$ , belirgin iskemik grupta  $60,30 \pm 13,32$ ' idi. Hastaların stres end sistolik volüme (SESV) ortalaması normal grupta  $20,91 \pm 13,01$ , şüpheli iskemik grupta  $32,94 \pm 30,48$ , belirgin iskemik grupta  $33,18 \pm 20,25$ ' idi. Hastaların stres end diastolik volume (SEDV) ortalaması normal grupta  $64,28 \pm 17,25$ , şüpheli iskemik grupta  $77,92 \pm 33,48$ , belirgin iskemik grupta  $77,26 \pm 25,74$ ' idi. Hastaların hemoglobin değerleri ortalaması normal grupta  $13,37 \pm 1,53$ , şüpheli iskemik grupta  $13,26 \pm 1,56$ , belirgin iskemik grupta  $13,14 \pm 1,39$ ' idi. Hastaların platelet değerleri ortalaması normal grupta  $266,39 \pm 87,16$ , şüpheli iskemik grupta  $259,12 \pm 61,83$ , belirgin iskemik grupta  $256,87 \pm 64,90$ ' idi. Hastaların RDW değerleri ortalaması normal grupta  $14,58 \pm 1,46$ , şüpheli iskemik grupta  $14,88 \pm 1,28$ , belirgin iskemik grupta  $15,15 \pm 2,10$ ' idi. Bu üç grup arasındaki değerler açısından karşılaştırma tablo-4'de özetlendi.

**Tablo-4:Normal, şüpheli iskemik ve belirgin iskemik gruplar arasındaki sayısal parametrelerin karşılaştırılması**

	Normal (N=96)	Şüpheli iskemik (N=98)	Belirgin iskemik (N=150)	p değeri
Yaş	52,38± 9,76	56,65±12,08	59,44±10,55	P<0,001 p1=0,017 p2<0,001 p3=0,117
MPV	8,43±1,19	8,10±1,34	8,06±1,23	p=0,060
Egzersiz Öncesi SKB	118,80±15,89	124,84±15,67	122,63±15,10	p=0,023 p1=0,019 p2=0,142 p3=0,514
Egzersiz Öncesi DKB	72,29±9,11	75,51±9,53	74,36±9,32	p=0,052
Egzersiz Sonrası SKB	152,81±23,07	157,60±22,80	147,60±24,10	p=0,005 p1=0,331 p2=0,207 p3=0,003
Egzersiz Sonrası DKB	79,27±4,86	81,32±7,68	79,93±9,72	p=0,189
Bazal Kalp hızı	82,33±14,58	85,13±15,97	82,76±15,82	p=0,385
SEF	69,81±12,01	62,52±15,68	60,30±13,32	P<0,001 p1=0,002 p2=0,000 P3=0,527
SESV	20,91±13,01	32,94±30,48	33,18±20,25	p=0,001 p1=0,001 p2=0,000 p3=0,997
SEDV	64,28±17,25	77,92±33,48	77,26±25,74	P<0,001 p1=0,002 p2=0,001 p3=0,984
Hemogloblin	13,37±1,53	13,26±1,56	13,14±1,39	p=0,497
Platelet	266,39±87,16	259,12±61,83	256,87±64,90	p=0,583

P1=normal ile şüpheli iskemik grup; P2=normal ile belirgin iskemik grup; P3= şüpheli ile belirgin iskemik grup için p değerleridir.

Pearson korelasyon analizinde; MPV ile yaş, SEF, SESV, SEDV ve RDW arasında ilişki bulunamadı(Tablo-4).

**Tablo-4: MPV ile sayısal parametreler arasındaki pearson korelasyon analizi sonuçlar**

	MPV	
	<i>r</i>	<i>p</i>
SEF	0,024	0,819
SESV	-0,003	0,978
SEDV	0,050	0,636
Yaş	0,004	0,972
RDW	-0,005	0,960

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

## 5. TARTIŞMA

Plataletler, ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynayan hücrelerdir. Plataletlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlıdır. Daha büyük plataletlerin daha aktif olması nedeni ile platelet hacmi, platelet fonksiyonunun belirleyicilerinden biridir. MPV, tek başına platelet aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir. Büyük plateletler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerirler ve adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Literatürde; diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek MPV'nin koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (2).Türkiyedeki normal popülasyonun sahip olduğu MPV değerlerini bulmak amacıyla 326 katılımcı ile yapılan araştırmada bireylerin % 95' inde MPV değerleri 7,2 ile 11,7 fL arasında bulunmuş (82).

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda miyokard perfüzyon sintigrafisi incelemesi yapılan ve hemogram değerleri olan 344 hastanın sintigrafisi sonuçlarına göre normal, şüpheli ve belirgin iskemisi olanlar olarak hastalar üç gruba ayrıldı. Hastaların 96 (%27,9)' sı normal, 98 (%28,5)' i şüpheli iskemik, 150 (%43,6)' si belirgin iskemik olarak bulundu. Hastaların MPV değerleri normal grupta  $8,43 \pm 1,19$ , şüpheli iskemik grupta  $8,10 \pm 1,34$ , belirgin iskemik grupta  $8,06 \pm 1,23$  bulundu. Hastalar sintigrafik sonuçları ile MPV sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. ( $p=0,060$ )

Yang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada elektif Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) uygulanan 174 hasta işlem sonrası 6 ay içinde anjiyografi ile izlenmiş. Restenoz izlenen ve izlenmeyen her iki grupta MPV, trombosit sayımı, hematokrit, beyaz kan hücresi sayımı ve fibrinojen gibi hematolojik rutin parametreler karşılaştırılmış. MPV değeri restenoz olan grupta B grubuna göre önemli ölçüde yükselmiştir ( $8.75-8.04$ ,  $p 0.001$ ). İşlem öncesi yüksek MPV değerleri ile erken restenoz ilişkili bulunmuştur. Kalan hematolojik parametreler her iki grupta da farklı bulunmamıştır (83).

Aksu ve arkadaşlarının 540 hasta (350 erkek, 190 kadın, ortalama yaş:  $59.6 \pm 11.4$  yıl) ile yaptığı retrospektif bir çalışmada koroner arter hastalığı ve yaygınlığının MPV ile ilişkili olmadığı ortaya çıkmıştır. Grup 1, anlamlı koroner arter hastalığı olmayan; grup 2, tek damar hastalığı olan hastalar; grup 3, iki damar hastalığı olan hastalar; ve grup 4, üç damar hastalığı olan hastalardan oluşmuştur. MPV değerleri sırasıyla  $8.48 \pm 0.97$ ,  $8.51 \pm 1.16$ ,  $8.55 \pm 0.93$ ,  $8.58 \pm 0.94$  tür. ( $p = 0.86$ ). (84)

Jung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çok kesitli bilgisayarlı tomografi kullanılarak belirlenebilen koroner kalsiyum skoru ile MPV arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2116 kişi ile yapılan çalışmada MPV değeri kontrol grubuna göre koroner arter kalsifikasyonu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genel popülasyonda koroner arter kalsifikasyonu ile MPV arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (85).

Yapılan başka bir çalışmada, akut Mİ geçiren 59 DM' si olan hasta ve 88 DM' si olmayan hasta ile, Mİ geçirmemiş 50 DM' si olan hasta ve 100 DM' si olmayan hastanın MPV, platelet sayısı, platelet volüm değişiminin kıyaslanması yapılmıştır. DM' si olmayan hastalarda MPV ve platelet dağılım aralığı, Mİ geçirmiş veya geçirip ciddi kalp yetersizliği gelişmemiş olanlarla benzer bulunmuştur. DM' si olup da akut Mİ geçiren grup, Mİ geçirmeyen DM' lerle kıyaslandığında, MPV ve platelet dağılım aralığı anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Ciddi kardiyak yetersizlik gelişen vakalar, orta derecede yetersizliği olan ya da hiç kalp yetersizliği gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında MPV'nin artmış olduğu saptanmıştır. Artmış MPV platelet aktivitesindeki artışla veya fazla miktarda agregasyon yeteneği olan büyük plateletlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (86).

Diğer bir çalışmada, Mİ sonrasında MPV değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunan 97 erkek hasta, 18 ay boyunca izlenmiş. MPV, platelet sayımı ve platelet dağılım genişliği kullanılarak her hastaya ait platelet dağılım eğrileri çizilmiştir. 18 ay önceki Mİ sırasında çizilen eğrilere göre 5-12 fl hacim aralığında bulunan plateletlerde eksilmeler görülürken, 12 fl' nin üzerindeki plateletlerde anlamlı bir fark saptanmamış. Küçük plateletlerde görülen bu eksiklik ilk başvuruda daha belirgin, 1. ay sonunda daha az belirgin iken 1. yılda bu fark kaybolduğu gözlenmiştir. Küçük plateletlerin eksilmesi, infarktüsün nedeninden çok muhtemelen

sonucu olabileceği, akut koroner sendromda yüksek MPV'nin sebebinin, hızlı tüketilen plateletlere sekonder olarak, kemik iliğinden henüz olgunlaşmadan salınan büyük hacimli plateletlere bağlı olabileceği, ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli plateletlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesinin de MPV'deki artıştan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (87).

Kalay ve arkadaşlarının 394 hasta ile yaptığı çalışmada ateroskleroz progresyonu ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmış. Progresif ve non progressif olarak iki gruba ayrılan hastaların MPV değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (88).

Korkmaz ve arkadaşlarının kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen ancak en az bir kardiyak risk faktörü olan 259 hasta ile yaptığı çalışmada MPV ile koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki araştırılmış ve koroner kalsiyum skoru ile MPV'nin bağımsız lineer korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (89).

Murat ve arkadaşlarının MPV'nin akut koroner sendromlu hastalarda ateroskleroz şiddeti ile arasındaki ilişki araştırılmış. Akut koroner sendromlu 395 hasta çalışmaya dahil edilmiş. KAH şiddeti Gensini ve Syntax skorları ile değerlendirilmiş. Yüksek MPV düzeylerinin Gensini and Syntax puanları, hastalıklı damar sayısı ( $> \% 50$ ), kritik lezyon sayısı ( $> \% 50$  ve  $> \% 70$ ) ve kritik olmayan lezyonlar ile ilişkili bulunmuştur. MPV'nin akut koroner sendromlu hastalarda yaşla birlikte çok damarlı tutan koroner arter hastalığı için bağımsız prediktör olduğu bulunmuş (90).

Han ve arkadaşlarının 200 Tip 2 DM hastasında, inme veya KAH gelişimi ile MPV arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptığı çalışmada Tip 2 DM'i hastalarda MPV'nin yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve hemoglobin A1C'den bağımsız olarak KAH için bağımsız prediktör olduğunu bulunmuş (91).

Demirkol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak sendrom X hastalarında ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 236 hasta (76 kardiyak sendrom X olan, 78 koroner arter hastalığı olan ve 82 kontrol grubu hasta) çalışmaya alınmıştır. Kardiyak sendrom X ve koroner arter hastalığı olan hastalarda MPV kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (92).

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Primer perkütan koroner girişim uygulanan 912 ST yükselmeli miyokard infarktüs (STEMİ) hastası çalışmaya alınmış. MPV' nin STEMI hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve karmaşıklığı ile ilişkili olup olmadığını araştırılmış. En yüksek SYNTAX skorun MPV' si düşük ve orta olan gruplarla karşılaştırıldığında MPV' si yüksek olan grupta gözlenmiştir ( $p < .001$ ) (93).

Endler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mpv ye göre üçte birlik dilimlere ayırdıklarında mpv değeri  $>11,6$  ve önceden koroner arter hastalığı hikayesi olan kişilerde alt çeyreklige göre MI geçirme riskinin yaklaşık 3 kat arttığını bildirmişlerdir (2).

Tavil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metabolik sendromlu hastalarda ortalama trombosit hacmi ile koroner arter hastalığı ilişkisi araştırılmış. MPV ölçümleri yapılan metabolik sendromu olan 205 hasta ve metabolik sendromu olmayan 140 kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiş. MPV değerleri kontrol grubuna göre metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $10.19 + / - 1.49$  fl vs  $8.21 + / - 1.02$  fl,  $p < 0.001$ ). KAH şiddetine göre bu alt gruplar arasında MPV açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış. (94)

De Luca ve arkadaşlarının MPV değerleri ölçülen ve koroner anjiyografi yapılan 1411 hasta ile yaptığı bir çalışmada MPV ile koroner arter hastalığı arasında ilişkili bulunamamıştır ( $p=0.71$ ). MPV ve trombosit agregasyon arasında da ilişki saptanmamıştır (95).

Chu ve arkadaşları çeşitli çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizini yapmışlardır. Sonuçta artmış MPV' nin akut Mİ, Mİ sonrası mortalite ve koroner anjioplasti sonrası restenoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu verilere göre, MPV' nin kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda potansiyel olarak yararlı bir prognostik biomarker olduğunu göstermişlerdir (96).

Varol ve arkadaşları yaptığı çalışmada insüline dirençli obez olmayan, non-diyabetik koroner arter hastalarında, insülin duyarlı obez olmayan, non-diyabetik koroner arter hastalarına göre MPV' nin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir (97).

Tavil ve arkadaşları tip 2 diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı ile MPV' nin ilişkisini araştırdığı bir çalışmada, tip 2 diyabeti olan ve koroner anjiyografisinde koroner arter hastalığı (% 50 stenotik lezyonlar) olan 158 hasta ile tip 2 diyabeti olmayan ve koroner anjiyografisi normal olan kontrol grubu olarak 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak tip 2 diyabetik koroner kalp hastalığı olan hastalarda, diyabeti olmayan ve anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip kontrol grubuna göre anlamlı derecede MPV değerleri yüksek bulunmuştur (98).

MPV' nin genel olarak çalışmalarda koroner arter hastalığı ve predispozan faktörleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Nadiren ilişkili olmadığını bildiren yayınlarda vardır. Literatürde rastladığımız çalışmalarda koroner anjiyografi referans alınmıştır. Gated MPS ile MPV nin çalışıldığı bilgimize göre ilk çalışmadır. Çalışmamızda da MPV ile miyokart iskemisi ve dolayısıyla koroner arter hastalığı ilişkili bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olduğu öne sürülen MPV'nin gated myokard perfüzyon spect sintigrafisinden elde edilen parametrelerle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Okudan B, F. Özbek M. Günümüzden geleceğe nükleer kardioloji. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.2005: 12(3)/ 57-61
2. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br JHaematol. 2002;117:399-404.b
3. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J 2001; 22: 1561–1571.
4. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. J Intern Med. 2004;255(6):637-44.
5. Gök Hasan. Klinik Kardioloji. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, Tayf Ofset, 2. baskı, 2002: 1-13.
6. Coffey JL, Cristy M, Warner GG. Specific 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.
7. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;40-56.
8. Guyton AC Textbook of Medical Physiology, 7.basım. cilt 1, bölüm 25, Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı Sayfa:423-435.
9. Canty JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease, 8th edition. Philadelphia: Saunders 2008;1167-1194.
10. Berne RM, Levy MN: Cardiovascular Physiology. 6th ed. St. Louis, The CV Mosby Co, 1991; 27 69.
11. Shah PK, Falk E. Miyokard iskemisinin patogenezi. Dursun AN, çeviri ed. Crawford Kardioloji. İstanbul: AND Yayıncılık, 2003;221.
12. WHO. The World Health Report 2002. 2002. Geneva, WHO/ OMS.

13. Cabin HS, Clubb. Cardiac pathology and morphology relevant to cardiovascular imaging. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (Eds). Diagnostic Nuclear Medicine. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1988. p.206-23.
14. Selwyn AT Vaunwald E Harrison's principle of internal medicine, 14.baskı, volüm 1, part 8, section 4, sayfa:1365-1372.
15. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002
16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998;338:1650-1656.
17. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J. 1979;42: 294-303.
18. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-19.
19. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-76.
20. Harrison's principle of internal medicine, 16th – 1431.
21. Harrison's principle of internal medicine, 16th – 1432.
22. Antman EM. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. Braunwald's Heart Disease. 7th edition. Elsevier Saunders Company. 2005; 1167-1226.
23. Chaitman BR. Exercise Stress Testing. Braunwald's Heart Disease. 7th edition. Elsevier Saunders Company. 2005; 153-185.
24. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Harrison CE. Two Dimensional Echocardiography in the prediction of inhospital complications after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1984; 6: 1080-7.
25. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. Circulation 1995; 3: 663-70.

26. Roig E, Chomka EV, Castaner A, Campo A, Heras M, Rich S, Brundage BH, Exercise ultrafast computed tomography for the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 5: 1073-81.
27. Budoff MJ, Shokooh S, Shavelle RM, Kim HT, French WJ. Electron beam tomography and angiography: sex differences. *Am Heart J* 2002; 143:877-882.
28. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105:1791-1796.
29. John JM. Kalbin bilgisayarlı tomografisi. Dursun AN, çeviri ed. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002;578-580.
30. Fisher MR, Mc Namara MT, Higgins CB. Acute myocardial infarction: MR evaluation in 29 patients. *AJR* 1987;148: 247-51.
31. Zahi AF, Stephan GW, Gerard H, Thomas GF, Walentin F. Vasküler sistemin manyetik rezonans görüntülemesi. Dursun AN, çeviri ed. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002;617.
32. Escolar E, Weigold G, Fuisz A, Weissman NJ. New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease. *CMAJ* 2006;174:487-495.
33. Sones JR, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1992; 181: 620-626.
34. Beller GA: *Clinical Nuclear Cardiology*. First edition. WB Saunders Comp, Philadelphia, 1995.
35. Updated Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures: Part I. *Journal of Nuclear Cardiology* 2001;8:G3-G58.
36. Nükleer Kardiyak Görüntüleme: Terminoloji ve Görüntüleme Tekniği; Oktay Sarı 70-2007.
37. B. Gopal (2004) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Fifth Ed. Springer.
38. Gerson MC, McGoron A, Roszell N, Biniakiewicz D, Millard RW. Myocardial perfusion imaging, Radiopharmaceuticals and tracer kinetics. In: Gerson MC(Eds.). *Cardiac Nuclear Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1997:3-28.

39. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium-99m agents. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 173-181.
40. Okada R D, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99m Hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988; 77: 491-498.
41. Jain D, Wackers FJ, Mattera J, et al. Biokinetics of Tc-99m-tetrofosmin: Myocardial perfusion imaging agent: Implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34(8): 1254-1259.
42. Dahlberg ST, Gilmore MP, Flood M. Extraction and washout of Tc-99m tetrofosmin in the isolated rat heart. *J Nucl Med* 1994; 35: 47.
43. Rossetti C, Vanoli G, Paganelli G, Kwiatkowski M, Zito F, Colombo F, Bonino C, Carpinelli A, Casati R, Deutsch K, et al. Human biodistribution, dosimetry and clinical use of technetium(III)-99m-Q12. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1571-80.
44. Ghezzi C, Fagret D, Arvieux CC, Mathieu JP, Bontron R, Pasqualini R, et al. Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med*. 1995; 36: 1069-1077.
45. Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Hastalıklarında Nükleer Kardiyoloji Yöntemleri Uygulama Kılavuzu Ocak 2004 cilt:32 sayı:1
46. Akıncioğlu C, Atasever T, Cener B, Kaya GC, Kırac S, Unlu M. Nükleer kardiyoloji uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001; 10: 41-56.
47. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 855-897.
48. Cantez S. *Pratik Nükleer Tıp*. 1992; S:72-87.
49. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-955.
50. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 1995; 11: 2138-47.

51. Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation*. 1981; 63: 1259.
52. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al. Direct comparison of I3N ammonia and 15O estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation*. 1993; 87: 512-525.
53. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med*. 1993; 34: 83-91.
54. Nienaber CA, Ratib O, Gambhir SS, et al. A quantitative index of regional blood flow in canine myocardium derived noninvasively with N-13 ammonia and dynamic positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 260-269.
55. Gould KL. PET perfusion imaging and nuclear cardiology. *J Nucl Med*. 1991; 32: 579-606.
56. Luignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Gali L. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2 methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patient with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med*. 1992; 874-81.
57. Lerch RA et al. Localization of viable, ischemic myocardium by positron emission tomography with 11C-palmitate. *Circulation*; 64: 689-99, 1981.
58. Frojmovic MM, Milton JG. Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev*. 1982, 62: 185-261
59. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF et al., *Pathophysiology of Disease*, 3. Edition, 269-273, 2000.
60. *Klinik Hematoloji, İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları*, 1. Baskı, 348-350, 2003.
61. Bath P.M.W and Butterworth R.J Platelet Size: measurement, physiology and vascular disease, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 7, 157-161, 1996.

62. Einar S., Breimo, Bjarne Osterud , Studies of Biological Functions in blood cells from individuals with large platelets, November-December, Platelets, 14(7-8), 413-419, 2003.
63. Jackson S.R, Carter J.M. Platelet Volume: Laboratory Measurement and Clinical Application, Blood Reviews, Haemost. and Thromb, (7), 104-113, 1993).
64. Anita Jagroop, Dimtri P. Mikhalidis, Mean Platelet Volume In Patients with type 2 diabetes mellitus, Platelets, May/June, 16(3/4), 219-220, 2005.
65. Becchi C, Al malyan M., Fabbri L.P, Marsılı M, Boddı V., Boncinelli S., Mean Platelet Volume Trend In Sepsis: is it a useful parameter? Minerva Anestesiol, 72, 749-56, 2006. Symth D W, Martin J F, Michalis L, Bucknall C A, Jewitt D E, Influence of Platelet size before coronary anjioplasty on subsequent restenozis, Eur. J Clinic. Invest. , 23, 361-7, 1993.
66. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J 2001; 22: 1561–1571.
67. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets 2002; 13: 301-306.
68. Dow RB, The Clinical and laboratory utility of trombosıt volume parameters, Jnl. Medical Science, 15, 1-15, 1994.
69. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14>, Trombosıt sayısı ve indeksleri.
70. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosıt volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Platelets. 2000; 11: 379-387.
71. Senaran H, Ileri M, Altınbas A, et al. Thrombopoietin and mean trombosıt volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001; 24. 405-408.
72. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosıt volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Bloo d Press Res. 2002; 25(2): 103-108.

73. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-478.
74. Çoban E, Küçükdağ S, Başığit S Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets* 2007; 18: 591-4.
75. Symth D W, Martin J F, Michalis L, Bucknall C A, Jewitt D E, Influence of Platelet size before coronary anjioplasty on subsequent restenozis, *Eur. J Clinic. Invest.* , 23, 361-7, 1993.
76. Martin J F, Bath P. M. W, Burr M L. , Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction, *Lancet*, 338, 1409-11, 1991.
77. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosıt activation and  $\beta$  thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003; 58.
78. Damodar S, Ganesh KV, Murthy S. Mean platelet volume does not predict risk of myocardial infarction or coronary artery disease in Indian patients. *Platelets* 2008; 19: 80 1.
79. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in elderyl population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1079-1084.
80. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable compared to stable angina or noncardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998; 19: 8
81. S.G. Chu, R.C Becker , P.B Berger, D.L. Bhatt, J .W Eikelboom , B. Konkle, E:R Mohler, M.P Reilly and J.S Berger. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systemic review and meta-analysis *J Thoromb Haemost* 2010; 8. 148-56
82. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, Gunes C, Yildirim. ; Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study.HA. ; *Thromb Res.* 2011 Oct; 128(4): 358-60. doi: 10.1016/j.thromres.2011.05.007..

83. Alexander Yang, Luciano Pizzulli, Berndt Lu deritz Thrombosis Research 2006 117, 371—377
84. Tolga Aksu, Adnan Karan, Yesim Guray, Umit Guray, Burcu Demirkan, Sule Korkmaz PP-052 International Journal of Cardiology 140, Supplement 1 (2010) S1–S93
85. Jung DH, Lee HR, Lee YJ, Kim JK, Park BJ, Shim JY Platelets. 2011; 22(8): 567-71. doi: 10.3109/09537104.2011.580397.
86. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. Diabetes Res Clin Pract 1988; 5: 63-69
87. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289: 1576-1578
88. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, Cicek D, Oguzhan A, Ergin A, Kaya MG. ; Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. ; Angiology. 2012 Apr;63(3):213-7.
89. Korkmaz L, Korkmaz AA, Akyüz AR, Ağaç MT, Acar Z, Kırış A, Kul S, Erkuş ME, Celik S. ; Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study. ; Anadolu Kardiyol Derg. 2012 Feb;12(1):35-9. doi: 10.5152/akd.2012.007.
90. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, Elcik D, Ocak A, Vatankulu MA, Turfan M, Kasapkara HA, Akin F, Sahin M, Kaya MG.; Relation Between Mean Platelet Volume and Severity of Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. ; Angiology.
91. Han JY, Choi DH, Choi SW, Kim BB, Ki YJ, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Hong SP. ; Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus; Platelets.
92. Demirkol S, Balta S, Unlu M, Yuksel UC, Celik T, Arslan Z, Kucuk U, Yokusoglu M. ; Evaluation of the mean platelet volume in patients with cardiac syndrome X; Clinics (Sao Paulo). 2012 Sep; 67(9):1019-22.

93. Sahin DY, Gür M, Elbasan Z, Zdogru I, Uysal OK, Kivrak A, Gözübüyük G, Türkoglu C, Zkan B, Cayli M. ; Mean Platelet Volume and Extent and Complexity of Coronary Artery Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients With ST Elevation Myocardial Infarction ; *Angiology*.
94. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease.; *Thromb Res*. 2007; 120(2): 245-50.
95. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, Cassetti E, Giuliani L, Franchi E, Coppo L, Iorio S, Venegoni L, Rondano E, Dell'Era G, Rizzo C, Pergolini P, Monaco F, Bellomo G, Marino P. ; Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. ; *Atherosclerosis*. 2009 Sep; 206(1): 292-7.
96. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. ; Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan; 8(1): 148-56.
97. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A, Altinbas A. ; Mean platelet volume is associated with insulin resistance in non-obese, non-diabetic patients with coronary artery disease. ; *J Cardiol*. 2010 Sep; 56(2): 154-8.
98. Tavil Y, Sen N, Yazici H, Turfan M, Hizal F, Cengel A, Abaci A. ; Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. ; *Platelets*. 2010; 21(5): 368-72.

