

Radyonüklid Ventrikülografi Sırasında İntravenöz Dipiridamol ve İzometrik Egzersizin Koroner Arter Hastalığı Tanısındaki Değeri

Uz. Dr. Mefküre PLATIN, Y. Doç. Dr. Vedat SANSOY, Fzt. Burhan POLAT,
Prof. Dr. Deniz GÜZELSOY, Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Haseki, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda 11 normal, 36 KAH'lı olguda intravenöz (İV) Dipiridamol (Dp) sonrasında ve handgrip ile izometrik egzersiz (İHE) sırasında uygulanan radyonüklid ventrikülografinin (RVg) koroner arter hastalığı (KAH) tanısındaki değeri araştırıldı. Test öncesi, IV Dp sonrası ve ardından İHE sırasında RVg yapıldı. Normal olgularda Dp sonrasındaki ve İHE sırasında ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) artışları KAH'lı olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (% 6.6 ± 2.6 ya % 2.6 ± 4.0 $p < 0.001$ ve % 5.6 ± 1.9 a % -0.4 ± 4.3). EF'daki % 5 den düşük artış anormal cevap olarak kabul edildiğinde tek başına Dp'un duyarlılığı % 72, özgüllüğü % 73 bulundu. İHE, Dp ile birlikte uygulandığında duyarlılık % 83'e yükselirken özgüllükte değişme olmadı. KAH'lı olguların 5'inde (% 14) Dp'den sonra, 12'sinde (% 33) İHE sırasında yeni duvar hareket bozukluğu oluştu.

Sonuç olarak IV Dp ile birlikte yapılan İHE sırasındaki RVg'nin KAH tanısında değerli bir yöntem olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Radyonüklid ventrikülografi, dipiridamol, izometrik egzersiz

Koroner arter hastalığı (KAH) tanısında en sık kullanılan noninvazif test egzersiz elektrokardiyografisidir. Bu testin değeri miyokard perfüzyon sintigrafisi, radyonüklid ventrikülografi (RVg), iki boyutlu ekokardiyografi, veya doppler ekokardiyografi eklenmesiyle artırılabilir.

Ancak bazı hastalar artrit veya eklem hastalıkları, periferik damar hastalığı, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kondüsyonsuzluk, teste uyumsuzluk gibi nedenlerden dolayı egzersiz testini yapamamakta veya egzersizleri yetersiz olmaktadır. Bu nedenle egzersiz EKG'sinin yerini tutabilecek çeşitli

yöntemler aranmıştır. Bunlar arasında intravenöz (İV) olarak verilen dipiridamol (Dp) sonrasında yapılan miyokard talyum sintigrafisi ve ekokardiyografi miyokard iskemisini göstermek amacıyla egzersiz alternatif olarak kullanılan başlıca yöntemlerdir (1). Dp sonrası RVg de bu amaçla araştırılmıştır (2-4). Tek başına uygulandığında KAH tanısında sınırlı bir değere sahip olduğu bildirilen handgrip ile yapılan izometrik egzersizin (İHE) diğer stres yöntemleriyle birlikte uygulanmasının tanı değerini artırdığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (5-6).

Çalışmamız İV Dp ve İHE testinin birlikte uygulanmasının sol ventrikül fonksiyonlarında oluşturduğu değişimlerin KAH tanısındaki değerini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsüne göğüs ağrısı yakınması ile başvurup, üç ay içinde koroner angiografisi yapılmış 47 olgu alındı. Olguların 10'u kadın, 37'si erkekti. Yaş aralığı 32-65, yaş ortalaması 52.8 ± 8.2 idi.

Radyonüklid ventrikülografi: Tüm olgulara sabah açken yapıldı. Beta bloker kullanımının 48 saat önce, diğer ilaçların ise 12 saat önce kesilmesi sağlandı. İşlem olgular gama kamera altında sırt üstü yatar pozisyonda uygulandı. Eritrositler pirofosfat kullanılarak işaretlendi. Altı mg stannöz pirofosfat intravenöz verildikten 20 dakika sonra 20 mCi Tc-99m pertechnetate aynı yoldan verildi, 5 dakika süreyle kanda dengeye gelmesi beklendikten sonra bilgisayar kaydı başlatıldı.

Kayıt sırasında çok amaçlı paralel delikli kolimatör ve tek kristalli gama kamera kullanıldı. Görüntüleme 45° sol ön oblik anterior konumlarda yapıldı. Elde edilen bilgiler bilgisayar (Siemens Scintiview II) aracılığıyla disketlerde toplandı. Kayıtlar RVg konusunda deneyimli 2 kişi tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon

fraksiyonu (EF) ölçümü her iki ventrikülün en iyi ayrıldığı 45° sol ön oblik konumda bilgisayar aracılığıyla yarı otomatik program kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül anterobazal, anterolateral, septal, apikal, inferior ve posterolateral olarak 6 bölgeye ayrıldı ve her bölümün hareketi ayrı ayrı değerlendirildi.

Intravenöz Dp testi: Olgulara kg başına 0.56 mg Dp, 4 dakikada İV olarak verildi. Dakikada bir EKG kaydedildi, arter basıncı ölçüldü, gelişen yan etki ve yakımlar kaydedildi.

İHE testi: İşlemlere başlamadan önce olguların maksimal istemli kontraksiyon gücü (MİKG) saptandı. Bu amaçla grip dinamometre (Takei Kiki Kogyo, Japon) kullanıldı. Tüm olguların ayakta, dominant elle, kol nötral pozisyonunda, vücutla 30° açı yapacak şekilde yanda iken, handgripi olabildiğince sıkımları söylendi ve bu işlem kişiler birer dakika dinlendirilerek üç defa tekrarlandı, ortalama MİKG saptandı. Test sırasında olgulara MİKG'nün % 50'si esas alınarak 3 dakika boyunca aleti sıkımları bildirildi. Handgrip dirsek 90° fleksiyonda, ön kol pronasyonda, el bileği nötral pozisyonunda ve hasta sırt üstü yatarak yapıldı. Test sırasında olguların handgripi gevşetmemeleri ve rahat nefes alıp vermeleri sağlandı.

Koroner anjiyografi: Transfemoral yolla perkütan olarak Judkins tekniğiyle rutin pozisyonlarda yapıldı. Sol ana koroner arterde % 50, üç ana koroner arter ve bunların büyük dallarında % 70'den fazla darlık anlamlı kabul edildi.

Olgulara başlangıç RVg'si kaydedildikten sonra Dp perfüzyonu verildi, perfüzyonun bitiminden 1 dakika sonra RVg kayıtları iki konumda (sayıma bağlı olarak her pozisyonunda 2-3 dakika) tekrarlandı. Perfüzyondan 6-7 dakika sonra İHE testi yapıldı ve bu sırada bir kez daha RVg tekrarlandı. Test sırasında ritm monitörden izlendi ve dakikada bir EKG kaydedilerek arter basıncı ölçüldü. Kalp hızı ölçümleri EKG'den R-R aralıklarına göre yapıldı. Her iki test sonrası EF ve duvar hareketi değerlendirmeleri test tipi ve koroner anatomi bilinmeksizin yapıldı. Başlangıç, Dp sonrası ve İHE sırasında kaydedilen RVg'de yeni duvar hareket bozukluğu gelişen, EF'de % 5 den az artma olan olgu sayıları belirlenip, koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırılarak, gerçek ve yalancı pozitif, gerçek ve yalancı negatif olgular belirlendi. Formüllere göre duyarlılık, özgülük, (+) ve (-) prediktif değerler hesaplandı.

İstatistik değerlendirmelerde Student's t testi kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Koroner anjiyografi sonuçlarına göre 11 olgu normal grupta, 36 olgu da KAH'lı grupta yer aldı (Tablo 1). Normal olguların İHE sırasında uyguladıkları iş yükü ortalaması 16.2±6.2 kgW, KAH'lı olguların ise 19.1±3.9 kgW idi. Her iki grup arasında test sırasında uygulanan iş yükü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Olguların damar hastalığı sayıları

Lezyonlu damar sayısı	Olgu sayısı
Sol ana koroner	0
Üç damar	9
İki damar	13
Tek damar	14
Normal	11
Toplam	47

Tablo 2. İV dipiridamol ve dipiridamol+handgrip sonrası arter basıncı ve kalp hızı değişimleri

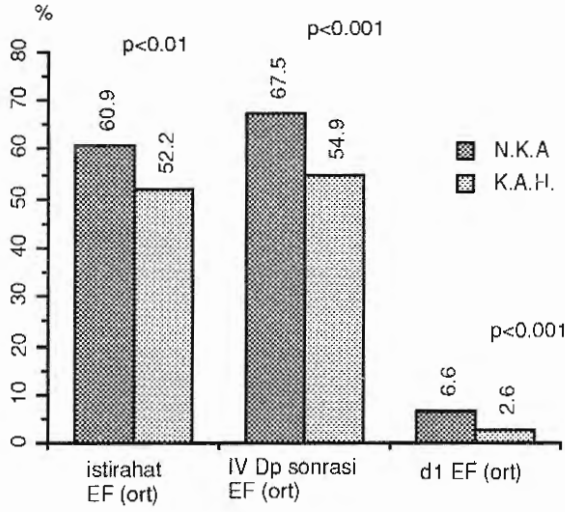
Tüm olgular	Dipiridamol	D + Handgrip
SAB	-7.1±11.8	28.8±17.6
KH	11.6±8	18.4±13.2
KAH'lı (36)		
SAB	-6.85±13.8	27.7±16.2
KH	11.4±7	19.2±13.4
Normal (11)		
SAB	-11.8±6	34±19.3
KH	12.7±10	20.1±15.8

Dp: dipiridamol, SAB: test sonu sistolik arter basıncı-başlangıç sistolik arter basıncı, KH: test sonu kalp hızı-başlangıç kalp hızı

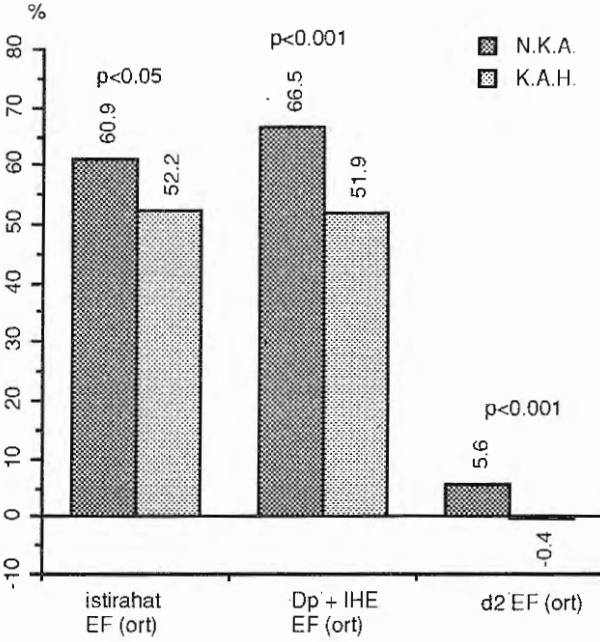
Olguların Dp ve Dp + İHE sonrası arter basıncı ve kalp hızı değişimleri Tablo 2 de görülmektedir. Normal ve KAH'lı olgularda İV Dp sonrası sistolik arter basıncındaki düşme, kalp hızındaki artış, Dp + İHE sonrası sistolik arter basıncında ve kalp hızındaki artış yönünden fark yoktu.

Çalışmaya alınan 11 normal olgunun istirahat EF'nu % 50-77 arasında, ortalama % 60.9±9.2, 36 KAH'lı olgunun ise % 28-75 arasında ortalama % 52.2±10.9 idi. Her iki grubun istirahat EF'ları arasındaki fark anlamlıydı (p<0.01).

IV Dp uygulamasından sonra normal olgularda EF % 47-77 arasında, ortalama % 67.5±8.3, KAH'lı olgularda % 20-80 arasında, ortalama % 54.9±11.7 bulundu. Her iki grubun Dp sonrası EF'ları arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (pp<0.001). Dp sonrası ve istirahat eF'ları arasındaki ortalama fark (dİEF) normallerde % 6.6±2.6, KAH'lılarda % 2.6±4.0 idi. Her iki grubun DİEF'ları arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 1). Dp'le kümülatif etki yaratacak şekilde uygulanan İHE testi sırasında normal olguların EF'ları ortalama % 66.5±8.5, KAH'lıların ise % 51.9±11.8 idi. Her iki grup arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 2).



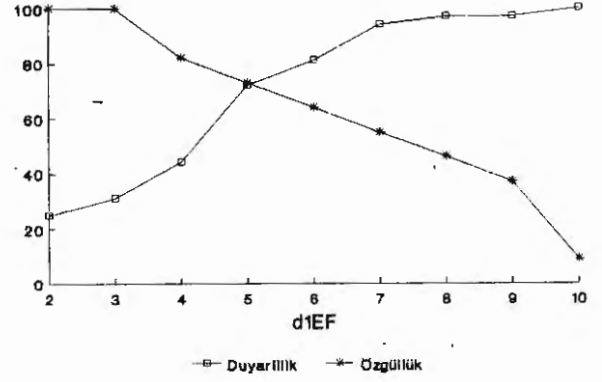
Şekil 1. Normal ve KAH'lı olgularda IV Dp sonrası EF değerlerinin karşılaştırılması. Dp: dipiridamol, EF: ejeksiyon fraksiyonu, d1 EF: Dp sonrası EF-istirahat EF



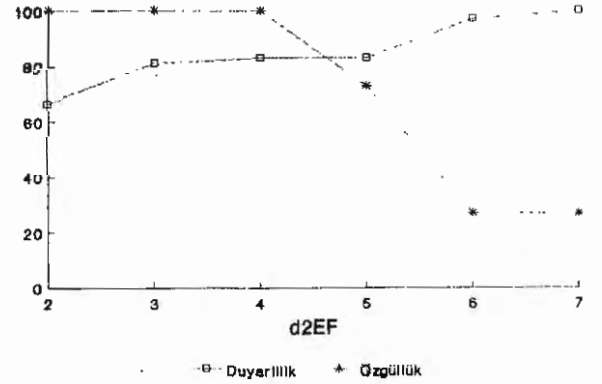
Şekil 2. Normal ve KAH'lı olgularda IV Dp sonrası İHE sırasındaki EF değerleri. Dp: dipiridamol, EF: ejeksiyon fraksiyonu, İHE: hand-grip ile izometrik egzersiz, d2 EF: (Dp+İHE sonrası EF-istirahat EF)

İHE sırasındaki ve istirahat EF'ları arasındaki fark (d2EF) normallerde $\% 5.6 \pm 1.9$, KAH'lılarda ise $\% 0.4 \pm 4.3$ idi. Her iki grubun d2EF'ları arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Şekil 2).

Çeşitli EF değişimi ölçütlerine göre Dp sonrası ve İHE sırasında elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri Şekil 3 ve Şekil 4 de gösterilmiştir. dEF >



Şekil 3. Çeşitli ejeksiyon fraksiyonu değişimi ölçütlerine göre dipiridamol sonrası elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri.



Şekil 4. Çeşitli ejeksiyon fraksiyonu değişimi ölçütlerine göre dipiridamol sonrası izometrik egzersiz sırasında elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri.

$\% 5$ normallik ölçütü olarak kabul edildiğinde, normal olguların 3'ünde Dp sonrası d1EF $< \% 5$, KAH'lı olguların 10'unda d1EF $> \% 5$ olarak bulundu. Buna göre Dp sonrasında yapılan RVg'nin KAH tanısı-duyarlılığı $\% 72$, özgüllüğü $\% 73$ olarak bulundu (Tablo 3).

İHE sırasında normal olguların 3'ünde d2EF $< \% 5$ saptanırken, KAH'lı olguların 6'sında KAH tanısındaki duyarlılığı $\% 83$, özgüllüğü $\% 73$ olarak bulundu (Tablo 3).

Normal olguların hiçbirinde Dp veya İHE sırasında yeni duvar hareket bozukluğu saptanmazken, Dp sonrası 5, İHE sırasında 12 KAH'lı olguda yeni duvar hareket bozukluğu görüldü. Yeni duvar hareket bozukluğu oluşmasının KAH tanısındaki duyarlılığı Dp sonrasında $\% 14$, Dp ve İHE sırasında $\% 33$, özgüllüğü ise her iki teste de $\% 100$ olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 3. İV Dp sonrası ve İV dp+İHE sırasında yapılan RVg'nin dEF < % 5 anormallik ölçütüne göre KAH tanısındaki değeri

	Dp	Dp + İHE
Duyarlılık	72	83
Özgüllük	73	73
(+) PD	90	91
(-) PD	44	43

Dp: dipiridamol, İHE: handgrip ile izometrik egzersiz, dEF: ejeksiyon fraksiyonu artışı, KAH: koroner arter hastalığı, PD: prediktif değer.

Tablo 4. Yeni duvar hareket bozukluğu oluşması ölçütüne göre Dp ve Dp+İHE testiyle yapılan RVg'nin KAH tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü

	Dp	Dp + İHE
NKA: n=11		
KAH: n=36		
Duyarlılık	14	33
Özgüllük	100	100

NKA: normal koroner arterli olgular, KAH: koroner arter hastalıklı olgular, Dp: dipiridamol, İHE: handgrip ile izometrik egzersiz.

Dp uygulaması sırasında normal olguların hiçbirinde göğüs ağrısı, iskemik EKG değişikliği veya aritmi olmadı. KAH'lı olguların 5'inde (% 13.9) göğüs ağrısı, 7'sinde (% 19.4) iskemik EKG değişikliği, 2'sinde (% 5.5) sık ventrikül erken atımları (VEA) gelişti. İHE sırasında normal olgularda yine ağrı, EKG değişikliği veya aritmi olmazken, KAH'lı olgulardaki göğüs ağrısı, iskemik EKG değişikliği veya sık VEA gelişimi oranlarında da değişim olmadı.

Dp sırasında kalp dışı yan etkilere % 9.6 oranında rastlandı. En sık baş ağrısı, yüzde kızarma ve başta ağırlık hissi gelişti.

TARTIŞMA

Semptomla sınırlı egzersiz testi sonunda yapılan RVg sol ventrikül EF ve bölgesel duvar hareketlerinde oluşan değişikliklerle KAH tanı ve değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir (7). Egzersiz dışında bu amaçla kullanılan diğer stress yöntemleri içinde İV Dp en çok tercih edileni olmuştur. Dp koroner arterlerde genişlemeye yol açarak normal damarlarla lezyonlu damarlar arasındaki kanlanma farkının artmasına ve lezyonlu damardaki kan akımını azaltmasına yol açmaktadır (8). Dp'un egzersize göre avantajları harekete bağlı artefaktlara yol açmaması, görüntü kalitesinin daha iyi

olması ve egzersiz yapamayan hastalarda da kullanılabilmesidir. RVg'ye göre daha sık kullanılan ekokardiyografinin ise hastaların % 15 kadarında kaliteli görüntü elde edilememesi, görüntü kalitesi ve yorumun yapan kişiye bağımlı olması gibi dezavantajları vardır.

Brown ve ark. (9) Dp infüzyonuna İHE eklenmesinin tek başına Dp'a göre koroner kan akımını % 68 arttırdığını bildirmişlerdir. Buna karşılık Rossen ve ark. (10) standart doz Dp ile İHE'nin (MİKG'nin % 33'ü düzeyinde) birlikte uygulanmasının böyle bir artmaya neden olmadığını, Brown ve ark. nın bulgusunun koroner kan akımı ölçümünde termodilüsyon yönteminin kullanılmasını bağılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak İHE koroner kan akımını artırma dışında kalp hızı ve kan basıncını yükselterek miyokard oksijen istemini arttırmakta, kalp hızındaki artış lezyonlu damarın distalindeki perfüzyonu azaltmakta, ayrıca adrenerjik tonüs artışı da koroner lezyonda daralmaya neden olmaktadır (11).

Sochor ve ark. (2) 0.56 mg/kg Dp ile 32 olguda EF'nun % 8'den az artması anormal cevap olarak kabul edildiğinde RVg'nin KAH tanısındaki duyarlılığını % 31, özgüllüğünü % 100 bulmuşlardır.

Indolfi ve ark. (3) 36 KAH'lı ve 25 normal olguda 0.75 mg/kg dozda verdikleri İV Dp sonrası yaptıkları RVg de normal olgularda EF'nun arttığını, KAH'lı olgularda EF'nun değişmediğini göstermişlerdir. EF'nunda % 5 den düşük artış anormal cevap olarak kabul edildiğinde testin KAH tanısındaki duyarlılığını % 75, özgüllüğünü % 76, yeni oluşan duvar hareket bozukluğunun ise duyarlılığını % 45, özgüllüğünü % 100 olarak bulmuşlardır.

Cates ve ark. (4) 21 KAH'lı ve 10 normal olguda, EF' da % 5'den düşük artış anormal kabul edildiğinde, 0.72 mg/kg dozda verilen Dp sonrası RVg'nin duyarlılığını % 72, özgüllüğünü % 67, % 4 ölçütüyle ise % 67 ve % 92 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada egzersiz RVg'nin aynı ölçütle duyarlılığı % 70, özgüllüğü % 89 bulunmuştur.

Çalışmamızda normal olgularda İV Dp'den sonra (% 6.6±2.6) ve İHE sırasında (% 5.6±1.9) saptanan EF artışları anlamlı bulundu (p<0.001), KAH'lı olgularda ise Dp sonrası EF artışı (% 2.6±4.0) anlamlı iken

5p<0.05), İHE sırasındaki EF değişimi (% 0.4±4.3) anlamlı değildi. Her iki grubun ortalama EF değişimleri arasındaki fark anlamlı idi (% 6.6±2.6 ya % 2.6±4.0, p<0.001 ve 5.6±1.9 a - 0.4±3, p<0.001). Dp ile EF artışının % 5'den daha düşük olması anormal cevap kabul edildiğinde duyarlılık % 75, özgüllük % 73, yeni duvar hareket bozukluğu oluşmasının ise duyarlılığı % 13, özgüllüğü % 100 bulundu. EF artışı ölçütüne göre bulgularımız Indolfi ve ark.nın (3) sonuçlarıyla uyumludur.

Yeni oluşan duvar hareket bozukluğu ölçütüne göre çalışmamızdaki duyarlılık değerinin düşük olmasının bu çalışmacıların kullandıkları Dp dozunun daha yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri Cates ve ark.nın (4) değerleri ile de oldukça uyumluydu. Tek başına Dp'un tanı değerinin düşük olmasında Dp'un oluşturduğu vazodilatasyonun afterload'u düşürerek miyokard iskemisinin oluşturduğu sol ventrikül disfonksiyonunu azaltmasının rolü olabileceği ileri sürülmüştür (3).

Handgrip kullanılarak yapılan izometrik egzersizin sol ventrikülde oluşturduğu fonksiyon bozuklukları da kontrast ventrikülografi, ekokardiyografi ve RVg ile değerlendirilmiş, çeşitli çalışmalarda KAH tanısındaki duyarlılığı % 17 ile % 65 arasında, özgüllüğü ise % 60-100 arasında bulunmuştur (12-14). Tek başına tanı değeri düşük olan bu testin, diğer stres yöntemleriyle birlikte uygulanmasının değerini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (15-16). Mandysova ve ark. (6) ekokardiyografide 8 dakikada verilen 0.75 mg/kg Dp perfüzyonu ile yeni duvar hareket bozukluğu oluşmasının duyarlılığın % 53, özgüllüğünü % 100 bulmuşlar, Dp den 4 dakika sonra uygulanan İHE'nin duyarlılığı % 78'e yükseltirken, özgüllüğü değiştirmedini göstermişlerdir.

Çalışmamızda IV Dp sonrası İHE sırasındaki ortalama EF artışı normallerde % 5.6±1.9, KAH'lı olgularda % -0.4±4.3 bulundu, her iki değer arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı (p<0.001). dEF < % 5 normallik sınırı olarak alındığında testin KAH tanısındaki duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 73 olarak bulundu. Yeni duvar hareket bozukluğu oluşması ölçütüne göre testin duyarlılığı % 33, özgüllüğü % 100 bulundu. Yeni duvar hareket bozukluğu sadece EF'si % 5 den az artabilen hastalarda geliştiğinden, bu iki para-

metrenin birlikte alınması tanı değerini etkilemedi. Dp ve İHE'ni RVg sırasında uygulayan çalışma bulunmadığından literatürle kıyaslama yapılamadı, ancak aynı stres yöntemlerini ekokardiyografi sırasında uygulayan Mandysova ve ark. nın (6) yeni duvar hareket bozukluğu oluşmasının duyarlılığını çalışmamıza göre yüksek (dp ile % 53, İHE ile % 78) bulmalarının nedenini uyguladıkları Dp dozunun fazlalığı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak RVg sırasında IV Dp ve İHE testinin birlikte uygulanmasının KAH tanısında değerli, kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntem olduğu ve özellikle egzersiz yapamayan hastalarda alternatif bir yöntem olarak kullanılabilirliği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Stratmann HG, Kennedy HL: Evaluation of coronary artery disease in the patient unable to exercise: alternatives to exercise stress testing. Am Heart J 117:1344, 1989
2. Sochor R, Pachinger O, Ogris E, Probst P, Kaindl F: Radionuclide imaging after coronary vasodilation: myocardial scintigraphy with thallium 201 and radionuclide angiography after administration of dipyridamole. Eur Heart J 5:500, 1984
3. Indolfi C, Betocchi S, Piscione F, Perrone-Filardi P, Salvatore M, Chiariello M: Assessment of left ventricular function using radionuclide angiography after dipyridamole infusion. Chest 96:1026, 1989
4. Cates CU, Kronenberg MW, Collins HW, Sandler MP: Dipyridamole Radionuclide Ventriculography: a test with high specificity for severe coronary artery disease. JACC 13:841, 1989
5. Picano E, LaHanzi F, Masini M, Distanto A, L'Abbate A: Does the combination with handgrip increase the sensitivity of dipyridamole echocardiography test? Clin Cardiol 10:37, 1987
6. Mandysova E, Niederle P, Malkova A, et al: Usefulness of dipyridamole-handgrip echocardiography test for detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 67:883, 1991
7. Gibbons RJ: Rest and exercise radionuclide angiography for diagnosis in chronic ischemic heart disease. Circulation 84(Suppl I):37, 1991
8. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR: Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. Circulation 64:333, 1981
9. Brown BG, Josephson MA, Peterson RD, et al: Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 48:1077, 1981
10. Rossen JD, Simonetti I, Marcus ML, Winniford MD: Coronary dilation with standard dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. Circulation 79:566, 1989

11. Brown BG, Lee AB, Bolson EL, Dodge HT: Reflex constriction of significant coronary stenoses as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation* 70:18, 1984

12. Bodenheimer MM, Banka VS, fooshee CM, Gillespie JA, Helfant RH: Detection of coronary heart disease using radionuclide determined regional ejection fraction at rest and during handgrip exercise: correlation with coronary angiography. *Circulation* 58:640, 1978

13. Mitamura H, Ogawa S, Hori S, Yamazaki H, Handa S, Nakamura Y: Two-dimensional echocardiographic analysis of wall motion abnormalities during hand-grip exercise in patients with coronary arter disease. *Am J Cardiol* 48:711, 1981

14. Norhcote RC, Cooke MBD: How useful are the cold pressor test and sustained isometric handgrip exercise with radionuclide ventriculography in the evaluation of patients with coronary artery disease? *Br Heart J* 57:319, 1987

15. Giles R, Marx P, commerford P, Zaret B, Berger H: Rapid sequential changes in left ventricular function during cold pressor and isometric handgrip: relationship to blood pressure and mechanistic implications. *Am J Cardiol* 49:1002, 1982

16. Eren İ, Sansoy V, Platin M, Berkyürek A, Güzelsoy D, Demiroğlu C: Radyonüklid ventrikülografi sırasında birlikte uygulanan soğuk uyarı ve izometrik egzersizin koroner arter hastalığı tanısındaki değeri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:350, 1991