

Koroner Arter Hastalığı Tanısında Treadmill Egzersizine Kıyasla Dipiridamol Ekokardiyografisi

Doç. Dr. Ali ERGİN, Y. Doç. Dr. Emrullah BAŞAR, Dr. Namık Kemal ERYOL, Dr. Ahmet SAKALLI, Dr. Abdullah DELİCEO, Prof. Dr. Servet ÇETİN, Prof. Dr. A. Hulusi KÖKER

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Bazı olgularda, koroner arter hastalığı (KAH) tanısı koymada ve testin uygulanmasında problemler vardır. Son zamanlarda dipiridamol ekokardiyografi (DE), KAH tanısında egzersiz gerektirmeksizin, tarama testi olarak kullanılmaya başlamıştır. Angina pectorisi ve KAH şüphesi olan 61 olguda DE ve treadmill efor testinin sensitivite ve spesifitelerini karşılaştırdık. On dakika içinde 0.9 mg/kg dipiridamol intravenöz infüzyon olarak verildi. DE testi tek damar hastası olan 28 olgunun 18'inde (% 64), çok damar hastası olan 24 olgunun 18'inde (% 75) patolojik bulundu.

KAH tanısında DE % 69, treadmill testi ise % 64 sensitiviteye ulaşıyordu. KAH için her iki testin de spesifitesi % 100 bulundu. DE'de duvar hareket bozukluğunun saptanması velveya infüzyon esnasında EKG'de ST çökmesinin saptanması halinde test pozitif kabul edildiği takdirde, dipiridamol testinin sensitivitesi % 80'e yükseliyordu. Her iki test esnasında da önemli bir komplikasyon görülmüdü.

Sonuç olarak DE, KAH tanısında özellikle egzersiz testi uygulanamayan veya egzersiz testinin güvenilirliğinin azaldığı olgularda başvurulabilecek, egzersiz testine alternatif bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Dipiridamol ekokardiyografisi, koroner arter hastalığı

Stres ekokardiyografi, koroner arter hastalığının noninvaziv tanısında son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (1-3). "Atrial pacing", "handgrip", "cold pressor" gibi statik testler, bisiklet gibi dinamik testler veya kalp yükünü ve kontraktilesini artıran farmakolojik stresler bu amaçla kullanılmaktadır (1). Stresin ortaya çıkardığı iskeminin, ekokardiyografik

olarak izlenebilen, bölgesel ventrikül duvar hareket bozukluğuna sebep olacağı esasına dayanan bu teknik, sadece dinamik efor testi yapılamayan olgularda değil, tüm koroner arter hastalarında güvenilir bir tanı aracı olarak kabul görmektedir (4).

Antiplatelet ajan olarak yaygın şekilde kullanılan dipiridamol, son yıllarda thallium 201 ile miyokard perfüzyon sintigrafisi esnasında ve stres ekokardiyografide kullanım alanı bulmuştur. Bu amaçla yüksek dozlarda (intravenöz veya tablet) verilen dipiridamol, koroner arter hastalığının mevcudiyeti halinde miyokardiyal kan akımında redistribüsyona neden olarak, iskemik alanların daha az kanlanmasına neden olur (5). Bu çalışmada treadmill efor testi ile dipiridamol ekokardiyografinin (DE) koroner arter hastalığı tanısındaki önemleri karşılaştırıldı.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 6 kadın, 55 erkek toplam 61 olgu (yaş ortalaması 54±12) alındı. Hasta grubu 52 kişi olup bunların 16'sında geçirilmiş miyokard infarktüsü (>3 ay) mevcuttu. Onbeş olguda unstable, 38 olguda stable karakterde ve, geri kalan 8 olguda ise atipik karakterde prekordiyal ağrı yakınması vardı. Tüm olgular uzun etkili nitrat, kalsiyum antagonisti veya beta bloker kullanıyordu. Koroner anjiyografileri normal bulunan 9 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Olguların hepsine selektif koroner anjiyografi yapıldı. Üç ana dalın birinde veya büyük bir daldaki % 70'den daha fazla darlık bulunması önemli olarak kabul edildi.

Altmış olguya Bruce protokolüne göre treadmill egzersiz testi yapıldı. Bir olgu kalça kırığı nedeniyle efor testi yapılamadığı için dobutamin stres testi (6) yapıldı. Dobutamin stres testi negatif bulunan bu hasta, koroner anjiyografisi de normal bulunduğu için, kontrol grubuna alındı. Ekojenitesi uygun olmayan hastalarla, sol ventrikül anevrizması olanlar ve ek olarak kapak hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Alındığı tarih: 15 Aralık, revizyon 3 Mart 1994
Yazışma adresi: Doç. Dr. Ali Ergin, Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Dipiridamol testi: Olguların kullanmakta olduğu tüm ilaçlar (nitratlar dışında) 3 gün önceden kesildi. Test günü hiçbir ilaç verilmedi. Hastalar monitorize edildikten sonra 12 derivasyon elektrokardiyografileri çekildi. Bazal kan basıncı, kalp hızı ve ekokardiyografik değerlendirmeden sonra 0.6 mg/kg dozda dipiridamol* (persantil ampul 2 ml, 10 mg) 4 dakika süre içinde intravenöz olarak verildi. Eğer test negatif ise; 4 dakikalık aradan sonra 0.3 mg/kg dozda 2 dakika süre ile infüzyona devam edildi. Toplam maksimum doz 0.9 mg/kg 10 dakika içinde verildi (2). Kan basıncı ölçümü, 12 derivasyon EKG çekimi ve ekokardiyografik inceleme infüzyonun 2., 4. dakikaları ve infüzyon sonlandırıldıktan sonra tekrarlandı. Parasternal kısa ve uzun aks ile apikal iki ve dört boşluk kesitlerde sol ventrikül duvarı altı segmente ayrılarak incelendi (anterior, anteroseptal, apikal, lateral, posterior ve inferior) (7).

Bu segmentlerin biri veya daha fazlasında test öncesi normal olan duvar hareketinin bozulması veya test öncesi mevcut olan duvar hareket bozukluğunun şiddetinin artması veya yaygınlaşması halinde test pozitif kabul edildi. Testi pozitif olarak değerlendirilen ve/veya EKG'de ST çökmesi olan hastalara, dipiridamol infüzyonu durdurularak, testi negatif olan hastalara ise infüzyon tamamlandıktan sonra 250 mg aminofilin intravenöz olarak 2-3 dakika içinde verildi (2,7). İstatistiki değerlendirme Ki-kare testi uygulanarak yapıldı.

BULGULAR

Normal koroner artere sahip 9 olgunun hiçbirinde DE incelemede sol ventrikül duvar hareket bozukluğu gelişmedi. Bir damar hastalığı olan 28 olgunun % 64'ünde, 2 damar hastalığı olan 12 olgunun % 50'sinde ve 3 damar hastalığı olan 12 olgunun % 100'ünde duvar hareket bozukluğu gelişti. Üç damar hastalarında duvar hareket bozukluğu 1 ve 2 damar hastalarından anlamlı şekilde daha sık görüldü ($p < 0.01$, Tablo 1).

Anginal şikayetleri unstable karakterde olan 15 hastanın tamamında, stable karakterde olan 38 hastanın 21'inde (% 55) duvar hareket bozukluğu görülürken, atipik göğüs ağrısı olan 8 olgunun hiçbirinde duvar hareket bozukluğu gelişmedi (Tablo 2).

Elliiki koroner arter hastasının sadece 26'sında (% 50) hem efor testi, hem de DE inceleme patolojik bulundu. Her iki test 10 kişide (% 19) yalancı negatif bulundu. Altı hastada efor testi gerçek pozitif

Tablo 1. Hasta damar sayısı ile dipiridamol ekokardiyografisi ilişkisi

Koroner anjiyografi	Dipiridamol ekokardiyografisi	
	Normal	Patolojik
1 damar (n:28)	10	18 (% 64)
2 damar (n:12)	6	6 (% 50)
3 damar (n:12)	--	12 (% 100)
Normal koroner (n:9)	9	--

Tablo 2. Angina tipi ile duvar hareket bozukluğu ilişkisi

Angina şekli	Dipiridamol ekokardiyografisi			
	Patolojik		Normal	
	Gerçek	Yalancı	Gerçek	Yalancı
Unstable (n:15)	15 (% 100)	--	--	--
Stable (n:38)	21 (% 55)	--	1	16 (% 42)
Atipik (n:8)	--	--	8 (% 100)	--

DE: dipiridamol ekokardiyografisi, LV: sol ventrikül.

Tablo 3. Efor testi ve dipiridamol ekokardiyografisinde (DE) gerçek ve yalancı sonuçların dağılımı

Efor testi	Dipiridamol ekokardiyografisi			
	Patolojik		Normal	
	Gerçek	Yalancı	Gerçek	Yalancı
Gerçek (+)	26	--	--	6
Gerçek (-)	--	--	9	--
Yalancı (+)	--	--	--	--
Yalancı (-)	10	--	--	10

bulunduğu halde, DE yalancı negatif bulundu. Diğer taraftan efor testi yalancı negatif bulunan 10 hastada DE gerçek pozitif olarak bulundu (Tablo 3).

Bir damar hastalığı olan 28 olgunun 12'sinde dipiridamol infüzyonu esnasında EKG'de iskemi bulguları gelişti. Bu 28 hastanın 19'unda EKG bulguları yanı sıra prekordiyal ağrı oluştu. Hem iki damar hastası olan 12 olgunun 10'unda, hem de üç damar hastası olan 12 olgunun 10'unda test esnasında prekordiyal ağrı ve EKG'de iskemi bulguları gelişti. Toplam 6 olguda iskemi bulguları geliştiği halde

* Dipiridamol ampul (persantin amp) teminindeki katkıları nedeniyle Eczacıbaşı İlaç A.Ş.'ye teşekkür ederiz.

Tablo 4. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ile dipiridamol infüzyonu sırasında prekordiyal ağrı ve EKG'de iskemi gelişme sıklığının ilişkisi

		Koroner Anotomisi				
		Normal	1 damar	2 damar	3 damar	Toplam
İskemi (n:61)	Var	--	12 (% 42)	10 (% 83)	10 (% 83)	32 (% 62)
	Yok	9 (% 100)	16 (% 68)	2 (% 17)	2 (% 17)	20 (% 38)*
Ağrı (n:61)	Var	--	18 (% 64)	10 (% 83)	10 (% 83)	38 (% 73)
	Yok	9 (% 100)	10 (% 36)	2 (% 17)	2 (% 17)	14 (% 27)*

*: Normal olgular hariç.

Tablo 5. Ekokardiyografik ve EKG bulguları birlikte değerlendirildiğinde dipiridamol testinin hassasiyeti

		Koroner Arter Hastalığı				
		Normal	1 damar	2 damar	3 damar	Toplam
DE'de patoloji ve/veya EKG'de iskemi gelişmesi	Var	--	20 (% 71)	10 (% 83)	12 (% 100)	42 (% 80)
	Yok	9 (% 100)	8 (% 29)	2 (% 17)	0	10 (% 20)

DE: dipiridamol ekokardiyografisi.

göğüs ağrısı oluşmadı, buna karşılık 8 olguda ağrı olduğu halde iskemi bulguları gelişmedi. Koroner arter hastalığı olan 10 vakada (8'i bir damar, 2'si üç damar hastası) ne göğüs ağrısı ne de EKG'de iskemi görülmedi. Üç damar hastalığı olduğu halde iskemi gelişmeyen 2 olgunun birisinde kronik inferior miyokard infarktüsü, diğerinde ise istirahat EKG'sinde V2-V6 arasında 0.5-1.0 mm ST çökmesi vardı. Normal koroner artere sahip hiçbir olguda iskemi ve/veya göğüs ağrısı görülmedi. İki ve üç damar hastalarında ağrı ve iskemi görülme sıklığı, bir damar hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4).

Olguların hemen hepsinde, duvar hareket bozukluğu gözlenen segmentle, stenoze koroner arterin beslediği kabul edilen miyokardiyal bölge aynı bulundu. Bu bulgularla, DE'de duvar hareket bozukluğunun gelişmesi koroner arter hastalığını % 69 sensitivite ve % 100 spesifite ile göstermektedir. Dipiridamol EKG'nin sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla % 64 ve % 100 olarak bulundu. Bu iki patolojik bulgu birlikte değerlendirildiğinde (duvar hareket bozukluğu ve/veya EKG'de iskemi gelişmesi) dipiridamol testinin sensitivitesinin % 80'e yük-

seldiği saptandı (Tablo 5). Oniki olguda infüzyon esnasında başağrısı şikayeti oldu. Altı hastada ise seyrek ventriküler erken vurular gözlemlendi.

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitesinin azaltılabilmesi için bu hastaların tanınması ilk atılacak adımdır. Kişilerdeki koroner arter hastalığı istirahat halinde iken bile aşikar olabileceği gibi, provakatif testlere de sıklıkla ihtiyaç duyulur (2). Egzersiz elektrokardiyografinin sensitivite ve spesifitesinin sınırlı olması yanında, pekçok hastada; dal bloku, geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner arter bypass ameliyatı, mitral kapak prolapsusu, sol ventrikül hipertrofisi, istirahat EKG'sinde non spesifik repolarizasyon anormallikleri, bazı ilaçların kullanılması (digital vs.) gibi durumlarda ve kadınlarda güvenilirliği daha da azalır (8,9). Ayrıca, pekçok koroner arter hastası, kalp dışı nedenlerle yeterli efor yapamamaktadır (10). Bu sebeple, iskeminin diğer bulguları olan bölgesel duvar hareket bozukluklarının görüntülenmesi koroner arter hastalığı tanısında önem kazanmaya başlamıştır (7,10-12).

Dipiridamol, adenozin deaminazı inhibe ederek veya adenozin'in hücrel "uptake"ini bloke ederek interstisyel adenozin düzeyini yükseltir (11,13). Adenozin insanlarda önemli koroner dilatasyonuna neden olur (14). Miyokardiyal iskemiye indüklemek için genellikle intravenöz dipiridamol kullanılır. Bu ilacın kandaki konsantrasyonunun hızla yükselmesi hemen hemen maksimal koroner arteriolar dilatasyonuna yol açar. Bunun sonucu, damarları normal olan bölgelerdeki kan akımı artarken, koroner arter stenozu olan bölgeler daha az kan almaya başlar "coronary steal". Dipiridamol'un bu etkileri teofilin tarafından antagonize edilir.

Bu nedenle, bu test teofilin kullanmakta olanlarda yapılamaz. Ayrıca, bronşial astması olanlarda nöbeti provoke edebileceği için kontrendikedir (10). Unstable angina pectoriste de, egzersiz testinde olduğu gibi, dipiridamol testi yine kontrendikedir (10). Olgularımızın 15'ine unstable angina tanısı konulmuştu. Ancak hiçbirisinde son 48 saat içinde prekordiyal ağrı olmamıştı. Bu olguların tamamında DE testi patolojik bulundu.

Sağlıklı kişilerde dipiridamol infüzyonuna cevap, koroner arter hastalığı olanlardan belirgin şekilde farklıdır. Normal kişilerde periferik vazodilatasyon ve artan sempatik aktivasyon sonucu sol ventrikül fonksiyonlarında olumlu değişimler olurken, koroner arter hastalarında 20-25 dakika devam eden belirgin sol ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu olur (15). İlacın antiagregan olarak rutin dozlarda (3x75 mg/gün) kullanılması halinde bu tür etkileri yoktur (5).

Çalışmamızdaki bulgular DE'nin koroner arter hastalığı tanısında kullanılabilirliği görüşünü desteklemektedir (7,10,16). Olgularımızda dipiridamol infüzyonu esnasında duvar hareket bozukluğu gözlenen segmentleri besleyen koroner arterlerde, anjiyografik olarak önemli stenoz saptandı. Bu sonuç, DE'nin hasta damarın saptanmasındaki önemini göstermekte olup, DE'nin elektrokardiyografiye üstünlüğü olarak kabul edilebilir. DE, efor testi ve dipiridamol EKG'nin sensitivite sırasıyla % 69, % 64 ve % 64 olarak bulundu. Üç damar hastalarının hepsinde (12 hasta) DE patolojik bulunduğu halde, bunların 4'ünde egzersiz testi normal bulundu.

Olguların hiçbirisinde yalancı pozitif sonuç bulunmadı (spesifite % 100). Ancak, anormal bölgesel duvar hareket bozukluğuna yol açabilen kardiyomiyopati, sol dal bloku ve postoperatif durumlarda testin spesifitesi azalabilir (7). Çalışmamızda dipiridamol EKG'nin sensitivitesi Pamir ve ark. (17) ve diğer çalışmalardan yüksek bulundu (13). Bunun nedeni, olgularımızda darlık oranının >% 70 olması durumunda anlamlı kabul edilmesi ve daha kısa aralıklarla 12 derivasyon EKG kaydı yapılmasından kaynaklanabilir. Hastalarımızda ejeksiyon fraksiyonunda değişim olup olmadığını araştırmadık. Klein ve ark.'da (15), sonuçlarımıza benzer şekilde, hasta damar sayısı arttıkça DE'nin sensitivite ve pozitif prediktif değerinin arttığını, ayrıca, üç damar hastalarında test esnasında ejeksiyon fraksiyonundaki azalmanın daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Kronik miyokard infarktüsü olan 16 hastanın 4'ünde DE normal bulundu (bu hastaların efor testlerinde de patoloji saptanmamıştı). Öte yandan bu 16 hastanın 8'inde efor testi normal bulundu. Miyokard infarktüsüne maruz kalan bölgelerde doku harabiyeti nedeniyle adenozin salınımının azaldığı, bunun sonucunda, kronik infarktüslü olgularda dipiridamol ile iskeminin ortaya çıkarılamayabileceği ileri sürülmüştür (17).

Dipiridamol EKG'de ST çökmesi olan olguların % 92'sinde aynı anda göğüs ağrısı da başladı. Villanueva ve ark. (18) sonuçlarına benzer şekilde, dipiridamol infüzyonu esnasında kalp hızı artışı, ST çökmesi olan hastalarda, ST çökmesi olmayanlardan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Bu bulgu, ST çökmesinin oluşmasında miyokardiyal oksijen ihtiyacının artmasının da rolü olabileceğini akla getirmektedir (18). DE koroner arter cerrahisi sonrası erken dönemde greft açıklığının saptanmasında (19), akut miyokard infarktüsünde infarkt alanının genişliğinin belirlenmesinde ve erken ve geç dönemde oluşabilecek kardiyak olaylar hakkında da önemli bilgiler sağlamaktadır (20).

Sonuç olarak, hernekadar duvar hareketlerindeki değişimlerin saptanması iyi bir deneyim gerektiriyorsa da, DE koroner arter hastalığı tanısında egzersiz testine alternatif bir test olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Child JS:** Use of echocardiography for patient management in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 84(Suppl. 1):66, 1991
2. **Bolognese L, Sarossa G, Bongo AS, Rossi L, et al:** Dipyridamole echocardiography test. A new tool for detecting jeopardized myocardium after thrombolytic therapy. *Circulation* 84:1100, 1991
3. **Marwick T, D'hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, et al:** Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: Combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 22:159, 1993
4. **Armstrong WF:** Stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *Circulation* 84(Suppl. 1):43, 1991
5. **Barbour MF, Garber CE, Agarwal KC, Malhotra R, et al:** Effect of dipyridamole therapy on myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris receiving concurrent anti ischemic therapy. *Am J Cardiol* 69:449, 1992
6. **Canella IC:** Dobutamine stress test to diagnose the presence and severity of coronary artery lesions in angina. *Eur Heart J* 12:1198, 1991
7. **Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, et al:** Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol* 67:1213, 1991
8. **Ahnve S, Savvides M, Abouantoun S, Atwood JE, et al:** Can myocardial ischemia be recognized by the exercise electrocardiogram in coronary disease patients with abnormal resting Q waves. *Am Heart J* 111:909, 1986
9. **Melin JA, Wijns W, Vanbutsele R:** Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 71:535, 1985
10. **Levinson JR, Guiney TE, Boucher CA:** Functional test for myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 42:119, 1991
11. **Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, et al:** Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 18:485, 1991
12. **Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, Tortorici M, et al:** Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 83(Suppl. 3):27, 1991
13. **Chambers CE, Brown KA:** Dipyridamole-induced ST segment depression during Thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: Angiographic and hemodynamic determinants. *J Am Coll Cardiol* 12:37, 1988
14. **Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, et al:** Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 82:1595, 1990
15. **Klein HO, Ninio R, Eliyahu S, Bakst A, et al:** Effects of dipyridamole test on left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 69:482, 1992
16. **Picano E, Sevari S, Michelassi C, Lattanzi F, et al:** Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 80:450, 1989
17. **Pamir G, Çağlar N, Oral D, Akyol T, et al:** Evaluation of coronary arterial disease by oral dipyridamole stress testing using 12-lead electrocardiography. *Int J Cardiol* 29:311, 1990
18. **Villanueva FS, Smith WH, Watson DD, Beller GA:** ST segment depression during dipyridamole infusion, and its clinical, scintigraphic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 69:445, 1992
19. **Bongo AS, Bolognese L, Sarasso G, Cernigliaro C, et al:** Early assessment of coronary artery bypass graft patency by high dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 67:133, 1991
20. **Bolognese L, Sarasso G, Bongo AS, Aralda D, et al:** Stress testing in the period after infarction. *Circulation* 83 (Suppl. 3):32, 1991