

İskemi modifiye albümin miyokart perfüzyon sintigrafisi sonuçlarının ayırıcı tanısında faydalı olabilir mi?

Can ischemia-modified albumin help in differentiating myocardial perfusion scintigraphy results?

Dr. Hüseyin Ede, Dr. Barış Yaylak,[#] Dr. Süleyman Akkaya,[#] Dr. Seyhan Karaçavuş,^{*}

Dr. Ayşe Yeşim Göçmen,[†] Dr. Ali Rıza Erbay

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat

[#]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır

^{*}Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat

[†]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat

ÖZET

Amaç: Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) önemli koroner lezyonları tespit etmek için sıklıkla kullanılan tanı aracıdır. Ancak kuşku, yanlış negatif ve pozitif sonuçlar verebilir. Miyokart perfüzyon sintigrafisi sonuçlarının değerlendirilmesinde iskemi modifiye albüminin (İMA) rolü ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. Bu yazıda, MPS sonuçlarının değerlendirilmesinde serum İMA'nın rolünü incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Miyokart perfüzyon sintigrafisi ile teknesyum (99mTc) sestamibi ve transtorasik ekokardiyografi uygulanan ardışık 62 hasta ileriye dönük olarak alındı. Koroner iskemisi oluşturmak için modifiye Bruce protokolü ile egzersiz treadmill testi (ETT) yapıldı. Miyokart perfüzyon sintigrafisi sırasında, serum İMA için egzersiz öncesi, egzersizin en yüksek düzeyinde ve ETT sonrası altıncı saatte kan örnekleri alındı. Hastalar MPS sonuçlarına göre üç grupta sınıflandırıldı (normal, kuşku ve iskemi).

Bulgular: Altmış iki hasta (23 normal, 20 kuşku, 19 iskemili) dahil edildi. Gruplar arasında egzersiz öncesi ve en yüksek düzeyinde İMA değerleri benzerdi ($p=0.706$ ve 0.904). Normal ve kuşku grubun egzersiz sonrası İMA değerleri benzerken ($p=0.733$), iskemi grubununki hem normal gruptan ($p<0.001$) hem de kuşku grubtan yüksekti ($p<0.001$). Δ İMA (post-egzersiz ile pik-egzersiz İMA farkı) belirgin biçimde hem normal ($p<0.001$) hem de kuşku grubtan yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Serum İMA MPS'li olgularda iskemi olması durumunda anlamlı biçimde arttığı bulunmuştur. Normal ve kuşku MPS'si olan kişiler test sırasında benzer değişime sahiptirler. Bu, kuşku sonuçların yanlış pozitif sonuçlardan ayırımında kullanılabilir.

ABSTRACT

Objective: Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is a diagnostic tool commonly used to detect significant coronary lesion. However equivocal, false negative or positive results can be yielded. Controversial findings regarding the role of ischemia-modified albumin (IMA) in MPS evaluation persist. The aim of the present study was to examine the role of serum IMA in the assessment of MPS results.

Methods: MPS using technetium (99mTc) sestamibi and transthoracic echocardiography was performed on 62 consecutive subjects prospectively enrolled. Exercise treadmill test (ETT) with modified Bruce protocol was used to induce coronary ischemia. During MPS performance, blood samples for serum IMA were obtained at 3 times: at pre-exercise, at the peak of ETT, and 6 hours after ETT. Patients were classified into 3 groups according to MPS results (normal, equivocal, and ischemia).

Results: Sixty-two patients (23 normal, 20 equivocal, 19 with ischemia) were included. Pre- and peak-exercise IMA values were similar among the groups ($p=0.706$ and 0.904). Post-exercise IMA values of the normal and equivocal groups were similar ($p=0.733$), while that of the ischemia group was significantly higher than the values of either the normal ($p<0.001$) or equivocal groups ($p<0.001$). Δ IMA (the difference between post-exercise and peak-exercise IMA) of the ischemia group was significantly higher than that of either the normal ($p<0.001$) or equivocal groups ($p<0.001$).

Conclusion: Serum IMA was found to be significantly increased in cases of ischemia on MPS. Subjects with normal and equivocal MPS had a similar pattern during the test. IMA may be used in differentiation of equivocal results from false positive results.

Geliş tarihi: 26.09.2015 Kabul tarihi: 15.01.2016

Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Ede, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adnan Menderes Bulvarı, No: 44, 66200 Yozgat.

Tel: +90 354 - 212 70 60 e-posta: huseyinede@yahoo.com

© 2016 Türk Kardiyoloji Derneği



Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) koroner arter hastalığı (KAH) tanısı için sıklıkla kullanılan bir tanı aracı olup tek fotonlu emisyon tomografisi (SPECT) yöntemi ile yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tek fotonlu emisyon tomografisi MPS, koroner arterlerde %50'den fazla darlık yapan lezyonları tespit etmede %86 duyarlılığa ve %74 özgüllüğe sahiptir.^[1] Ancak çok damar hastalığı veya sol ana koroner hastalığı gibi klinik durumlarda, dengeli ve homojen koroner iskemisi nedeniyle yanlış negatif sonuç verebilir.^[2,3] Ayrıca işlem sırasında hastanın hareket etmesi, atenüasyon defektleri veya teknik analiz uygulamalarının doğru uygulanmaması nedeniyle yanlış pozitif veya kuşkulu sonuçlar oluşabilir ve bu durum testin özgüllüğünü azaltabilir. Sonuçta bu gibi sonuçlar, kesin tanı için daha ileri invaziv veya non-invaziv tanı testlerinin uygulanmasını gerektirir. Bu nedenlerden ötürü, normal koroner perfüzyonunu, kuşkulu veya sınırdaki değişiklikleri olan miyokart perfüzyondan ayırt edebilen biyobelirteçlerin araştırılması faydalı ve ilgi çekici olacaktır.

Bu açıdan, metal iyonlara karşı N-terminal bölgesinde azalmış bağlanma kapasitesi olan iskemi modifiye albümin (İMA) faydalı bir biyobelirteç olabilir. İskeminin de dahil olduğu endojen stres durumları, iskemiyle ilişkili hipoksi ve asidoza, reaktif oksijen radikalleri oluşumuna ve hücre zarı fonksiyonu bozukluğuna yol açar; bu durum albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesini azaltarak serum albüminin İMA'ya dönüşmesine neden olur.^[4] Bu dönüşüm iskemiye takip eden dakikalar içinde gerçekleşir. Oluşan İMA 6 ile 12 saat içerisinde normal albümine geri dönüşür. İskemi modifiye albüminin KAH tanısında kullanılan invaziv olmayan testlerin değerlendirilmesindeki rolü ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur.^[4,5]

Bu çalışmada, MPS'de belirsiz perfüzyon sonucu olan hastaların değerlendirilmesinde ve iskemik perfüzyon sonucu olan hastaların normal perfüzyonu sonucu olanlardan ayırımının yapılmasında serum İMA'nın rolü değerlendirildi.

YÖNTEMLER

Bu ileriye dönük çalışmada, 18 ile 65 yaş arasında KAH varlığı araştırılan 62 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara teknesyum-99m-sestamibi (99mTc MIBI) ile SPECT MPS ve transto-

rasik ekokardiyografi uygulandı. Çalışma Ocak 2014 ile Ekim 2014 arasında gerçekleştirildi. Aşağıda belirtilen dışlanma kriterlerine sahip hastalar çalışma dışında bırakıldı: daha önce KAH tanısı konmuş olanlar, akut koroner sendrom, periferik arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği (Cr >1.4 mg/dl), ileri karaciğer hastalığı, inme, kanser, aktif enfeksiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, semptomlu konjestif kalp yetersizliği veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50 ve altında olanlar ile doğumsal kalp hastalığı bulunanlar, koroner baypas öyküsü olanlar veya elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulgularına göre daha önce miyokart enfarktüsü geçirmiş olanlar.

Kısaltmalar:

EAA	Eğri altındaki alan
EST	Egzersiz stres testi
GA	Güven aralığı
İMA	İskemi modifiye albümin
KAG	Koroner anjiyograf
KAH	Koroner arter hastalığı
KBTA	Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MPS	Miyokart perfüzyon sintigrafisi
SPECT	Tek fotonlu emisyon tomografisi
SRS	Toplam istirahat skoru
SSS	Toplam stres skoru
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
VKİ	Vücut kitle indeksi

Hastalarda yaş, cinsiyet, boy, kilo ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı sorgulanıp kaydedildi. Kardiyovasküler risk faktörlerinin tanımlanmasında şu kriterler kullanıldı: Ailede KAH öyküsü (birinci derece yakınlarında erkeklerde 55 yaş altı, kadınlarda 65 yaş altı KAH varlığı), sigara içme (aktif içici veya son iki yıl içinde sigara içme), hipertansiyon (son üç kan basıncı ölçümü >140 mmHg veya son altı ay içinde antihipertansif tedavi alma), hiperlipidemi (aktif kolesterol düşürücü ilaç kullanımı). Tüm hastaların yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), toplam kolesterol, trigliserit (TG), kreatinin, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve açlık kan şekeri değerleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı: normal (VKİ 18.5–24.9 kg/m²), fazla kilolu (VKİ 25.0–29.9 kg/m²), obez sınıf I (VKİ 30.0–34.9 kg/m²), obez sınıf II (VKİ 35.0–39.9 kg/m²) veya obez sınıf III (VKİ 40 kg/m² ve daha fazlası). Her hastanın aydınlatılmış onamı ve çalışma için çalışmanın gerçekleştirildiği kurumun etik kurulundan onay alındı. Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak çalışma gerçekleştirildi.

Ekokardiyografik ölçümler MPS işlemi öncesi, hasta verilerini bilmeyen bir kardiyolog tarafından 2.5 MHz transdüser ile elde edildi (Presound alpha 7, IPF

1701 Model, 2009; Hitachi Aloka Medical, Ltd. Tokyo, Japan). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak LVEF, sol atriyum çapı ile mitral anulus sol lateral doku Doppler Em ve Am değerleri ölçüldü.^[6]

Miyokart perfüzyon sintigrafisi protokolü

Bu çalışmada aynı gün stres/istirahat protokolü uygulandı. Stres testi sabah 08:00–10:00 arası uygulanırken istirahat görüntüleri stres testinden altı saat sonra gerçekleştirildi. Koroner iskemisini uyarmak için stres testi olarak tüm hastalara Bruce protokolü ile egzersiz treadmill testi uygulandı. Fiziksel tükenmişlik, ciddi anjina, sürekli ventriküler taşikardi gelişimi veya eforla hipotansiyon oluşması stres testinin sonlanım noktaları olarak belirlendi. Maksimum efor seviyesine yakın intravenöz olarak 99mTc-sestamibi uygulandı ve uygulama sonrası efor testi iki dakika daha devam ettirildi. En az altı dakika süreyle egzersiz testini sürdüremeyenler ve hedeflenen kalp hızının (220-yıl cinsinden yaş) %85'ine ulaşamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Yüksek çözünürlüklü düşük enerjili kolimatörlü çift başlı SPECT γ -kamera sistemi (Philips Medical Systems Brightview Gamma Diagnost, Holland) ile 'gated' tekniği kullanılarak SPECT verileri elde edildi. 140 keV gama emisyonu olan 99mTc'u merkeze alan %20'lik enerji penceresinden 180°C dairesel yuvadan toplam 32 projeksiyon (35 sn/projeksiyon) alındı. Kısa eksen, vertikal uzun ve horizontal uzun eksen pencerelerinden tomografik kesitler alındı. Verilerin yarı kantitatif analizi için 4D-M SPECT yazılımı kullanıldı. SPECT görüntüleri Butterworth filtresi (order 5; cut off frequency 0.50) kullanılarak geri projeksiyon filtreleme yöntemi ile birleştirildi.

Perfüzyon görüntüleri bağımsız ve hasta verilerine haiz olmayan nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Miyokart, Amerikan Nükleer Kardiyoloji, Amerikan Kalp Cemiyeti ve Amerikan Kardiyoloji Derneği Kılavuzları'na uygun olarak 17 segmente ayrıldı^[7] ve 0 ile 4 arası skorlama yapılarak duvar hareketleri değerlendirildi (0: Normal, 1: Hafif Hipokinetik, 2: Hipokinetik, 3: Akinetik, 4: Diskinetik). İlgili miyokart segmentinin duvar hareket skorunun 2'nin üzerinde olması anormal olarak değerlendirildi. 17'lik segment modeli esas alınarak hastaların toplam stres skoru (SSS), toplam istirahat skoru (SRS) ve toplam fark skorları (SDS) hesaplandı. SSS değerinin

<4 olması normal; 4–8 arası olması hafif bozuk; 8–12 olması orta derece bozuk ve >13 olması ise ileri derece bozuk olarak sınıflandırıldı. SDS değeri <2 iskemiyi yok; 2–4 hafif iskemiyi; 5–8 orta derece iskemiyi; >8 ise ciddi iskemiyi olarak sınıflandırıldı.^[8]

Sol ventrikül miyokardına ait MPS sonuçlarına göre hastalar, üç ayrı gruba ayrıldı. Normal grup: normal gated SPECT MPS sonucu (SSS değeri <4 ve SDS değeri <2); kuşkulu grup: hafif perfüzyon defekti ve/veya hafif hipokinetik duvar hareket bozukluğu olan hastalar (SSS değeri 4–8 ve/veya 2–4); iskemiyi grubu: bir veya daha fazla segmentte anormal perfüzyon defekti ve/veya duvar hareket bozukluğu olanlar (SSS değeri >8 ve/veya SDS değeri 5 ve üzeri).^[8]

Miyokart perfüzyon sintigrafisinde iskemiyi bulgusu saptanan tüm hastalara, sağ femoral arter yoluyla geleneksel koroner anjiyografi (KAG) (Philips Allura Xper FD10, Netherlands) uygulandı. Benzer şekilde MPS'de sınırdaki sonuç saptanan hastalara klinikçinin kararı doğrultusunda tanısal amaçlı 64 kesitli koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (KBTA) (Brilliance-64; Philips, Germany, 2009) veya sağ femoral arter yoluyla tanısal KAG uygulandı.

Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan MPS işlemi öncesi, egzersiz stres testinin en yüksek düzeyinde ve stres testi sonrası altıncı saatte (egzersiz sonrası) 3 ml venöz kan alındı. Alınan kanlar uygun koşullarda biyokimya laboratuvarına taşındı ve 10 dakika boyunca 3.000 rpm hızında santrifüj edildi. Santrifüj sonrası -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma için hedeflenen sayıya ulaşıldığında hastalara ait serum örnekleri oda sıcaklığında eritildi ve biyokimyasal belirteçler ELISA yöntemiyle ölçüldü. İlgili ölçümler için Human ischemia modified albumin (ELABSCIENCE, Wuhan, Hubei Province CHINA) kitleri kullanıldı. Tüm ölçümler kör olarak micro plate reader (Bio Tech Instruments, ELx800 TM, USA) kullanılarak ilgili firmaların önerileri doğrultusunda aynı laboratuvarında gerçekleştirildi. Δ İMA değeri egzersiz sonrası İMA değerinden egzersizin en yüksek düzeyindeki İMA değeri çıkarılarak elde edildi.

İstatiksel analiz

Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısını belirlemek için serum İMA seviyelerini ölçen ve stres testine bağlı iskemiyi araştıran Koc et al. tarafından yapılan

çalışma esas alındı.^[9] %5 alfa düzeyinde ve %80 test gücü elde edecek şekilde Power Analysis and Sample Size (PASS 6.0, Jerry Hintze) programı kullanılarak, çalışmada yeterli gücü elde etmek için her bir grupta en az 18 hastanın gerektiği saptandı. Çalışma verileri SPSS paket program (ver. 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Kreatinin, serum egzersiz öncesi, en yüksek egzersiz düzeyi ve sonrasındaki İMA değerleri, MET, vücut ağırlığı, SSS, SRS ve SDS değerleri normal dağılıma sahip değilken diğer veriler normal dağılıma sahipti. Sürekli değişkenlerden kreatinin, serum İMA değerleri, MET, vücut ağırlığı, SSS, SRS ve SDS değerleri ortanca (%25–%75 [IQR]) olarak gösterilirken, diğer sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplararası farklılığı ki-kare veya Fisher kesin testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası sürekli değişkenlerin ortancaları (kreatinin, serum İMA değerleri, MET, vücut ağırlığı, SSS, SRS ve SDS değerleri için) Mann-Whitney U-test ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak karşılaştırılırken normal dağılıma sahip değişkenlerin ortalamaları Student's testi ve ANOVA kullanılarak karşılaştırıldı. Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde öncelikle Bonferroni Düzeltmeli Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmesi halinde Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi ile farka neden olan durumlar tespit edildi. Normal dağılıma sahip değişkenler arası korelasyon analizi Pearson korelasyon testi ile yapılırken normal dağılıma sahip olmayan değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Egzersiz sonrası İMA ve Δ İMA değerlerinin iskemiyi öngörmede tanısız karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 62 hasta (40 erkek, 22 kadın) dahil edildi. MPS'de hastaların 23'ü normal perfüzyon bulgularına, 20'si kuşku perfüzyon bulgularına, 19'u ise iskemik bulgularına sahipti. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında, hastaların treadmill test sonuçları benzerdi (Tablo 1). Bütün gruplar istatistiksel olarak benzer LVEF, LA çapı ve

Em/Am oranına sahipti. Benzer şekilde tüm grupların serum AKŞ, TSH, kreatinin seviyeleri ve açlık lipid profili değerleri benzerdi (Tablo 2).

Hastaların SSS, SRS ve SDS değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. İskemi grubunun SSS değerleri hem kuşku gruptan ($p<0.001$ $z=-5.374$) hem de normal gruptan ($p<0.001$ $z=-5.595$) yüksekti. Benzer şekilde iskemik grubunun SDS değerleri hem kuşku gruptan ($p<0.001$ $z=-5.413$) hem de normal gruptan ($p<0.001$ $z=-5.701$) yüksekti. SSS ve SDS değerleri, kuşku grupta normal gruba göre anlamlı biçimde daha yüksekti (z skorları sırasıyla -5.687 ve -5.819; p değerleri sırasıyla <0.001).

Egzersiz öncesi İMA ortanca değerleri bütün gruplarda benzerdi ($p=0.706$). Miyokart perfüzyon sintigrafisinde normal perfüzyon bulguları olan hastaların egzersiz sonrası İMA ortanca değerleri kuşku perfüzyon bulguları olan hastalarınkine benzerdi (Tablo 3). Buna karşın iskemik perfüzyon bulguları olan hastaların-egzersiz sonrası İMA ortanca değerleri, hem normal perfüzyon grubundan ($p<0.001$ $z=-4.728$) hem de kuşku perfüzyon bulguları olan gruptan ($p<0.001$ $z=-4.596$) belirgin olarak yüksekti. Normal ve kuşku perfüzyon gruplarının ortalama Δ İMA değerleri benzerken ($p=0.644$); iskemik grubunun ortalama Δ İMA değeri hem normal perfüzyon grubundan ($p<0.001$) hem de kuşku perfüzyon grubundan ($p<0.001$) yüksekti.

Egzersiz en yüksek döneminde bütün hastalarda egzersiz öncesi serum İMA ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde 5.7 (IQR 5.05–6.26) ng/ml'dan 3.3 (IQR 3.01–3.60) ng/ml'a düştü ($p<0.001$). Alt grup analizlerinde MPS'de iskemik olan grupta ortanca egzersiz öncesi serum İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde 5.6 (IQR 5.35–6.24) ng/ml'dan 3.2 (IQR 3.13–3.60) ng/ml'a düşerken ($p<0.001$); MPS'de normal perfüzyon bulguları olan grupta ortanca egzersiz öncesi serum İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde 5.9 (IQR 4.85–6.33) ng/ml'dan 3.3 (IQR 3.01–3.60) ng/ml'a düştü ($p<0.001$). Miyokart perfüzyon sintigrafisinde kuşku perfüzyon bulguları olan ise ortanca egzersiz öncesi serum İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde 5.7 (IQR 5.14–6.41) ng/ml'dan 3.3 (IQR 2.95–3.82) ng/ml'a düştü ($p<0.001$).

Normal ve belirsiz perfüzyon bulgularına sahip gruplarda, ortanca egzersiz sonrası İMA değerleri

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri

	Normal grup (n=23)			Kuşuklu grup (n=20)			İskemi grubu (n=19)			p
	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			52±12			48±10			54±10	0.161
Cinsiyet										
Kadın	17	74		12	60		11	58		0.489
Erkek	6	26		8	40		8	42		
Boy (cm)			162±4			161±4			164±3	0.100
Kilo (kg)			71±3			71±4			72±6	0.511
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)			27.1±1.65			27.5 ±1.61			27.0±2.21	0.445
Diabetes mellitus	7	30		4	20		3	16		0.499
Hipertansiyon	8	35		2	10		6	32		0.142
Sigara içiciliği	4	17		6	30		5	26		0.608
Ailede erken KAH öyküsü	5	22		3	15		4	21		0.834
Hiperlipidemi	1	4		0	0		3	15		0.117
Sistolik kan basıncı (mmHg)			120±11			121±10			127±11	0.169
Diastolik kan basıncı (mmHg)			76±4			77±3			75±4	0.279
Egzersiz süresi (sn)			600±140			651±124			616±155	0.553
En yüksek egzersizde kalp hızı			25805±4413			25502±5101			27147±4775	0.467
kan basıncı ürünü (mmHg/min)										
Maksimum iş yükü (MET)			10.8±2.11			11.2±2.02			11.0±2.22	0.847

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; KAH: Koroner arter hastalığı.

istatistiksel olarak anlamlı biçimde egzersiz öncesi değerlerine gelirken (her iki karşılaştırma için $p<0.001$), MPS'de iskemi bulguları olan grupta egzersiz sonrası İMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde yükselmeye devam ederek egzersiz öncesi değerlerinin üzerine çıktı ($p<0.001$).

Egzersiz öncesi ortanca İMA değerleri kadın ve erkeklerde benzerdi (kadınlarda 5.7 [5.03–6.24] ng/ml; erkeklerde 5.7 [5.12–6.46] ng/ml, $p=0.718$). Ayrıca yaş ile egzersiz öncesi İMA değerleri arasında da anlamlı korelasyon yoktu ($r=0.087$; $p=0.502$).

Egzersiz sonrası İMA değerinin MPS'de iskemi tespit etmedeki ön gördürücülüğünü tespit etmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Egzersiz sonrası İMA değeri için eşik değer 5.50 ng/ml olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %89.5 iken özgüllüğü %83.6 idi (Eğri altındaki alan [EAA]: 0.928 [%95 Güven aralığı (GA) ile 0.804–1.000] $p<0.001$). Bu egzersiz sonrası İMA değeri için pozitif tahmini değer %89.5 iken negatif tahmini değer ise %82.6 idi. Bu testin MPS sonucunu tahmin etmedeki tanılabilirliği ise %85.7

idi. Benzer şekilde Δ İMA değeri için de ROC eğri analizi yapıldı. Bu analizde ise MPS'de iskemi var diyebilmek için 1.61 ng/ml değeri eşik değer olarak kabul edildiğinde Δ İMA ölçümü %89.5 duyarlılığa ve %73.9 özgüllüğe sahipti (EAA:0.924 [%95 GA ile 0.843–1.000] $p<0.001$). Bu Δ İMA değeri için pozitif tahmini değer %89.5 iken negatif tahmini değer ise %73.9 idi. Bu testin MPS sonucunu tahmin etmedeki tanılabilirliği ise %81.0 idi.

Toplam stres skoru değeri hem egzersiz sonrası ($r=0.652$ $p<0.001$) hem de Δ İMA ($r=0.631$ $p<0.001$) değerleri ile anlamlı korelasyon gösterirken egzersiz öncesi ($p=0.993$) ve en yüksek egzersiz ($p=0.890$) İMA değerleri ile korelasyon göstermedi. Benzer şekilde SDS değeri, egzersiz sonrası ($r=0.601$ $p<0.001$) ve Δ İMA ($r=0.602$ $p<0.001$) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterirken egzersiz öncesi ($p=0.352$) ve en yüksek egzersiz ($p=0.734$) İMA değerleri ile korelasyon göstermemiştir.

Miyokart perfüzyon sintigrafisi değerlendirmesinde iskemi saptanan hastalara (n=19) yapılan tanılabilir

Tablo 2. Hastaların ekokardiyografi, laboratuvar ve miyokart perfüzyon sintigrafisi verileri

	Normal grup (n=23)	Kuşkulu grup (n=20)	İskemi grubu (n=19)	p
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	62±3	64±3	62±2	0.061
Sol atriyum çapı (mm)	37±3	37±2	39±2	0.070
Mitral anulus lateral TDI Em/Am	1.5±0.78	1.7±0.60	1.3±0.66	0.364
Açlık kan şekeri (mg/dl)	110±29	108±34	112±35	0.425
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.19	0.9±0.12	0.9±0.13	0.334
Toplam kolesterol (mg/dl)	193±24	189±24	194±26	0.515
Trigliserid (mg/dl)	155±60	161±57	164±56	0.724
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl)	47±8	43±10	42±6	0.161
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl)	116±22	115±17	121±20	0.416
Tiroid uyarıcı hormon (IU/L)	1.8±0.74	1.9±1.28	1.5±0.75	0.621
Toplam stres skoru	2 (1.0–2.0)	5 (4.0–6.0)	14 (13.0–16.0)	<0.001
Toplam istirahat skoru	1 (0.0–2.0)	2 (1.0–2.8)	2 (2.0–3.0)	<0.005
Toplam fark skoru	1 (0.0–1.0)	3 (3.0–4.0)	12 (12.0–15.0)	<0.001

TDI: Doku Doppler görüntüleme.

Tablo 3. Hastaların iskemik modifiye albümin ölçümleri

	Normal grup (n=23)	Kuşkulu grup (n=20)	İskemi grubu (n=19)	p
Egzersiz öncesi İMA (ng/ml)	5.9 (4.85–6.33)	5.7 (5.14–6.41)	5.6 (5.35–6.24)	0.904
En yüksek egzersiz İMA (ng/ml)	3.3 (3.01–3.60)	3.3 (2.95–3.82)	3.2 (3.13–3.60)	0.706
Egzersiz sonrası İMA (ng/ml)	4.4 (4.11–5.14)	4.4 (4.05–5.01)	7.9 (6.19–8.79)	<0.001
ΔİMA (ng/ml)	1.2 (0.53–2.13)	1.0 (0.52–1.55)	4.1 (2.92–5.43)	<0.001

İMA: İskemik modifiye albümin; ΔİMA: Egzersiz sonrası İMA ile en yüksek egzersiz İMA arasındaki fark.

KAG'de 17 hastada tıkalı KAH saptanırken, iki hastada tıkalı olmayan KAH mevcuttu (bu iki hastanın ΔİMA değerleri sırasıyla 1.16 ng/ml ve 4.11 ng/ml iken, egzersiz sonrası İMA değerleri sırasıyla 4.13 ve 7.71 ng/ml idi). Miyokart perfüzyon sintigrafisinde kuşkulu sonuç saptanan hastalara (n=20) ise KAG veya koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile yapılan değerlendirmede, 11 hasta normal koroner anjiyografik damarlara sahip iken dört hastanın koroner kalsiyum skoru sıfırdı. Üç hastada tıkalı olmayan lezyon, iki hastada ise tıkalı lezyon (bu iki hastanın ΔİMA değerleri sırasıyla 3.11 ng/ml ve 3.43 ng/ml iken, egzersiz sonrası İMA değerleri sırasıyla 6.00 ve 6.32 ng/ml idi) mevcuttu.

Koroner anjiyografi ve KBTA sonuçlarına göre tıkalı KAH tanısı koymada, MPS'nin tanılabilir duyarlılığı %89.5 iken özgüllüğü %90 idi. Buna karşın

egzersiz sonrası İMA için eşik değerin 5.27 ng/ml olarak kabul edilmesi durumunda, egzersiz sonrası İMA testi için duyarlılık %94.7, özgüllük %90 (EAA:0.968 [%95 GA ile 0.00–1.00], p<0.001) idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, MPS uygulanan hastaların perfüzyon bulgularının ayırımında serum İMA ölçümünün önemi olup olmadığı ve eğer önemliyse hangi zaman diliminde alınan İMA değerinin bu ayırmada önemli olduğunu saptamak amaçlandı. Bu amaçla çalışmaya treadmill egzersizi kullanılarak MPS yapılan ardışık 62 hasta dahil edildi. Hastalar MPS perfüzyon bulgularına göre normal, kuşkulu ve iskemik gruplarına ayrıldı. Bu çalışmada serum İMA değerlerinin eforla birlikte tüm gruplarda anlamlı biçimde düştüğü ancak pik

egzersiz sonrası İMA değerlerinin normal ve kuşku perfüzyon gruplarında egzersiz öncesi seviyelerine dönerken iskemi grubunda yükselmeye devam ettiği saptandı.

Miyokart perfüzyon sintigrafisi günümüzde KAH'nın tanısı ve tedavisinin yönlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Ancak gerek hastayla ilişkili faktörlerden gerekse teknik nedenlerden ötürü yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlarla karşılaşılacaktır. Miyokart perfüzyon sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak için perfüzyon bulgularına ek olarak birçok biyokimyasal parametre denenmiştir. Biz de benzer şekilde egzersiz stres testi ile yapılan perfüzyon sintigrafisine ek olarak bakılan kopeptinin MPS sonuçlarının değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini daha önce yapmış olduğumuz çalışmada göstermiştik.^[10] Bu çalışmada koroner iskemisi ve stres sonrası artan İMA değerlerinin miyokart perfüzyonunun değerlendirilmesindeki rolünü araştırdık.

Egzersiz stres testi (EST) ile ilişkili olarak serum İMA değerlerinin değişimi değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Sbarouni et al. en yüksek egzersizde serum İMA seviyelerinin egzersiz öncesi seviyelere göre belirgin biçimde azaldığını göstermişlerdir.^[11] Bu azalmanın egzersizle birlikte ortaya çıkan laktat artışı ve egzersizle oluşan hemokonsantrasyona bağlı gelişen serum albümin artışına ikincil oluşan İMA değerinin rölatif azalması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en yüksek egzersiz İMA değerlerinin tüm gruplarda belirgin olarak düştüğü saptandı.

Literatürde egzersiz sonrası EST sonucu ile İMA değerleri arasında birbirine zıt sonuçlar mevcuttur.^[11,12] Bazı çalışmalar EST sonucu ile İMA değerleri arasında ilişkili olmadığını ve tanısal değerinin olmadığını belirtirken bazı çalışmalar ise koroner iskemi yükü ile orantılı olarak serum İMA değerlerinin koroner iskemisi olmayanlara göre daha fazla arttığını bildirmişlerdir.^[11,12] Egzersiz stres testi ile İMA arasındaki bu farklı sonuçların nedeni EST'deki iş yükünün standardize edilmemiş olması, iskemi tanısının sadece elektrokardiyografi ile konması, karşılaştırılan EST sonrası serum İMA ölçümünün yapıldığı zamanın farklılık göstermesi olabilir. Örneğin Koc et al. treadmill testi uygulanan ve iskemi tespiti için MPS'nin kullanıldığı çalışmalarında EST ile serum İMA değerleri artmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak bu çalışmada yukarıda da bahsedildiği gibi

serum İMA değerine EST sonrası birinci saatte bakılmış, EST iş yükü ile ilgili veriler sunulmamıştır.^[9] Çünkü egzersize bağlı İMA değerlerinde azalma görülüyor olsa da EST sonucu koroner iskeminin uyarıldığı hastalarda İMA'ya bağlı artışın olması beklenir. Çünkü literatürde serum İMA seviyesinin akut koroner sendromda, miyokart enfarktüsünde arttığı ve koroner iskemi varlığını ekarte etmek amacıyla kullanılabileceğini belirten çalışmalar vardır.^[13,14] Zhong et al. ise serum İMA seviyelerinin stabil KAH olanlarda daha yüksek olduğunu ve KAH'nın yaygınlığı ile doğru orantılı olarak arttığını bildirmişlerdir.^[15] Bizim çalışmamızda, MPS incelemesinde iskemi saptanan hastalarda egzersiz sonrası altıncı saatte alınan kan örneklerinde İMA değerleri iskemi saptanmayan hastalara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca iskemi yaygınlığını gösteren SSS ve SDS değerleri ile egzersiz sonrası İMA ve Δ İMA değerlerinin anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı.

Miyokart perfüzyon sintigrafisi, KAH'ı belirlemede altın standart bir test değildir. Dolayısıyla MPS sonucunda iskemi saptanan hastalarda görülen egzersiz sonrası İMA artışının tıkayıcı koroner hastalığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek önemlidir. Bu amaçla biz de MPS'de iskemisi olan hastalara KAH tanısında altın standart olan koroner anjiyografi uyguladık. On yedi hastada tıkayıcı KAH saptanırken, iki hastada tıkayıcı olmayan KAH mevcuttu. Bu bulgular MPS'nin özgüllük ve duyarlılığı ile uyumluydu.^[11] Tıkayıcı olmayan KAH olan hastaların egzersiz sonrası İMA değerleri iskemi grubunun ortanca değerinden küçüktü. Bu sonucun istatistiksel önemi hasta sayısının az olması nedeniyle gösterilememiş olsa da daha büyük randomize çalışmalar için öncü olabilir.

Çalışmamızda saptadığımız ikinci önemli bulgu ise gerek hasta kaynaklı gerekse teknik nedenlerden ötürü MPS sonucu kuşku olan, iskemi veya normal sonuç lehine karar verilemeyen hasta grubu ile ilişkiliydi. Bu hasta grubunun serum egzersiz öncesi, en yüksek egzersiz sırasında ve egzersiz sonrası İMA değerlerinin MPS sonucu normal olanlara göre benzer şekilde değişim göstermekte olduğu saptandı. Bu da beklenen bir sonuçtu çünkü egzersiz dışında ek stres faktörü olmayan bu iki hasta grubunun benzer iş yükü sonrası benzer İMA sonuçlarına sahip olması beklenen bir bulgudur. Şüphesiz ki kuşku MPS sonucu olanlarda KAH tanısından uzaklaşmak böyle bir sonuca varmak için elzemdir. Bu amaçla bu hasta

grubundan takipte KAG veya KBTA ile yapılan değerlendirilmede, 11 hasta normal koroner anjiyografik damarlara sahip iken dört hastanın kalsiyum skoru sıfır idi, üç hastada tıkaçıcı olmayan lezyon varken iki hastada ise tıkaçıcı lezyon mevcuttu. Tıkaçıcı KAH olan hastaların hem egzersiz sonrası İMA hem de ΔİMA değerleri, belirsiz grubun ilgili ortanca ve ortalama değerlerinden büyüktü. İstatiksel önemi belirgin olmasa da bu sonuç ciddi tıkanıklık durumunda serum İMA değerlerinin arttığı ve dolayısıyla bu gruptaki İMA değişimlerinin görece olarak sadece egzersizle ilişkili olduğu söylenebilir.

Bu bulgu, MPS sonucu kuşkulu olan hastaların ayırımının daha güvenle yapılabilmesine olanak sağlama gücü taşıdığından önemlidir. Bu amaçla hem egzersiz sonrası İMA hem de ΔİMA değerleri için iskemi olup olmadığını ön gördüren eşik değerleri saptamak için ROC analizleri yapıldı. Bu analizde egzersiz sonrası İMA ve ΔİMA değerleri için sırasıyla 5.50 ve 1.61 ng/ml değerlerinin alınması durumunda önemli duyarlılık ve özgüllükle iskemi olup olmadığını ayırımın yapılabileceği görülmüştür. Özellikle kuşkulu MPS sonucu olan hastalarda bu eşik değerler kullanılarak hastalar daha güvenle sınıflandırılabilir. Literatürde belirsiz MPS sonucu olanların ayırımı için hasta çekim pozisyonunun değiştirilmesi veya yeni görüntüleme yazılımları kullanılmış olsa da serum İMA ölçümünün bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili çalışma yoktur.^[16,17]

Her ne kadar KAG, KAH tanısı için altın standart olsa da KAG'de anatomik olarak normal koroner arterlerin saptandığı hastalarda MPS'de saptanan iskeminin mikrovasküler bozukluktan kaynaklandığını kanıtlamak hastanın tanı ve tedavisi için önemlidir.^[18,19] Egzersiz sonrası İMA ve ΔİMA değerlerinin iskemiye paralel biçimde arttığı düşünülürse, bu hasta grubunda (iskemik MPS sonucu olup normal KAG sonucu olanlar) serum İMA değerlerinin kullanılması faydalı olabilir. Bu amaçla yaptığımız analizde, egzersiz sonrası İMA ve ΔİMA değerlerinin hem SSS hem de SDS ile korelasyon gösterdiğini gösterdik.

Sonuç olarak, egzersiz sonrası serum İMA ve ΔİMA değerleri MPS'de iskemi olup olmadığını belirlemede faydalı olabilir. Ayrıca kuşkulu MPS sonuçları olan hastaların egzersize ikincil olan serum İMA değişimleri MPS'de iskemi saptanmayan hastalara benzerdir ve kuşkulu MPS sonucu olan hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir.

Fonlama kaynakları

Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014TF/A94 proje numarasıyla finansal olarak (11.000 TL) desteklenmiştir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 3:S280–95. [Crossref](#)
2. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:307–14.
3. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521–8.
4. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, Kyzropoulos S, Tsiapras D, Voudris V, et al. Ischemia modified albumin in relation to pharmacologic stress testing in coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;396:58–61. [Crossref](#)
5. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, Kremastinos DT. Ischemia-modified albumin in relation to exercise stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2482–4. [Crossref](#)
6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63. [Crossref](#)
7. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–42.
8. Ozdemir S, Barutcu A, Gazi E, Tan YZ, Turkon H. The Relationship Between Some Complete Blood Count Parameters and Myocardial Perfusion: A Scintigraphic Approach. *World J Nucl Med* 2015;14:197–201. [Crossref](#)
9. Koc ZP, Erkilic M, Basarıcı I, Deger N, Ozdem S, Saka O. Ischemia modified albumin levels cannot predict stress induced ischemia shown by myocardial perfusion scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:202–6. [Crossref](#)
10. Ede H, Karaçavuş S, Göçmen AY, Yaylak B, Akkaya S, Açıkgöz B, et al. Serum copeptin level can be a helpful bio-

- marker in evaluation of myocardial perfusion scintigraphy results. *Cardiol J* 2016;23:71–7. [Crossref](#)
11. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, Kremastinos DT. Ischemia-modified albumin in relation to exercise stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2482–4. [Crossref](#)
 12. Lee DH, Jeon HK, Park HJ, Shin WS, Lee SW, Youn HJ, et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing. *Circ J* 2010;74:484–9.
 13. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of “Ischemia Modified Albumin” (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2014;66:656–62. [Crossref](#)
 14. Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RK, Victor D, Babu S, Cherian KM. Estimation of Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2014;29:367–71. [Crossref](#)
 15. Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis* 2012;23:538–41. [Crossref](#)
 16. Qutub MA, Dowsley T, Ali I, Wells RG, Chen L, Ruddy TD, et al. Incremental diagnostic benefit of resolution recovery software in patients with equivocal myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT). *J Nucl Cardiol* 2013;20:545–52. [Crossref](#)
 17. Ben-Haim S, Almukhailed O, Neill J, Slomka P, Allie R, Shiti D, et al. Clinical value of supine and upright myocardial perfusion imaging in obese patients using the D-SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2014;21:478–85. [Crossref](#)
 18. Lim MJ, White CJ. Coronary angiography is the gold standard for patients with significant left ventricular dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:504–8. [Crossref](#)
 19. Kuruvilla S, Kramer CM. Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1515–25. [Crossref](#)
-
- Anahtar sözcükler:** İskemi modifiye albümin; koroner arter hastalığı; miyokart perfüzyon sintigrafisi;
- Keywords:** Ischemia modified albumin; coronary arter disease; myocardial perfusion scintigraphy.