

İntravenöz Adenozin ve Oral Dipiridamol ile Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Uygulanan Hastalarda Hemodinamik Değişiklikler ile Yan Etkilerin Karşılaştırılması

Comparison of Adenosine Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy and Oral Dipyridamole Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy for Hemodynamic Changes and Adverse Effects

Ahmet Yanarateş¹, Filiz Hatipoğlu², Ayşegül Akgün³, Kamil Kumanlıoğlu³

¹Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

²Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Anahtar Kelimeler

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, adenozin, dipiridamol

Keywords

Myocardial perfusion scintigraphy, adenosine, dipyridamole

Geliş Tarihi/Received : 10.02.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 16.03.2016

doi:10.4274/meandros.2379

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Filiz Hatipoğlu,
Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta : karagozfiliz@yahoo.com

©Meandros Medical and Dental Journal,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Meandros Medical and Dental Journal,
published by Galenos Publishing.

Öz

Amaç: Miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) kardiyak stres oluşturmak için egzersiz uygulanamayan hastalarda farmakolojik ajanlar kullanılarak benzer etkiler sağlanabilir. Çalışmamızda MPS farmakolojik stres ajanı olarak adenozinin oluşturduğu hemodinamik değişiklikler ile yan etkileri göstermeyi ve elde edilen sonuçları oral dipiridamollü stres MPS ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Koroner arter hastalığı şüphesi olan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. İntravenöz adenozin ile MPS uygulanan 50 hasta (grup A), oral dipiridamollü MPS yapılan 15 hasta (grup B) geriye dönük olarak incelendi. İşlem sırasında tüm hastaların kan basıncı ve elektrokardiyografi takipleri yapıldı, gelişen yan etkiler not edildi.

Bulgular: Adeozin uygulanan grubun %68'inde, oral dipiridamol uygulanan grubun ise %46'sında en az bir yan etki ortaya çıktı. Her iki grup arasında farmakolojik stres sırasında oluşan yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Maksimum stres sırasında kalp atım sayısı adenozin verilen grupta $15,80 \pm 11,60$ atım/dk, oral dipiridamol uygulanan grupta ise $5,53 \pm 4,54$ atım/dk artmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak maksimum stres sırasında sistolik kan basınçları ve diyastolik kan basınçlarındaki azalmalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Adenozin ile stres sırasında oluşan yan etki sıklığı fazla görünse de adenozin infüzyonu kesildiğinde şikayetlerde hızla gerileme görülmesi ve kısa yarı ömrü nedeniyle takip gerektirmemesi adenozinin klinik pratikte kullanımını

Abstract

Objective: Similar effects can be achieved during stress myocardial perfusion scintigraphy (MPS) using pharmacological agents to create cardiac stress for

patients who are unable to exercise. In our study, we aimed to show the hemodynamic changes and adverse effects caused by adenosine and to compare the results with dipyridamole stress MPS.

Materials and Methods: Sixty-five patients with suspected coronary artery disease were included in our study. Fifty patients in whom stress MPS with intravenous adenosine was performed (group A) and 15 patients who underwent oral dipyridamole stress MPS (group B) were retrospectively evaluated. During the test, blood pressure measurements and electrocardiographic follow-up were performed in all patients and side effects were noted.

Results: At least one side effect occurred in 68% of the group A and in 46% of the group B patients. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of side effects that occurred during the pharmacological stress. During the maximum stress, there was an increase of 15.80 ± 11.60 beats/min in heart beats in group A and 5.53 ± 4.54 beats/min in group B. There was a statistically significant difference between the groups in terms of heart rate increase per minute. When we compared reduction in systolic blood pressure and diastolic blood pressure, there was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusion: Although side effects are more often seen with adenosine, rapid decline in complaints was observed when adenosine infusion was terminated and there was no need for patient follow-up due to short half life of adenosine. We believe that these favourable advantages will increase the use of adenosine in clinical practice.

Giriş

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), iskemik kalp hastalığı (İKH) tanısında, iskemik hasarın yaygınlığının ve perioperatif miyokardiyal hasarın tespitinde, anjiyoplasti ve baypas cerrahisi sonrası reperfüzyonun kontrolünde, miyokard canlılığının araştırılmasında kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir (1). MPS'de fizik egzersiz ve farmakolojik stres yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü eşit olmasına karşın egzersiz testi; egzersiz toleransının ve ST depresyonu varlığının değerlendirilmesi gibi farklı prognostik bilgiler sağladığından stres testleri arasında iskemi uyarını olarak öncelikli tercih edilmektedir (2-4). Kardiyak strese neden olan dinamik egzersiz, kalbin hızını, kasılma gücünü ve kan basıncını arttırarak miyokardın oksijen tüketimini arttırır. Bu artmış metabolik ihtiyaç, sağlıklı koronerler tarafından kan akımı arttırılarak karşılanır. Koroner arterlerde akımı sınırlayan darlık, damarın genişleme yeteneğini azaltacağı için, dinamik egzersiz MPS'de heterojen radyonüklid dağılımına neden olur (5). Ortopedik, nörolojik ya da periferik vasküler sorunları nedeniyle egzersiz testi yapması uygun olmayan hastalarda ve egzersiz testinin tanı sınırlılığı nedeniyle sol dal bloğunda (LBBB), egzersiz stres yerine farmakolojik stres kullanılabilir (6-8). Farmakolojik stres amacıyla klinikte inotropik ajanlar (dobutamin, arbutamin) ve vazodilatör ajanlar (adenozin, dipiridamol ve regadenozon) kullanılır (9). Adenozin A_{2a} reseptörleri aracılığıyla direkt vazodilatasyon yaparak, koroner kan akımını bazal seviyenin 4 katından fazla arttırırken, dipiridamol adenozinin intrasellüler re-uptake ve adenozin

deaminazı inhibe ederek adenozinin dokudaki düzeyini arttırarak indirekt olarak vazodilatasyon yapar (9,10). Çalışmamızda farmakolojik stres ajanlarından intravenöz adenozinin hemodinamik etkilerini ve yan etkilerini araştırmak, oral dipiridamolü stres testi ile kıyaslamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu

Haziran 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında, koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi ile MPS için yönlendirilen 27'si (%41,5) erkek, 38'i (%58,5) kadın 65 hastanın ayrıntılı tıbbi öyküleri, klinik özellikleri, semptomatoloji ve risk faktörleri retrospektif olarak gözden geçirildi, yapılan diğer kardiyolojik tetkiklerinin sonuçları ile laboratuvar verileri incelendi. Adenozin ile farmakolojik stres uygulanan 50 hasta grup A, oral dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan 15 hasta ise grup B olarak sınıflandırıldı. Farmakolojik stress ile MPS uygulanan tüm hastalara uygulanacak yöntem ve gelişecek yan etkiler hakkında tetkik öncesinde bilgi verilerek, ayrıntılı bilgilendirme formunu okumaları ve onam belgesini imzalamaları sağlanmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Hazırlığı ve Stres Protokolü

Çalışmaya bronşiyal astım tanısı olan veya kalıcı kalp pili taşımayan birinci dereceden büyük atriyoventriküler bloklu olgular ile hipotansif (sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg) veya son 24 saatte dipiridamol veya ksantin kullanan olgular dahil edilmedi. MPS çekiminde hastalara tek gün veya iki gün teknesyum (Tc-99m) methoxyisobutylisonitrile

(MIBI) protokolü uygulandı. Miyokardiyal perfüzyonun doğru değerlendirilebilmesi için çalışma öncesinde hastalar 12 saat aç bırakıldı. Kafein, çay ve sigara tüketimi çalışmadan 12 saat önce sonlandırıldı. Nitrat ve kalsiyum kanal blokerleri 24 saat, beta blokerler ile uzun etkili kalsiyum kanal blokerlerinin ise çalışmanın 48 saat öncesinde kesilmesi sağlandı.

Adenozin Stres Protokolü

Çalışmada adenozin stres için 5 mg/ml konsantrasyonda, 10 ml'lik, 50 mg'lık adenozin flakonlar (abfen farma) kullanıldı. Hastaya verilecek olan toplam adenozin dozu enjektöre çekildikten sonra 50 cc'ye sulandırıldı. Adenozin infüzyonu için hastaya intravenöz kanül yerleştirildi. Adenozin infüzyonu, infüzyon pompası (Abbott Lifecare 5000 infüzyon sistemi) ile 140 µg/kg/dakika gidecek şekilde altı dakika süre ile maksimum doz 60 mg olacak şekilde yapıldı. İnfüzyon öncesinde bazal kan basıncı, nabız sayısı ve elektrokardiyografi (EKG) kaydedilip, test sırasında dakikada en az bir kez aynı işlemler tekrarlandı. İnfüzyon bitimini takiben 3-5 dakika süre ile olgular monitorize edilerek kan basıncı ve EKG takipleri yapıldı. Stres sırasında oluşan yan etkiler not edildi. Adenozin stres uygulanan ve yan etki gelişen hastalarda infüzyonun sonlandırılması ile yan etkiler gerilediğinden hiçbir hastaya aminofilin infüzyonu gerekmedi.

Dipiridamol Stres Protokolü

Oral dipiridamol uygulanan olgulara standart tek doz halinde 375 mg, 75 mg'lık tabletlerden (tromboliz 75 mg tablet) beş tablet şeklinde verildi. Oral dozun verilmesini takiben maksimum farmakolojik etkinin 45. dakika olduğu kabul edilerek radyofarmasötik (RF) enjeksiyonu intravenöz yolla yapıldı. Yine dipiridamol öncesinde ve intravenöz RF enjeksiyonu sonrasında kan basıncı takibi ve EKG monitorizasyonu yapılarak yan etkiler not edildi. Dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan hastalara RF uygulamasını takiben en az 10-15 dk beklendikten sonra yan etki gelişmesi halinde aminofilin yavaşça infüze edildi. Tc-99m MIBI enjeksiyonunu takiben gated miyokard perfüzyon tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi çekimine kadar geçen sürede verilen RF'nin hepatobiliyer klirensini arttırmak üzere tüm hastalara süt içirildi.

Görüntüleme

Tc-99m MIBI Tek Gün Protokolü

Aynı gün içinde önce istirahat koşullarında 259-370 MBq (7-10 mCi) Tc-99m MIBI intravenöz enjeksiyonunu

takiben, ortalama 45-90 dk sonra rest görüntüleri alındı. İlk dozdan 2-3 saat sonra farmakolojik stres uygulamasına başlandı. Maksimum farmakolojik stres sırasında (adenozinde 3. dk, oral dipiridamolde 45. dk) 925-1110 MBq (25-30 mCi) Tc-99m MIBI enjekte edildi. Stres imajları enjeksiyondan yaklaşık 45 dk sonra alındı.

Tc99m-MIBI İki Gün Protokolü

Birbirini takip eden iki günde 740 MBq (20 mCi) Tc-99m MIBI enjeksiyonu ile ilk gün stres, ikinci gün rest görüntüleme yapıldı. Stres imajları enjeksiyonu takiben 45 dk, rest imajları 45-90 dk sonra alındı. Stres imajlarının normal olması durumunda hastaya ikinci gün yapılacak rest çalışması uygulanmadı.

Görüntüleme, Elektrokardiyografi Gated Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Hem rest, hem de stres görüntüleme için çift başlıklı gama kamera (Infinia, General Electric Medical Systems) ve yüksek rezolüsyonlu düşük enerjili paralel delikli kolimatör kullanıldı. Hastalar supin pozisyonda ve kolimatörler arası açı 90° iken, 45° sağ anterior oblik ve 45° sol posterior oblik projeksiyonlar arasındaki bölge taranarak, toplamda 180° olacak şekilde 'step&shot' tekniği (rest için 25 sn, stres için 20 sn) kullanılarak 14 dk boyunca istirahat görüntüleme, 12 dk boyunca ise stres görüntüleme yapıldı. Stres Tc-99m MIBI çekimi için 140 keV enerji piki %15 enerji penceresi kullanıldı. Her bir çekimde üç derecelik açılarla toplam 60 imaj elde edildi. Kullanılan üç derivasyonlu EKG'de birbirini izleyen iki R dalgası arasındaki süre sekiz eşit frame halinde bilgisayara kaydedildi. Alınan stres ve rest görüntüleri Butterworth filtresi ve Filtered Backprojection tekniği kullanılarak otomatik olarak yeniden düzeltildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler "SPSS 13.0 for Windows" (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Farmakolojik stres sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler ile yan etkiler değerlendirilerek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler; %, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda; dağılımlar Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda bağımsız değişkenler için Student-t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher kesin olasılık testi kullanıldı.

Bulgular

Hasta Grubu

Çalışma grubunda yer alan otuz sekizi kadın (%58,5) yirmi yedisi erkek (%41,5) toplam 65 hastanın yaşları 30-86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $62,80 \pm 12,22$ olarak hesaplandı. Adenozin ile farmakolojik stres uygulanan 50 (%77) hasta grup A'ya, oral dipiridamol ile stres testi uygulanan 15 (%23) hasta grup B'ye dahil edildi. Grup A'da yer alan yirmi dokuz kadın (%58), yirmi biri erkek (%42) toplam elli olgunun yaşları 42-86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $63,28 \pm 11,79$ olarak hesaplandı. Grup B'de yer alan dokuz kadın (%60), altısı erkek (%40) toplam on beş olgunun yaşları 30-79 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $61,20 \pm 13,90$ olarak hesaplandı. Grup A ve B arasında cinsiyet ve yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı dikkati çekti ($p=0,890$; $p=0,718$).

Olguların Bazal Elektrokardiyografi Bulgularına Göre Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 65 hastadan on altısında (%24,6) LBBB mevcuttu. Stres testi öncesi incelenen EKG'lerde grup A'da on üç (%26), grup B'de ise üç (%20) hastada LBBB saptandı. Adenosin uygulanan olguların %68'inin (34 hasta) efor öncesi çekilen

EKG'si normaldi. Sadece üç hastada patolojik Q dalgası mevcuttu. Altı hastanın bazal EKG'sinde T negatifliği ve 13 hastada (%26) LBBB ve üç hastada sağ dal bloğu saptandı. Dipiridamol uygulanan hastaların %87'sinin (12 hasta) stres testi öncesi çekilen EKG'si normaldi. Sadece bir olguda inferior derivasyonlarda patolojik Q dalgası, bir hastanın bazal EKG'sinde T negatifliği ile üç (%20) olguda LBBB saptandı.

Hemodinamik Etkiler

Farmakolojik stres öncesinde ve maksimum farmakolojik etki sırasında tüm çalışma grubu için bazal kalp atım sayısı (KAS), bazal SKB ve bazal diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. KAS, SKB ve DKB açısından tüm çalışma grubunda bazal ve maksimum farmakolojik etki sırasında saptanan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Farmakolojik stres öncesinde ve maksimum stres sırasında bazal KAS, DKB ve SKB değerleri grup A ve grup B için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 2). İki grup arasında bazal KAS ve DKB'leri açısından anlamlı fark saptanmazken, bazal SKB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 2). Maksimum stres sırasında ise KAS iki grup arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0,000$). Grup A'da test öncesi ve maksimum stres sırasında KAS fark analizinde $15,80 \pm 11,60$ atım/

Tablo 1. Tüm çalışma grubu için stres öncesi ve maksimum farmakolojik etki sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler

(n=65)	Bazal (ortalama \pm SS)	Stres (ortalama \pm SS)	p değeri
KAS (atım/dak)	74,35 \pm 13,15	87,78 \pm 16,73	0,004*
SKB (mmHg)	131,20 \pm 17,64	128,0 \pm 17,49	<0,001*
DKB (mmHg)	80,17 \pm 11,04	76,87 \pm 11,50	<0,001*

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir, *: Anlamlı, KAS: Kalp atım sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SS: Standart sapma

Tablo 2. Grup A ve B çalışma hastalarında farmakolojik stres testi sırasında oluşan hemodinamik değişiklikler

	Bazal (ortalama \pm SS)	Stres (ortalama \pm SS)	p değeri	
Grup A (n=50)	KAS (atım/dak)	74,88 \pm 14,07	90,68 \pm 17,53	0,009*
	SKB (mmHg)	128,95 \pm 18,74	125,60 \pm 18,92	0,013*
	DKB (mmHg)	79,18 \pm 11,83	76,20 \pm 12,12	<0,001*
Grup B (n=15)	KAS (atım/dak)	72,6 \pm 9,64	78,13 \pm 8,56	0,246
	SKB (mmHg)	138,40 \pm 11,26	135,66 \pm 8,42	0,062
	DKB (mmHg)	83,33 \pm 7,48	79,0 \pm 9,29	<0,001*

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir, *: Anlamlı, KAS: Kalp atım sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SS: Standart sapma

dk, grup B'de ise $5,53 \pm 4,54$ atım/dk artmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 2). Grup A'da KAS'ları infüzyon sonrası altı dakika içerisinde bazal seviyelerine geri döndü. Maksimum farmakolojik etki sırasında her iki grup arasında SKB ve DKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup A'da KAS, SKB ve DKB açısından farmakolojik stres öncesi elde edilen değerler ile maksimum stres sırasındaki değerler karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3). Grup B'de DKB farmakolojik stres öncesi ve maksimum stres sırasında anlamlı fark gösterirken ($p < 0,05$), KAS ve SKB açısından stres öncesi ve maksimum stres sırasında hesaplanan değerler arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Elektrokardiyografi Değişiklikleri

Adenozin ile farmakolojik stres uygulanan elli olgunun beşinde infüzyon sırasında 1 mm'den fazla ST değişikliği ortaya çıktı. ST değişikliği olan hastaların üçünde beraberinde anjina pektoris şikayeti oldu.

Yan Etkiler

Adenozin ile farmakolojik stres uygulanan 16 (%32) hastada, oral dipiridamol verilen grupta ise 8 (%54) hastada hiçbir yan etki görülmezken, tüm çalışma grubunda 41 hastada (%63), adenozin uygulanan grubun 34'ünde (%68), oral dipiridomollü stres uygulanan hastaların ise yedisinde (%46) en az bir yan etki ortaya çıktı (Tablo 4). Grup A ve grup

B arasında farmakolojik stres sırasında oluşan yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grup A'da meydana gelen en sık yan etki flushing (%30) ve anjina pektoris (%30), grup B'de ise en sık görülen yan etki baş ağrısı (%20) oldu. Farmakolojik stres uygulaması sırasında oluşan yan etkilerden flushing grup A'da grup B'ye göre anlamlı şekilde sık gelişti ($p < 0,05$) (Tablo 4). Adenozin stres uygulanan hiçbir hastaya aminofilin infüzyonu gerekmezken, dipiridamol verilen ve yan etki gelişen hastalara intravenöz yavaş aminofilin infüzyonu yapıldı.

Tartışma

Miyokard iskemisinin gösterilmesi KAH tanısını koymanın en önemli bölümünü oluşturur. KAH olgularında koroner darlık derecesi %90'a ulaşıncaya kadar istirahatte miyokard kan akımı genellikle homojen dağılım gösterir. Aynı darlık derecesinde fizik egzersiz sırasında veya güçlü bir vazodilatör uyarıyı takiben koroner rezervde azalma meydana gelerek bölgesel kan akımı bozulmaktadır (11). MPS'de yeterli egzersiz yapabilen hastalarda hemodinamik açıdan en uygun olan, dinamik stres testi tercih edilir. Egzersiz yapamayan veya sınırlı egzersiz yapabilen hastalar için çoğu merkezde farmakolojik stres ajanı olarak adenozin, dipiridamol veya dobutamin kullanılmaktadır (9). Adenozin normal koroner arterlerde A2a reseptörlerinin stimülasyonu ile hücre

Tablo 3. Grup A ve Grup B'de çalışma öncesi ve stres testi sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerin özeti ve fark analizleri

Değişkenler	Grup A (n=50)	Grup B (n=15)	p değeri
Bazal			
KAS (atım/dk)	$74,88 \pm 14,07$	$72,60 \pm 9,64$	0,560
SKB (mmHg)	$128,95 \pm 18,74$	$138,40 \pm 11,26$	0,022*
DKB (mmHg)	$79,18 \pm 11,83$	$83,33 \pm 7,48$	0,207
Stres			
KAS (atım/dk)	$90,68 \pm 17,53$	$78,13 \pm 8,56$	$p < 0,001^*$
SKB (mmHg)	$125,60 \pm 18,92$	$135,66 \pm 8,42$	0,06
DKB (mmHg)	$76,20 \pm 12,12$	$79,00 \pm 9,29$	0,416
Fark analizleri			
KAS (atım/dk)	$15,80 \pm 11,60$	$5,53 \pm 4,54$	$p < 0,05^*$
SKB (mmHg)	$-3,35 \pm 8,53$	$-2,73 \pm 8,89$	$p > 0,05$
DKB (mmHg)	$-2,97 \pm 8,01$	$-4,33 \pm 7,52$	$p > 0,05$

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir, *: Anlamlı, KAS: Kalp atım sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 4. Grup A ve B'de farmakolojik stress testi uygulanması esnasında meydana gelen yan etkiler

		Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	p değeri
Toplam		34 (%68)	7 (%46)	p>0,05
Kardiyak	Anjina pectoris	15 (%30)	1 (%6,7)	p>0,05
	Dispne	11 (%22)	2 (%13,3)	p>0,05
Nonkardiyak	Flushing	15 (%30)	0	
	Baş ağrısı	7 (%14)	3 (%20)	p>0,05
	Vertigo	3 (%6)	0	
	Bulantı	4 (%8)	2 (%13,3)	p>0,05
	Epigastrik ağrı	9 (%18)	0	

İçerik siklik adenosin monofosfat düzeyini artırmak suretiyle vazodilatasyona neden olarak kan akımını artırır. Adenosinin sebep olduğu dilatasyon rezerv kapasitesi azalmış olan stenotik koroner arterlerde kan akımını arttırmaz. Bunun sonucunda darlığın distalinde perfüzyon normal dokuya oranla azalır ve miyokard iskemisi oluşur (12). Karotid cismindeki kemoreseptörlerin adenosin ile indüklenen sempatik stimülasyonu, taşikardi ve kardiyak performans artışını açıklayabilir (13). Farmakolojik stres ajanlarından olan dipiridamol, adenosin üzerinden endirekt olarak etki eder (14). Dipiridamol hem endotel hücrelerine adenosinin transportunu, hemde eritrosit membranına etki ederek adenosin deaminazın yıkımını inhibe edip, intersitisyel aralıktaki adenosin düzeyini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturur. Dipiridamol intravenöz ve oral yolla kullanılabilir. Oral dipiridamolün kolay elde edilebilmesi, düşük fiyat ve uygulama kolaylığı avantajları vardır. Ancak gastrointestinal emiliminin kişiden kişiye farklılık göstermesine bağlı pik etkinin ortaya çıkma zamanı ile ilgili problem söz konusu olabilmektedir. Buna rağmen 30. ile 90. dakika arası pik etki olduğu kabul edilerek RF enjeksiyonu yapılmaktadır (14). Bizim çalışmamızda maksimum farmakolojik etkinin oral dipiridamolün verilmesini takip eden 45. dakika olduğu kabul edilerek RF enjeksiyonu yapıldı. Adenosinin yarı ömrü 10 saniyenin altında olup, infüzyonun başlamasından 2-3 dk sonra maksimum koroner vazodilatasyon oluşturur ve hastaya RF enjeksiyonu yapılarak 6. dakikada test sonlandırılır. Dolayısıyla stres testi için ayrılacak toplam süre altı dakikaya indirilir. Adenosin iskemik olmayan segmentlerde miyokardiyal kan akımını arttırmada dipiridamolden daha etkili görünmektedir. Adenosin infüzyonu sırasında yan etkiler yaklaşık %80 sıklıkla görülür ve infüzyon kesilince kısa sürede kaybolur

(15). Oral dipiridamol ile yapılan farmakolojik stres testi sırasında ise olguların %50'sinin üzerinde yan etki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da adenosin uygulanan hastaların %68'inde, oral dipiridamolü stres uygulanan hastaların ise %46'sında en az bir yan etki ortaya çıkmıştır. Adenosin verilen hastalarda yan etki görülme yüzdesinin literatüre göre daha düşük bulunmasının bu akut ve kısa süreli yan etkilerin yakalanmasının zor oluşundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Oral dipiridamol ile oluşan yan etki sıklığı adenosinden daha az görülmekle birlikte, oluşan yan etkiler için antidot olarak genellikle intravenöz aminofilinle gerek duyulur (16) ancak erken aminofilin kullanımı RF'nin miyokarda tamamen dağılımından önce koroner vazodilatasyonu azaltabilir (17). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak adenosin daha fazla yan etkiye yol açmış ancak çalışma tamamlandığında veya doz azaltıldığında şikayetlerde hızla gerileme görülmüş, aminofilin kullanımına gerek kalmamıştır. Tersine, dipiridamol alan hastalarda mevcut şikayetlerin intravenöz aminofilin infüzyonu yapılmadan düzelmediği tespit edilmiş, yan etki gelişen hastalara intravenöz aminofilin uygulanmıştır.

Johnston ve ark.'nın (18) yaptığı bir çalışmada göğüs ağrısı (%53), dispne (%25) ve flushing (%26) adenosin uygulanan grupta, baş ağrısının (%20) ise dipiridamol ile stres uygulanan grupta anlamlı olarak sık geliştiği gözlenmiştir. Yaptığımız çalışmada benzer şekilde baş ağrısı yakınmasının dipiridamol ile stres uygulanan grupta sık geliştiği izlendi. Adenosin stres testi ile oluşan hemodinamik etkilere bakıldığında literatürde 89 hastalık bir çalışmada, Verani ve ark. (19) hastaların %12'sinde EKG'de iskemik bulgusu gözlenmiş, çalışmamızda da uyumlu olarak adenosin verilen hastaların %10'unda infüzyon sırasında 1 mm'den fazla ST

değişikliği ortaya çıktığı saptanmıştır. İntravenöz infüzyonla verilen adenosinin koroner kan akımını yaklaşık 4-5 kat kadar arttırdığı bilinmektedir. Adenosinin sebep olduğu kalp hızı artışının ve SKB'de düşüşün dipiridamolden hafifçe daha fazla olması adenosinin daha fazla sistemik ve koroner vazodilatör etkisi olduğunu düşündürür (13). Çalışmamızda da her iki ajanla da KAS'da artış ve SKB ile DKB'de ise azalma görülmekle birlikte tüm parametreler için sadece grup A'da istirahat ve stres değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Dipiridamol verilen hastalarda istirahat ile maksimum farmakolojik stres arasında KAS ve SKB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Adenosinin en büyük potansiyel avantajı yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi stabil olmayan hastalarda kullanılmasıdır. Kısa etki süresi ve infüzyon sonrası kısa izlem periyodu, adenosinin bu tür hastalarda dipiridamolden daha güvenli olabileceğine işaret eder (20).

Sonuç

Sonuç olarak; adenosinin stenotik olmayan damarlarda oluşturduğu vazodilatör etki dipiridamole oranla daha fazla olup, yarattığı akım heterojenitesi ile iskemik ve noniskemik alanı daha iyi ayırt etmektedir. Dipiridamolün oral verilmesini takiben absorpsiyonu ve kan seviyeleri değişken olup 30-90. dakikalar arasında kan seviyesi pik yapmaktadır. Maksimum koroner akım zamanı tam olarak bilinmemekte ve bu şekilde kullanımını güvenilir kılmamaktadır. Kardiyak stres oluşturmak amacıyla egzersiz stres testi yapamayan hastalarda farmakolojik stres ajanı olarak kullanılan adenosin ile stres sırasında yan etki sıklığı fazla görünse de, çalışma tamamlandığında veya doz azaltıldığında şikayetlerde hızla gerileme görülmesi, kısa yarı ömrü ve kısa infüzyon protokolü gibi uygulama avantajları adenosinin klinik pratikte güvenilir ve daha çok tercih edilmesi gereken bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için çalışmanın yapıldığı dönemde etik kurul onayı alınmamıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayşegül Akgün, Dizayn: Kamil Kumanlioğlu, Veri Toplama veya İşleme: Ahmet Yanarateş, Analiz veya Yorumlama: Kamil Kumanlioğlu, Ahmet Yanarateş, Literatür Arama: Ahmet Yanarateş, Filiz Hatipoğlu, Yazan: Filiz Hatipoğlu, Ahmet Yanarateş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1465-78.
2. Samady H, Wackers FJ, Joska TM, Zaret BL, Jain D. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 188-96.
3. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 298-318.
4. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med* 1989; 30: 281-7.
5. Guyton AC. Text book of Medical Physiology. Koroner dolaşım ve iskemik kalp hastalığı. 7 th ed. WB Saunders: Nobel Tıp Kitabevi, 1986: 423-30.
6. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 248-57.
7. Picano E, Lattuzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 848-54.
8. Henzlava MJ, Cerqueira MD, Hansen CL, Taillefer R, Yao S. ASNC, Imaging guidelines for nuclearcardiology procedures, Stress protocols and tracers. *J Nucl Cardiol* 2009. https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs12350-009-9062-4/MediaObjects/12350_2009_9062_MOESM1_ESM.pdf
9. Gordon L, Hendrix GH. The use of pharmacological agents in myocardial perfusion imaging. In: Freeman LM, editor. *Nuclear medicine annual* 1994. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1994; 121-40.
10. Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, Mamede M, Yamamuro M, Magata Y, et al. Effect of caffeine intake on myocardial hyperemic flow induced by adenosine triphosphate and dipyridamole. *J Nucl Med* 2004; 45: 730-8.
11. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Eng J Med* 1993; 329: 775-83.
12. Taillefer R, Amyot R, Turpin S, Lambert R, Pilon C, Jarry M. Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium 201 imaging. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 204-11.

13. Biaggioni I, Killian TJ, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, Robertson D. Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. *Circulation* 1991; 83: 1668-75.
14. Knabb RM, Gidday JM, Ely SW, Rubio R, Berne RM. Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and active hyperemia. *Am J Physiol* 1984; 247: 804-10.
15. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. *J Nuc Cardiol* 1994; 1: 94-111.
16. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384-9.
17. Granato JE, Watson DD, Beladinelli L, Cannon JM, Beller GA. Effects of dipyridamole and aminophylline and hemodynamics, regional myocardial blood flow and thallium-201 washout in the setting of a critical coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1760-70.
18. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 331-6.
19. Verani MS, Mahmarian JJ, Hisson JB, Boyce TM, Staudacher RA. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80-7.
20. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-34.