

**MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTALARDA  
CANLI DOKUNUN ARAŞTIRILMASINDA, AKUT  
TRİMETAZİDİN VE NİTRAT UYGULAMASI SONRASI  
YAPILAN Tc-99m-TETROFOSMİN GATED SPECT'İN TANI DEĞERİ**

DIAGNOSTIC VALUE OF Tc-99m-TETROFOSMIN GATED SPECT AFTER  
ACUTE TRIMETAZIDINE AND NITRATE APPLICATIONS IN PATIENTS  
WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Özgül Turhal<sup>1</sup>, Ahmet Tutuş<sup>2</sup>, Mustafa Kula<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği,  
Kayseri, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

**Yazışma adresi:** Dr Özgül Turhal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE Tel : +90 352 336 88 84 Fax : +90 352  
320 73 13

**E-mail:** [zgturhal@gmail.com](mailto:zgturhal@gmail.com)

**Geliş Tarihi:** 15/08/2017

**Kabul Tarihi:** 21/08/2017

---

**ÖZET**

**Amaç:** Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, canlı miyokard dokusunun araştırılması amacıyla nitrat infüzyonu ve akut Trimetazidin (TMZ) sonrası Tc-99m-tetrofosmin gated

SPECT sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

**Metod:** Çalışmaya revaskülarizasyon işlemi planlanan, MI geçirmiş 30 hasta alındı. Hastalara ayrı günlerde bazal, nitrat infuzyonu ve akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT yapıldı. Perfuzyon görüntülerinden elde edilen veriler kantitatif olarak, hareket görüntüleri ise görsel olarak skorlandı. Maksimum aktivitenin % 55'inden fazlasını tutan segmentler ile normal hareket eden veya hipokinetik olan segmentler canlı olarak yorumlandı. Elde edilen veriler "paired samples" ve "chi-square" testleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen 206 segmentin 41'i (% 19.9), nitrat sonrası canlı olarak değerlendirilirken, TMZ sonrası 42 segment (% 20) canlı olarak değerlendirildi. Nitrat sonrası 117 segmentin (% 30) hareketleri düzeldi, TMZ sonrası 43 segmentin (% 10) hareketlerinde düzelme izlendi. Nitrat sonrası hesaplanan sol ventrikül EF'larında bazal çalışmaya göre anlamlı (% 36.5±11.3, % 42.1±12.7, p<0.05) bir artış izlenirken, TMZ sonrası anlamlı bir değişiklik izlenmedi (% 36.5±11.3, % 38.3±10.9, p>0.05). Ayrıca, nitrat infuzyonu sonrası hastaların kan basınçlarında düşme izlenirken, akut TMZ sonrası hastaların hemodinamik parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. TMZ ve nitrat çalışmalarının perfuzyon görüntülerinin, canlılığı belirlemedeki uyumu % 87 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Hiberne miyokardın tespitinde; hem hareketleri düzelen segment sayısının, hem de tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulum oranlarının, TMZ çalışmasına göre daha fazla olması nedeniyle, nitrat infuzyonu daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak, akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

## ABSTRACT

**Aim:** With the aim of investigating of the myocardial viability on the patients with MI, the results obtained from Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT following the nitrate infusion and acute TMZ were compared.

**Method:** For this study, 30 patients who had MI and were be planned of revascularization process were taken. The patients were applied Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT basally and following nitrate infusion and acute TMZ separately each day. The data from perfusion were quantitatively evaluated whilst wall motion images were visually scored. The segments having more than 55% of maximum activity and moving normally or being hypo-kinetic were concluded as viable. The data obtained were statistically evaluated by “t” and “chi-square” tests.

**Results:** While the 41 segments (19.9%) of non-viable 206 segments from the basal study were considered as viable after nitrate study, 42 segments (20%) were considered as viable after TMZ study. While the wall motions of 117 segments improved in the nitrate study, wall-motions of 43 segments improved in the TMZ study. Although there were more significant increases ( $36.5\% \pm 11.3$ ,  $42.1\% + 12.7$ ,  $p < 0.05$ ) in the post-nitrate left ventricule EFs than basal study, no significant changes ( $36.5\% \pm 11.3$ ,  $38.3\% \pm 10.9$ ,  $p > 0.05$ ) occurred in the TMZ study. Moreover, while the blood pressures of the patients decreased after nitrate, the hemodynamic parameters of patients did not change significantly after acute TMZ.

**Conclusion:** The concordance of perfusion images from TMZ and nitrate studies in determining the myocardial viability was calculated as 87%. In the evaluation of HM, nitrate infusion was found better since both the number of segments whose wall-motions improved and the mean activity uptake ratios of all segments were many more than the results of TMZ studies. However, it was concluded that post-TMZ Tc-99m-tetrofosmin imaging can be especially useful for the patients whose hemodynamic parameters are not well.

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik iskemik kalp hastalığı bulunan veya yakın tarihte miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş, bölgesel veya global sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, kronik iskemik canlı doku “hibernating myocardium” (HM) ile enfarkt dokusunu ayırmak, tedavi planını belirlemek açısından önemlidir. Bu ayırım, revaskülarizasyon işleminden fayda görebilecek koroner arter hastalığı (KAH) ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastaların seçimine imkan sağlar (1). Fonksiyon bozukluğu olan, revaskülarizasyon işlemi sonrası iyileşebilecek, canlı miyokard bölgelerini belirlemek için birçok yöntem kullanılmaktadır (1, 2). Revaskülarizasyon işlemi öncesinde, kronik iskemik canlı dokunun tespit edilmesinde en doğru yöntem, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile perfüzyonu ileri derecede azalmış bölgelerde, glikoz tutulumunun (perfüzyon/ metabolizma uyumsuzluğu) gösterilmesidir (1, 3). Oldukça kısa yarı ömürlü pozitron yayan radyofarmasötiklerin kullanıldığı, PET’in pahalı ve kompleks bir yöntem olması ve yaygın klinik kullanım imkanı bulunmaması sebebiyle daha ucuz, kolay ve yaygın olan yöntemlerle sonuç elde edilemeyen vakalarda kullanılması önerilmektedir (2, 4). Methoxy-isobuthyl-isonitrile (MIBI) ve tetrofosmin (1, 2 bis bis (2-ethoxyethylphosphino) ethane) gibi Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretlenebilen miyokard perfüzyon ajanları ile HM tespiti için klinik çalışmalar yapılmıştır (2, 6).

Tc-99m ile işaretlenebilen ajanların canlı miyokard dokusunun tespitindeki doğruluk oranlarını arttırabilmek amacıyla, nitrat uygulamasını takiben yapılan perfüzyon sintigrafisi çalışmaları vardır (7-10). Nitratlar, özellikle yüksek dozlarda, epikardial koroner arterler ile koroner atherosklerotik stenoz bölgelerinde dilatasyona sebep olurlar (11). Tl-201, Tc-99m-tetrofosmin ve Tc-99m-MIBI ile yapılan çalışmalarda nitrat verilmesinin HM tespit oranını artırdığı gösterilmiştir (7-10).

Ciavoletta M ve arkadaşları (15), akut trimetazidine (1-(2,3,4-trimethoxy-benzyl)- piperazine

dihydrochloride, TMZ), verilerek miyokard perfüzyon görüntüleme yapılmasının, canlı miyokard dokusunun tespit edilebilme oranını arttırdığını rapor etmişlerdir. TMZ, anti-iskemik bir ilaç olup, kalp kası hücrelerindeki mitokondrileri iskemi nedeniyle oluşabilecek oksidatif hasardan koruyarak, hücrenin canlılığının devam etmesini sağlar (15, 16).

Çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olup, revaskülarizasyon planlanan hastalarda; akut TMZ verildikten sonra rest Tc-99m tetrofosmin gated SPECT yaparak, global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları ile miyokardial perfüzyonu değerlendirmek ve bu verileri nitrat infüzyonu sonrası yapılan rest Tc-99m tetrofosmin gated SPECT çalışması ile karşılaştırarak, HM tespitinde akut TMZ verilmesinin değerini araştırmaktır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **HASTALAR**

Bu çalışmaya MI geçirmiş, revaskülarizasyon işlemi planlanan, yaş ortalaması  $60.6 \pm 9.3$  olan 25 erkek ve yaş ortalamaları  $62.2 \pm 6.3$  olan beş kadın olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Klinik veya elektrokardiografik olarak en az dört hafta öncesine ait MI hikayesi bulunan, sol ventrikül disfonksiyonu olan ve en az bir koroner arterinde anlamlı darlığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların sintigrafik görüntülerinin tamamı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda elde edildi. Kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı gibi ek problemleri olan, önceden koroner angioplasti veya by-pass graft operasyonu geçiren, anstabil anjinası ve aritmisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kurallarına uygun olarak, çalışma hakkında bilgilendirilerek rızaları alındı.

Çalışmadan en az iki hafta önce hastalara "Judkins" tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografiler hastanın klinik verilerinden habersiz iki deneyimli kardiolog tarafından değerlendirildi. Koroner arter lümenin % 50'den fazla daralmış olması anlamlı olarak kabul edildi. Oniki hastada tek damar, 10 hastada iki damar ve 8 hastada üç damar hastalığı tespit edildi. Hastaların özellikleri Ek 1.Tablo 1.'de özetlenmiştir.

### **ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Hastaların tamamına, bazal, nitrat infüzyonu sonrası ve akut oral TMZ verilmesini takiben, toplam üç kez Tc-99m-tetrofosmin ile gated SPECT çalışması yapıldı. Üç çalışma için de hastaların hazırlıkları benzer şekilde yapıldı. Çalışma öncesinde, hastalar beta blokör ilaç kullanıyor ise 48 saat ve uzun etkili nitratları kullanıyor ise 24 saat öncesinden tedavilerine ara verildi. Çalışma öncesinde en az 4 saat süre ile aç kalmaları söylendi.

Üretici firmanın önerilerine göre hazırlanan Tc-99m-tetrofosmin (Myoview, Amersham

International, England), 20 mCi dozunda IV olarak verildikten on dakika sonra hastalara 200 ml'lik süt ve 40 gr'lık çikolata verildi. Enjeksiyondan 45 dakika sonra 28 hastaya gated SPECT, 2 hastaya ise sadece SPECT görüntüleme yapıldı. Her gün bir çalışma yapılarak üç gün içinde tüm görüntüler tamamlandı.

**Nitrat İnfüzyonu:** Bazal çalışmadan bir gün sonra infüzyon pompası kullanarak, 0.4 pg/kg/dk başlangıç hızı ile her beş dakikada bir 0.4 pg/kg/dk artışlarla toplam doz iki pg/kg/dk olacak şekilde nitrat (glycerol trinitrate, Perlinganit ampul, Adeka, Turkey) infüzyonu yapıldı. Maksimum doz hızı olan iki pgr/kg/dk hızına ulaşıldığında, 20 mCi Tc-99m- tetrofosmin enjeksiyonu yapıldı ve infüzyona bir dakika kadar daha devam edildikten sonra infüzyon sonlandırıldı.

**TMZ çalışması:** Nitratlı çalışmadan bir gün sonra hastalara 60 mg TMZ (Vastarel 20 mg tablet, Servier, France) oral olarak verildi. Otuz dakikalık aralarla hastaların nabız ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. TMZ'nin verilmesinde iki saat sonra hastaya 20 mCi Tc-99m-tetrofosmin IV olarak verildi. Bazal ve nitrat çalışmaları ile aynı protokol kullanılarak görüntüleme işlemi yapıldı. Gated SPECT görüntülerinin tamamı düşük enerjili yüksek rezolusyonlu kolimatör takılı çift başlıklı gama kamera sistemi (Siemens, E-Cam, made in USA) kullanılarak elde edildi. Sağ anterior obük pozisyonundan başlanarak, toplam 180°, saat yönünün tersine, 64x64 matrikste, 40'ar saniyelik 32 görüntü alındı. Gated çalışması için iki R dalgasının arası 16'ya bölündü. Görüntüleme işlemi sırasında, enerji piki 140 keV ve pencere aralığı % 20 olacak şekilde ayarlandı. Elde edilen ham veriler, "back-projection" tekniği ile "Buttenvorth" ve "Ramp" filtresi kullanılarak, (order 5, cutoff sıklığı 0.5 cycles/piksel) işlemlendi. "Attenuation correction" yapılmadan, bir piksel kalınlığı 6.4 mm olacak şekilde transaksiyel kesitler elde edildi. Transaksiyel kesitler tekrar işlemlenerek sol ventrikülün kısa ve vertikal uzun eksenine paralel kesitler elde edildi.

**Verilerin Analizi:** Perfüzyon görüntüleri, Siemens ICON Software’inde bulunan miyokardial SPECT “quantitification” paket programı kullanılarak, kısa eksen (short- axis) kesitleri üzerinden değerlendirildi. Ondokuz segment (bir apeks, 4 pre-apikal, 8 ventrikül ortası, 6 bazal) modeli kullanıldı (Şekil 1). Septumun bazale yakın kesimlerindeki segmentler mitral kapak ile üst üste geldiği için değerlendirilmedi. En fazla sayımın alındığı miyokard segmenti normal referans (% 100) olarak kabul edildi ve diğer segmentlerin sayımı referans segmentin sayımı ile oranlanarak hesaplandı. Aktivite tutulum derecelerine göre segmentler dört kategoriye ayrıldı. Ortalama segmental tutulum % 30’un altında ise 0 (şiddetli derecede azalmış), % 30-55 arasında ise 1 (orta derecede azalmış tutulum), % 56-80 arasında ise 2 (hafif azalmış tutulum) ^ % 81-100 arasında ise 3 (normal tutulum) olarak skorlandı.

Duvar hareketlerinin analizi, Siemens ICON gated SPECT programında, “hot metal” renk skalası ile iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından 19 segment modeline göre görsel olarak değerlendirildi ve skorlandı. Normal hareket eden segmentler 3, hipokinetik segmentler 2, akinetik veya diskinetik segmentler ise 1 olarak skorlandı. Ejeksiyon fraksiyonu, Siemens ICON gated SPECT Software’i ile sol ventrikülün end- diastolik ve end-sistolik hacimleri, short, horizontal ve vertikal long-axis kesitlerinden, manuel olarak ventrikül boşluğunun belirlenmesi ile hesaplandı.

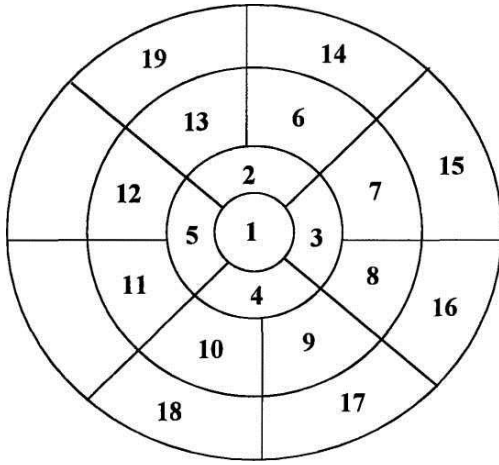
**Canlı miyokard dokusunun değerlendirilmesi:** Aktivite tutulum değeri % 55’ten fazla segmentler ile normal hareket eden veya hipokinetik segmentler canlı olarak kabul edildi (17).

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler, ortalama  $\pm$  standart deviasyon (mean $\pm$  SD) olarak ifade edildi. Nitrat infüzyonu sırasında ve akut TMZ verilmesini takiben elde edilen hemodinamik değişiklikler, karşılıklı miyokard segmentlerindeki bölgesel aktivite tutulumları, bazal, nitrat ve TMZ sonrası hesaplanan EFTarının karşılaştırılmasında “T test” ve “Chi- square” testleri kullanıldı. P değeri <0.05



olduğunda anlamlı kabul edildi.



**Şekil 1.** Bazal, nitrat sonrası ve TMZ sonrası yapılan çalışmaların kantitatif analizi için kullanılan şema. (1: Apeks, 2-5: Pre-apikal, 6-13: Ventrikül ortası, 14-19: Bazal) Bölgesel aktivite tutulumlarının hesaplanması amacıyla, tüm sol ventrikülü yansıtan kısa eksen kesitleri

## BULGULAR

### BAZAL ÇALIŞMA

Toplam 570 segment incelendi. Bazal çalışmada 142 segment (% 25), normal aktivite tutulumu gösterirken, 222 segmentte (% 39) hafif azalmış, 150 segmentte (% 26) orta derecede azalmış ve 56 segmentte (% 10) ileri derecede azalmış aktivite tutulumu izlendi.

Gated SPECT çalışmasında, 136 segment (% 25) normal hareket gösterirken, 200 segment (% 38) hipokinetik, 196 segmentte (% 37) akinetik veya diskinetik olarak izlendi. Bazal çalışmada

perfüzyonu şiddetli azalmış 53 segmentin, 4'ü (% 8) hipokinetik olarak izlendi. Perfüzyonu orta derecede azalmış 138 segmentin, 8'i (% 6) normal hareket ederken, 38'i (% 28) hipokinetik, 92 segment (% 66) ise akinetik veya diskinetik olarak izleniyordu (Tablo I). Tüm hastaların bazal EF ortalamaları  $36.5 \pm 11.3$  olarak hesaplandı.

**Tablo 1.** Bazal çalışmada tüm segmentlerin perfüzyon ve hareketlerinin karşılaştırılması

		BPS				
		0	1	2	3	T
BHS	1	49	92	48	7	196
	2	4	38	99	59	200
	3	-	8	59	69	136
	T	53	138	206	135	532

**BPS:** Bazal perfüzyon skoru, **0:** Perfüzyonu, şiddetli derecede azalmış, **1:** Perfüzyonu, orta derecede azalmış, **2:** Perfüzyonu, hafif azalmış, **3:** Normal perfüzyon,  
**BHS:** Bazal hareket skoru, **1:** Akinetik veya diskinetik, **2:** Hipokinetik, **3:** Normal hareket, **T:** Toplam

### NİTRATLI ÇALIŞMA

Nitrat infüzyonu sırasında hiçbir hastada nitrogliserine bağlı yan etki gözlenmedi. Yirmiiki hastada maksimum doz olan iki pgr/kg/dk dozuna ulaşılırken, sekiz hastada daha önce belirtilen infüzyonun kesilme kriterleri olduğundan, Tc-99m-tetrofosmin injeksiyonu gerçekleştirildi.

Bazal ve nitrat sonrası yapılan çalışmada tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $62.6 \pm 22.7$ ,  $64.9 \pm 22.4$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 2).

Bazal çalışma ve nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $r=0.895$ ). Bazal çalışma ile nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin kantitatif analiz sonuçları arasındaki uyum % 70.5 olarak hesaplandı.

Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli derecede azalmış aktivite tutulumu gösteren 56 segmentten

22'sinde (% 39) ortalama aktivite tutulumu bir skor yükselmesine rağmen % 55'si altında kaldı ( $p<0.05$ ). Perfüzyonu şiddetli derecede azalmış segmentlerden sadece biri hafif azalmış aktivite tutulumu gösterdi. Perfüzyonu orta derecede azalmış 150 segmentten, 38'i (% 25) nitrat infüzyonu sonrası hafif azalmış aktivite tutulumu gösterirken, ( $p<0.05$ ), iki segment (% 1) ise normal aktivite tutulumu gösterdi. Hafif azalmış aktivite tutulumu gösteren, 222 segmentin 50'sinin (% 22) perfüzyonu nitrat infüzyonu sonrası normal olarak izlendi ( $p<0.05$ ).

Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli veya orta derecede azalmış, 134 segment (% 65) ile hafif azalmış aktivite tutulumu gösteren 147 segmentin (% 66) ortalama aktivite tutulum miktarlarında, nitrat infüzyonu sonrasında belirgin değişiklik izlenemedi ve sabit defekt olarak nitelendirildi ( $p>0.05$ ). Ayrıca 55 segmentin (% 9) ortalama aktivite tutulumunda nitrat infüzyonu sonrasında kötüleşme izlendi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 2.** Bazal çalışmada perfüzyonu anormal olan segmentlerin, nitrat infüzyonu

	n	BP (mean±SD)	NP (mean±SD)
Reversibl şiddetli defekt	23	%23.1±6.3	% 37.1±6.7
Sabit şiddetli derecede defekt	33	% 24.7±4.8	% 25.3±1.2
Reversibl orta derecede defekt	40	% 50.3±5.4	% 64.5±8.7
Sabit orta derecede defekt	101	% 34.7±8.4	% 35.2±7.4
Reversibl hafif derecede defekt	50	% 72.4±6.7	% 85.9±5.8
Sabit hafif derecede defekt	147	% 67.9±8.3	% 68.2±5.7

Gated çalışmasında, 188 segment (% 35) normal hareket gösterirken, 212 segment (% 40) hipokinetik, 132 segmentte (% 25) diskinetik veya akinetik olarak izlendi. Nitrat sonrası yapılan çalışmada perfüzyonu şiddetli azalmış segmentlerin 8'i (% 20) hipokinetik, 31'i (% 80) ise

akinetik veya diskinetik olarak izlendi. Perfüzyonu normal veya hafif azalmış olarak izlenen segmentlerin 44'ü (% 12) akinetik ve diskinetik olarak hareket ediyordu .

Bazal çalışmada akinetik veya diskinetik olarak izlenen 62 segment (% 31) nitratlı çalışmada hipokinetik olarak izlenirken, 4 segment (% 2) ise normal hareket ediyordu. Bazal çalışmada hipokinetik olarak izlenen 49 segmentin (% 24) hareketleri nitrat sonrasında düzeldi ( $x_2=531.1$ ,  $p<0.05$ ). Tüm hastaların nitrat alışması EF ortalamaları %  $42.1\pm 12.7$  olarak hesaplandı

## TMZ ÇALIŞMASI

Akut TMZ verildikten sonra hiçbir hastada TMZ'e bağlı yan etki gözlenmedi. Bazal çalışma ve TMZ sonrası tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $62.6 \pm 22.7$ ,  $63.6 \pm 22.6$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 3). Bazal ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $r = 0.905$ ). Bazal çalışmada, perfüzyonu şiddetli derecede azalmış 56 segmentin 18'inde (% 32), TMZ sonrasında orta derecede azalmış aktivite tutulumu izlenirken, perfüzyonu orta derecede azalmış 150 segmentin 42'sinde (% 28) ise hafif azalmış perfüzyon izlendi ( $p < 0.05$ ). Bazal çalışmada hafif azalmış perfüzyon gösteren 222 segmentin 40'ı (% 18), TMZ sonrasında normal perfüzyon ( $p < 0.05$ ) gösterdi. Bazal çalışmada şiddetli ve orta derecede azalmış perfüzyon gösteren 206 segmentin 135'inde (% 65) ve hafif azalmış perfüzyon gösteren 222 segmentin 151'inde (% 68), TMZ sonrası belirgin değişiklik görülmedi ( $p > 0.05$ ). Ayrıca bazal çalışmada normal olarak perfüze olan 109 segmentin ortalama aktivite tutulum oranlarında da belirgin değişiklik izlenmezken ( $p > 0.05$ ), 74 segmentte (% 11) bazal çalışmaya göre en az 1 skor kötüleşme ( $p < 0.05$ ) olduğu gözlemlendi. Gated çalışmasında, 161 segmentte (% 30) normal hareket izlenirken, 195 segment (% 37) hipokinetik, 176 segment (% 33) ise akinetik veya diskinetik olarak değerlendirildi. TMZ sonrası perfüzyonu şiddetli azalmış olan 4 segment (% 8) hipokinetik olarak izlendi. Perfüzyonu orta derecede azalmış segmentlerden 38'i (% 25) hipokinetik, % 7'si ise normal hareket ediyordu. Perfüzyonu normal veya hafif azalmış 50 segment (% 13) diskinetik veya akinetik olarak hareket ediyordu. Bazal çalışmada, akinetik veya diskinetik olarak izlenen 19 segment (% 10) TMZ çalışmasında hipokinetik, 1 segment (% 0.5) ise normal hareket ediyordu. Bazal çalışmada hipokinetik olarak izlenen 23 segmentin (% 11) hareketleri TMZ sonrasında düzeldi ( $\chi^2 = 749.7$ ,  $p < 0.05$ ). Tüm hastaların TMZ çalışması EF ortalamaları %  $38.3 \pm 10.9$  olarak hesaplandı

**Tablo 3.** Bazal çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin TMZ sonrası ortalama aktivite tutulumları

	n	BP (mean±SD)	TP (mean±SD)
Reversibl şiddetli defekt	18	% 22.9±5.5	% 36.7±8.7
Sabit şiddetli derecede defekt	37	% 25.2±4.5	% 25.9±1.2
Reversibl orta derecede defekt	43	% 49.2±5.6	% 61.0±4.2
Sabit orta derecede defekt	98	% 35.4±3.1	% 35.9±7.6
Reversibl hafif derecede defekt	40	%71.5±4.9	% 84.9±5.8
Sabit hafif derecede defekt	151	% 67.7±6.1	% 68.1±5.8

**BP:** Bazal çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean±SD), **TP:** TMZ sonrası yapılan çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean±SD), n: Segment sayısı

### **NİTRAT ve TMZ ÇALIŞMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Nitrat ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $r=0.870$ ). Nitrat ve TMZ ile tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $64.9±22.4$ ,  $63.6±22.6$ ,  $p<0.05$ )(Tablo 4).

Nitrat sonrası perfuzyonu şiddetli azalmış 13 segment (% 30), TMZ sonrası orta derecede azalmış perfuzyon gösterirken, perfuzyonu orta derecede azalmış 36 segmentin (% 24) perfuzyonu TMZ sonrası hafif azalmış olarak izlendi ( $p<0.05$ ). Nitrat sonrası hafif azalmış perfuzyon gösteren 29 segmentte (% 14) ise TMZ ile normal aktivite tutulumu izlendi ( $p<0.05$ ).

Nitrat çalışması ile karşılaştırıldığında, TMZ sonrası 105 segmentin ortalama aktivite tutulumunun azaldığı dikkat çekti ( $p<0.05$ ). Nitrat sonrası 117 segmentin (% 30) duvar hareketlerinde düzelme izlenirken, TMZ ile sadece 43 (% 10) segmentin duvar hareketlerinde düzelme izlendi. Bazal çalışmada tüm hastaların EF ortalamaları %  $36.5± 11.3$  iken, nitrat

çalışmasında hastaların EF ortalamaları % 42.1±12.7 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Bazal çalışma ile TMZ çalışması sonrası hastaların EF ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Nitrat ve TMZ sonrası anormal segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki değişiklikler.

	n	NP (mean±SD)	TP (mean±SD)
Reversibl şiddetli defekt	13	% 26.0±1.2	% 37.9±1.9
Sabit şiddetli defekt	29	% 24.7±1.3	% 24.1±1.5
Reversibl orta dereceli defekt	37	% 47.7±5.3	% 63.6±6.8
Sabit orta dereceli defekt	93	% 36.4±3.6	% 36.1 ± 1.4
Reversibl hafif dereceli defekt	29	% 72.9±4.7	% 86.5±6.8
Sabit hafif dereceli defekt	141	% 68.3±6.4	% 67.3±6.6

Bölgesel aktivite tutulumunun kantitatif analizi sonrası, aktivite tutulumu en yüksek olan segmentin >%55'inden fazla olması canlılık kriteri olarak alındığında, bazal çalışmada 364 (% 63.8), nitrat sonrası 380 (% 66), TMZ sonrası ise 376 (% 65) segment canlı olarak değerlendirildi. Bazal çalışmada şiddetli azalmış aktivite tutulumu gösteren Perfüzyonu şiddetli veya orta derecede azalmış olduğu halde hareketi korunmuş olan segmentier canlı olarak yorumlandı. Perfüzyon verileri ve duvar hareketleri birlikte değerlendirildiğinde, bazal gated SPECT çalışmasında, canlı olarak yorumlanan segment sayısı; 414 (% 77.8), nitrat sonrası yapılan Tc-99m tetrofosmin gated SPECT çalışmasında 468 (% 87), TMZ gated SPECT çalışmasında ise 429 (% 80) olarak hesaplandı.

## TARTIŞMA

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği KAH' lı hastalarda koroner arter by- pass cerrahisi veya anjioplastiye bağlı komplikasyonların yüksek riski nedeniyle, revaskülarizasyon işleminden fayda görebilecek, canlı miyokard dokusuna sahip olan hastaların seçimi önemlidir (1). Canlı miyokard dokusunun tespitinde en iyi yöntem olarak bilinen PET, pahalı ve her yerde bulunmayan bir yöntemdir (1, 2). Tl-201 ile yapılan çalışmalarda PET ile benzer sonuçlar elde edilmektedir (2, 5). Ancak, Tl-201 'in miyokardial perfüzyon ve viabiliteyi değerlendirmek için fizyolojik özelliklerinin iyi olmasına rağmen, uygun olmayan fiziksel özellikleri problem oluşturmaktadır (18). Tl- 201'in gama ışınlarının miktarı görüntüleme için yetersizdir. Fiziksel yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, hastaya daha düşük dozda verilmesi gerekmektedir. Tl-201, bir "cyclotron" ürünü olduğu için elde edilmesi nispeten zordur ve maliyeti yüksektir (19). Tc-99m'in ise fiziksel özellikleri gama kameralar için çok uygundur (19). Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu daha azdır. Kolay elde edilebilir. Bu nedenlerle Tc-99m ile işaretlenebilen miyokard görüntüleme ajanları Tl-201'e alternatif olarak gösterilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, Tc-99m ile işaretlenebilen miyokardial perfüzyon ajanlarının miyokardial viabiliteyi değerlendirmede Tl-201 ile iyi bir uyum gösterdiği bulunmuştur (20,21).

Tc-99m ile işaretlenebilen ajanlardan sestamibi'nin hazırlanması zaman alıcıdır ve personelin yüksek dozda radyasyona maruz kalmama sebep olmaktadır (22). Tetrafosmin'in ise hazırlanması kolaydır. Miyokardial klerensinin nispeten yavaş olması, yüksek kalp/ akciğer oranı, karaciğerden hızla temizlenmesi yaklaşık olarak 5. dakikadan itibaren görüntüleme yapılabilmesine olanak sağlar (23,24). Nicolai E ve arkadaşları (23), miyokardial viabiliteyi tespit etmede Tl-201 ile tetrafosmin arasındaki uyumu % 91 olarak buldular ve kantitatif stres-rest tetrafosmin ve Tl-201 reinjeksiyon SPECT görüntülemenin miyokardial viabilitenin ve perfüzyon durumunun



belirlenmesinde birbirine yakın bilgiler sağladığını rapor ettiler.

Nitratlar, arterler ve arteriyollerin vazodilatasyonu yanında selektif olarak venöz dilatasyona yol açarak kalbin önündeki ve arkasındaki yükü azaltan vazodilatatör ilaçlardır. Bu etkilerine bağlı olarak miyokardın yaptığı işi ve oksijen ihtiyacını azaltırlar (25, 26). Koroner arterler üzerine olan etkileri özellikle yüksek dozlarda, epikardial koroner arterlerin ve koroner atherosklerotik stenoz bölgelerinin dilatasyonu şeklindedir (11). Ek olarak tıkalı bir koroner arterin distalinde kollateral kan akımını arttırarak ve diastol sonucu sol ventrikül basıncını düşürerek, subendokardial miyokard dokusu üzerindeki baskıyı azaltırlar. Böylece miyokard perfüzyonunu iyileştirerek iskemiye azaltırlar (27).

TMZ, mitokondrileri iskemik hasardan koruyan bir anti-iskemik ilaçtır (28). Nitratlardan farklı olarak koroner kan akımı, kan basıncı veya kalp hızı üzerine etkileri yoktur (29). Grynberg A ve arkadaşları (28), TMZ'nin, iskemik miyokard hücrelerinin azalmış kan akımındaki oksijeni ve diğer substratları daha iyi kullanmasını sağladığını düşünmektedir. TMZ ile tedaviden sonra miyositlerin metabolik durumunun iyileştiği ve hemodinamik parametrelerde belirgin değişikliğe sebep olmadan direkt olarak hücre koruyucu etki gösterdiği öngörülmektedir (30,31).

Deneysel çalışmalarda, nasıl olduğu tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, TMZ'nin mitokondri fonksiyonlarını düzelttiği öne sürülmüştür (29). Ciavolella M ve arkadaşlarına (15) göre, HM'da azalmış kan akımı ile uyumlu olarak mitokondrial oksidatif metabolizma da azalmıştır, TMZ mitokondrial oksidatif metabolizmayı arttırmakta ve mitokondrilerde daha fazla MUJI'nin birikimine sebep olmaktadır. Ciavolella M ve arkadaşları bu hipotezden yola çıkarak, TMZ'nin HM'un tespiti amacıyla kullanılabileceğini öngördüler (15).

Sol ventrikülünde, perfüzyonun azalmış olmasına rağmen, hareketlerin korunmuş olması, miyokard dokusunun canlılığının bir belirtisi olarak kabul edilmiştir (32,33). Amacımız, aynı hasta grubunda, akut TMZ verilmesinden sonra ve nitrat infüzyonu sonrası, elde edilen

Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntülerini karşılaştırarak, HM'nin değerlendirilmesinde TMZ'nin rolünü ve TMZ ile nitratın sol ventrikülün global ve bölgesel fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda, bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen segmentlerin % 19.9'u nitrat infüzyonu sonrası canlı olarak değerlendirilmiştir. Halbuki Flotats A ve arkadaşlarının çalışmalarında (34), bazal Tc-99m-tetrofosmin görüntülerinde cansız olarak izlenen (ortalama aktivite tutulumu<50) segmentlerin % 15'inin sublingual nitrat verildikten sonra canlı olduğu tespit edilmiştir. Onların çalışmalarında canlı doku tespit oranının düşük olarak tespit edilmesinin nedeninin, nitratın sublingual olarak verilmesi ve hasta sayılarının az olması gibi teknik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TMZ ve nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntülemeye tüm segmentlerin kantitatif perfuzyon analiz sonuçları arasındaki uyum % 67 olarak hesaplandı. Nitrat sonrası elde edilen ortalama aktivite tutulumları, TMZ çalışmasının ortalama aktivite tutulum oranlarından yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

TMZ sonrasında, bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen (aktivite tutulum oranı <% 55) segmentlerin 42'si (% 20), nitrat infüzyonu sonrasında ise 41'i (% 19.9) canlı olarak yorumlandı. Her ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). TMZ ve nitrat infüzyonu sonrası elde edilen görüntülerin canlı miyokard dokusunu belirlemedeki uyumu ise % 87 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmalardaki teknik farklılıklardan dolayı tam bir değerlendirme yapılamamakla birlikte, Ciavolella M (15) ile Spadafora M (16) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları kısmen uyumlu olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, bazal görüntülemeye perfuzyon ile duvar hareketleri arasındaki uyum % 58, nitrat sonrası % 49.8, TMZ sonrası % 56 olarak hesaplanmıştır. Bazal görüntülerde perfuzyonu

şiddetli ve orta derecede azalmış olan 191 segmentin 50'sinde (% 26), nitrat sonrası 176 segmentin 88'inde (% 50), TMZ sonrası ise 179 segmentin 53'ünde (% 29) duvar hareketleri korunmuş olarak izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da, bazal görüntülerde perfüzyonu azaldığı halde, hareketi korunmuş olan segmentlerin oranı, Duncan BH ve arkadaşlarının (35), elde ettiği orana yakın bulunmuştur.

Wahba FF ve arkadaşları (36), MI geçirmiş 25 hastaya sol ventrikülün duvar hareketlerini ve duvar hareketleriyle perfüzyonun ilişkisini değerlendirmek amacıyla Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT ve ekokardiografi yaptılar. Her iki yöntem ile tespit edilen bölgesel duvar hareket skorları, 172 bölgenin 136'sında (% 80) benzer bulundu. Ayrıca miyokardial perfüzyon skoru ile duvar hareketleri arasında yüksek bir uyum (% 82) rapor edildi. Perfüzyonu olmayan veya ciddi olarak azalmış, 56 bölgenin 19'unda (% 34) hem gated-SPECT ile hem de ekokardiografi ile normal veya hipokinetik duvar hareketleri belirlendi ve gated-SPECT'in miyokardial viabilitenin belirlenmesinde, tek yöntemle önemli ek bilgiler sağladığı sonucuna varıldı.

Bizim bu çalışmadaki amacımız TMZ'nin HM'un tespitindeki etkinliğini, akut TMZ sonrası ve nitrat infüzyonu sonrası elde edilen Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntülerini kantitatif olarak karşılaştırmak, ayrıca nitrat infüzyonu ve TMZ sonrasında sol ventrikül duvar hareketlerini değerlendirmektir. Çalıştığımız hastaların revaskülarizasyon sonrası duvar hareketlerinin veya perfüzyonlarının durumu ile ilgili verilen elimizde olmaması ve canlılık için tanı kriterimizin (gold standart) bulunmaması çalışmamızın kısıtlamalarıdır. Nitrat ve TMZ sonrası yapılan perfüzyon çalışmalarında tüm segmentlerin kantitatif analizi arasındaki uyum % 67, canlı segmentlerin belirlenmesindeki uyum ise % 87 olarak bulunmuştur. Bu nedenle EtM'nin tespitinde, nitrat infüzyonu daha iyi olarak bulunmakla birlikte, akut TMZ sonrası yapılan perfüzyon görüntülemenin HM' un tespiti amacıyla, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda kullanılabileceği sonucuna vardık.

## SONUÇ

Kronik KAH olan ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, canlılığı değerlendirmede nitrat ve TMZ sonrası elde edilen çalışmaların arasındaki uyum % 87 olarak bulunmuştur. Tüm segmentler değerlendirildiğinde, nitrat sonrası ortalama aktivite tutulumu TMZ sonrası elde edilen ortalama aktivite tutulumlarından yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ). TMZ sonrası yapılan gated SPECT çalışması ile karşılaştırıldığında, nitrat sonrası yapılan gated SPECT çalışmasında, daha fazla segmentin hareketlerinde düzelme olduğu izlendi. Ayrıca hastaların hemodinamik parametrelerinde ve EFTarında TMZ sonrası belirgin artış izlenmemiştir. HM'nin tespitinde; hem hareketleri düzelen segment sayısının, hem de tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulum oranlarının, TMZ çalışmasına göre daha fazla olması nedeniyle, nitrat infuzyonu daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak, akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda, HM'un tespiti amacıyla klinik olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Ek Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

İsim	Yaş	Cins.	MI	Anjiyografi Bulgulan	Duvar hareket bozukluğu
MA	73	E	İ	RCA % 90, LAD % 50	PB3
ÖA	65	E	AS	LAD % 90	A3, Aİ3, AA3
NB	75	E	İ	RCA % 100, LAD % 50	PB3
HE	68	E	A	LAD % 70	Aİ4, AL 4
OŞ	50	E	A	LAD % 70, CFX % 80	AP2. AA.2
HY	46	E	AL	LAD % 60	SP3, AP4, Aİ4, AL4
YÖ	57	K	A	LAD % 100	AA3. AL3
YU	52	E	İ	RCA % 100, LMCA % 50	PB4. PL4, AL3, Aİ4
IS	46	E	İL	RCA % 100, CFX % 70	PL4. PB4
FY	67	K	A	RCA % 90, LAD % 95, CFX % 90	AL4, AP4, Aİ4
İo	58	E	AS	LAD' % 100, RCA % 100	A3, İ3, Aİ3, AP4
MK	55	E	AS	LAD % 70, CFX % 80	AP4, AL3
SD	75	E	A	LAD % 98, RCA % 70, CFX % 60	AA4, AP4, Aİ4, SP4
MK	69	E	İL	CFX % 100, RCA % 50	AP3. PL2, İ3
SD	60	E	AS	LAD % 80	AP4
HT	55	K	AS	CFX % 80, RCA % 90, LAD % 80	AL3. Aİ3 ve AP3
İK	59	E	A	LAD % 80	AL4. AP4, Aİ4
NK	66	E	A	LAD % 70, CFX % 50	Aİ2. AP2, AL2
AÇ	70	E	İ	LAD % 100, RCA % 100. CFX %60	<b>Aİ</b> , L2, SP2, İ2, AP2
DE	65	E	AS	RCA % 70, CFX % 80, LAD % 90	AB2, SP2, PL2, AL3, AP4
KŞ	57	E	A	LAD % 50, CFX % 70, RCA % 70	AB2, AL3, AP2, SP2, İ2
FT	70	K	L	CFX % 90	PL3. AL3
MÖ	61	E	A	LAD % 100	Aİ3, AP3, AL3, A3
HD	58	E	AS	LAD % 80	İ4, AB4, AL4, AP4
Yİ	40	E	AS	LAD % 70	AL3, AP3
HÇ	60	K	AS	LAD % 100, CX % 70	AP4, Aİ4, AA4, L3
HK	71	E	AL	RCA % 80, CX % 100, LAD % 80	İ3, AP4, AL4. PL2
HT	60	E	İ	RCA % 100, CX % 70, LAD %50	PB2.İ2, SP2, PB2
AG	62	E	A	LAD % 90	AP3. AL3, Aİ3
YU	55	E	İ	RCA % 100	PB3. AL3, SP3, AP4

AP: Apeks, Aİ: Apikal inferior, AL: anterolateral, İ: inferior, A: Anterior, L: Lateral, AS: Anteroseptal, PB: Posterobazal, AA: Apikal anterior, AB: Anterobazal, SP: Septum, 2: hipokinetik, 3: Akinetik, 4: Diskinetik

## KAYNAKLAR

1. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 10:1465.
2. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1-20.
3. Tamaki N, Kawamoto M, Tamadura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization: Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995;91:1694-1705.
4. Bergman SR. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron- emitting radionuclides in identification of viable myocardium. *J Nucl Med* 1994;35(Suppl): 15S-22S.
5. Rozanski A, Berman DS, Gray R, et al. Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy. *Circulation* 1981;64:936-944.
6. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of Tc-99m sestamibi with thallium reinjection and (F-18) fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
7. He ZX, Darcourt J, Guignier A, et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993;34:1472- 1477.
8. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline-nitrate technetium- 99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (2):384-391.
9. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24(7):767-773.

10. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, et al. Sublingual isosorbide dinitrate to improve Tc- 99m teboraxime perfusion defect reversibility. J Nucl Med 1994;35:1274-1278.
11. Abrarams J. Hemodynamic effect of nitroglycerin and long-acting nitrates. Am heart J 1985;110:216-224.
12. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, et al. Tc-99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularization recovery. J Nucl Med 1995;36:1994-2000.
13. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, et al. Tc-99m tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: Additional value of gated SPECT. J Nucl Med 1999;40:1824-1831.
14. Mochizuki T, Murase K, Tanaka H, et al. Assessment of left ventricular volume using ECG-gated SPECT with Tc-99m-MIBI and Tc-99m-tetrofosmin. J Nucl Med 1997;38:53-57.
15. Ciavolella M, Greco C, Tavolaro R, et al. Acute oral trimetazidine administration increases resting Tc-99m sestamibi uptake in hibernating myocardium. J Nucl Cardiol 1998;5:128-133.
16. Spadafora M, Cuocolo A, Golia R, et al. Effect of trimetazidine on Tc-99m- tetrofosmin uptake in patients with coronary artery disease. Nucl Med Com 2000;21:49-54.
17. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Davies G, et al. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ECG-gated Tc-99m-tetrofosmin emission tomography: A comparison with Tl-201 emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. Nucl Med Comm 1999;20:209-214.
18. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Myocardial viability assessment with Technetium-99m-tetrofosmin and Thallium-201 reinjection in coronary artery disease. J Nucl Med 1995;36:1961-1967.
19. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH, et al. Are the kinetics of technetium-99m

- methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990;82:1802-1814.
20. Glover DK, Ruiz M, Allen TR, et al. Myocardial uptake of Tc-99m tetrofosmin in canine models of coronary occlusion and reperfusion. *Circulation* 1993;88:441-453.
  21. Kelly JD, Forster AM, Higley B, et al. Tc-99m Tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial imaging. *J Nucl Med* 1993;34:222-227.
  22. Opie LH, Hesse B. Radionuclide tracers in the evaluation of resting myocardial ischaemia and viability. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1183-1193.
  23. Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, et al. Exercise-rest Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with Tl-201 reinjection. *JNucl Cardiol* 1999;6:270-277.
  24. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning. *Physiological Reviews* 1999;79:609-634.
  25. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation and preconditioning. *Circulation* 1998;97:1848-1867.
  26. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiological Reviews* 1999;78:1055-1085.
  27. Brown BG, Bolson R, Petersen RB, et al. The mechanism of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of drug response. *Circulation* 1981;64:1089-1097.
  28. Demasion L, Fantini E, Sentex E, et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function. *AmJ Cardiol* 1995;76:31-37.
  29. Guamieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in cardiac muscle of monocrotaline-treated rats. *Biochem Pharmacol* 1988;24:4685-4693.
  30. Renaud JF. internal pH, Na(+) and Ca(++) regulation by trimetazidine during cardiac cell



- acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1:677-686.
31. Demasion L, Fantini E, Sentex E, et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function. *AmJ Cardiol* 1995;76:31-37.
  32. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, et al. Attenuation-corrected <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin SPECT in detection of viable myocardium: comparison with PET using <sup>18</sup>F- fluorodeoxyglucose. *J AmColl Cardiol* 1998;32:927-962.
  33. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Evaluation of myocardial viability using perfusion cardiac SPECT. Tl-201 rest/redistribution, Tl-201 rest/reinjection and Tc- <sup>99m</sup> tetrofosmin rest/postnitrate. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:45-52.
  34. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-<sup>99m</sup> tetrofosmin SPECT. *Eur J Nucl Med* 1997;24:767-773.
  35. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine Mg, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-<sup>99m</sup> sestamibi SPECT imaging and rest- redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol* 2000;85:680-684.
  36. Wahba FF, Bavelaar-Croon CD, Baur LH, et al. Detection of residual wall motion after sustained myocardial infarction by gated Tc-<sup>99m</sup>-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. *Nucl Med Comm* 2001 ;22(2): 175-182.