

Koroner Arter Hastalığı Tanısında Adenozin Stres Ekokardiyografi

ADENOSINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY
FOR THE DIAGNOSIS OF CORONARY ARTERY DISEASE

Metin OKUCU*, Alı Serdar FAK**, Hakan TEZCAN**, Ahmet OKTAY***

* Yrd.Doç.Dr.Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

** Uz.Dr.Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

***Prof.Dr.Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

Özet

Bu çalışmanın amacı adenozin stres ekokardiyografinin koroner arter hastalığı tanımıdaki yeri ve yan etkilerini incelemektir. Çalışmaya anfiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan 24 hasta ve 4 normal denek dahil edildi. Adenozin 140 Ug/kg/dk dozda 6 dk süre ile devamlı infüzyon şeklinde verildi infüzyon sırasında ve sonrasında 5 dk boyunca iki-boyutlu ekokardiyografi ile bölgesel duvar hareketleri kayıt edildi. İskelet, yeni ortaya çıkan veya bazale göre kötüleşen duvar hareketi bozukluğu, nedbe ise değişiklik göstermeyen duvar hareketi bozukluğu olarak tanımlandı. İskemi veya nedbe görülmesi pozitif test sonucu olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı olan 24 hastadan 17'sinde test pozitif bulunurken (duyarlılık %70), normallerin tümünde test negatif sonuçlandı. Hastalıklı 3(1 damarın 20 si doğru olarak lokalize edildi (%66). En sık görülen yan etki göğüs, baş veya boğaz ağrısı idi (%75). Klinik olarak önemsiz, kısa süreli nabız ve kan basıncı değişiklikleri ortaya çıktı. Hiçbir hastada komplikasyonu görülmedi. Sonuç olarak, adenozin stres ekokardiyografi koroner arter hastalığı tanısında emniyetli ve güvenilir bir yöntem olarak yer almaya aday gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı,
Ekokardiyografi, Adenozin

TKlin Kardiyoloji 1997, 10:78-82

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm ölümlerin üçte birine neden olmakta ve her yıl çok sayıda hasta bu nedenle hastanelere yatırılmaktadır. Hastalık spektrumunun bir ucunda asemptomatik ancak gizli KAH, diğer ucunda ise ani ölüm yer almaktadır. Bu

Geliş Tarihi: 07.02.1996

Yazışma Adresi: Dr.Metin OKUCU
Emlak Kredi Blokları, A Blok, D:23,
Koşuyolu. İSTANBUL

^Bu çalışma 1991 Antalya, II. Ulusal ekokardiyografi kongresinde tebliğ edilmiştir.

Summary

Twenty-four patients with angiographically proven coronary artery disease and 4 normals were included in the study. Adenosine 140 µg/kg/min was given for 6 min and two-dimensional echocardiography was recorded continuously during and for 5 min after infusion. Ischemia was defined as new or worsening wall motion abnormality and scar as preexisting wall motion abnormality with no change during infusion. Presence of ischemia or scar defined a positive test. Seventeen among 24 patients had positive tests (sensitivity 70%) while all 4 normals had negative tests. Twenty of 30(66%) diseased coronary arteries were localized correctly. The most common side-effect was pain in the chest, neck or head (75%). Shortlasting, minor hemodynamic changes were observed and there were no complications. Thus, adenosine stress echocardiography is a promising test with an acceptable sensitivity and side-effect profile

Key Words: Coronary artery disease,
Echocardiography, Adenosine

T Klin J Cardiol 1997, 10:78-82

nedenlerle hastalığın kesin tanısı çok önem kazanmaktadır. Zira KAH'nda morbidite ve mortalite, koruyucu önlemler ve çeşitli tedavi yöntemleri ile iyi yönde değiştirilebilmektedir.

Günümüzde koroner arteriyografi KAH varlığının ve derecesinin gösterilmesinde kullanılan en kesin tanı yöntemidir. Ancak her hastanın koroner arteriyografi ile değerlendirilmesi mümkün veya doğru olmayacağı gibi, KAH varlığının sadece arteriyografi ile gösterilmesi, bunun hastanın şikayetlerinin tek nedeni olduğunu garanti etmemekte, tedavi ve prognoz belirlenmesinde tek yöntem

olarak her zaman yeterli olamamaktadır. Tanıda kullanılacak ideal yöntem, hastaya en az zararlı, duyarlı ve özgüllüğü yüksek, anatomik bilgiler yanında fizyolojik ve hemodinamik bilgiler içeren, ucuz, komplikasyonları az ve emniyetli bir yöntem olmalıdır.

Yukarıda sıralanan özelliklerin hemen hepsini içermesi nedeniyle ekokardiyografi KAH tanısında çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Uzun zamandır uygulanan egzersiz ekokardiyografinin (1-6) yamsıra, son zamanlarda dobutamin ve dipiridamol gibi ajanlar ile yaratılan farmakolojik stres altında ekokardiyografi denemekte ve diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmektedir (7-13). Bu çalışmada farmakolojik stres ajanı olarak, koroner vazodilatör etkileri nedeniyle (14) adenosin seçilmiştir.

Çalışmanın amacı, yöntemin KAH tamsımdaki duyarlılığının saptanması, hasta damar sayısının tahmini, darlığın hemodinamik önemini ortaya çıkarılması ve adenosinin yan etkilerinin izlenmesidir.

Materyel ve Metod

Çalışmaya 24 hasta ve 4 normal denek (22 erkek, 6 kadın) alındı. En genç denek 35, en yaşlı denek 70 yaşında idi. Hastaların tümü göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, koroner arteriyografi ile değerlendirilmiş ve teknik olarak yeterli ekokardiyografik görüntüye sahip vakalardı. Çalışma öncesi uygulanacak yöntem anlatıldı ve yazılı onay alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; sistolik 200 mmHg veya diyastolik 110 mmHg üzerinde ağır hipertansiyon, sistolik 90 mmHg altında hipotansiyon, astım hikayesi, bronkodilatör veya steroid kullanımını gerektiren kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya çalışma öncesi fizik muayenede vheezeing varlığı, NYHA klas III veya IV konjestif kalp yetmezliği ve ikinci veya üçüncü dereceden atriyoventriküler blok idi. Çalışma öncesi hastalar 12 saat aç bırakıldı. Kafein, çay ve sigara 12 saat, dipiridamol ve diğer ilaçlar 24 saat öncesinden kesildi.

Adenosin (Merck) bir ilaç firması tarafından, 3 mg/ml konsantrasyonda, 50 ml'lik flakonlar halinde steril izotonik sudaki solüsyonu olarak hazırlandı. Sterilizasyon otoklav yöntemi ile yapıldı ve ilaç konsantrasyonları yüksek perfor-

mans likid kromatografisi ile kontrol edildi. Stérilité, toksisite ve pirojenite testleri standard yöntemler ile gerçekleştirildi. İnfüzyon için sağ kol antekübital bölgeye intravenöz kanül yerleştirildi. Adenosin infüzyonu, infüzyon pompası ile 140 mikrogram/kg/dk gidecek şekilde 6 dakika süre ile yapıldı (total doz 0.84 mg/kg). İnfüzyon öncesi bazal kan basıncı, nabız sayısı ve EKG kaydedildi ve test sırasında dakikada bir aynı işlemler tekrarlandı. İnfüzyon sonrası 5 dakika süre ile aynı kayıtlar tekrar edildi. Test sırasında devamlı EKG monitörizasyonu yapıldı.

İki boyutlu ekokardiyografi test öncesi, adenosin infüzyonu süresince ve sonrasında 5 dakika süre ile devamlı olarak kayıt edildi. Test sırasında mümkün olduğu sürece birden fazla planda görüntüleme yapılmaya çalışıldı. Sol ventrikül duvarları 13 segmente ayrıldı. Duvar hareketi skorlaması, normokinetik 1, hipokinetik 2, akinetik 3, diskinetik 4 ve anevrizmal 5 olarak yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ile iskemi, adenosin infüzyonu ile ortaya çıkan yeni duvar hareketi bozukluğu ve/veya bazale göre kötüleşen hareket bozukluğu olarak kabul edildi. İnfüzyon ile değişiklik göstermeyen duvar hareketi bozukluğu ise nedbe olarak kabul edildi. Pozitif test tanımı için iskemi ve/veya nedbe hareketlerinin ortaya çıkması kullanıldı. Tüm hastalara selektif koroner arteriyografi yapıldı ve önemli KAH, sol ana koroner arterin %50 ve üzeri, diğer epikardiyal koronerlerin veya bunların primer dallarının %70 ve üzeri luminal çap azalması olarak kabul edildi.

İstatistik

Bütün değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Hemodinamik değerlerdeki değişiklikler varyans analizi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

a. Hemodinamik etkiler

Yirmisekiz çalışma sırasında en yüksek kalp hızı 150/dk, en düşük kalp hızı 47/dk oldu. Testin başında kalp hızı 71.1 ± 1.9 /dk, maksimum infüzyon sırasında 95.4 ± 3.8 /dk oldu ($p < 0.001$). Üç vakada paradoks bir düşme görüldü. Kalp hızları infüzyon sonrası altı dakika içerisinde bazal seviyelerine indi. En düşük sistolik kan basıncı 105 mmHg, diyas-

tolik kan basıncı 60 mmHg oldu. Sistolik kan basıncı test başında 141.6±3.3 mmHg, maksimum infüzyon sırasında 130.0±3.5 mmHg oldu (p<0.05). Diyastolik kan basıncı test başında 88.5±1.7 mmHg, maksimum infüzyon sırasında 79.4±2.3 mmHg olarak (p>0.05) değişti. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri adenozin infüzyonunun sonlandırılmasından sonra iki dakika içerisinde bazal değerlerine döndü.

b. EKG değişiklikleri

Yirmisekiz vakanın beşinde iskemik EKG değişiklikleri ortaya çıktı. Üç hastada beraberinde angina pectoris şikayeti oldu. Dört hastanın test sonuçları pozitif bulundu. Hastaların hiçbirinde sinoatriyal veya atriyoventriküler düğümler ile ilgili bozukluklar gözlenmedi.

c. Yan etkiler (Tablo 1)

Dört vakada hiçbir yan etki görülmezken, 24'ünde (%85) en az bir yan etki ortaya çıktı. En sık görülen ağrı idi (21 vaka, %75). Onüç atipik göğüs, baş veya boyun ağrısı ve 8 muhtemel angina pectoris yakınması oldu. Üç hastada dilalti nitrat gerekirken, hiçbir hastada teofilin veya başka bir kardiyak ilaç kullanımı gerekmedi. Hastalar testten hemen sonra hastaneden ayrılabilirler.

d. Adenozin stres ekokardiyografi ve koroner arteriyografi sonuçlarının karşılaştırılması

Yirmisekiz deneğin hepsinin ekokardiyografi görüntüleri iyi kalitede idi ve ventrikül segmentlerinin tümü görüntülenebildi. Yirmidört hastada anjiyografik olarak gösterilmiş K A H vardı, 4 denek normal idi. Normal vakaların adenozin stres testi

sonuçları da normal bulundu. Geriye kalan 24 önemli K A H olan vakada, 7 test sonucu negatif olarak değerlendirildi. Bunların ikisi iki damar ve beşi tek damar hastası idi (7 sol inen arter, 1 sirkumfleks arter ve 1 sağ koroner arter). Toplam 17 vakada test sonucu pozitif olarak değerlendirildi (duyarlılık %70). Bu grupta 1 üç damar, 9 iki damar ve 7 tek damar hastası vardı. Pozitif test sonucu alınan 17 hastada toplam 30 damar hastalığı vardı ve bunların 20'si ekokardiyografi ile doğru olarak lokalize edildi.

Tartışma

Adenozin stres ekokardiyografi ile ilgili ilk bildiriler 1990 yılında yayınlanmıştır. Zoghbi ve ark. adenozin ekokardiyografi ile adenozin talyum sintigrafisini karşılaştırmışlar ve K A H tanısında sintigrafi %76 duyarlılık gösterirken, ekokardiyografi ile %83 duyarlılık bulunmuştur (15). Aynı yıl içinde Gothenberg ve ark. 38 K A H tamh hastaya adenozin stres ekokardiyografi uygulamışlar ve 31 vakada pozitif sonuç almışlardır (16). Bu iki öncü çalışmanın ardından daha fazla hasta sayıları içeren çalışmalar arka arkaya ortaya çıkmıştır (11-19). Bizim çalışmamızın da, nisbeten az sayıda hasta içermesine rağmen 1991 yılında tamamlanmış olması ve Türkiye'de konu ile ilgili ilk yayın olması nedeniyle bildirilmesini uygun bulduk.

Adenozin kardiyovasküler etkileri çok eskiden beri bilinmesine rağmen, son yıllarda koronerler üzerindeki vazodilatör etkisi nedeniyle farmakolojik stres ajanı olarak kullanımı düşünülmüştür. Adenozin ile ortaya çıkan iskemiden, stenotik koronerler tarafından sulanan bölgedeki kan akımının azalması sorumlu tutulmaktadır. Bu şekilde miyokardiyal oksijen sunumunda azalmaya yol açan çeşitli mekanizmalardan bahsetmek mümkündür. Bunlar, darlığın pasif kollapsı, vertikal çalma, horizontal çalma, sistemik çalma ve lüks perfüzyon olarak sıralanabilir. Adenozinin vazoaktif etkisi yanında, kronotropik, dromotropik, inotropik ve antiaritmojenik etkileri de vardır (14).

Bu çalışmada koroner arteriyografileri normal 4 vakada da negatif sonuç alındı. Her ne kadar özgüllük hesapları için yeterli sayı mevcut değil ise de, adenozinin etki mekanizmaları ve ekokardiyografik olarak gözlenen duvar hareketi bozukluğu-

Tablo 1. Adenozin infüzyonunun yan etkileri (28 denek)

Yan etki	Sayı
Kardiyak	
angina	8
aritmi (ektopik atım)	4
dispne	4
çarpıntı	4
Nonkardiyak	
sıcaklık hissi	13
ağrı	13
derin inspiriyum	8
baş dönmesi	2
metalik tat	1
bulantı	1

nun K A H tanısındaki özgülüğü göz önüne alındığında, önemli sayıda yalancı pozitif sonuçlar alınması beklenmemektedir. Nitekim son çalışmalarda özgülük %93-100 olarak bildirilmiştir (11,19). Bu sayede pozitif sonuç alman hastalarda diğer noninvazif ve pahalı yöntemlere gerek kalmadan, konservatif kalmak veya koroner arteriyografiye yönelmek mümkün olacaktır.

Arteriyografik olarak önemli K A H olan 24 hastada 7 yalancı negatif sonuç alındı. Bu 7 vakanın beşinde tek damar hastalığı vardı ve kollaterallerden zengin retrograd dolun oluyordu. Bu ortak özellik yalancı negatif sonuçların nedeni olabilir. Yedi vakadan hiçbirinde üç damar hastalığı veya sol ana koroner arter hastalığı bulunmaması önemlidir. Yalancı negatif sonuçlar değerlendirilirken, anjiyografik olarak gösterilen daralmaların fizyolojik ve hemodinamik özelliklerinin her zaman kesin olarak bilinemediği unutulmalıdır (20).

Yırmidört hastanın 17'sinde pozitif sonuç alındı (duyarlılık %70). Bu rakam, deneyim arttıkça ve yorum sırasında dijital teknolojinin kullanılması ile yükselebilir. Zira bu teknik ile bazal ve stres sırasındaki görüntülerin yanyana izlenip, duvar hareketlerinin daha sağlıklı bir şekilde karşılaştırılması mümkün olmaktadır.

Yan etki profiline bakıldığında, yan etki sıklığı fazla görünse de, bunların klinik olarak önemsiz ve hastaya rahatsızlık vermeyen yan etkiler olduğu hatırlanmalıdır. Nitekim bu konudaki en geniş kapsamlı çalışmada da adenosinin emniyeti kanıtlanmıştır (21). Bunların yanında, yan etkilerin çok kısa süreli olması ve ilacın kesilmesi ile birkaç dakika içerisinde ortadan kalkması da önemli bir özelliktir. Gerektiğinde bir antidotun (teofilin) varlığı da hatırlanmalıdır.

Adenosin stres ekokardiyografisi K A H tanısında kullanılan diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında birçok avantaj ortaya çıkmaktadır. Daha ucuzdur ve radyasyon söz konusu değildir. Periferik arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya adale-iskelet anormallikleri nedeniyle egzersiz kapasiteleri kısıtlı hastalarda kullanılabilir, bazal elektrokardiyografik değişiklikler test sonucunu etkilememektedir. Yalnız K A H varlığı ortaya çıkarılmamakta, aynı zamanda hastalıklı damar-

ların doğru olarak lokalizasyonu mümkün olmaktadır. Ekokardiyografisi ile elde edilebilecek ek bilgilerin değeri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde adenosin stres ekokardiyografisi, K A H tanısı yanısıra, anjiyoplasti veya bypass cerrahisi sonrası başarının gösterilmesi, nonkardiyak cerrahi öncesi yüksek riskli hastaların ortaya çıkarılması ve akut miyokard enfarktüsü sonrası risk değerlendirilmesi gibi alanlarda da kullanılabilecek duruma gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Tajik AT. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:109-14.
2. Iliceto S, Galiuto L, Marangelli V, Rizzon P. Clinical use of stress echocardiography; factors affecting diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 1994; 15:672-80.
3. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL et al. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1991; 67:1213-18.
4. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:531-8.
5. Sawada SO, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990; 120:49-54.
6. Oberman A, Fan PH, Nanda NC et al. Reproducibility of two-dimensional exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:923-8.
7. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet* 1994; 344:1190-92.
8. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1994; 97:119-25.
9. Mertes H, Sawada SG, Ryan T et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1993; 88:15-9.
10. Previtali M, Lanzarini L, Fetiveau R et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72:865-70.
11. Martin TW, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condos WR. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography. *Ann Intern Med* 1992; 116:190-6.
12. Picano E, Distante A, Masini M, Morales MA, Lattanzi F, L'Abbate A. Dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56:452-6.

- LVPicano E, Lattanzi F, Masini M, Distanti A, L'Abbate A. High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:848-54.
14. Fredholm BB, Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine. *Clin Physiol* 1986; 6:1.
15. Trakhtenbroit A, Cheirif J, Kleiman NS et al. Intravenous adenosine echocardiography, a new pharmacologic stress test: preliminary results and comparison with simultaneous thallium scintigraphy, (abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1990; 11:234.
16. Fredlund A, Albertsson P, Caidahl K et al. Adenosine iv for stress echocardiography, (abstr.) *Eur Heart J* 1990; 11:585.
17. Rossen J, Quillen J, Lopez A, Sternberg R, Talman C, Winniford M. Comparison of coronary vasodilatation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:485-91.
18. Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilatation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82:80-7.
19. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1375-83.
20. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310:819-23.
21. 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.