



Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Radyonüklit Görüntüleme (SPECT ve PET)

Dynamic Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging (SPECT and PET)

✉ Duygu Has Şimşek¹, ✉ Elgin Özkan²

¹İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Dinamik miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), gelişen kadmiyum çinko tellür (*cadmium zinc telluride* - CZT) kardiyak kamera teknolojisi ile pozitron emisyon tomografi (PET) ajanlarına alternatif olarak miyokardiyal kan akımının değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Dinamik MPS'nin geleneksel MPS ile kombinasyonu, MPS'nin tanısallık duyarlılığı ve özgüllüğü yanı sıra koroner arter hastalığı (KAH) prognozunun belirlenmesini iyileştirerek KAH tanısı ve tedavisine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, dinamik MPS'nin klinik pratikte uygulanması ve değerlendirilmesinin standardizasyonu açısından kanıt düzeyi yüksek çalışmalar gerekmektedir. PET perfüzyon görüntüleme SPECT ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon maruziyeti ile daha yüksek görüntü kalitesi ve tanısallık doğruluk sağlar. Modern PET/bilgisayarlı tomografi kameraları ve uygun PET radyofarmasötikleri ile tek bir seansta kısa süre içerisinde görüntüleme yapmak mümkündür. Kantitatif değerlendirme ile kan akımı ölçümü hem tanısallık doğruluğu hem de majör kardiyak olaylar için öngörüleri artırır. Bununla birlikte, pahalı olması ve hastane içi siklotron ya da jeneratör gereksinimi nedeniyle klinik pratikte dinamik PET perfüzyon görüntüleme kullanımı oldukça sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, SPECT, PET

Abstract

The dynamic myocardial perfusion scintigraphy (MPS) single-photon emission computed tomography (SPECT), employing advancing cadmium zinc telluride (CZT) cardiac camera technology, is acknowledged as an efficacious method for appraising myocardial blood flow as an alternative to positron emission tomography (PET) agents. Combination of dynamic MPS with traditional MPS can contribute to the diagnosis and management of coronary artery disease (CAD), by improving diagnostic sensitivity and specificity of traditional MPS, as well as determination of CAD prognosis. Nevertheless, high-level evidence studies are imperative to standardize the application and assessment of dynamic MPS in clinical practice. PET perfusion imaging, in comparison to SPECT, affords superior image quality and diagnostic accuracy with reduced radiation exposure. Contemporary PET/computed tomography cameras, coupled with suitable PET radiopharmaceuticals, enable expedited imaging within a brief duration in a single session. The incorporation of blood flow measurement with quantitative evaluation serves to heighten both diagnostic accuracy and the predictive capacity for major cardiac events. Nonetheless, the utilization of dynamic PET perfusion imaging in clinical practice is considerably constrained due to its financial implications and the requisite availability of an in-house cyclotron or generator.

Keywords: Coronary artery disease, myocardial perfusion imaging, SPECT, PET

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744



Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), 40 yılı aşkın bir süre önce, bir potasyum analogu olan ve kan akımı ile orantılı olarak miyokart dokusunda tutulan Talyum-201'in iki boyutlu (planar) görüntülemesi ile başlamış, Teknesyum-99m'nin (Tc-99m) rutin kullanıma girmesi ile bu alanda tomografik görüntüleme standart hale gelmiştir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile sol ventrikülün (*left ventricle* - LV) değerlendirilmesi, perfüzyon anormalliklerinin üç boyutlu lokalizasyonu ve kapsamının belirlenmesini sağlamaktadır. Böylece SPECT-MPS, koroner arter hastalığının (KAH) tanısı, risk sınıflaması ve prognoz değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (1,2). Geleneksel SPECT-MPS ile KAH tanısında sıklıkla görsel değerlendirme ve/veya semikantitatif analiz kullanılmaktadır. Önceki çalışmalar SPECT-MPS'nin sol ana lezyonların ve/veya dengeli üç damar hastalığının teşhisini atlayabildiğini (3,4), pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile yapılan kantitatif miyokardiyal kan akımı (MKA) çalışmasının ise bu tür durumların tanısız duyarlılığını önemli derecede iyileştirebildiğini göstermiştir (5,6). Bununla birlikte, ekipman ve radyofarmasötik kısıtlamaları nedeniyle, kantitatif miyokardiyal perfüzyon PET/BT'nin günlük pratikte yaygın olarak kullanılması hala zordur ve dünya çapında çok az merkezde uygulanabilir.

Son yıllarda, kadmiyum çinko tellür (*cadmium zinc telluride* - CZT) olarak adlandırılan yarı iletken detektörlü yeni tip kardiyak-dedike SPECT kameralar daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. CZT kameraların yüksek duyarlık ve iyi uzaysal çözünürlük yanında hızlı zamansal çözünürlüğe sahip olması, MKA'nın kantitatif ölçümü için gerekli olan hızlı ve dinamik tomografik görüntülemeye imkan vermektedir (7). MKA'nın kantitatif ölçümü, özellikle dengeli üç damar hastalığı, çoklu damar hastalığı ve sol ana koroner hastalığının doğrudan ve hassas bir şekilde tanımlanmasını sağlar. KAH tanısı, SPECT veya PET kameralarında maksimum koroner dilatasyon anında ölçülen MKA'nın istirahat MKA'ya oranı olan miyokardiyal akım rezervi (MAR) ile yapılır. Son araştırmalar MKA'nın kantitatif ölçümü için CZT SPECT ve PET metotları arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir (8,9). CZT SPECT kamera ile elde edilen bölgesel MKA başlangıçta obstrüktif olmasa bile progresyon riski taşıyan damarların öngörülmesini sağlayabilir (10).

Bu derlemede güncel literatür verileri ışığında dinamik miyokardiyal perfüzyon görüntüleme kullanılan

SPECT ve PET yöntemlerinin klinik uygulama sonuçları özetlenmiştir.

Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi ve Güncel Tanısal Yöntemler

Miyokardın beslenmesinde epikardiyal arterler, prearteriyoller ve arteriyoller kan akımından sorumlu vasküler yapılardır (11). Ana koroner arterler ve dalları olan epikardiyal arterler, kalbin yüzeyinde bulunan kan akımına rezistans göstermeyen iletili damarları oluşturmaktadır (12). Daha distaldeki küçük damarlar (sıklıkla <300 µm çaplı) ise yüksek rezistans kapasitesiyle stres sırasındaki vazodilatör yanıtı oluşturarak kan akımı regülasyonunu sağlamaktadır (12). Vazodilatör rezervi oluşturan bu vasküler yapılar proksimalde prearteriyoller (100-300 µm çaplı) ve distalde arteriyoller (<100 µm çaplı) olarak iki farklı kompartmana ayrılmakta olup kapiller arterler (<10 µm çaplı) ile birlikte koroner mikro sirkülasyondan sorumludur (13). Koroner mikro sirkülasyon ana koroner damarlarda görüntülenebilir darlık olmaksızın da düz kas disfonksiyonu, mikrovasküler remodeling, endotelial disfonksiyon, enflamasyon ve luminal obstrüksiyon gibi pek çok sebepten bozulabilmektedir (14,15). Klasik koroner anjiyografi ile makro sirkülasyondan sorumlu ana koroner damarların anatomik darlık derecesi tespit edilirken koroner mikro sirkülasyon değerlendirilememektedir (16). Bu nedenle koroner mikro vasküler disfonksiyon tanı aşamasında atlanabilmektedir. Bununla birlikte hemodinamik olarak anlamlı obstrüktif KAH olmayan hastalarda göğüs ağrısı veya dispne kritik bir halk sağlığı sorunudur ve epikardiyal arterlerden başlayarak arteriyollere kadar giden vasküler yolaklardaki patolojinin tespiti ve makro-mikro vasküler orjininin belirlenmesi tedavi yönetimini ve prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (17,18). Miyokardın kanlanması kollateraller de dahil tüm bu vasküler yapılar ile taşınan kan akımının toplamı, koroner akım rezervini (KAR) oluşturmaktadır (Şekil 1). KAR, KAH ile ilişkili kardiyak morbidite ve mortalitenin en önemli göstergelerinden biridir (19).

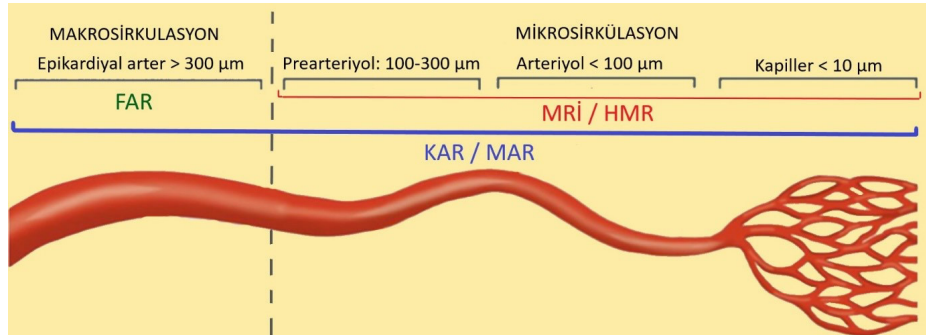
Günümüzde klasik MPS'de elde edilen bulgular aslında dolaylı olarak KAR verisini göstermektedir. Klasik invaziv anjiyografi/BT anjiyografide ise KAR'nin bir kısmından sorumlu olan epikardiyal arterlere ait makrosirkülasyon verisi anatomik darlık derecesi ile ifade edilmektedir. Subjektif bir değerlendirme olup özellikle orta dereceli darlıklarda (%30-70) ve yetersiz kontrast uygulanmasına bağlı vasküler yapıların net görüntülenemediği durumlarda

darlık derecesi farklı yorumlanabilmektedir (20). Koroner arterlerdeki her darlık anlamlı iskemi yaratmamakta olup darlığın derecesi iskemi belirlemede fonksiyonel olmayan bir belirteçdir. van Nunen ve ark.'nın (18) yayınladığı çok merkezli çalışma sonuçlarına göre darlık derecesine göre invaziv tedavi uygulanan hastaların kardiyak olaysız sağkalım oranları fonksiyonel fraksiyone akım rezervi (FAR) kılavuzluğu ile karşılaştırıldığında, FAR kılavuzluğunun sağkalıma katkısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. FAR, invaziv anjiyografi sırasında ana koroner arter ve dallarına ait makro sirkülasyonun değerlendirilmesinde kullanılmakta olup (Şekil 1) koroner arterlere yerleştirilen kateter yardımıyla koroner kan akımı basıncının ölçülmesiyle hesaplanır. FAR değeri distal koroner arter basıncının proksimal koroner arter basıncına oranını ifade etmekte olup 0 ile 1 arasında değişmektedir. Normal kan akımı izlenen epikardiyal arterlerde bu değer en azından 0,8'in üzerinde olması beklenirken 0,8'in altındaki FAR değerleri anlamlı darlık lehine yorumlanmaktadır (21). Her ne kadar FAR verisi darlık derecesi ile karşılaştırıldığında KAH tanısında daha yüksek doğruluğu sahip olsa da miyokardın beslenmesini yansıtan KAR'nin belirlenmesinde rolü sınırlıdır. FAR ile makro sirkülasyon verisi elde edilirken prearteriyol-arteriyollerini etkileyen mikrovasküler hastalık tespiti mümkün değildir. Bu bağlamda yeni gelişen tanısal yöntemler ile mikrosirkülasyona ait veriler ve miyokardın vazodilatör rezervi hesaplanabilmektedir (Şekil 1). İnvaziv testlerden en önemlileri anjiyografi sırasında elde edilen mikrosirkulatuar rezistans indeksi (MRİ) ve hiperemik mikrovasküler rezistans (HMR) ölçümleridir. Hiperemi sırasında artan basınç nedeniyle koroner venöz mikrosirkülasyon göz ardı edilebilir seviyede olup mikrosirkulatuar yataktaki basınç distal koroner arter

basıncına eşit kabul edilmektedir. Bu sebeple distal arter basıncının hiperemi sırasındaki koroner akım hızına bölünmesiyle mikrovasküler rezistans hesaplanabilir (22). Bu prensiple termodilüsyon tekniği ile MRİ değeri (23), Doppler yardımıyla HMR değerleri elde edilmektedir (24). MRİ (eşik: 20-30) ve HMR (eşik: 1,9-3) için yapılan farklı teknik ve hasta grubunun değerlendirildiği çalışmalarda değişen eşik değerleri belirtilmiştir (25,26). Mikrovasküler hastalık tespitinde kullanılan tanısal algoritmaların birçoğunda izole mikrovasküler hastalık hedef alınmakta olup öncesinde epikardiyal patolojilerin dışlanması gereklidir (22). Ancak günümüzde MRİ ve HMR gibi yöntemler epikardiyal hastalık varlığından bağımsız olarak mikrovasküler patolojilerin tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Nitekim KAH'de en önemli değişken olan KAR özellikle epikardiyal ve mikrovasküler patolojilerin bir arada olduğu klinik tabloda ileri derecede azalmaktadır (12,13). Gelişen bu tanısal yöntemler her ne kadar KAH'nin doğru tanısı ve orjinini tespit etmekte katkı sağlasa da invaziv olan bu yöntemlerin ulaşılabilirlik, maliyet, kontrast maruziyeti ve yüksek radyasyon dozu gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu aşamada KAH tespitinde en sık kullanılan non-invaziv tanısal testlerden olan nükleer kardiyoloji görüntülemeleri gelişen kardiyak gama kamera ve PET ajanları ile birlikte önemli rol oynamaktadır.

Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme (SPECT)

Günümüzde standart SPECT-MPS, hemodinamik olarak anlamlı KAH'nin tanısında en sık kullanılan yöntemlerden birisi olmaya devam etmektedir. Standart SPECT-MPS'nin güçlü yönleri arasında yaygın kullanılabilirlik, iskeminin doğru ve tekrarlanabilir ölçümü ve doğru risk sınıflandırması yer alır. Bununla birlikte çeşitli



Şekil 1. Miyokardın kanlanmasında görevli vasküler yapıların anatomisi

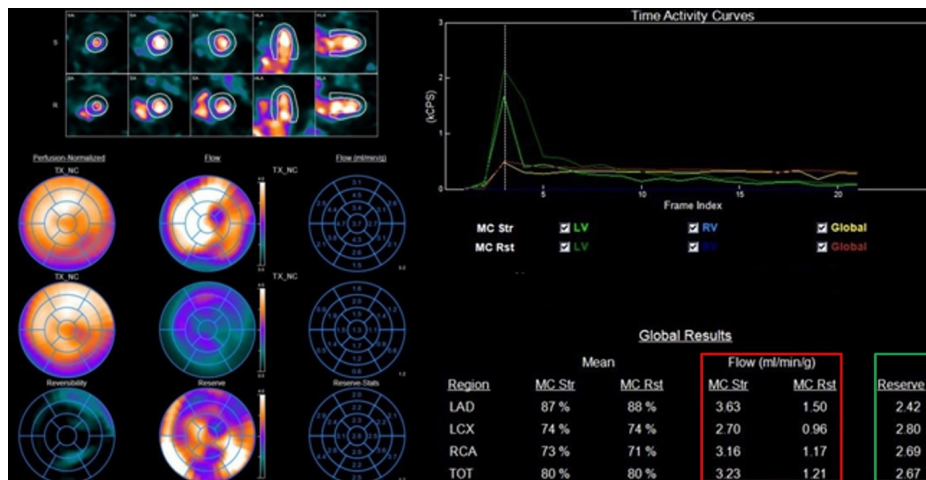
FAR: Fraksiyone akım rezervi, MRİ: Mikrosirkulatuar rezistans indeksi, HMR: Hiperemik mikrovasküler rezistans, KAR: Koroner akım rezervi, MAR: Miyokardiyal akım rezervi

non-invazif kardiyak görüntüleme tekniklerinin KAH tanısı için karşılaştırıldığı PACIFIC ve EVINCI çalışmalarında standart SPECT-MPS'nin genel doğruluğu sırasıyla %77 ve %70 olarak bulunmuştur (27,28). Bu verilerin bir sonucu olarak, Avrupa ve Amerika Kardiyoloji Derneklerinin kılavuzları, KAH için ön test olasılığı düşük-orta olan hastalarda SPECT-MPS yerine koroner BT anjiyografi kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır (29,30). Standart SPECT-MPS'nin tanısasal doğruluğu ile ilgili bu olumsuz sonuçların ana nedenlerinden birincisi standart SPECT görüntülemenin yalnızca hemodinamik olarak anlamlı koroner stenozu gösterebilmesi; ikincisi standart SPECT'in çözünürlüğünün, dengeli iskemiye neden olan çok damar KAH'yi veya kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı endotelial/mikrovasküler disfonksiyona bağlı KAH'yi karakterize etmek için yetersiz olması olarak yorumlanabilir. Bunlar standart SPECT-MPS yönteminin genel doğruluğunu daha da sınırlamaktadır. Günümüzde yarı iletken CZT detektörleriyle donatılmış kardiyak kameraların klinik kullanıma girmesi nükleer kardiyoloji alanında devrim yaratmıştır. Birçok çalışma, CZT kameraların kullanımının, özellikle diffüz KAH gibi en karmaşık hasta kategorilerinin bazılarında MPS'nin tanısasal doğruluğunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (31). Ayrıca CZT kameraların daha yüksek uzaysal ve enerji çözünürlüğü yanında hızlı zamansal çözünürlüğe sahip olması, PET'e benzer bir şekilde dinamik miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye ve KAR'ın kantitatif ölçümüne imkan vermektedir (32,33).

Stres ve istirahat sırasında alınan dinamik görüntüler ile stres ve istirahat MKA değerleri hesaplanır. Stres/istirahat MKA oranı MAR oluşturmaktadır (Şekil 2). Hiperemi sırasında artan koroner akım nedeniyle stres MKA değerinin istirahate göre daha yüksek olması beklenirken koroner arter ve dallarında patoloji saptanması halinde özellikle stres MKA ve buna sekonder olarak MAR değeri azalmaktadır. MAR değeri dolaylı olarak KAR'yi tespit etmeye olanak sağlar.

Radyofarmasötikler

İdeal bir perfüzyon ajanı, yüksek ilk geçiş ekstraksiyonu ile kandan hızlı temizlenmeli ve redistribüsyon olmaksızın yüksek kardiyak uptake göstererek mutlak MKA ölçümünü sağlamalıdır. Mutlak MKA, pik stres altında MKA ile orantılı yüksek miyokardiyal uptake'yi ifade eder. Bunun yanında ideal bir ajan hem egzersiz hemde farmakolojik stres ile kullanılabilir, düşük efektif radyasyon dozu olmalı, çalışma süresince stabil kalmalı, kolay üretilip kolay ulaşılabilir ve MKA'daki küçük değişiklikleri dahi fark edebilecek düzeyde duyarlı olmalıdır. Dinamik miyokardiyal perfüzyon görüntülemesinde MKA ve MAR hesaplamalarında kullanılan radyofarmasötikler içerisinde en ideal olanı miyokart içerisinde serbest diffüzyona uğrayan, %100 ekstraksiyona sahip PET ajanı olan Oksijen-15 sudur ($O-15 H_2O$) (34). Öte yandan SPECT-MPS görüntülemesinde yaygın olarak kullanılan ajanlardan olan Tc-99m Tetrofosmin ve Tc-99m MIBI'nın miyokart ekstraksiyonu %54 ve %65 oranında olup $O-15 H_2O$ ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (35,36).



Şekil 2. Normal sınırlarda stres ve rest miyokardiyal kan akımı (kırmızı alan) ve miyokardiyal akım rezervi (yeşil alan) örneği

Bu ajanların ekstraksiyon fraksiyonu ile miyokart kan akımı arasındaki ilişki 0-15 H₂O'den farklı olarak lineer değil eksponansiyeldir. Bu nedenle hiperemi sırasında artan kan akımı ile ekstraksiyon fraksiyonu bir noktada platoya ulaştığından gerçek kan akımını yansıtamamaktadır. Ekstraksiyon fraksiyon düzeltme faktörleri kullanılarak bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır (37). Tc-99m-Tetrofosmin ve Azot-13 amonyumun (N-13 NH₃) karşılaştırıldığı bir çalışmada, Tc-99m Tetrofosmin ile hesaplanan stres MKA PET ajanına göre anlamlı olarak daha düşük iken rest MKA değerinin benzer olduğu gösterilmiş, buna bağlı olarak MAR oranlarının da Tc-99m Tetrofosmin ile daha düşük hesaplandığı bildirilmiştir (38). Ekstraksiyonu daha yüksek olan Tc-99m MIBI'nın KAR değerlendirmedeki etkinliğini araştıran çok merkezli bir çalışmada çalışmasında altın standart olan 0-15 H₂O ve Tc-99m MIBI karşılaştırılmış, Tc-99m MIBI'nın stres ve rest MKA değerleri hem global olarak, hem de LAD ile Cx sahasında anlamlı olarak daha yüksek bulunurken RCA sahasında ve MAR oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (39). MAR değerlerindeki korelasyon nedeniyle dinamik SPECT kan akımı hesaplamaları için Tc-99m MIBI, Tc-99m Tetrofosmin ile karşılaştırıldığında daha güvenilir bir ajan olarak görülmektedir. Genel olarak SPECT-MKA değerleri verilen radyofarmasötik dozu, çekim süreleri, ilgi alanının tespiti, atenuasyon düzeltme gibi pek çok faktörden etkilenmekle birlikte MAR indeksi KAH tespitinde daha stabil bir parametre olup tanısız gücü daha yüksektir (39,40).

Tc-99m MIBI ajanları dışında bir diğer SPECT ajanı olan TI-201 ise %85 ekstraksiyon oranı ile dinamik SPECT görüntüleme için daha iyi bir alternatif olarak görülmekle birlikte maliyeti ve yüksek radyasyon dozu nedeniyle pratikte kullanımı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada TI-201 ile elde edilen stres MKA değeri Tc-99m MIBI stres MKA'ya göre daha yüksek saptanmakla birlikte MAR değerlerinin benzer olduğu ve N-13 NH₃ ile aralarında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (41). Tc-99m MIBI, Tc-99m Tetrofosmin ve TI-201 dışında FDA onayı olan bir diğer radyofarmasötik olan Tc-99m Teboroksım ise yüksek ekstraksiyon fraksiyonu (%89) ile ideale en yakın ajanlardan biridir (42). Yüksek kardiyak tutulumu, redistribüsyona uğramaması, karaciğerden hızlıca atılması gibi önemli avantajları bulunmasına rağmen miyokarttan hızlıca atılması (~5 dk) nedeniyle klasik SPECT gama kameralar ile bu sürede görüntüleme mümkün olmadığından klinik pratikte yer bulamamıştır. Ancak günümüzde CZT

teknolojileri ile görüntüleme süreleri kısaldığından Tc-99m Teboroksım ve türevleri tekrar gündeme gelmiştir. Tc-99m 3SPboroksım, Tc-99m Teboroksime yakın yüksek ekstraksiyon fraksiyonu ve yüksek kalp/karaciğer tutulum oranı yanında daha uzun miyokart retansiyonu ile 20 dakikaya kadar görüntüleme imkanı sunarak dinamik SPECT görüntüleme için alternatif radyofarmasötik olarak öne çıkmaktadır (43). Bunların dışında dinamik SPECT kan akımı çalışmaları için Tc-99m MIBI'ye alternatif olabilecek daha yüksek ekstraksiyon fraksiyonu bulunan Tc-99m N(NOEt)₂ nitrik ajanlar, Tc-99m N-PNP monokatyonik bileşikler, Tc-99m N-CO₃ trikarbonil ajanlar gibi farklı radyofarmasötikler bildirilmiş olup klinik çalışmaları devam etmektedir (44).

Görüntüleme Prensipleri

Günümüzde CZT yarı iletken kardiyak kameralar (DSPECT, Discovery GE 530, Discovery GE 570c) yüksek uzaysal ve enerji rezolüsyonu nedeniyle daha kısa sürede ve daha düşük dozlarda MPS uygulamasına imkan vermenin yanı sıra artan sayım duyarlılığı ile kan akımı çalışmaları yapılabilmesini de sağlamaktadır. Detektör hareketi bulunmaması ve kısa süreli çekimler nedeniyle hareket artefaktı minimum düzeyde olan bu kameralardan D-SPECT'de dokuz hareketli detektör yardımıyla, Discovery 530 ve 570c'de ise 19 sabit multipinhole detektör ile kalbe odaklı görüntüleme yapılmaktadır (45,46). D-SPECT'nin sayım duyarlılığı daha yüksek iken, Discovery 530 ve 570c kameraların sinyal/gürültü oranı ve uzaysal rezolüsyonu daha yüksektir (47).

Literatürde yayınlanan çalışmalarda uygulamada değişen radyofarmasötik dozu, görüntüleme süreleri dışında hareket ve atenuasyon düzeltme yapılması, farklı yazılım programları kullanılması gibi değişkenler bildirilmiş olup görüntüleme protokolü konusunda henüz bir uzlaşma bulunmamaktadır (Tablo 1) (48). Dinamik MPS görüntüleme klasik MPS'deki tek ya da çift gün protokolüne adapte edilebilmekle birlikte tek gün dinamik MPS protokolünde bazal aktiviteye ait sayımların veri işleme sırasında düzeltilmesi zaman almakta ve sayımlarda hataya neden olabilmektedir. SPECT kan akımı verilerinde stres MKA'nın tanısız doğruluğu ekstraksiyon fraksiyon düzeltmesinin yetersizliği, miyokardiyal kan havuzundaki aktivitenin "spillover" etkisi ve uzaysal rezolüsyon gibi nedenlerle PET ajanlarına göre düşük olup, PET'in aksine SPECT ile tek başına stres MKA değerlendirilmemelidir. Uygulamada hem stres hem de istirahat MKA

Tablo 1. Panjer ve ark.'nın (48) yayınladığı meta-analiz çalışmasına dahil edilen yayınlardaki dinamik MPS uygulamalarının özellikleri

Yayın ana yazarı, yılı (hasta sayısı)	MPS uygulama	Farmakolojik uygulama	Kullanılan cihaz modeli	Kullanılan yazılım	Stres dozu	Rest dozu	Miyokardiyal akım rezervi eşik değeri
Agostini 2018 (n=30)	Rest/Stres Tc-99m MIBI	Regadenozon (400 mg)	D SPECT	Corridor 4DM	9 MBq/kg	3 MBq/kg	<2,1
Bouallegue 2020 (n=23)	Rest/Stres Tc-99m MIBI	Dipiridamol (0,75 mg/kg)	Discovery NM 530 c	Yerel yazılım	645-730 MBq	220-280 MBq	<2
Han 2018 (n=34)	Stres TI-201/ Rest Tc-99m MIBI	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Discovery NM 530 c	Corridor 4DM	44-66 MBq	222-370 MBq	≤2
Li 2020 (n=34)	Rest/Stres Tc-99m MIBI	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	D SPECT	Corridor 4DM	925 MBq	555 MBq	<2,12
Miyagawa 2017 (n=69)	Stres/Rest Tc-99m MIBI	Adenozin (160 mcg/kg/dk)	Discovery NM 530 c	Bilinmiyor	9 MBq/kg	3 MBq/kg	<1,3
Nkoulou 2016 (n=28)	Stres/Rest Tc-99m MIBI	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Discovery NM 530 c	PMOD versiyon 3.1	330±33 MBq	~1000 MBq	<1,26
Shiraishi 2015 (n=55)	Stres/Rest TI-201	Adenozin (120 mcg/kg/dk)	Discovery NM 530 c	Yerel yazılım	50-30 MBq	50-30 MBq	≤1,5
Shiraishi 2019 (n=125)	Stres/Rest TI-201	Adenozin (120 mcg/kg/dk)	Discovery NM 530 c	AZE virtual place Hayabusa	50-30 MBq	50-30 MBq	<2,66
Zavadovsky 2019 (n=23)	Rest/Stres Tc-99m MIBI	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Discovery NM 570 c	Corridor 4DM	9 MBq/kg	3 MBq/kg	≤1,48

MAR: Miyokardiyal akım rezervi, MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, MIBI: Methoxyisobutylisonitriol

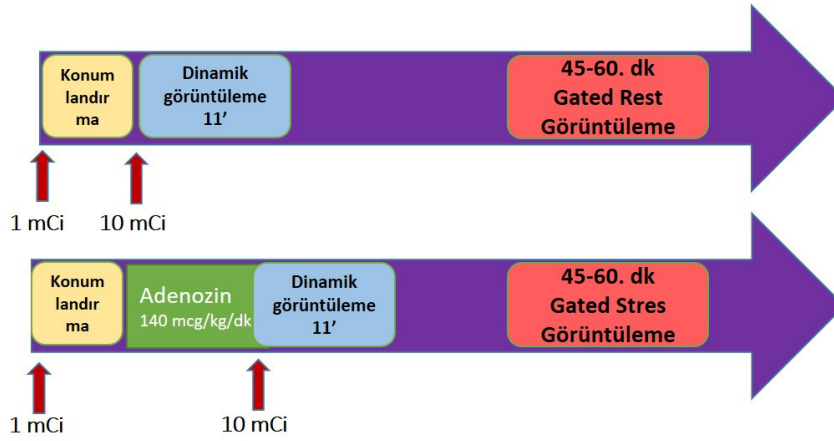
hesaplanarak daha güvenilir olan MAR verisinin elde edilmesi önerilmektedir (40).

Dinamik MPS uygulaması kamera altında yapılması nedeniyle stres MPS için tüm hastalara yalnızca farmakolojik stres uygulanmaktadır. Verilen toplam radyofarmasötik dozları klasik MPS dozları ile aynıdır. Acampa ve ark. (33) ise düşük doz ile (rest: 155 MBq, stres: 370 MBq) dinamik MPS ile elde edilen MAR değerinin SPECT-MPS ile iyi korelasyon gösterdiğini bildirmekle birlikte düşük doz uygulamanın sayım istatistiğini etkileyebileceği ile ilgili çekinceler bulunmaktadır (49). Kardiyak CZT kameralarda detektör görüş alanının klasik gama kameralara göre daha küçük olması nedeniyle kalbin pozisyonlanmasında zorluk yaşanabilmektedir. Dinamik MPS'de kalbin görüş alanı merkezine alınmadığı uygulamalarda sayım kaybı nedeniyle oluşabilecek artefaktlar hatalı sonuçlara yol açabilmektedir (50). Bu nedenle çoğu merkezde kalbin görüntü alanı merkezine pozisyonlanması için çalışma öncesinde düşük doz (35-60 MBq) radyofarmasötik verilmektedir (40). Farklı olarak

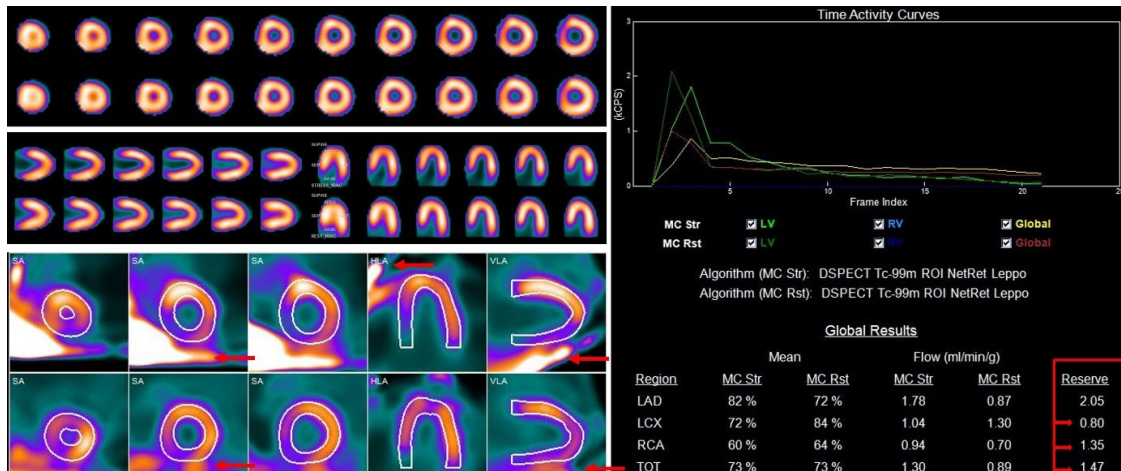
düşük doz BT'nin pozisyonlamada kullanılabileceği gösterilmiş ve BT görüntüleri ile atenüasyon düzeltilmesinin kan akımı verilerinin doğruluğunu artırdığı bildirilmiştir (8,32). Pozisyonlama sonrası stres için rutin farmakolojik ajan uygulamasından sonra, istirahat görüntülerinde ise direkt olarak radyofarmasötüğün kamera altında enjeksiyonu ile öncelikle dinamik kan akımı görüntüleme (toplam süre: 6-12 dk.) sonrasında ise rutin 45-60.dk SPECT-MPS görüntüleme yapılmaktadır (Şekil 3). Dinamik görüntüleme özet olarak kısa dinamik görüntülerde (15-40 frame, 4,5-10 sn.) ventriküler boşluktan miyokarda geçiş, sonrasında uzun dinamik görüntülerde (4-6 frame, 30-120 sn.) miyokardtaki tutulum değerlendirilmektedir (32,51). Dinamik çekimler sırasında frame başına düşen sürenin kısa olması sayım kaybı ile yanlış sonuçlara neden olabilirken fazla uzun olması miyokarda ilk geçişteki tutulumun kaçırılmasına yol açabilir. Toplanılan tüm dinamik MPS verileri farklı yazılım programları ile (4DM SPECT, Flow Quant, QPet, MyoFlowQ) klasik MPS prosesinden daha uzun süreli karmaşık bir proses

işlemeden geçirilmektedir. Elde edilen görüntüler üzerinde mitral kapak seviyesinde ya da LV santraline dikdörtgen şeklinde bir ilgi alanı (*region of interest - ROI*) çizilerek MKA ve MAR değerleri miyokart segmentlerine ve vasküler alanlara göre hesaplanır (32,39). ROI alanı otomatik olarak belirlenebileceği gibi manuel olarak da yapılabilmekle birlikte doğru yerleştirilmemesi halinde kan akımı sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Yakın tarihte yayınlanan bir çalışma, aynı ya da farklı kişiler veri işleme işlemini tekrar ettiğinde MAR değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını ancak stres ve rest MKA değerlerinin uygulayıcıdan bağımsız olarak yaklaşık %15-

30 değiştiğini göstermiştir (52). ROI dışında miyokardın ilgi alanı içerisinde olmasına özen gösterilmesi, otomatik hareket düzeltmesi sonrası her imajın gerekirse tek-tek manuel olarak düzeltilmesi gereklidir (53). Özellikle RCA sahası farmakolojik stres sonrası görülebilecek “upward creep” hareketi nedeniyle yanlış yorumlanabilir (54). Her ne kadar dinamik görüntüleme ilk dakikalarda yapılsa da zaman zaman Tc-99m MIBI MPS’de sık görülen ekstrakardiyak tutulumlar yanlış pozitif/negatifliklere yol açabilmekte olup miyokart ilgi alanları bu açıdan kontrol edilmelidir (Şekil 4).



Şekil 3. Çift gün rest/stres dinamik MPS kan akımı çalışması uygulama örneği
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi

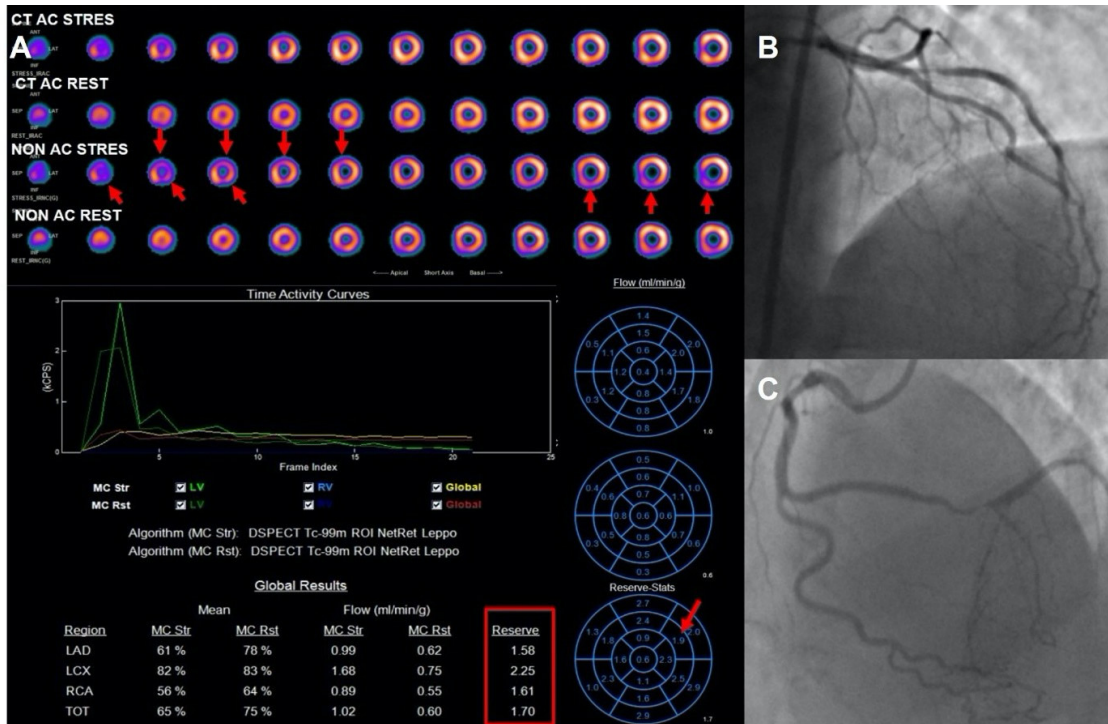


Şekil 4. Normal MPS bulguları olan hastada dinamik görüntülerde inferior duvarda ekstrakardiyak aktivite (kırmızı oklar) nedeniyle CX, RCA ve total miyokart kan akımı rezervlerinin yanlışlıkla normalden düşük hesaplanması iske mi açısından yanlış pozitif değerlendirmeye yol açar. Kan akımı değerleri yorumlanmadan önce dinamik görüntüler dikkatlice kontrol edilmelidir
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, CX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter

Proses işlemi sırasında kontrol edilmesi gereken bir diğer nokta intravenöz yoldan verilen radyofarmasötik bolusunun yeterliliğidir. Dinamik MPS'de ilk geçişin doğru hesaplanabilmesi için radyofarmasötüğün mümkünse proksimal venöz yapılardan otomatik enjeksiyon sistemleri ya da büyük anjiyokat ile yüksek bolus şeklinde verilmesi gerekmektedir (49). Proses ekranında verilen radyofarmasötik piklerinin stres ve istirahat görüntülemesinde dar bir pik ile eş zamanlı olması enjeksiyon kalitesinin iyi olduğunu göstermekte olup piklerin geniş ve gecikmeli görülmesi bolusun yetersizliğini işaret etmektedir. Bu hastalarda kan akımı verileri yorumlanmaya uygun değildir. Hipertansiyon veya taşikardi istirahat MKA'da artışa neden olabilir. Bu nedenle hastaların dinamik MPS sırasındaki kan basıncı ve kalp atım verileri proses esnasında düzeltme için kullanılmalıdır. Anormal yüksek-düşük MKA değerlerinde

bolus yetersizliği, ROI hatası, ekstrakardiyak aktivite gibi artefakt/teknik hatalar gözden geçirilmelidir (40,49).

Dinamik MPS verilerinin değerlendirilmesinde LV global olarak, vasküler yapılar ve segmentlere göre ayrı ayrı incelenmelidir. MAR değeri en güvenilir parametre olarak tanımlanmakla birlikte literatürde yayınlanan çalışmalarda kullanılan protokollerin farklılığı nedeniyle MAR için tanımlanan eşik değerler oldukça değişken olup (1,26-2,66) şu an için her kliniğin kendi eşik değerlerini belirlemesi önerilmektedir (48). Klasik SPECT-MPS görüntüleri ve dinamik MPS verileri birlikte yorumlanmalıdır. Dinamik MPS'nin klinik pratikte özellikle mikrovasküler hastalık ve üç damar hastalığı gibi dengeli iskemilerin tespitinde klasik MPS'ye katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (51,55). MAR değeri KAR hakkında dolaylı yoldan fikir vermekte olup diffüz olarak azalan MAR durumunda FAR ve MRI/HMR verileri olmaksızın



Şekil 5. Elli sekiz yaşında diyabet, hiperlipidemi ve sigara öyküsü olan erkek hastada angina nedeniyle yapılan MPS'de (A) apikal kesitlerde anterior ve lateral duvarda AC görüntülerde düzelmeyen iske mi ile uyumlu, mid ve bazal kesitlerde inferior duvarda ise AC görüntülerde kısmen düzelen iske mi kuşku lu bulgular saptanmıştır (kırmızı oklar). Hastanın kan akımı verilerinde LAD, RCA, global MAR değerleri ile CX apiko-mid segment MAR değerleri (kırmızı ok) düşük saptanmış olup iske miyi desteklemektedir. Yapılan anjiyografide (B-C) MAR verileri ile uyumlu olarak LAD ve RCA ile CX OM1 dalında multise gment anlamlı darlıklar nedeniyle bypass kararı alınmıştır

MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, AC: Atenüasyon düzeltmeli, LAD: Sol ön inen arter, RCA: Sağ koroner arter, CX: Sirkumfleks arter, MAR: Miyokardiyal akım rezervi

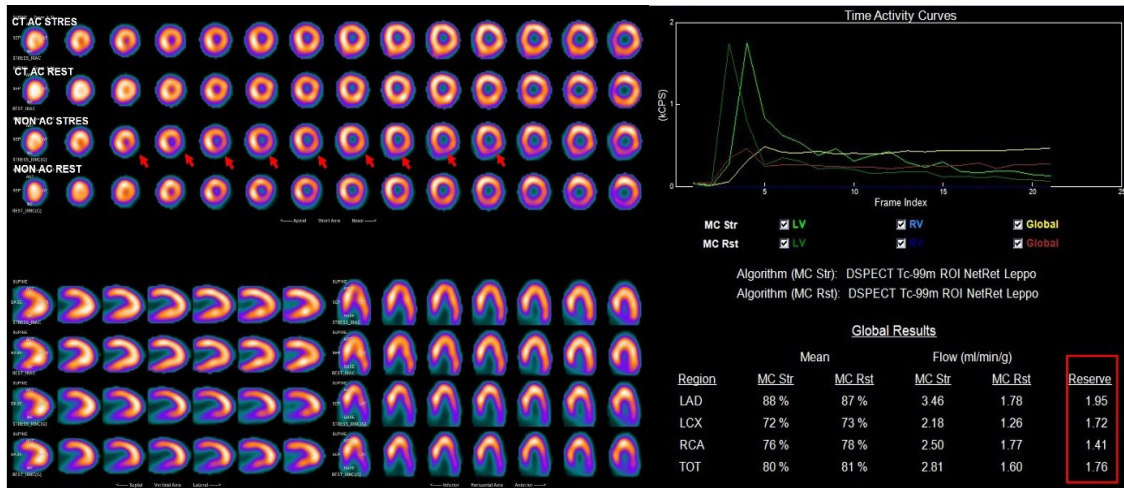
mikrovasküler hastalık veya üç damar dengeli iskemiyi kesin olarak ayırt etmek mümkün olmamakla birlikte homojen bir azalma mikrovasküler hastalığı, heterojen bir azalma ise üç damar hastalığını düşündürür niteliktedir (Şekil 5) (49). Bunun dışında dinamik MPS verileri MPS'nin önemli dezavantajlarından olan ekstrakardiyak aktiviteler, meme-diyafagma atenüasyonları gibi yanlış yorumlanmaya neden olabilecek durumlarda, şüpheli pozitif/negatif hastaların değerlendirilmesinde klasik MPS ile kombine edilerek tanisal doğruluğu artırmaktadır (Şekil 6) (48).

Dinamik MPS verileri KAH tanısında önemli avantajlar sağlamakla birlikte limitasyonlarını oluşturan bolus enjeksiyon kalitesi, optimum pozisyonlama-görüntüleme, uzun süreli-komplike proses işlemleri ve klasik MPS'ye ek olarak gereken dinamik MPS görüntüleme süresi, nedeniyle klinik iş yükünü önemli ölçüde artırmaktadır. Ancak yeni yazılım programları, otomatik enjeksiyon sistemleri gibi gelişmeler ile bu limitasyonların kısmen aşılabileceği öngörülmekte olup KAH tanısındaki önemli katkıları nedeniyle pratikte kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir (56).

Klinik Sonuçlar (Tanisal Doğruluk ve Prognostik Değeri)

MKA çalışmalarının temelini yüksek ekstraksiyon fraksiyon özelliği olan PET ajanları ile yapılan dinamik

PET verileri oluşturmaktadır. Ancak MKA için gerekli PET ajanlarının uygulanabildiği klinik sayısı 2021 yılı verilerine göre yaklaşık %6 ile sınırlıdır (57). Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve çok daha düşük maliyetli Tc-99m bileşikleriyle CZT kameralarda kan akımı verileri edilebilmesiyle son yıllarda dinamik MPS çalışmalarına ait umut verici çalışmalar bildirilmiştir (48). İlk yayınlanan çalışmada Dinamik MPS ile elde edilen kan akımı verileri sıklıkla MPS ile karşılaştırılmış, MPS normal olan hastaların global MAR değerinin daha yüksek olduğu (1,61 vs. 1,27; p=0,0002) ve perfüzyon defekti tanımlanan alanlarda MAR değerlerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (7). Bunun dışında SPECT ajanları altın standart olarak kabul edilen O-15 H₂O de dahil diğer PET ajanları ile karşılaştırılmış, bu çalışmada genel olarak stres/istirahat MKA değerleri ile PET ajanları arasında farklılık izlenmekle birlikte özellikle Tc-99m-MIBI ile hesaplanan MAR değerinin PET verileri ile iyi korelasyon gösterdiği ve çoğunlukla anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (38,39). Dinamik MPS kan akım verilerinin PET ajanları ile korelasyonun gösterilmesi dışında KAH tanısının tespitindeki klinik etkinliği araştırılmış, ancak çalışmalar sıklıkla sınırlı sayıda hasta popülasyonu ile yapılmıştır. Bunların içerisinde en geniş serilerden birinde 153 hasta verisi değerlendirilmiş; global MAR ile FAR arasında anlamlı korelasyon olduğu



Şekil 6. Altmış altı yaşında erkek hastaya angina şikayetiyle yapılan MPS'de non-AC görüntülerde inferolateral-inferior duvarda iskemiyi düşündürülen perfüzyon defekti saptanmış ancak AC görüntülerde bu defektin artefaksiyel olarak alt duvar güçlenmesiyle normalize edildiği atenüasyon artefaktı kuşkusu uyandıran bulgular izlenmiştir. Hastanın dinamik MPS verilerinde CX ve RCA sahaları ile global MAR değerlerinin iskemiyi desteklemesi üzerine yapılan anjiyografide, dinamik MPS verilerini doğrular nitelikte RCA'da %100 darlık gösterilmiştir. MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, non-AC: Atenüasyon düzeltilmez, AC: Atenüasyon düzeltilmeli, CX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, MAR: Miyokardiyal akım rezervi

($r=0,62$, $p=0,0076$), FAR azaldıkça global MAR değerinin de düştüğü gösterilmiştir (51). Az sayıda hasta ($n=23-125$) ile yapılan bu çalışmaların verileri Panjer ve ark.'nın (48) yakın tarihte yayınladığı toplam 421 hastadan oluşan bir meta-analiz çalışmasında incelenmiştir. Meta-analiz sonucuna göre dinamik MPS kan akımı verilerinin KAH tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü %79 (%95 güven aralığı: %73-85) ve %85 (%95 güven aralığı: %74-92) olarak raporlanmıştır. Yayımlanan bu meta-analiz çalışmasında dikkati çeken önemli bir husus, dinamik MPS protokollerindeki farklılıklar yanında korelasyon amacıyla referans alınan yöntemlerin dinamik PET yerine sıklıkla invaziv anjiyografi verilerinden oluşmasıdır. Meta-analize dahil edilen dokuz çalışmadan birinde referans olarak O-15 H₂O, diğerinde N-13 NH₃ kullanılırken, geri kalan yedi çalışmada KAR'nin yalnızca makrosirkülasyon verisinden sorumlu FAR değerleri kullanılmıştır. Ayrıca tüm çalışmalarda kullanılan farklı protokoller nedeniyle MAR değerleri için farklı eşik değerler (1,26-2,66) söz konusu olmakla birlikte dinamik MPS'nin KAH tespitinde yine de etkin bir tanılal tetkik olduğu görülmektedir.

Dinamik SPECT kan akımı verileri MPS'nin tanılal anlamda en önemli limitasyonlarından olan mikrovasküler/diffüz hastalık ve sol ana damar/üç damar hastalığının tespitinde önemli rol oynamaktadır. FAR değerleri normal olan ve azalmış KAR ve/veya artmış MRI değeri olan mikrovasküler hastalık tanılı 25 hastaya ait 32 koroner damarın değerlendirildiği bir çalışmada, mikrovasküler hastalık sahalılarının tespitinde bölgesel dinamik SPECT MAR değerlerinin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluğunun sırasıyla %87 (%47-99), %92 (%73-99), %78 (%47-93), %96 (%78-99) ve %91 (%75-98) olduğu bildirilmiştir (55). Bu çalışma, izole mikrovasküler hastalık tespitinde üstünlüğü gösterilmiş olan MRI verilerini referans alan, dinamik SPECT MPS'nin yüksek tanılal doğruluğunu gösteren ilk literatür dadasıdır. Ancak hasta sayısının az olması, çalışmada belirlenen MAR eşik değeri (1,8) konusunda eleştirilere yol açmış olup (56), bu konuda daha geniş hasta sayısı ile daha güçlü çalışmalar yapılması gerekmektedir. Klasik MPS'de bir diğer sorun olan dengeli iskemi nedeniyle atlanabilen çoklu damar hastalığının tespitinde dinamik miyokardiyal SPECT'nin etkinliğini destekleyen umut verici çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde Shiraishi ve ark. (58) klasik MPS sonucu normal olarak raporlanan (toplam stres skoru <3) ancak çeşitli klinik nedenlerle koroner anjiyografi yapılan 125 hastanın dinamik

SPECT kan akımı sonuçları ile koroner anjiyografi sonuçlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada referans olarak kullanılan koroner anjiyografide, ana koronerde $\geq\%50$ darlık, koroner dallarında $\geq\%70$ ve/veya koroner dallarda FAR değerinin $\leq 0,8$ olması KAH açısından anlamlı kabul edilmiş, hastaların %62,4'ünde klasik MPS normal olmasına rağmen en az bir damarda KAH tespit edilmiştir. Dinamik SPECT MPS verileri incelendiğinde, global MAR değerlerinin normal hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş (MAR: 2,85 vs. 2,19) ve MAR'nin patolojik koroner arter sayısı ile orantılı olarak azaldığı bildirilmiştir (MAR- tek damar: 1,98; iki damar: 1,98; üç damar: 1,76). Benzer şekilde Miyagawa ve ark. (51) üç damar hastalığı olanların MAR değerlerinin diğer hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmiştir (MAR- 0-2 damar: 1,49; 3 damar: 1,18).

KAH'deki yüksek morbidite ve mortalite göz önüne alındığında klinik anlamlı KAH'nin erken tespiti oldukça önem taşımaktadır. Riskli hastaların tespitinde hastaların yaş, cinsiyet, genetik, diyabet ve hiperlipidemi varlığı gibi faktörlerin dışında koroner arterlerin anjiyografik bulgularının puanlanarak değerlendirildiği farklı skorlama sistemleri (Syntax I-II-III, Gensini, SCORE) kullanılmaktadır (59,60,61,62). Bu yöntemlerden en sık kullanılan Syntax II skor değerleri dinamik SPECT MPS sonuçları ile karşılaştırıldığında, Syntax skorları ile MAR değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiş ($r=0,567$) ve Syntax skoru yükseldikçe MAR değerlerinin azaldığı belirtilmiştir (51). Benzer bir çalışmada dinamik SPECT MPS verileri prospektif olarak değerlendirilmiş ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı on yıllık kardiyak ölüm riskini tespit etmede kullanılan üç puanlı SCORE sistemi ile kan akımı verileri ve koroner arter skorları karşılaştırılmıştır (63). MAR değerlerinin SCORE grupları ile arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu ve MAR değerlerinin yüksek ve çok yüksek riskli hasta grubunda anlamlı olarak azaldığı gösterilirken koroner arter skorları ile SCORE grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Öte yandan MAR değerlerinin koroner arter skoru yüksek hastalarda anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Dinamik SPECT MPS verilerinin prognostik önemi gösteren bir diğer çalışmada, koroner anjiyografide orta derecede darlığı bulunan ($\geq\%50$ ve $\leq\%80$) hastalar prospektif olarak incelenmiş, bu hastalara anjiyografi ile eş zamanlı (<3 ay) yapılan dinamik MPS SPECT verilerinin majör kardiyak olay tespitindeki prognostik rolü araştırılmıştır (64). Toplam 119 hastanın yaklaşık 4 yıllık

medyan takibi sırasında hastaların %15'inde kardiyak olay gerçekleşirken, kardiyak olay gelişen hastaların global MAR değerinin diğer hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (1,70 vs. 2,07, $p=0,034$). Stres MKA değerlerinin de kardiyak olay gelişen grupta nispeten daha düşük olduğu gösterilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (1,64 vs. 1,92, $p=0,054$). Ayrıca MAR değeri eşik değer 2,0'ın altında olduğunda hastaların kardiyak olay geçirme ihtimalinin yaklaşık 8 kat arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak dinamik SPECT MPS verilerinin KAH açısından riskli hastaların tespitinde önemli prognostik rolü olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak dinamik MPS SPECT, gelişen CZT kardiyak kamera teknolojisi ile PET ajanlarına alternatif olarak MKA'nın değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olarak görülmektedir. Klasik MPS görüntüleri ile kombine edildiğinde MPS'nin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünü artırarak KAH'nin tanı ve tedavi yönetiminde katkı sağlayabileceği ve KAH prognozunun belirlenmesinde yol gösterici olabileceği öngörülmekle birlikte klinik pratikte uygulama ve değerlendirmenin standardizasyonu açısından kanıt seviyesi yüksek çalışmalar gerekmektedir.

Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme (PET)

Kardiyak PET perfüzyon görüntüleme yüksek görüntü kalitesi nedeniyle standart SPECT görüntülemeye üstün bir yöntemdir. SPECT'ye göre en önemli avantajları daha uygun radyonüklit kinetiği, daha iyi sayım istatistiği ve daha doğru atenüasyon düzeltmesi olarak sıralanabilir (65). Her ne kadar bu düzeltme tekniği SPECT görüntüleme için tanısal doğruluğu artırmak amaçlı giderek daha fazla kullanılsa da beraberinde artefaktlara yol açabilmesi olumsuz tarafını oluşturmaktadır (66). PET'in yüksek uzaysal rezolüsyonu (4-7 mm) SPECT ile karşılaştırıldığında (12-15 mm) küçük perfüzyon defektlerini saptayabilmektedir. Uzaysal çözünürlük yanı sıra zamansal çözünürlük de PET lehine olup, perfüzyonun mutlak miktarının belirlenmesine olanak tanımaktadır (67). Standart PET perfüzyon görüntüleme ile kantitatif miyokart perfüzyon görüntüleri yanında kantitatif kan akımı ve akım rezervi değerlendirilebilir (68,69,70,71). PET perfüzyon görüntülemesi ve kantitatif MKA normal olan hastalarda hemodinamik açıdan anlamlı KAH (dengeli iskemi) görülme ihtimali son derece düşüktür. Ayrıca normal veya anormal perfüzyona eşlik eden anormal MKA daha yüksek kardiyak ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (72). PET görüntülemenin diğer bir avantajı radyasyon dozunun düşük olması ve PET

perfüzyon nüklidlerinin kısa yarı ömrü nedeniyle tek seansta rest ve stres görüntülemenin yapılabilmesidir. Tüm bu avantajlarına rağmen PET görüntüleme için temel sınırlayıcı, perfüzyon radyonüklitlerine ulaşım için hastane içi siklotron veya jeneratör sistemlerinin gerekliliğidir.

Radyofarmasötikler

Miyokart perfüzyonunun değerlendirilmesi için en sık kullanılan PET radyonüklitleri Rubidyum-82 (Rb-82), Azot-13 amonyum ($N-13 NH_3$) ve Oksijen-15 su ($O-15 H_2O$) dur (68). Rb-82 jeneratör ürünü olup, $N-13 NH_3$ ve $O-15 H_2O$ siklotronda üretilen kısa yarı ömürlü radyofarmasötiklerdir. Faz 3 çalışmaları devam eden ve yakın gelecekte FDA onayı alması beklenen Flor-18 Flurpiridaz (F-18 flurpiridaz) ise uygun fiziksel özellikleri ve merkezi dağımı nedeniyle umut vaat eden bir PET radyofarmasötikidir (73,74,75). Mutlak MKA için en ideal PET radyofarmasötüğü ilk geçiş ekstraksiyonu %100 olan $O-15 H_2O$ olup, bunu sırasıyla F-18 flurpiridaz, $N-13 NH_3$ ve Rb-82 takip eder. Rb-82 ve $N-13 NH_3$ FDA tarafından onaylı olup, rutin klinik kullanımı mevcuttur. Rb-82 Kuzey Amerika'da en sık kullanılan PET perfüzyon radyonüklididir. $O-15 H_2O$ ise ağırlıklı olarak araştırma çalışmalarında kantitatif MKA değerlendirilmesi için kullanılır. Rb-82, 76 saniye gibi oldukça kısa yarı ömre sahip bir katyondur ve Stronsyum-82'nin ($Sr-82$) ($t_{1/2}:25,5$ gün) bozunması ile oluşur. Bunun için $Sr-82/Rb-82$ jeneratörü kullanılır. Bir potasyum analogu olan Rb-82, miyositlere Na^+/K^+ATP az aracılığıyla aktif transport ile alınır ve uptake'i kan akımına bağlıdır (76). Ekstraksiyonu diğer PET perfüzyon ajanlarından daha düşük olmakla birlikte (%65), yaygın olarak kullanılan SPECT ajanları ($Tc-99m$ sestamibi) kadardır. SPECT radyonüklitleri ile karşılaştırıldığında ($t_{1/2}:6$ saat) 76 saniye gibi oldukça kısa yarı ömür nedeniyle 25 dakika gibi kısa süre içerisinde istirahat ve stres görüntüleme tamamlanabilmektedir. Rb-82 ile radyasyon maruziyeti 2-4 mSv olup $Tc-99m$ işaretli SPECT radyofarmasötiklerine göre (8-12 mSv) oldukça düşüktür. Tüm bu avantajlarına rağmen, çok kısa yarı ömrü nedeniyle enjeksiyon sonrası 2. dakikada görüntülemeye başlama gerekliliği egzersiz protokolü kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle farmakolojik stres uygulaması tercih edilir. $N-13 NH_3$ bir siklotron ürünüdür ve suyun proton bombardımanı ile elde edilir. Dünyada birçok merkezde miyokart perfüzyon görüntüleme için kullanılır. $N-13 NH_3$, yüksek kalitede kantitatif PET görüntüleri elde edilebilmesinin yanı sıra kantitatif

bölgesel kan akımı ölçümü için de avantajlı özelliklere sahiptir. Miyositlere pasif difüzyon ile alınır ve ardından glutamin sentetaz enzimi ile N-13 glutamin'e dönüşür. İlk geçiş ekstraksiyonu yaklaşık %82 olup kantitatif kan akımı çalışmaları için çok uygundur. On dakikalık yarı ömrü, Rb-82'nin aksine farmakolojik veya egzersiz stres uygulamasına imkan tanır. Tipik rest/stres N-13 NH₃ protokolü için radyasyon maruziyeti yaklaşık 5-8 mSv'dir. En önemli sınırlılığı hastane içi siklotron gerekliliğidir. Bir diğer PET radyofarmasötüğü olan O-15 H₂O, farklı nükleer reaksiyon metodları ile siklotrondan elde edilir. Serbestçe diffüze olabilen bir radyonüklit olduğundan miyokartta birikim göstermeksizin, kan havuzu ve doku arasında hızlıca dengeye ulaşır ve bölgesel ve global MKA'nın yüksek doğrulukta non-invazif olarak ölçümünü sağlar. Oldukça kısa yarı ömrü süresince (t_{1/2}:123 saniye) kan havuzu aktivitesi devam eder ve dokudaki düşük görüntü kalitesi ve oldukça düşük tanısal değeri nedeniyle O-15 H₂O'nun bölgesel perfüzyonun kalitatif değerlendirilmesinde kullanımı önerilmez. Tanısal görüntülemenin eksik olması nedeniyle KAH için kalitatif görüntüleme yapılan hemen tüm çalışmalarda Rb-82 veya NH₃ kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kantitatif akım değerlerinin grafiksel gösterimine dayanan görüntüler ile klinik pratikte kullanımı etkin hale getirilmeye çalışılmaktadır (77,78). F-18 flurpiridaz, mitokondriyal kompleks-1'in (MC-1) güçlü bir inhibitörüdür. Miyokarttaki yüksek ilk geçiş ekstraksiyonu (%94) nedeniyle miyokart perfüzyon görüntüleme ajanı olarak kullanılır. Faz-1 ve faz-2 çalışma sonuçlarında görüntü kalitesi mükemmel olup, bilinen veya şüpheli KAH hastalarında faz-3 klinik çalışmalar devam etmektedir. Yüz on dakikalık yarı ömrü nedeniyle hem egzersiz hem de farmakolojik stres uygulamaları yapılabildiği gibi üretilikten sonra farklı merkezlere dağıtılabilmesi nedeniyle PET perfüzyon

görüntüleme açısından umut vaat etmektedir (72). PET radyofarmasötikleri ile görüntülemeye çekim kalitesini etkileyen faktörlerden birisi pozitronun enerjisi ve dolayısıyla anihilasyon öncesi dokuda katettiği mesafedir. Yüksek enerjili pozitronlar dokuda daha fazla ilerleyeceği için düşük enerjili pozitronlara kıyasla uzaysal rezolüsyonu azalır. Bu nedenle, görüntü rezolüsyonu Rb-82'den O-15 H₂O, N-13 NH₃ ve F-18 flurpiridaz'a doğru gittikçe artacaktır (maksimum pozitron enerjileri sırasıyla Rb-82:3356 keV, O-15:1732 keV, N-13:1198 keV, F-18:634keV). Dahası, fiziksel yarı ömür aküzyon süresi ve dolayısıyla sayım istatistiğini belirler. Oldukça kısa yarı ömürlü Rb-82 ve O-15 H₂O ile kıyaslandığında N-13 NH₃ ve özellikle F-18 flurpiridaz ile görüntü kalitesini artıran, tatmin edici sayım istatistikleri elde edilene kadar çekime devam edilebilir. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, uzun yarı ömrü ve düşük pozitron mesafesi dikkate alındığında F-18 flurpiridaz en yüksek görüntü kalitesine sahip iken, ultra kısa yarı ömrü ve yüksek pozitron mesafesi nedeniyle Rb-82 nispeten zayıf görüntü kalitesine neden olur. PET radyofarmasötiklerinin başlıca özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Görüntüleme Prensipleri

Hasta hazırlığı SPECT perfüzyon görüntülemeye benzer. En az 6 saat açlık yanında kafein ürünlerinin en az 12 saat ve ksantin içeren ilaçların en az 48 saat önceden kesilmesi gerekir. Dipiridamol kullanım öyküsü varsa stres uygulamasından 24 saat önce bırakılmış olmalıdır. Hasta PET kamerada sırtüstü yatarken kollar başın üzerinde pozisyonlanır. Mümkünse hastanın kollarını destekleyici aparatların kullanılması, hastanın kooperasyonu ve uygulama sırasında hareketinin engellenmesi amacıyla önerilir. Kan basıncı ve ekokardiyografi değişikliklerinin takibi için hasta mutlaka monitörize edilmelidir. Hem

Tablo 2. Pozitron emisyon tomografi radyofarmasötiklerinin özellikleri

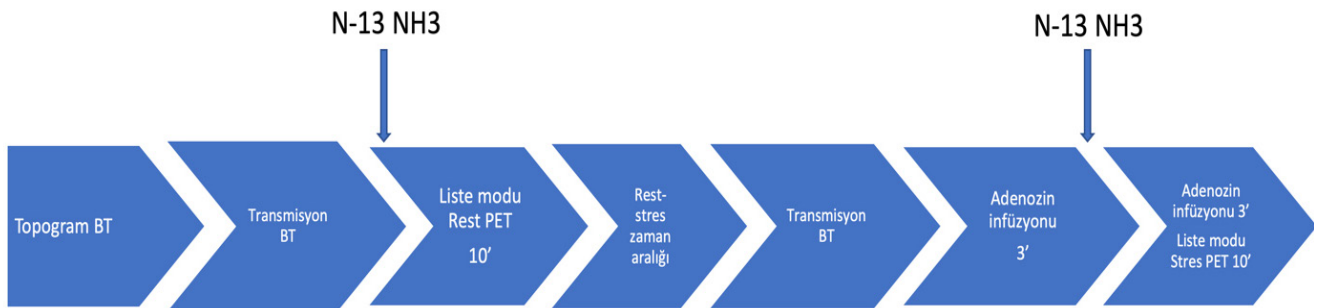
Radyonüklid	Yarı ömrü	Uygulanan doz (mCi)	Üretim şekli	Tutulmuş mekanizması	Pozitron enerjisi (keV)	Miyokardiyal ekstraksiyon oranı (%)	Uzaysal rezolüsyon
Rubidyum-89 klorid	76 sn	20-60	Sr-82/Rb-82 jeneratörü	Na-K pompası	3356	65	En düşük
Azot-13 amonyum	10 dk	10-20	On-site siklotron	Metabolik (glutamin sentaz)	1198	82	Orta
Oksijen-15 su	2,1 dk	5-10	On-site siklotron	Difüzyon	1732	100	Orta
Flor-18 flurpiridaz	110 dk	10	Siklotron	Mitokondriyal tutulum	634	94	En yüksek

rest hem de stres fazında ilk olarak topogram-BT görüntüleri alınarak kalp ilgi alanı içerisine sokulur. Ardından bu alandan kontrastsız düşük doz transmisyon-BT görüntüleri alınır ve hasta pozisyonu değiştirilmeden rest görüntüleme ise istirahat halinde bolus halinde radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben liste-modu dinamik görüntüler başlatılır. Eğer stres görüntüleme yapılacak ise yine topogram-BT ve normal nefes altında düşük doz transmisyon-BT görüntüleme yapıldıktan sonra farmakolojik stres amacıyla i.v. dipiridamol veya adenozin kullanılır. Her iki ajan için stres protokolü SPECT ile benzerdir. Örneğin; adenozin infüzyonunun 3 dakikasında radyofarmasötik enjekte edilerek liste-modu dinamik görüntüleme başlatılır. Liste-modu aküzyonundan, hem istirahat hem de stres için üç farklı rekonstrükte edilmiş veri seti; statik (non-gated), gated ve dinamik PET verileri, elde edilir. Kullanılan radyofarmasötik ve tercih edilen protokole göre değişmekle birlikte 0-15 için ortalama 4 dk, N-13 için ortalama 10 dk ve Rb-82 için ortalama 6 dk'da istirahat ya da stres aşamalarına ait görüntüleme tamamlanır (79). Öncelikle istirahat görüntüleme yapılır ve ardından farmakolojik stres sonrası stres PET perfüzyon görüntüleme tamamlanır. Rb-82 ve 0-15'in yarı ömrünün çok kısa olması nedeniyle beklemeksizin stres aşamasına geçilebilir. N-13'ün nisbeten uzun yarı ömrü nedeniyle arada beklemek (en az 30 dakika) ya da düzeltme faktörü kullanmak gerekir (Şekil 7).

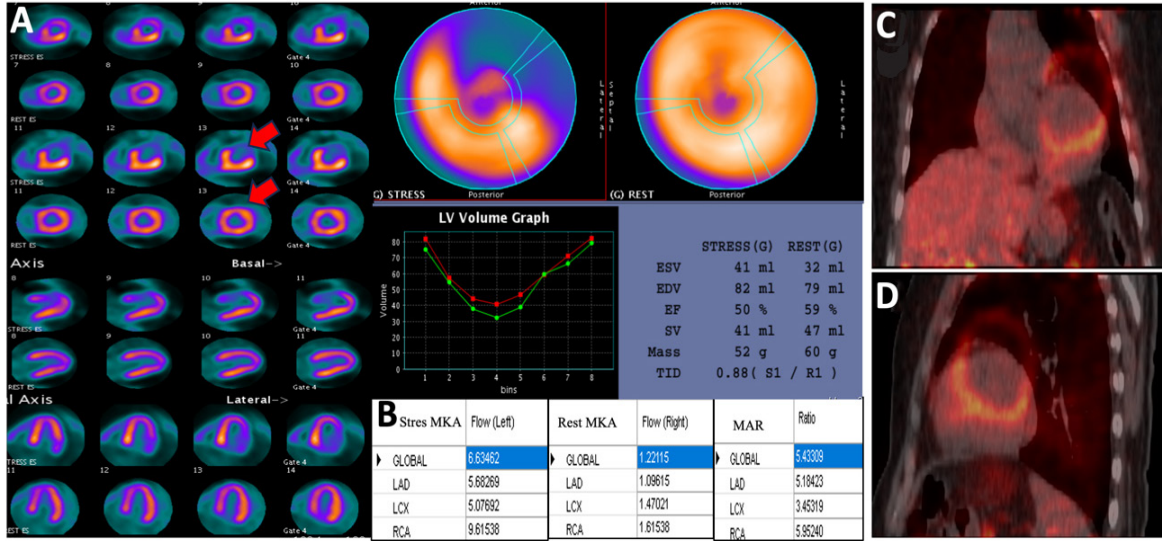
PET perfüzyon görüntülerini değerlendirmeye başlamadan önce BT görüntüleri ile PET görüntülerinin üst üste hizalı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hasta hareketi ya da solunum hareketine bağlı yanlış hizalanma görüntülerin yanlış yorumlanmasına yol açar (Şekil 8). Bu nedenle BT ve PET görüntüleri her zaman kontrol edilmeli ve rekonstrüksiyon öncesinde yanlış hizalama düzeltilmelidir. Metal artefaktlar da rekonstrüksiyon

için zorluk oluşturabilir. Bunu giderebilmek için çeşitli metal artefakt azaltma yöntemleri mevcuttur. Ardından eşlik eden BT patolojik ek bulgular açısından kontrol edilmelidir. Atenüasyon düzeltilmesi ve rekonstrüksiyon ardından, miyokart görüntüleri SPECT görüntülemeye sıklıkla yapıldığı gibi miyokart eksenini boyunca reoryante edilmelidir. PET perfüzyon görüntüleri, SPECT'e benzer şekilde, öncelikle görsel olarak değerlendirilir. Stres ve istirahat altındaki radyoaktivite dağılımı genellikle defektin lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetine göre 5 puanlı derecelendirme sistemine göre 17 segmentte skorlanır (0: normal; 1: hafif defekt, 2: orta düzeyde defekt, 3: şiddetli defekt, 4: uptake yok). Bu skorlar istirahat (toplam rest skoru) ve stres (toplam stres skoru: TSS) durumları için toplanırken, fark skoru (toplam fark skoru) iskemiye saptamak için kullanılır. En yaygın kabul gören eşik değer TSS ≥ 4 olmasını anormal olarak kabul etmektedir (80). Ancak daha kısıtlayıcı farklı eşikler de önerilmiştir (81,82).

SPECT MPS'de olduğu gibi çoğu program non-gated statik PET görüntüler ile gated PET görüntüleri de işler ve değerlendirilmesine imkan tanır. Buna göre LV hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanır. Gated görüntülerin görsel olarak görüntülenmesi, bölgesel LV duvar hareketinin değerlendirilmesine olanak tanır. Hareket ve kalınlaşma polar haritalarıyla birlikte diyazol sonu ve sistol sonu perfüzyon polar haritaları elde edilebilir. Stres ve rest LVEF'de stres lehine %5'lik artış ciddi KAH'yi dışlamak için çok yüksek bir negatif öngörü değerine sahip iken, %5'lik azalma ciddi KAH için çok yüksek bir pozitif öngörü değerine sahiptir (83). PET perfüzyon görüntüleme ile rölatif uptake görüntüleri yanında, dinamik görüntüleme aracılığıyla gerçek kantitatif değerlendirme de yapılır (Şekil 9). Bunun için dinamik görüntüleme sırasında elde edilen zaman-aktivite eğrilerinden

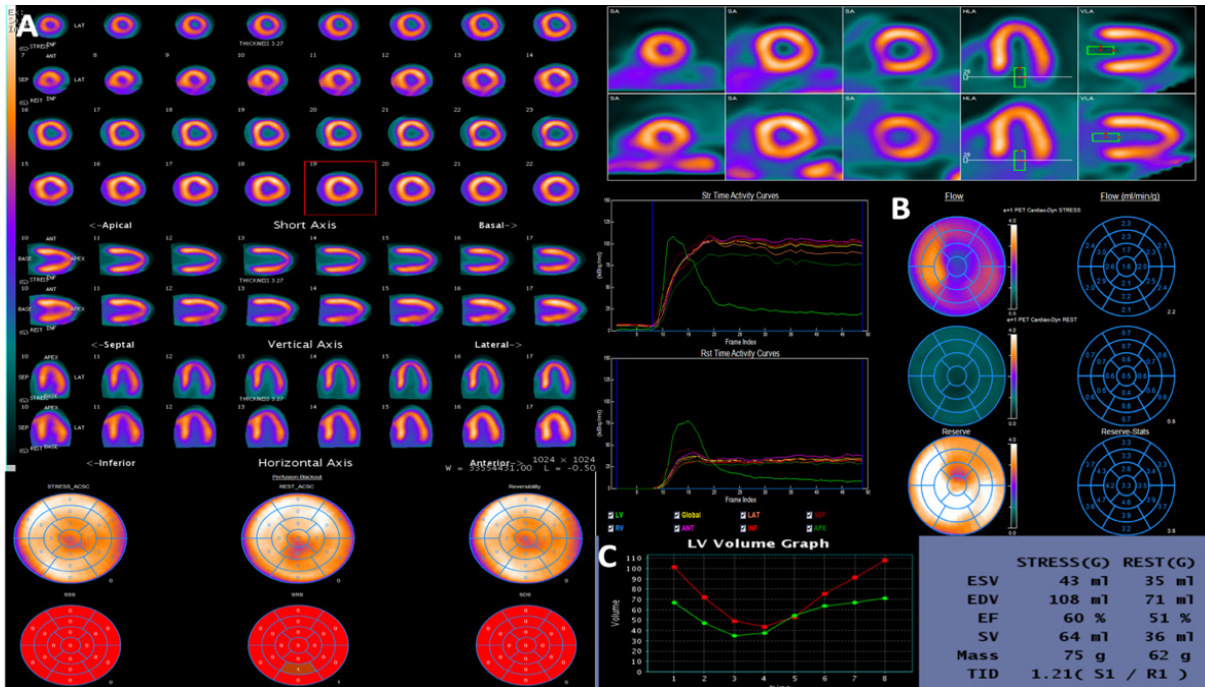


Şekil 7. Tek gün rest/stres N-13 NH₃ dinamik miyokardiyal perfüzyon PET görüntüleme uygulama örneği
PET: Pozitron emisyon tomografisi



Şekil 8. Elli dokuz yaşında hiperlipidemi ve aile öyküsü olan erkek hastada angina şikayetiyle yapılan A) Stres ve Rest N-13 NH₃ statik PET görüntülerinde anterior-anterolateral duvarda iskemi (kırmızı oklar) düşündürülen geri dönüşümlü perfüzyon defekti saptanmıştır. B) Dinamik PET verilerinde LAD, Cx ve RCA yatağı için MKA ve MAR değerleri normal sınırlarda olup KAH düşündürür bulgu saptanmamıştır. C-D) Koronal ve sagittal stres füzyon PET/BT görüntülerinde tanımlanan iskemi bulgusunun solunum hareketine bağlı yanlış hizalanmaya ait olduğu görülmektedir

N-13 NH₃: Azot-13 amonyum, PET: Pozitron emisyon tomografi, LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, MKA: Miyokardiyal kan akımı, MAR: Miyokardiyal akım rezervi, KAH: Koroner arter hastalığı, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 9. PET ve BT görüntülerinin hem stres hem de rest görüntülemeye doğru hizalandığından emin olunduktan sonra, Stres ve Rest N-13 NH₃ A) Non-gated statik PET görüntüleri, B) Dinamik kan akımı verileri ve C) Gated PET görüntüleri incelenir. Normal sınırlarda miyokart perfüzyon PET ile uyumlu örnek olgu görüntüsü

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, N-13 NH₃: Azot-13 amonyum

otomatik yazılım programları aracılığıyla kan akımı için gerçek kantitatif parametreler olan MKA ve MAR (mL/dk/g) hesaplanır (84,85). MKA, miyokardiyal kan akımı miktarının mutlak değerler ile ölçümüdür ve KAH tanısında perfüzyon görüntülemenin duyarlılığını artırır. Tanısal ve prognostik MKA ve MAR ölçümleri metodolojik, teknik, biyolojik ve patofizyolojik birçok faktörden etkilenebilir. Kritik metodolojik faktörler arasında kullanılan radyonüklid ve farmakolojik stres ajanı yer alır. Normal akım değerleri yaş, cinsiyet, genetik varyasyonlar ve hormonal siklus gibi birçok biyolojik faktörden etkilenir. Bu nedenle normal hiperemik MKA ve MAR için tek bir evrensel eşik değer belirlemek güçtür. Hem Rb-82 hem de N-13 NH₃ için istirahat MKA 0,20 mL/gr/dk olarak bildirilmiştir (86). Hiperemik MKA için yaygın kullanılan farmakolojik stress ajanları (adenozin ve dipiridamol) için tekrarlanabilirlik benzer bulunmuştur. Çoğu klinik merkez, KAH'yi tanımlamak için hiperemik MKA için <1,7 ile 2,3 mL/g/dk arasında ve MAR için <2,0 mL/g/dk'yi eşik değer olarak kullanmaktadır (86). KAH'nin tanımlanması için <2,0 MAR eşiği invaziv ve non-invaziv kardiyak görüntüleme yöntemlerinde evrensel olarak uygulanır (Tablo 3). Özellikle MAR'nin <1,7 veya <1,5 olmasının majör kardiyovasküler olaylar için yüksek risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). Bu nedenle, <2,0 değerindeki anormal MAR, KAH'yi güvenilir bir şekilde tanımlayabilir de, <1,7 olması klinik açıdan daha anlamlı prognostik bilgi sağlayabilir (71,87).

Klinik Sonuçlar (Tanısal Doğruluk ve Prognostik Değeri)

KAH'nin saptanmasında PET perfüzyon görüntülemenin tanısal doğruluğunu araştıran çalışmaların çoğunluğu, Rb-82 ve N-13 NH₃'ün statik görüntüleriyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçları PET kullanılarak yapılan perfüzyon görüntülemenin SPECT ile karşılaştırıldığında en yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir (88,89,90). Bateman ve ark.'nın (91) PET ve SPECT'i karşılaştırdığı çalışmada, %70 darlık için PET ve SPECT'in tanı doğruluğu sırasıyla %89'a karşın %79 (p=0,03) ve %50 darlık için %87'e karşın %71 (p=0,003) bulunmuştur. Meta-analizlerde PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü genel olarak sırasıyla %84-93 ve %81-88 arasında değişmekte olup, çalışmaların çoğu FAR'siz invaziv koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığından uygun bir referans standarttan yoksun olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Kantitatif perfüzyon görüntüleme ile yapılan değerlendirmeler özellikle tipik hasta gruplarında niceliksel değerlendirmenin kalitatif değerlendirmeye üstün olduğunu göstermiştir (92,93,94,95,96). Kantitatif değerlendirmeden en fazla yararlanabilecek hasta grupları arasında birincisi; KAH için çeşitli risk faktörleri taşıyan endotel disfonksiyonu olan subklinik olgular, ikincisi; dengeli üç damar hastalığı olan hastalar ve üçüncüsü; koroner arterlerinde obstrüksiyon olmaksızın anjina ve dispnesi olan mikrovasküler disfonksiyonlu hastalar olarak sıralanabilir (94,97). Mutlak kan akımı ölçümü, dengeli çok damar hastalığına

Tablo 3. Sciagra ve ark.'nın (79) yayınladığı Avrupa Nükleer Tıp Derneği kantitatif miyokardiyal perfüzyon PET/BT kılavuzuna dahil edilen yayınlardan bazılarında ait dinamik miyokardiyal perfüzyon PET uygulamalarının özellikleri

Yayın ana yazarı, yılı (hasta sayısı)	MPS uygulama	Farmakolojik uygulama	Kullanılan cihaz modeli	Kullanılan yazılım	Stres dozu (MBq)	Rest dozu (MBq)	Stres MKA (mL/g/dk)	MAR eşik değeri
Kajander 2010 (n=107)	Rest-Stres O-15 H ₂ O	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Discovery VCT	Carimas	900-1100	900-1100	2.5	
Danad 2014 (n=330)	Rest-Stres O-15 H ₂ O	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Gemini TF Discovery VCT Discovery ST	Carimas Cardiac VUer	400		2.3	2.5
Hajjiri 2009 (n=48)	Rest-Stres N-13 NH ₃	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Scandiotronix PC4096		925	925	1.85	2
Morton 2012 (n=41)	Rest-Stres N-13 NH ₃	Adenozin (140 mcg/kg/dk)	Discovery VCT	Quick Cardiac	550	550		1.44
Anagnostopoulos 2008 (n=22)	Rest-Stres Rb-82	Dipiridamol	Discovery ST		1480-2220	1480-2220	1.7	2

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MAR: Miyokardiyal akım rezervi, MKA: Miyokardiyal kan akımı

ya da mikrovasküler hastalığa bağlı ayırt edilemeyen perfüzyon farkını ortaya çıkarabilmektedir. Çalışmalardan elde edilen ilginç bulgu da farmakolojik stres altında ölçülen hiperemik MKA'nın obstrüktif KAH tanısı koymada KAR'den daha iyi performans göstermesidir, bu da tek başına stres protokolünün potansiyelini ortaya koymaktadır (98,99,100). Bu çalışmaların 330 hastayı içeren en büyüğünde, hiperemik MKA ve KAR için sırasıyla duyarlık, özgüllük ve doğruluk %89, %84 ve %86'ya karşın %86, %72 ve %78 olarak hesaplanmıştır (98).

PET perfüzyon defektlerinin şiddeti ve yaygınlığının geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ötesinde güçlü bir prognostik bilgi taşıdığı gösterilmiştir (101,102). Herzog ve ark.'nın (103) 1432 hastayı içeren Rb-82 PET çalışmasında iskemi saptanmayan olgularda yıllık kardiyak olay riski %0,7 iken, >%20 iskemi saptanan olgularda risk %11 olarak hesaplanmıştır. Yaş, cinsiyet, diyabet gibi risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde ise PET perfüzyon görüntülemesi patolojik olan hastalarda normal olanlara göre kardiyak ölüm için riskin 5 kat arttığı bildirilmiştir (101). Kantitatif değerlendirme yapılabilmesi PET'in prognostik önemini daha da artırmaktadır. Ziadi ve ark. (104) TSS ve MAR'e göre hastaları 4 grupta incelemiş; grup I normal TSS (<4) ve normal MAR (>2), grup II normal TSS, anormal MAR (<2), grup III anormal TSS (≥4) ve normal MAR (<2), grup IV anormal TSS (≥4) ve azalmış MAR'den (<2) oluşmuştur. MAR'yi (<2) azalmış olan hastaların MAR <2 olanlara göre kardiyak ölüm ve miyokardiyal enfarktüs oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır [I: %1,3 vs II: %2 (p=0,029); III: %1,1 vs IV: %11,4 (p=0,05)]. Sonuç olarak, TSS ve diğer klinik parametreler ne olursa olsun, MAR'nin kardiyak olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Geniş hasta sayılı (2783) bir başka çalışmada normal MAR ile karşılaştırıldığında düşük MAR (<1,5) için kardiyak ölüm riskinin 16 kat, orta düzeyde azalmış MAR (1,5-2,0) için 5,7 kat arttığı saptanmıştır (105).

Sonuç

Sonuç olarak, PET perfüzyon görüntüleme SPECT ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon maruziyeti ile daha yüksek görüntü kalitesi ve tanısal doğruluk sağlar. Modern PET/BT kameralar ve uygun PET radyofarmasötikleri ile tek bir seansta görüntüleme yapma imkanı sunar. Kantitatif değerlendirme ile kan akımı ölçümü hem tanısal doğruluğu hem de majör kardiyak olaylar için öngörüyü artırır. Bununla birlikte, pahalı

olması ve hastane içi siklotron ya da jeneratör gereksinimi nedeniyle PET perfüzyon görüntülemeye ulaşım güçtür. Bu nedenle PET'in klinik kullanımını destekleyen kanıtlar nisbeten sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Al Badarin FJ, Malhotra S. Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:57.
2. Taqueti VR, Di Carli MF. Radionuclide myocardial perfusion imaging for the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease in the era of multimodality cardiovascular imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:644-653.
3. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, 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;14:521-528.
4. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart* 2011;97:998-1003.
5. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:206-218.
6. Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med* 2014;44:344-357.
7. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study. *J Nucl Med* 2013;54:873-879.
8. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, et al. Comparison between $N^{13}NH_3$ -PET and ^{99m}Tc -Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1906-1918.
9. Otaki Y, Manabe O, Miller RJ, et al. Quantification of myocardial blood flow by CZT-SPECT with motion correction and comparison with ^{15}O -water PET. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1477-1486.
10. Liga R, Neglia D, Kusch A, Favilli B, Giorgetti A, Gimelli A. Prognostic Role of Dynamic CZT Imaging in CAD Patients: Interaction Between Absolute Flow and CAD Burden. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:540-542.
11. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat* 2009;22:114-128.
12. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010;17:545-554.
13. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62.
14. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of Isolated Coronary Microvascular Dysfunction With Mortality and Major Adverse Cardiac Events:

- A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014954.
15. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J* 2017;38:478-488.
 16. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005361.
 17. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
 18. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1853-1860.
 19. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:1582-1593.
 20. Toth GG, Toth B, Johnson NP, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:751-759.
 21. Siebes M, Chamuleau SA, Meuwissen M, Piek JJ, Spaan JA. Influence of hemodynamic conditions on fractional flow reserve: parametric analysis of underlying model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1462-H1470.
 22. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 2020;116:841-855.
 23. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HO, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129-3132.
 24. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-187.
 25. Layland J, Nerlekar N, Palmer S, Berry C, Oldroyd K. Invasive assessment of the coronary microcirculation in the catheter laboratory. *Int J Cardiol* 2015;199:141-149.
 26. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, et al. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart* 2018;104:127-134.
 27. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol* 2017;2:1100-1107.
 28. Liga R, Vontobel J, Rovai D, et al. Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the Evaluation of INtegrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:951-960.
 29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-447.
 30. Writing Committee Members; Gulati M, Levy PD, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:e187-e285.
 31. Gimelli A, Liga R, Duce V, Kusch A, Clemente A, Marzullo P. Accuracy of myocardial perfusion imaging in detecting multivessel coronary artery disease: A cardiac CZT study. *J Nucl Cardiol* 2017;24:687-695.
 32. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol* 2021;28:249-259.
 33. Acampa W, Assante R, Mannarino T, et al. Low-dose dynamic myocardial perfusion imaging by CZT-SPECT in the identification of obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1705-1712.
 34. Danad I, Uusitalo V, Kero T, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O] H₂O PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1464-1475.
 35. Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993;34:1254-1259.
 36. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30:301-311.
 37. Da Silva AJ, Tang HR, Wong KH, Wu MC, Dae MW, Hasegawa BH. Absolute quantification of regional myocardial uptake of ^{99m}Tc-sestamibi with SPECT: experimental validation in a porcine model. *J Nucl Med* 2001;42:772-779.
 38. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute myocardial blood flow and flow reserve assessed by gated SPECT with cadmium-zinc-telluride detectors using ^{99m}Tc-tetrofosmin: Head-to-head comparison with ¹³N-ammonia PET. *J Nucl Med* 2016;57:1887-1892.
 39. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ¹⁵O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1079-1090.
 40. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol* 2022;29:3137-3151.

41. Ko KY, Ko CL, Lee CM, et al. Myocardial Flow Assessment After Heart Transplantation Using Dynamic Cadmium-Zinc-Telluride Single-Photon Emission Computed Tomography With ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc Tracers and Validated by ¹³N-NH₃ Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16:e015034.
42. Dahlberg ST, Gilmore MP, Leppo JA. Interaction of technetium 99m-labeled teboroxime with red blood cells reduces the compound's extraction and increases apparent cardiac washout. *J Nucl Cardiol* 1994;1:270-279.
43. Liu M, Liu S. ^{99m}Tc-3Cboroxime: a novel ^{99m}Tc(iii) complex [^{99m}TcCl(CDO)(CDOH)₂B-3C] (CDOH₂ = cyclohexanedione dioxime; 3C-B(OH)₂ = 3-(carbamoylphenyl)boronic acid) with high heart uptake and long myocardial retention. *Dalton Trans* 2017;46:14509-14518.
44. Boschi A, Uccelli L, Marvelli L, Cittanti C, Giganti M, Martini P. Technetium-99m radiopharmaceuticals for ideal myocardial perfusion imaging: Lost and found opportunities. *Molecules* 2022;27:1188.
45. Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med* 2009;50:635-643.
46. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1887-1902.
47. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012;53:1897-1903.
48. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, Slart RHJA. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2022;29:1686-1697.
49. Mallet F, Poitrasson-Rivière A, Mariano-Goulart D, Agostini D, Manrique A. Measuring myocardial blood flow using dynamic myocardial perfusion SPECT: artifacts and pitfalls. *J Nucl Cardiol* 2023;30:2006-2017.
50. Hindorf C, Oddstig J, Hedeer F, Hansson MJ, Jögi J, Engblom H. Importance of correct patient positioning in myocardial perfusion SPECT when using a CZT camera. *J Nucl Cardiol* 2014;21:695-702.
51. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol* 2017;244:347-353.
52. Bailly M, Thibault F, Metrard G, et al. Precision of Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Measurement During CZT SPECT Perfusion Imaging Processing: Intra-and Interobserver Variability. *J Nucl Med* 2023;64:260-265.
53. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. *J Nucl Med* 2017;58:2013-2019.
54. Koenders SS, van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, Slump CH, van Dalen JA. Impact of regadenoson-induced myocardial creep on dynamic rubidium-82 PET myocardial blood flow quantification. *J Nucl Cardiol* 2019;26:719-728.
55. Djaïleb L, De Leiris N, Canu M, et al. Regional CZT myocardial perfusion reserve for the detection of territories with simultaneously impaired CFR and IMR in patients without obstructive coronary artery disease: a pilot study. *J Nucl Cardiol* 2023;30:1656-1667.
56. Zampella E, Assante R, Acampa W. Myocardial perfusion reserve by CZT cameras: A journey inside coronary microvascular circulation. Is it time to leave yet? *J Nucl Cardiol* 2023;30:1668-1670.
57. Hirschfeld CB, Mercuri M, Pascual TN, et al. Worldwide variation in the use of nuclear cardiology camera technology, reconstruction software, and imaging protocols. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1819-1828.
58. Shiraishi S, Tsuda N, Sakamoto F, et al. Clinical usefulness of quantification of myocardial blood flow and flow reserve using CZT-SPECT for detecting coronary artery disease in patients with normal stress perfusion imaging. *J Cardiol* 2020;75:400-409.
59. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-227.
60. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017;38:3124-3134.
61. Cavalcante R, Onuma Y, Sotomi Y, et al. Non-invasive Heart Team assessment of multivessel coronary disease with coronary computed tomography angiography based on SYNTAX score II treatment recommendations: design and rationale of the randomised SYNTAX III Revolution trial. *EuroIntervention* 2017;12:2001-2008.
62. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
63. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Angoulvant D, Ribeiro MJ. Myocardial flow reserve measurement during CZT-SPECT perfusion imaging for coronary artery disease screening: correlation with clinical findings and invasive coronary angiography-the CFR-OR study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:691893.
64. Sun R, Ma R, Wang M, et al. Prognostic value of myocardial flow reserve derived by quantitative SPECT for patients with intermediate coronary stenoses. *J Nucl Cardiol* 2023;30:1427-1436.
65. Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1021-1031.
66. Genovesi D, Giorgetti A, Gimelli A, et al. Impact of attenuation correction and gated acquisition in SPECT myocardial perfusion imaging: results of the multicentre SPAG (SPECT Attenuation

- Correction vs Gated) study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1890-1898.
67. Slomka P, Berman DS, Germano G. Myocardial blood flow from SPECT. *J Nucl Cardiol* 2017;24:278-281.
 68. Knaapen P, Lubberink M. Cardiac positron emission tomography: myocardial perfusion and metabolism in clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2008;97:791-796.
 69. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124:2215-2224.
 70. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-1653.
 71. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:623-640.
 72. Heller GV, Hendel RC. *Handbook of Nuclear Cardiology: Cardiac SPECT and Cardiac PET*: Springer Science & Business Media; 2012.
 73. Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med* 2014;44:333-343.
 74. Rischpler C, Park MJ, Fung GS, Javadi M, Tsui BM, Higuchi T. Advances in PET myocardial perfusion imaging: F-18 labeled tracers. *Ann Nucl Med* 2012;26:1-6.
 75. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med* 2008;49:630-636.
 76. Love W, Burch G. Influence of the rate of coronary plasma flow on the extraction of Rb86 from coronary blood. *Circ Res* 1959;7:24-30.
 77. Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE, et al. Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2013;54:55-63.
 78. Kajander S, Joutsiniemi E, Sarate M, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603-613.
 79. Sciagra R, Lubberink M, Hyafil F, et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1040-1069.
 80. Brophay MD, Farukhi IM, Castanon R, DeLaPena R, Bradshaw L, Banerjee S. Accuracy of ⁸²Rb PET/CT Myocardial Perfusion Imaging with Regadenoson Stress, Including 3-Year Clinical Outcomes. *J Nucl Med Technol* 2017;45:75-81.
 81. Hsiao E, Ali B, Blankstein R, et al. Detection of obstructive coronary artery disease using regadenoson stress and 82Rb PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2013;54:1748-1754.
 82. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:846-854.
 83. Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a 82Rb PET/CT study. *J Nucl Med* 2007;48:349-358.
 84. Harms HJ, Knaapen P, de Haan S, Halbmeijer R, Lammertsma AA, Lubberink M. Automatic generation of absolute myocardial blood flow images using [150]H2O and a clinical PET/CT scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:930-939.
 85. Nesterov SV, Han C, Mäki M, et al. Myocardial perfusion quantitation with O-15 labelled water PET: high reproducibility of new cardiac analysis software (Carimas). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1594-1602.
 86. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical quantification of myocardial blood flow using PET: joint position paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Med* 2018;59:273-293.
 87. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-1653.
 88. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1719-1728.
 89. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828-1837.
 90. Takx RA, Blomberg BA, El AH, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circulation* 2015;8:e002666.
 91. Bateman TM, Heller GV, McGhie A, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: Comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
 92. Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, et al. Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET. *Circ J* 2011;75:2628-2634.
 93. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13

- ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:534-540.
94. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:751-758.
 95. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with ^{15}O -water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:678-684.
 96. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med* 2012;53:1230-1234.
 97. Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012;19:670-680.
 98. Danad I, Uusitalo V, Kero T, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative ^{15}O -PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1464-1475.
 99. Joutsiniemi E, Saraste A, Pietilä M, et al. Absolute flow or myocardial flow reserve for the detection of significant coronary artery disease? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:659-665.
 100. Danad I, Rajmakers PG, Harms HJ, et al. Impact of anatomical and functional severity of coronary atherosclerotic plaques on the transmural perfusion gradient: a ^{15}O -PET study. *Eur Heart J* 2014;35:2094-2105.
 101. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176-184.
 102. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1029-1039.
 103. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:150-156.
 104. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:740-748.
 105. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124:2215-2224.