



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine

Temmuz 2018 Cilt: 4 Sayı: 2 [www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)



Bölüm Editörü: Hakan Demir  
Nükleer Kardiyoloji

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars



### İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Editör / Editor

Zeynep Burak

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

### Yardımcı Editör / Associate Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

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

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan

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

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtalan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.

The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/Galenos Publishing House Owner and Publisher  
Erkan Mor

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director  
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Soner Yıldırım  
Turgay Akpınar

Web Asistanı/ Web Asistant  
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Eda Kolukisa  
Hatice Balta  
Lütfiye Ayhan İrtem  
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants  
Esra Semerci  
Günay Selimoğlu  
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Deniz Sleptsov

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publication Date: Haziran 2018/June 2018

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.  
The international scientific journal is published every four months.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Dergi <http://nukleertipseminerleri.org> web sayfasında Nükleer Tıp Derneği üyelerinin ücretsiz erişimine açıktır. Nükleer Tıp Derneği'ne üye olmayanlar ise arzu ettikleri yayınları Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu'nun belirlediği bir ücret karşılığında indirebilirler.

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



### About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

The journal is open for free-access to the members of Turkish Nuclear Medicine Society at the web page <http://nukleertipseminerleri.org>. The non-members can download the preferred content by paying a fee that determined by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

### Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

#### YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginc Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazılarının bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

#### YAZIM KURALLARI

##### Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

##### YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

##### DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

##### Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

##### İlginc Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

##### Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

##### Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesine alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec K, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

##### Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

##### Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

##### Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editör. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

##### Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



## Intructions to Authors

## Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

### RULES FOR WRITING

#### Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

#### LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the [www.tdk.gov.tr/web](http://www.tdk.gov.tr/web) page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

#### ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

#### Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

**Introduction:** It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

**Review body:** Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

**Conclusion:** A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

#### Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Case reports:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

#### Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Atlas presentations:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

#### Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

#### References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

**Journal:** Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

**Book:** Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

**Samples for references**

#### Journal Articles

**Journal:** Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

**Institution as the Author:** The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

**Supplement:** Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

#### Books

**Person as the Author(s):** Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

**Institution as the Author:** Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

**Book Chapter:** Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

**Translation:** Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

#### Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Son yıllarda Nükleer Tıp disiplini içinde çok hızlı gelişmeler yaşanmaktadır. Özellikle Onkolojide radyonüklidlerle kişiselleştirilmiş tedavi ve teranostik yaklaşımlar çığır açmakta ve yeni umutlar vadetmektedir. Konvansiyonel nükleer tıp çalışmalarımızın ve günlük nükleer tıp pratiğimizin önemli bir bölümünü oluşturan nükleer kardiyoloji çalışmaları alanında da önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin 2018 yılı 2. sayısında "Nükleer Kardiyoloji" konusu ele alınmaktadır.

Günümüzde kalp hastalıklarının tanısı ve yönetiminde pek çok anatomik ve fonksiyonel görüntüleme tekniği birbirinin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda nükleer kardiyoloji alanında gerek yazılım gerekse donanım anlamında hızlı gelişmeler yaşanmaktadır. Bu gelişmeler daha düşük doz radyasyon maruziyeti ile daha hızlı ve daha ayrıntılı görüntüler alınmasını sağlamaktadır. Böylece nükleer kardiyolojik çalışmaların kalite ve güvenilirliği ile birlikte hasta konforu da artmaktadır. Miyokard perfüzyonunu ortaya koyan yeni SPECT ve PET radyofarmasötiklerinin yakın gelecekte rutine girmesi ile birlikte nükleer kardiyolojide yeni ufuklar açılacaktır. Bu sayıda tüm bu güncel gelişmeleri ele alan makaleler yer almaktadır. Ayrıca kardiyoloji uzmanlarının hangi endikasyonlarla hastalarını nükleer kardiyoloji tetkiklerine yönlendirdiği ve nükleer tıp raporunda olgu özelliklerine göre nelerin değerlendirilmesinin beklendiği bir kardiyolog tarafından ele alınmıştır.

Sizlerin de ilgi ile okuyacağını düşündüğüm nükleer kardiyolojide güncel yaklaşımların özellikle vurgulandığı bu bölümün hazırlanmasına zaman ve emek harcayan değerli meslektaşlarımıza en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla,

**Dr. Hakan Demir**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarımız,

Blumgart ve arkadaşları ilk kez Radyum C ile, kalp yetmezliği olan bir hastada dolaşım zamanını ölçtüklerinde yıl 1927 idi. Nükleer Kardiyak Görüntüleme, başlangıç tarihi olarak kabul edilebilecek bu uygulamadan sonra teknolojiye paralel olarak, sadece kanaat belirten bir teknik olmaktan çıkarak fizyolojik ve patofizyolojik kardiyopulmoner süreçleri değerlendirmede daha kesin, sayısal veriler sağlayabilen nesnel bir modalite haline dönüştü. Rektilineer tarayıcılarla yapılan ilk kardiyak görüntülemeler, 1957'de Anger'in gamma kamerayı icadından sonra daha ivmeli bir gelişme içine girerek yerini, 1970'lerde geliştirilen tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) cihazlarına bıraktı. Günümüzde, daha düşük radyonüklid dozlarıyla, daha hızlı çekim yapabilen ve yüksek rezolüsyonda görüntü sağlayan SPECT; atenüasyon düzeltmesiyle artefaktların giderilmesini sağlayan hybrid SPECT-BT; PET ve PET/BT, cihaz teknolojisindeki bu gelişimin son halkaları görünümündedir.

Nükleer Kardiyolojide bu değişimler olmaktadır, 2000'li yıllardan bu yana Nükleer Tıbbın başka bir alanında gerçekleşen gelişmeler daha çok etki yarattı; Onkolojik PET görüntüleme ile birlikte onkolojide bireyselleştirilmiş tedavi ve teranostik yaklaşımlar. Akademik ilgimiz daha çok PET/BT ile onkolojik çalışmalar ve Peptid Reseptör Görüntüleme ve Tedavilerine yöneldiğinden, konvansiyonel Nükleer Tıbbın en önemli bileşenlerinden olan Nükleer Kardiyak Görüntüleme ile ilgili uygulamaların standardizasyonu ve yeniliklerin adapte edilmesi ihtiyacı da kendini hissettirmekteydi. Biraz da bu amaçla Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinin 2018 yılı 2. sayısını Nükleer Kardiyolojiye ayırmayı uygun gördük.

Kocaeli Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan Demir'in konuk editörlüğünü ve yazarlığını yaptığı bu sayıda, konusunda uzman değerli hocalarımız tarafından, kardiyolojik Nükleer Tıpta en yaygın olarak uygulanan KAH tanı, takip ve tedavi planlamasında myokard perfüzyon ajanlarıyla görüntülemenin yanı sıra; myokard canlılık araştırması, kalp yetmezliği ve aritmiler, ateroskleroz, infektif endokardit, kardiyak sarkoidoz ve amiloidozda moleküler görüntüleme ve Nükleer Tıp uygulamalarından söz edildi.

Nükleer kardiyolojide yenilikler başlıklı derlemede, cihaz, yazılım ve radyofarmasötiklerdeki gelişmeler ve gelecekte beklenenler irdelendi. Ayrıca kardiyologların nükleer tıptan beklentilerini içeren yazıda, biz nükleer tıp uzmanlarının tetkik sonuçlarını yorumlarken kardiyologların neler beklediğini bilerek ve raporları buna göre düzenlememizi sağlayacak önemli bilgiler verildi.

Bu bilgilerin ışığında, çekim süre ve kalitesinde iyileşme sağlayan yeni SPECT cihazlarından, F-18 işaretli PET radyofarmasötiklerinin perfüzyon görüntülemede kullanıma girmesine kadar pek çok heyecan verici gelişme ile Nükleer Kardiyolojinin önü daha da açılacak gibi görünüyor.

Sayının oluşmasında emeği geçen, başta Hakan Demir hocamız olmak üzere tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz.

Bu sayının ilgiyle okunacağını ve beğenileceğini umuyoruz.

Saygılarımla,

**Dr. Tamer Özülker**  
Yardımcı Editör

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
Turkish Society of Nuclear Medicine





# Asemptomatik Hastalarda Nükleer Kardiyoloji

## Nuclear Cardiology in Asymptomatic Patients

© A. Özgür Karaçalıoğlu<sup>1</sup>, © Emre Entok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

### Öz

Artan iş yükü koşullarında koroner arter hastalığı nedeniyle myokart oksijen ihtiyacının koroner kan akımı ile sağlanamamasından kaynaklanan miyokardiyal iskemi hala en sık ölüm nedenlerinden biridir. İstikrarlı koroner arter hastalığı, koroner arterlerde anjiyografi ile saptanabilen ilerleyen tıkalı ateroskleroz nedeniyle miyokardiyumda arz-talep dengesinin bozulması sonucu anjina pectoris adı verilen tekrarlayan göğüs ağrısı atakları şeklinde kendini gösterir. İstikrarsız koroner arter hastalığı ise plak yırtılması sonucu tromboz ve tromboliz süreçlerinin eşlik ettiği plak komplikasyonlarına bağlı akut koroner sendromların gelişmesine neden olur. Bir de koroner anjiyografisinde belirgin bir tıkalı aterosklerotik koroner arter hastalığı olmadan iskemi ve infarkt gelişen bir grup daha vardır. Kardiyak sendrom X adı verilen bu terim, yapısal ve fonksiyonel sebeplerden kaynaklanan koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mikrovasküler anjinayı tanımlamak için kullanılır. Koroner anjiyografisi normal semptomatik olgularda egzersiz ya da farmakolojik ajana yanıt olarak mikrovasküler yapılarıdaki damar kasılmasının artması, endotel bağımlı/bağımsız damar genişlemesinin yetmezliği veya bu iki durumun birleşmesinden oluşan fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu koroner mikrovasküler hastalık, klinik tablodan sorumludur. Bu derlemede koroner mikrovasküler hastalığın değişik yönlerinin mevcut literatür bilgilerinin ışığında ele alınması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sessiz miyokardiyal iskemi, PET/BT, Tc-99m MIBI SPECT

### Abstract

One of the most important causes of death is still myocardial ischemia which is caused by myocardial oxygen demand not supplied by coronary blood flow due to coronary artery disease in increased workload conditions. Stable coronary artery disease due to supply-demand imbalance in the myocardium caused by progressive coronary atherosclerosis detected at coronary angiography presents itself as recurrent episodes of chest pain, called angina pectoris. Unstable coronary artery disease due to plaque rupture which is associated with plaque complications accompanied by thrombosis and thrombolysis processes causes acute coronary syndromes. Besides, there is also a group in which ischemia and infarction develop without significant obstructive atherosclerotic coronary artery disease at coronary angiography. This term, called cardiac syndrome X, is used to describe the microvascular angina caused by coronary microvascular dysfunction due to structural and functional causes. Coronary microvascular disease caused by an increased vascular contraction in microvascular structures in response to exercise or pharmacologic agents, or failure of endothelium-dependent/independent vasodilatation, or a combination of such conditions, is responsible for the clinical findings in the symptomatic cases with normal coronary angiogram. In this review, the different aspects of coronary microvascular disease are aimed to be discussed in light of the current literature. **Keywords:** Silent myocardial ischemia, PET/CT, Tc-99m MIBI SPECT

### Giriş

Miyokardiyal kan akımı, epikardiyal koroner arterler (>500 mikrometre), prearteriyoller (100-500 mikrometre), arteriyoller (10-100 mikrometre) ve

kapillerler (<10 mikrometre) ile sağlanır. Epikardiyal koronerler sağlıklı bireylerde kapasitans damarlarıdır ve akıma çok az direnç gösterirler. Prearteriyoller (%25) ve arteriyoller (%50) koroner dirençten sorumlu

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Emre Entok, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**E-posta:** eentok@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6164-6361

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kesimdir (1). Arteriyol ve kapillerler ise basıncın azalması ve kan hacminin artmasına bağlı olarak miyokardiyal kanın büyük kısmının bulunduğu kesimdir. İstirahat koşullarında, kandaki oksijenin %75'i gibi büyük kısmı kandan direkt olarak dokulara geçer ve geriye iletilebilecek az bir oksijen rezervi kalır. Efor esnasında bu rezerv yetmeyeceği için ihtiyaç doğrudan artan koroner arter ve dolayısı ile miyokardiyal kan akımı ile sağlanır. Koroner damarlardaki içsel düzenleme nedeniyle, değişik koroner arter basınçlarında bile koroner kan akımı oldukça sabittir. Bu durum, prearterioler seviyede damar çapını kontrol eden "shear stress" (akıma bağlı damar genişlemesi), metabolik kontrol, nörohormonal faktörler ve basınca bağlı (damar duvarındaki kas gevşemesi) damar genişlemesi gibi karışık fonksiyonel mekanizmalar tarafından sağlanır. Eğer basınç sınırının altına inilirse, koroner kan akımı azalarak miyokardiyal iskemiye neden olur.

İskemiye neden olan koroner arter hastalığı (KAH) yetişkinlerde hala en sık ölüm nedeni olup tüm dünyada önemli halk sağlığı problemidir (2). KAH'yi artan iş yükünden kaynaklanan miyokardiyal oksijen ihtiyacının gelen kanla sağlanamamasından kaynaklanan miyokardiyal iskemi ile karakterizedir. Bu iskemi, istikrarlı ve istikrarsız olmak üzere ikiye ayrılabilir. İstikrarlı KAH, koroner arterlerde ilerleyen tıkaçıcı ateroskleroz nedeniyle miyokardiyumda arz-talep dengesinin bozulması sonucu kendini anjina pektoris adı verilen tekrarlayan göğüs ağrısı atakları şeklinde gösterir. Ana koroner arterlerde tek projeksiyonda %70 daralma (>2,5 mm), iki projeksiyonda %50 daralma veya sol ana koroner arterde %50 daralama tıkaçıcı koroner arter hastalığının anatomik eşik değerleridir (3). Aort darlığı veya anemi gibi tıkaçıcı KAH olmayan olgularda da kalp dışı nedenlerle de anjina gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İstikrarsız KAH ise plak yırtılması sonucu tromboz ve tromboliz süreçlerinin eşlik ettiği plak komplikasyonlarına bağlı akut koroner sendromların gelişmesine neden olur. İskemi, anjina gibi göğüs ağrısıyla veya göğüs ağrısı olmadan sessiz bir şekilde de kendini gösterebilir. Bu olgular, stent uygulaması veya by-pass cerrahi gibi tekniklerle tedavi edilebilir. Bir de koroner anjiyografisinde (KAG) belirgin bir tıkaçıcı aterosklerotik KAH olmadan iskemi ve infarkt gelişen bir grup daha vardır (4). Bu grubu tanımlamak için kardiyak sendrom X adı verilse de bu terim, yapısal ve fonksiyonel sebeplerden kaynaklanan koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mikrovasküler anjinayı tanımlamak için kullanılan eski bir terimdir. Sendrom X'in varlığı artan morbidite ve mortalite ile

birliktedir (5). Dinamik pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda bu olguların sadece yarısında azalmış koroner akım rezervi (KAR) saptanır (6). Bu olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ile epikarddan endokarda doğru progresif azalan KAR gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki artma, bunun nedeninin enflamasyon kaynaklı bir ağrı olabileceğine işaret ederken (7,8) kadınlar arasında yaygın olması da hormonlardan kaynaklanan vasküler reaktivite ve vasküler yeniden yapılanmanın (remodelling) potansiyel bir neden olabileceğini düşündürmektedir (5). Bu grup anjinası olan olgular, anjiyoları normal anjinali olguların 1/3'ü gibi büyük bir bölümünü kapsar. Bir çalışmada, KAG laboratuvarına gönderilen 398978 anjinali hastanın %39,2'sinin koroner damarlarında belirgin tıkaçıcı KAH saptanmamıştır (9). KAG'si normal semptomatik olgularda egzersiz ya da farmakolojik ajana mikrovasküler yapılarıdaki damar kasılmasının artması, endotel bağımlı/bağımsız damar genişlemesinin yetmezliği veya bu iki durumun birleşmesinden oluşan fizyopatolojik değişikliklerin neden olduğu **koroner mikrovasküler hastalık (KMH)**, olguların klinik tablosundan sorumludur (10).

KMH beş alt gruba ayrılabilir:

Tip 1: Primer tip olup, altta miyokardiyal bir hastalık veya tıkaçıcı epikardiyal koroner arter hastalık yoktur.

Tip 2: Hipertrofik kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığı gibi altta miyokardiyal bir hastalık vardır.

Tip 3: Altta tıkaçıcı epikardiyal KAH vardır.

Tip 4: Miyokardiyal revaskülarizasyon sonrası gelişen müdahaleye bağlıdır.

Tip 5: Kalp nakli sonrası gelişir.

Tıkaçıcı KAH dışında diğer nedenlerden de KMH kaynaklanabilir. Primer formunda ayırt edilebilir bir KAH ya da diğer bir miyokardiyal bir hastalık bulunmaz. Epikardiyal koroner arterlerde kritik darlığı bulunmayan bir olguda azalmış miyokardiyal kan akımının mikrovasküler yapıda yapısal ya da fonksiyonel bir bozulmadan kaynaklandığı düşünülebilir. Egzersizden kaynaklanan göğüs ağrısı olan olguların %20'sinde, KAG'de belirgin bir koroner darlık saptanmazken koroner mikrovasküler yatağın değerlendirilmesinin yapıldığı olgularda anormallikler izlenir (11). Böyle olgularda girişimsel olmayan yöntemlerle miyokardiyal kanlanmanın değerlendirilmesi, kardiyak ağrının, kalp dışı ağrılardan ayırt edilmesinde faydalıdır.

KMH etiyolojisi multifaktöriyel olup hipertansiyon, obezite, sigara, genetik bozukluklar, nöroendokrin fonksiyon bozuklukları, otonom sinir sistemi ve

menopoz gibi hormonal değişiklikler ön plandadır (12). KMH'nin oluşturduğu koroner sendromlar, epikardiyal, mikrovasküler ve endotelial bozukluğa bağlı olarak geniş bir yelpazede, heterojen bir tablo oluştururlar.

KMH, kapiller lümenini daraltan mikrovasküler yeniden yapılanma (remodelling), perivasküler fibrozis ve kapiller sayısında azalma gibi anatomik anormallikler nedeniyle artmış mikrovasküler direnç ve miyokardiyal kan akımının azalmasını (Poiseuille's kanunu) yansıtır olabilir (13). Bu olguların endomiyokardiyal biyopsilerinde, kontrol grubuna göre artmış kardiyomiyosit hipertrofisi, fibrozis (14) ve bazal membran kalınlaşması ile mikrovasküler lümen daralması (15) varlığı da gösterilmiştir. Tıkayıcı KAH olmayan iskemik diyabetli olgularda erken dönemde, koroner düzenlenmenin bozulduğu ve yüksek istirahat akımı (MIBI) ile KAR düzeyinin azaldığı, ancak diyabetin geç dönemlerinde küçük damarların yeniden yapılanmasından kaynaklanan mikrovasküler direncin arttığı saptanmıştır (16).

Epikardiyal koronerlerde ya da mikrovasküler sistemde, damar kasılmasının artması veya endotelium bağımlı ya da bağımsız damar genişlemesinde azalma ya da bunların birleşimi KMH'de izlenen fonksiyonel anormallikler olarak sayılabilir (17). Primer KMH'li olgularda artmış endothelin-1 (ET-1) düzeyleri gibi damar üzerinde etkili ajanlar için içinde olabilir. Bin otuz dört hastanın stres perfüzyon PET görüntülerinde saptanan heterojen miyokardiyal perfüzyona benzer görüntüler, hayvan deneylerinde ET-1'in koronerlere enjeksiyonu ile elde edilmiş olup ET-1'in KMH'li olgularda anormal damar kasılmasında rolü olduğunu düşündürmektedir (18,19). Vasküler endotelium da nitrik oksit (NO) salgılayarak damar duvarının tonunu ve miyokardiyal kan akımını kontrol etmektedir. Tıkayıcı KAH olmayan anjinalı olgularda asetil kolin enjeksiyonuna yanıt olarak anormal damar kasılması gözlemlenmiş ve bu durum endotelial fonksiyon bozukluğu ile uyumlu bulunmuştur (17). NO, adenozin ve prostasikline karşı da anormal endoteliumdan bağımsız damar genişleme cevabı için içinde olabilir (20).

Nörolojik vasküler tondaki doğuştan gelen değişiklikler, menopozdaki gibi endokrin değişiklikler, mental stres, egzersiz ve soğuk gibi etkenler damar kasılmasındaki eğilimi arttırabileceğinden (21) bireyler arası iskemik eşiği (anjina başladığında ya da elektrokardiyografi değişiklikleri olduğundaki: Kalp hızı X kan basıncı) değişkenlik gösterir (22). Sessiz iskemik yaygın ve prognoz açısından önemli olsa da istenmeyen kardiyak olayların öngörülmesinde iskemik eşik etsin ya da etmesin anjina varlığı daha etkili bir parametredir (23).

Kardiyak inervasyonda ve ağrı eşiğindeki değişiklikler, diyabetik nöropatinin varlığı, iskemik ve semptomlar arasındaki uyumsuzluklar da potansiyel mekanizmalar olsalar da, mikrovasküler anjinalı olgularda, adenozinin ağrı etkisine karşı düşük tolerans gibi anormal adrenerjik fonksiyonunun da rolü olabilir (24).

Koroner mikrovasküler yapılar BT'de ya da girişimsel KAG'de (çözünürlük 500 mikrometre) görünmezler ve miyokardiyal biyopsi de her hastada yapılabilir tanısız yöntem değildir. Dolayısı ile girişimsel olmayan tanısız yöntemler ön plana çıkmıştır. KAR, maksimum koroner kan akımının, bazal koroner kan akımına bölünmesi ile elde edilir ve ilk defa 1974 yılında Gould ve ark. tarafından tanımlanmıştır (25). KAR <2 olduğu durumlarda miyokardiyal iskemik ortaya çıkar (26). KAR değişik yöntemler ile değerlendirilebilir. Girişimsel anjiyografi esnasında kılavuz tel (guide wire) temelli teknikler ya da Doppler ultrasonografi, PET ve miyokardiyal perfüzyon ajanları ile girişimsel olmayan alternatif yöntemlerle de KAR değerlendirilebilir. Özellikle Doppler ekokardiyografide tüm miyokardiyal segmentlerin doğrulukla değerlendirilemediği durumlarda PET ve miyokardiyal perfüzyon ajanları önemlidir (27).

Çözünürlüğü nispeten düşük (~1x1 cm/piksel) gated miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde (gMPS), KMH varlığında yaygın perfüzyon anormallikleri izlenebilse de mikrovasküler hastalığın neden olduğu küçük değişiklikleri her zaman saptamak kolay değildir. KAR değerlendirilmesinde, ilk geçişte kan akımı ile doğru orantılı yüksek tutulum oranı gösteren ve tutulduğu yerden hemen ayrılmayan, hedef dışı tutulum oranı düşük olan, kararlı, kandan çabuk uzaklaştırılan, koroner kan akımındaki küçük farklılıkları belirleyebilen, uzaysal ve zamansal (temporal) çözünürlüğü yüksek, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir radyofarmasötikler tercih edilir. Ancak günümüzde kullanılan radyofarmasötikler, koroner kan akımı artışı ile doğrusal tutulum göstermezler (roll-off fenomeni) ve tutulduktan sonra kana geri dönmeleri nedeniyle KAR değerlendirmesinde pek ideal görünmemektedirler. Özellikle egzersiz ile koroner kan akımı arttığında bu durum daha da belirginleşir. Kardiyak tek foton emisyon tomografi (SPECT) görüntülemeye kullanılan Tc-99m metoksiizobutilizonitril (MIBI)/ tetrafosminin ilk geçiş miyokardiyal tutulumları düşük olup yüksek kan akım hızlarında tutulum düzeyleri kan akım ile orantılı artmadığından belirgin "roll-off" fenomeni gözlenir ve hedef dışı ciddi karaciğer tutulumları vardır (28). Tc-99m teboroksimin ise, ilk geçiş ve kan akımı ile orantılı tutulum oranları yüksek olmakla birlikte miyokardiyumda kalış süresi kısadır ve yoğun

akciğer tutulumu vardır (29). Bir potasyum analogu olan TI-201, Na/K ATPase pompası ile aktif olarak miyokart dokusu tarafından tutulmakta olup miyokardiyal ilk geçiş oranı yüksektir. TI-201 yeniden dağılım (redistribüsyon) göstermekle beraber dinamik SPECT görüntüleme yapılabilir (30). Ancak görüntüleme için ideal olmayan fiziksel özellikleri (uzun yarı ömür ve ideal olmayan enerjisi) kullanımını sınırlamaktadır. İlk geçiş tutulum oranları yüksek olan ve artan kan akım hızları ile orantılı yüksek tutulum oranları gösteren rotenon türevleri (I-123 ZIROT ve I-CMICE-013), F-18 flurpiridaz gibi mitokondriyal kompleks-1'e bağlanırlar ve dinamik SPECT görüntüleme için umut vadetmektedirler (31,32).

Konvansiyonel gama kameralar dinamik miyokardiyal SPECT görüntüleme için uygun değildir. Bu kameralar ile düşük duyarlılıkları, yetersiz temporal çözünürlükleri, kısmi hacim etkisi, saçılım (scatter), sayım azalma düzeltmesi (attenuation correction) yapılamaması nedeniyle miyokardiyal kan akımı hesaplamaları yapılamamıştır. Oysa modern, yüksek duyarlıkları, kardiyak gama kameralarda dinamik "list mode" görüntüleme ile miyokardiyal kan akımı hesaplanabilmektedir. Yeni nesil solid-state cadmium-zinc-telluride detektörlü kardiyak görüntüleme için özel tasarlanmış gama kameraların kullanıma girmesi ile duyarlılık, enerji ve uzaysal çözünürlükleri iyileştirilmiştir. Ancak yine de sayısal miyokardiyal perfüzyon görüntüleme için çözülmesi gereken bir sürü teknik sorun mevcuttur. Bu kameralar ile yapılan dinamik (SPECT) görüntülemelerde fizyolojik özelliklerinin daha iyi olması nedeniyle TI-201, Tc-99m işaretli farmasötiklerden daha iyi sonuç vermiştir (33). Kinetik modelleme yöntemi ile miyokardiyal kan akımının sayısal olarak doğru tahmin edilebilmesi için üç boyutlu SPECT veri kümesinin (data) doğru olarak yeniden yapılandırması (rekonstrüksiyonu) ön koşuldur. Solunum hareketi ve kalbin kendi hareketleri sayımlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturur. Ayrıca sayısal hesaplamalarda belirsizliklere yol açan, saçılım (Compton veya Rayleigh), kısmi hacim, atenüasyon ve "projection truncation" gibi teknik konular bu işi zorlaştırmaktadır. SPECT/BT cihazlarında düşük doz BT ile homojen olmayan sayım azalma haritaları oluşturularak sayım azalma düzeltmesi yapılabilmektedir. Ayrıca BT görüntüleri ile SPECT görüntülerinin birleştirilmesi ile oluşan füzyon görüntüleme ile kısmi hacim etkisi düzeltmesi ve vücut hatlarını izleme (body contouring) özelliği sayısal hesaplamalarda düzeltilmeye yol açar. Bu kritik düzeltmeler yapılmadan dinamik SPECT görüntülerinin yorumlanmasında dikkatli olunması gerekir.

Biyolojik sıvılar fiziksel olarak kan, hücreler arası sıvı ve hücre içi sıvı olarak farklı bölümlere ayrılabilir. İntravenöz olarak verilen radyofarmasötüğün miyokardiyumda tutulabilmesi için bu sınırlardan geçmesi zorunludur. Radyofarmasötüğün bulunduğu sıvıdan konsantrasyonu ile orantılı bir şekilde diğer sıvılara geçtiği kabul edilirse, bu sıvılarda bilinen ya da tahmini hareketi matematiksel olarak açıklanabilir. Miyokardiyal kan akımını girişimsel olmadan değerlendirmede referans test, gr/mL-dk. şeklinde sayısal akım türevi verdiği için PET'dir. Her ne kadar bir eşik değeri belirlenememiş olsa da KAR'nin değerlendirilmesinde PET miyokardiyal perfüzyon ajanları altın standart olarak görünmektedir. Miyokardiyal kan akımı (mL/gr-dk.) Oksijen-15 (O-15) su ile tek bölüm (compartment), nitrojen-13 (N-13) amonyak ile iki bölüm veya rubidyum-82 (Ru-82) ile üç bölümlü modeller kullanılarak hesaplanabilir. Bu amaç için en uygun radyofarmasötik, dinamik görüntülemeye izin vermesi, kısa yarı ömürlü olması, düşük radyasyon dozu nedeniyle ardışık seri görüntülemelere uygun olması, dokular arasında serbestçe dolaşabilmesi, yüksek koroner kan akımlarında (0,4-5,8 mL/minimum-gram) bile roll-off fenomeni göstermemesi ve miyokart tarafından neredeyse yüzde yüz tutulum göstermesi nedeniyle O-15 işaretli sudur (34). Ancak PET perfüzyon ajanları ile KAR değerlendirilse de yaş ve cinsiyet gibi birçok faktör işin içine girdiğinden normal aralık için bir eşik değeri belirlemek pek mümkün görünmemektedir. Buna rağmen O-15 su ile 11 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmanın sonucuna göre KAR:  $4,1 \pm 1,2$  (3500 hastalık bir meta-analizde ise KAR:  $3,55 \pm 1,36$ ) bulunmuş ve buna göre eşik değeri 2,5 olarak belirlenmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır (35,36). N-13 amonyak, membranlardan kolayca geçerek, miyokart dokusu içinde metabolik olarak yüksek oranda tutulum olmasına rağmen yüksek kan akımı hızlarında belirgin roll-off fenomeni gösteren bir ajandır (34). Potasyum analogu olan ve jeneratörden üretilebilen Ru-82, Na-K-ATPase pompasına bağlı olarak aktif transportla miyokardiyal dokuda tutulum gösterse de ilk geçişte miyokardiyal tutulum (uptake) %50 dolaylarında olup yüksek kan akımı hızlarında miyokart tutulumu belirgin azalır (37). Metabolik ajan olarak C-11 asetat miyokardiyal oksijen tüketiminin tahmininde kullanılmaktadır. Bu ajanın ilk geçiş miyokardiyal tutulumunun yüksek olması nedeniyle N-13 amonyak gibi miyokardiyal kan akımının hesaplanmasında da kullanılabilir ancak üretimindeki zorluk nedeniyle kullanımını yaygınlaşmamıştır (38). Enflamatuvar hücreler yüksek oranda glikoz kullandığı için, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) kalbin infiltratif enflamatuvar

hastalıklarının değerlendirilmesin de kullanılmaktadır. Enflamasyon ve miyokardiyal kan akımı arasında yakın ilişki olduğu ve sarkoidoz gibi miyokardiyal enflamatuvar infiltrasyonlarda koroner kan akımının azaldığı da saptanmıştır (39).

Mitokondriyal kompleks 1 inhibitörü olan F-18 flurpiridaz, ilk geçişte yüksek tutulum oranı gösteren, yüksek kan akımlarında bile doğrusal tutulum özelliği olan, miyokardiyal dokuda kalış süresi uzun ve dinamik PET görüntülemeye izin veren yeni bir koroner perfüzyon ajanıdır (40). Bu ajan ile BT ile sayım istatistiklerinin düzeltilmesi sayesinde miyokardiyal dinamik PET görüntüleme ile geniş aralıktaki (0,5-6 mL/gr-dk.) miyokardiyal kan akımları ve koroner kan akım rezervleri doğru olarak hesaplanabilmektedir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (cMRG), iyonizan radyasyon içermemesi, uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması (1,5 Tesla:  $\sim 2,5 \times 2,5$  mm, 3,0 Tesla:  $\sim 1 \times 1$  mm) olması, perfüzyon anormalliklerine karşı duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle girişimsel olmayan çok parametrelili bir görüntüleme tekniğidir. cMRG ile sendrom X'li olgularda, uyarılabilir subendokardiyal perfüzyon defektleri görsel olarak saptanabilmektedir (41). KAR semikantitatif olarak (miyokardiyal perfüzyon rezervi indeksi) hesaplanabilmekte ve girişimsel koroner reaktivite testinin cevabı bu parametre ile öngörebilmektedir. Yeni "pixel-wise" teknoloji ile miyokardiyal perfüzyonun mutlak sayısallaştırılması mümkün olacak görünmektedir (42).

KMH tanısında, girişimsel koroner arter fonksiyon testleri referans standartları oluşturur (43). Basınç ölçümüne dayanan kısmi akım rezervi [fractional flow reserve (FFR)], kontrastlı FFR (contrast-enhanced FFR), ani dalga-serbest oranı ve istirahat Pd/Pa oranı revaskülarizasyon kararını vermede faydalı testler (44) olsa da koroner anjiyografide olduğu gibi mikrovasküler direnç ya da damarların genişleme potansiyeli hakkında bu parametreler bilgi vermez.

Mikrovasküler direnç, termodilüsyon [index of microcirculatory resistance, (IMR)] veya Doppler [hyperaemic microvascular resistance, (HMR)] yöntemi ile ölçülebilir. KAR ve IMR/HMR vasküler fonksiyonun farklı özelliklerini ölçer ve uyumsuzluk sıklığı (45). KAR, epikardiyal koroner arterler ve onların uzantıları mikrovasküler sistemin genişleme kapasitesini yansıtır ama girişimsel olarak ölçülen KAR değerleri, sistemik hemodinamik etkilerden, kalp kasılması gibi parametrelerden etkilenir. Oysa IMR ve HMR,

tekrarlanabilir, sonuçları özgüdür ve mikrovasküler hastalık hakkında doğrudan bilgi verir (46).

Adenozin, endotelden bağımsız bir koroner vazodilatör ajandır ve KAR, kısmi akım rezervi FFR ve IMR gibi parametreler girişimsel anjiyografi esnasında adenozinin infüzyonu ile saptanır. Asetil kolin ile koroner arter yanıt testi güvenilir bir test olup epikardiyal ve mikrovasküler arter spazm saptanmasında faydalı bir yöntemdir (10). Anjiyografi esnasında asetil kolinin yüksek doz bolus veya infüzyonu sonrası damar çapındaki daralmaya yanıt değerlendirilebilir. Yüksek doz asetil kolin bolusu sonrası, göğüs ağrısı olması, elektrokardiyografide iskemik değişiklikler olması ya da damar çapında  $>90$  daralma anlamlı kabul edilmektedir. Bu yöntemle, tıkaçıcı KAH olmayan anjinalı olguların 2/3'ünde mikrovasküler spazm veya vazospatik anjina saptanabilmektedir (47). Tıkaçıcı KAH olmayıp da anjinalı olgularda yapılan çalışmada, damar içi ultrasonografi ile hepsinde aterosklerozis bulunduğu, %21'inde anormal IMR değerlerinin olduğu, %44'ünde endotelial disfonksiyon bulunduğu ve %23'ünde şikayetlerini izah edecek bir bulgunun saptanmadığı rapor edilmiştir (48). Ateroskleroz, anormal duvar hareketi ilişkili olup anjiyografilerinde orta derecede aterosklerotik hastalığı bulunanlarda IMR'nin arttığı KAR'ın ise azaldığı gösterilmiştir (45).

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu rezistan koroner arterlerde endoteliuma bağımlı damar genişlemesine neden olur. Diyabet ya da primer KMH ile ilişkili birçok hastalıkta izlenen sempatik denervasyon miyokard kan akımının azalmasına neden olmaktadır (49). Miyokardiyal dokunun artan oksijen ihtiyacı ancak damar genişlemesi ile sağlanabileceğinden miyokardiyal metabolizma da koroner kan akımı ile yakın ilişkilidir.

Miyokardiyal kan akımı, (KAR:  $<30$  yıl:  $3,54 \pm 0,96$  mL/dk.-gr; 30-49 yıl:  $4,23 \pm 1,35$  mL/dk.-gr; 50-69 yıl:  $3,51 \pm 1,21$  mL/dk.-gr ve  $>70$  yıl:  $1,94 \pm 0,46$  mL/dk.-gr) yaşla azalır (50). Uzun süreli sigara içimi de KAR'yi sağlıklı kontrollere oranla %21 azaltır (KAR: sigara (+):  $3,8 \pm 0,6$  mL/gr-dk. sigara (-):  $4,6 \pm 0,9$  mL/gr-dk.) (51). Çünkü bu olgularda genelde koroner endotelial fonksiyon bozukluğu saptanır. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofinine neden olabileceğinden KAR'yi azaltır (52) ve bu azalma hastalığın ilerlemesiyle artar, hipertansiyon tedavisi ile de azalır. KAR'deki azalma sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olmadığından hipertansiyon ile ilişkili KMH patogeneğinde vasküler yeniden yapılanma ve endotelial disfonksiyon, hipertrofidan daha önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.

Asemptomatik hiperlipidemik hastalarda, KAR azalma göstermekte olup bu azalma total ve düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir (53). Ayrıca anti-lipemik tedavi ile KAR düzelleme eğilimindedir. Obezite, endotelyuma bağlı koroner damar genişlemesi bozukluğu yaratacağından KAR azalırken bariatrik cerrahi sonrası miyokardiyal kan akımında belirgin iyileşme saptanmaktadır (cerrahi öncesi dipiridamolü hiperemi: 1,53 mL/gr-dk. cerrahi sonrası dipiridamolü hiperemi: 2,51 mL/gr-dk.) (54).

Diyabetin karakteristik özelliklerinden biri de KAR'yi azaltan endotelial disfonksiyon olup tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda bu durum dinamik yöntemlerle saptanabilir. İnsülin direnci de endotelial disfonksiyona neden olduğundan, azalmış KAR insülin direncinin değişik evrelerinde saptanabilir. Diyabetli hastalarda adozinin uyardığı damar genişlemesi düzeylerinde de azalmanın saptanması, endotelden bağımsız faktörlerin de işin içinde olduğu düşündürmektedir (55).

Tek damar KAH olan olgularda hem ilgili damar hem de diğer damar bölgelerinde KAR azalmaktadır. Hem diffüz veya tıkaçıcı koroner arter hastalığında hem de mikrovasküler hastalıkta hiperemik akım azalacağından, KAR, ikisinin ayırıcı tanısında her zaman faydalı olamayabilir. Bu nedenle, KAG'si normal ve KAR azalmış olgularda diffüz hastalık olabileceği gibi mikrovasküler hastalık da olabilir. Girişimsel direnç çalışmalarında da belirgin bulgu yoksa intra-miyokardiyal kan hacmi ve lümen içi sayım azalma derecesi ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Diffüz aterosklerotik hastalıkta, miyokardiyal kan hacminde ilave artışla beraber lümen içinde kontrastın aşamalı sayım azalması izlenir. Oysa mikrovasküler hastalıkta miyokart içi kan hacmi azalmış olup lümeninde kontrast maddenin normal sınırlarda sayım azalması izlenir. Akut koroner sendromlarda başarılı tromboliz sonrası da, arteriolar damar kasılması ve trombus parçalarının distale ilerlemesi nedeniyle KAR azalır ve bu durum kötü prognoz ile birliktedir (56). Akımı kısıtlamayan hafif aterosklerotik plağı olan olgularda, mikrovasküler direnç etkilenmez, kısmi akım rezervi anlamlı sonuç vermez (>0,8), otoragülasyona ikincil ilave damar genişlemesi nedeniyle miyokart içi kan hacmi artar ve koroner akım istirahat koşullarında normal iken egzersiz ile hafif azalır. Eğer koroner darlık akımı kısıtlayan ciddi boyutlara ulaşırsa, kısmi akım rezervi azalır (<0,8), miyokart içi kan akımı artar, KAR azalır, istirahat ve stres ile hiperemik akım azalır. Diffüz aterosklerotik hastalıkta ise koroner içi basınç lezyon boyunca kademeli azalır, miyokart içi kan akımı hafif artar, KAR azalır ve istirahat kan akımı normal iken stresle hiperemik akım azalır.

Mikrovasküler hastalıkta ise, koroner vasküler direnç belirgin artar, miyokart içi kan akımı belirgin azalır, KAR azalır ve hiperemik akım azalır.

Miyokardiyal kan akımı ve KAR'nin, hipertrofik obstruktif kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati, aort stenozunda, amiloidozda, kardiyak allograft vaskülopatilerinde ve kronik böbrek hastalığında azaldığı saptanmış olup prognostik öneme sahiptir ve tedavi ile koroner akım parametrelerinde iyileşmeler saptanabilir. Bu hastalıklara ilaveten romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve sistemik sklerozis gibi romatolojik hastalıklarda KAR'nin bozulduğu saptanmıştır (57,58).

gMPS'de perfüzyon defektleri saptanırken anjiyografileri normal olarak rapor edilen olguların yanlış pozitif olarak değerlendirildiği yıllar artık geride kalmış görünmektedir. Koroner arter ağacının anatomik olduğu kadar fonksiyonel hastalıkları da daha iyi anlaşıldıkça, gMPS'nin yorumlarına yeni terminolojiler katılacak gibi görünmektedir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Cauty JM Jr. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:409-422.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-1544.
3. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051-1060.
4. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-1092.
5. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
6. Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:586-595.

7. Kühl JT, George RT, Mehra VC, et al. Endocardial-epicardial distribution of myocardial perfusion reserve assessed by multidetector computed tomography in symptomatic patients without significant coronary artery disease: insights from the CORE320 multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:779-787.
8. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660-667.
9. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895.
10. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-662.
11. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
12. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-1092.
13. Mancini M, Petretto E, Kleinert C, et al. Mapping genetic determinants of coronary microvascular remodeling in the spontaneously hypertensive rat. *Basic Res Cardiol* 2013;108:316.
14. Yamamoto S, James TN, Kawamura K, Nobuyoshi M. Cardiocytic apoptosis and capillary endothelial swelling as morphological evidence of myocardial ischemia in ventricular biopsies from patients with angina and normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 2002;13:25-35.
15. Osamichi S, Kouji K, Yoshimaro I, et al. Myocardial glucose metabolism assessed by positron emission tomography and the histopathologic findings of microvessels in syndrome X. *Circ J* 2004;68:220-226.
16. Sezer M, Kocaaga M, Aslanger E, et al. Bimodal pattern of coronary microvascular involvement in diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2016:5.
17. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-662.
18. Johnson NP, Gould KL. Clinical evaluation of a new concept: resting myocardial perfusion heterogeneity quantified by markovian analysis of PET identifies coronary microvascular dysfunction and early atherosclerosis in 1,034 subjects. *J Nucl Med* 2005;46:1427-1437.
19. Johnson NP, Gould KL. Physiology of endothelin in producing myocardial perfusion heterogeneity: a mechanistic study using darusentan and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2013;20:835-844.
20. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation* 1990;82:1-7.
21. Dubois-Randé JL, Dupouy P, Aptekar E, et al. Comparison of the effects of exercise and cold pressor test on the vasomotor response of normal and atherosclerotic coronary arteries and their relation to the flow-mediated mechanism. *Am J Cardiol* 1995;76:467-473.
22. Garber CE, Carleton RA, Camaione DN, Heller GV. The threshold for myocardial ischemia varies in patients with coronary artery disease depending on the exercise protocol. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1256-1262.
23. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-1659.
24. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997;96:821-826.
25. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
26. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017:10.
27. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269-273.
28. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (13)N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:117-128.
29. Rumsey WL, Rosenspire KC, Nunn AD. Myocardial extraction of teboroxime: effects of teboroxime interaction with blood. *J Nucl Med* 1992;33:94-101.
30. Iida H, Eberl S. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998;5:313-331.

31. Broisat A, Ruiz M, Goodman NC, et al. Myocardial uptake of 7'-(Z)-[(123I)]iodorotenone during vasodilator stress in dogs with critical coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:685-692.
32. Wells RG, Wei L, Petryk J, et al. Flow-dependent uptake of <sup>123</sup>I-CMICE-013, a novel SPECT perfusion agent, compared with standard tracers. *J Nucl Med* 2015;56:764-770.
33. Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med* 2014;55:1685-1691.
34. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al. Direct comparison of [13N]ammonia and [15O]water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation* 1993;87:512-525.
35. Bergmann SR, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:639-652.
36. 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.
37. El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, et al. Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with (82)Rb PET: comparison with (13)N-ammonia PET. *J Nucl Med* 2009;50:1062-1071.
38. Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, et al. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using [1-carbon-11]acetate. *J Nucl Med* 1998;39:272-280.
39. Kruse MJ, Kovell L, Kasper EK, et al. Myocardial blood flow and inflammatory cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:157-167.
40. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med* 2008;49:630-636.
41. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-1953.
42. Hsu LY, Groves DW, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. A quantitative pixel-wise measurement of myocardial blood flow by contrast-enhanced first-pass CMR perfusion imaging: microsphere validation in dogs and feasibility study in humans. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:154-166.
43. Sheikh AR WJ, Bariey Merz N, Beltrame JF. The current state of invasive coronary evaluation and management of patients with angina and nonobstructive coronary arteries: American college of cardiology;2016 [Expert Analysis]
44. Berry C, Corcoran D, Hennigan B, Watkins S, Layland J, Oldroyd KG. Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments. *Eur Heart J* 2015;36:3155-3164.
45. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-1169.
46. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *Eur Heart J* 2017;38:1990-1992.
47. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
48. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
49. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-819.
50. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-2036.
51. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-1238.
52. Rimoldi O, Rosen SD, Camici PG. The blunting of coronary flow reserve in hypertension with left ventricular hypertrophy is transmural and correlates with systolic blood pressure. *J Hypertens* 2014;32:2465-2471.
53. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996;94:3232-3238.
54. Quercioli A, Montecucco F, Pataky Z, et al. Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J* 2013;34:2063-2073.
55. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;111:2291-2298.
56. Feher A, Chen SY, Bagi Z, Arora V. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:38-51.
57. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
58. Lanza GA, Filice M, De Vita A, et al. Primary atable microvascular angina: a long-term clinical follow-up study. *Circulation* 2017;135:1982-1984.





# Koroner Arter Hastalığı Tanı ve Yönetiminde Nükleer Kardiyoloji

## Nuclear Cardiology in the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease

• Hülya Yalçın<sup>1</sup>, • Fevziye Canbaz Tosun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

### Öz

Koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleroz nedeni ile ileri evrede miyokard infarktüsü veya ölüm ile sonuçlanabilen, koroner arterlerin daralması veya tıkanmasıdır. KAH'nin tam olarak değerlendirilmesi için hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiye ihtiyaç vardır. Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme seçiminde klinik senaryo sıklıkla belirleyici faktördür. Anatomik görüntüleme en çok asemptomatik veya düşük riskli olgularda hastalığı dışlamada yardımcı iken, fonksiyonel değerlendirme daha çok semptomatik hastalarda önemlidir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), yüksek tanısal doğruluğu ve kanıt düzeyi ile risk belirleme ve sonraki uygulamalar için hasta seçiminde yol gösterici olması nedeni ile en sık kullanılan yöntemlerdendir. Normal MPS bulguları hemodinamik anlamlı koroner arter darlığı ve klinik anlamlı hastalığın olmadığını güçlü bir göstergesidir. Diğer bir nükleer kardiyolojik yöntem ise, kantitatif miyokardiyal kan akımı, koroner akım rezervi ve canlılık konularında ek bilgi sağlayan kardiyak pozitron emisyon tomografisidir (PET). Kardiyak "tek foton bilgisayarlı tomografisi" ve PET görüntülemenin, bilgisayarlı tomografi ile kombinasyonu özellikle özgülükte iyileşmeye neden olarak incelemenin tanısal doğruluğunu artırmakta ve tam değerlendirme yapılamayan hasta sayısını azaltmaktadır. Yakın zamanda geliştirilen PET/manyetik rezonans (MR) hibrit görüntülemenin, MR bileşeninin iyonizan radyasyon içermemesinin yanında, yumuşak doku ve plak biyolojisi hakkında bilgi sağlama gibi avantajları vardır. Radyofarmasötik, donanım, yazılım ve klinik uygulamalardaki yeni gelişmeler nükleer kardiyoloji yöntemlerinin KAH'de tanı, takip ve tedavi planlamasında daha sık kullanılması konusunda ümit vericidir. KAH, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerden korunabilmek için, yeni kuşak

### Abstract

Coronary artery disease (CAD) is a coronary artery narrowing or occluding disorder that could end up with myocardial infarction or death due to atherosclerosis. A complete assessment of CAD requires both anatomical and functional information. The clinical scenario is most often the deciding factor between anatomical and functional imaging. Anatomical imaging is most helpful to exclude disease in asymptomatic or low likelihood patients, whereas functional imaging is most helpful in symptomatic patients. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is one of the most frequently used functional modalities with high diagnostic accuracy and level of evidence, allowing reliable risk stratification and guiding the selection of patients for further interventions. Normal stress MPS findings strongly indicate the absence of coronary obstruction and hence of clinically significant disease. Another noninvasive modality is cardiac positron emission tomography (PET) providing additional information for quantitative myocardial blood flow, coronary flow reserve, and viability. The combination of cardiac single photon emission tomography or PET with computed tomography increases the diagnostic accuracy of the test especially with improvements in specificity and could decrease the number of incompletely evaluated patients. Recently developed PET/magnetic resonance (MR) hybrid imaging, apart from lack of ionizing radiation of MR component, provides data related to soft tissue and plaque biology. Developments in radiopharmaceuticals, hardware, and software give hope that nuclear imaging modalities will be more frequently used for diagnosis, follow-up, and treatment evaluation in CAD. Identification of subclinical coronary artery atherosclerosis to enhance primary prevention of CAD, acute myocardial

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hülya Yalçın, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-posta: hulyapekeryalcin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8857-687X

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

görüntüleme teknikleri arasında subklinik koroner arter aterosklerozunu tespit edebilecek, paradigma değişikliğine yol açan bir perspektif yönelimi gerekmektedir. Bu derlemede KAH tanı ve yönetiminde güncel kılavuzlar eşliğinde nükleer kardiyolojik yöntemlerin önemi ve uygulama alanları tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, perfüzyon SPECT, PET, hibrit görüntüleme

infarction, and sudden cardiac death requires a paradigm shift in the perspectives of next generation imaging techniques. In this review, the importance and application areas of nuclear cardiologic methods in the diagnosis and management of CAD were discussed in the context of current cardiac guidelines.

**Keywords:** Coronary artery disease, cardiac SPECT, PET, hybrid imaging

## Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleroz nedeni ile koroner arterlerin daralması veya tıkanmasıdır. Bu hastalığın ilerlemesi ileri evrede kalp krizi ve ölüm ile sonlanabilmektedir (1). Ateroskleroz hastalığının erken teşhis edilmesi ve riskli lezyonların erken belirlenmesi kardiyovasküler hastalıkların azalmasında önemli bir yere sahiptir (2). KAH'nin tam olarak değerlendirilmesi hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiyi gerektirir. Bu amaçla girişimsel ve girişimsel olmayan; egzersiz ekokardiyografisi, miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), stres ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), kardiyak manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi birçok tanısal yöntem ayrı ayrı ya da son yıllarda teknolojinin de gelişmesiyle hibrit görüntüleme şeklinde uygulanmaktadır (3,4). Radyonüklit kardiyak inceleme yöntemleri, özellikle de MPS, tanı ve prognozda kanıt düzeyi yüksek verilerle, girişimsel olmayan kardiyak görüntüleme yöntemleri arasında önemli bir yere sahiptir. Uluslararası kardiyak klinik uygulama kılavuzlarına göre özellikle elektrokardiyografi (EKG) anomalisi olan, kötü egzersiz kapasitesine sahip ve orta derecede KAH riskine sahip hastalar MPS için en uygun aday grubunu oluşturmaktadır. Tablo 1'de KAH tanı ve yönetiminde sık kullanılan testlerin özgüllük ve duyarlılıkları verilmiştir (5). Gelişen teknoloji sonucu, kardiyak görüntülemeye özel ve hibrit kamera sistemleriyle MPS'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri belirgin artış göstermiştir.

## KAH Tanı ve Prognoz Değerlendirmesinde Nükleer Kardiyoloji

Girişimsel olmayan incelemelerden stres MPS KAH'de tanı, risk belirleme ve tedavi planlamada klinik rutinde sıklıkla kullanılmaktadır (6). MPS'de üç boyutlu görüntüleme [tek foton emisyon görüntüleme (SPECT)] 1990'lardan itibaren yeni gama kamera sistemleri ve yazılım programlarının gelişmesiyle, günümüzde 1970'lerde kullanılan planar perfüzyon görüntülemenin yerini almıştır (7). Görüntüleme için

en sık kullanılan radyofarmasötikler (RDF) Talyum-201 (Tl-201) ve özellikle kolay elde edilebilirlik ve fiziksel özelliklerindeki avantajları nedeniyle teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli bileşiklerdir (Tc-99m sestamibi ve Tc-99m tetrofosmin). Gerek Tl-201 gerekse Tc-99m işaretli bileşikler KAH teşhisinde benzer duyarlılığa sahiptir (8). Teknesyum ile işaretli bileşikler, teknesyumun %15 gibi bir oranda doku atenuasyonunun daha az olması, göreceli olarak yüksek enerjiye sahip olması ve elektrokardiyografi (EKG)-tetiklemeli (EKG-gated) görüntü için daha iyi görüntü kalitesi sağlaması nedeni ile rutinde Tl-201'e oranla daha çok kullanılan RDF'lerdir (9,10). MPS stres görüntülemesinde, fizyolojik olması nedeni ile ilk tercih egzersiz (tredmil) olmalıdır. Egzersiz kapasitesi sınırlı hastalarda, farmakolojik stres ajanları (adenozin, regadenozon, dipridamol ve dobutamin) kullanılır (11,12). İstirahat görüntülemesi/stres MPS

**Tablo 1. Koroner arter hastalığı tanısında sık kullanılan testlerin genel duyarlılık ve özgüllük değerleri**

Test	KAH tanısı	
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Egzersiz EKG <sup>a</sup>	45-50	85-90
Egzersiz stres EKO	80-85	80-88
Egzersiz stres MPS	73-92	63-87
Dobutamin stres EKO	79-83	82-86
Dobutamin stres MR <sup>b</sup>	79-88	81-91
Vazodilatör stres EKO	72-79	92-95
Vazodilatör stres MPS	90-91	75-84
Vazodilatör stres MR	67-94	61-85
Koroner BTA <sup>c</sup>	95-99	64-83
Vazodilatör stres PET	81-97	74-91

<sup>a</sup>Minimal "referral bias", <sup>b</sup>Orta-yüksek hastalık prevalansı olan popülasyondan elde edilen veriler ("referral bias" düzeltilmesi yapılmadan), <sup>c</sup>Düşük-orta hastalık prevalansı olan vazodilatör stres. Avrupa Kalp Derneği 2013 Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu'ndan modifiye edilmiştir (5) KAH: Koroner arter hastalığı, EKG: Elektrokardiyografi, ESC: Avrupa Kalp Derneği, BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografisi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, EKO: Ekokardiyografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans

protokolü, hastanın klinik durumu veya kliniğin rutinine göre aynı gün veya iki gün şeklinde tek ya da dual izotop kullanılarak yapılabilmektedir (7). Miyokard perfüzyon (MP)-SPECT görüntülemesinde, perfüzyon değerlendirmesinin yanında EKG tetiklemeli inceleme ile global veya bölgesel fonksiyonlar, ejeksiyon fraksiyonu ve volümler de ölçülebilmektedir. EKG-tetiklemeli görüntüler, tanısal ve prognostik veriler yanında, atenüasyon-miyokardiyal skar ayrımı gibi artefaktların tanınmasında da önemli yere sahiptir (13). Uluslararası Radyasyondan Koruma Komitesi verilerine göre aynı gün Tc-99m tetrofosmin veya sestamibi 1387,5 MBq (37,5 mCi) ile yapılan istirahat-stres görüntülemesinde hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu 9,3-11,3 mSv arasında olup, tek stres görüntüleme protokolü (1017,5 MBq (27,5 mCi), Tc-99m işaretli RDF) ile radyasyon dozu %30 oranında azalmaktadır. Tl-201 ile yapılan stres-istirahat görüntülemesinde, uygulama dozu 129,5 MBq (3,5 mCi) iken, tüm vücut efektif dozu 22 mSv olarak saptanmıştır. Tl-201/teknesyum işaretli (dual) izotoplar ile yapılan görüntülemelerde, verilen doz 129,5 MBq (3,5 mCi) Tl-201 ve 925 MBq (25 mCi) Tc-99m işaretli bileşik ile, tüm vücut efektif dozu yaklaşık 29,2 mSv olarak hesaplanmıştır. Efektif dozlar, invaziv koroner anjiyografi için 2,3-22,7 mSv arasında iken koroner BT anjiyografi için 4-32 mSv aralığındadır (14,15). Yeni geliştirilen kadmiyum çinko tellürid (CZT) ve sezyum iyodür gibi katı hal kristaller ile yapılan kardiyak özel gama kameralar ile detektör verimliliği artırılmıştır (16). Koroner arter darlığı %50'nin üzerinde olan hastalarda yapılan bir metaanalizde, konvansiyonel MPS çalışmalarının tanısal duyarlılığı ortalama %86 ve özgüllüğü %74 olarak bulunmuştur; ancak yeni gelişen detektör sistemi ile duyarlılık %95 ve özgüllük %95 olarak belirtilmiştir (17). CZT'li gama kamera ile MPS görüntülemenin prognostik değeri araştırıldığında, hızlı olması ve düşük doz radyasyon özellikleri ile kardiyak olay görülme olasılığı açısından risk sınıflaması yapmada yardımcı olduğu gösterilmiştir. Lima ve ark. 2930 hastada Tc-99m sestamibi ile CZT gama kamera kullanılarak yaptıkları bir stres/istirahat çalışmasında, geniş perfüzyon defekti veya iskeminin, toplam stres skor:  $5,0 \pm 6,3$ ; toplam rest skor:  $3,2 \pm 4,8$  ve toplam fark skoru:  $1,7 \pm 3,4$  iken, kardiyak olay ve geç revaskülarizasyon açısından yüksek risk hasta sınıflamasına ait olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tüm vücut hasta efektif radyasyon dozu 6 mSv olarak bulunmuştur (18).

Tl-201 ile teknesyum sestamibi MPS miyokardiyal canlılık öngörmede mükemmel derecede korelasyona sahiptirler ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ) (19). Düşük riskte

stres EKG veya MPS sonucu olan hastalara yapılan revaskülarizasyonun medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (7). Yapılan çalışmalar normal perfüzyon sintigrafisinin mükemmel bir klinik sonuç ile uyumlu olduğunu belirtmektedir (20). Shaw ve Iskandrian tarafından yapılan bir meta-analizde normal MPS incelemesine sahip hastalarda yıllık MI veya ölüm riski %0,85 olarak bulunmuştur; bu değer KAH bulgusu olmayan hasta grubu ile karşılaştırılabilir düzeydedir (21). Orta veya ciddi derecede iskemi olan MPS bulgusunda miyokard infarktüs veya kardiyak ölüm riski yıllık %5,9 olarak saptanmıştır (22). Farmakolojik stres ile yapılan 11,231 hastalık diğer bir meta-analizde ise düşük risk grubu için yıllık kardiyak olay risk oranı %1,2, yüksek risk grubu için %8,3 olarak saptanmıştır (19). Girişimsel olmayan inceleme bulgularına göre kardiyak risk grup sınıflaması Tablo 2'de özetlenmiştir (23).

İskeminin, ölüm ve kalp krizi gibi olumsuz etkiler için güçlü bir belirteç olması nedeni ile stabil KAH'ı olanlarda tanısal stratejide MPS önemli bir yere sahiptir (24,25). Aynı zamanda revaskülarizasyon kararında da kritik rol oynar (26,27). MPS'de orta veya ağır derecede iskemi izlenmesi, sadece tıbbi tedavi ile takipte ölüm riskinin yüksek olacağını göstergesidir (25,28). Revaskülarizasyon öncesi iskemi ile beraber MPS'de elde edilen sistolik duvar kalınlaşmasının değerlendirilmesinin, miyokardiyal "stunning" şüphesi durumunda, iskemi derecesi ve sistolik fonksiyon geri dönüşünü öngörmede önemli bir parametre olduğu yapılan çalışmalarca gösterilmiştir (29). Risk belirlemede ve tedavi planlama ile birlikte takipte de perfüzyon sintigrafisinin kullanımının önemli olduğu gösterilmiştir. Takipte anormal görüntüleme sonuçları ölüm, kalp krizi gibi riskler ve/veya acil revaskülarizasyon gerekliliğinin göstergesidir. Ayrıca, takipte MPS'de saptanan düşük ejeksiyon fraksiyonu gibi olumsuz bulguların tıbbi tedavinin süresi için bağımsız klinik belirteç olduğu gösterilmiştir (30). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tıbbi tedavi veya koroner revaskülarizasyon tedavisi sonrası iskemi oranında azalmanın daha sonraki akut kardiyak olaylar açısından, hastanın düşük risk grubuna dahil edilmesini önermektedirler (31). Yapılan bir çalışmada gerek tıbbi, gerek revaskülarizasyon tedavisi alan hastalarda iskemide  $>5\%$  oranında kötüleşmenin, tedavi kolundan bağımsız olarak yüksek derecede ölüm veya miyokard infarktüsü belirteci olduğunu göstermiştir (32). Bu çalışmalar gerek tıbbi tedavi gerek revaskülarizasyon sonrası takip esnasında MPS'nin prognoz ve daha agresif tedavi ihtiyacı açısından yol gösterici olduğunun bilimsel kanıtıdır (30). Diyabet, cinsiyet ve sol ventrikül

**Tablo 2. Girişimsel olmayan inceleme yöntem bulgularına göre koroner arter hastalığı risk sınıflaması**

<b>Yüksek risk (yıllık ölüm veya Mİ riski &gt;%3)</b>
1. Koroner dışı nedenle açıklanamayan ağır istirahat SV disfonksiyonu (SVEF <%35)
2. Mİ öyküsü veya kanıtı olmayan hastada miyokardın $\geq$ %10 istirahat perfüzyon anormalliği olması
3. Düşük egzersiz seviyesinde veya toparlanma dönemine kadar devam eden $\geq$ 2 mm ST-segment depresyonu, egzersizle ST-segment yüksekliği veya egzersizle VT/VF
4. Ağır egzersiz sonrası SV disfonksiyonu pik egzersiz SVEF <%45 veya SVEF de egzersiz ile $\geq$ %10 azalma
5. $\geq$ %10 miyokardda efor iskemisi veya çoklu vasküler bölgede anormalliği gösteren stres segmental perfüzyon skoru
6. Stres sonrası SV dilatasyonu
7. Stres sonrası duvar hareket anormalliği (>2 segment veya 2 koroner yatakta)
8. Düşük doz dobutamin ile ( $\leq$ 10 mg/kg/dk) veya düşük kalp hızında (<120 atım/dk) gelişen duvar anormalliği
9. KAK skor >400 Agatston birimi
10. Koroner BT anjiyografide çoklu damar tıkanıklığı ( $\geq$ %70 stenoz) veya sol ana koroner stenozu (>%50)
<b>Orta risk (%1-3 yıllık ölüm veya Mİ riski)</b>
1. Koroner dışı nedenle açıklanamayan hafif/orta istirahat SV disfonksiyonu (SVEF: %35-%49)
2. Mİ öyküsü veya kanıtı olmayan hastada miyokardın %5 ile %9,9'unda istirahat perfüzyon anormalliği olması
3. Egzersiz semptomları ile $\geq$ 1 mm ST segment depresyonu oluşması
4. %5 ile %9,9 miyokardta efor iskemisi veya 1 vasküler bölgede birden fazla segmentte stres segmental skor bozukluğu olan SV dilatasyonu olmayan durumda
5. 1 veya 2 segmenti içeren ve tek 1 koroner yatakta küçük duvar hareket bozukluğu
6. KAK skor 100-399 arası Agatston birimi
7. Koroner BT anjiyografide $\geq$ %70 stenoz tek damar tıkanıklığı veya $\geq$ 2 arterde orta derece stenoz (%50 ile %70 arası) olması
<b>Düşük risk (&lt;%1 yıllık ölüm veya Mİ riski)</b>
1. Maksimum egzersiz sonrası düşük risk treadmill egzersiz skoru (skor $\geq$ 5) veya yeni ST segment değişikliği veya egzersiz tetikli göğüs ağrısı semptomları
2. İstirahatte ve streste, normal veya miyokardın <%5'ini kaplayan küçük perfüzyon kaybı*
3. Normal stres duvar hareketi veya stres esnasında değişmeyen küçük istirahat duvar hareket bozukluğu
4. KAK skor <100 Agatston ünitesi ise
5. Koroner BT anjiyografide $\geq$ %50 üzeri stenoz olmaması
*Sınırlı yayına istinaden; bu bulguları olan hastalar yüksek risk treadmill skor veya ağır istirahat SV disfonksiyonu (SVEF <%35) olması durumunda düşük risk olarak kabul edilmez. Patel ve ark. tarafından yayınlanan makalelerden alıntıdır (23) Mİ: Miyokard infarktüsü, BT: Bilgisayarlı tomografi, VT/VF: Ventriküler taşikardi/Ventriküler fibrillasyon, KAK: Koroner arter kalsiyum, SV: Sol Ventrikül, SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

ejeksiyon fraksiyonu görüntü değerlendirilmesinde önemli yere sahiptir (20). Anormal görüntülemesi olan kadın diyabetik hastalarda yıllık kardiyak olay geçirme riski %3 iken erkeklerde bu risk %10'a kadar çıkmaktadır (33). Hastaların kardiyak olay geçirme riski ile kalp duvar hareketi ve ejeksiyon fraksiyonu arasında da sıkı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Travin ve ark. yaptığı bir çalışmada ejeksiyon fraksiyonunun %30-39 olması halinde kardiyak olay riski %7,6 olarak bulunurken; ejeksiyon fraksiyonunun %50 olması halinde bu oran %1,8'e kadar düşmektedir (34). Yaygın iskemisi olan hastalar iki yıl takip edildiğinde ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması durumunda kardiyak olay riski %20 olarak bulunurken; ejeksiyon fraksiyonu %40 üstü hasta grubunda bu oran %8'e düşmüştür. Stabil hastalarda, yeni tanı KAH olan semptomu olmayan hastalarda, normal MPS görüntülemesinin majör kardiyak olay geçirme olasılığı hastanın yaşı, cinsiyeti, diyabet hastalığı ve böbrek fonksiyonuna da bağlı olmakla beraber takip eden beş yıl içerisinde düşük olarak belirtilmiştir (35).

Kararlı KAH'de tanı ve prognozda MPS görüntüleme hazine değerinde bir yere sahiptir. Kararlı KAH'de prognoz değerlendirmede miyokardiyal SPECT kullanımı ile ilgili olarak COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) nükleer alt grup çalışması yapılmıştır. Üç yüz on dört hastaya bazal ve 6-18 ay sonra miyokardiyal SPECT görüntüleme yapılmış olup, bu görüntüleme de iskemide düzelleme izlenmesinin klinik olay bekleme oranında ciddi düşüşü sağladığı gözlenmiştir (36).

KAH tanı ve takibinde kullanılan diğer bir nükleer kardiyolojik yöntem de PET görüntülemedir (37). PET incelemede miyokardiyal perfüzyon incelemede azot-13 (N-13)-amonyak, rubidyum-82 (Rb-82) ve oksijen-15 (O-15)-su gibi ajanlar kullanılmıştır. Metabolik incelemede ise F-18 flurodeoksiglukoz (FDG), C-11 asetat veya C-11 palmitat gibi fizyolojik substratlar kullanılmaktadır. Kardiyak PET perfüzyon ajanlarından N-13 amonyak, fiziksel yarı ömrü 10 saniye olan, kurum içi siklotron gerektiren bir ajandır. Ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ve sigara kullanımında bu ajanın akciğer yıkımında artış görülmektedir. Diğer bir perfüzyon ajanı Rb-82'dir. Bu ajan stronsiyum-82 (Sr-82)/Rb-82 jeneratör ürünüdür. Bu ajanın fiziksel yarı ömrü (76 saniye) çok kısadır. Kısa görüntüleme zamanı ve zemin aktivite temizlenmesi için uzun bekleme süresi gerektirmemesi nedeni ile konvansiyonel Tc-99m işaretli izotoplara göre gerek hasta, gerekse personel radyasyon maruziyet dozu çok düşüktür. Rb-82, Tl-201 gibi bir potasyum analogudur

ve hücre içine transportu sodyum/potasyum adenozin trifosfat taşıyıcı sistem ile aktif transport ile olmaktadır (38).

Miyokardiyal perfüzyon SPECT görüntüleme, bölgesel perfüzyon defektini belirlemede kalitatif ve semikantitatif değerlendirme sağlarken, PET görüntülemede ek olarak mutlak miyokardiyal kan akımı (MKA), stres ve istirahat MKA arasındaki farktan hesaplanan koroner akım rezervi de (KAR) değerlendirilebilmektedir (20,39). Bu değerlendirme, özellikle dengeli iskemisi veya distal koroner mikrovasküler akım bozukluğu olan hastalar için önemli bir veridir (40,41). Girişimsel olmayan bu yöntem ile anatomik akımı sınırlayan lezyon olmadan, MKA ve KAR sonuçları ile, mikrovasküler bozukluk veya aterosklerozun erken dönemde saptanmasına, klinisyenin yaşam tarzı değişikliği veya risk modifikasyonuna gitmesine olanak sağlar (42).

Mc Ardle ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde KAH tanısı koymada 8 EKG-tetiklemeli Tc-99m işaretli bileşikler ile yapılan SPECT/BT çalışması ve 15 Rb-82 PET/BT çalışması karşılaştırıldığında %90 duyarlılık ve %95 özgüllük ile Rb-82 PET/BT'nin doğruluk oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (43). Prognoz öngörmede PET görüntülemenin değerini değerlendirmek için yakın zamanda yapılan çalışmalarda düşük KAR ölçüm sonucu olan hastaların kardiyak olay risk oranının yüksek olduğu bulunmuştur (44,45). Rb-82 perfüzyon PET ile 1432 hastada yapılan bir çalışmada iskemi derecesi ile kötü prognoz arasında klinik değerlendirmeden daha sağlam bir bağ olduğu saptanmıştır (46). Normal PET görüntülemesi olan hastada mortalite riski (%0,9), normal olmayan (%4,3) duruma göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur (20). Nandalur ve ark.'nın yaptığı 1442 hastalık bir metanalizde Rb-82 PET ile yapılan perfüzyon görüntülemesi sonuçları (altın standart yöntem olarak koroner anjiyografide  $\geq$ 50 darlık dikkate alındığında) PET görüntülemenin duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %85 olarak bulunurken, koroner arter bölgeleri bazında ise duyarlılık %81, özgüllük %87 olarak saptanmıştır (47). Diğer çalışmalarda normal görüntüleme elde edilen hastalarda yıllık kardiyak olay geçirme oranı %0,4 olarak saptanırken bu oran hafif perfüzyon bozukluğunda %2,3, orta-şiddetli perfüzyon bozukluğunda %7 olarak bulunmuştur (48). PET, ayrıca reperfüzyon sonrası fonksiyonel düzelmeyi öngörmede de kullanılabilir. Konvansiyonel MPS ile karşılaştırıldığında PET daha pahalı ve zor bulunan yöntemdir ancak daha düşük radyasyon dozu, yüksek doğruluk oranı, obez hastalarda ve atenüasyon olduğunda, düşük yalancı pozitiflik oranı nedeni ile üstün yönleri vardır (20).

Parker ve ark.'nın yaptığı 11,862 hastalık geniş bir meta-analiz serisinde PET'nin KAH saptanmasında duyarlılığı %92,6 (%95 güven aralığı %88,3-%95,5) ve SPECT görüntülemenin duyarlılığı ise %88,3 (%95 güven aralığı %86,4-%90) olarak bulunmuştur. Her iki görüntüleme yönteminin özgüllük düzeyleri değerlendirildiğinde PET incelemenin özgüllüğü %81,3 (%95 güven aralığı %66,6-%90,4), SPECT'in ise özgüllüğü %75,8 (%95 güven aralığı %72,1-%79,1) olarak bulunmuş olup her iki görüntüleme yönteminin özgüllüğünün benzer olduğu saptanmıştır (49).

Günümüzde akut miyokard infarktüsü sonrası tedavideki gelişmeler nedeni ile infarktüs sonrası ölümler azalmaktadır; bu nedenle kardiyak olay sonrası sol ventrikül fonksiyonu düşük olan hastalar takip esnasında göğüs ağrısı ve kalp yetmezliği bulguları ile karşımıza gelmektedirler. Bu sebeple yaşlı hastalarda trombolitik tedavi veya akut anjiyoplasti daha çok ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu grup hastada elektif revaskülarizasyonun fayda/zarar analizi için operasyon öncesi miyokardiyal canlılık saptanması önem kazanmıştır. F-18 FDG PET, azalmış perfüzyon ve kasılma fonksiyonu olan bölgede, hücresel düzeyde değişiklik göstermesi nedeni ile revaskülarizasyon kararı vermek için gerekli olan canlılık saptanmasında önemli bir yöntemdir. Azalmış perfüzyon bölgesinde normal veya artmış F-18 FDG tutulumunu görmek hiberne miyokardın göstergesi olup, ileride kardiyak olay geçirme riski açısından yüksek riskli hasta grubunu belirlemek açısından önemlidir. Ancak, kısa yarı ömürlü miyokardiyal PET perfüzyon ajanlarının tesis içi siklotron gerektirmesi ve pahalı olması gibi nedenlerden dolayı canlılık değerlendirilmesinde F-18 FDG PET ile beraber klinik rutinde yaygın kullanılamamaktadır. Miyokardiyal viabilite değerlendirilmesinde F-18 FDG PET ajanının teknesyum ile işaretli SPECT perfüzyon ajanları ile beraber kullanımı, rutinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Teknesyum ile işaretli perfüzyon ajanları ile elde edilen istirahat görüntüleri ile F-18 FDG PET metabolizma görüntüleri beraber değerlendirilerek canlılık saptanması yapılan ve bu doğrultuda tedavi edilen hastaların takipleri incelendiğinde, perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğu izlenen ve revaskülarizasyon yapılmayan hastaların %48'nin kardiyak olay geçirdiği izlenirken, bu oran revaskülarizasyon yapılan grupta %13 olarak saptanmıştır. Ayrıca, hiberne dokunun tespit süresi de oldukça önemlidir. Akut olay sonrası otuz gün içinde revaskülarize edilen dokuda fonksiyonların daha iyi düzeldiği saptanmıştır (50).

Revaskülarizasyon sonrası bölgesel fonksiyonel düzelmeyi öngörmede 756 hastalık 24 çalışmanın meta-

analizinde F-18 FDG PET'nin duyarlılığı %92, özgüllüğü %63, pozitif öngörü değeri %74, negatif öngörü değeri %87 olarak bulunmuştur (51). Normal miyokardın F-18 FDG PET/BT incelemede değişen derecelerde metabolik aktivite göstermesi nedeniyle revaskülarizasyon öncesi miyokardiyal canlı dokuyu öngörmeye perfüzyon ve metabolizma görüntülerinin birlikte değerlendirilmesi esastır. Hiberne/canlı miyokardı gösteren perfüzyon-metabolizma arasındaki uyumsuzluk oranının sol ventrikülün %20 ya da üzerinde olması (20 ve 17 segment modeline göre yaklaşık olarak  $\geq 4/20$  segment veya  $\geq 3/17$  segment) revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerinde %5'lik artış) güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (52).

### Hibrit Kardiyak Görüntüleme

Hibrit kardiyak görüntüleme radyonüklid görüntülemenin BT ya da MR ile kombine edilmesidir. Bu yöntem, radyonüklid tarayıcıların (SPECT ya da PET) BT ya da MR ile tek bir cihazda entegrasyonu ya da ayrı ayrı sistemler aracılığıyla sağlanabilir.

Son yıllarda, özellikle de 2002'den sonra yüksek kalitede multidetektör BT'lerin en son SPECT ve PET detektör sistemlerine entegrasyonu ile hibrit görüntüleme teknolojisinde hızlı bir gelişme olmuştur. Başlangıçta, orijinal hibrit sistemlerindeki BT komponenti primer olarak tanısal anatomik görüntüleme için değil, atenüasyon düzeltmesi için tasarlanmıştır. BT ile atenüasyon düzeltmesi, MPS uygulamalarında sık karşılaşılan ve incelemenin özgüllüğünü düşüren yumuşak doku atenüasyon sorunlarından diyafragma atenüasyonu artefaktının çözülmesine büyük ölçüde katkı sağlarken, meme atenüasyonunda, mevcut yazılım programları ile (özellikle çok büyük ve dens meme dokusu varlığında) henüz optimal sonuçlara ulaşamadığı gösterilmiştir (53). Atenüasyon düzeltmesi sonrası oluşabilecek potansiyel artefaktlar nedeni ile (apikal incelleme, füzyon kayması ve alt duvar güçlenmesi sonrası anterior duvar defekti vb.) standart MPS ve atenüasyon düzeltmesi sonrası elde edilen rekonstrükte perfüzyon görüntülerinin birlikte yorumlanması değerlendirmede esastır. Atenüasyon düzeltmesinin tanısal performansını inceleyen on yedi çalışmayı içeren bir meta-analizde, atenüasyon düzeltmesi görüntülerinin kullanılmasının MPS'nin tanısal doğruluğunu özellikle de özgüllüğünü artırdığı (%80-%90) gösterilmiştir (54).

Atenüasyon düzeltmesi yanında yakın geçmişte multidetektör BT tarayıcıları içeren hibrit SPECT/BT ve PET/BT sistemleri, koroner arter kalsiyum (KAK)

skorlaması ve BT anjiyografi gibi tanısal uygulamaların da incelemeye entegre edilmesini sağlayarak, kardiyak/vasküler anatomik anormallikler ve fizyolojik sonuçların tek bir inceleme ile değerlendirilmesine olanak vermektedir. Atenüasyon düzeltmesi miyokardiyal perfüzyon ve metabolizmanın kantitatif değerlendirmesini de sağlar. Koroner aterosklerozun anatomik olarak değerlendirilmesi rest ve stres MPS'nin tanısal ve prognostik değerini artırır. Ayrıca kardiyak ve koroner anatominin fonksiyonel görüntüleme ile füzyonu, moleküler görüntüleme araştırmaları için potansiyel önem taşır. Hibrit görüntülemenin klinik kullanımı ile ilgili veriler giderek artmaktadır (55).

Bilinen KAH veya şüphesi olan hastalarda gerek SPECT gerekse PET'nin BT ile kombine edilmesi, kardiyak ve vasküler anatomik anormallik ile beraber fizyolojik değerlendirmenin yapılmasını da sağlaması açısından bu görüntülemelerin ayrı ayrı kullanımına göre daha fazla bilgi sağlamakta ve tam değerlendirme yapılamayan hasta sayısını azaltmaktadır (56). Özellikle çoklu damar hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısında, klinik tablodan sorumlu lezyon tanısında standart miyokardiyal perfüzyon alanları gerçek koroner anatomi ile örtüşmemektedir. Hibrit görüntülemenin kullanılması bu sorunun çözüm yolu olarak bulunmuş olup, miyokardiyal perfüzyon bozukluğunun anatomik olarak doğru saptanmasını sağlamaktadır (57). Koroner BT anjiyografinin distal koroner arterlerde duyarlılığının düşük olması, miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile yükseltilebilmektedir. Diğer taraftan çoklu damar hastalığı olan dengeli iskemi durumunda koroner BT anjiyografi miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin duyarlılığını artırmaktadır.

Miyokardiyal SPECT perfüzyonun BT anjiyografi ile kombine edilmesi özgüllüğü %80'den %92'ye, pozitif prediktif değeri %69'dan %85'e çıkarmıştır (duyarlılık: %95 ve negatif prediktif değer: %97). Miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin ve BT'nin normal olarak raporladığı hastalarda yıllık kardiyak olay geçirme riski %1 olarak bulunurken, anormal olarak belirtilen hastalarda yıllık olay geçirme riski %9 olarak saptanmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki bu füzyon, özellikle distal segment, diagonal yan dal, sağ koroner arter ve sol sirkumfleks lezyonlarında önemli değere sahiptir (56).

Hibrit görüntülemenin en önemli dezavantajı radyasyon dozu ve pahalı olmasıdır. Javadi ve ark.'nın Rb-82 PET/BT ile yaptıkları bir çalışmada tüm vücut radyasyon dozu 13-15 mSv olarak belirtilmiştir (58). Kajander ve ark.'nın O-15 su ile stres/istirahat perfüzyon PET/BT görüntülemesinde tüm vücut radyasyon

dozunu 9,5 mSv olarak bulmuşlar, sadece BT ile yapılan incelemede ise tüm vücut radyasyon dozunu 7,6 mSv olarak belirtmişlerdir (59). Husmann ve ark. ise tek gün tek stress Tc-99m tetrofosmin SPECT/BT ile radyasyon dozunu 5,4 mSv olarak bildirmişlerdir (60).

KAH tanısı olmayan, semptomatik ve hastalık olasılığı düşük/orta (<%50 olasılık) olarak belirtilen genç ve orta yaş grubu hastalarda koroner BT anjiyografi KAH'yi dışlamada önerilen bir yöntemdir. Koroner BT anjiyografinin sahip olduğu yüksek negatif öngörü değeri ile normal olması diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımını gerektirmezken, anormal veya kesin sonuç verilemeyen durumlarda (özellikle yüksek KAK skorunda; düşük pozitif öngörü değeri), MPS veya koroner anjiyografi hastalık tanısı koymak ve dışlamak için gerekmektedir. Bilinen koroner arter hastalığına sahip, yüksek KAK skoru ve/veya endotelial disfonksiyonu olan (yaşlı) hastalarda miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ilk görüntüleme tercihi olmalıdır. Ancak kesin tanı konulamayan hastalarda koroner BT anjiyografi görüntülemeye eklenmelidir (56).

### **MPS Uygulama ve Performansını Sınırlayan Durumlar**

MPS, KAH tanı ve takibinde yüksek kanıt düzeyi ile klinik rutinde yer bulan önemli bir görüntüleme metodu olmakla birlikte tanısız performansını etkileyen pek çok faktörü içinde barındırmaktadır. Uygulamalarda sık karşılaşılan ve incelemenin özgüllüğünü düşüren yumuşak doku atenüasyonu problemi, günümüzde atenüasyon düzeltici dolaylı ya da direkt yöntemlerle (pron görüntüleme, EKG tetiklemeli "gated" MPS ve/veya BT atenüasyon düzeltmesi) büyük ölçüde azaltılmıştır. Aritmik hastalarda perfüzyon değerlendirmesi mümkün olurken, ciddi aritmi durumunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ölçümleri güvenilir değildir. Tarayıcılar için vücut yapısı uygun olmayan hastalar (aşırı obez vb.) ve klinik durumu stabil olmayan (akut miyokart infarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi hipotansiyon: Kontrendikasyon) olgularda diğer görüntüleme modalitelerinde (BT, MR) olduğu gibi inceleme mümkün olmamaktadır. Ayrıca gebelik de tüm radyasyon içerikli uygulamalarda olduğu gibi MPS'de de genel kontrendikasyon oluşturmakla birlikte klinik gereklilik durumunda uygulanabilmektedir (55).

Standart MPS uygulamalarında diğer sintigrafik uygulamalara göre hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun göreceli olarak yüksek oluşu (özellikle TI-201), uzun bekleme ve görüntüleme süreleri, uygulama öncesi

açlık gerektirmesi tetkikin dezavantajlarından. Ancak son yıllarda klinik uygulamalarda yerini alan kardiyak-özel katı hal gama kameralar, PET ve hibrit görüntüleme sistemleri ile özellikle doz ve süre yönünden önemli kazanımlar elde edilmiştir. Teknik sınırlamalar ve hastanın klinik durumunun uygun olmadığı durumlar dışında kardiyak orijinli bir takım özel patolojiler ve hastalıklar da MPS'nin tanısız performansını düşürmektedir. MPS'de perfüzyon yorumlama, perfüzyonun duvarlar arası göreceli olarak sayıma bağlı aktivite değerlendirme esasına dayandığından, "dengeli iskeminin" olduğu çoklu damar hastalıklarında, değerlendirmede sadece perfüzyon bazlı yapıldığında yanlış negatif sonuçlanabilir (61). Bu grup hastalar için perfüzyon dışı değerlendirme parametreleri (sol ventrikül bölgesel/global duvar kinetikleri ve volümler, stres sonrası kavite dilatasyonu/global ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner RDF dağılımı vb.) yanında, PET perfüzyon ve görüntüleme tanısız değeri yükseltir (49). Klinik rutinde sık karşılaşılan sol dal bloklü hastalarda, stres MPS'de egzersiz (tredmil) uygulanması septumda yanlış pozitif, efor iskemisi yorumlanmasına neden olabileceğinden, vazodilatör stres yalancı pozitifliği önemli oranda azaltması nedeniyle tercih edilmesi gereken stres yöntemi alternatifidir (62). Hipertrofik kardiyomiyopati, özellikle sol yerleşimli kapak hastalıkları, koroner arter çıkış anomalileri, kalp pili, infiltratif kardiyak hastalıklar ve miyokardit gibi patolojiler de değişen derecelerde KAH olmadan MPS'de perfüzyon defektine yol açabilmektedirler. O nedenle MPS uygulama öncesinde, uygun yöntemi seçmek ve sonrasında doğru değerlendirme için hastanın özel bir kardiyak hastalığına sahip olup olmadığının bilinmesi son derece önemlidir.

### **Kardiyak Kılavuzlarda Nükleer Kardiyolojinin Yeri**

Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzlarına göre nükleer kardiyoloji yöntemlerinin uygulama önerileri ve kanıt düzeyleri özet olarak Tablo 3 ve Şekil 1,2,3'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir (63,64). Her iki kılavuza göre stres ve fonksiyonel görüntüleme, test öncesi orta olasılıklı hasta grubunda ve stres esnasında EKG değerlendirmesine engel olacak EKG anormalliği olan hasta grubunda sınıf I uygulama endikasyonuna sahiptir [Kanıt Düzeyi, (KD): B]. Tipik anjina bulgusu olmayan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'den düşük hastalarda KAH tanısı koymada ESC kılavuzu stres görüntülemeyi önerirken (Sınıf, S I, Kanıt düzeyi, KD B), AHA'nın bu konuda önerisi yoktur. Asemptomatik ve düşük KAH riski olan hastalarda her

Tablo 3. Avrupa Kalp Derneği ve Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarının nükleer kardiyolojik görüntüleme önerileri

	ESC		AHA	
	S	KD	S	KD
<b>Stabil anjina şüphesi olan hastada tanısal değerlendirme</b>				
<i>Stres görüntüleme tanısal değerlendirme (başlangıç testi)</i>				
Test öncesi orta olasılık KAH riskli hastada	I	B	I	B
			IIa <sup>e</sup>	B
-Stres esnasında EKG değerlendirmesine engel olacak EKG anormallığı olan hasta grubunda	I	B	I	B
-Tipik anjina bulgusu olmayan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50	I	B	ÖY	
-Daha önce revaskülarizasyon (koroner bypass veya perkütan koroner girişim) geçirmiş semptomatik hasta	IIa	B	ÖY	
-Koroner anjiyografide orta derece darlığın fonksiyonel önemini değerlendirmek	IIa	B	I*	B
-Egzersiz/farmakolojik stres görüntüleme EKG bulguları değerlendirilebilen, düşük test öncesi KAH olasılığı	ÖY		III	C
<i>Fonksiyonel görüntüleme (stress EKO, MPS, MR, PET)</i>				
Orta olasılık KAH hastası <sup>e</sup>	I	A	I	B
<i>Hibrit görüntüleme<sup>∞</sup></i>				
Orta olasılık KAH hastası	IIa	B	ÖY	
<i>Asemptomatik hastada tanısal (girişimsel veya girişimsel olmayan) görüntüleme önerilmez</i>	III	A-C <sup>+</sup>	III <sup>†</sup>	C
<i>Düşük olasılık KAH hastasında tanısal (girişimsel veya girişimsel olmayan) görüntüleme önerilmez</i>	III	A,C <sup>+</sup>	II <sup>‡</sup>	B.
			III	C
<i>Yüksek olasılık KAH hastasında fonksiyonel görüntüleme önerilmez</i>	III	A,B <sup>o</sup>	ÖY	
<i>Yüksek olasılık KAH hastasında hibrit görüntüleme önerilmez</i>	III	B	ÖY	
Stabil KAH olan hastada risk belirleme açısından				
<i>-Değerlendirilemeyen egzersiz EKG sonucu</i>	I	B	ÖY	
<i>-Semptomlarında belirgin değişiklik saptanan stabil KAH olan hastalarda</i>	I	B	ÖY	
<i>-Bilinen KAH olan ve semptomlarında kötüleşme olan hastada iskemi yeri ve yaygınlığı tedavi planını etkileyecekse</i>	I	B	ÖY	
<i>-Bilinen ancak anlamlılığı net olmayan koroner arter stenozu olan, revaskülarizasyon planlanan hastada</i>	IIa	B	I	B
<i>-Sol dal bloğu olan hastalarda farmakolojik stres görüntüleme (veya stres EKO)</i>	IIa	B	I	B
<i>-Pace ritmi olan hastalarda (veya stres EKO)</i>	IIa	B	ÖY	
<i>-Egzersiz yapabildiği ve yorumlanabilir EKG sonucu olan hastalarda farmakolojik stres görüntüleme</i>	ÖY		III	C
Revaskülarizasyon Öncesi				
<i>KAH yaygınlığına göre kararlı anjina ya da sessiz iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyon indikasyonları</i>				
Ciddi veya yaygın iskemi varlığı <sup>§</sup>	I	B	IIA	B
Sadece sol sirkümlere ya da sağ koroneri içeren bir ya da birden fazla koroner arter stenoz durumlarında, fonksiyonel ya da anatomik olarak anlamlı değilse ya da çok küçük bir alana yayılan canlı doku varsa önerilmez	ÖY		III	B
Daha önce koroner by-pass olan ve noninvazif testte ciddi anterior duvar iskemisi olanlar	ÖY		IIb	B



Tablo 3 devamı

Akut Koroner Sendrom ile Başvuran Hastalar				
Tekrarlayan semptomu olmayan, ST elevasyonsuz düşük riskli akut koroner sendromlu hastalarda invaziv bir girişime karar vermeden önce stres iskemisinin non invaziv gösterilmesi	I	A	1	A
KAG yapılmamış ve yüksek riskli klinik bulguları olmayan STMI'lı hastalarda taburcu öncesi iskemi belirlenmesi için non- invaziv test	ÖY		1	B
Asemptomatik tek ya da iki damar hastası olup, hemodinamik ya da elektrik olarak kararlı ve ciddi iskemi bulgusu olmayan, STMI dan 24 saat sonra tam tıkalı arteri olan hastalarda perkütan koroner girişim uygulanmamalı.	ÖY		III	B
Kronik Kalp Yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar (canlı ve skarlı dokuya göre)				
Revaskülarizasyon, miyokardiyal viabilite varlığında yapılmalıdır	IIa	B	IIa	B
Kararlı iskemik kalp hastalığı olan ve ciddi sol ventrikül fonksiyonuna sahip (EF < %35) hastalarda canlı doku olsun ya da olmasın yaşam süresini artırmada KABG düşünülebilir	ÖY		IIb	B
Stabil KAH olan hastada tekrar değerlendirmek için				
<b>Semptomatik (yeni gelişen, tekrarlayan ya da kötüleşen)</b>				
<b>-Egzersiz EKG veya stres görüntüleme hasta stabil olduktan sonra önerilmektedir</b>				
Asemptomatik (veya stabil semptom)				
-Egzersiz veya farmakolojik stres görüntüleme, sessiz iskemi öyküsü veya kardiyak olay riski yüksek olan, a) yeterli egzersiz yapamayan b)EKG bulguları değerlendirilemeyen, veya c) inkomplet revaskülarizasyon olanlarda ≥2 yıl ara ile tekrarlanabilir	ÖY		IIa	C
Stres görüntüleme koroner by-pass sonrası 5 yıl, perkütan koroner girişim sonrası ise 2 yıldan önce takip değerlendirmede önerilmemektedir	ÖY		III	C
Semptomlardan bağımsız olarak stent sonrası restenoz veya greft oklüzyonunu saptamak açısından revaskülarizasyon sonrası geç (6 ay sonra sonrası <sup>1)</sup> )	IIb	C	III	C
Revaskülarizasyon sonrası takipte				
-Belirli hasta grubunda stres testi ile görüntüleme önerilmektedir <sup>2)</sup>	IIa	C	ÖY	
-Rutin stres testi by-pass sonrası 5 yıl, perkütan koroner girişim sonrası 2 yıl sonra önerilir	IIb	C	IIa	C
<sup>1)</sup> Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu egzersiz yapamayan veya elektrokardiyografisi değerlendirilemeyen hastalar için miyokardiyal görüntülemeyi önerirken, egzersiz yapabilen veya elektrokardiyografisi değerlendirilebilen hastalarda stres görüntülemeyi düşünülebilir olarak vermektedir. <sup>2)</sup> Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu'na revaskülarizasyon öncesi risk belirleme açısından. <sup>3)</sup> Koroner arter hastalığı olasılığı: <%15: Düşük, %15-85: Orta, >%85: Yüksek, <sup>4)</sup> Hibrit görüntüleme: Tek foton emisyon görüntüleme/bilgisayarlı tomografi veya pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, *Kanıt düzeyi A invaziv anjiyografi, stres ekokardiyografi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi; Kanıt düzeyi B bilgisayarlı tomografi anjiyografi, stres manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi; Kanıt düzeyi C hibrit görüntüleme, <sup>5)</sup> Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu'na göre miyokard perfüzyon sintigrafisi asemptomatik diyabet veya güçlü aile öyküsü olan, veya önceki risk belirleme testi yüksek risk koroner arter hastalığı olan durumlarda düşünülmelidir. <sup>6)</sup> Kanıt düzeyi A stres ekokardiyografi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi; Kanıt düzeyi B, stres manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi, hibrit; <sup>7)</sup> Egzersiz yapabilen hasta için sınıf IIb, yapamayan için sınıf IIIa; <sup>8)</sup> Spesifik hasta grubu (örneğin; pilot, sürücü, yarış atleti ve aktivitelerinde yüksek oksijen ihtiyacı gerektiren profesyoneller) %1; <sup>9)</sup> Sol ventrikülün >%10 iskemisi (ESC kılavuzu) ya da stres miyokard perfüzyon sintigrafisi'de >%20 perfüzyon defekti ya da stres miyokard perfüzyon sintigrafisi yüksek risk kriterleri ACC/Amerikan Kalp Derneği kılavuzlarında ≥%50 sol ana koroner veya ≥%70 sol ana koroner dışı stenoz veya FFR ≤0,80 stenoz KAH: Koroner arter hastalığı, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, KAG: Koroner anjiyografi Notlar: Önerilerin sınıfları; Sınıf I: Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, önerilir/gereklidir kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği; Sınıf II: Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı; Sınıf II a: Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine; Sınıf IIb: Yararlılık/etkinlik kanıtları/fikirlerle çok iyi belirlenmemiş; Sınıf III: Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/ etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabildiğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği Kanıt düzeyleri; A düzeyi kanıtlar: Çok sayıda randomize klinik çalışmada ve meta-analizden elde edilen veriler; B düzeyi kanıtlar: Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler; C düzeyi kanıtlar: Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar (Kaynak 62 Tablo 1, 3, 4 ile kaynak 63'deki Tablo 1, 2, 3, 6'dan modifiye edilmiştir)				

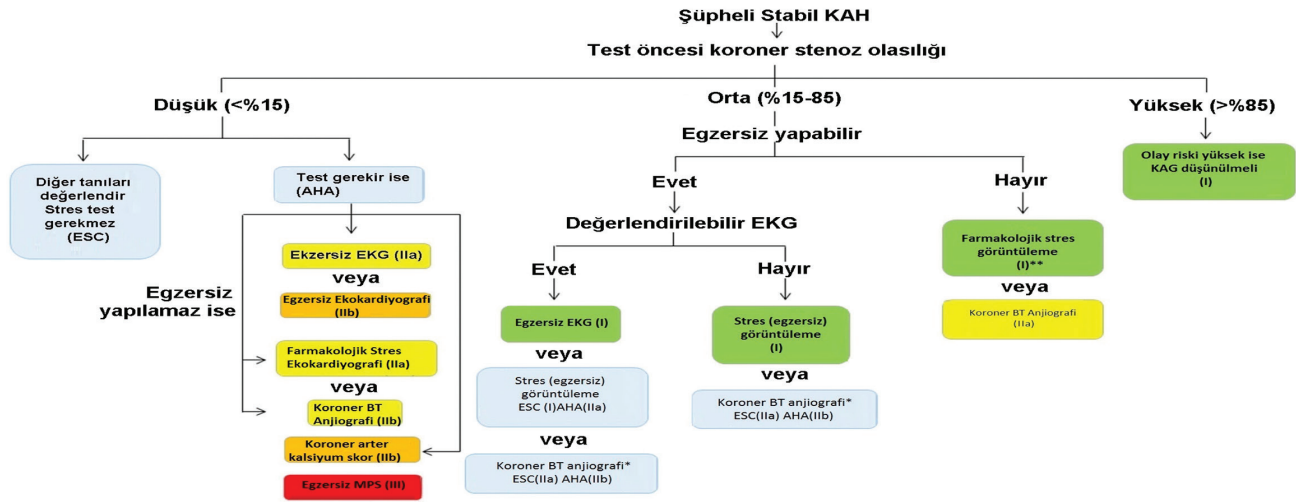
iki kılavuz da tanısal görüntülemeyi önermemektedir. AHA kılavuzuna göre MPS, asemptomatik ancak diyabet veya güçlü aile öyküsü olan veya önceki risk belirleme testi yüksek riskli KAH olan durumlarda düşünülebilir bir yöntemdir (SII B, KD C). Bilinen ancak anlamlılığı net olmayan koroner arter stenozu olan, revaskülarizasyon

planlanan hastada her iki kılavuzda da stres görüntüleme önerilmektedir.

Stabil KAH'lı semptomatik hastalarda, stabilizasyon sağlandıktan sonra stres görüntüleme her iki kılavuzda da önerilmektedir (S I; KD: B ve C). Stres görüntüleme koroner by-pass sonrası 5 yıl, perkütan koroner girişim

sonrası ise 2 yıldan önce takip değerlendirmede önerilmemektedir. Semptomlardan bağımsız olarak stent sonrası restenoz veya greft oklüzyonunu

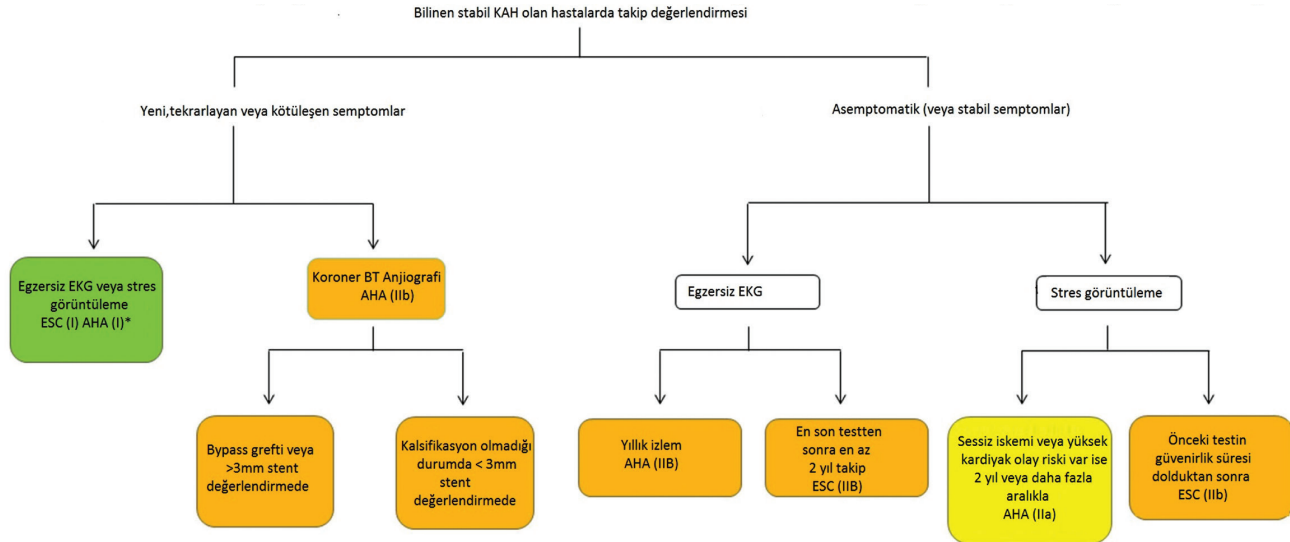
saptamak açısından revaskülarizasyon sonrası geç (6 ay) dönemde spesik hasta grubunda (pilot, sürücü, yarış atleti ve aktivitelerinde yüksek oksijen gerektiren



**Şekil 1.** Test öncesi koroner arter stenoz olasılıklarına göre şüpheli stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda Avrupa Kalp Derneği ve Amerikan Kalp Derneği'nin önerileri\*

\*Avrupa Kalp Derneği Kılavuzu, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografiyi düşük-orta (%15-50) test öncesi olasılığı olan koroner arter hastalarında önerir. Farmakolojik stres ile manyetik rezonans görüntüleme Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu'na göre sınıf IIa endikasyondur (62,63)

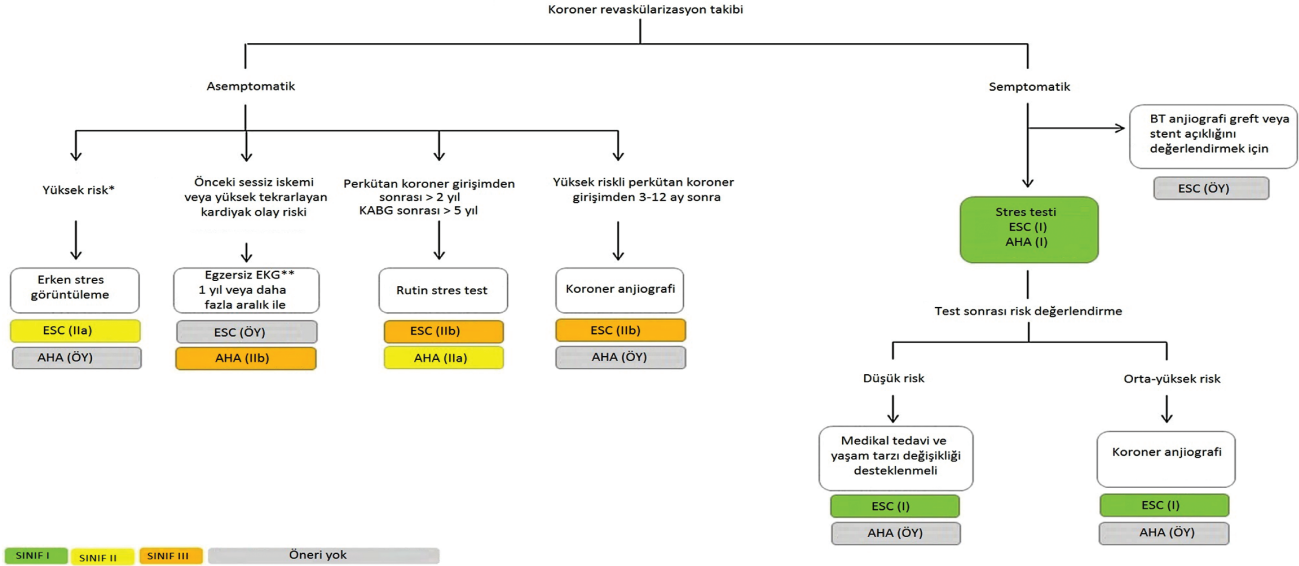
EKG: Elektrokardiyografi, KAH: Koroner arter hastalığı, ESC: Avrupa Kalp Derneği, BT: Bilgisayarlı tomografi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi



**Şekil 2.** Stabil koroner arter hastalığı olan hastada takipte semptomlara göre Avrupa Kalp Derneği ve Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu\*

\*Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu'na göre: Egzersiz elektrokardiyografi ve stres (nükleer veya ekokardiyografi) görüntüleme hasta yeterli egzersiz yaptığı zaman ve elektrokardiyografi değerlendirilebildiği durumda sınıf I endikasyon. Sınıf IIa endikasyonlar şunlardır: 1) Daha önce stres test gerektiren veya bilinen veya yüksek risk çok damar hastasında egzersiz görüntüleme, 2) Yeterli egzersiz yapamayan hastada farmakolojik stres ile manyetik rezonans görüntüleme (62,63)

EKG: Elektrokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, ESC: Avrupa Kalp Derneği, AHA: Amerikan Kalp Derneği, KAH: Koroner arter hastalığı



**Şekil 3.** Koroner revaskülarizasyon sonrası semptom varlığına bağlı olarak Avrupa Kalp Derneği ve Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu\*

\*Bu grup; pilot, sürücü, dalgıç gibi meslek gruplarını, yarış atletlerini, özellikle insülin kullanımı gerektiren diyabetik hastalar, yetersiz veya suboptimal revaskülarizasyon sonrası, revaskülarizasyon esnasında komplikasyon gelişen veya çok damar koroner arter hastalığı ve kalan orta derecede lezyonun olan, veya sessiz iskemisi olan hastaları kapsar. Öneri yeterli egzersiz yapabilen ve elektrokardiyografi bulguları değerlendirilebilen hastalar için daha uygundur (63)

EKG: Elektrokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, ESC: Avrupa Kalp Derneği, AHA: Amerikan Kalp Derneği

profesyonel meslek gruplarında) stres görüntülemenin uygulanabileceği bildirilmiştir (ESC ve AHA; KD: C) (63,64).

Kardiyak dışı cerrahi öncesi risk değerlendirmede, radyonüklid görüntülemenin uygunluğu hastanın semptomatik olup olmadığına göre değişmektedir. Semptomatik hastalarda tüm risk gruplarında (düşük, orta ve yüksek derecede KAH riskli) radyonüklid görüntülemenin yapılması “uygun” görülürken; asemptomatik hastalarda ise orta ve yüksek derecede KAH riskine sahip hastalarda “uygun olabilir” şeklinde bildirilmiştir (65).

### Nükleer Kardiyolojide Gelecek

Günümüzde kullanılan miyokardiyal perfüzyon yöntemleri akut koroner sendrom için riskli hastaları taramada sınırlı duyarlılığa sahiptir. O nedenle KAH, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerden korunabilmek için, yeni kuşak görüntüleme teknikleri arasında sublinik koroner arter aterosklerozunu tespit edebilecek, paradigma değişikliğine yol açan bir perspektif yönelimi gerekmektedir. Erken dönemde endotelial disfonksiyon ve klinik bulgu vermeyen, ruptür riski taşıyan aterosklerotik plağı saptayabilecek yeni metot araştırmaları kardiyak stres testi için kritik

rol oynamaktadır. Kardiyomiyositlerin içine giren perfüzyon ajanlarından çok, aterosklerotik lezyonları hedef alan ya da moleküler belirteçlerle kompleks oluşturan RDF'lere ihtiyaç vardır. PET teknikleriyle metabolik değerlendirmenin BT ya da MR ile kombine edilmesi, gelecekte rüptüre yol açabilecek potansiyel plakların tanınması ya da öngörülmesini sağlaması yönünden önemlidir. Monosit kemotaktik proteinleri, köpük hücreleri, matriks metalloproteinazları, apoptoz moleküler belirteçlerin PET RDF'leri ile konjugasyonu ile kararsız aterosklerotik plakların potansiyel görüntülemesi araştırılmaktadır (66). Tıbbi tedavi sonrası endotelial disfonksiyon ve miyokardiyal iskeminin gösterilmesinde, kantitatif PET akım çalışmaları kullanılmaktadır. Preklinik KAH taramasına katkı sağlayacak ve tedavi kararına yön verecek PET bazlı koroner akım çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kardiyak sempatik innervasyon stabil KAH'yi öngörme ve engellemede yeni gelişen bir yöntemdir. Bu yöntem kardiyak fonksiyonda önemli bir yere sahiptir ve gelecekte sınıflama stratejisinde önemli bir role sahip olacağı beklenmektedir. Görüntülemeye kullanılan metaiyodobenzilguanidin (MIBG), norepinefrin analogu bir moleküldür. Norepinefrin kalbin sempatik innervasyonunda bulunan başlıca nörotransmitterdir

(67). Hem hayvan hem de insan modellerinde sempatik innervasyon anormalliklerinin ventriküler aritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69). Bu anormallik kalp yetmezliğinde önemli bir role sahip olup sol ventrikül fonksiyonlarında ve semptomlarında kötüleşme ile beraber stabil KAH'de artış ile ilişkili bulunmuştur (70). Miyokardiyal innervasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluk KAH'lı hastalarda sıktır. Miyokard infarktüsü sonrası, anormal iyot-123 (I-123) (MIBG) alanı (sempatik denervasyon göstergesi), sıklıkla son infarkt boyutunu aşar ve bu hastalar sonradan gelişecek aritmiler için risk taşırlar. I-123 MIBG çalışmaları, ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) adayı kalp yetmezlikli hastaları seçmede umut vericidir (71). Yapılan çalışmalar kalpteki MIBG akümüülasyonunun ani kalp ölüm riski ve prognozu hakkında bilgi verici olduğunu göstermektedir (72,73). Günümüzde PET teknolojisinin hızla gelişmesi ile kardiyak innervasyon ve otonom sinir sistemi görüntülemeye norepinefrin analogları [karbon-11 (C-11)-meta-hidroksiefedrin (HED)], karbon-11-epinefrin, C-11 CGP-12177 gibi beta reseptör bileşikleri ile PET, SPECT görüntülemenin yerine adaydır. Yapılan çalışmalarda en çok C-11 HED kullanılmıştır. Hayvan ve insan çalışmalarında MIBG ve C-11 HED karşılaştırıldığında bazı çalışmalar iki ajan arasında iyi derecede korelasyondan bahsederken (74), bazıları C-11 HED'nin MIBG'ye göre daha geniş defekt gösterdiğini saptamıştır (75). Bazı veriler ise aynı zamanda C-11 HED ile elde edilen görüntülerin daha iyi sinyal/gürültü oranına sahip olduğunu göstermektedir (76,77). Bu durum PET görüntülemenin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak C-11 HED'nin 20 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahip olması, kurum içi siklotron gerektirmesi nedeni ile kullanımını kısıtlamaktadır. Klinik pratikte, global veya bölgesel kardiyak sempatik denervasyon veya anormallik olması veya genişliğinin belirlenmesi ICD tedavisi uygunluğunu saptamada yol göstericidir. Henüz kılavuzlarda yerini almasa da, yeni veriler, geniş ve ağır sempatik innervasyon bozukluğu durumunda, normal veya normale yakın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda dahi, ICD tedavisine doğru, daha agresif yaklaşımı önermektedir (67).

KAH patofizyolojisinin moleküler ve hücresel düzeyde daha ileri düzeyde anlaşılması, kararsız plakların saptanmasının yanında, aterosklerozun daha erken dönemde tespiti radyonüklid görüntülemenin primer korumada yer almasını sağlayacaktır. Miyokardiyal perfüzyon PET için günümüzde kullanılan ajanların kısa yarı ömürleri nedeni ile kurum içi siklotron veya pahalı

jeneratörler gerektirmeleri yaygın kullanılmalarını engellemektedir. Bu nedenle rutin kullanılabilir ajanlara ihtiyaç vardır. F-18 PET görüntülemenin uzaysal rezolüsyon avantajını kullanarak F-18 işaretli p-fluorobenzil trifenil fosfomiyum katyon (F-18-FBnTP) ve F- BMS-747158-02 (2-tert-Butil-4-kloro-5-[4-(2-(F-18)fluoroetoksimetil)-benziloksi]-2H-piridazin-3-bir), flurpiridaz gibi miyokardiyal perfüzyon ajanları üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan sadece flurpiridaz klinik değerlendirme aşamasına gelmiştir (78). Flurpiridaz, bir mitokondriyal kompleks inhibitörü olup, hayvan modellerinde ve insanlarda KAH tanısında yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. Yüz kırk üç hastanın Tc-99m sestamibi SPECT ve F-18 flurpiridaz miyokardiyal perfüzyon görüntülerinin karşılaştırılması çalışmasında F-18 flurpiridaz görüntülerinde Tc-99m sestamibi görüntülerine göre mükemmel/çok iyi yorumlanma oranı bildirilmiştir (stres için sırası ile %99,2 ve 88,5, istirahat görüntüleri için %96,9 ve 66,4). Yorumlamada tanısal eminlik ele alındığında F-18 flurpiridaz, SPECT görüntülemeye üstün bulunmuştur (sırası ile %90,8 ve 70,9). Koroner anjiyografi uygulanmış 86 hastada,  $\geq$ %50 epikardiyal arter stenoz saptanmasında PET'in, SPECT görüntülemeye göre daha yüksek duyarlılığı (%78,8 ve %61,5) ve özgüllüğe (%76,5 ve %73,5) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu faz II çalışmada flurpiridaz PET'nin Tc-99m SPECT'e göre görüntü değerlendirme, tanısal eminlik ve KAH tanısı açısından daha yüksek ve güvenli bir yere sahip olduğu ispatlanmıştır (79). Subklinik ve klinik KAH tanısında flurpiridaz PET ile miyokardiyal perfüzyon ve MKA kantifikasyonu için yapılan ilk çalışmalar bu ajanın klinikte kullanımı konusunda ümit vericidir (79,80). Faz III klinik çalışmalar yapıldıkça ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı alındıktan sonra miyokardiyal perfüzyon ve akım kantifikasyonunda kullanımı ile flurpiridaz PET görüntülemenin KAH saptanmasında ve karakterizasyonundaki faydaları daha iyi araştırılabilecektir (81).

Hibrit SPECT/BT ve PET/BT görüntüleme çalışmaları, kombine görüntüleme yaklaşımını klinik uygulamalara kazandırmışken, BT yerine MR'nin kullanılması, özellikle uygulamada toplam iyonizan radyasyonun azaltılmasının yanında, daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlar. Ek olarak kardiyak morfoloji, ventriküler fonksiyon, miyokardiyal perfüzyon ve viabilite değerlendirmesinde multiparametrik incelemeye olanak verir. İyonizan radyasyonun ve iyotlu kontrastın olmaması hibrit PET/MR'ı PET/BT'den daha çekici kılmaktadır. Görüntüleme sürelerinin uzun ve cihazların pahalı olması günümüz için bu modalitenin yaygınlaşmasını sınırlayan en önemli

faktörlerdendir. PET/MR'nin günümüzde kanıtlanmış klinik değeri sınırlıdır. Potansiyel kardiyovasküler uygulamalarda KAH, miyokardiyal canlılık, ateroskleroz, noniskemik ve hipertrofik kardiyomiyopati, miyokarditler, vaskülitler, kardiyak sarkoidoz ve kardiyak tümör değerlendirmesi alanlarında çalışmalar sürmektedir. İki modalitenin farklı mekanizmalarla patolojiyi göstermesi nedeniyle birlikte kullanımları kardiyak hastalıkların tanı ve yönetiminde faydalı olabilecek ek bilgi sağlayabilmektedir. Gelecekte, hibrit kameralardaki teknolojik gelişmeler, yeni RDF'lerin kullanımı ve klinik uygulamalar kullanımını etkileyecek önemli faktörlerdir (3,82,83,84).

### Sonuç

Birçok kardiyak hastalığın özellikle de KAH'nin tam olarak değerlendirilmesi hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiyi gerektirir. Bu amaçla sık kullanılan görüntüleme modaliteleri, özellikle miyokardiyal fonksiyon ve koroner anatomi değerlendirmesinde çakışan verilerinin yanında, genelde birbirlerini tamamlayıcı rol oynarlar. Görüntüleme yöntemlerinin seçiminde, rutin klinikte, genelde refere eden hekimin tecrübesi, bilgisi ve alışkanlığı ana rol oynasa da, klinik senaryo da karar verici önemli bir etkidir. Anatomik bilgi en çok asemptomatik ya da düşük riskli hastalığın dışlanmasında yardımcı iken, fonksiyonel değerlendirme ise en çok semptomatik hastalarda yardımcıdır. Görüntüleme yönteminin seçiminde yöntemin tanı doğruluğunun yanında, güven, ulaşılabilirlik, kolaylık, maliyet ve maliyet etkinliği de önemli parametrelerdir.

Kardiyak SPECT ve PET görüntüleme KAH'da tanı, risk belirleme ve tedavi planlamada yüksek kanıt düzeyi ile önemli yere sahip yöntemlerdir. Anatomik ve fonksiyonel füzyon görüntülemenin sinerjistik etkisi modalitelerin ayrı ayrı kullanımından daha net ve doğru değerlendirmeyi sağlar. Radyofarmasötikler, görüntüleme metodlarındaki donanım ve yazılımdaki güncel gelişmeler, KAH'nin tanı ve yönetiminde, özellikle de günümüzde immatür olan primer koruyucu yaklaşım öngörülmesinde gelecekte daha fazla katkı sağlamayı vadetmektedir. En uygun ve doğru modalitenin seçimi için, esas olan bilgi ve tecrübenin yanında, uygun teknik donanım varlığı; kardiyolog, radyolog ve nükleer tıp uzmanlarının birlikte çalışmaya ve iletişim halinde olmaya ihtiyaçları vardır.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-2705.
2. Schindler TH, Zhang XL, Vincenti G, Mhiri L, Lerch R, Schelbert HR. Role of PET in the evaluation and understanding of coronary physiology. *J Nucl Cardiol* 2007;14:589-603.
3. Salata BM Singh P. Role of Cardiac PET in Clinical Practice. *Curr Treat Options Cardio Med* 2017;19:93.
4. Tragardh E, Tan SS, Bucarius J, et al. Systematic review of cost-effectiveness of myocardial perfusion scintigraphy in patients with ischaemic heart disease: A report from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine. Endorsed by the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:825-832.
5. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
7. Braunwald E BR. Braunwald's heart disease:a text book of cardiovascular medicine. 9th edition. Philadelphia: Saunders 2012. p. 1961.
8. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.
9. Garcia EV, Cooke CD, Van Train KF, et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 1990;66:23-31.
10. Watson DD, Smith WH. Sestamibi and the issue of tissue crosstalk. *J Nucl Med* 1990;31:1409-1411.
11. Thompson RC. Regadenoson stress in patients with asthma and COPD: a breath of fresh air. *J Nucl Cardiol* 2012;19:647-648.
12. Golzar Y, Doukky R. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:129-137.
13. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2011;18:847-857.
14. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 2007;116:1290-1305.
15. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254-263.
16. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2009;16:255-276.

17. Duvall WL, Sweeny JM, Croft LB, et al. Comparison of high efficiency CZT SPECT MPI to coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2011;18:595-604.
18. Lima RSL, Peclat TR, Souza ACAH, et al. Prognostic value of a faster, low-radiation myocardial perfusion SPECT protocol in a CZT camera. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:2049-2056.
19. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-2561.
20. Mangla A, Oliveros E, Williams KA Sr, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol* 2017;42:316-366.
21. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-185.
22. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62.
23. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1759-1792.
24. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-914.
25. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
26. Farzaneh-Far A, Borges-Neto S. Ischemic burden, treatment allocation, and outcomes in stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:746-753.
27. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol* 2006;13:768-778.
28. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2907.
29. Bestetti A, Cuko B, Decarli A, Galli A, Lombardi F. Additional value of systolic wall thickening in myocardial stunning evaluated by stress-rest gated perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2017.
30. Kang SH, Choi HI, Kim YH, et al. Impact of Follow-Up Ischemia on Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients with Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J* 2017;58:934-943.
31. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
32. Farzaneh-Far A, Philips HR, Shaw LK, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:715-724.
33. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013;22:399-411.
34. Travin MI, Heller GV, Johnson LL, et al. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2004;11:253-262.
35. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-1340.
36. Shaw LJ BD, Berman DS, Maron DJ, et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
37. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
38. 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.
39. deKemp RA, Yoshinaga K, Beanlands RS. Will 3-dimensional PET-CT enable the routine quantification of myocardial blood flow? *J Nucl Cardiol* 2007;14:380-397.
40. 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.
41. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076-1087.

42. Juneau D, Erthal F, Ohira H, et al. Clinical PET Myocardial Perfusion Imaging and Flow Quantification. *Cardiol Clin* 2016;34:69-85.
43. 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.
44. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical 82Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 2011;52:726-732.
45. 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.
46. 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.
47. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2008;15:444-451.
48. 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.
49. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:700-707.
50. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, et al. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997;38:742-748.
51. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
52. Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, et al. Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol* 2006;13:121-151.
53. Boga F, Canbaz Tosun F. Breast tissue attenuation in myocardial perfusion SPECT CT Imaging: Cardiac phantom study. *Eur J of Nucl Mol Imaging* 2016.
54. Huang JY, Huang CK, Yen RF, et al. Diagnostic Performance of Attenuation-Corrected Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1893-1898.
55. Dorbala S, Di Carli MF, Delbeke D, et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2013;54:1485-1507.
56. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:201-212.
57. Schindler TH, Magosaki N, Jeserich M, et al. Fusion imaging: combined visualization of 3D reconstructed coronary artery tree and 3D myocardial scintigraphic image in coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1999;15:357-368.
58. Javadi M, Mahesh M, McBride G, Voicu C, et al. Lowering radiation dose for integrated assessment of coronary morphology and physiology: first experience with step-and-shoot CT angiography in a rubidium 82 PET-CT protocol. *J Nucl Cardiol* 2008;15:783-790.
59. Kajander S, Ukkonen H, Sipila H, Teras M, Knuuti J. Low radiation dose imaging of myocardial perfusion and coronary angiography with a hybrid PET/CT scanner. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29:81-88.
60. Husmann L, Herzog BA, Gaemperli O, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography and evaluation of stress-only single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid imaging: comparison of prospective electrocardiogram-triggering vs. retrospective gating. *Eur Heart J* 2009;30:600-607.
61. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5:67-71.
62. Lebtahi NE, Stauffer JC, Delaloye AB. Left bundle branch block and coronary artery disease: accuracy of dipyridamole thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with exercise anteroseptal perfusion defects. *J Nucl Cardiol* 1997;4:266-273.
63. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
64. Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018;25:509-515.
65. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of

- Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:380-406.
66. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL, Narula J. Radionuclide imaging for the detection of inflammation in vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(Suppl 8):57-68.
  67. Juneau D, Erthal F, Chow BJ et al. The role of nuclear cardiac imaging in risk stratification of sudden cardiac death. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2016;23:1380-1398.
  68. Fallavollita JA, Canty JM, Jr. Dysinnervated but viable myocardium in ischemic heart disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2010;17:1107-1115.
  69. Sasano T, Abraham MR, Chang KC et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:2266-2275.
  70. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *European heart journal* 2001;22:1136-1143.
  71. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol* 2003;10:121-131.
  72. Kawai T, Yamada T, Tamaki S et al. Usefulness of cardiac meta-iodobenzylguanidine imaging to identify patients with chronic heart failure and left ventricular ejection fraction <35% at low risk for sudden cardiac death. *The American journal of cardiology* 2015;115:1549-1554.
  73. Minardo JD, Tuli MM, Mock BH et al. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 1988;78:1008-1019.
  74. Matsunari I, Aoki H, Nomura Y et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and carbon-11 hydroxyephedrine positron emission tomography compared in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation Cardiovascular imaging* 2010;3:595-603.
  75. Higuchi T, Fukushima K, Rischpler C et al. Stable delineation of the ischemic area by the PET perfusion tracer 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium after transient coronary occlusion. *Journal of nuclear medicine: official publication, J Nucl Med* 2011;52:965-969.
  76. Luisi AJ, Jr., Fallavollita JA, Suzuki G, Canty JM, Jr. Spatial inhomogeneity of sympathetic nerve function in hibernating myocardium. *Circulation* 2002;106:779-781.
  77. Luisi AJ, Jr., Suzuki G, Dekemp R et al. Regional 11C-hydroxyephedrine retention in hibernating myocardium: chronic inhomogeneity of sympathetic innervation in the absence of infarction. *Journal of nuclear medicine: official publication. J Nucl Med.* 2005;46:1368-74.
  78. Nekolla SG, Saraste A. Novel F-18-labeled PET myocardial perfusion tracers: bench to bedside. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:145-150.
  79. Packard RR, Huang SC, Dahlbom M, Czernin J, Maddahi J. Absolute quantitation of myocardial blood flow in human subjects with or without myocardial ischemia using dynamic flurpiridaz F 18 PET. *J Nucl Med* 2014;55:1438-1444.
  80. Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med* 2014;44:333-343.
  81. Schindler TH. Positron-emitting myocardial blood flow tracers and clinical potential. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:588-606.
  82. Robson PM, Dweck MR, Trivieri MG, et al. Coronary Artery PET/MR Imaging: Feasibility, Limitations, and Solutions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1103-1112.
  83. Fernandez-Friera L, Garcia Canamaque L, Solis J. Hybrid (18) F-FDG PET/MRI in Ischemic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:393.
  84. Bergquist PJ, Chung MS, Jones A, Ahlman MA, White CS, Jeudy J. Cardiac Applications of PET-MR. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:42.





# Miyokardiyal Canlılık ve Moleküler Görüntüleme

## Myocardial Viability and Molecular Imaging

Handan Tokmak

Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Günümüzde kardiyolojik tanı ve tedavi alanındaki önemli gelişmelere rağmen, kalp yetmezliği, tüm dünyada hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Non-invaziv görüntüleme teknikleri (ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, nükleer görüntüleme vs.), kalp yetmezliğinin altında yatan patofizyolojinin temelini oluşturan kardiyovasküler anatomi ve fonksiyon hakkında bilgi sağlar. Canlı miyokart; hücrel metabolik ve kasılma fonksiyonlarının devamlılığı ile tanımlanır. Koroner arter hastalığına bağlı gelişen sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun başlıca iki nedeni vardır. Birincisi; miyokart enfarktüsü sonrası miyositlerin ölmesi ve fibroz doku ile yer değiştirmesidir ve revaskülarizasyon yapılsa bile geriye dönüşü olmayan bir süreçtir. İkincisi; miyokartta kronik bir kasılma bozukluğu olmasına karşın miyositin canlılığı korunmuştur. Miyokardın canlılığının korunduğu ancak kasılma işlevinin bozulduğu duruma hibernasyon (miyokardın kış uykusu) adı verilmektedir. Hibernasyonda miyokardın canlılığı korunduğu için revaskülarizasyon işlemi sonrasında kasılma işlevi geri döner. Koroner revaskülarizasyon, miyokart canlılığı olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu, kalp yetmezliği semptomlarını ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle canlı miyokardın saptanması ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmenin öngörülmesi önemlidir. Bu amaçla kardiyak fonksiyonun farklı parametrelerini karakterize eden çoklu görüntüleme modaliteleri kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı miyokart canlılığının fizyolojik temelini yansıtmak, miyokart canlılığını karakterize eden görüntüleme testlerini tartışmak ve bu testlerin klinik uygulamada kullanımı ile ilgili güncel kullanımlarını özetlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyokart canlılığı, PET, SPECT, moleküler görüntüleme, hibernasyon, sersemleme, kardiyak manyetik rezonans, PET/BT, SPECT/BT

### Abstract

Despite significant advances in cardiological diagnosis and treatment, heart failure is still an important cause of mortality and morbidity throughout the world. Noninvasive imaging techniques (echocardiography, magnetic resonance imaging, nuclear imaging, etc.) provide information about the cardiovascular anatomy and function underlying the pathophysiology of heart failure. Viable myocardium is defined by the continuity of cellular metabolic and contractile functions. There are two main reasons for left ventricular systolic dysfunction due to coronary artery disease. The first one is the death of myocytes and the replacement of myocardial muscle tissue by fibrosis tissue after myocardial infarction; this is a process that is irreversible even if revascularization is performed. Secondly, despite the chronic contraction disorder in myocardium, the viability of myocytes is maintained. Myocardial hibernation is the condition in which the myocardium survives, but the function of contraction is impaired. As myocardial viability is preserved in hibernation, the contraction function returns after revascularization. Coronary revascularization can improve left ventricular function, heart failure symptoms, and cardiovascular outcomes in patients with myocardial viability. For this reason, it is important to determine the presence of viable myocardium and functional recovery after revascularization. A lot of imaging modalities are used to characterize the different parameters of cardiac function. This review is intended to reflect the physiological basis of the myocardial viability, to discuss imaging tests that characterize myocardial viability, and to summarize current status of use of these tests in clinical practice.

**Keywords:** Myocardial viability, PET, SPECT, molecular imaging, hibernation, stunning, cardiac MRI, PET/CT, SPECT/CT

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Handan Tokmak, Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 347 29 46 E-posta: handantokmak@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7662-4325

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Miyokardiyal hasar, en sık koroner arter hastalığı (KAH) durumunda çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar.

## Miyokardiyal Hasarın Progresif Etkileri ve Remodeling

Klinik kalp yetmezliği, pompa disfonksiyonuna ve/veya aritmilere sekonder olarak ortaya çıkabilir ve bu da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejiler ile paralel revaskülarizasyonu da içeren çok yönlü bir yaklaşımdan oluşur. Medikal tedavi; farmakolojik ajanlarla nörohormonal cevabı değiştirmeye odaklanırken, başta kardiyak re-senkronizasyon tedavisi olmak üzere farmakolojik olmayan yaklaşımlar, elektriksel senkronizasyonu sağlamayı amaçlar. Amaç, kardiyovasküler fonksiyonu optimize etmek, progresif remodelingi önlemek, kalp yetmezliğinin semptomlarını azaltmak ve sağkalımı uzatmaktır. Remodeling, miyokardiyal perfüzyon bozulması sonrası fibrozis, skar, inflamasyondan kaynaklanan, ventrikül kavite çapı, kütleli (hipertrofi / atrofi) ve geometrik (kalp duvarı kalınlığı ve şekli) değişiklikleri tanımlar.

Kardiyovasküler görüntüleme asıl hedef, yetersiz perfüze olan canlı miyokardı değerlendirmek ve koroner revaskülarizasyondan faydalanacak hasta seçimini optimize etmektir. Miyokardın canlılığı hücreli fonksiyonların devamlılığı ile tanımlanır (1). KAH sonucu gelişen sol ventrikül (SV) sistolik işlev bozukluğunun başlıca nedenleri miyokart enfarktüsü sonrası miyositlerin canlılığını kaybetmesi ve miyokart kasının fibroz doku ile yer değiştirmesidir. Bundan sonrası revaskülarizasyon yapılsa bile geriye dönüşü olmayan bir süreçtir. Miyokardın canlılığının korunduğu ancak kasılma işlevinin bozulduğu duruma hibernasyon (miyokardın kış uykusu) adı verilmektedir. Hibernasyonda miyokart canlılığı korunduğu için revaskülarizasyon işlemi sonrasında kasılma işlevi geri döner (2). Koroner revaskülarizasyon, miyokart canlılığı olan hastalarda SV fonksiyonunu, kalp yetmezliği semptomlarını ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirebilir (3,4,5). Miyokardiyal canlılık görüntüleme teknikleri, miyositlerin ve hücre içi yaşamsal süreçlerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sorgular (6).

Görüntüleme tercih edilen güncel modaliteler irdelendiğinde; Dobutamin stres ekokardiyografisi (DSE), bölgesel SV kontraktıl rezervini; tek foton emisyon

tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) miyokart perfüzyonunu, sarkolemi, mitokondriyal iç zar bütünlüğünü, hücre içi yağ asidini ve glikoz metabolizmasını inceler (7,8,9,10,11,12).

Gadoliniumun kullanıldığı kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile skar gelişmiş miyokardiyal hasarın transmural genişliği değerlendirilebilir (13).

## Hibernasyon

Revaskülarizasyon sonrası disfonksiyonel miyokartta fonksiyonel iyileşmenin tanımlanması, hibernasyon kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hibernasyon tanısı için Rahimtoola ve ark. kronik duvar hareket bozukluğu, kronik hipoperfüzyon ve reperfüzyon sonrası iyileşmenin saptanması şeklinde üç temel kriter tanımlamıştır (14).

Hibernasyon istirahat halinde kronik olarak miyokart kan akımının azaldığı, fonksiyonlarının gerilediği patolojik bir durumdur. Azalmış kronik kan akımına adaptasyon olduğu düşünülmektedir (15,16). Perfüzyonun azalması ile beraber hücrede metabolik aktivite sınırlı olarak devam eder ve nekroz oluşmaz, reperfüzyonu takiben kısmen veya tamamen geri döner.

Hiberne miyokartta, kontraktıl mekanizmanın bozulmasında, kronik hipoperfüzyonun şiddeti, miyokardiyal yapısal değişiklikler ve adrenoseptör yoğunluğundaki bölgesel değişikliklerin anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (17). İnsanlarda hiberne miyokardiyum ile ilgili çalışmalarda tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve nitrik oksidin artmasının, fibrozis ve kontraktıl rezerv kaybında rol oynayabileceğini göstermiştir (17,18). Hiberne miyokarttan alınan biyopsilerde, hem hücreli hem de hücre dışı yapıdaki değişiklikler, hücreli dediferansiyasyonun, artmış glikojen depoları ve sarkomer ve miyofibriller kaybı ile karakterize bir embriyonik fenotipin histolojik değişiklikleri, ekstraselüler fibroz ile birlikte gözlenmiştir. Hücre dışı değişikliklerinin şiddeti, hibernasyonun tersine çevrilebilirliğine bağlıdır ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme süresi ile doğrudan ilişkilidir (3,4,5).

Revaskülarizasyon sonrası hiberne miyokart alanlarında normal miyositlerin kontraksiyonlarının düzelmesi günler, haftalar ve hatta aylar alabilir. Fizyopatolojisinde; iskemi sırasında miyokardın yüksek enerjili fosfatlarının korunması, sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum tutulumunun ve miyofibrillerin kalsiyum hassasiyetinde azalmanın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (19). Hibernasyonun birlikte olduğu klinik

sendromlar stabil ve stabil olmayan anjina pektoris, akut miyokart infarktüsü (AMI) ve konjestif kalp yetersizliğidir. Tek tedavisi ise perfüzyonu azalmış dokuya gelen kan akımının düzeltilmesi, yani revaskülarizasyondur.

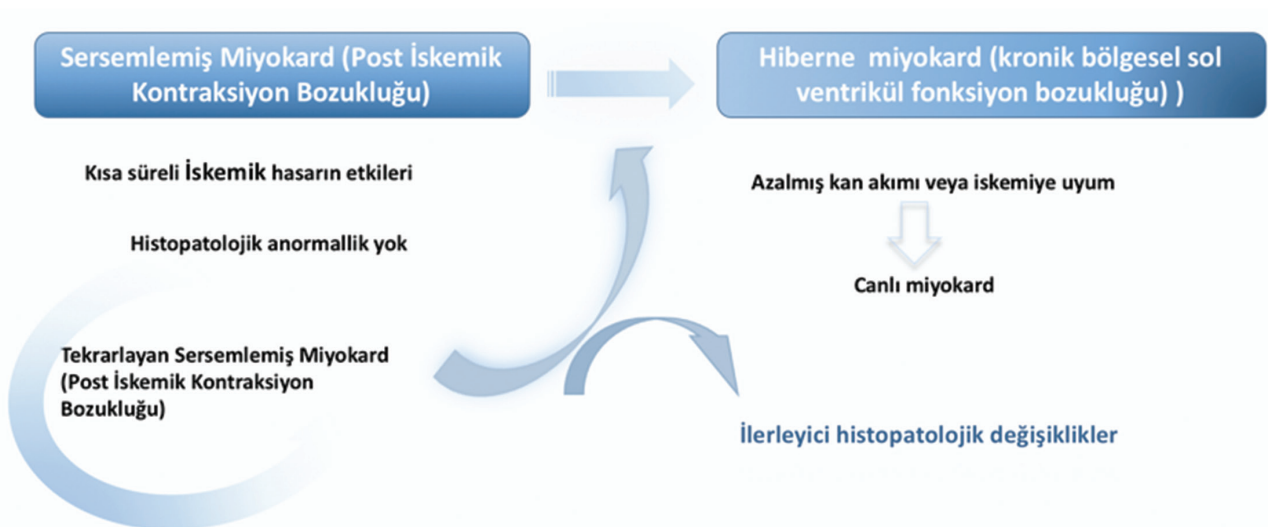
KAH tüm kalp yetmezliği olgularının %50-70'inde etkili faktördür (12).

### Stunning (Sersemleme)

Normal bir kalpte miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu maksimale yakındır ve sınırlı sayıda anaerobik rezerv vardır. Bu nedenle miyokardiyal kan akımında küçük bir azalmanın neden olduğu akut iskeminin miyokardın kontraktilesini azalttığı gösterilmiştir (20). Kan akımı normale dönmüş olmasına rağmen, saatler veya günler boyu devam edebilen, kas nekrozu olmaksızın sistolik-diastolik fonksiyon bozukluğu görülmesine **miyokart stunningi** denir (21,22). Ultrastrüktürel hasar işareti yoktur. Bu durum, kalp cerrahisi sonrası miyokart fonksiyonlarını önemli ölçüde deprese edebilir. Kardiyak fonksiyonun gecikmiş iyileşmesi kalbin mikrovasküler reperfüzyonunun tam olmaması ile ilişkilendirilir. Genel olarak stunning yeterli perfüzyon sağlanmadan önceki dönemde bir iskemik durum yaşanması ile ortaya çıkar (21). Bir perfüzyon/kasılma uyumsuzluğu, yani normal perfüzyona rağmen azalmış kontraktilesinin olması durumudur (23). Oksijen türevli serbest radikallerin ve kalsiyum aşırı yüklenmesinin de dahil olduğu çeşitli mekanizmaların sarkoplazmik retikulum disfonksiyonuna bağlı kontraksiyon bozulmasına dolayısı ile miyokardiyal

stunning's neden miyokardiyal stunning'e neden olduğu ileri sürülmüştür (24). Başlangıçta stunning'in oksijen tüketiminin azalmasına katkıda bulunarak nekroza karşı koruma sağladığı iddia edilmiş, ancak çalışmalar bu alanların yüksek oksijen tükettiğini göstermiştir (25). Hem sistolik kontraksiyon, hem de diastolik relaksasyon bozukluğu söz konusudur. Miyokardın kan akımının sağlanması ile doku nekrozu olmamasına rağmen bu kontraksiyon bozukluğu, günler ve bazen haftalarca devam edebilir. Tekrarlayan iskemik epizodlar olmaz ise fonksiyon spontan olarak düzelir ve tamamen normale döner (Şekil 1). Anormal enerji transdüksiyonu veya yüksek enerjili fosfatların tükenmesi de bu durumun nedeni olarak ortaya sunulmuştur, sersemlemiş miyokart inotropik ilaçlara cevap verebilmektedir ve bu da aktif transport üretmek için yeterli ATP varlığının bir işaretidir (21). Tıpkı nekroz gibi stunning de subendokardiyal tabakadan başlayıp dışarı doğru yayılma eğilimindedir (26).

Birçok klinik çalışmadan elde edilen verilere göre trombolitik tedavi uygulanan akut miyokart infarktüsü hastalarda reperfüzyondan bir süre sonra (7-10 gün içerisinde) SV'nin sistolik-diastolik fonksiyonlarında düzelmeye olmaktadır (27). Fonksiyon düzelmesinin gecikmesi perfüzyonun geç düzelmesine, reoklüzyon ve bazen de doku düzeyinde yeterli perfüzyon olmamasına bağlı olabilir. Çalışmalarda tekrarlayan vazospastik anjina ataklarından, perkütan transluminal anjiyoplastiden ve subaraknoidal kanamadan sonra da miyokardiyal stunning bildirilmiştir (27).



Şekil 1. Stunning - hibernasyon döngüsü

Tablo 1. Miyokart canlılığı değerlendirilmesinde kullanılan ajanlar

Radyofarmasötik	Fiziksel yarılanma	Üretim	Teknik	Tutulum mekanizması
T-201	72 saat	Siklotron	SPECT	K analoğu/Na <sup>+</sup> -K ATPaz pompası
Tc-99m MIBI	6 saat	Jeneratör	SPECT	Pasif difüzyon
Tc-99m tetrofosmin	6 saat	Jeneratör	SPECT	Lipofilik katyon/pasif difüzyon
F-18 FDG	110 dakika	Siklotron	PET	Metabolik tuzaklama
C-11 asetat	20	Siklotron	PET	Oksidatif mekanizma
O-15 H <sub>2</sub> O	2 dakika	Siklotron	PET	Serbest difüzyon
N-13 NH <sub>3</sub>	10 dakika	Siklotron	PET	Metabolik tuzaklama
Rb-82	75 saniye	Jeneratör	PET	Na <sup>+</sup> -K ATPaz pompası
F-18 flurpiridaz	110 dakika	Siklotron	PET	Metabolik tuzaklama

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

### Kronik İskemik Kardiyomiyopatide Miyokart Canlılığının Değerlendirilmesi

Revaskülarizasyondan önce canlı miyokardiyumun tanımlanması ve ölçümü, revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmenin öngörülmesi açısından önemlidir. İskemik kardiyomiyopati (İKM) hastaların yönetiminde doğru tedavi seçeneğine karar vermede, fonksiyonel ve anatomik değerlendirmeye olanak sağlayan farklı görüntüleme modaliteleri kullanılmaktadır (28).

Nükleer tıpta, miyokart canlılığının değerlendirilmesinde temel olarak radyoaktif maddenin hücre tarafından alınmasına dayanan, hücre zarının bütünlüğü ve metabolik aktivitesinin değerlendirildiği yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemleri kullanılır.

#### PET Görüntüleme Ajanları

Miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi amacıyla F-18 florodeoksiglukoz (FDG), C-11 asetat, F-18 flurpiridaz gibi metabolik ajanlar ve/veya N-13 amonyak, O-15 H<sub>2</sub>O, Rb-82 (rubidyum) gibi kan akımı ajanları kullanılabilir (Tablo 1).

#### F-18 FDG

Glikoz analoğu olan F-18 FDG rutinde de en çok kullanılan PET radyofarmasötikidir. PET görüntülemeye kan akımının azaldığı bölgelerde FDG tutulumunun korunması (uyumsuzluk alanları) miyokart canlılığı gösterir. Miyokart primer olarak yağ asitlerini ve laktatı metabolize ederek gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Normalde aerobik olan miyokart metabolizması iskemik koşullarda aerobikten anaerobiğe döner ve glikoz metabolizması öncelik kazanır. Canlı ancak disfonksiyone

iskemik miyokart bölgesinde perfüzyon azalmış iken metabolik olarak F-18 FDG tutulumu (kan akımı-metabolizma uyumsuzluğu) saptanır. Bununla birlikte hem kan akımında hem de F-18 FDG tutulumunda azalma olması skar dokusu olduğunu gösterir. Miyokardiyal F-18 FDG tutulumu serum glikoz, serbest yağ asiti ve insülin düzeyleri gibi bir çok faktörden etkilenir.

Birleştirilmiş analizde, FDG PET çalışmalarının ortalama duyarlılığı ve özgüllüğü %93 ve %58, ortalama pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) %71 ve %86 bulunmuştur (30).

#### Rb-82

Sr-82 (stronsiyum) jeneratörü ürünüdür. Yetmiş altı saniye yarı ömre sahip potasyum analoğudur. Tl-201 gibi miyokardiyumda Na<sup>+</sup>-K ATPaz pompası ile aktif transport ile tutulur. Hücresel tutulumu membran bütünlüğünü ve canlılığını gösterir.

#### N-13 NH<sub>3</sub> (Amonyak)

N-13 amonyakın miyokardiyal tutulumu doku canlılığını gösterir. Siklotron ürünü olup, 10 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahiptir.

#### C-11 Asetat

TCA siklüsüne giren asetat oksidatif metabolizmayı gösterir. Hücresel canlılığın devamı için oksidatif metabolizmanın korunmuş olması gerektiğinden asetatın klirens oranları hücresel canlılığın belirteci olarak kullanılabilir. Dinamik görüntüleme yapılma gereksinimi ve skarlı dokudan canlı dokuyu ayırt edebilmek için k-mono hesaplamasına ihtiyaç duyulması, siklotron

ürünü olması ve yarılanma ömrünün 20 dakika gibi göreceli olarak kısa olması dezavantajlarıdır.

### O-15 H<sub>2</sub>O (Oksijen)-Su

Siklotron ürünü olup, 2,2 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahiptir. Miyokardiyal tutulumu kan akımı ve metabolizmadan etkilenmez. Teoride miyokardiyal kan akımını ölçmede iyi bir ajan olmakla birlikte kan havuzu aktivitesinden çıkarılma gereksinimi ve kısa yarı ömrüne bağlı ölçümlerde oluşan heterojenite önemli dezavantajlarıdır.

### SPECT görüntüleme ajanları

Miyokart perfüzyon SPECT uygulamaları yüksek duyarlılıkları ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle PET çalışmalarına göre daha yaygın kullanılmaktadır. Tl-201 ve Tc-99m ile işaretli SPECT ajanlarıyla miyokardiyal canlılığı değerlendirmek mümkündür.

#### Tl-201

Potasyum analogu gibi davranan Tl-201 miyokardiyal kan akımına bağlı olarak ATP bağımlı Na<sup>+</sup>-K kanallarından aktif transport ile hücre içerisine alınır. Tl-201 tutulumu miyokardiyal perfüzyonu ve hücre canlılığı gösterir. Stresle indüklenen iskemi ile beraber canlılık değerlendirmesinde stres-redistribüsyon, stres-redistribüsyon-24. saat geç görüntüleme veya stres-redistribüsyon-reinjeksiyon protokolleri uygulanabilir.

#### Tc-99m Sestamibi ve Tc-99m Tetrafosmin

Tl-201 ile kıyaslandığında Tc-99m'nin gama enerjisi ile görüntü rezolüsyonu daha iyidir. Nitrogliserin verilerek yapılan Tc-99m işaretli ajanlar ile yapılan çalışmalarının canlılık değerlendirilmesinde etkili olabildiği gösterilmiştir.

Miyokart canlılığını değerlendirmede kullanılacak bir diğer metod GATED SPECT çalışmasıdır. Bu yöntem ile duvar hareketlerinin, duvar kalınlaşmalarının saptanabilmesi ve SV ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesiyle canlı miyokart dokusunun tayini mümkündür. GATED SPECT canlılık değerlendirmede testin spesifitesini arttırmaktadır.

Canlı miyokart dokusu, düşük doz dobutamin ekokardiyografi (DDDE) ile hiberne miyokardiyal segmentlerin, bazal ekokardiyografide hipokinetik veya akinetik iken düşük doz dobutamin infüzyonu ile kontraktilete göstermesi ile saptanır.

Birleştirilmiş bir analizde, DDDE'nin, revaskülarizasyon sonrası kasılma fonksiyonunu kestirmede %84'lük ortalama bir duyarlılığa ve %81'lik özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (28). Miyokart canlılığını değerlendirmek için kullanılan ajanlar hücre membranının bütünlüğünü saptar. Na/K Pompası kullanılarak hücre içine alınan Tl-201 ve Tc-99m-sestamibi ile korunmuş mitokondriyal fonksiyon (29) belirlenebilir, öncelikle bir perfüzyon ajanı olarak kabul edilmesine rağmen, canlı miyokardiyal da değerlendirmek için Tc-99m-sestamibi tutulumunun kantitatif analizi kullanılabilir ve nitrat enjeksiyonunun kullanımı ile birlikte doğruluk oranı artırılabilir (30,31). Tl-201 redistribüsyon analizi, revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmeyi öngörmeye %86 duyarlılık ve %59'luk bir özgüllük göstermiştir (32). Ortalama duyarlılık ve özgüllük, Tc-99m-sestamibi kullanılarak yapılan çalışmaların birleştirilmiş analizinde %81 ve %66'dır.

Çoklu teknikler kullanılarak miyokart canlılığı değerlendirilmesi:

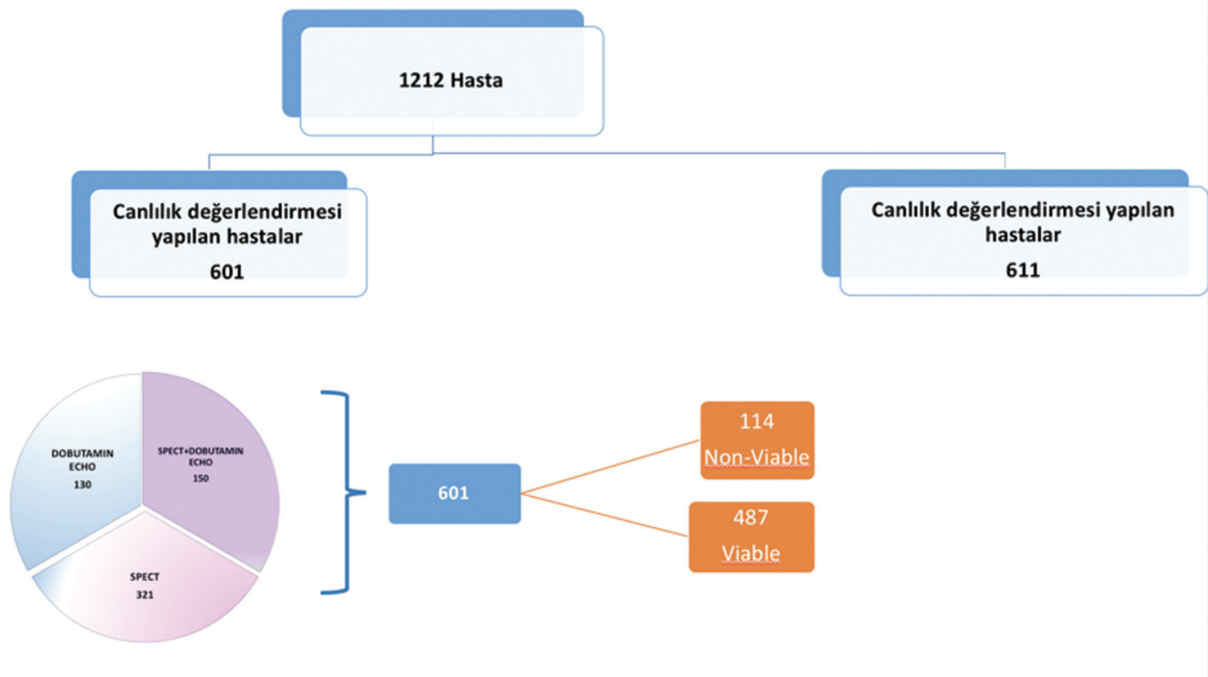
- Diastolik duvar kalınlığının (EDWT) ölçülmesi,
- Düşük doz dopamin infüzyonu kullanılarak miyokardiyal kontraktiletenin değerlendirilmesi ve
- Gadolinium bazlı kontrast ajanları kullanılarak gecikmiş artışın saptanmasıdır.

İKM'de belirgin depresyonlu SV fonksiyonunun, revaskülarizasyon ile tersine çevrilebileceği açıktır (2,33). Dahası, iskemik semptomları olan ve en şiddetli SV disfonksiyonu olan hastalar, cerrahi revaskülarizasyondan en fazla yarar görmektedir. Bu senaryoda, geç mortalitede bir iyileşmeye karşı yüksek bir periprocedural risk tartışılmalıdır (34).

Bu bulgular yakın zamanda İKM, SV disfonksiyonu (SVEF <%35) ve CAD koroner arter by-pass grefti (KABG) olan hastaların 10 yıllık takibinde doğrulanmıştır. Bu çalışmada, tek başına optimal medikal tedavi (OMT) alanlara göre, OMT'ye ek olarak KABG uygulanan hastalarda, 10 yılın üzerindeki herhangi bir nedenden ölüm oranı %8'lik bir mutlak farklılık ile anlamlı şekilde azalmıştır (35).

### Kontrastlı Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Gadoliniumun intakt hücre membranları ile dokulara nüfuz etmediği, ancak enfarktlı dokuda biriktiği ve dolayısıyla enfarktlı dokunun parlak görünmesini sağladığı önermesine dayanır. Üstün uzaysal çözünürlüğe bağlı olarak kontrastlı kardiyak manyetik rezonans (KKMR) görüntüleme, skar dokusunun genişliğini ve derinliğini



**Şekil 2.** İskemik kalp yetersizliğinde cerrahi tedavi alt grup çalışması (sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda koroner arter by-pass cerrahisi çalışması)

saptayabilir. SV duvarında kontrast artışının %50'den az olmasının, tanımlanan SV segmentinin revaskülarizasyon sonrası yeniden fonksiyon gösterebileceği yönünde referans değer olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (36).

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme kullanan 11 çalışmanın 2012 yılında yayınlanan meta-analizinde, revaskülarizasyon sonrası kontraktilitenin fonksiyonel iyileşmesini tahmin etmede ortalama duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %51, PPV ise %69 ve NPV'nin %90 olarak rapor edilmiştir (13).

Aynı meta-analizde, dobutamin infüzyonu kullanılarak dobutamin stres KMR'si ile yapılan dokuz çalışmada, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %81 ve %91 iken, PPV ve NPV sırasıyla %93 ve %75 idi. KMR üzerinde <5,5-6 mm EDWT, muhtemelen skar bölgelerini temsil eden revaskülarizasyondan yararlanmayacak miyokart alanlarını tanımlamak için kullanılabilir. EDWT kullanan dört çalışmanın bir meta-analizinde, ortalama ağırlıklı duyarlılık ve özgüllük %96 ve %38 iken, PPV ve NPV sırasıyla %71 ve %85 olarak rapor edildi (13). 2003 ve 2006'da Wagner ve ark., subendokardiyal infarktleri saptamak için hem KMR hem SPECT uyguladıkları bilinen veya şüphelenilen KAH olan 92 hastanın analizini

yayınladılar. Transmural miyokart infarktüsü (Mİ) her iki modalitede %100 gösterilirken subendokardiyal 1 cm altındaki Mİ olgularında SPECT'in hastalarda uzaysal rezolüsyonundaki kısıtlılığından dolayı duyarlılığının KMR'ye göre oldukça düşük olduğunu rapor ettiler (37). Rischpler ve ark. AMİ sonrasında miyokart canlılığının değerlendirilmesi amacıyla, 20 hastayı AMİ'den 5-7 gün sonra ve 6. ayda FDG PET ve KKMR ile değerlendirdiler (38). Fonksiyon ve canlılık açısından değerlendirilen hastalarda daha önce fonksiyon bozukluğu bulunan alanlarda duvar hareket skorunda en az 1 puanlık düzelleme progress olarak değerlendirildi. Fonksiyonel iyileşme canlı segmentlerde çok daha yüksekti. KMR üzerindeki canlı segmentlerin %65'i ve PET ile canlı olduğu bildirilen segmentlerin %78'i fonksiyonel iyileşmeyi gösterdi.

İKM'de revaskülarizasyonun canlı doku ile ilişkisini değerlendiren pek çok gözlemsel çalışmada canlı dokunun saptandığı hastalarda revaskülarizasyon sonrası daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Miyokart canlılığının değerlendirildiği 1999 öncesi 24 çalışmanın meta-analizinde miyokardiyal canlılık varlığında revaskülarizasyonun, salt medikal tedaviye oranla mortalitede %79,6 azalma (%3,2'ye karşı %16) ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (39).

1998 ve 2006 yılları arasında yayımlanan 14 randomize olmayan çalışmanın meta-analizi, canlı miyokardı olan iskemik SV disfonksiyonlu hastalarda revaskülarizasyonun medikal tedaviye kıyasla (sırasıyla %3,64, %10,64) yıllık mortalitede anlamlı azalma sağladığını göstermiştir (40). Bu meta-analiz, ayrıca belirgin miyokardiyal canlılığın yokluğunda revaskülarizasyonun herhangi bir faydasının olmadığını göstermiştir. Miyokardiyal canlılığın gösterildiği ve revaskülarizasyon yapılmayıp medikal tedavi uygulanan hastalarda daha yüksek mortalite rapor etmiştir. Daha önce yayınlanan 32 çalışmanın 2015 yılında yayınlanan yakın tarihli bir meta-analizi, miyokart canlılığı olan hastaların, medikal tedaviye kıyasla revaskülarizasyonla mortalitede anlamlı bir azalmaya sahip olduğunu göstermiştir [ortalamaya göre sırasıyla %7,3,4'e karşılık %27,4, risk oranı (RR): 0,31, %95 güven aralığı (CI): 0,25-0,39]. Yirmi sekiz ayın sonunda (41) aynı çalışmada, canlılığı olmayan hastalarda revaskülarizasyon medikal tedaviye kıyasla mortalitede anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (RR: 0,92, %95 CI: 0,78-1,09). Bununla birlikte, randomize olmayan ve hasta seçimi ile ilgili soru işaretlerinin olduğu bu çalışmaların revaskülarizasyon öncesi gerekli medikal tedavi uygulamaları ile ilgili de birçok eksiklik vardı.

İskemik kalp yetersizliğinde cerrahi tedavi (STICH) çalışmasının miyokardiyal canlılık alt çalışması olan, iskemik SV disfonksiyonunda miyokart canlılığı ve sağkalım çalışması, 22 ülkeden 99 kliniğin katıldığı,

bugüne kadar yapılan en iyi randomize çalışma olup, SV işlev bozukluğu olan hastalarda medikal tedavi + cerrahi revaskülarizasyonun etkinliğini, medikal tedavi ile karşılaştırmaktadır. (42,43).

KAH olan ve SV ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) <%35 olan iskemik kalp yetmezliğinde 1212 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 2). İki grup arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerin primer sonlanım noktasında anlamlı bir fark yoktu. STICH çalışmasına alınan 1212 hastanın 601'inde canlılık araştırılmıştır. Canlılık araştırmasında SPECT ve DSE kullanılmıştır. Canlılık araştırması yapılan hastaların 298'ine medikal tedavinin yanı sıra cerrahi revaskülarizasyon yapılmış, diğer 303 hastaya ise yalnızca medikal tedavi verilmiştir. Beş yıllık izlem sonunda canlı miyokart varlığı gösterilen hastaların %37'si ve canlı miyokart varlığı gösterilemeyen hastaların %51'i ölmüştür. Ancak hastaların bazal özellikleri dikkate alındığında bu sonucun istatistiksel anlamlılık taşımadığı değerlendirilmiştir. İlk prospektif randomize çalışma olan STICH çalışmasının sonuçları, KABG'nin iskemik SV disfonksiyonunda agresif medikal tedaviye belirgin üstünlüğünün olmadığını gösterilmesi ile daha önceki gözlemsel çalışmalardan farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Çalışmanın prospektif randomize doğası, retrospektif gözlem çalışmalarında muhtemelen mevcut olan seçim yanlılığını ortadan kaldırmıştır ancak; SPECT ve DSE arasındaki canlılığın tanımlanmasında kullanılan farklı eşikler, canlılık ve tedavi kolları arasında anlamlılığın değerlendirilmesini sınırlamıştır. Dahası, STICH canlılık

**Tablo 2. Miyokart fonksiyonlarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri**

Görüntüleme	Hasta sayısı	Sensitivite	Spesitivite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Ventrikül fonksiyonun değerlendirilmesi
DSE	1421	80	78	75	83	Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının kalitatif/kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar. Düşük doz dobutamin ile kontraktıl rezerv değerlendirilir
Tc-99m ile	721	83	65	74	76	Sol ventrikül fonksiyonlarının yüksek doğrulukta kantitatif değerlendirilmesini sağlar
TI-201	119	87	54	67	79	
FDG-PET	598	93	58	85	77	
KMR						Sağ ve sol ventrikülün volümetrik değerlendirilmesinde referans yöntemdir Düşük doz dobutamin ile kontraktıl rezervi değerlendirilir
EDWT	100	95	41	56	92	
DSKMR	272	81	91	93	75	
LGE-MR	178	84	63	72	78	
KBT	316	88	80	82	86	Ventriküler volümün kantitatif değerlendirilmesi

FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, KMR: Kardiyak manyetik rezonans, DSE: Dobutamin stres ekokardiyografisi, DSKMR: Dobutamin stres kardiyak manyetik rezonans

çalışmasında canlılık testlerinin kullanımı randomize edilmemiştir (45).

2011 yılında yayınlanan bir alt grup incelemesinde, canlılık araştırılmasının revaskülarizasyondan yararlanacak hastaları saptamadaki etkinliği değerlendirilmiştir. Cerrahi revaskülarizasyon yapılacak hastalarda tek başına canlılığın, karar verdirici olmaması gerektiği vurgulanmıştır.

Başka bir prospektif randomize çalışmada, (HEART) SV EF <%35 olan 800 KY hastasının değerlendirilmesi hedeflendi. Sadece 138'inin değerlendirilmesinden sonra mali nedenler ve hasta sayısı yetersizliği sonucu çalışma erken sonlandırıldı (46). Hastaların %13'ü düşük SVEF'li olup bir kol tek başına medikal tedavi diğer kol invaziv strateji olacak şekilde, görüntüleme olarak DSE kullanılarak randomize edilmiştir. Ortalama 59 aylık takipten sonra, konservatif strateji uygulananlarda 25 (%37), invaziv stratejiye atanarlarda ise 26 (%38) ölüm bildirildi. Her ne kadar HEART iki grup arasında mortalitede bir farklılık göstermese de, HEART'nin erken sonlandırılması nedeni ile belirlenen hasta sayısına ulaşamamış olması ve invaziv stratejinin randomize edilen 69 hastanın 45'ine uygulanmış olması (hastaların yaklaşık %30'u) gibi önemli sınırlılıkları vardır.

PARR-2 (The PET and Recovery Following Revascularization-2) kalp yetersizliği olan ve cerrahi revaskülarizasyon planlanan EF'si >%35 olan 428 kalp yetmezliği hastası çalışmaya alındı. F-18 FDG PET kullanılarak ağır SV disfonksiyonu ve şüpheli koroner hastalığı olan hastaların tedavisi için PET rehberli strateji değerlendirildi (47). Hastalar FDG PET veya standart yöntemler ile değerlendirilerek belirlenen tedaviye randomize edildi.

Ölüm, Mİ ve 1 yıllık kardiyolojik nedenle hastaneye yatış ile ilgili bileşik sonuçlar, PET kolunda standart kolla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı değildi (%36'ya karşılık %36). Hastaların tamamı değerlendirildiğinde, 1 yıllık izlem sonunda PET ile canlı doku bakılmasının istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme yapmadığı görülse de, çalışma sırasında hastaların yaklaşık %25'inde PET bulgularının çalışmacılar tarafından dikkate alınmadığı görülmüştür. Bu hastaların dışlandığı yeni bir inceleme yapıldığında PET ile canlı miyokart araştırılmasının ve revaskülarizasyon kararının bu sonuca göre alınmasının, istatistiksel olarak saptanabilen belirgin yarar sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen bir başka bulgu ise revaskülarizasyondan elde edilen faydanın ancak SV'de %7'den daha fazla canlılık varsa gerçekleşebildiğidir (48).

Akut miyokardiyal enfarktüsü sonrası enfarktüs alanında kanıtlanmış canlılığı olan hastalarda anjiyoplasti

kararının bu sonuç rehberliğinde alındığında uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirildiği (VIAMI) çalışmada enfarktla ilişkili koroner artere erken dönemde yapılan anjiyoplastisinin uzun vadede yararı gösterilmiştir (49).

İskemik kalp yetmezliğinde kardiyak görüntüleme (AIMI-HF), şu anda SVEF <%45 ve şüpheli veya bilinen KAH olan hastaları kayıt eden prospektif randomize bir çalışmadır (50,51). Hastalar, iskemi ve/veya canlılık değerlendirmesinde standart SPECT (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi), veya pozitron emisyon tomografi (PET)/kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (KMR) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinden birine randomize edildi. Ayrıca randomize edilememiş, ancak görüntüleme yöntemlerinden birinin (standart ve/veya ileri) uygulandığı çalışma protokolüne uygun hastalara ait veriler değerlendirildi. Bu çalışmanın temel amacı, standart ve/veya ileri görüntüleme stratejilerinin kardiyak ölüm, Mİ, resüsitasyonlu kardiyak arrest ve kardiyak rehospitalizasyon gibi klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Son olarak, Cardiac FDG PET Registry (CADRE), PET kayıt sistemi, FDG PET miyokart canlılığı değerlendirmesinin şiddetli SV sistolik disfonksiyonu (SVEF <%35) olan hastaların yönetiminde etkisini araştıran büyük, çok merkezli bir çalışmadır (52). Prospektif randomize çalışmalar, canlı miyokardiyum varlığı ile revaskülarizasyon sonrası klinik sonuçlar arasındaki anlamlı etkileşimi ortaya koymamıştır. Devam eden klinik çalışmalardan elde edilen verilere erişilinceye kadar, İKM'li hastaların yönetiminde karar vermek için diğer klinik faktörlerle birlikte canlı miyokardiyumun varlığı veya yokluğu göz önünde bulundurulmalıdır.

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Cerrahi Derneği miyokardiyal revaskülarizasyonla ilgili kılavuzunda çoklu damar hastalığı olan ya da revaskülarizasyon düşünülen hastalarda, iskemi ve doku canlılığı değerlendirmesi için stres testi veya görüntülemesi (örneğin; stres miyokart perfüzyon sintigrafisi, stres ekokardiyografi, PET veya MRG) gerekliliği sınıf 1 ve kanıt düzeyi A olarak belirtilmiştir (53).

İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri, miyokardiyal dokunun değerlendirilmesinde iskemi ile enfarkt arasında geniş bir spektrumda değişen miyokardın hasar durumuna, fonksiyonel iyileşme potansiyeline derin bir bakış açısı sağlayabilir. Duyarlılık, özgüllük, maliyet ve ulaşılabilirlik açısından farklılıklar gösteren (Tablo 2) miyokardiyal canlılık testleri prognostik



bir belirteç olarak hizmet edebilir ve revaskülarizasyon yanıtını öngörmede yardımcı olabilir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Anavekar NS, Chareonthaitawee P, Narula J, Gersh BJ. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: is the assessment of viability still viable? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2874-2887.
2. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
3. Lim SP, Mc Ardle BA, Beanlands RS, Hessian RC. Myocardial viability: it is still alive. *Semin Nucl Med* 2014;44:358-374.
4. Frangogiannis NG. The pathological basis of myocardial hibernation. *Histol Histopathol* 2003;18:647-655.
5. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation* 2001;104(12 Suppl):314-318.
6. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1187-1226.
7. Abraham A, Nichol G, Williams KA, et al. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med* 2010;51:567-574.
8. Dilsizian V. 18F-FDG uptake as a surrogate marker for antecedent ischemia. *J Nucl Med* 2008;49:1909-1911.
9. Schelbert HR. PET contributions to understanding normal and abnormal cardiac perfusion and metabolism. *Ann Biomed Eng* 2000;28:922-929.
10. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.
11. Taegtmeier H, Young ME, Lopaschuk GD, et al. Assessing cardiac metabolism: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2016;118:1659-1701.
12. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-659.
13. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:494-508.
14. Rahimtoola SH, Griffith GC. The hibernating myocardium *Am Heart J* 1989;117:211-221.
15. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Panza JA. Is viability imaging still relevant in 2012? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:550-558.
16. Dispersyn GD, Borgers M, Flameng W. Apoptosis in chronic hibernating myocardium: sleeping to death? *Cardiovasc Res* 2000;45:696-703.
17. Kalra DK, Zhu X, Ramchandani MK, et al. Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in humans. *Circulation* 2002;105:1537-1540.
18. Elsässer A, Decker E, Kostin S, et al. A self-perpetuating vicious cycle of tissue damage in human hibernating myocardium. *Mol Cell Biochem* 2000;213:17-28.
19. Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) exchange inhibitors for cardioprotective therapy: Progress, problems and prospects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:747-753
20. Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980;47:201-207.
21. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1047-1055.
22. Braunwald E. The stunned myocardium: newer insights into mechanisms and clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:310-311.
23. Heusch G. The regional myocardial flow-function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization. 1980. *Circ Res* 2013;1980;112:1535-1537.
24. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-738.
25. Bavaria JE, Furukawa S, Kreiner G, et al. Myocardial oxygen utilization after reversible global ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:210-220
26. Bolli R, Patel BS, Hartley CJ, Thornby JI, Jeroudi MO, Roberts R. Nonuniform transmural recovery of contractile function in stunned myocardium. *Am J Physiol* 1989;257:375-385.
27. 27 B. Birnbaum Y, Kloner RA. Clinical aspects of myocardial stunning: *Coron Artery Dis* 1995;6:606-12.
28. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:147-186.
29. Allman KC. Noninvasive assessment myocardial viability: current status and future directions. *J Nucl Cardiol* 2013;20:618-637.
30. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-2561.
31. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating

- myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:384-391.
32. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-1460.
  33. Chatterjee K, Swan HJ, Parmley WW, Sustaita H, Marcus H, Matloff J. Depression of left ventricular function due to acute myocardial ischemia and its reversal after aortocoronary saphenous-vein bypass. *N Engl J Med* 1972;286:1117-1122.
  34. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-795.
  35. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
  36. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-1453.
  37. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-379.
  38. Rischpler C, Langwieser N, Souvatzoglou M, et al. PET/MRI early after myocardial infarction: evaluation of viability with late gadolinium enhancement transmural vs. 18F-FDG uptake. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:661-669.
  39. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
  40. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;117:103-114.
  41. Orlandini A, Castellana N, Pascual A, et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: a meta-analysis of non-randomized and randomized studies. *Int J Cardiol* 2015;182:494-499.
  42. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-1625.
  43. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
  44. Bonow RO, Castelvécchio S, Panza JA, et al. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1121-1129.
  45. 45 25. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Panza JA. Is viability imaging still relevant in 2012? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:550-558.
  46. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227-233.
  47. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.
  48. Shukla T, Ardle BAM, Nichol G, et al. Long term follow up of outcomes with f-18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease: 5-year follow-up of the PARR-2 randomized controlled trial. *Can J Cardiol* 2014;30(Suppl):266.
  49. van Loon RB, Veen G, Baur LH, Twisk JW, van Rossum AC. Long-term follow-up of the viability guided angioplasty after acute myocardial infarction (VIAMI) trial. *Int J Cardiol* 2015;186:111-116.
  50. Perera D. Study of Efficacy and Safety of Percutaneous Coronary Intervention to Improve Survival in Heart Failure (REVIVEDBICIS2). 2013.
  51. O'Meara E, Mielniczuk LM, Wells GA, et al. Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure (AIMI-HF) IMAGE HF Project I-A: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:218.
  52. Rob Beanlands RSB. Cardiac FDG PET Viability Registry (CADRE). 2008.
  53. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.



# Kalp Yetmezliği ve Aritmilerde Nükleer Kardiyoloji

## Nuclear Cardiology in Heart Failure and Arrhythmias

📧 Seyhan Karaçavuş<sup>1</sup>, 📧 Gülay Durmuş Altun<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

### Öz

Kardiyovasküler alandaki araştırmalar, radyonüklid ajanlarla görüntüleme modalitelerindeki gelişmelerin de bir sonucu olarak kalbin fonksiyonel ve elektrofizyolojik çalışmasını düzenleyen otonom sinir sistemi üzerine odaklanmıştır. Kardiyak nöronal fonksiyon bozukluğu konjestif kalp yetmezliği, iskemi, aritmi ve kardiyomiopati gibi çeşitli kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Radyonüklid görüntülemeye dayalı kalbin nöronal fonksiyonunun *in vivo* olarak gösterilmesinin benzersiz bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda kalbin sempatik innervasyonunun değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, tek foton emisyon tomografi ve pozitron emisyon tomografi görüntüleme ajanlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Nükleer kardiyak görüntüleme, I-123 meta-iyodobenzilguanidin ve C-11 meta-hydroxyephedrine gibi spesifik ajanların kullanımıyla kalbin adrenerjik innervasyonunun noninvaziv olarak değerlendirilmesi imkanını vermiştir. Bu görüntüleme modalitelerinin, aynı seansta bölgesel olarak hem perfüzyon hem innervasyon değerlendirilmesi yapılmasına, ayrıca miyokardiyal skar dokusunun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile denerve fakat canlı bölgelerin (perfüzyon/innervasyon uyumsuzluğu) mevcudiyeti hakkında bilgi edinilmesine imkan sağladığı gösterilmiştir. Klinik pratikte sempatik innervasyon görüntüleme, kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz tayini, ventriküler aritmi ve ani ölüm gelişme riskinin öngörülmesi ile kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp yetmezliği, aritmi, SPECT, PET

### Abstract

As a result of improvement in radionuclide imaging modalities, the modulation of functional and electrophysiological characteristics of the heart by the autonomic nervous system has been the focus of cardiovascular research. Cardiac neuronal functional disorders are associated with various cardiac diseases, including congestive heart failure, ischemia, arrhythmia, and some types of cardiomyopathy. *In vivo* characterization of neuronal function in the myocardium based on radionuclide imaging is thought as a unique method. In recent decades, trials canalized toward assessing sympathetic innervation of the heart led to advances of radiotracers for single-photon emission computed tomography and positron emission tomography imaging. Nuclear cardiac imaging has allowed physicians the opportunity to assess non-invasively myocardial adrenergic innervation, via highly specific tracers such as I-123 metaiodobenzylguanidine and C-11 meta-hydroxyephedrine. In particular, SPECT imaging has been shown to allow the combined evaluation of regional myocardial perfusion and adrenergic innervation in the same imaging session, making possible the localization and quantitation of myocardial scar and the evaluation of the presence and spreading of denervated, though viable myocardium (i.e. innervation/perfusion mismatch). In clinical practice, sympathetic innervation imaging has been used in assessing prognosis, risk of ventricular arrhythmias and sudden death, and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure.

**Keywords:** Heart failure, arrhythmia, SPECT, PET

### Giriş

Kalp yetmezliği (KY) oldukça yaygın bir hastalıktır ve hasta sayısı giderek artış göstermektedir. İstatistiklere göre dünyada yaklaşık 26 milyon KY olgusu

bulunmaktadır. Kıyaslama için bakacak olursak kanser olguları için bu sayı yaklaşık 32 milyondur (1). Ayrıca onkolojik tedavilerin gelişmesi, hasta sağkalımına katkı sağlarken, kemoterapi, torasik radyoterapi ve hedefe

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

**E-posta:** seyhan.karacavus@sbu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0651-6441

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yönelik tedavilerin neden olduğu kardiyak yan etkiler KY olgularının sayısını arttırmaktadır (2,3,4). Framingham çalışmasında KY prevalansı 50-59 yaş aralığında erkek ve kadınlarda %0,8 iken, 80-89 yaş aralığında erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %7,9'a yükselmektedir. Yaşam boyu KY gelişme olasılığı %20 civarındadır (5). KY normal veya artmış dolmuş basınçlarına rağmen, kalbin dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan yapısal ve işlevsel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu disfonksiyonel durumun ventriküler aritmi gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) KY kılavuzunda ejeksiyon fraksiyonuna göre KY hastaları üç gruba ayrılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY olarak olarak isimlendirilmeye devam ederken, %40-49 arası grup sınırdadır (mid-range) ejeksiyon fraksiyonlu KY olarak sınıflandırılmıştır (6). Ayrıca farklı kaynaklarda KY akut/kronik KY, sağ/sol KY, sitolik/diyastolik KY vb. şeklinde sınıflandırılarak ele alınmaktadır. KY fonksiyonel bir hastalıktır. KY'ye bağlı olarak oluşan mortalite ve morbidite de bu fonksiyonun ne kadar bozulduğuna bağlıdır. Kardiyak transplantasyon veya mekanik sol ventrikül desteği gibi ileri tekniklerin uygulanmadığı durumlarda KY'ye bağlı 5 yıllık mortalite %50'ye kadar yükselmektedir (7).

ESC'nin 2014'te çıkardığı ve nükleer kardiyolojinin bugün ve gelecekteki durumuna dair hazırlanan uzlaşma raporunun son bölümü olarak "KY görüntüleme ihtiyaçları nelerdir?" sorusuna cevap aranmıştır. Bu rapora göre KY'nin her aşamasında görüntüleme çalışmaları dikkate alınmalıdır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) modaliteleri kullanılarak, altta yatan iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal fonksiyon ve doku canlılığının gösterilmesi ile sempatik innervasyonun değerlendirilmesi hasta yönetimini kolaylaştırmaktadır (8). Bu yazıda yazarların bakış açısı ise KY ve aritmi gelişiminde temelde yatan patofizyolojiyi ve nükleer tıpta kullanılan tanıya yönelik uygulamaların seçimini anlamayı kolaylaştıracağı düşünülen bir akış oluşturmaktır.

### **Kalp Yetmezliğinde Nükleer Kardiyoloji**

KY birden fazla nedeni olan bir klinik sendromdur. KY'nin değerlendirilmesi genellikle doğru kalp görüntülemesine dayanır. Fizyopatolojik olarak bildiğimiz KY oluşturan etiyopatolojik durum kalıcı veya hedefe yönelik onkolojik tedavilerde olduğu gibi ilaç etkisine

bağlı ve geri dönüşümlü olabilir veya KY oluşturan durum miyokard infarktüsü sonrasında olduğu gibi doku kaybına sekonder veya kontraktıl fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak meydana gelebilir (1). Etiyoloji ne olursa olsun KY'de görüntüleme yöntemleri tanı ve tekrarlayan ölçümler şeklinde takipte kullanılmaktadır. Bu nedenle de kullanılan yöntemin tekrarlanan ölçümler için güvenilirliği önemlidir.

Kardiyak fonksiyonların belirlenmesinde ekokardiyografi (EKO), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve radyonüklid görüntüleme benzer şekilde iyi performans göstermektedir. Nükleer tıp tarafından kullanılan diğer moleküler görüntülemeler ise kasın iskemisini, apoptozu ve nekrozu belirlemeyi hedeflemiştir. İndüklenebilir miyokard iskemisi miyokard perfüzyon görüntüleme ile değerlendirilirken, eşlik eden koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyeti bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilmektedir. Miyokardiyal yapılarda meydana gelen değişiklikler interstisyel ödem ve miyokardiyal fibroz varlığını MR görüntülemeyle değerlendirmek mümkündür (9). Tüm görüntüleme teknikleri ile hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri belirlenebilir, ancak EKO'nun çok yönlülüğü hacim, diyastolik fonksiyon, sağ ventrikül fonksiyonu, hemodinamik ve kapak yetersizliğinde ön plana çıkmasını sağlar (10).

KY oluşturan etiyopatolojik durum geri dönüşümlü bir durum ise tanısal yöntemin ölçüm yeteneğinin doğruluğu, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği son derece önemlidir. KY olgularında sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını belirlemede EKO en sık kullanılan yöntemdir (10). Kolay ulaşılabilir, ucuz olması, radyasyon içermemesi ve hastanın sürecini yürüten hekim tarafından uygulanması bu durumu açıklar niteliktedir. Ancak EKO bazlı ölçümlerin uygulayıcıya bağlı olarak değişkenliği, takip sürecinde güvenirliliği ve doğruluğu azaltmaktadır. KY tanı ve tedavi planlamasında kritik noktalara ulaşıldığında sadece EKO kullanılmasının yeterli olmadığı bir gerçektir. Kritik aşamalar her zaman "altın standart" yöntemlerin kullanımını gerektirir.

KY olgularında kontraktıl fonksiyonların kaybı akut, kronik veya ilaç etkisine bağlı olarak meydana gelebilir ve beraberinde miyokard dokusunun kaybına sebep olan KAH'nin farklı formları ile birliktelik gösterebilir.

KY tanı, takip ve tedavi planlamasında kullanılan radyonüklid yöntemleri alt başlıklar halinde belirtecek olursak;

- Sol ve sağ kalp fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler,

- Kalp kasında iskemi ve/veya doku canlılığının belirlenmesi için kullanılan yöntemler,
- Kalp kasının doku bütünlüğünün ve innervasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler olarak sıralayabiliriz.

### Sol ve Sağ Kalp Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Kullanılan Radyonüklid Yöntemler

Kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar esas olarak nükleer kardiyolojinin başlangıcıdır ve 1927 yılında başladığını kabul etmek gerekir. KY, tanımı itibarıyla fonksiyonel bir durumdur ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerinin hasta prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10). Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyon ise çoğu zaman daha az konu edilmiş olmakla birlikte aritmi ve ölüm riskinin bir göstergesidir. Kardiyak fonksiyonların belirlenmesi için kullanılan radyonüklid yöntemler ilk geçiş radyonüklid ventrikülografi (MUGA) (planar ve tomografik) gated SPECT ve gated kardiyak PET çalışması olarak sıralanabilir. Kardiyak fonksiyonların değerlendirmesinde yaşanan tüm gelişmeler rağmen sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için "altın standart" yöntem radyonüklid ile yapılan elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize edilmiş kardiyak kan havuzu görüntülemesidir (MUGA) (11,12,13,14,15). Şekil 1 ve 2'de MUGA çalışmasına örnekler görülmektedir.

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM)/ESC tarafından 2008'de yayınlanan kardiyak fonksiyonların radyonüklid

olarak görüntülenmesi kılavuzunda, iskemik KY'de radyonüklid anjiyokardiyografi (FP) ile birlikte yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) "1A" endikasyon grubunda yer almıştır. Ek olarak, FP ve MUGA ile fonksiyon belirlenmesi KY ve kardiyotoksitesite için en güvenilir yöntemlerdir (13). EANM/ESC tarafından 2008'de yayınlanan kardiyak fonksiyonların radyonüklid olarak görüntülenmesi kılavuzunda klinik durumlara önerilen yöntemler Tablo 1'de sunulmuştur. Şekil 3, 4, 5'te farklı radyofarmasötik ve protokoller ile yapılan SPECT MPS'ye örnek olgular verilmiştir.

"Ventriküler disenkroni" olarak adlandırılan tablo sol ventrikül kontraktilesinin düzensizliği, <30 sol ventrikül EF ve KY ile seyreden ve mortaliteyi artıran bir klinik tablodur. Bulguları, KY hastalarında mortaliteyi artırmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) KY hastalarında kullanılmaktadır, ancak, yaklaşık hastaların üçte biri KRT'ye cevap vermemektedir. Hem kardiyak disenkroni ve fonksiyonların belirlenmesinde, hem de tedaviye cevap verecek hastaların öngörülmesinde radyonüklid görüntüleme fayda sağlamaktadır (14). Miyokard infarktüsü sonrası implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) takılacak DEFKY hastaların belirlenmesinde MUGA analizlerinin fayda sağladığı bildirilmiştir (13,16).

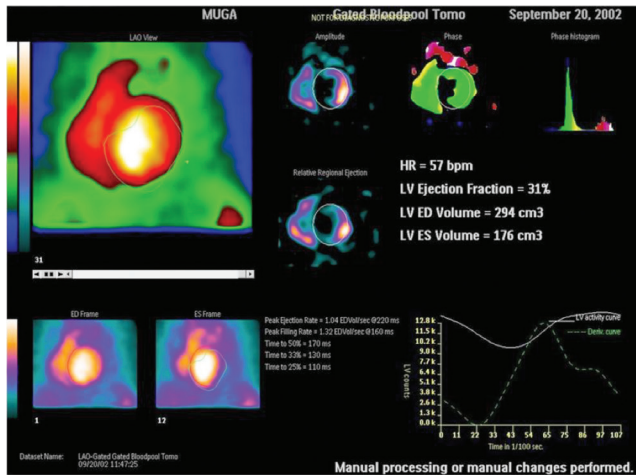
Kardiyak MR (KMR) görüntüleme bu alanda daha sık kullanılmaya başlamıştır. KMR hacim, kitle, duvar hareket ölçümlerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği

**Tablo 1. Kardiyak fonksiyon belirleme amacıyla radyonüklid görüntüleme endikasyonları**

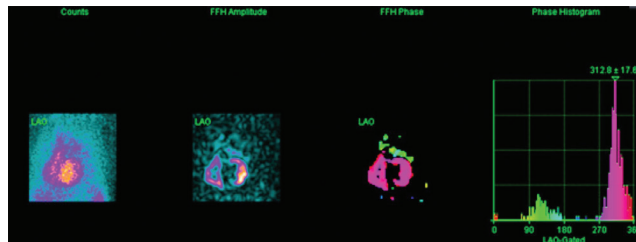
Endikasyon	Radyonüklid yöntem	Öneri
STEMI sonrası LV fonksiyon değerlendirmesi	Rest gatedSPECT MPS	I B
STEMI sonrası LV fonksiyon ve stabil olmayan anjina	Rest gatedSPECT MPS	I B
MI sonrası RV fonksiyonlarının değerlendirilmesi	FPRNV	II B
Orta olasılıklı kronik KAH tanısı	Stres gated SPECT MPS	I B
Egzersiz yapamayan hastalarda KAH tanısı	Farmakolojik stres ile gated SPECT MPS	I B
Kalp dışı büyük cerrahi uygulanacak orta veya yüksek olasılıklı kronik KAH hastalarının tanısı	Farmakolojik veya eforlu stres ile gated SPECT MPS	I B
İskemik kalp yetmezliği	Rest gated SPECT MPS (+FP)	I A
Kemoterapi uygulanan hastaların takibinde	MUGA	I A
Aritmijenik RV	FP MUGA veya tomoMUGA	IIa B
Aortik regürjitasyon; LV fonksiyon takibi	MUGA veya gatedSPECT MPS	I A
Kardiyak transplantasyon öncesi		-
Kardiyak transplantasyonun takibinde		-
Akciğer transplantasyonu öncesi		-

LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, FPRNV: İlk geçiş radyonüklid ventrikülografi, Gated SPECT: Elektrokardiyografi ile senkronize tek foton emisyon tomografisi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, MUGA: Elektrokardiyografi ile senkronize radyonüklid ventrikülografi, FP: İlk geçiş, KAH: Koroner arter hastalığı

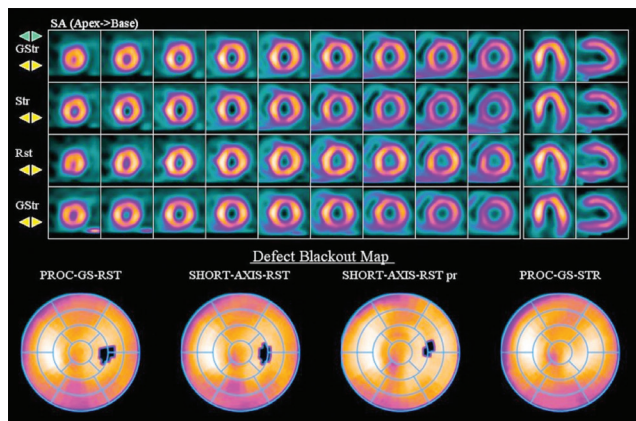
açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca enflamatuvar ve infiltratif durumları göstermede değerli bir tekniktir. Kardiyomyopati şüphesinde, aritmilerde, kardiyak tümör varlığında, perikardiyal hastalıklar ve konjenital hastalık değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir. Fonksiyonel değerlendirme açısından MUGA ile yapılan KMR çalışması ise fonksiyon belirlemede



Şekil 1. MUGA çalışması (ejeksiyon fraksiyonu %31)



Şekil 2. MUGA ile faz analizi



Şekil 3. Tc-99m methoxyisobutyl isonitril ile tek foton emisyon tomografi çalışması. Altmış bir yaşında, erkek, non iskemik kalp yetmezliği olan hasta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon %43

halen "altın standart" olarak radyonüklid yöntemin kullanılması gerektiğini göstermektedir (11).

### Kalp Kasında İskemi ve/veya Doku Canlılığının Belirlenmesi için Kullanılan Yöntemler

İskeminin ve/veya canlılığın değerlendirilmesinde miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, KY hastalarında radyonüklid görüntüleme için temel klinik uygulamadır. Son teknolojik gelişmeler, sempatik innervasyonun yanı sıra, moleküler süreçlerin kardiyak doku düzeyinde karakterizasyonuna da olanak sağlamıştır. KY'de en sık kullanılan radyonüklid yöntem ise MPS'dir. EKG ile senkronize edilmiş gated SPECT çalışması hem sol ventrikül fonksiyonları hem de iskemi hakkında bilgi sağlamaktadır. KY hastalarında iskeminin saptanması son derece kritiktir; hasta yönetimini belirler ve prognostik değer taşır. KY kılavuzlarında iskemi ve doku canlılığının değerlendirilmesinde SPECT MPS önerilmektedir. SPECT'nin anjiyografik olarak ispatlanabilen KAH için duyarlılığı %85-90 ve özgüllüğü %65-75 aralığındadır. MPS ile perfüzyon defekti varlığı ise KY hastalarında mortalite ve prognozun bağımsız bir öngörücüsüdür (15,17).

### Kalp Kasının Doku Bütünlüğü, Metabolizma ve İnnervasyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Kalp enerjisini serbest yağ asitleri, glukoz, laktat ve keton cisimleri gibi çeşitli kaynaklardan elde ettiğinden, bu kaynakları kullanarak kalp metabolizmasını incelemek mümkündür. Bu amaçla kullanılan SPECT ajanları I-123 beta-metil-p-iyodofenilpentadekanoik asit ve I-123 iyodofenilpentadekanoik asit içerirken, PET ajanları F-18 florodeoksiglukoz (FDG), C-11 palmitate, F-18 (floro)-6-tia-heptadekanoik asit ve C-11 asetat'ı içermektedir (17,18). KY'ye neden olan hastalık etiyojisine bağlı olarak miyokard metabolizması veya doku canlılığının değerlendirilmesinde radionüklid ile işaretlenmiş moleküler görüntüleme yöntemlerinden daha iyisi henüz tanımlanmamıştır. Ancak F-18 FDG dışındaki ajanlar yaygın kullanıma henüz geçememiştir. KY hastalarında moleküler görüntüleme için potansiyel molekülleri özetlemek gerekirse yine patolojik süreçler ve görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikleri eşleştirmek gerekir.

Miyokardın nöronal bileşeni (innervasyon), doğrudan ya da dolaylı olarak kontraktıl fonksiyonları etkileyebileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir.

Güncel olarak kullanılan fonksiyonel görüntülemeler ve perfüzyon değerlendirmeleri miyokardın nöronal komponentindeki hasarların gözden kaçırılmasına neden olacaktır.

Kardiyak sempatik sistem, bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ile KY'nin patogenezinde önemli bir rol oynayan nörohormonal kompanzasyon mekanizmalarından biridir ve KY hastaları presinaptik veziküllerdeki norepinefrin ekzositozu ile artmış kardiyak sempatik aktiviteye sahiptir (19).

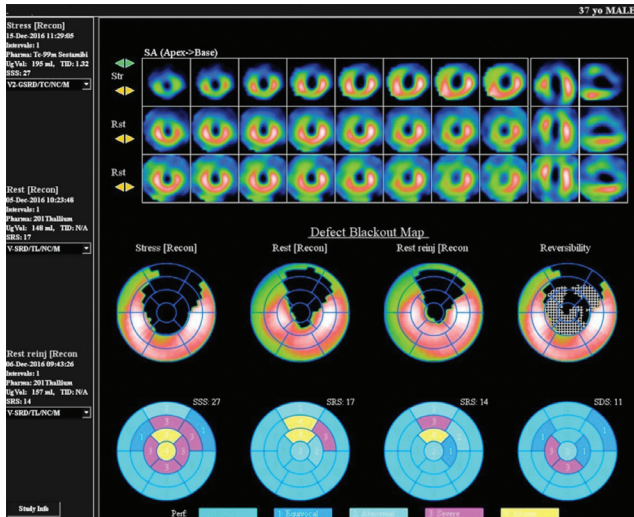
Son yirmi yılda KAH, ciddi ventriküler taşiaritmi veya kronik KY olan hastalar ve ICD/KRT veya kalp transplantasyonu uygulanan hastalar için I-123 meta-yodobenzilguan (MIBG) görüntüleme kullanılmaktadır

(20). Bu konuya odaklanan çalışmalarda akut veya kronik stabil KAH olan hastalarda miyokartta iskemi ile indüklenen denervasyon gibi kardiyak sempatik sinir fonksiyonlarında değişiklikler olduğunu ve nakledilen kalpte yeniden innervasyonun oluştuğunu göstermiştir. Özellikle, KY olgularında, kalp sempatik sinir fonksiyonunun, hastalık belirtisi ve ilerlemesinin patofizyolojisindeki rolü ve kalp hastalığı olan hastalarda risk katmanlaşması ve kardiyak ölüm de dahil olmak üzere klinik sonuçların tahmininde tanısız değeri bulunmaktadı. Ciddi kalp kas hasarı ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak I-123 MIBG geç kalp/mediasten oranı (HMR) azalır ve kalpten temizlenme hızı (WR) artar (17,21). HMR oranı için kritik değer 1,6 olarak belirlenmiştir. HMR <1,6 için kardiyak ölüm riski, ölüm hızı, kalp yetmezliğinin ilerlemesi ve aritmi olasılığının arttığı saptanmıştır (15,22). HMR <1,2 için de benzer sonuçlar bildirilmiştir (23). Ayrıca I-123 MIBG SPECT ile koroner arter hastalığının perfüzyon sintigrafisinden daha erken dönemde gösterilebildiği de saptanmıştır (21,24,25).

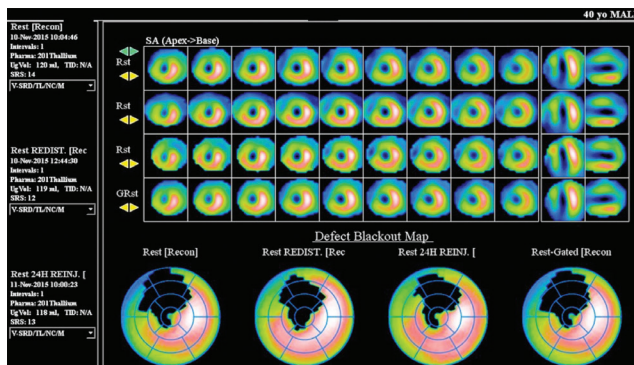
Günlük kliniğimizde sıkça karşılaşılan bir sorun olarak KY hastasında hangi yöntemin kullanılması gerektiği belirlenmelidir. Görüntüleme yöntemlerinin her birinin farklı avantajları bulunmaktadır ve yöntemlerin doğru kombinasyonlar ile kullanımı hastaya maksimum yararı sağlayacaktır. KY hastalarının yönetiminde kullanılan temel yöntemlerin göreceli özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Aritmilerde Nükleer Kardiyoloji

Aritmi, kalbin elektriksel iletiminde normal veya anormal uyarı oluşumu, anormal uyarı iletimi veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak normal ritmin değişmesidir. Etiyolojisinde mekanik, yapısal, nörohümorale ve elektrofizyolojik değişiklikler rol oynar. Sinüs nodu anormallikleri, supraventriküler aritmiler, ventriküler aritmiler ve çeşitli tipteki bloklar aritmi gelişimine neden olur (26). İskemik kardiyomyopati gibi kalp hastalıkları, aritminin en önemli nedenleri arasındadır. Bu hastalarda kardiyak sempatik innervasyon değişikliği, elektriksel anormalliklerin ve nihayetinde malign ventriküler aritmilerin gelişmesine zemin hazırlayabilir (27). Kalbin otonomik innervasyonu sempatik ve parasempatik liflerle gerçekleşir. Sempatik innervasyonun en yoğun olduğu yerler subepikardiyum ve santral sinir sistemidir. Postganglionik sempatik adrenerjik sinirler için birincil nörotransmitter, sempatik sinir terminalinde sentezlenen ve veziküllerde depolanan



**Şekil 4.** Farmakolojik stres (dipiridamol) ile TI-201 stres-rest tek foton emisyon tomografi çalışması. Otuz yedi yaşında, erkek, anterior miyokard infarktüs sonrası anterior duvar ve apikalde skar + iskemi izlenen olgu



**Şekil 5.** Anterior miyokard infarktüs sonrası non viable doku izlenen TI-201 rest-redistribüsyon (24. saat) çalışması, ejeksiyon fraksiyon %36

norepinefrindir (NE). Gelen bir sinir impulsu aksona kalsiyum akınına yol açar, bu da veziküllerin membrana göçünü tetikler ve NE sinaptik bileşke içine salınır. Orada, NE postsinaptik adrenerjik reseptörlere bağlanır ve pozitif kronotropik, dromotropik, inotropik ve lusitropik etkilere yol açar (28).

Kalbin farklı durumlara adaptasyonu için sağlam bir otonom sinir sistemi gereklidir. Kalp yetmezliğinde gelişen kompansatris mekanizma NE'nin depolardan salınımına, sempatik sinir uçlarında NE transporter dansitesinin azalmasına,  $\beta$ -adrenerjik yolağın desensitizasyonuna ve  $\beta$ 1-adrenoreseptörlerin down regülasyonuna yol açar. Ayrıca salınan aşırı miktardaki NE, kardiyomiyositlere toksik etki göstererek kontraktilitede azalmaya neden olur. Bu disfonksiyonel durumun ventriküler aritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30). Çünkü değişen innervasyona sahip olan canlı alanlar, otomatisiteye neden olabilen katekolaminlere aşırı hassas hale gelmiştir. Canlı fakat denerve miyokardiyum, yavaş depolarizasyon ve repolarizasyondan dolayı ventriküler aritmi gelişimine katkıda bulunur. İleri KAH ve normal ventriküler fonksiyonu olan hastalarda miyokard infarktüsü yokluğunda bile innervasyon bozukluğu gelişebilir (30,31,32). Nükleer kardiyak görüntüleme, aynı seansta miyokardiyal perfüzyon ve adrenerjik innervasyonun in vivo ortamda noninvaziv değerlendirilmesini sağlayarak, skar dokusunun lokalizasyonu ve kantifikasyonu ile canlı fakat denerve miyokard dokusunun varlığı ve dağılımı (innervasyon/perfüzyon uyumsuzluğu) hakkında bilgi edinme imkanını verir (33,34). Sempatik innervasyon görüntüleme, KY'li hastalarda prognoz tayini, tedaviye cevap, ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm gelişme riskini ve KRT'ye cevabı belirlemede tercih edilmektedir. Nükleer kardiyolojide kalp dokusunda sinaps öncesi ve sonrası adrenerjik fonksiyonların görüntülenmesi için SPECT ve PET sistemleri kullanılmaktadır.

**SPECT Görüntüleme:** En yaygın olarak kullanılan SPECT ajanı NE analogu Guanethidin'in bir türevidir olan I-123 MIBG'dir. NE'nin büyük bir miktarı selektif olarak uptake-1 mekanizması ile presinaptik sempatik sinir uçlarından alınır, geri kalan kısmı da postsinaptik hücrelere pasif difüzyonla alınır (uptake-2). I-123 MIBG, nörotransmitter metabolizasyonunu sağlayan monoamin oksidaz ve katekol-o-metil transferaz enzimlerine dirençlidir ve yüksek sinyal yoğunluğu vererek sinir terminallerinde birikmektedir. Böylece erken ve geç görüntülemeye izin verir (35). Kronik KY olan hastalarda presinaptik NE alımı ve postsinaptik beta-adrenoreseptör dansitesi düşmüştür (36).

I-123 MIBG ile innervasyon görüntülemesinde nöronal bütünlüğün gösterilmesinin semikantitatif parametreleri olarak uptake (kalp/mediasten oranı, HMR) ve washout (temizlenme oranı, WR) oranları kullanılır. Bunun için 111-370 MBq (3-10 mCi) of I-123 MIBG enjeksiyonundan sonra erken (15-30 dakika) ve geç fazlarda (3-4 saat) planar (3-5 dakika) ve SPECT (15-30 dakika) görüntüleri alınır (37).

HMR'nin normal değeri 1,9-2,8 ortalama 2,2 +/- 0,3'tür. <1,6 (2 standart sapma) patolojik kabul edilmektedir (38,39). I-123 MIBG WR değerinin de sempatik aktiviteyi gösteren katekolamin dönüşümünü yansıttığı düşünülmektedir. WR, erken HMR-geç HMR/erken HMR formülüyle hesaplanır. Normal değeri 10% +/- 9% olarak bildirilmiştir. WR dolaşımdaki katekolamin düzeylerinden etkilenebilir (40,41). Ayrıca yaşla birlikte HMR'de düşme WR'de artış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı ilaçlarla (kalsiyum kanal blokörleri, antidepresanlar, labetolol, kokain vb.) MIBG etkileşiminin olduğu ve görüntüleme işlemi öncesinde bu ilaçların kesilmesi gerektiği de unutulmamalıdır (42).

I-123 MIBG SPECT görüntülerinin analizi için bir skorlama sistemi geliştirilmemiştir. Fakat konvansiyonel

**Tablo 2. Kalp yetmezliği hastalarının yönetiminde kullanılan temel yöntemlerin göreceli özellikleri (Paterson ve ark.'dan modifiye edilmiştir) (17)**

	EKO	FP/MUGA	SPECT/BT	PET/BT/MR	KMR	BT
Kardiyak fonksiyon	++	+++	+	+	+++	+
Miyokardiyal perfüzyon	+	-	+++	+++	++	+
Miyokardiyal metabolizma	-	-	++	+++	+	-
Kardiyak ve büyük damar anatomisi	++	+	++	++	+++	+++
Miyokardiyal mikrostrüktür*	-	-	+	+++	+++	+
Kalp yetmezliğinde prognoz verisi	++	++	++	+	+	+

\*infarktüs, fibrozis, ödem ve/veya metabolik yolağı kapsar, MUGA: Elektrokardiyografi ile senkronize radyonüklid ventrikülografi, EKO: Ekokardiyografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, KMR: Kardiyak manyetik rezonans, FP: İlk geçiş



17 segment bulls-eye modeli de kullanılabilir. Global olarak düşük radyoaktif ajan tutulumu yani düşük HMR, homojen tutulum olsa bile normal olarak düşünülemez. Yorumlamayı güçleştiren bir diğer problem de ekstrakardiyak (akciğer ve karaciğer) aktivitenin kalp görüntülerini etkilemesidir.

Kötüye giden KY'yi yansıtan artan sempatik aktivite, geç imajlarda azalmış miyokardiyal I-123 MIBG retansiyonu ve böylece daha yüksek WR ile ilişkilidir. I-123 MIBG görüntülerinin yorumlanması yetersiz görüntü kalitesi ve normal varyasyonlar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. SPECT'nin potansiyel bir faydası da, özellikle standart rest perfüzyon imajlarda radyoaktif ajan alımı gösteren alanlarda innervasyon görüntülemesinde defekt gözlenmesi durumunda, mevcut elektriksel heterojeniteyi, denervasyon aşırı duyarlılığını ve potansiyel letal aritmilerin artmış riskini yansıtmaktadır. Noniskemik kardiyomiyopatilerde perfüzyon gözlenen alanlarda I-123 MIBG görüntülemesinde defekt gözlenmesi yani innervasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gözlenmesi anormal bir bulgudur (43,44).

Bazı çalışmalar, KY'de gözlenen düşük I-123 MIBG tutulumunun ya da daha yüksek washout oranının kötü bir prognozla sonuçlandığını ve potansiyel olarak ölümcül ventriküler aritmiler için daha yüksek bir risk oluşturduğunu göstermiştir. I-123 MIBG ayrıca sistemik plazma NE düzeyleri veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon gibi geleneksel klinik parametrelere göre de giderek artan bir prognostik değere sahiptir (45).

Boogers ve ark., ventriküler aritmeye sebep olan sempatik denervasyonu gösteren I-123 MIBG SPECT defekt skorunun ICD tedavisine uygun hastaları seçmede bağımsız prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir (46).

**PET Görüntüleme:** Sempatik innervasyonun PET ile görüntülenmesi, SPECT görüntüleme ile karşılaştırıldığında yüksek rezolüsyonu sayesinde daha iyi sinyal/gürültü oranı ve defekt tespiti sağlamakta ve daha doğru kantitatif analiz imkanı vermektedir (47). C-11 hydroxyephedrine (HED), C-11 epinephrine, F-18 fluorodopamine ve yeni geliştirilen flurobenzylguanidine (F-18 LMI 1195) gibi presinaptik radyoaktif ajanlar kullanılmaktadır. En sık kullanılan PET ajanı presinaptik sempatik fonksiyonları görüntülemeye yarayan bir NE analogu olan C-11 meta-HED'dir. Uptake-1 mekanizması ile presinaptik membrandan alınan C-11 HED'nin tutulumunu, 40-60 dakikalık dinamik imajlardan elde edilen, kalp aktivitesi ve arteriyel kandaki zaman aktivite eğrisinin integral değeri arasındaki oran olarak tanımlanan retansiyon indeksi gösterir (48).

I-123 MIBG SPECT görüntülemesinde kullanılan temel parametreler planar görüntülerden elde edilen HMR

ve washout oranıdır. Oysaki aritmi gelişiminde önemli rol oynayan canlı fakat denerve bölgesel miyokardiyal dokunun tespiti için tomografik görüntüler gereklidir. KY'li hastalarda I-123 MIBG'nin global olarak azalmış tutulumu I-123 MIBG SPECT ile defekt büyüklüğünü hesaplamayı güçleştirebilir. Ayrıca geç I-123 MIBG görüntülerinde inferior ve septal duvarlarda defekt büyüklüğü olduğundan daha fazla görülebilir (49). Buna karşılık PET görüntüleme hem uzaysal rezolüsyonu iyileştirir hem de dinamik veriler yardımıyla tam bir kantifikasyon sağlar. Ayrıca C-11 HED tutulumunun global down regülasyondan etkilenmediği ve bu yüzden denerve miyokardiyal dokuyu belirlemede C-11 HED-PET görüntülemenin I-123 MIBG-SPECT görüntülemeye üstün olduğu da bilinmelidir.

Caldwell ve ark. hem presinaptik hem de postsinaptik ajanlar kullanarak yaptıkları çalışmada azalmış radyofarmasötik tutulumunun kötü kardiyak olay gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (50). Miyokardiyal sempatik denervasyon, perfüzyon ve canlılık tespiti için C-11 HED, N-13 amonyak and insülin ile uyarılan F-18 FDG PET görüntüleme ile iskemik kardiyomiyopatili 204 hastada yapılan PAREPET (Prediction of Arrhythmic Events with PET) çalışmasında C-11 HED-PET'in belirlediği sempatik denervasyon defekt skorunun, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon, beyin natriüretik peptid ve infarktüs alanının büyüklüğünden bağımsız olarak ani kardiyak ölümü belirlediği gösterilmiştir (51). Bu teknik ICD'den fayda görecektir hastaları tespit etmek için de önerilmektedir (45).

Miyokardiyal hücrefonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan postsinaptik nöronal hücrelerin görüntülenmesinde, non-selektif hidrofilik  $\beta 1$  adrenoreseptör antagonisti olan C-11 CGP 12177 ve C-11 CGP 12388 ile  $\alpha 1$ -reseptör görüntüleme için geliştirilen C-11 GB-67 gibi PET ajanları kullanılmaktadır (52,53,54). C-11 CGP 12177 düşük zemin aktivitesi ile yüksek kalitede görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. KY'de ortaya çıkan beta-reseptör down regülasyonunu gösterir ve uzun süreli beta-bloker tedavisi alan hastalarda gelişebilecek olan ventriküler fonksiyonların iyileşmesinin öngörülmesinde kullanılabilir (55).

## Sonuç

Kalbin sempatik innervasyonunun radyonüklid görüntülenmesi, hem diğer yöntemlerden elde edilen verileri tamamlayıcı rol oynayarak hem de moleküler ve hücresel seviyede bilgiler vererek KY'nin altta yatan patofizyolojik sürecinin açıklamasına katkıda bulunur

ve tanı/tedavi sürecine yön verir. Ventriküler aritmilere zemin hazırlayan, miyokardiyal dokununun sempatik innervasyonunun heterojenitesinin tespit edilmesinde; bu tür hastalara yapılacak tedavileri ve sonuçlarını değerlendirmede, rekürren aritmi gelişimini ve ani kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları öngörmede SPECT ve PET ile innervasyon görüntülemenin gelecekte de önemli bir yer edineceği kuşkusuzdur.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1:4-25.
- Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:9.
- Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632-638.
- Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN. Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21:547-554.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6-13.
- Sarı İ, Çavuşoğlu Y, Temizhan A, Yılmaz MB, Eren M. 2016 Avrupa ve Amerika Kalp Yetersizliği Kılavuz Güncellemeleri: Yenilikler, benzerlikler, farklılıklar ve netlik kazanmamış konular. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:625-636.
- Harinstein ME, Soman P. Radionuclide Imaging Applications in Cardiomyopathies and Heart Failure. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:23.
- Underwood SR, de Bondt P, Flotats A, et al. The current and future status of nuclear cardiology: a consensus report. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:949-955.
- Dilsizian V, Narula J. Have imagers aptly or inadvertently overlooked the neuronal myocardial compartment? *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):1-2.
- Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):31-38.
- Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:34.
- Avery R, Day K, Jakerst C, Kazui T, Kruppinski E, Khalpey Z. Right ventricular functional analysis utilizing first pass radionuclide angiography for pre-operative ventricular assist device planning: a multi-modality comparison. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:89.
- Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:851-885.
- Naya M, Manabe O, Koyanagawa K, Tamaki N. The role of nuclear medicine in assessments of cardiac dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2017.
- Travin MI. Cardiac radionuclide imaging to assess patients with heart failure. *Semin Nucl Med* 2014;44:294-313.
- Zeitler EP, Al-Khatib SM, Friedman DJ, et al. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:1345-1351.
- Paterson I, Mielniczuk LM, O'Meara E, So A, White JA. Imaging heart failure: current and future applications. *Can J Cardiol* 2013;29:317-328.
- Taillefer R, Harel F. Radiopharmaceuticals for cardiac imaging: Current status and future trends. *J Nucl Cardiol* 2018.
- Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Knol RJ, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac 123I-mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Neth Heart J* 2016;24:701-708.
- Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-2777.
- Klein T, Dilsizian V, Cao Q, Chen W, Dickfeld TM. The potential role of iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging for identifying sustained ventricular tachycardia in patients with cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:359.
- Al Badarin FJ, Wimmer AP, Kennedy KF, Jacobson AF, Bateman TM. The utility of ADMIRE-HF risk score in predicting serious arrhythmic events in heart failure patients: incremental prognostic benefit of cardiac 123I-mIBG scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2014;21:756-762.
- Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:772-784.
- Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):11-19.
- Eckelman WC, Dilsizian V. Chemistry and Biology of Radiotracers Designed to Target Changes in the Myocardial Sympathetic and Parasympathetic Nervous Systems as a Function of Disease or Treatment. In: *Atlas of Cardiac Innervation*. Narula D, editör. Switzerland: Springer Int Pub; 2017. p: 37-46.
- Masarone D, Limongelli G, Rubino M, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2017:4.
- Gimelli A, Menichetti F, Soldati E, et al. Relationships between cardiac innervation/perfusion imbalance and ventricular arrhythmias: impact on invasive electrophysiological parameters

- and ablation procedures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2383-2391.
28. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:656-657.
  29. Eisenhofer G, Esler MD, Meredith IT, Ferrier C, Lambert G, Jennings G. Neuronal re-uptake of noradrenaline by sympathetic nerves in humans. *Clin Sci (Lond)* 1991;80:257-263.
  30. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-211.
  31. Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993;60:405-430.
  32. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
  33. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L, et al. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1416-1423.
  34. Thackeray JT, Bengel FM. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20:150-165.
  35. Flotats A, Carrio I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1802-1812.
  36. Gupta S, Amanullah A. Radionuclide imaging of cardiac sympathetic innervation in heart failure: unlocking untapped potential. *Heart Fail Rev* 2015;20:215-226.
  37. Matsuo S, Takahashi M, Nakamura Y, Kinoshita M. Evaluation of cardiac sympathetic innervation with iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging in silent myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1996;37:712-717.
  38. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart. What have we learned clinically? *Eur J Nucl Med* 2000;27:1-6.
  39. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): Radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med* 2011;41:324-333.
  40. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med* 1997;38:49-52.
  41. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: Implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol* 2004;11:126-133.
  42. Stefanelli A, Treglia G, Brunol R, Rufini V, Giordano A. Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: a limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1326-1333.
  43. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al. 123 I-MIBG Scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: A prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131-140.
  44. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schlüter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1252-1258.
  45. Wollenweber T, Bengel FM. Molecular imaging to predict ventricular arrhythmia in heart failure. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1096-1109.
  46. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter- defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-2777.
  47. Thackeray JT, Bengel FM. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20:150-165.
  48. Caldwell JH, Kroll K, Li Z, Seymour K, Link JM, Krohn KA. Quantitation of presynaptic cardiac sympathetic function with carbon-11-meta-hydroxyephedrine. *J Nucl Med* 1998;39:1327-1334.
  49. Matsunari I, Aoki H, Nomura Y, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and carbon-11 hydroxyephedrine positron emission tomography compared in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:595-603.
  50. Caldwell JH, Link JM, Levy WC, Poole JE, Stratton JR. Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure. *J Nucl Med* 2008;49:234-241.
  51. Fallavollita JA, Canty JM Jr. Dysinnervated but viable myocardium in ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol* 2010;17:1107-1115.
  52. Delforge J, Syrota A, Lancon JP, et al. Cardiac beta- adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method. *J Nucl Med* 1991;32:739-748.
  53. Elsinga PH, Doze P, van Waarde A, et al. Imaging of beta-adrenoceptors in the human thorax using (s)-[11C]CGP12388 and positron emission tomography. *Eur J Pharmacol* 2001;433:173-176.
  54. Law MP, Osman S, Pike VW, et al. Evaluation of [11C]GP67, a novel radioligand for imaging myocardial alpha 1-adrenoceptors with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:7-17.
  55. Merlet P, Delforge J, Syrota A, et al. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1169-1178.



# Aterosklerozda Moleküler Görüntüleme

## Molecular Imaging in Atherosclerosis

© Berna Okudan Tekin<sup>1</sup>, © Semra Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

### Öz

Dünyada ve ülkemizde ateroskleroz komplikasyonları halen en önde gelen ölüm nedenidir. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen sinsi gidişatlı süreçtir. Tipik ateroskleroz lezyonları olan aterom plağı, rüptüre eğilimli hal aldığına hassas plak olarak tanımlanırlar. Hassas plaklar kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda ciddi komplikasyonlardan sorumludurlar. Söz konusu komplikasyonların meydana gelmesinde hassas aterom plaklarının yırtılması temel rol oynamaktadır. Ateroskleroz sürecinde hassas plağın varlığına odaklanan tanısall yaklaşımların artması ile ani kardiyak ve serebrovasküler hadiselerin azalacağı öngörülmektedir. Bu amaçla, bu makalemizin birinci bölümünde; aterosklerozun moleküler bulgularından, ateroskleroz plak görüntüleme kullanılan nükleer dışı tanı yöntemlerinden ve tek foton emisyon tomografisi yöntemlerinden, ikinci bölümünde ise; aterosklerozun görüntülenmesinde kullanılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yöntemlerinden, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin tedavi izlemindeki yerinden ve gelecekteki hedef yöntemlerden söz edilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, hassas plak, SPECT, PET, SPECT/BT, PET/BT, moleküler görüntüleme

### Abstract

Complications of atherosclerosis are still the leading cause of death. Atherosclerosis is an insidious process that affects the intimal layers of middle and large arteries. Atheromatous plaques, typical of atherosclerotic lesions, are defined as vulnerable plaques when prone to rupture. Vulnerable plaques are responsible for serious complications in cardiovascular and cerebrovascular diseases. The rupture of vulnerable atherosclerotic plaques plays a central role in the development of these complications. It is anticipated that sudden cardiac and cerebrovascular events will be reduced by increasing diagnostic approaches focusing on the presence of vulnerable plaques. For this purpose, in the first part of this article, we present the molecular findings of atherosclerosis, non-nuclear diagnostic methods used in atherosclerotic plaque imaging, and single photon emission tomography methods, while in the second part, positron emission tomography/computed tomography methods used in the atherosclerotic plaques imaging, follow-up of atherosclerotic therapy, and future target methods are mentioned.

**Keywords:** Atherosclerosis, vulnerable plaque, SPECT, PET, SPECT/CT, PET/CT, molecular imaging

### Genel Bilgi ve Tanımlar

Ateroskleroz, başta kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın etiopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir süreç olup aortadan, epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükteki elastik arterlerin intima tabakasını etkileyerek karakteristik

aterom plak lezyonlarıyla seyrederek. Klinik olarak asemptomatik yağlı çizgilenmelerden, damar lümenini daraltan komplike veya stabil lezyonlara kadar gidebilen değişik formları olan kesintisiz bir süreçtir (1). Bu sürece eş zamanlı olarak damar elastikiyet kaybı eklendiği durumda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler meydana gelmektedir. Kardiyovasküler hastalığı bilinen hastaların yanı sıra, hiçbir semptomu olmayan hastalarda da ani ölümler gelişebilmektedir. Söz konusu

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Berna Okudan Tekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-posta:** okudan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8076-3988

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

akut koroner sendromların meydana gelmesinde hassas aterom plaklarının yırtılması ve tromboz temel rol oynamaktadır. Etiyolojik ve patofizyolojik karmaşıklığına rağmen önlenbilir ve tedavi edilebilir olması nedeniyle aterosklerozun erken tanısı büyük önem taşımaktadır.

Önceleri aterosklerozun büyük ölçüde modern yaşam hastalığı olduğu düşünülmeyle birlikte yapılan çalışmalar 5300 yıl öncesindeki mumyalarda aterosklerozun yüksek prevalansla var olduğunu göstermektedir. Ek olarak son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar için genetik bir risk faktörü olarak gösterilen single nükleotid polimorfizmler yine mumyalarda saptanmıştır (2). Dolayısıyla aterosklerozun artık insanlık tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. Yaşlanma, klinik olarak aterosklerotik lezyon formasyonu için dominant risk faktörü olmakla birlikte aterosklerozun hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite, fiziksel aktivite, emosyonel stress vb. modifiye edilebilen risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, ırk, genetik özellikler gibi modifiye edilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır.

Asemptomatik aterosklerozdan, yüksek riskli hassas plağa, sonrasında tromboze plağa ve en sonunda da ani ölüme kadar bu süreçte hassas plakların erken tanınmasının önemi ortadadır. Son zamanlarda aterosklerozun lümen daralmasına bağlı oluşturduğu klinik sonuçlara değil, çok daha öncesinde aterosklerotik plağın varlığına odaklanan tanısall yaklaşımlar gündeme gelmeye başlamıştır. Bu amaçla, bu makalemizde aterosklerozun moleküler bulgularından bahsedilerek, aterosklerotik hassas plağın erken teşhisinde kullanılan nükleer tıp dışı ve nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden söz edilecektir.

### Aterosklerozun Moleküler Bulguları ve Hassas Plak

Amerikan Kalp Derneği (AHA) sınıflamasına göre ateroskleroz sınıflaması şöyledir (3): **Tip 1:** Adaptif intimal kalınlaşma: Damar duvarındaki ilk aterojenik değişikliktir. **Tip 2:** İntimal ksantoma-yağlı çizgilenmeler: Yağla dolu makrofajlara karşılık gelen lezyonlardır. **Tip 3:** Patolojik intimal kalınlaşma-preateroma: Bu lezyonlar media bitişğinde, ekstrasellüler lipid adacıkları ile çevrelenmiş düz kas tabakalarından oluşur. **Tip 4:** Aterom- Fibroplak: Luminal yüzeyini normal intima hücrelerinin çevrelediği lipid yapı. **Tip 5:** Fibroateroma: Kalsifikasyonun eşlik ettiği ya da etmediği yoğun bağ doku depolanması vardır. **Tip 6:** Fibroateroma plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve akut myokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olayların kaynağı

olan plaklardır. **Tip 7:** Yoğun kalsifikasyon içeren plaklardır. **Tip 8:** Bu plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Stenoza neden olmamış Tip 7 ve Tip 8 plaklar genellikle klinik olarak stabildir. Aterom plağının lipid içeriği ne kadar fazla ise stabilitesi o kadar azalır ve rüptür eğilimleri artar. Lipid içeriği %40'ın üzerinde olan plaklar hassas plak olarak tanımlanırlar. Hassas (yumuşak) plaklar stenoza neden olmasa bile plağın aniden yırtılıp kopması sonucunda akut koroner sendromuna neden olmaktadır. Statinlerin plağın lipid içeriğini azaltarak stabilizasyon sağladığı bildirilmektedir (4).

Ateroskleroz için tanımlanan risk faktörlerinin hepsi sistemik bozukluklardır ve tüm arterleri etkilemeleri beklenirken aterosklerotik plaklar odaksal tarzda olup devamlılık göstermezler. Bu durum damar yapılarındaki lokal etkenlerin de önemli olduğunun bir göstergesidir. Damar yapılarına kan tarafından uygulanan iki temel güç vardır. Bunlar damar duvarı iç sıra endotel hücrelerine uygulanan radial güç olan "transmural basınç" ve akım yönüne göre tanjansiyel olarak uygulanan sürtünme olan makaslama (shear) stresdir. Endotelial shear stresin (ESS) değeri kan viskozitesi ve sürtünme oranı ile belirlenir. Kısmen düz ve uniform çaplı damarlardaki kan akımı laminar özelliindedir ve ESS değeri normaldir. Fizyolojik ESS değerlerinin ateroprotektif olduğu düşük ya da yüksek değerlerin ise aterojenik olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (2,5). Aterosklerotik plaklar da zaten "shear stresin" az ya da normalden daha çok olduğu bölgelerde yani arterlerin dallanma yerlerinde, bifurkasyonların lateral duvarında ve damar kurvatürlerinde yerleşmektedirler. Ateroskleroz lezyonunun, damarın travmaya verdiği cevaba benzerlik göstermesinden esinlenenerek öne sürülen "hasara yanıt" (response to injury) hipotezine göre ESS'nin düşmesi başka endotel disfonksiyonlarının da başlamasını tetiklemektedir. Düşük ESS'nin neden olduğu yolaklardan biri sterol regülatuar bağlayıcı proteinlerin aktivasyonudur. Gelişen bu aktivasyon endoplazmik retiküluma bağlı transkripsiyon faktörlerini tetikleyerek güçlü bir enflamatuvar yanıt ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünü kodlayan genin transkripsiyonunun artmasına neden olur (2,6).

Yine düşük ESS yaşlı endotel hücrelerinin ve makrofajların temizlenmesini engelleyerek endotel hasarına yol açabilmektedir. Endotel hasarı oluşması, hücre permeabilitesi artışına ve sonuç olarak bu alanlarda dramatik bir LDL infiltrasyonu artışına neden olmaktadır. Vasküler tamir mekanizmalarının azalması, ve endotel enflamasyonu dolaşımdaki monositlerin bu

bölgede artmasına neden olur. Bu süreç lökosit adezyonu kaskatı olarak bilinir. Monositlerin lümeninden intima tabakasına transmigrasyonundan sonra, monositler bu tabakada ApoB içeren LDL'lerin modifiye varyantlarını fagosite etme yeteneği kazanan makrofajlara dönüşürler. Bu farklılaşmış makrofajlar, LOX1, SAR ve CD36 gibi reseptörlerin ekspresyonunun artması sonucu LDL'yi tanıyarak ve fagosite ederler. Bu gen bölgelerindeki mutasyonların aterosklerozu hızlandırdığı bilinmektedir (7).

Aterosklerozun ilerlemesi aterosklerotik enflamasyonu şiddetlendiren sinyal ve süreçlerin birikimi sonucu olmakta ve yaşlanma, risk faktörlerine maruziyet gibi etkenler de tamir mekanizmalarının etkinliğini azaltarak sürecin ilerleyişine katkıda bulunmaktadır. Bu kompleks süreç hakkında bildiklerimiz arttıkça, aterosklerozun ilerlemesi ve tamir mekanizmalarında sayısız etken olduğu da anlaşılmaktadır. Çok sayıda enflamasyon molekülü, kemik iliği öncül hücreleri, spesifik monositler gibi çeşitli immün hücreleri, genetik ve epigenetik modifikasyonlar bu süreçte rol oynamaktadır (8). Aterosklerotik lezyonlar, rüptüre olma potansiyelleri nedeniyle yaşamı tehdit eden vasküler lezyonlar olduğundan plak formasyonlarının ve progresyonlarının saptanması için tanınal etkinliği yüksek modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır. Makalemizin bundan sonraki bölümünde günümüzde ateroskleroz görüntülemesinde kullanılan radyolojik yöntemlerden kısaca bahsedilecek ve nükleer tıp yöntemlerine yer verilecektir. Aterosklerozun görüntülemesinde kullanılan tüm yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Aterosklerotik Plak Görüntülemesinde Kullanılan Nükleer Tıp Dışı Yöntemler

### İntravasküler Ultrasonografi

İntravasküler ultrasonografi (İVUS) ses dalgalarını kullanarak koroner damar duvarının görüntülenmesini sağlayan bir yöntem olmakla birlikte invaziv, pahalı ve deneyim gerektiren bir işlemdir. Standart anjiyoplasti kılavuz teli üzerinden İVUS transduseri ilerletilerek koroner arterin distaline kadar gidilebilmekte ve transduser sabit bir hızla geri çekilirken görüntüleme yapılabilmektedir. Damarların enine kesit tomografik görüntülerinin elde edilebildiği İVUS ile koroner arterlerin her üç tabakası (intima, media, adventisya) görüntülenebilmektedir. İVUS damar duvarındaki aterosklerozu kantitatif olarak değerlendirebilmekle birlikte hassas plakların ayırtılmasında duyarlılığının düşük olması nedeniyle rutin uygulamada yer bulamamıştır (9).

## Bilgisayarlı Tomografi

Elektron demeti tomografisi ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) koroner arterlerde oluşan stenozu ve kalsifiye aterosklerotik plakları tespit etmede noninvazif ve güvenilir görüntüleme yöntemleridir. Aterosklerotik plakların erken dönemlerinde kalsifikasyon görülmez ve lipidden zengin bir içerik hakimdir. Olgunlaşmış plaklarda ise yoğun makrokalsifikasyon görülmeye başlar ki BT'nin saptamada en başarılı olduğu kalsifiye bu tip plaklardır. ÇKBT ile plakların yoğunlukları ölçülerek kalsiyum skorlaması yapılmakta ve aterosklerotik plaklar karakterize edilebilmektedir. Ancak, koroner arter kalsiyum skorlamasının kimlerde nasıl kullanılacağı, asemptomatik bireylerde tarama yöntemi olarak uygulanabilirliği halen tartışmalı konulardır. ÇKBT olgunlaşmış kalsifiye plakları görüntülemeye başarılı olmakla birlikte kalsifik olmayan plakların yüksek doğrulukla görüntülenebilmesi için halen bu alanda teknolojik gelişmelere gereksinim vardır. Bilindiği gibi

**Tablo 1.** Aterosklerotik plak görüntülemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri	<p><b>SPECT ajanları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tc-99m oksLDL</li> <li>- Tc-99m anti LOX 1</li> <li>- Tc-99m/l-125 MDA2</li> <li>- Tc-99m/l-123 IL-2</li> <li>- Tc-99m/l-125 MCP-1</li> <li>- Tc-99m annexin V</li> <li>- Tc-99m matrix metalloproteinaz 9</li> </ul> <p><b>PET ajanları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- F-18 FDG</li> <li>- F-18 NaF</li> <li>- C-18 Choline</li> <li>- Ga-68-DOTATATE</li> <li>- F-18 Fluoromisonidazol</li> </ul>
Diğer görüntüleme yöntemleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- İntravasküler ultrasonografi</li> <li>- Bilgisayarlı tomografi</li> <li>- İntrakoroner manyetik rezonans</li> <li>- İntrakoroner anjiyoskopi</li> <li>- İntrakoroner optik koherens tomografi</li> <li>- B-mode Doppler ultrasonografi (yüksek rezolüsyonlu)</li> <li>- X-ray anjiyografi</li> <li>- Termografi</li> <li>- Raman spektroskopisi</li> <li>- Near infrared spektroskopisi</li> </ul>
oksLDL: Oksidize LDL, FDG: Floro-D-glukoz, NaF: Sodyum F-18-florid	

mikrokalsifiye aterosklerotik plaklar rüptür açısından kalsifiye olan plaklara göre daha yüksek riske sahiptirler ve bu nedenle erken dönem plakların görüntülenebilmesinin klinik önemi pratikte daha fazladır. Ayrıca yüksek doğrulukta değerlendirme yapabilmek için yüksek kalitede ve artefaktlardan arınmış görüntülere ihtiyaç vardır ki pratikte bu her zaman mümkün olamamaktadır (10).

### **Intravasküler Manyetik Rezonans**

Büyük ve yüzeysel arterler için standart manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılabilirken küçük ve derin arterler için damar içi MR yöntemi yapılabilmektedir. 5F intravasküler prob kullanılarak yapılan *ex-vivo* çalışmalarda aterosklerotik plakların %80 doğrulukla karakterize edilebildiği bildirilmektedir (11). *In vivo* çalışmalar halen araştırma safhasında olup az sayıdadır. Rezolüsyonunun halen düşük olması, damar içindeki bobinin magnetten uzaklaşması ile görüntü kalitesinin bozulması ve kateterlerin büyük boyutlarda olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur.

### **Intrakoroner Anjiyoskopi**

Intrakoroner anjiyoskopi, endolüminal koroner yüzeyin ve lümen-içi yapıların direkt olarak incelenmesi amacıyla anjiyografi sırasında yapılan bir işlemdir. Trombüs ve lipidden zengin aterosklerotik lezyonların tesbitini yapabilmesi önemli avantajlarıdır ve sıklıkla kullanılmaktadır (12).

### **Intrakoroner Optik Koherens Tomografi**

Optik koherens tomografi (OKT) dokuya çarpıp geri dönen infrared ışık dalgalarından faydalanarak dokulardaki mikro yapıların kesitsel görüntülenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Son zamanlarda koroner girişim sırasında yardımcı yöntem olarak kullanılmaya başlanan OKT, koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların morfolojisi ve damar kalsifikasyonunun değerlendirilmesi konularında oldukça iyi bilgiler vermektedir. Rezolüsyonu aterosklerotik fibröz başlığın kalınlığını ölçebilecek kadar iyi olan tek görüntüleme yöntemidir (13). Yüksek çözünürlüklü olması, erken evre ateroskleroz bulgularını ayırt etmesi gibi avantajlarının yanısıra düşük penetrasyon derinliği ve kalp hareketlerinden kaynaklanan artefaktlara sahip olması gibi dezavantajları da vardır. Yakın zamanda geliştirilmesi beklenen mikroskobik OKT ile ateroskleroz patogenezinin aydınlatılması mümkün olabilecek gibi görünmektedir.

### **Diğer Yöntemler**

Aterosklerotik enflamasyon nedeniyle oluşan ısı artışının özel termografi kateteri ile saptandığı termografi, plakların direkt görüntülenebildiği yüksek rezolüsyonlu B-mode Doppler ultrasonografi yöntemleri yanısıra, X-ray anjiyografi, raman spektroskopisi, near infrared spektroskopisi gibi başka görüntülenme yöntemleri de bulunmaktadır.

### **Aterosklerotik Plak Görüntülemede Kullanılan SPECT Radyofarmasötikleri**

Birçoğu hayvan ve *ex-vivo* çalışmalarda kullanılan ve rutin tıp pratiğinde pek de uygulama alanı bulamayan sintigrafik plak radyofarmasötikleri geliştirilmiştir. Aterogenezde rol oynayan molekülleri hedefleyen bu radyofarmasötikleri dört ana grupta inceleyecek olursak:

Aterosklerotik lezyon bileşenlerini hedefleyen radyofarmasötikler: İlk olarak 1980'lerde Tc-99m işaretli LDL ile insan aterosklerotik plaklarının lokalize edilip edilemeyeceği çalışmaları yapılmıştır. Bazı karotis endarterektomi numunelerindeki aterosklerotik plaklarda bu radyofarmasötik birikimi saptanmış ve birkaç hastada bu birikim gama kamera ile görüntülemeye imkan sağlamıştır. Ancak plaktaki LDL miktarı plak içeriğine bağlı olması ve background kan havuzu aktivitesi nedeniyle koroner lezyonları saptamak mümkün olamamıştır. Daha sonra, ateroskleroz patogenezinde oksidize LDL'nin (oksLDL) önemli rol oynadığı düşünülerek otolog LDL'yi oksitlemek ve onu Tc-99m ile etiketlemek için bir teknik geliştirildi. Biyolojik dağılım verileri çoğunlukla makrofajlardan zengin organlar tarafından biriktirilen Tc-99m oksLDL'nin dolaşımdan hızla temizlenmesini ve karotid plak seviyesinde tespit edilebileceğini göstermiştir (14).

Aktif makrofajlar aterosklerotik lezyonlarda yoğun olarak bulunmaktadır. Asetilatlanmış LDL (Ac-LDL), bu reseptörlere erişim için oksLDL ile rekabet eder. Tc-99m Ac-LDL, enflamatuvar lezyonların bulunduğu bölgede aktive edilmiş makrofajlar tarafından tutularak aterosklerotik lezyonların sintigrafik görüntülenmesinde umut verici olmuştur.

Yine oksLDL üzerinde mevcut olan, ancak normal LDL üzerinde mevcut olmayan epitoplara yönelik monoklonal bir antikör olan MDA2, Tc-99m ile işaretlenerek, canlı tavşanlarda aterosklerotik lezyonların görüntülenmesinde oldukça iyi sonuçlar vermiştir (15). Aterosklerotik lezyon bileşenlerinden olan ve ZK167054 olarak adlandırılan bir endotelin

türevi deneysel çalışmalarda aterosklerozun görüntülenmesinde kullanıldı. Çalışma sonuçları, bir endotel türevi ile aterosklerozun *in vivo* görüntülenmesini tespit etmek ve erken aşamalarında aterosklerotik arter duvarı lezyonlarını karakterize etmek için uygun bir yöntem olduğunu göstermiştir (16).

Aterosklerotik enflamasyonu hedefleyen radyofarmasötikler: Aterosklerozda erken olaylardan sorumlu olan birkaç sitokin, kemokin ve reseptörü doğrudan veya dolaylı olarak radyonüklidlerle etiketlenebilir ve bu nedenle *in vivo* olarak görüntülenebilir (17). Akut ve kronik enflamasyonda baskın hücre tipleri olan monositler ve makrofajlar monositkemotaktikpeptid 1 (MCP-1) tarafından çekilerek aktive edilmektedir. Hayvan çalışmaları, radyonüklid işaretli MCP-1'nin, subakut enflamasyon aşamasında monosit/makrofaj açısından zengin aterosklerotik lezyonların görüntülenmesi için yararlı bir traser olabileceğini göstermiştir.

İnterlökin-1 (IL-1) ve IL 8 sitokinleri, Tc-99m ve iyot radyoizotoplarıyla işaretlenmiş enflamasyon görüntüleme oldukça başarılı olmuş ancak ateroskleroz görüntüleme beklenen başarıyı gösterememiştir (18).

Tc-99m IL-2 insanlarda karotid aterosklerozun görüntülenmesi için kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada Tc-99m IL-2'nin, hassas karotid plaklarda tutulduğu ve tutulumun plağın içindeki IL-2 R + hücrelerinin miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, plak içindeki Tc-99m IL-2 miktarının lipid düşürücü statin ile tedaviden etkilendiği de gösterilmiştir (19). Tc-99m IL-2, rüptür riski yüksek hassas plakların tanınmasında umut verici bir radyofarmasötik olup görüntüleme amacıyla kullanılan düşük dozlarda önemli bir biyolojik yan etki saptanmamıştır.

Aterosklerotik trombozu hedefleyen radyofarmasötikler: In 111-trombosit sintigrafisi karotid plaklarının trombotik komplikasyonlarını saptamada non-invaziv bir tanı aracı olabileceği gösterilmesine rağmen bu konu da başka prospektif çalışmalar yapılmamıştır (20). Tromboz görüntüleme kullanılan birçok radyofarmasötüğün trombotik plak görüntüleme başarı belirsizliği halen sürmekte olup bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Apoptozu hedefleyen radyofarmasötikler: Son olarak, bir endojen insan proteini olan anneksin V, Tc-99m ile işaretlenerek apoptozun erken evresini non-invaziv olarak değerlendirmede başarılı olmuştur (21). İleri evre aterosklerotik lezyonlarda apoptoz yaygın olarak görülmektedir. Bir tavşan modelinde

yapılan çalışmada erken evre plaklarda stabil olan diğer plaklara göre Tc-99m anneksin V birikimi daha yüksek saptanmıştır. Tc-99m anneksin V, rüptür riski taşıyan ve muhtemelen anti-aterosklerotik tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ateromun saptanmasında yararlı olabilir (22). Yine aterosklerotik plaklarda apoptozla ilişkili olarak matrixmetalloproteinaz (MMP) aktivasyonunun arttığı bilinmektedir. Tc-99m işaretli MMP 1 ve MMP 9 ile yapılan çalışmalar özellikle ileri evre plakların görüntülenmesinde erken evre plaklara göre oldukça iyi sonuçlar bildirmektedir (23,24).

### PET ile Aterosklerozun Moleküler Görüntülemesi

Bilindiği üzere, erişkin hastalıklarının önde gelen nedeni olan aterosklerotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme, kardiyovasküler tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, ölümlerin neredeyse yarısını oluşturmaya devam etmektedir.

Derlemenin bu kısmında, aterosklerozun bu yüksek riskli biyolojik özelliklerini belirlemek için pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi'sine (PET/BT) odaklanılmaktadır.

Günümüzde bilimsel çalışmalar, aterosklerozun kardiyovasküler hastalık olaylarına nasıl yol açtığı ve aterosklerotik hastalığın aterotrombotik olaylarla nasıl sonuçlandığına dair görüşümüzü; ilerleyen lümen daralması kavramından, biyolojik olarak aktif ateromun ani rüptürü ve trombozu kavramına dönüştürdü. Bu kavramsal değişim ile birlikte, aterosklerotik dokuyu görüntüleme yaklaşımı, lümen özelliğinin görüntülenmesinde aktif kalsifikasyon ve plak enflamasyonu gibi biyolojik süreçlerin görüntülenmesini hedeflemeye başladı.

### Aterosklerozun Enflamatuvar Temeli: Aterosklerotik Plak Biyolojisi

Enflamasyon, aterosklerozda temel bir rol oynar, aterosklerotik plaklar biyolojik açıdan aktif dokulardır. Okside LDL partikülleri, lökosit adezyon moleküllerini ekspresye etmek için endotelial hücreleri uyarır. Bu adezyon molekülleri, sitokinleri salgılayan ve enflamatuvar kaskadı büyüten monositlerin ve T-lenfositlerin çoğalmasını indükler; oksLDL'yi fagosite eden ve daha sonra köpük hücrelerine dönüşen yerleşik monositler makrofajlara farklılaşır. Monositler bir dizi sitokin salabilir ve erken aterogenezisin bu aşamasında enflamasyonu daha fazla çoğaltabilirler. Bu süreç, plağın doğal seyri boyunca ve plağın boyutuyla orantılı olarak plak alanındaki monositlerin birikimi oranında



devam eder (25). Aterogenezde en fazla bulunan, monosit ve makrofajlar, T ve B hücreleri de dahil olmak üzere, hem doğrudan hem de kendi aralarında uyarıcı etkileşim yoluyla enflamasyona katkıda bulunurlar (26). Okside olmuş subendokardiyal LDL, makrofajlardan oluşan köpük hücrelerin gelişimi ve aterosklerozun enflamatuvar ortamına katkıda bulunur, makrofajlar ve diğer enflamatuvar hücreler tarafından reaktif oksijen türlerinin ve prostaglandinlerin üretimini uyarır (27). Enflamatuvar hücreler ve lipitler ateroskleroz içinde biriktikçe plak genişler. Makrofajlar ve düz kas hücreleri apoptosise uğrar ve onların atılan lipitleri, büyümekte olan lipit bakımından zengin nekrotik çekirdeğe eklenir. Neovaskülarizasyon hipoksi ile tetiklenir ve devam eden hastalık aktivitesinin ve yüksek riskli plağın göstergesi olarak düşünülür. Adventisyal vasavazorumdan köken alan bu yeni mikrodamarlar olgunlaşmamıştır ve sızıntı yaparak plak içi lokal kanamaya neden olurlar. Aktif kalsiyum birikimi, savunmasız plağın bir başka ortak özelliğidir. Sonuç olarak, lökositler tarafından aktifleştirilmiş matris metaloproteinazların üretilmesi plağın fibröz kapağının enzimatik bozulmasına yol açar.

Akut MI'nın yaygın bir nedeni olan aterosklerotik plağın akut rüptürü, akut koroner sendrom (AKS) olgularının %60-80'inde meydana gelir ve intraluminal trombüs ve ani kardiyak ölüm olgularının çoğunda görülür (28). Plak hassasiyeti ve rüptürü enflamasyonla güçlü bir ilişkiye sahiptir (29). Makrofajların yüksek konsantrasyonda bulunduğu hassas aterosklerotik plak da, matriksmetalloproteinazların serbest bırakılmasıyla fibröz plak çeperinin incelmeye katkıda bulunur; böylece parçalanma ihtimalini artırır (30). Tüm bu hasarlar aterosklerotik sonuçlara yol açan plak rüptürünü hızlandırabilir. Plak gelişimi ve parçalanmasında makrofajların kritik rolü, hassas plak komplikasyonları oluşmadan önce, hassas plağın erken tanınması amacıyla görüntüleme hedefi haline getirmiştir.

İşte tüm bu kaskada göre aterosklerotik plaklar, biyolojik aktivitenin görüntülenmesi için önemli bir yol oluşturur.

### **F-18 FDG-PET/BT ile Vasküler Enflamasyon Görüntüleme**

İlk kez 1950'lerde PET, 1990'larda PET/BT ile siklotronda üretilen ve 109,77 dakikalık yarı ömre sahip F-18, tıbbi görüntüleme en yaygın kullanılan radyoizotop haline gelmiştir (31,32). Bu derlemede, en sık kullanılan iki F-18 etiketli izotop, 2-deoksi-2- (F-18) florido-D-glukoz (F-18 FDG) ve sodyum F-18-florid (F-18

NaF) üzerinde durulacaktır. F-18-FDG'nin onkolojide kullanımı, glukozu enerji kaynağı olarak kullanan tümör hücrelerinin metabolizma artışı ve glikolizisine dayanır. F-18 FDG PET, onkolojik görüntüleme için altın standart olmakla birlikte, hem benign koşullarda hem de enflamasyonda F-18 FDG'nin tutulumunun olduğu gösterilmiştir (33).

Hem makrofajların hem de köpük hücrelerinin, in vitro olarak bazı kanser hücreleri ile kıyaslanabilir düzeyde F-18 FDG tuttukları gösterilmiştir (34). Hipoksi, makrofaj infiltrasyonu ve enflamasyon ile ilişkili olan aterosklerotik ortamın önemli bir özelliğidir (35). Çalışmalar sistematik olarak, aterosklerozda F-18 FDG tutulumu ile makrofajların varlığı ve yoğunluğu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (36). İnsanlarda F-18 FDG PET vasküler görüntüleme ilk olarak 1999 yılında Takayasu arteriti'nde tanımlanmıştır (37). Bununla birlikte, daha sonra vaskülit olmasa bile vasküler tutulumunun olduğu vaka çalışmaları not edilmiştir (38). Onkolojik çalışmaların yapıldığı hastalarda F-18 FDG PET taramalarının retrospektif analizi, %50 damar duvarı tutulumunun olduğunu belirtmektedir (39). Birkaç olguda, damar boyunca non-uniform olan ve abdominal aortadan femoral artere uzanan bu tutulumun, BT görüntüleme de görülebilen yaygın aterosklerotik hastalığa karşılık geldiği kabul edilmiştir.

Rudd ve ark. 2002'de, semptomatik karotid arter hastalığı olan sekiz hastada yapılan F-18 FDG PET çalışmasında tüm hastalarda, F-18 FDG tutulumu göstermiştir (40). Endarterektomize arterlerin histolojik değerlendirmesi, F-18 FDG pozitif bölgelerdeki yoğun makrofaj infiltrasyonunu doğrulamıştır. Bilinen KAH'ı olan hastaların yüksek F-18 FDG karotid arter tutulumuna sahip olduğu ve artmış vücut kitle indeksi, 65 üzeri yaş, hipertansiyon ve sigara gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler F-18 FDG tutulumuna güçlü etkisi olabileceği gösterilmiştir (41). Retrospektif analizler, vasküler F-18 FDG tutulumu ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında korelasyon olduğunu, semptomatik karotid arter hastalığı olan hastalardaki prospektif çalışmalar ise, yüksek F-18 FDG tutulum düzeylerinin hem semptomatik hem de asemptomatik karotid lezyonlarında erken inme rekürrensini öngördüğünü göstermiştir (42).

### **Koroner Aterosklerozda F-18 FDG Görüntüleme**

F-18 FDG PET görüntülerinin retrospektif incelemelerinde, koroner arter tutulumu izlenmiştir. İlk prospektif çalışma ise 2009'da, koroner tutulum ile ilgili 10 AKS ve 15 stabil KAH hastasında lezyon/stent

alanlarını karşılaştırmıştır. Hedef-arka plan oranı (TBR) ile ölçülen AKS plaklarındaki tutulum, stabil KAH plaklarında daha yüksek iken, yakın ve uzak stent alanları arasında anlamlı bir fark bulunmamış, bu da F-18 FDG sinyalinin sadece anjiyoplasti sonrası değişikliklerle değil, akut plak özellikleri ile de ilişkili olduğunu düşündürmüştür (43). Çalışmalarda, F-18 FDG görüntülemenin, kısa tarama periyotları boyunca tekrarlanabilir olduğu görülmüş ve statin kullanan insanlarda küçük müdahalelerde seri görüntüleme aracı olarak kullanılmıştır (44). Üç ay boyunca yapılan bu longitudinal çalışmalar, F-18 FDG PET koroner görüntülemenin, anti-aterojenik müdahalelerin etkinliğini değerlendirme potansiyelini göstermiştir. Koroner aterosklerozun F-18 FDG ile görüntülemenin önemli sınırlaması, komşu miyokarda F-18 FDG tutulumunun yarattığı arka-plan gürültüsüdür. PET'in uzaysal çözünürlüğü, PET'in koroner arter ve miyokard arasında ayırım yapabilme yeteneğini önemli ölçüde etkilemektedir (45). Örneğin; taramadan önce düşük karbonhidrat-yüksek yağlı bir diyetle arka plan miyokardiyal tutulumunun azaltılması için hazırlık yapıldığı halde (46), hastalarda yorumlanamayan taramaların oranı oldukça yüksektir. Bu durum, klinik çalışmaların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde sınırlandırmış ve aynı zamanda rutin klinik uygulamada daha geniş kullanımını da engellemiştir. Koroner aterosklerozun PET/BT ile belirlenmesinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bir diğer konu, bu görüntüleme modalitesinde hastanın radyasyon maruziyetidir. Günümüzde modern bir PET/BT ile kardiyak tarama, hastaları 8-11 mSv düzeyinde bir radyasyon dozuna maruz bırakmaktadır ki bu dozun çoğunluğu F18'den gelmektedir (47).

### F-18 NaF

F-18 florür, 1960'lı yıllardan beri kemik taramasında sıklıkla kullanılan bir radyonükliddir (48). İskelet sisteminde F-18 NaF tutulumunun mekanizması olan hidroksiapatitin hidroksil iyonlarının florür ile değişimi daha önce tanımlanmıştır (49). Bir süre için, F-18 NaF yerine gama kameralar ile görüntülenebilen teknesyum bazlı radyonüklid bileşikler kullanılmıştır. Ancak, PET teknolojisinin gelişmesi ve onkolojik uygulamada yaygınlaşması, F-18 NaF'ın yeniden popülerleşmesini sağlamıştır.

### F-18 NaF, Vasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyon, aterosklerotik hastalığın önemli diğer bir özelliğidir ve ateroskleroz gelişiminde aktif bir süreç olarak bilinir, yaşla birlikte sıklığı artar

(50). Vasküler kalsifikasyonla ilişkili risk, kalsifikasyon boyutuna göre değişmektedir. Mikrokalsifikasyon (50 mL'den daha küçük kalsifikasyon tortuları) ağırlıklı olarak fibröz kılıfta meydana gelirken, makrokalsifikasyon plak stabilitesi sağlayarak mekanik plak stabilizasyonuna katkıda bulunabilir.

Konvansiyonel görüntüleme kullanılarak makrokalsifikasyon saptanabilirken, mikrokalsifikasyon saptanamaz.

Aterosklerozun enflamatuvar ortamında, düz kas hücreleri, adventisyel fibroblastlar, perisitler ve mezenkimal kök hücreleri gibi damar duvarındaki farklı hücrelerin osteojenik farklılaşması uyarılır. Aterosklerotik plak içerisindeki makrofajlar, sitokinler salgılayarak osteogenezi arttırmaktadır (51). Mikrokalsifikasyon kristallerinin varlığı, makrofajlarda pro-enflamatuvar bir yanıt uyandırarak pozitif bir geri bildirim döngüsüne katkıda bulunur ve bu da damar duvarındaki pro-kalsifik uyarıyı daha fazla yayar (52). Vasküler kalsifikasyon oluşumu ve ilerlemesi, damar duvarında hidroksiapatit kristalleri oluşması gibi özellikleriyle kemik oluşumuna çok benzer. Kemik oluşumu ile benzerlikleri göz önüne alındığında, vasküler kalsifikasyonun F-18 NaF ile moleküler görüntüleme için uygun bir hedef olabileceği düşünülmüştür.

NaF'ın, onkoloji uygulamalarında görülenlere benzer bir şekilde aktif mikrokalsifikasyon bölgelerinde hidroksiapatit içine dahil edildiğine inanılmaktadır. Bu süreç muhtemelen enflamasyonla hızlandırılır ve plak makrofaj yükü hiperlipidemide aortun osteoblastik aktivitesi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir. Birçok çalışma, NaF-PET/BT'nin mikrokalsifikasyonu saptamak için faydalı olduğunu göstermiştir. Bu tür çalışmalar, NaF'ın aktif mikrokalsifikasyon alanlarına lokalize olduğunu göstermektedir. Klinik araştırmalar, hem koroner hem de karotid arterlerde asemptomatik ateroma kıyasla, semptomatik ve yüksek riskli ateromda NaF tutulumunun (doku-arka plan oranları ölçülerek) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Retrospektif çalışmalarda, kemik metastazı saptanması amacıyla F-18 NaF PET görüntüleme yapılan hastalarda, vasküler F-18 NaF tutulumu gösterilmiştir. İlk kez kemik metastazı için taranan hastaların 2/3'ünde en sık vasküler F-18 NaF tutulumunun femoral arterler ve aortta olduğu tanımlanmıştır (53). Olguların %95'inde arteriyel duvar kalsifikasyonu BT ile de doğrulanmıştır. Benzer hasta popülasyonları ile ilgili diğer retrospektif çalışmalar, periferik damarlarda F-18 NaF tutulum insidansı ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve Framingham kardiyovasküler risk skorları arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır (54).

Mikrokalsifikasyonu görüntüleyebilen tekniklerin geliştirilmesi, kardiyovasküler hastalık riski, prognoz ve yeni terapötik stratejilerin belirlenmesine rehberlik etmektedir. Dweck ve ark., NaF tutulumu ile daha yüksek vasküler F-18 NaF tutulumu olan hastalarda, koroner arter hastalığı ve daha yüksek Framingham risk skorları olduğunu göstermişlerdir (55). Bu sonuç NaF tutulumunun kardiyak olay riskini gösterebileceği umudunu vermiştir. Ancak F-18 NaF tutulumu ile hem Framingham risk skoru hem de koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunuyor olsa da, koroner arter kalsiyum skoru 1000'in üzerinde olan hastaların %41'inde anlamlı bir radyofarmasötik tutulumu saptanmamıştır. Bunun nedeni hastalarda İVUS ile yapılan analizler, F-18 NaF tutulumu gösteren koroner plakların, pozitif remodeling, mikrokalsifikasyon ve nekrotik çekirdek gibi hassas plak karakteristiklerini içerebildiğini ortaya koymuştur (56). Bu sonuçlar, F-18 NaF tutulumunun arteriyel kalsifikasyon ile ilişkili olmadığını ve F-18 NaF'in koroner sinyalinin (HU) BT'de hafif, orta veya yoğun kalsifikasyon olarak sınıflandırılan koroner kalsiyum yoğunluğu ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (57). Bununla birlikte, BT ve İVUS tabanlı çalışmalardan elde edilen son veriler, makro kalsifikasyonun aslında akut koroner olaylara karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (58). F-18 NaF PET, mikro kalsifikasyonun tanımlanmasında F-18 FDG taramadan veya BT koroner anjiyodan daha hassas ve doğrudur. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda, hassas plağın erken saptanması faydalı olabilir.

### Terapilerin İzlenmesinde FDG-PET/BT'nin Rolü

FDG-PET/BT ile arteriyel enflamasyon saptamanın tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak, ateroskleroza engellemek için yapılan müdahalelerin etkisini değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çok merkezli bir çalışma, yüksek doz ve düşük doz atorvastatin için kademeli bir anti-enflamatuvar etki göstermiştir (59). Bu PET/BT bulguları, statinlerin kardiyak olaylar üzerinde yararlı etkilerini gösteren klinik çalışmalar ile uyumludur. Buna göre, FDG-PET/BT denemeleri, yeni ilaç keşfi ve tedavi stratejileri için terapötik etkinliği ölçmek için potansiyele sahiptir.

### Gelecekteki Hedefler

Aterosklerozun yüksek riskli biyolojik özelliklerini görüntülemek için birkaç yeni ajan değerlendirilmektedir. Ga-68 DOTATATE, aktifleştirilmiş makrofajlarda ve enflamasyon ve anjiyogenezden sorumlu endotelial hücrelerde aşırı eksprese edilen somatostatin reseptörü

2'yi hedefler. Bu yeni ajan miyokardiyum tarafından tutulmadığı için koroner aterom görüntülemesinde FDG'ye göre avantajları vardır (60). C-11 PK11195 (hedeflenen TSPO reseptörü) ve F-18-FMCH (hedeflenen makrofaj hücre zarı) içeren makrofajları hedefleyen ajanların klinik öncesi çalışmalarda aktif enflamasyon alanlarını lokalize ettiği gösterilmiştir. Plak içindeki hipoksi yeni damar oluşumunu uyarır, LDL oksidasyonunu artırır ve makrofajlar da pro-enflamatuvar bir yanıtı destekler. Hipoksi, aterosklerotik bir diyetle beslenenlerde artan aortik uptake'i gösterdiği için hücrel hipoksiyi tanımlayan yeni bir ajan olan F-18-fluoromisonidazol (F-18-FMISO) kullanılarak da tanımlanabilir. Neo-anjiyogenez ayrıca, integrin avb3expression (örneğin; Ga-68 NOTA-RGD ve F-18 GalaBTo-RGD) hedefleyen bir ajan kullanılarak tespit edilebilir (59). Yeni tedaviler geliştirilirken, risk sınıflandırması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır. Tedavi seçeneklerinin teorik olarak genişletilmesiyle, bireyin riskini, yeni tedavilerin maliyetini ve yan etkilerini daha iyi değerlendirmeye gerek duyulacaktır. Ek olarak, yeni tedavilerin doz rejimi, seri görüntülemelerde görülen değişiklikler saptanabilir.

Koroner ateromda F-18 NaF tutulumunun biyolojik ve klinik önemini daha kapsamlı bir şekilde tanımlamak, yüksek rüptür ve trombotik komplikasyon riski olan hassas lezyonların tespitinde doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini onaylayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, Newby ve ark. Haziran 2024'te tamamlanması planlanan "F-18 Fluoride ile Tekrarlayan Olayların Tahmini" adlı çalışmayı başlatmışlardır. Bu, 700 AKS'li hastada hem F-18 NaF PET hem de BT koroner anjiyografinin uygulanacağı kardiyak ölüm veya tekrarlayan MI ile ilgili çok merkezli gözlemsel bir çalışmadır (27). Ayrıca, plakların doğal seyrini ve anti-aterosklerotik tedavi cevabını değerlendirmede aterosklerotik lezyonların ardışık, noninvaziv takibinde hassas plağın noninvaziv görüntülemesinde F-18 NaF bulguları, F-18 FDG'ye olan üstünlüğünü ortaya koymaktadır (60,61).

### Sonuç

Koroner aterosklerozda, hassas plağın noninvaziv moleküler görüntülenmesi ümit vaat eden bir gelişme olarak görünmektedir. Özellikle; F-18 NaF PET'nin mikrokalsifikasyon görüntüleme özelliği, tanımladığımız diğer invaziv olmayan görüntüleme modalitelerini tamamlayıcı olarak koroner aterosklerozun biyolojisi ortaya koyabilmektedir. Rutin klinik uygulama için daha fazla araştırma yapılması gerekse de, ileride koroner

aterosklerozun görüntülemesinde önemli bir rol oynayacaktır.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev* 2018;14:4-14.
2. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The ageing risk and atherosclerosis: A fresh look at arterial homeostasis. *Front Genet* 2017;8:216.
3. Porwal W, Khandewal S, Jain D, Gupta S. Histological classification of atherosclerosis and correlation with ischemic heart disease: A autopsy based study. *Ann Pathol Lab Med* 2016;13:100-104.
4. Drakopoulou M, Toutouzas K, Michelongona, Tousoulis D. Statins and vulnerable plaque. *Curr Pharm Des* 2017.
5. Allahverian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018;114:540-550.
6. Pandey SS, Haskard DO, Khamis RY. Developing a strategy for interventional molecular imaging of oxidized low-density lipoprotein atherosclerosis. *Mol Imaging* 2017;16:1536012117723788.
7. De Vos J, Mathijs I, Xavier C, et al. Specific targeting of atherosclerotic plaques in ApoE(-/-) mice using a new camelid sdAb binding the vulnerable plaque marker LOX-1. *Mol Imaging Biol* 2014;16:690-698.
8. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine* 2017;1043-4666.
9. Nicol P, Xhepa E, Bozhko D, Joner M. Neoatherosclerosis: from basic principles to intravascular imaging. *Mineva Cardioangiol* 2017;66:292-300.
10. Hoshino M, Kawai H, Sarai M, et al. Noninvasive assesment of stenotic severity and plaque characteristics by coronary CT angiography in patients scheduled for carotid artery revascularization. *J Atheroscler Thromb* 2018.
11. Ehara S, Matsumoto K, Shimada K. The clinical value oh high-intensity signals on the coronary atherosclerotic plaque: noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Mol Sci* 2016:17
12. Shibuya M, Fujii K, Hao H, et al. Ex vivo comparison of angioscopy and histopatology for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:863-869.
13. Tenekecioğlu E, Albuquerque FN, Sotomi Y, et al. Intracoronary optical coherence tomography: clinical and research applicatons and intravascular imaging software overview. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:679-689.
14. Iuliano L, Signore A, Vallabajosula S, et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man. *Atherosclerosis* 1991;126:131-141.
15. Bozoky Z, Balogh L, Mathe D, Fülöp L, Bertók L, Jánoki GA, et al. Preparation and investigation of 99m technetium-labeled low-density lipoproteins in rabbits with experimentally induced hypercholesterolemia. *Eur Biophys J* 2004;33:140-145.
16. Tepe G, Duda SH, Meding J, et al. Tc-99m-labeled endothelin derivative for imaging of experimentally induced atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;157:383-392.
17. Glaudemans AW, Slart RH, Bozzao A, et al. Molecular imaging in atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2381-2397.
18. Bleeker-Rovers CP, Rennen HJ, Boerman OC, et al. 99m Tc- labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. *J Nucl Med* 2007;48:337-343.
19. Vogiatzi G, Oikionomou E, Siasos G, et al. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2017.
20. Manca G, Parenti G, Bellina R, et al. 111 In platelet scintigraphy for the noninvasive detection of carotid plaque thrombosis. *Stroke* 2001;32:719-727.
21. Hu Y, Liu G, Zhang H, et al. A Comparison of 99m Tc duramycin and 99mTc-annexin V in SPECT/CT imaging atherosclerotic plaques. *Mol Imaging Biol* 2018;20:249-259.
22. Zhao Y, Watanabe A, Zhao S, et al. Suppressive effects of irbesartan on inflammation and apoptosis in atherosclerotic plaques of apoE-/- mice: molecular imaging with 14C-FDG and 99mTc-annexin A5. *PLoS One* 2014;9:e89338.
23. Haider N, Hartung D, Fujimoto S, et al. Dual molecular imaging for targeting metalloproteinase activity and apoptosis in atherosclerosis: molecular imaging facilitates understanding of pathogenesis. *J Nucl Cardiol* 2009;16:753-762.
24. Wang Z, Deng G, Zhang Z, et al. Noninvasive detection of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic lesions using technetium-99m-labeled single-photon emission computed tomography in vivo. *Nucl Med Commun* 2017;38:299-305.
25. Swirski FK, Pittet MJ, Kircher MF, et al. Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10340-10345.
26. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:3847-3869.
27. Scherer DJ, Psaltis PJ. Future imaging of atherosclerosis: molecular imaging of coronary atherosclerosis with 18F positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:354-367.

28. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
29. Muller JE, Abela GS, Nesto RW et, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-813.
30. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Ktz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381.
31. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Højlund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin* 2014;9:355-370.
32. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 2008;29:232-235.
33. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409-1415.
34. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T, et al. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
35. Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1258-1265.
36. Silvola JM, Saraste A, Laitinen I, et al. Effects of age, diet, and type 2 diabetes on the development and FDG uptake of atherosclerotic plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1294-1301.
37. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:16-18.
38. Mochizuki Y, Fujii H, Yasuda S, et al. FDG accumulation in aortic walls. *Clin Nucl Med* 2001;26:68-69.
39. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001;26:314-319.
40. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-2711.
41. Bucerius J, Duivenvoorden R, Mani V, et al. Prevalence and risk factors of carotid vessel wall inflammation in coronary artery disease patients: FDG-PET and CT imaging study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:1195-1205.
42. Marnane M, Merwick A, Sheehan OC, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol* 2012;71:709-718.
43. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:388-397.
44. Wu YW, Kao HL, Huang CL, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:399-407.
45. Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2011;648(Suppl 1):236-240.
46. Demeure F, Hanin FX, Bol A, et al. A randomized trial on the optimization of 18F-FDG myocardial uptake suppression: implications for vulnerable coronary plaque imaging. *J Nucl Med* 2014;55:1629-1635.
47. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;139:208-213.
48. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962;3:332-334.
49. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook G, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;31:28-49.
50. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-2162.
51. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008;117:2938-2948.
52. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res* 2005;96:1248-1256.
53. Derlin T, Richter U, Bannas P, et al. Feasibility of 18F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque. *J Nucl Med* 2010;51:862-865.
54. Derlin T, Wisotzki C, Richter U, et al. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using 18F-sodium fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors. *J Nucl Med* 2011;52:362-368.
55. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, et al. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:371-378.
56. García-García HM, Mintz GS, Lerman A, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009;5:177-189.
57. Fiz F, Morbelli S, Piccardo A, et al. 18F-NaF Uptake by Atherosclerotic Plaque on PET/CT Imaging: Inverse Correlation Between Calcification Density and Mineral Metabolic Activity. *J Nucl Med* 2015;56:1019-1023.

58. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1273-1282.
59. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, et al. Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation: Results of a Multicenter Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Feasibility Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:909-917.
60. Vesey AT, Jenkins WS, Irkle A. et al. <sup>18</sup>F-Fluoride and <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke: Case-Control Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e004976.
61. Hammad B, Evans NR, Rudd JHF, Tawakol A. Molecular imaging of atherosclerosis with integrated PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2017;24:938-943.



# İnfektif Endokardit Tanısında Nükleer Tıp Uygulamaları

## Nuclear Medicine Procedures in Diagnosis of Infective Endocarditis

✉ Hakan Demir<sup>1</sup>, ✉ Mustafa Kula<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

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

### Öz

İnfektif endokardit (İE) kalbin endokardiyal yüzeylerinin ve varsa kalpteki protez materyallerin enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İE tanısı ve tedavideki tüm güncel gelişmelere karşın halen mortal ve morbid bir hastalıktır. İE hastalarda pek çok özgül olmayan şikayet ve bulgulara neden olur. Halen tanısı ve ayırıcı tanısında çeşitli güçlükler bulunmaktadır. Tanıyı desteklemek için Duke kriterlerinden yararlanılır. Ayrıca ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT işaretli lökosit sintigrafisi, kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu incelemeleri kullanılmakla birlikte histopatolojik tanı altın standarttır. Bu derlemede son yıllarda İE tanısında kullanılan güncel uluslararası kılavuzlara giren nükleer tıp yöntemleri (PET/BT ve işaretli lökosit sintigrafisi) ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfektif endokardit, işaretli lökosit sintigrafisi, Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim, İn-111 hegzametilpropilenaminoksim, F-18 fluorodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisi

### Abstract

Infective endocarditis (IE) is described as infection of the endocardial surfaces of the heart and if available prosthesis materials. Despite all up-to-date developments in diagnosis and treatment, IE is a mortal and morbid disease. IE causes numerous non-specific symptoms and findings in patients. Currently, various difficulties are observed in diagnosis and differential diagnosis of IE. Duke criteria is used to support the diagnosis. Also, echocardiography, computed tomography (CT), positron emission tomography (PET)/CT, magnetic resonance, labeled leukocyte scintigraphy, blood culture, and polymerase chain reaction investigations are used. However, histopathological diagnosis is the gold standard. In this review, we discuss nuclear medicine methods (PET/CT and labeled leukocyte scintigraphy) that found place in current international practice guidelines in recent years for diagnosis of IE.

**Keywords:** Infective endocarditis, labeled leukocyte scintigraphy, Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime, İn-111 hexamethylpropyleneamine oxime, F-18 fluorodeoxyglucose, positron emission tomography/computed tomography

### Giriş

#### İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) kalbin endokardiyal yüzeylerinin ve varsa kalpteki protez materyallerinin enfeksiyonu olarak tanımlanabilir (1). Doğal kapaklarda olabildiği gibi protez kapaklarda ve kalbe takılan

cihazlarda da görülebilir. İE tanısı ve tedavisindeki tüm güncel gelişmelere karşın halen mortal ve morbid bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut dönemde %12-22, bir yıllık dönemde %40'a varan oranlarda mortal olabilmektedir (2). Ülkemizdeki İE sıklığı konusunda sağlıklı rakamlara ulaşmak mümkün değildir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hakan Demir, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: hakandemir99@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4466-0011

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yıllık görülme sıklığı 2-4 olgu/100.000'dir (1). Gelişmekte olan ülkelerde daha çok akut romatizmal ateş geçiren gençlerde doğal kapaklarda, gelişmiş ülkelerde ise yaşlı hastalarda iyatrojenik olarak daha sık görülmektedir (3).

İE ateş, halsizlik, baş ağrısı, gece terlemesi, tırnak değişiklikleri, anemi, kalpte üfürüm, splenomegali, lökositoz gibi pek çok özgün olmayan şikayet ve bulgulara neden olur (1). Bu nedenle tanı ve ayırıcı tanısında güçlükler yaşanmaktadır. İE klinik olarak akut, subakut ve kronik olgular şeklinde görülebilir. Hastaların %90'ında ateş, %85'inde kalpte üfürüm, yaklaşık %25 olguda ise tanı anında beyin, akciğer veya dalakta emboli birlikte bulunmaktadır. Yaşlı ve immün yetmezlikli hastalarda atipik seyredabilmektedir. Ayırıcı tanısında diğer enfeksiyonlar, romatolojik, nörolojik, otoimmün hastalıklar ve maligniteler düşünülmelidir. İE rutin laboratuvar incelemelerinde özgün bulgulara neden olmaz. Tanısında transtorasik ekokardiyografi, transözefagal ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, işaretli lökosit sintigrafisi (İLS), kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu incelemeleri kullanılmakla birlikte histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edilmektedir. İE'ye neden olan mikrobiyolojik etkenler genellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* veya *Neisseria gonorrhoeae*'dir (3).

İE tek bir hastalıktan daha çok ortaya çıkış anından itibaren pek çok uzmanlık alanını ilgilendirebilen klinik bir durum olarak tanımlanabilir. Klinik tabloyu hastalığın ilk etkilediği organ, etken mikroorganizma, varsa altta yatan kardiyak hastalık, oluşan komplikasyonlar ve hastanın özellikleri etkilemektedir.

İE seyri sırasında hastaların yaklaşık yarısında cerrahi girişim gerekmektedir. Komplike olgularda erken dönemde cerrahi ihtiyacı doğabilmektedir. İE pek çok farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabildiğinden son yıllarda uluslararası kılavuzlarda tanı ve tedavi sürecinin bir ekip tarafından yönlendirilmesi gerektiği önerilmektedir. Bu ekip içerisinde kardiyoloji, kalp damar cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, nükleer tıp, patoloji, nöroloji, beyin cerrahisi ve anestezi uzmanlarının bulunması tavsiye edilmektedir. Bu ekip sayesinde İE tanı ve tedavi işlemleri daha hızlı, doğru, standart ve etkin bir şekilde yapılabilmektedir. Ayrıca komplike olguların daha çok hasta gören, tüm tanı ve tedavi olanaklarının bulunduğu referans merkezlere yönlendirilmesi önerilmektedir (4).

Özgün olmayan bulgular nedeniyle klinik olarak İE tanısı konulması zorluklar barındırdığından tanıyı desteklemek için 1994 yılında Duke Üniversitesi Endokardit Servisi tarafından ortaya konulan ve 2000 yılında modifiye edilen Duke Kriterleri kullanılmaktadır (4).

Doğal kapaklı hastalarda ekokardiyografide (EKO) vejetasyonlar görülmesi pek çok olguda tanı koydurucu olmaktadır. Ancak protez kapaklı hastalarda ve kardiyak cihaz bulunan hastalarda EKO artefaktlar nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Doğal kapaklı hastalarda Duke kriterleri yardımıyla %80 duyarlılık ve özgüllük ile İE tanısı konulabilmektedir. Ancak protez kapaklı, kardiyak cihaz bulunan veya EKO'su normal hastalarda tanı konulması zorlaşmaktadır. Olguların yaklaşık %30'unda tanı kesinleştirilememektedir. Ayrıca bu olgularda EKO'da vejetasyon görülmesi yeterli ve özgün bir bulgu değildir. Bu nedenle İE tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni yöntemlere gereksinim bulunmaktadır. İşaretli lökosit sintigrafisi (İLS) ve F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) PET/BT gibi nükleer tıp yöntemleri İE tanısında kullanılabilir.

### İE ve PET/BT

F-18 FDG PET/BT sıklıkla onkolojik, kardiyolojik, nörolojik ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan yüksek teknolojiye ve duyarlılığa sahip, bir hibrit nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Diğer pek çok nükleer tıp uygulamalarına benzer olarak PET/BT tüm vücut görüntülemeye imkan sağlamaktadır. Bu nedenle primeri bilinmeyen tümörler, gizli metastazlar, gizli enfeksiyon kaynakları tek bir görüntüleme ile yüksek duyarlılıkla saptanabilmektedir (5,6,7).

Onkolojik hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntüleme için hastaların 4-6 saat aç olması, kan glukoz düzeyinin en fazla <150-200 mg/dL olması gereklidir. Miyokard dokusunda F-18 FDG tutulumu değişken olmakla birlikte fizyolojik olarak yoğun bir tutulum gösterebilmektedir. Bu durum İE tanısında PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü düşürmektedir. Bu nedenle fizyolojik miyokardiyal F-18 FDG tutulumunu azaltmak için hastaların tetkikten bir gün öncesinden başlamak üzere düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli diyet uygulamaları önerilmektedir. Hastaların <1 gr. daha düşük karbonhidrat içeren diyet yapmaları gerekmektedir (8). Böylece miyokardın glukoz tüketiminin azaltılması hedeflenmektedir. İE tanısı için 10-15 mCi F-18 FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra tüm vücut PET/BT görüntüleme yapılmalıdır. Bazı yayınlarda ek olarak 2.-3. saatlerde



geç görüntüleme yapmanın İE tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir (9). Ancak bu konuda kesin bir kanıya varabilmek ve rutin çalışmalarda kullanılmasını önermek için henüz yeterli veri yoktur. PET görüntülerinin kalitesini arttırmak, yarı-sayısal ve sayısal değerlendirmeler yapabilmek için BT ile attenüasyon düzeltilmesi işlemi yapılmaktadır. Ancak protez kapaklı hastalarda ve metalik kardiyak cihaz bulunan hastalarda BT'de oluşan metalik artefaktlar nedeniyle attenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerinde (AC-PET) yeni artefaktlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum aktivite yoğunluklarının olduğundan daha yüksek görülmesi ve yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bunu engelleyebilmek için mutlaka attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntülere (NAC-PET) de bakılması önerilmektedir (10).

F-18 FDG PET/BT ile İE tanısında görüntüler görsel, yarı-sayısal ve sayısal olarak değerlendirilebilir. Görsel olarak aktivite tutulum yeri, yoğunluğu ve dağılımına göre değerlendirme yapılır. İE olgularında doğal kapak, protez kapak, kardiyak cihaz santral veya periferik bölümlerinde, damar greftleri çevresinde yoğun, heterojen, yer yer fokal artmış FDG tutulumları görülür. Damar greftlerinde peritubuler tutulum sütürlerdeki tutulumdan daha fazladır. Ameliyat sonrası enflamasyon olgularında ise daha çok orta düzeyde, homojen ve diffüz artmış aktivite tutulumları gözlenir. Damar greftlerindeki post-operatif değişikliklerde, İE'de görülenin aksine, sütürlerdeki tutulum peritubuler tutulumdan daha fazladır (11). İE hastalarında primer enfeksiyon dışında gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, eşlik eden gizli kolon kanseri, metastatik enfeksiyonlar hastalığa eşlik edebilir. Bu açıdan kardiyak bölge dışındaki alanlar da dikkatlice incelenmelidir.

Yeni geçirilmiş cerrahiye bağlı enflamasyon (post-op. ilk 3 ay), doku yapıştırıcıları, aktif non-enfektif trombüs, kardiyak tümör, kardiyak metastaz, vaskulit, aterosklerotik plak F-18 FDG PET/BT'de yanlış pozitiflik nedenleridir (2). Uzun süreli antibiyotik kullanımı, vejetasyon boyutunun PET/BT rezolüsyon sınırı altında olması (<3-5 mm), beyin embolisi, yetersiz hasta hazırlığı (diyet), yüksek kan şekeri PET/BT değerlendirmede yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir (2).

Klinik olarak İE şüphesi bulunan bir hastada yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleme Şekil 1-3'de sunulmuştur.

### İE ve İLS

İLS hastadan alınan kanda lökositlerin veya granülositlerin *in-vitro* olarak Tc-99m

hegzametilpropilenaminoksim (HMPAO) veya In-111 oksin ile işaretlenmesi, ardından tekrar hastaya intravenöz olarak enjekte edildikten sonra tüm vücutta enfeksiyon odağı araştırmada kullanılan bir sintigrafik yöntemdir. Tc-99m, In-111'e göre daha ucuz ve daha fazla bulunabilir olduğundan günümüzde Tc-99m HMPAO ile işaretleme daha fazla tercih edilmektedir. Kılavuzlara göre erişkin hastalarda İLS için 5-10 mCi Tc-99m HMPAO veya 300-500 µCi In-111 oksin önerilmektedir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte işaretleme işlemleri genellikle aseptik koşullarda ve sınıf A laminar hava akımlı çalışma kabinlerinde yapılmaktadır. İşaretleme kan

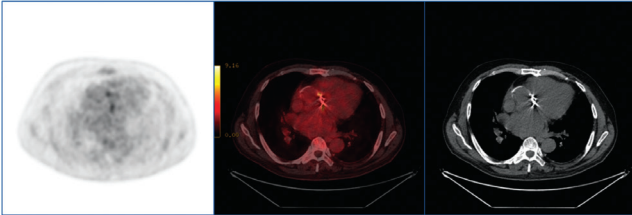


**Şekil 1.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü. Dört yıl önce aort kapak protezi takılan 60 yaşındaki erkek hastada infektif endokardit (İE) düşündürülen klinik mevcut olup, protez kapakta ekokardiyografide vejetasyon izlenmiştir. İE tanısını desteklemek için PET/BT çalışması yapılmıştır. Tetkikten 1 gün önce 24 saat süre ile düşük karbonhidratlı diyet yapılmıştır. Tetkik günü 6 saat açlığı takiben 8 mCi F-18 FDG intravenöz enjekte edilmiştir. Bir saat sonra tüm vücut PET/BT görüntüleme yapılmıştır. Burada hastanın MIP görüntüleri izlenmektedir. Görüntülerde kardiyak bölgede fokal artmış FDG tutulumu dikkati çekmektedir

ve kan elemanları ile 1-2 saat uğraşı gerektirdiğinden kontaminasyona azami dikkat edilmesi gerekmektedir. Olası yanlış kan enjeksiyonlarına neden olunmaması için aynı anda birden fazla hastanın kanı ile işaretleme önerilmez. Tc-99m HMPAO ile yapılan sintigrafide enjeksiyondan sonra 4-24. saatlerde, In-111 oksin ile yapılan sintigrafilerde ise 24-48. saatlerde tüm vücut görüntüleme, ilgili bölgelerden statik görüntüleme, SPECT ve imkanlar uygun ise SPECT/BT görüntüleme yapılabilir (12,13).

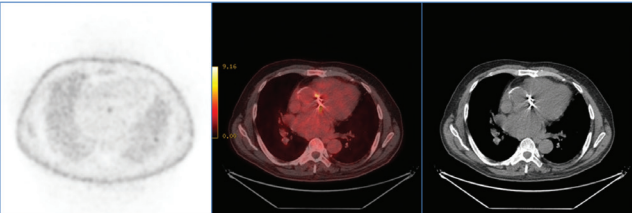
### İE Tanısında Nükleer Tıp Yöntemlerinin Üstünlükleri ve Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Konvansiyonel nükleer tıp yöntemleri BT, MR ve EKO gibi morfolojik yöntemlerde olduğu gibi metalik artefaktlardan etkilenmez. Bu nedenle metalik kapak protezi ve kalp cihazı bulunan hastalarda artefakt sorunları yaşanmaz. BT görüntülerindeki metalik artefaktlardan dolayı SPECT/BT ve PET/BT'de attenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerde (AC) artefaktlar



**Şekil 2.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) kesitleri (AC). Şekil 1'deki hastanın torakal bölge aksiyel kesitleri görülmektedir. Solda PET, ortada füzyon, sağda BT kesitleri izlenmektedir. Aort protez kapak bölgesinde SUVmaks: 6,9 olan fokal artmış FDG tutulumu görülmektedir

AC: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntüler



**Şekil 3.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) kesitleri (NAC). Şekil 1'deki hastanın torakal bölge aksiyel kesitleri görülmektedir. Solda PET, ortada füzyon, sağda BT kesitleri izlenmektedir. AC görüntüleme göre aktivite yoğunluğu daha az ve daha küçüktür

NAC: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntüler

oluşabilmektedir. Bu durumda attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış (NAC) görüntülerin de mutlaka incelenmesi yanlış pozitiflikleri engeller. Sintigrafi ve PET/BT ile hızlı bir şekilde tüm vücut görüntüleme yapılabilmektedir. Bu sayede sintigrafi ve özellikle PET/BT İE hastalarında görülen gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, eşlik eden gizli kolon kanseri, metastatik enfeksiyonların ortaya çıkarılmasını sağlar. Nükleer tıp yöntemlerinde genellikle morfolojik yöntemlerden daha önce bulgular ortaya çıkmakta, bu sayede daha erken dönemde İE tanısı konulabilmektedir. Son yıllarda kardiyak cihaz takılan hastaların sayısı giderek artış göstermektedir. Kardiyak cihazlara bağlı oluşan İE olgularında enfeksiyon kaynağının lokalizasyonu tedavinin şekillendirilmesi için önemlidir. Enfeksiyon odağı periferde (deri, deri altı) ya da santralde (kalpte) bulunabilir. Nükleer tıp yöntemleri ile enfeksiyon odağının yerleşim yerinin saptanması kolay bir şekilde yapılabilmektedir. Sintigrafi ve PET çalışmaları ile İE tedavi etkinliğinin takibi görsel ve yarı-sayısal şekilde yapılabilir. PET/BT'nin rezolüsyonu sintigrafiye göre daha iyi olduğundan duyarlılığı daha yüksektir. İLS'de yaklaşık 1-2 saat süren hücre işaretleme aşaması mevcuttur. Bu aşamada hastadan kan alınması ve uzun süren hücre ayırma ve radyoaktif işaretleme işlemleri yapılmaktadır. Ayrıca radyoaktif işaretlenmesi yapılan lökositlerin intravenöz enjeksiyonundan sonra görüntülemeye başlamak için en az 4-24 saat beklenmesi gerekir. Bu nedenlerde İLS'nin toplam görüntüleme süresi PET/BT'den daha uzundur. PET/BT ile İLS'ye göre daha hızlı tanı konulabilir. Ayrıca PET/BT yarı-sayısal değerlendirmeye olanak sağladığından hastaların tedavi takipleri daha doğru ve kolay yapılabilir. İLS'nin bir diğer dezavantajı da düşük lökosit sayıları bulunan hastalarda işaretleme sorunları oluşabilmesidir. Bu hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak PET/BT seçilmelidir. Buna karşın operasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde PET/BT'nin post-operatif enflamasyona bağlı olarak yanlış pozitiflikleri sıklıkla görülebilir. Bu nedenle operasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde İLS düşünülmemelidir. Kan şekeri >200 mg/dL olan ve kan şekeri düzenlemesi yapılamayan diyabet hastalarında PET/BT görüntüleme sorunları yaşanabilir. F-18 PET/BT'nin duyarlılığı azalabilir. İLS yüksek kan şekeri düzeylerinden etkilenmediği için bu hastalarda öncelikle sintigrafi tercih edilebilir. İE tanısında F-18 FDG PET/BT ve İLS'nin üstünlük ve dezavantajları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mevcut uluslararası uygulama kılavuzları incelendiğinde nükleer tıp yöntemlerinin sadece protez kapaklı hastalarda İE primer tanısı için önerildiği görülmektedir (4). Doğal kapaklı hastalarda ise özellikle

**Tablo 1. İnfektif endokardit tanısında F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi ve işaretli lökosit sintigrafisi yöntemlerinin karşılaştırılması**

	PET/BT	İLS
Radyasyon dozu (mSV)	4	4
Düşük karbonhidratlı diyet	Gerekli	Gerekli değil
Kontrolsüz diyabet	Sorunlu	Sorunlu değil
Duyarlılık	Daha Yüksek	Yüksek
Özgüllük	Yüksek	Daha yüksek
Cerrahi sonrası görüntüleme (<3 ay)	Önerilmez	Yapılabilir
Rezölüsyon	3-5 mm	1 cm
Uzun hazırlık aşaması ve kan ile temas	Yok	Var
Uzun görüntüleme süresi	Yok	Var
Bulanabilirlik	Yüksek	Orta
Düşük lökosit sayısı	Sorunlu Değil	Sorunlu
Sayısal veri	Yüksek Doğruluk	Yapılabilir
Maliyet (TL, 2018 SUT fiyatlarına göre)	1030	702
mSV: MiliSievert, PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi, İLS: İşaretli lökosit sintigrafisi		

EKO ile İE tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Ayrıca PET/BT ve İLS ile yapılan çalışmalarda duyarlılık düşüktür (%6-14) (2). Bu nedenle bu hasta grubunda nükleer tıp yöntemleri öncelikli değildir. Ancak özellikle PET/BT'nin metastatik enfeksiyon, gizli enfeksiyon kaynakları, septik embolileri göstermedeki üstünlüğü nedeniyle tanı basamaklarında diğer tanı yöntemleri ile birlikte yer alması önerilir. Doğal kapaklı hastalarda PET/BT ile %15-32 olguda ilave potansiyel enfeksiyon odağı gösterilebilir (2). PET/BT bu hastalarda %35 tedavi değişikliğine neden olabilmektedir (2). Protez kapaklı hastalarda 13 PET/BT çalışması Gomes ve ark. tarafından incelendiğinde duyarlılığın %73-100, özgüllüğün %71-100, pozitif öngörü değerinin %67-100, negatif öngörü değerinin %50-100 olduğu gösterilmiştir (2). PET/BT bu hastalarda %11-24 olguda ilave enfeksiyon odağı saptanmasını sağlayabilmiştir (2). Aynı çalışmaya göre protez kapaklı hastalarda İLS'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %64-90, %36-100, %85-100 ve %47-81'dir (2). Kardiyak cihaza

bağlı İE tanısında PET/BT ile yapılan dokuz araştırma incelendiğinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %80-89, %86-100, %94-100 ve %85-88 olarak görülmektedir (2).

Juneau ve ark. 2018 yılında yayınladıkları 14 makaleyi içeren (10 F-18 FDG PET/BT, 3 İLS, 1 her iki modalite) meta-analiz çalışmasında F-18 FDG PET/BT'nin ortalama duyarlılığını %81, özgüllüğünü %85, İLS'nin ortalama duyarlılığını %86, özgüllüğünü %95 olarak hesaplamışlardır (14).

Beyin gri cevherde F-18 FDG tutulumunun fizyolojik olarak çok yüksek olması nedeniyle beyin septik embolisi tanısında duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle beyin bölgesi incelemeleri için MR kullanılmalıdır.

Modifiye Duke kriterlerinde kesin olarak İE tanı konulan ya da kesin olarak dışlanan ancak klinik olarak düşük olasılıklı İE tanısı düşünülen hastalarda nükleer tıp yöntemlerine ihtiyaç yoktur. Klinik olarak yüksek olasılıklı İE düşünülen modifiye Duke kriterlerine göre olası İE veya İE tanısı dışlanmış hasta gruplarında ise sintigrafi veya PET/BT kullanılması önerilmektedir. Bu grup hastalarda nükleer tıp yöntemleri hem primer tanı hem de embolik olayların tanısı için kolaylık sağlamaktadır. Modifiye Duke kriterlerine PET/BT'nin eklenmesi ile duyarlılık %60'lardan %90'lara çıkmaktadır (4).

Son yıllarda İE tanısı için özellikle F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda artış izlenmektedir. Bu nedenle yakın dönemde protez kapaklı hasta grubu dışında kalan İE tanısı araştırılan hastalarda da nükleer tıp yöntemlerinin kılavuzlarda yer alması olası gözükmemektedir. Ancak bunun için yeterli kanıt ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İE tanısı net olarak ortaya konulamayan kardiyak cihazlı hastalar, nedeni bilinmeyen ateş veya bakteriyemi bulunan kardiyak cihazlı hastalar, klinik olarak İE tanısı olasılığı yüksek olan ancak EKO ve/veya kan kültüründe tanı koyulamayan hastalar, enfeksiyon yaygınlığının araştırılması, olası emboli odaklarının saptanması, antibiyotik tedavi yanıtının değerlendirilmesi nükleer tıp yöntemlerinin önümüzdeki dönemde kılavuzlara girmesi beklenen endikasyonları olarak tanımlanabilir (4).

Protez kapaklı hastalarda İE veya ekstra kardiyak komplikasyonların tanısında İLS değerinin araştırıldığı üç retrospektif çalışma gözden geçirildiğinde, İE tanısında genel olarak %64-90 duyarlılık, %36-100 özgüllük, %85-100 pozitif öngörü değeri ve %47-81 negatif öngörü değerleri bildirilmiştir (2,15,16,17). Apse formasyonunun tanısında ise %83-100 duyarlılık, %78-87 özgüllük, %43-71 pozitif öngörü değeri ve %93-100 negatif öngörü değeri bildirilmektedir.

ICD ve/veya kalp pili ile ilişkili enfeksiyonların tanısında SPECT/BT'nin kullanıldığı Tc-99m HMPAO İLS'nin değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında, %94 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif öngörü değeri ve %94 negatif öngörü değeri bildirilmektedir (16). Ventriküler destekli cihaz ile ilişkili enfeksiyonların ve ekstra kardiyak komplikasyonların tanısında, SPECT/BT'nin kullanıldığı Tc-99m HMPAO İLS'nin değerinin araştırıldığı retrospektif kohort çalışmasında ise; ventriküler destek cihazı ile ilişkili enfeksiyon için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri %100 olarak bildirilmiştir (18). Ayrıca, %23 olguda, toraks ve batin görüntülerinde, ekstra kardiyak odaklar tespit edilmiştir.

Enfeksiyon bölgesinde granülositlerin birikimine bağlı olarak enfeksiyon tanısında İLS oldukça spesifiktir. Vejetasyonlar az miktarda granülosit içerebilir. Pozitif bir lökosit sintigrafisi enfekte kapağı saran iltihaplı dokudaki ve/veya iyileşme evresindeki ortamda mevcut granülositleri de gösterebileceğinden tutulum vegatasyondaki granülositlere özgü olmayabilir (19).

İLS tekniğinin, prostetik kapak endokarditi, ICD ve/veya kalp pili ile ilişkili ve ventriküler destek cihazına bağlı İE için tanı güçlüğü bulunan olgularda olumlu katkısı gösterilmiştir (15,16,17,18). Ayrıca, SPECT/BT'nin kullanıldığı İLS oftalmik ve intra-serebral enfeksiyon hariç ekstra kardiyak komplikasyonları da saptayabilmektedir (16,20). İE için, pozitif bir İLS yüksek enfeksiyöz aktivite ile korelasyon gösterir ve kötü prognozu öngörmektedir (17). Ek olarak, pozitif bir çalışma, apse ve perivalvüler enfeksiyona işaret edebilir ve bu nedenle cerrahi müdahale gereksinimini gösterir (17,21). Aksine, negatif çalışma enfeksiyöz aktivite yokluğunu gösterir ve antimikrobiyal tedavi tek başına başlatıldığında olumlu klinik sonuçlar alınabilir (20,21). Ayrıca İE tanısı olan hastada negatif İLS çalışması, yaygın perivalvüler enfeksiyonu ve hastalara yönelik cerrahi girişim gereksinimini güvenilir bir şekilde dışlayabilir (17,22).

SPECT/BT'nin kullanıldığı İLS yüksek özgüllüğü ile özellikle F-18 FDG PET/BT'den sonra tanı belirsizliğinin devam ettiği olgularda yararlı olacaktır (23,24). Prostetik kapak endokarditi şüphesi olan hastalarda, EKO sonuçsuzsa, F-18 FDG PET/BT ve İLS ile sıralı bir çalışma stratejisi önerilmiştir (15). Bu çalışmada, F-18 FDG PET/BT çalışması negatif olan hastaların yanı sıra, kalp kapakçıkları bölgesinde yoğun fokal F-18 FDG tutulumunun gösterilmesi durumunda (pozitif çalışma) ek lökosit çalışmasına gerek olmadığı bildirilmektedir.

## Mevcut Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Bugüne kadar yayınlanmış araştırmalarda İE tanısında F-18 FDG PET/BT için bir günlük düşük karbonhidratlı diyetin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ancak diyetin içeriği ve süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bu konuda karşılaştırmalı çalışmalar yapılması düşünülebilir. PET/BT ile 2.-3. saatlerde geç görüntülemenin yararlı olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte günlük uygulamalarda önerilebilmesi için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Onkolojik hastalarda PET/BT sayısal değerlendirmede standart uptake değeri (SUV) önemli bir değişkendir. Ancak İE tanısında belirlenebilmiş herhangi bir eşik SUV değeri yoktur. Bu konuda yeni araştırmalara gereksinim vardır. İE tanısı almış hastalarda antibiyotik tedavisi ile PET/BT'de saptanan tutulumların yoğunluğunun azaldığı bazı olgu sunumlarında gösterilmiştir. Ancak kesin bir kanıya varmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. İE oluşturan farklı patojen mikroorganizmalar mevcuttur. Bu patojenlere göre nükleer tıp yöntemlerinin duyarlılıkları henüz araştırılmamıştır. İLS ve F-18 FDG PET/BT'nin İE tanı basamaklarına eklenmesinin maliyet-etkinlik analizlerini inceleyen araştırmalar mevcut değildir. Son yıllarda nükleer tıp hibrit görüntüleme cihazları arasına giriş yapan PET-MR onkolojik ve nörolojik hastalıkların tanısında giderek daha fazla yer almaktadır. Ancak henüz İE hastalarında PET-MR'ın kullanımı ile ilgili yayınlar mevcut değildir. İE tanısına PET-MR'ın katkısını ele alan yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Sonuç

Mevcut uluslararası uygulama kılavuzlarında İE tanısı için nükleer tıp tetkikleri sadece protez kapaklı olgularda önerilmektedir. Ancak F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılık, İLS ise yüksek özgüllük ile İE tanısında ön plana çıkmakta ve İE tanı basamaklarında giderek artan oranlarda yer bulmaktadırlar. Morfolojik yöntemlerden daha önce bulgu vermesi, metalik artefaktlardan etkilenmemesi (NAC görüntüleri ile), yarı-sayısal değerlendirmeye olanak tanınması ve özellikle PET/BT'nin metastatik enfeksiyon, gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, İE'ye eşlik eden gizli maligniteleri göstermedeki üstünlüğü nedeniyle yakın gelecekte tanı basamaklarında nükleer tıp yöntemlerinin daha çok yer alması beklenmelidir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mriani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-395.
- Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1-14.
- Yavuz ŞS. İnfektif Endokardit: Güncel Bilgiler. *Klimik Dergisi* 2015;28:46-67.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
- Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. 18F-FDG PET/CT for the Detection of Septic Embolisms in Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1045-1046.
- Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, et al. 18-F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1190-1196.
- Bertagna F, Bisleri G, Motta F, et al. Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review of the literature. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1417-1425.
- Coulden R, Chung P, Sonnex E, Ibrahim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiol* 2012;22:2221-2228.
- Caldarella C, Leccisotti L, Treglia G, Giordano A. Which is the optimal acquisition time for FDG PET/CT imaging in patients with infective endocarditis? *J Nucl Cardiol* 2013;20:307-309.
- Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:459.
- Pizzi MN, Roque A, Cuéllar-Calabria H, et al. 18F-FDG-PET/CTA of Prosthetic Cardiac Valves and Valve-Tube Grafts: Infective Versus Inflammatory Patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1224-1227.
- Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
- de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
- Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;253:183-188.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leucocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-1985.
- Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leucocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;53:1235-1243.
- Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, et al. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:586-594.
- Litzler PY, Manrique A, Etienne M, et al. Leucocyte SPECT/CT for detecting infection of left ventricular-assist devices: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1044-1048.
- Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8th edition. Philadelphia: PA: Elsevier Saunders; 2015:992-996.
- Erba PA, Sollini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1075-1086.
- Borst U, Becker W, Maisch B, Börner W, Kochsiek K. Clinical and prognostic effect of a positive granulocyte scan in infective endocarditis. *Clin Nucl Med* 1993;18:35-39.
- Munz DL, Morguet AJ, Sandrock D, et al. Radioimmunoimaging of subacute infective endocarditis using a technetium-99m monoclonal granulocyte-specific antibody. *Eur J Nucl Med* 1991;18:977-980.
- Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis: ready for prime time. *Circulation* 2015;132:1076-1080.
- Rewers KI, Scholtens AM, Thomassen A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in infectious endocarditis and cardiac deviceinfection. *Curr Mol Imag* 2014;3:216-224.



# Sarkoidoz ve Amiloidozda Moleküler Görüntüleme

## Molecular Imaging in Sarcoidosis and Amyloidosis

✉ Koray Demirel, ✉ Meliha Korkmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

Sarkoidoz ve amiloidoz, kalp dahil birçok organı etkileyebilir. Kardiyak sarkoidoz ve amiloidoz tanısı çok önemlidir çünkü hasta prognozu kardiyak tutulumu ve erken tedaviye bağlıdır. Bu hastaların değerlendirilmesinde radyonüklid moleküler görüntülemeler önemli rol oynamaktadır. Noninvaziv görüntüleme metodlarındaki ilerlemeler ile sarkoidoz ve amiloidoz hastalarında endomiyokardiyal biyopsi ihtiyacı azalmıştır. Kardiyak sarkoidozda erken tanı ve uygun tedavi ile hastaların prognozu düzelir. Kardiyak sarkoidoz hastalarında F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme, tanıda, risk tahmini ve prognozu öngörmede, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtını izlemede faydalıdır. Kardiyak sarkoidozda somatostatin analogları ile PET görüntüleme ile umut verici sonuçlar görülmektedir. Amiloidozda miyokardiyal tutulumun belirlenmesi ve amiloid alt tiplerinin ayrılması en önemli basamağı oluşturmaktadır. Kardiyak amiloidozu tanımlamak ve alt tiplerini ayırt etmek için kemik sintigrafisi ve amiloid spesifik ajanlar ile PET görüntüleme uygun bir tercih olabilir. Bu derlemede, kardiyak sarkoidoz ve kardiyak amiloidozda radyonüklid moleküler görüntülemeler anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, amiloidoz, kardiyak tutulum, PET, PET/BT, PET/MR

### Abstract

Sarcoidosis and amyloidosis can affect many organs, including the heart. The diagnosis of cardiac sarcoidosis and amyloidosis is very important because the prognosis of the patient depends on cardiac involvement and early treatment. Radionuclide molecular imaging plays an important role in the evaluation of these patients. Advances in noninvasive imaging methods have reduced the need for endomyocardial biopsy in patients with sarcoidosis and amyloidosis. Early diagnosis and appropriate treatment of cardiac sarcoidosis improve the prognosis of patients. F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography (PET) imaging in patients with cardiac sarcoidosis is useful in diagnosis, prediction of risk and prognosis, choice of treatment, and in monitoring the response to treatment. PET imaging with somatostatin analogues in cardiac sarcoidosis shows promising results. Identification of myocardial involvement in amyloidosis and discrimination of amyloid subtypes is the most important step. Bone scintigraphy and PET imaging with amyloid-specific tracers may be an appropriate choice to identify cardiac amyloidosis and differentiate subtypes. In this review, radionuclide molecular imaging in cardiac sarcoidosis and cardiac amyloidosis is described.

**Keywords:** Sarcoidosis, amyloidosis, cardiac involvement, PET, PET/CT, PET/MR

### Giriş

Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen, nonkazeifiye granülomlar ile karakterize, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Akciğer ve lenf nodları başta olmak üzere, deri, kalp, göz, sinir sistemi, karaciğer, eklem gibi her

organda görülebilir. Sarkoidozun yıllık insidansı yaklaşık 10/100000 olarak bildirilmiştir (1). Kuzey Avrupa ülkelerinde ve Afrika kökenli Amerikalılarda prevalans (64/100000) yüksektir (2). Türkiyede sarkoidozun yıllık insidansı 4/100000 olarak hesaplanmıştır (3). Hastalığın en sık görülme yaşı 25-60 yaş arasındadır (2).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Koray Demirel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

**E-posta:** demirelkoray@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6501-0929

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Sistemik sarkoidozlu hastaların; %5'inde klinik olarak kardiyak sarkoidoz olduğu bildirilirken, hastaların %20-25'inde asemptomatik (klinik olarak sessiz) kardiyak sarkoidoz vardır (2). Fakat gerçek tutulum oranı daha yüksektir, ekstrakardiyak sarkoidozlu hastaların otopsi ve görüntüleme raporlarında, etnik kökene göre değişen, %25-80 prevalans ile nonkazeifiye granümatöz miyokard infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (4). Sistemik sarkoidozlu hastalarda kardiyak sarkoidoz sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %20-27 ve Japonya'da %58 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (5). ABD'de sarkoidoza bağlı ölüm nedeni olarak akciğer tutulumundan sonra ikinci sırada kardiyak tutulum gelirken, Japonyada sarkoidoza bağlı ölüm nedeni olarak %46,9-%57 ile birinci sırada yer alır (6,7).

Kardiyak sarkoidozda tanı koymak zor olabilir (8). Kardiyak sarkoidoz, sarkoidozun ilk prezantasyonu, izole tek tutulum alanı, diğer organlarla birlikte veya takip sırasında tutulum alanı olarak gözlenebilir (9). Kardiyak sarkoidozun yaklaşık %25'inde izole kardiyak sarkoidoz vardır (5). Japonyada bir çalışmada, kardiyak sarkoidozlu hastaların %40'ında başlangıç prezantasyonu ani kardiyak ölüm olarak belirtilmiştir (7). Kardiyak sarkoidozda granülomlar kalbin herhangi bir fokal alanında görülebilir. Tutulum sıklığı en sık sol ventrikül serbest duvarında daha sonra interventriküler septumda gözlenir (10). Kardiyak sarkoidozun klinik seyri, tutulumun yaygınlığına ve şiddetine bağlı olarak asemptomatik durumdan, ciddi kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüme kadar değişmektedir. Hastalığın erken dönemde teşhisi hayati önemlidir, bu sayede etkili tedavi sağlanır ve arterioventriküler blok, ventriküler aritmiler, kalp yetmezliği ve ani ölüm riski azalır (11).

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB); interventriküler septumun sağ tarafından körlemesine alınan biyopsidir. Yöntem %20-30 oranında düşük tanısal duyarlılığa sahip olup, nadiren gereklidir (12) ve hastalığı değerlendirmede yeterli değildir (13,14). Elektrofizyolojik veya kardiyak pozitron emisyon tomografi (PET) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedeflenmiş biyopsiler ile duyarlılık belirgin iyileşmekte ve yeni kılavuzlarda önerilmektedir (2,15).

Kardiyak sarkoidozda etkili ve güvenilir ileri kardiyak görüntüleme metotlarına ihtiyaç vardır (16). Kardiyak sarkoidozun tanısı kadar, hastalık aktivasyonunu belirlemek, tedavi stratejisini belirlemek, şiddetini değerlendirmek, prognozu tahmin etmek ve steroid tedavisini ayarlamak da önemlidir (17). Bu amaçlar için klinik pratikte en yaygın kullanılan moleküler görüntüleme yöntemi Flor-18 (F-18) ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG)

PET görüntülemidir (18). F-18 FDG PET görüntülemesinde myokartta artmış tutulum izlenmesi, kardiyak sarkoidozda enflamasyonun aktivitesini yansıtan önemli bir bulgu olarak kabul edilir (11).

Kardiyak sarkoidoz için yaygın olarak kullanılan Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı (JMHW) Kriterleri içerisinde F-18 FDG PET henüz resmi olarak bulunmamakla birlikte, JMHW 2012 tarihinde ek onay ile kardiyak sarkoidoz tutulumunda bölgesel miyokardiyal enflamasyonun saptanması için F-18 FDG'nin klinik kullanımını ve geri ödemesini onaylamıştır (10,19). Japon Nükleer Kardiyoloji Derneği 2014 yılındaki tavsiye kılavuzunda kardiyak sarkoidoz için F-18 FDG kullanımını tavsiye etmektedir (10,17). HRS (Heart Rhythm Society) 2014 yılında kardiyak sarkoidoz tanısı için sonuç kararında, kardiyak sarkoidozda FDG-PET'de patchy (yamalı) kardiyak uptake'i tanısal klinik kriterler arasında koymuştur (15).

Kardiyak sarkoidoz günümüzde önceki on yıla oranla artan şekilde daha fazla görülmekte, ayrıca güncel literatür çalışmalarında da 2010'lu yıllara oranla on kattan fazla artış olduğu gözlenmektedir. Bunun en büyük sebebi tanı metodlarında iyileşme ve yaygın kullanımı ile hastalığın farkındalığındaki artıştır (20,21). F-18 FDG PET ve kontrastlı MR görüntüleme, kardiyak sarkoidozun saptanmasını kolaylaştırmıştır.

Ekstrapulmoner sarkoidoz tespitinde Ga-67 tek foton emisyon tomografisi görüntüleme, F-18 FDG PET görüntülemeye oranla kötü uzaysal rezolüsyon ve düşük duyarlılık sebebiyle tercih edilmemekte olup, güncel durumda kardiyak sarkoidoz tanısı için PET kullanılmaktadır (17). Sarkoid ile ilişkili miyokardiyal enflamasyon koroner dolaşım fonksiyonunun bölgesel bozukluğu ile ilişkilidir (22). FDG PET ve miyokard perfüzyon görüntülemenin birlikte kullanılması günümüzde tavsiye edilmektedir. Hem perfüzyon defekti hem de anormal FDG tutulumu olan kardiyak sarkoidoz hastalarında ölüm veya ventriküler aritmi riski yüksektir (23).

Amiloidoz dokularda "amiloid" adı verilen fibril yapısındaki proteinlerin ekstrasellüler birikimi neticesinde oluşan ve etkilenen organlarda fonksiyon kaybı ile seyreden hastalıktır. Şimdiye kadar, insanlarda 30'dan fazla farklı tipte amiloid fibril proteini tanımlanmıştır. Amiloid fibril proteinlerinin 6 tipi kalbi etkileyebilmekle birlikte, hafif zincir (AL) ve transtiretin (ATTR) amiloidoz, kardiyak amiloidozda en sık gözlenen başlıca iki tiptir (24,25). AL amiloidoz, primer sistemik amiloidoz olarak bilinir, en yaygın formudur ve olguların

yaklaşık %80'ini oluşturur (25). Primer AL amiloidoz olgularının %50'sinde kardiyak tutulum görülür (24,26). ATTR amiloidoz iki alt tipe ayrılır: Vahşi tip (wild-type) ATTR (ATTRwt) ve herediter/mutant ATTR (ATTRm). Önceden senil sistemik amiloidoz olarak adlandırılan ATTRwt, ağırlıklı olarak yaşlıları etkileyen bir hastalıktır ve neredeyse hepsinde kardiyak tutulum görülür. Herediter tip ATTR, transtiretin gen mutasyonu sonucu oluşur, kardiyak tutulum oranı değişkendir (26). Kalp yetmezliği semptomları, açıklanamayan sol ventrikül duvar kalınlığında artış ve diastolik disfonksiyon varlığında kardiyak amiloidozdan şüphelenilmelidir. Her tip amiloidozda kardiyak tutulum, tedavi seçiminin ve prognozunun birincil belirleyicisidir. Halen, kardiyak amiloidoz tanısı için altın standart test endomiyokardiyal biyopsidir. Ancak, invaziv olması ve komplikasyon riski nedeniyle, klinik değerlendirmede kullanımı sınırlı olup, noninvaziv görüntüleme modalitelerindeki ilerleme sebebiyle, EMB olmaksızın kardiyak amiloidoz tanısı sıklıkla elde edilebilmektedir (24). Erken tanı, tiplerin ayrımı, risk ve tedavi yanıtı tahmininde noninvaziv metodlar son derece önem arz etmektedir.

Bu derlemede kardiyak sarkoidoz ve kardiyak amiloidozda radionüklid moleküler görüntülemeler anlatılmıştır.

### **Kardiyak Sarkoidozda F-18 FDG PET Görüntüleme**

F-18 FDG PET görüntüleme kardiyak sarkoidozun erken tanısında, tedavi stratejisi geliştirmede, şiddeti değerlendirmede, prognozu tahmin etmede ve tedaviyi ayarlama da kullanılabilir (10,11,16,17,18).

Granülomların yapısında epiteloid hücreler, makrofajlar ve multinükleer dev hücreleri içeren bir santral zon ve bu alanı çevreleyen T hücreler, monositler, mast hücreleri ve fibroblastları içeren periferik zon yer almaktadır. Aktif enflamatuvar hücreler yüksek glikolitik aktiviteye sahip olup, sarkoid granülomlarındaki aktive makrofajlar ve T lenfositlerinde FDG tutulumu gözlenir (27).

### **Hasta Hazırlığı**

Sarkoidoz için kardiyak FDG PET görüntülemeye hasta hazırlığı, miyokardiyumda glikozun fizyolojik uptake'ini azaltmak ve kalbe yağ asitlerinin verilmesini arttırmaya dayanır. Güncel uygulama kılavuzlarında görüntülemeye 12-24 saat önce karbonhidrat içermeyen, yüksek yağ içerikli diyet ve/veya F-18 FDG enjeksiyonundan 15 dakika önce intravenöz fraksiyone

olmayan heparin (15-50 ünite/kg) kullanımı tavsiye edilmektedir (28,29).

Çekim öncesi 72 saat süresince yüksek yağ, yüksek protein ve çok düşük karbonhidrat içeren diyet uygulanması durumunda fizyolojik myokardiyal uptake'in daha belirgin baskılandığı, değerlendirmede kardiyak sarkoidoz açısından indeterminate (diffüz tutulum) oranının belirgin düşük olduğu belirtilmiştir (14,30).

Detaylı diyet hazırlığı FDG uptake'ini değerlendirmede gözlemciler arası uyumu iyileştirir (31).

### **Görüntü Alımı**

10 mCi (2.5-5 MBq/kg) F-18 FDG verilmesinden 60 dakika sonra 10 dakikalık kardiyak görüntü alınır. Görüntüleme sırasında her iki kol yukarıda olmalıdır. Sarkoidoz sistemik hastalık olması sebebiyle ayrıca serebellumdan orta uyluk kesimine kadar sınırlı tüm vücut görüntüleme, kalp dışı hastalık alanlarının belirlenmesi ve biyopsi için potansiyel uygun alan belirlenmesi için tavsiye edilir (29).

### **Yorumlama ve Raporlama**

Genellikle dört görüntüleme paterni izlenir (28):

1. FDG tutulumu yok,
2. Diffüz FDG tutulumu,
3. Fokal FDG tutulumu,
4. Fokal ve diffüz FDG tutulumu

Fokal tutulum veya fokal ve diffüz tutulum patolojiktir ve sarkoidozun kardiyak enflamasyonu ile ilişkili olabilir. Ishimaru ve ark. çalışmasında bu iki patern pozitif olarak kabul edildiğinde (yalnızca lateral duvarda lokalize uptake olguları çıkartıldığında) tanısız yeteneği %100 ve özgüllüğü %81,5 olarak bulunmuştur (32).

İyi hazırlanmış görüntülemeye normal miyokarda FDG tutulumu gözlenmez. Sol ventrikül yan duvarında çok düşük düzeyde tutulum varlığı, homojen özellikte ve istirahat perfüzyon defektinin eşlik etmediği durumda, normal bulgu olarak kabul edilebilir (28).

Diffüz tutulum paternini değerlendirmek zor olabilir. Genellikle miyokardın fizyolojik glikoz kullanımı iyi baskılanmamış olgularda görülürken, bu paterni bazı değerlendiriciler kardiyak sarkoidoz için negatif grupta kabul ederken, bazıları belirsiz grup içinde değerlendirmektedirler. Ayrıca kalp yetmezliği olan bazı hastalarda miyokardiyal metabolizmanın yağ asitlerinden glikoza dönmesi sebebiyle, kötü sol ventrikül fonksiyonu olan sarkoidoz olgularında diffüz FDG uptake'i pozitif olarak kabul edilebilir (10).



## Kantifikasyon

Kardiyak sarkoidozda FDG tutulumunun kantitatif değerlendirilmesi için  $SUV_{max}$ , toplam SUV, SUVmean, kalp/kan havuzu SUV oranı, SUV'ların varyasyon katsayısı (COV) değeri, eşik değer üzerindeki SUV'ların yoğunlukları ile voksellerin hacim ve hacim aktivitesi kullanılmıştır (28).

SUV'un ölçümü tanısal kapasiteyi iyileştirmek için ve hastalık aktivasyonunu kantifiye etmek için faydalı olabilir (17). Tedavi yanıtını değerlendirmek için normalize edilmiş görüntülerin görsel değerlendirmesinden daha iyi performans gösterdiklerini gösteren veriler vardır (8).

## COV

Tahara ve ark. AHA'nın (American Heart Association) 17 segment modeline göre her bir segmentte FDG'nin SUV değerini elde ederek, SUV'un standart deviasyon değerinin SUV ortalama değerine bölünmesi ile SUV'un COV değerini tanımlamışlardır (33). COV; miyokardiyal FDG uptake'inin heterojenitesini yansıtır. COV değeri 0,18 üzerinde olan olgular kardiyak sarkoidoz için pozitif kabul edildiğinde, duyarlılık %100 ve özgüllük %97 bulunmuştur (33). Lebasnier ve ark. kardiyak dinamik FDG-PET görüntüleme sınır değeri olarak normalize COV değerini 0,38 aldıklarında kardiyak sarkoidoz tanısında duyarlılık %100 ve özgüllük %91 bulunmuştur (34). Tezuka ve ark. COV sınır değeri olarak 0.22 kabul ederek, en yüksek doğruluğu (duyarlılık %92,3, özgüllük %80,6) bulmuşlardır (35).

Kardiyak sarkoidoz hastalarını saptayabilmek için miyokardiyal FDG uptake'inin heterojenitesini yansıtan COV yüksek doğruluğa sahiptir ve bir belirteç olarak kullanılabilir (8,9).

**Kardiyak sarkoidozda F-18 FDG PET görüntüleme ile miyokard perfüzyon görüntülemenin birlikte değerlendirilmesi:** Kardiyak sarkoidoz için FDG-PET görüntüleme genellikle istirahat miyokard perfüzyon görüntülemesi ile birlikte raporlanır. Kardiyak sarkoidozu olan hastalarda perfüzyon defektleri skar veya enflamasyonu yansıtabilirken, anormal FDG uptake'i enflamasyonu yansıtır.

**FDG PET ve miyokard perfüzyon görüntüleme paternleri:** Sadece FDG pozitif (erken), büyük perfüzyon defekti olmaksızın FDG pozitif (progresif enflamatuvar), küçük perfüzyon defekti ile yüksek FDG pozitifliği (pik aktif), büyük perfüzyon defekti ile yüksek FDG

pozitifliği (ilerleyici miyokardiyal bozukluk), FDG negatif ancak perfüzyon defekti var (fibröz doku baskın) olarak açıklanabilir (28). Kardiyak sarkoidoz tanısında miyokard perfüzyon ve FDG PET görüntülerinin birlikte değerlendirilme paternleri Tablo 1'de gösterilmiştir (28).

## Tanısal Doğruluk

Kardiyak sarkoidoz tanısında 7 çalışmanın meta analizinde F-18 FDG görüntülemenin toplam duyarlılığı %89, özgüllüğü %78 bulunmuştur (36). Miyokardiyal FDG uptake'inin heterojenitesini yansıtan COV kantitatif değerlendirmesini kullanan çalışmalarda kardiyak sarkoidoz tanısı için yüksek doğruluk bildirilmiştir (8,9,33,34,35). Kardiyak sarkoidoz hastalarında COV değerinin, kardiyak semptomları olan ancak kardiyak sarkoidoz olmayan veya kalp hastalığı olmayan onkolojik kontrol hastalarına oranla belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (8).

**Tablo 1. Kardiyak sarkoidoz tanısında miyokard perfüzyon ve florodeoksiglukoz görüntülerinin birlikte değerlendirilme paternleri (28)**

Rest perfüzyon	FDG	Yorum
<b>Normal perfüzyon ve metabolizma</b>		
Normal	Uptake yok	Kardiyak sarkoidoz için negatif
Normal	Diffüz	Diffüz (genellikle homojen) FDG yoğunlukla suboptimal hasta hazırlığına bağlıdır
Normal	İzole lateral duvar uptake	Normal varyant olabilir
<b>Anormal perfüzyon veya metabolizma</b>		
Normal	Fokal	Erken hastalığı yansıtabilir
Defekt	Uptake yok	Perfüzyon defektleri sarkoidozun skarını yansıtabilir veya diğer etiyolojilere bağlı olabilir
<b>Anormal perfüzyon ve metabolizma</b>		
Defekt	Perfüzyon defekti alanında fokal	Aynı alanda skar ile aktif enflamasyon
Defekt	Perfüzyon defekti alanında fokal ve diffüz	Aynı alanda skar ile aktif enflamasyon ile ya diffüz enflamasyon veya suboptimal hazırlık
Defekt	Normal perfüzyon alanında fokal	Miyokardın farklı segmentlerinde hem skar hemde enflamasyonun varlığı

FDG: Florodeoksiglukoz

### Prognoz Belirleme ve Risk Değerlendirmesinde Kullanımı

FDG PET görüntülemenin prognozu belirlemede, mortalite ve majör kardiyak olay riskini tahmin etmede rolü olabilir (9,37).

Blankstein ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bilinen veya klinik olarak şüphelenilen kardiyak sarkoidozlu 118 hastada, 1,5 yıllık takip süresince, çalışma grubunda %26 advers kardiyak olay (sürekli VT veya ölüm) bildirilirken, F-18 FDG PET/BT görüntülemesi anormal olan çalışma grubunda ise %60 advers kardiyak olay gözlenmiştir (38).

Kardiyak sarkoidoz hastalarında anormal perfüzyon ve artmış FDG tutulumu (mismatched patern), advers kardiyak olayların prognostik belirteçidir. Defektlerin yaygınlığı ve FDG uptake'inin heterojenitesi prognostik öneme sahiptir. Anormal FDG tutulumu (mismatched patern) ve FDG'nin yüksek COV değeri, tüm ölüm nedenleri, kalp transplantasyon veya defibrilasyon gerektiren ventriküler aritmiler ile belirgin ilişkilidir (23).

### Tedavi İzleminde Kullanımı

FDG PET ile sınırlı anormalitesi olan kardiyak sarkoidoz hastalarında potansiyel tedavi kortikosteroidler (prednisone) ile tek başına başlanırken, ciddi ve yaygın enflamasyonu olan hastalarda hem prednisone hem de ikincil bir immünosupresif ajanla (methotrexate, azathioprine, leflunomide, infliksimab) birlikte kullanılır (20).

Kardiyak görüntülemeye miyokardiyal enflamasyon bulgusu olan, ileti bozukluklarına veya sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı semptomatik kardiyak sarkoidoz olgularında immünosupresifler ve antiaritmiklerin birlikte kullanımı ile agresif tedavi yapılmalıdır (12,13). Tedavi takibinde 3 ay sonra yapılan FDG PET görüntülemeye anormal uptake'in olmaması durumunda prednisone dozu azaltılır. Eğer takipte FDG-PET görüntülemeye anormal uptake devam ediyorsa ikinci bir immünosupresif ajan (genellikle methotrexate, siklofosfamid veya infliksimab) eklenir (12).

Seri FDG-PET görüntüleme enflamatuvar miyokardiyal hasarı belgelemek ve kantifiye etmek için gerekli olabilir (12,20). FDG PET tedavi etkinliğini değerlendirmede faydalıdır (11). Seri FDG PET görüntülemesi, kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastaların erken belirlenmesinde, enflamatuvar hasarın devam veya kötüleşmesinin gösterilmesindeki kabiliyeti ile tedavi kılavuzluğunda yardımcı olabilir (20).

Osborne ve ark. medikal tedavi altındaki KS hastalarında F-18 FDG SUV<sub>max</sub> ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değeri arasında belirgin ters ilişki saptamışlar, SUV'un her 10 g/mL azalmasında ejeksiyon fraksiyonunda tahmini %7,9 artış bulmuşlardır (p=0,008) (37).

Kardiyak sarkoidozlu, LVEF değeri 35'ten büyük senkoplu hastalar, PET veya kardiyak MR görüntülemeye miyokardiyal skar varlığında, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörün kalıcı implantasyonu için (sınıf IIa, düzey B-NR olarak) uygundur (39).

FDG-PET görüntüleme, 60 yaş altında ani gelişen ileri düzeyli iletim disfonksiyonu durumunda tarama testi olarak, kardiyak sarkoidoz hastalarında steroid veya immünosupresif tedavi izleminde, artmış ventriküler aritmi ve kardiyak sarkoidoz olan hastalarda hastalığın aktivasyonunu değerlendirmede önerilen görüntüleme metodudur (2).

### Kardiyak Sarkoidozda Ga-68 ile İşaretli somatostatin analogları ile PET görüntüleme

Sarkoid granülomlarında bulunan aktive enflamatuvar hücreler, bol somatostatin reseptörlerine sahip iken normal miyokarda yoktur. Bu sayede enflamasyon için daha spesifik bir tutulum sağlayabilir (13). PET/BT ile somatostatin reseptör görüntülemenin, arterosklerotik ve miyokardiyal enflamatuvar süreçleri görüntüleme için uygun olduğu gösterilmiştir (40,41). Pizarro ve ark. çalışmalarında Ga-68 DOTATOC PET/BT'nin akut miyokard enflamasyonu doğru yansıttığını belirtmişlerdir (40). Lapa ve ark. biyopsi ile tanı konmuş veya klinik şüpheli kardiyak sarkoidoz olan 15 hastada, somatostatin reseptör PET/BT'nin, MR'da pozitif segmentlerin %79,3'ünde (23/29 segment), tüm segmentlerin %96,1'inde (245/255) uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında sarkoid lezyonlarının SUV<sub>max</sub> aralığı 1,4-5,0 olarak gözlenmiştir (41).

Gormsen ve ark., kardiyak sarkoidoz tanısında F-18 FDG PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerlerini sırasıyla %33, %88 ve %79 olarak, Ga-68 DOTANOC'un ise doğruluğunu %100 olarak bulmuşlardır (27). Ayrıca değerlendiriciler arasında uyum Ga-68 DOTANOC için belirgin olarak daha iyi bulunmuştur. Ga-68 DOTANOC'un, miyokarda fizyolojik tutulumu yoktur, aktif enflamasyon/enfeksiyonu daha doğru saptayabilir (27). Ga-68 DOTANOC ile kardiyak sarkoidozda yüksek tanısal doğruluk saptanmıştır.

Somatostatin reseptör görüntülemenin FDG görüntülemesine göre avantajları; miyokarda fizyolojik

uptake'inin olmaması, uzamış açlık, yüksek yağ, düşük karbonhidrat diyeti, insülin uygulaması gibi sıkı hasta hazırlığına ihtiyaç duymaması, daha düşük radyasyon maruziyeti, daha spesifik tutulum olarak sayılabilir (40,41).

### **Kardiyak Sarkoidozda Eşzamanlı PET/MR Hibrid Görüntüleme**

Kardiyak sarkoidozlu olgularda, kardiyak MR görüntülemesinde geç gadolinyum tutulumu [late gadolinium enhancement (LGE)] en önemli bulgudur. T2 ağırlıklı görüntülerde ödem parlak görüntü olarak tanımlanır ve miyokardiyal enflamasyonu düşündürür. Fibrozis nedeniyle artmış hücre dışı volümünü (T1 haritalama) ve aktif miyokart enflamasyonu için uygun olan serbest doku su içeriğini (T2 haritalama) tespit etmek için yeni MR teknikleri ile kardiyak sarkoidozun erken saptanabileceği araştırılmaktadır (13)

FDG PET kardiyak sarkoidozda aktif enflamasyonu saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir ve fonksiyonel ve metabolik bilgi sağlar. MR görüntüleme mükemmel fonksiyonel analiz ve doku karakterizasyonu gösterir. LGE fibröz dokusunu iyi gösterir ve kronik değişiklikleri yansıtır (42).

Eş zamanlı (entegre) PET/MR kardiyak sarkoidoz tanısı için doğru bir metottur. FDG-PET and kardiyak MR kombinasyonu hastalık patofizyolojisinde detaylı bilgi sağlar. PET/MR'da FDG uptake'i ve LGE'nin mevcudiyeti advers olayların yüksek riskini belirtir. PET/MR kardiyak sarkoidoz hastalığının mevcudiyetini, evresini ve prognozunu değerlendirmede kullanılabilir ve daha fazla potansiyel bilgi sağlayabilir (43,44,45).

Özetle F-18 FDG PET, bilinen veya şüphelenilen kardiyak sarkoidoz hastalarında, tanıda (kardiyak tutulumunun olasılığını belirlemede)], prognozda [gelecekte ortaya çıkabilecek adverse olayların riskini tahmin etmede ve böylelikle tedaviye erken başlamayı mümkün kılarak advers olayların azaltılmasında, tedavide (büyük miyokardiyal hasarı olan ve anti-enflamatuvar tedaviden yararlanma olasılığı daha yüksek olan bireyleri tanımlar) ve tedavi yanıtını izlemede bilgi sağlayabilir (46). Somatostatin analogları ile PET görüntüleme FDG'den daha spesifik tutulum ile umut verici sonuçlar göstermekle birlikte, kardiyak sarkoidoz saptamada ve tedavi yanıtını izlemede büyük prospektif çalışmalarda hala test edilmektedir (21). Kardiyak sarkoidozun tanısı için yeni ve daha spesifik ajanlara ihtiyaç devam etmektedir (21). PET/MR kardiyak sarkoidozu değerlendirmede daha fazla potansiyelle sahip olabilir. Sonuç olarak, F-18 FDG PET

görüntüleme miyokardiyal enflamasyon görüntülemesi için klinik olarak mevcut olan en iyi araçtır. Fizyolojik miyokardiyal glikoz kullanımını baskılamak, kardiyak sarkoidoz F-18 FDG PET görüntüleme için hayatidir. Perfüzyon ve enflamasyonun birlikte değerlendirilmesi tanıda, risk değerlendirmede ve kardiyak sarkoidozun izleminde optimal bilgi sağlamak için gereklidir.

### **Kardiyak Amiloidozda Radionüklid Moleküler Görüntüleme**

Kardiyak tutulumu saptamak için çok sayıda radionüklid prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bunlar amiloid spesifik ve amiloid spesifik olmayan ajanlar olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. Kardiyak amiloidoz görüntülemesi için kullanılan klinik radyofarmasötiklerin özeti, Bravo ve Dorbola'nın çalışmasından uyarlanılarak, Tablo 2'de gösterilmiştir (26). Kemik sintigrafisi ATTR kardiyak amiloidoz görüntülemesi için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Mevcut veriler, FDG PET'in kardiyak amiloidoz görüntülemesinde oldukça sınırlı bir rol oynadığını göstermiştir. Amiloid spesifik ajanlar ile PET görüntüleme en umut verici alternatifler arasında bulunmaktadır (47).

### **Kemik Görüntüleme Radyonüklidleri**

Tc-99m-DPD, Tc-99m-PYP, Tc-99m-HMDP gibi çeşitli radyofarmasötiklerle gerçekleştirilen kemik sintigrafisi, kardiyak amiloidozlu hastalarda miyokardiyal ATTR amiloid birikimlerinin saptanması için noninvazif bir tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Beş yüz yirmi dokuz hastayı içeren altı seçilmiş çalışmanın meta-analizi sonuçlarına göre kardiyak ATTR'de kemik sintigrafisinde duyarlılık %92,2 ve özgüllük %95,4 bulunmuştur (48).

**Tc-99m-DPD (Tc-99m-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid):** Kalp tutulumu olan ATTR amiloidoz görüntülemesi için çok duyarlıdır. Perugini ve ark.'nın çalışmasında 15 ATTR hastasının tümünde Tc-99m-DPD kardiyak uptake görülürken, 10 AL hastasının hiçbirinde kardiyak uptake saptanmamış, ATTR ve AL amiloidoz ayrımında Tc-99m-DPD sintigrafisinin doğruluğu %100 olarak bulunmuştur (49).

ATTR hastalarında Tc-99m-DPD sintigrafisi ekokardiyografide anormaliteler çıkmadan önce bile miyokardiyal infiltrasyonu tanıyabilir ve hastalığın erken teşhisini mümkün kılar. Tc-99m-DPD miyokardiyal tutulumu (kalp/tüm vücut oranı >7,5), ATTR'de tek başına veya sol ventrikül duvar kalınlığı (>12 mm) ile birlikte, kardiyak sonlanımın prognostik bir belirleyicisidir (50).

Tc-99m-DPD sintigrafisi erken dönemde kardiyak ATTR amiloid birikimini saptamak için oldukça duyarlıdır (25). Korunmuş ejeksiyon fraksiyon değeri olan kalp yetmezlikli yaşlı hastalarda, vahşi-tip ATTR tespiti için, tarama testi olarak potansiyel rolü olabilir (24). Kardiyak amiloid görüntüleme, Avrupa'da Tc-99m-DPD kullanımı çok yaygın iken, ABD'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmadığı için Tc-99m-PYP tercih edilmektedir (25,51).

**Tc-99m-PYP (pirofosfat):** Castano ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında, Tc-99m-PYP kardiyak görüntüleme, ATTR kalp amiloidozu olan hastaların, AL kardiyak amiloidozlu hastalar ve ejeksiyon fraksiyonu

korunmuş amiloid dışı kalp yetmezliği olan hastalardan ayrımında, yüksek bir duyarlılık ve özgüllük sağlamıştır. ATTR kardiyak amiloidozlu hastalarda kalp/karşı-lateral uptake oranı  $\geq 1,6$  olması kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalarda, Tc-99m-PYP görüntüleme, tanı ve prognostik önem taşıyabilir (52).

Kardiyak ATTR amiloidozu, ekokardiyogram veya kardiyak MR ile amiloidozu düşündüren kalp yetmezliği, Tc-99m-DPD, Tc-99m-PYP veya Tc-99m-HMDP görüntülerinde kemiğe eş veya kemikten yüksek kardiyak uptake, testlerde monoklonal proteinin yokluğu kriterlerinin tümünün varlığında, histolojiye

**Tablo 2. Kardiyak amiloidoz görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötiklerin özeti (26)**

Kategori	Moleküler hedef	Görüntüleme	Uptake zamanı	Amiloid subtip afinitesi	Kardiyak amiloid uptake
Amiloid spesifik olmayan bağlanma					
Kemik görüntüleme radyonüklidleri					
Tc-99m-DPD	Mikrokalsifikasyonlar	Planar/SPECT	3 saat	TTR >>AL	Pozitif
Tc-99m-HMDP	Mikrokalsifikasyonlar	Planar/SPECT	3 saat	TTR >>AL	Pozitif
Tc-99m-MDP	Mikrokalsifikasyonlar	Planar/SPECT	3 saat	TTR >>AL	Pozitif
Tc-99m-PYP	Mikrokalsifikasyonlar	Planar/SPECT	60-90 dk.	TTR >>AL	Pozitif
F-18-NaF	Mikrokalsifikasyonlar	PET	1 saat	TTR >>AL (sonuçlar kesin değil)	Pozitif (sonuçlar kesin değil)
Kardiyak sempatik innervasyon					
I-123-MIBG	Presinaptik nöronlar	Planar/SPECT		TTR	Azalmış
Antikor-antijen bağlanma					
In-111-antimiyosin	Miyosit membran rüptüründen sonra açığa çıkan miyozin	Planar/SPECT	48 saat	AL (TTR test edilmemiştir)	Pozitif
Amiloid spesifik bağlanma					
Thioflavin-T deriveleri					
C-11-PIB	$\beta$ amiloid plak	PET	4-30 dk.	AL >TTR	Pozitif
F-18-florbetaben	$\beta$ amiloid plak	PET	4-30 dk.	AL >TTR	Pozitif
Stilbene deriveleri					
F-18-florbetapir	$\beta$ amiloid plak	PET	4-30 dk.	AL >TTR	Pozitif
Serin proteaz inhibitörü					
Tc-99m-aprotinin	$\beta$ amiloid depolarında serum proteaz inhibisyonu	Planar/SPECT	90 dk.	AL ve TTR	Pozitif
Serum amiloid P komponenti					
I123-SAP	Amiloid P komponenti	Planar/SPECT	24 saat	AL ve TTR	Negatif
Antikor-antijen bağlanma					
I124-11-1F4 MAb	AL amiloid fibrilleri	PET	48 saat	AL	Negatif
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, FDG: Florodeoksiglukoz, AL: Hafif zincir, PIB: Pittsburgh bileşik-B, PET: Pozitron emisyon tomografisi, SAP: Serum amiloid P, NaF: F-18 sodyum florür					

ihtiyaç olmaksızın güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir (53). Multipl miyeloma ile ilişkili AL tipi amiloidozlu olgu örneklerinde Tc-99m-HDP kemik sintigrafisinde diffüz kardiyak uptake gösterilmiştir (54).

### F-18 NaF Görüntüleme

Bifosfonat bazlı potansiyel PET ajanı olarak, F-18 sodyum florür (NaF) kullanılarak amiloid görüntülemenin genel uygulanabilirliği olgu serilerinde tarif edilmekle birlikte, ATTR hastalarında artmış tutulumu belirlemede yetersiz olduğuna dair olgu örnekleri de bulunmaktadır (47). Morgenstern ve ark. çalışmalarında, 3 ATTRwt, 2 ATTRm amiloidoz hastasında diffüz veya fokal miyokardiyal uptake görülürken, iki AL ve beş kontrol hastasında miyokardiyal uptake gözlenmemiştir (55). Bu sonuçla ATTR kardiyak amiloidoz tespiti için uygun olabileceğini düşündürmüş olmakla birlikte, literatürdeki az sayıdaki olgu sunumlarında değişken sonuçlar gözlenmiştir. Van Der Gucht ve ark. F-18 NaF görüntüsünün ATTRm olgusunda pozitif, AL olgusunda negatif bulurken (56), Gagliardi ve ark. prostat kanseri olan kardiyak amiloidoz tanısı biyopsi ile doğrulanmış bir ATTRwt ve bir ATTRm hastasında F-18 NaF görüntüsünün negatif olduğunu belirtmişlerdir (57). Ng ve ark. ise transtiretin ATTR hastasında F-18 NaF PET görüntüleme negatif iken Tc-99m-HDP pozitif olduğunu bu sebeple uptake mekanizmalarının farklı olabileceğini belirtmişlerdir (58). Kardiyak amiloidozda F-18 NaF'in potansiyel değerini belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (47).

### Sempatik İnnervasyon

I-123-MIBG, amiloidozun kardiyak belirtileri olan hastalarda, kardiyak sempatik innervasyon bozukluklarının görüntülenmesi için en yaygın kullanılan radyofarmasötiktir (28). I-123-MIBG guanetidin analogudur ve sempatik sinir terminallerinde veziküllerde depolanır. MIBG aktivitesindeki miyokardiyal defekt, amiloid birikimine bağlı kardiyak sempatik sinir bozukluğu ile iyi koreledir. I-123-MIBG kardiyak sempatik seviyenin objektif değerlendirilmesini sağlar ve amiloid miyokardiyal infiltrasyonunun etkilerinin indirekt ölçümünde önemli bir rol oynar (59). Geç planar görüntülerde kalp-mediasten oranının azalması ve wash-out'un artması, kalp sempatik denervasyonunu gösterir ve kötü prognozla ilişkilidir. I-123-MIBG temel olarak herediter ve vahşi tip ATTR kardiyak amiloidoz hastalarında kullanılır. Geç görüntülerde kalp/mediasten oranı <1,6 olan hastalar için 5 yıllık mortalite oranı %42

olarak bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (28).

Kardiyak sempatik nöranal fonksiyonları PET ile değerlendirmek için; bir NET ligandı olan C-11-HED ve benzilguanidin analogu olan LMI1195 mevcut olup, F-18-LMI1195 ile ilk insan çalışmalarında bölgesel miyokardiyal sempatik aktivitenin değerlendirilmesi için uygun olabileceği belirtilmiştir (21).

### Antimiyosin Sintigrafisi

In-111 ile işaretli antimiyosin antikorları aktif miyokardiyal hasarın tespiti için çok duyarlı olup miyokardiyal nekroz alanlarına spesifik bağlanmaktadır (59). Tutulum aktivitesi akut hücre hasarı veya nekrozun derecesi ile iyi koreledir. AL kardiyak amiloidozu olan hastalarda miyokard uptake'i yüksektir (26). Diffüz miyokardiyal antimiyosin uptake'i ile sol ventrikül kalınlığında artış, amiloid kalp hastalığını düşündürür (59).

### Amiloid Spesifik Olanlar

#### Thioflavin-T ve Stilbene Derivelere

Thioflavin-T, amiloid fibrillere bağlanarak, artmış floresan sergileyen bir benzotiyazol boyadır. C11-Pittsburgh bileşik-B (PiB) ve F-18-florbetaben, benzotiyazoller iken, F-18-florbetapir yapısal olarak çok benzer olan stilbene derivesidir (26).

Amiloid plak görüntülemesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış üç radyofarmasötik; F-18-florbetapir (Eli Lilly), F-18-flutemetamol (GE Healthcare) ve F-18-florbetaben (Primal Pharma), tipik olarak Alzheimer hastalığında beyinde amiloid plak görüntülemesi için kullanılmakta olup, kardiyak amiloidoz görüntülemesi içinde kullanılabilir (60).

Kardiyak amiloidozu olan hastalarda F-18-florbetapir PET ile yapılan ilk çalışmada kardiyak amiloidozu olan dokuz hastanın tümünde F-18-florbetapir ile diffüz miyokardiyal tutulum izlenirken, 5 kontrol hastanın hiçbirinde tutulum gözlenmemiştir (61).

Park ve ark. otopside aldıkları insan miyokard örneklerinin F-18-florbetapir ile *in vitro* bağlanmasını otoradyografi yöntemi ile görüntüledikleri çalışmalarında, tanısı konmuş 10 AL, 10 ATTR kardiyak amiloidoz hastasının tümünde F-18-florbetapir uptake'i gözlenmiş ve histolojideki amiloid depoları ile uyumlu olduğu saptanırken 10 kontrol hastasının hiçbirinde uptake gözlenmemiştir (62). F-18-florbetapir, insanlarda miyokardiyal AL ve ATTR birikimlerine spesifik olarak

bağlanır ve en yaygın iki miyokardiyal amiloid tipini tarama potansiyeli sunar (62). Çalışmalarında F-18-florbetapir uptake'inin AL kardiyak amiloidozda ATTR hastalarına oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (62). Bu bulgu F-18-florbetapir'in AL amiloidozu için daha yüksek afinitesi olduğunu düşündürmekle birlikte (26), F-18-florbetapir, AL ile ATTR ayrımı için uygun test değildir (63). Bazı uzmanlar kardiyak amiloidoz için (AL ve ATTR) tarama testi olarak F-18-florbetaban kullanımını, eğer pozitif ise ATTR miyokardiyal tutulumunu doğrulamak için Tc-99m-DPD veya Tc-99m-PYP kullanımını önermektedir. ATTR amiloidozu (pozitif F-18-florbetaban ve pozitif Tc-99m-DPD/PYP/HMDP), AL kardiyak amiloidozu (pozitif F-18-florbetaban ve negatif Tc-99m-DPD/PYP/HMDP) tanımlar (63).

F-18-florbetaban PET görüntüleme, kardiyak amiloidoz ve hipertansif kalp hastalığını ayırt edebilir ve miyokardiyal F-18-florbetaban retansiyonu kardiyak amiloidozda miyokard disfonksiyonunun bağımsız bir belirleyicisidir (25).

C11-PiB hem AL hemde ATTR kardiyak amiloidozu için yüksek seçicidir. Antoni ve ark. çalışmasında kardiyak amiloidozu olan 10 hastada (5 AL, 5 ATTR) miyokardiyal C11-PiB uptake gözlenirken, 5 kontrol hastasında uptake gözlenmemiştir (64). Lee ve ark.'nın çalışmada daha önce kemoterapi almamış AL kardiyak amiloidoz hastalarında kemoterapi alanlara oranla C-11-PiB miyokardiyal retansiyon indeksinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (65). Bununla birlikte C-11'in 20,4 dakikalık kısa yarı ömrü nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır (63).

#### **Proteaz İnhibitörleri**

Tc-99m-Aprotinin serin proteaz inhibitörü olup, amiloid fibrillerine bağlanarak, amiloid depolarında lokalize olur. Kardiyak amiloid yükünün mevcudiyetini ve yaygınlığını değerlendirmek için yararlı olabilir (25). Tc-99m-Aprotinin uptake'i hem AL hemde ATTR kardiyak amiloidozda görülür (26).

#### **Serum Amiloid P Bileşeni**

Serum amiloid P (SAP) bileşeni, normal olarak dolaşımda bulunabilen bir insan plazma glikoproteinidir. Amiloid fibrillerin de SAP'a yüksek oranda spesifik bir kalsiyum bağımlı bağlanma bölgesi olduğu gösterilmiştir (26). Amiloid fibrillerine yüksek afinitesi sebebiyle amiloid birikimlerini lokalize etmede işe yarar. I-123-SAP sintigrafisi, günümüzde sistemik amiloidozda dalak, karaciğer, böbrek, adrenal, kemik ve kemik iliğinde amiloid depolanmasının görüntülenmesi için iyi bir teknik iken, sinir sistemi ve kalbin görüntülenmesinde

başarılı değildir. Bu tutulum farkının nedeni henüz bilinmemektedir (26).

#### **Hafif Zincir Amiloid Sintigrafisi**

I125-11-1F4 sintigrafisi, AL amiloidozu diğer amiloid formlarının ayırımında kullanımı olmakla birlikte, SAP sintigrafisinde olduğu gibi kardiyak amiloidozda tutulmamaktadır (26).

Özetle, transtiretin (ATTR) kardiyak amiloidozu saptamak için kemik sintigrafisi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, hastalığın erken döneminde amiloid birikimlerini belirleyebilir. Amiloid spesifik bağlanma özelliği gösteren PET ajanları ile görüntüleme kardiyak amiloidozda yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü desteklemektedir. Noninvaziv görüntüleme metodları kardiyak amiloidoz hastalarının teşhisinde endokardiyal biyopsi ihtiyacını azaltmaktadır. Kardiyak amiloidoz hastalarında görüntüleme metodları prognoz hakkında bilgi verme potansiyeline sahiptir. Tedavi yanıtını izlem için kullanımında gelecek radyonüklid görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

#### **Sonuç**

Bilinen veya şüphelenilen kardiyak sarkoidoz hastalarında F-18 FDG PET görüntüleme, tanıda, risk tahmini ve prognozu öngörmede, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtını izlemede bilgi sağlar. Kardiyak sarkoidozda somatostatin analogları ile PET görüntüleme FDG'den daha spesifik tutulum ile umut verici sonuçlar göstermekle birlikte, kardiyak sarkoidoz tespitinde ve tedavi yanıtını izlemede büyük prospektif çalışmalarda hala test edilmektedir. Kardiyak amiloidozu saptamak ve tip ayrımını belirlemek için amiloid spesifik PET ajanları ve kemik görüntüleme ajanlarının birlikte kullanımı en etkin noninvaziv görüntüleme seçeneği olarak görülmektedir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:183-188.
2. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2017;38:2663-2670.
3. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:907-912.

4. Aggarwal NR, Snipelisky D, Young PM, Gersh BJ, Cooper LT, Chareonthaitawee P. Advances in imaging for diagnosis and management of cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:949-958.
5. Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol* 2016 Sep 9.
6. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:372-376.
7. Sekiguchi M, Numao Y, Imai M, Furuie T, Mikami R. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. I. Sarcoidosis. *Jpn Circ J* 1980;44:249-263.
8. Schildt JV, Loimaala AJ, Hippeläinen ET, Ahonen AA. Heterogeneity of myocardial 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake is a typical feature in cardiac sarcoidosis: a study of 231 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:293-298.
9. Kouranos V, Wells AU, Sharma R, Underwood SR, Wechalekar K. Advances in radionuclide imaging of cardiac sarcoidosis. *Br Med Bull* 2015;115:151-163.
10. Yoshinaga K, Miyagawa M, Kiso K, Ishida Y. Japanese Guidelines for Cardiac Sarcoidosis. *Annals of Nuclear Cardiology* 2017;3:121-124.
11. Terasaki F, Yoshinaga K. New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. *Annals of Nuclear Cardiology* 2017;3:42-45.
12. West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:243-248.
13. Bakker AL, Grutters JC, Keijsers RG, Post MC. Cardiac sarcoidosis: challenges in clinical practice. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:468-475.
14. Patel DC, Gunasekaran SS, Goettl C, Sweiss NJ, Lu Y. FDG PET-CT findings of extra-thoracic sarcoid are associated with cardiac sarcoid: A rationale for using FDG PET-CT for cardiac sarcoid evaluation. *J Nucl Cardiol* 2017.
15. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305-1323.
16. Yatsynovich Y, Dittoe N, Petrov M, Maroz N. Cardiac Sarcoidosis: A Review of Contemporary Challenges in Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci* 2018;355:113-125.
17. Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med* 2014;28:393-403.
18. Skali H, Schulman AR, Dorbala S. 18F FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:352.
19. Yoshinaga K, Tamaki N. Current status of nuclear cardiology in Japan: Ongoing efforts to improve clinical standards and to establish evidence. *J Nucl Cardiol* 2015;22:690-699.
20. Young L, Sperry BW, Hachamovitch R. Update on Treatment in Cardiac Sarcoidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:47.
21. Saraste A, Knuuti J. PET imaging in heart failure: the role of new tracers. *Heart Fail Rev* 2017;22:501-511.
22. Chareonthaitawee P, Bois JP, Gersh BJ. Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow in Cardiac Sarcoidosis: A Potential Next Step in the Further Integration of FDG-PET in Imaging Management? *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:168-170
23. Sperry BW, Tamarappoo BK, Oldan JD, et al. Prognostic Impact of Extent, Severity, and Heterogeneity of Abnormalities on 18F-FDG PET Scans for Suspected Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:336-345.
24. Quintana-Quezada RA, Yusuf SW, Banchs J. Use of Noninvasive Imaging in Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:46.
25. Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2016;21:703-721.
26. Bravo PE, Dorbala S. Targeted Nuclear Imaging Probes for Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:59.
27. Gormsen LC, Haraldsen A, Kramer S, Dias AH, Kim WY, Borghammer P. A dual tracer 68 Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT pilot study for detection of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI Res* 2016;6:52.
28. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25:298-319.
29. Subramaniam RM, Janowitz WR, Johnson GB, et al. ACR-SPR-STR Practice Parameter for the Performance of Cardiac Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET/CT) Imaging. *Clin Nucl Med* 2017;42:918-927.
30. Lu Y, Grant C, Xie K, Sweiss NJ. Suppression of Myocardial 18F-FDG Uptake Through Prolonged High-Fat, High-Protein, and Very-Low-Carbohydrate Diet Before FDG-PET/CT for Evaluation of Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2017;42:88-94.
31. Ohira H, Ardle BM, deKemp RA, et al. Inter- and Intraobserver Agreement of 18F-FDG PET/CT Image Interpretation in Patients Referred for Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med* 2017;58:1324-1329.

32. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T, et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 2005;26:1538-1543.
33. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1219-1228.
34. Lebasnier A, Legallois D, Bienvenu B, et al. Diagnostic value of quantitative assessment of cardiac 18F-fluoro-2-deoxyglucose uptake in suspected cardiac sarcoidosis. *Ann Nucl Med* 2018;32:319-327.
35. Tezuka D, Terashima M, Kato Y, et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: application of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail* 2015;21:313-322.
36. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53:241-248.
37. Osborne MT, Hulten EA, Singh A, et al. Reduction in 18F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2014;21:166-174.
38. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:329-336.
39. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm* 2017.
40. Pizarro C, Klunker F, Dabir D, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging and clinical performance of somatostatin receptor positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *ESC Heart Fail* 2018;5:249-261.
41. Lapa C, Reiter T, Li X, et al. Imaging of myocardial inflammation with somatostatin receptor based PET/CT - a comparison to cardiac MRI. *Int J Cardiol* 2015;194:44-49.
42. Kiko T, Masuda A, Nemoto A, et al. Cardiac sarcoidosis after glucocorticoid therapy evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose PET/MRI. *J Nucl Cardiol* 2018;25:685-687.
43. Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018.
44. Hanneman K, Kadoch M, Guo HH, et al. Initial Experience With Simultaneous 18F-FDG PET/MRI in the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis and Myocarditis. *Clin Nucl Med* 2017;42:328-334.
45. Lau JM, Laforest R, Nensa F, Zheng J, Gropler RJ, Woodard PK. Cardiac Applications of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017;25:325-333.
46. Blankstein R, Agarwal V. Maximizing the Prognostic Value of Cardiac PET in Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis: A Simple Semiquantitative Score May Help. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:346-348.
47. Kircher M, Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2017;10:6.
48. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018.
49. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-1084.
50. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:659-670.
51. Lee WW. Recent Advances in Nuclear Cardiology. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50:196-206.
52. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:880-889.
53. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
54. Demirel K, Sadic M, Korkmaz M, Comak A, Atilgan HI, Koca G. Diffuse Myocardial Uptake of (99m)Tc-HDP in Multiple Myeloma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2013;47:208-211.
55. Morgenstern R, Yeh R, Castano A, Maurer MS, Bokhari S. 18Fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2017.
56. Van Der Gucht A, Galat A, Rosso J, et al. [18F]-NaF PET/CT imaging in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:846-849.
57. Gagliardi C, Tabacchi E, Bonfiglioli R, et al. Does the etiology of cardiac amyloidosis determine the myocardial uptake of [18F]-NaF PET/CT? *J Nucl Cardiol* 2017;24:746-749.
58. Ng QKT, Sethi P, Saunders TA, Pampaloni MH, Flavell RR. Discordant Findings on 18F-NaF and 99mTc-HDP Bone Scans in a Patient With ATTR Cardiac Amyloidosis. *Clin Nucl Med* 2018;43:89-92.
59. Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:702-714.



60. Dibble EH, Yoo DC. Precision Medicine and PET/Computed Tomography in Cardiovascular Disorders. *PET Clin* 2017;12:459-473.
61. Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using <sup>18</sup>F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Sep;41(9):1652-1662.
62. Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. <sup>18</sup>F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8.
63. Andrikopoulou E, Bhambhani P. Nuclear imaging of cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2017.
64. Antoni G, Lubberink M, Estrada S, et al. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with <sup>11</sup>C-PIB and PET. *J Nucl Med* 2013;54:213-220.
65. Lee SP, Lee ES, Choi H, et al. <sup>11</sup>C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:50-59.



# Nükleer Kardiyolojide Yenilikler: Cihaz, Yazılım ve Radyofarmasötikler

## Advances in Nuclear Cardiology: Instrumentation, Software and Radiopharmaceuticals

Elif Özdemir<sup>1</sup>, Deniz Bedel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

### Öz

Nükleer tıp görüntüleme cihaz ve yazılım teknolojisindeki gelişmelerin kardiyak görüntülemeye de önemli katkıları olmuştur. Bu gelişmelerin en önemli katkıları görüntü kalitesinde artış ile birlikte çekim sürelerinde kısalma ve radyasyon dozunda azalma sağlamalarıdır. Cihaz teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak yeni radyofarmasötiklerin üretimiyle önemli moleküler süreçlerin görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Bu derlemede nükleer kardiyoloji görüntüleme kullanılan cihaz, yazılım ve radyofarmasötikler ile ilgili gelişmeler ve bunların kardiyak hastalıklardaki tanısal katkıları değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** SPECT, SPECT/BT, PET/BT, PET/MR, radyofarmasötik, nükleer kardiyoloji

### Abstract

Progress in equipment and software technology in nuclear medicine has contributed substantially to cardiac imaging. The most notable consequences of this progress are improvement in image quality and reduction in acquisition time and radiation dose. Introduction of new pharmaceuticals in parallel with the progress in equipment technology has enabled imaging of important molecular processes. This review summarizes the recent progress in equipment, software, and radiopharmaceuticals utilised in nuclear cardiac imaging and their contribution to diagnosis of cardiac disease.

**Keywords:** SPECT, SPECT/CT, PET/CT, PET/MR, radiopharmaceutical, nuclear cardiology

### Giriş

Nükleer tıp görüntüleme kullanılan cihazların teknolojisinin gelişmesi nükleer kardiyolojide de görüntü kalitesi, görüntüleme süresi ve hasta radyasyon dozu açısından önemli katkılar sağlamıştır. Nükleer kardiyolojide kullanılan temel görüntüleme yöntemleri tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisidir (PET). Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) koroner arter hastalığının (KAH) değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanısal yöntemdir. Ancak atenüasyon artefaktı, düşük görüntü rezolüsyonu ve hasta radyasyon maruziyeti yöntemin tanısal değerini ve klinik kullanımını etkilemektedir. Düşük doz bilgisayarlı tomografi

(BT) ile hibrid görüntülemeye imkan veren SPECT/BT görüntüleme cihazları ve radyasyon dozunu ve görüntüleme süresini önemli ölçüde azaltan yüksek duyarlılıklı katı faz kadmiyum-çinko-tellür (CZT) gama kameralarının kullanıma girmesi tetkikin kısıtlılıklarını azaltmaktadır. Yazılımsal gelişmelerle ise görüntü kalitesinde artış, kantitatif değerlendirme imkanı ve daha ileri noktada otomatik görüntü analizine ulaşılmaktadır. PET miyokard perfüzyon görüntüleme (MPG), yüksek görüntü kalitesine sahip olup; miyokard kan akımı (MKA) ve miyokard akım rezervi (MAR) gibi kantitatif değerlendirmelere imkan vermektedir. Günümüzde kullanılan PET tarayıcıların BT komponenti sayesinde aynı seansta koroner arter kalsiyum (KAK) skorlaması veya koroner BT anjiyografi (KBTA)

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elif Özdemir, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: ecingi@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9456-3239

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yapılabilmektedir. Bu bulguların perfüzyon bulguları ile birlikte değerlendirilmesi KAH için tanısal doğruluğu artırdığı gibi, prognostik katkı da sağlamaktadır. Nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin BT ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeden en temel farkı, fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin görüntülenmesidir. Cihaz teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak yeni radyofarmasötiklerin üretimiyle KAH temelinde yatan moleküler süreçlerin görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Geliştirilen yeni radyofarmasötikler, KAH temelindeki enflamasyon, otonomik disfonksiyon, apopitoz ve anjiogenez gibi nedenlerin ortaya konmasında umut vermektedir (1).

## SPECT Görüntüleme Yarıllıkları

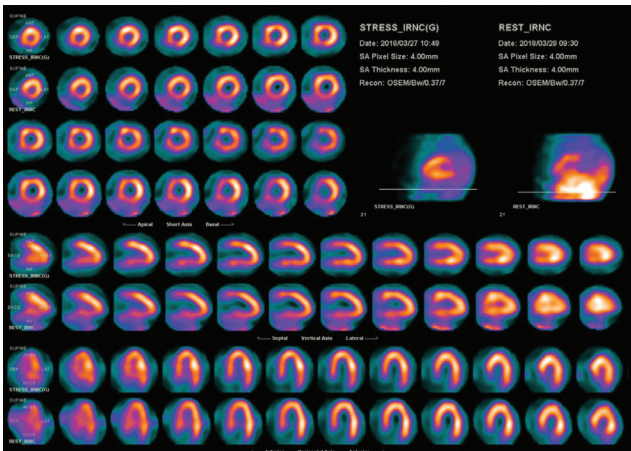
### Kardiyak CZT Kameralar

SPECT sistemlerinde son yıllarda yapılan çalışmalar sistem veriminde ve görüntü rezolüsyonunda artış hedeflemektedir (2). Bu hedef ile geliştirilen yeni nesil kardiyak CZT gama kameralar giderek daha fazla merkezde kullanılmaktadır. Standart [NaI(Tl)] kristalli gama kameralardan farklı olarak CZT detektör gamma foton enerjisini direkt olarak elektrik sinyaline dönüştüren bir yarı iletkenidir (3). Daha iyi uzaysal rezolüsyon ve sensitiviteye sahip olan bu sistemlerde radyofarmasötik dozunda azalma ve/veya çekim süresinde kısalma sağlanmaktadır. Gantrileri konvansiyonel kameralardan küçük olan kardiyak CZT kameralarda multipinhole kolimatör kullanılabilmekte ve kalp odaklı kolimasyon yapılmaktadır. Cihazın geometrisi detektörler dönmeksizin tüm yönlerden gelen sayımların eş zamanlı deteksiyonuna imkan verir. Bu özellikleri foton duyarlılığında 8 kata kadar artış sağlarken, yeni kristallerin enerji rezolüsyonunun fazla olması da görüntü rezolüsyonunda iki kata kadar artış sağlamaktadır (3). Enerji rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle enerji penceresi daha dar çalışılabilir ve böylece scatter azalır. Yüksek enerji rezolüsyonu nedeniyle dual izotop (I-123 MIBG-Tc-99m veya Tl-201-Tc-99m) çalışmalarında eşzamanlı görüntüleme yapılabilmektedir (4,5). Literatürde pek çok çalışma ile CZT kameralarla daha düşük radyasyon dozu ve daha kısa görüntüleme süresi ile çalışıldığında görüntü kalitesinin ve tanısal doğruluğun korunduğu bildirilmiştir (6,7,8,9). MPS görüntüleme CZT kamera ile klasik gama kameralarda absorbe edilen dozların karşılaştırıldığı bir çalışmada; stres ve istirahat görüntüleme enjekte edilen toplam aktivite %50 azaltılmış ve toplam efektif doz konvansiyonel kardiyak gama kamera için  $7,7 \pm 3,8$

mSv iken CZT kamera için  $2,2 \pm 1,2$  mSv olarak bildirilmiştir (6). Bu çalışmada şüpheli sonuçların azalmasının gereksiz ek görüntülemeleri azaltarak da doz maruziyetinde ayrıca azalma sağladığı belirtilmiştir. Konvansiyonel çift başlıklı gama kamera ve CZT kameralarda Tc-99m tetrofosmin MPS sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada stres ve istirahat görüntüleme sürelerinin 15'er dakikadan, stres için 3 dakika, istirahat için 2 dakikaya düşürüldüğünde iki kameradaki sonuçların uyumu %96 olarak bildirilmiştir (10). MPS'de görüntüleme süresinin azalması harekete bağlı artefaktları azaltmaktadır. CZT kameraların boyutları ve geometrisi sayesinde kloströfobik hastalar daha iyi uyum sağlamaktadır. Bin beş yüz hastayı kapsayan bir derlemede CZT MPS'nin KAH tanısında koroner anjiyografi ile iyi uyum gösterdiğini bildirmiş ve çalışmalarda %80-95 arasında değişen duyarlılık ve %66-93 arasında değişen özgüllük bildirilmiştir (11). CZT kameralarla yapılan MPS'nin prognostik değerini inceleyen çalışmalarda konvansiyonel gama kameralarla benzer hatta daha iyi prognostik sonuçlar elde edilmiş ve MPS bulguları normal olan hastalarda daha düşük kardiyak olay izlenmiştir (12,13,14). Yokota ve ark. 1650 hastada konvansiyonel gama kamera ve CZT kamera ile yapılan tek stres görüntülemeyi karşılaştırmışlar ve normal tek stres görüntüleme bulgusu olan hastaları major kardiyak olaylar açısından ortalama 37 ay takip etmişlerdir (14). CZT kameralarda görüntüleme ile normal tek stres olan hastalarda major kardiyak olay oranı %1,5/yıl, konvansiyonel gama kameralarda ise %2/yıl olarak bildirilmiştir (p=0,08). Günümüzde en sık kullanılan CZT kardiyak kameralar GE Discovery 530c (SPECT), GE Discovery 570c (SPECT/BT) ve D-SPECT (spektrum dinamiği) cihazlarıdır. D-SPECT 90 derece geometride 9 CZT dedektör blok içerir ve paralel delikli yüksek sensitiviteli tungstenden yapılmış kolimatöre sahiptir. Discovery 530 c ise multi-pinhole kolimatör sistemine sahiptir. GE Discovery cihazının uzaysal rezolüsyonu daha yüksektir (6,7 mm/8,6 mm). D-SPECT'in ise sayım duyarlılığı daha yüksektir (850 cps/MBq/460 cps/MBq). Her ikisi de konvansiyonel SPECT sistemlerinden daha iyidir (uzaysal rezolüsyon: 15,3 mm, duyarlılık: 130 cpm/MBq) (15,16). Kardiyak CZT kameralar yüksek uzaysal rezolüsyon, yüksek sistem sensitivitesi, düşük radyasyon maruziyeti ve kısa çekim süresi avantajları ile kardiyak görüntüleme ağırlıklı çalışan kliniklerde cihaz seçiminde tercih edilmelidir. Şekil 1'de CZT kamera ile görüntülenmiş bir hastanın MPS görüntüleri izlenmektedir.

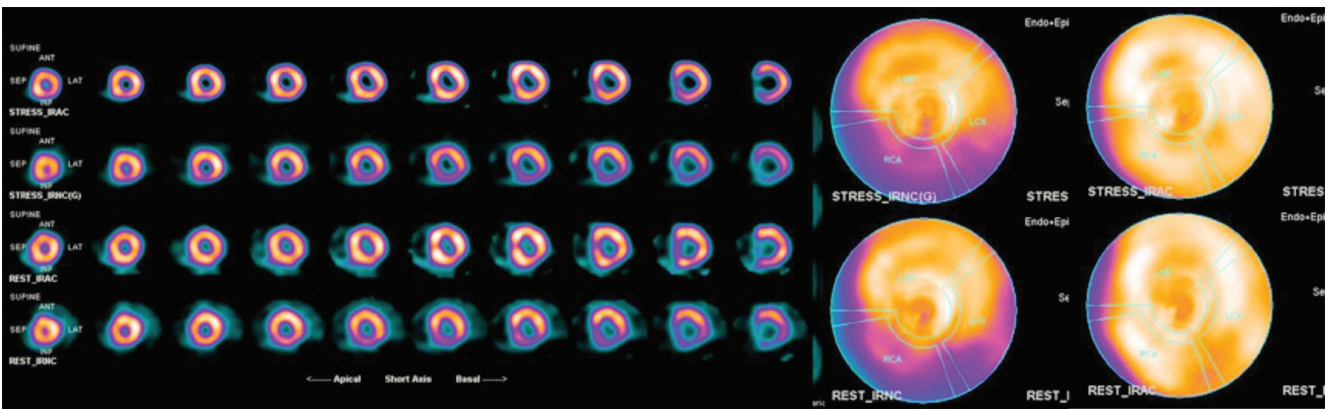
### Hibrid SPECT/BT Sistemleri

Nükleer kardiyolojide hibrid SPECT/BT cihazlarının kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Hibrid SPECT/BT cihazları MPS'de atenüasyon düzeltimi (AD) ve kantitatif değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır. Toraksta homojen olmayan foton atenüasyonu MPS'de tanısal doğruluğu azaltan ve yorumlamayı güçleştiren bir problemdir. Atenüasyon artefaktları tetkikin özgüllüğünde azalmanın yanı sıra gerçek perfüzyon defektlerini maskeleyerek duyarlılıkta da azalmaya neden olabilir. Hibrid SPECT/BT cihazlarında düşük doz BT ile elde edilen hounsfield üniteleri atenüasyon katsayılarına dönüştürülerek atenüasyon düzeltmesi yapılır (17). Şekil 2'de SPECT/BT görüntüleme ile AD yapılmış bir hastanın MPS görüntüleri izlenmektedir. BT kullanılarak yapılan AD ile ilgili iki problem BT ve



Şekil 1. Kadmiyum-çinko-tellür gama kamerada stres ve istirahatte 7 mCi Tc-99m MIBI ve 7 dakika görüntüleme süresiyle Tc99m MIBI tek foton emisyon tomografisi görüntüleri

SPECT kesitlerinin füzyonunun doğru yapılamaması (misregistration) ve ek radyasyon maruziyetidir. BT ile AD yapıldığında tipik stres ve rest dozları 0,3-1,3 mSv'dir (18). Standart MPS protokollerindeki radyasyon maruziyetinin yanında önemsiz görünse de düşük doz protokolleri ile karşılaştırıldığında bu dozların da dikkate alınması gerekmektedir. Öte yandan AD yapılmasının bir diğer avantajı tek stres çalışmalarında rest görüntüleme ihtiyacını azaltmasıdır ve bu şekilde radyasyon maruziyetinde azalma sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda SPECT/BT ile AD yapıldığında rest görüntüleme ihtiyacı değerlendirilmiş ve Heller ve ark. rest görüntüleme ihtiyacının %77'den %43'e; Tragardh ve ark. ise %49'dan %32'ye düştüğünü bildirmişlerdir (19,20). MPS'de AD yapılmasının tetkikin tanısal performansına etkisini belirlemek için yapılan bir metaanalizde hem eksternal radyonüklid kaynakla, hem de BT ile AD yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Bin yedi yüz bir hastayı kapsayan bu metaanalizde AD yapılmış hasta grubunda duyarlılık %84, özgüllük %80 olup; AD yapılmamış hastalarda bu değerler sırasıyla %80 ve %68 olarak hesaplanmıştır (21). SPECT/BT ile eş zamanlı olarak KAK yükü de değerlendirilebilir. Mouden ve ark. 151 hastada eş zamanlı MPS ve KAK yaptıkları çalışmalarında kalsiyum skorları ile birlikte değerlendirildiğinde MPS yorumlarının %37'sinde değişiklik olduğunu ve şüpheli raporlamanın %21'den %9'a düştüğünü bildirmişlerdir (22). Avrupa Nükleer Tıp, Nükleer Kardiyoloji ve Kardiyak Radyoloji Dernekleri'nin 2011 yılında yayınlanan hibrid kardiyak görüntüleme ile ilgili raporlarında, KAK ve MPS'nin birlikte değerlendirilmesinin yanı sıra KBTA ve MPS görüntülemelerinin birlikte değerlendirilmesinin de şüpheli raporları azaltacağı ve hasta yönetimine katkı sağlayacağı bildirilmiştir (23). Özellikle dengeli iskemiye



Şekil 2. Miyokard perfüzyon sintigrafisi tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi stres ve rest atenüasyon düzeltimi (AD) yapılmış (IRAC) ve yapılmamış (IRNC) transaksiyal kesitler ve polar haritalar. AD yapılmamış görüntülerde inferior duvarda diyafram atenüasyonuna bağlı bulguların AD yapılmış görüntülerde düzeldiği izlenmektedir

bağlı olarak normal raporlanan MPS hastalarında KBTA'nın önemli katkısı bildirilmiştir. Ancak tetkiklerdeki radyasyon maruziyeti ve maliyet dikkate alınarak hastanın test öncesi klinik risk durumu belirlenerek uygun hibrid görüntüleme kombinasyonlarının seçimi önerilmektedir.

### **Dinamik SPECT Görüntüleme ve Kantitatif Değerlendirme**

PET ile karşılaştırıldığında SPECT görüntüleme radyoaktivite tutulumunun kantitatif değerlendirilmesi konusunda yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda MPS'de dinamik görüntüleme ile kantitatif değerlendirme yapılmasına yönelik ilgi artmaktadır. BT ile AD yapılmış görüntüler kullanılarak dinamik SPECT ile MKA ve MAR değerlendirilebilir (2). Kan akımı ve akım rezervi değerlendirilmesi özellikle çoklu damar hastalığı, dengeli dağılan iskemi, mikrovasküler hastalık (diyabetik ve kadın hasta gruplarında) ve şüpheli perfüzyon değişiklikleri gibi durumlarda MPS'ye katkı sağlar ve sadece görsel veya semikantitatif değerlendirmeye göre tanısallığı artırır. Klein ve ark. konvansiyonel çift başlıklı gama kamera kullanarak, 28 hastaya dipiridamol stres ile stres ve rest dinamik miyokard perfüzyon Tc-99m MIBI SPECT/BT görüntüleme yaptıkları çalışmada, tek doku kompartmanlı model kullanarak, FlowQuant (University of Ottawa Heart Institute, Canada) yazılımı ile MKA ve MAR hesaplamışlardır (24). Çalışmada ortalama rest MAK 0,83 mL/dk/g, ortalama stres MKA 1,82 mL/dk/g, MAR ise 2,45 olarak hesaplanmış ve bu değerlerin PET ile yapılmış akım çalışmalarındaki değerlere benzer olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek risk grubunda MKA ve MAR değerlerinin, düşük risk grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Elde ettikleri verilerle özellikle PET MPG yapılamayan merkezlerde dinamik SPECT/BT görüntüleme ile kantitatif analiz uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada yine konvansiyonel çift başlıklı gama kamera kullanılarak 12 gönüllü ve 16 koroner arter hastası dinamik MPS ve NH3 PET perfüzyon görüntüleme ile değerlendirilmiş ve iki yöntem ile elde edilen MKA ve MAR değerleri arasında yüksek uyum saptanmıştır (25). Kardiyak CZT kameralar yüksek duyarlılık, yüksek uzaysal rezolüsyon ve kalp odaklı görüntüleme avantajları ile dinamik görüntülemede kullanılabilir. CZT kameraların kullanıldığı çeşitli çalışmalarda dinamik incelemenin çoklu damar hastalığında katkısı gösterilmiş, metodların tekrarlanabilirliği değerlendirilmiş ve bir kısmında PET ile karşılaştırılma yapılmıştır (26,27,28,29). Bunlardan birinde 23 çoklu damar hastasında CZT kamera

kullanılarak yapılan dinamik MPS'de elde edilen MKA ve MAR değerleri koroner anjiyografi ile karşılaştırılmış ve bölgesel ve global perfüzyon rezervinin anjiyografide ölçülen maksimum stenoz ve fraksiyonel akım rezervi değerleri ile korele olduğu bildirilmiştir (26). Literatürde dinamik SPECT ile ilgili mevcut çalışmaların metodolojileri farklılık göstermekte olup; henüz standart bir dinamik görüntüleme protokolü oluşmamıştır; rutin olarak uygulanmasını önerebilmek için elde edilen verilerin klinik kullanımına ait geniş hasta serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **SPECT Görüntüleme Rekonstrüksiyonu**

SPECT görüntülemenin rekonstrüksiyonunda uzun yıllardır filtrelenmiş geri yansıtma (FBP) yöntemi kullanılmaktadır. Doksanlı yıllarda kullanılmaya başlayan iteratif rekonstrüksiyon (IR) yöntemleri bilgisayar ve yazılım teknolojisindeki gelişmeye paralel olarak iyileştirilmiştir. Yüksek sayımlı görüntülerde iki yöntem arasında kritik bir fark izlenmezken; düşük sayımlı çalışmalarda IR yöntemleri görüntü kalitesinde azalma olmadan daha yüksek rezolüsyonlu ve yüksek kontrastlı görüntülerin elde edilmesine ve gürültünün azaltılmasına imkan verir (30). Bu da daha kısa süre ve daha düşük radyasyon dozu ile çalışabilme olanağı sağlar. SPECT rekonstrüksiyonu için geliştirilmiş çeşitli yazılımlar mevcut olup; bunların başlıcaları Evolution (GE healthcare, Milwaukee, WI, USA), widebeam reconstruction [tüm beyin radyasyon (WBR), UltraSPECT, Haifa, Israel], Astonish (Phillips), Flash 3D (Siemens), and nSPEED (Digirad)'dir (31). Bu IR yazılımlarının hepsi daha düşük doz ve kısa süreli görüntülemede rezolüsyonda iyileşme ve gürültüde azalmayı hedeflemektedir. WBR metodunu FBP ile karşılaştıran bir çalışma WBR metodunu yarı zamanlı çalışmada kullandıklarında, tam zamanlı FBP'a göre kantitatif ve kantitatif değerlendirmede olumsuz etkilenme izlememişlerdir (32). Knoll ve ark. Evolution, Astonish ve Flash 3D yazılımlarını detaylı olarak karşılaştırmışlardır, farklı algoritmalar kullanan bu yazılımlarla elde edilen intensite skalasındaki fark nedeniyle karşılaştırma yapılacak hastalara dikkat edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (33). Çalışmada yazılımlardan ikisinin performansı diğerinden iyi bulunmuş ve yazarlar bunu iterasyon sayılarının daha fazla olmasına bağlamışlardır. Fantom çalışmaları ile yeni rekonstrüksiyon algoritmalarında FBP'ye göre daha iyi görüntü kalitesi, duvar kalınlığı ve gürültü indeksleri elde edilmiştir (34). Bütün kliniklerde mevcut olmasa da hibrid cihazlar kullanılarak bu yöntemlerle birlikte AD

yapıldığında en yüksek görüntü kalitesine ulaşılmaktadır. Polar haritalar ve gated SPECT ile elde edilen fonksiyonel parametreler de kullanılan rekonstrüksiyon yönteminden etkilenmektedir (35). Bu nedenle farklı cihaz/yazılım kombinasyonları için normal referans değerler değişiklik göstermektedir. Sonuç olarak yazılımsal gelişmeler ile elde edilen yeni SPECT rekonstrüksiyon programları ile günümüzde daha kısa süreli görüntüleme yapılarak ve daha düşük radyoaktivite kullanılarak yüksek kaliteli SPECT görüntüleri elde edilebilmektedir. Klinik çalışmalarda bu programlarının kullanılması ile ilgili veriler önümüzdeki yıllarda artacaktır.

### **Yerçekimsiz Koşu Bantları (Antigravity Treadmills)**

Perfüzyon görüntüleme egzersiz stres için yaygın olarak tercih edilen yöntem koşu bantlarıdır. Ancak hastaların yarıya yakınında çeşitli sebeplerle fiziksel egzersiz yapılamamakta ve farmakolojik stres gerekmektedir. Yerçekimsiz koşu bantları %80'e yakın yerçekimsiz ortam sağlayarak fiziksel egzersizi kolaylaştırmaktadır. Daha çok rehabilitasyon amaçlı kullanılan bu cihazların son yıllarda kardiyak stres testi olarak da kullanımı gündeme gelmiştir (36). Özellikle obez hastalar, diz eklem problemi olan hastalar gibi vücut ağırlığının egzersizi güçleştirdiği hasta grubunda fiziksel egzersizi kolaylaştırarak hedef kalp hızına ulaşılabilmesini sağlamaktadır. Daly ve ark. 49 hastada farmakolojik stres veya yerçekimsiz koşu bandı ile stres uygulayarak Tc-99m tetrofosmin MPS yaptıkları çalışmada yerçekimsiz koşu bandı grubunda hastaların %59'unda hedef kalp hızına ulaştıklarını ve her iki yöntemin görüntü kalitelerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (37). Fiziksel egzersiz için uygun olmayan hastalarda stres yöntemi olarak yerçekimsiz koşu bantlarının kullanımını önerebilmek için klasik koşu bantlarındaki egzersiz ile birebir karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **PET Görüntüleme Yeniilikler**

Yüksek uzaysal rezolüsyon, yüksek sayım duyarlılığı, yüksek kontrastlı görüntü, yumuşak doku atenüasyonunun doğru düzeltimi, arteriyel ve miyokardiyal radyoaktivite değişikliklerini inceleme imkanı veren yüksek zamansal rezolüsyon ve kantitatif analiz PET görüntülemeyi kardiyak görüntüleme öne çıkaran avantajlarıdır (38). PET radyofarmasötikleri ile düşük radyasyon maruziyeti de önemli bir tercih sebebidir. Modern PET sistemlerinde kullanılan 3D görüntüleme sistem duyarlılığı, 2D ile karşılaştırıldığında 4-6 kat fazladır (39).

PET için önemli bir gelişme gama fotonlarının detektöre ulaşma süresi arasındaki farkın ölçülebildiği "time of flight" (TOF) PET cihazlarının kullanımınıdır. TOF teknolojisi görüntü kalitesinde artış ve gürültüde azalma sağlar. TOF PET görüntüleme kardiyak görüntüleme özellikle obez hastalarda katkı sağlamaktadır. TOF PET ile TOF olmayan PET görüntülemeye göre daha az iterasyonla daha kaliteli görüntü elde edildiği klinik çalışmalarla gösterilmiş, fantom çalışması ile de miyokardiyal kan akımı ve koroner akım rezervi hesaplanmasında bölgesel ve global değerlendirmede kantitatif analizin tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (40,41). Kardiyak PET görüntüleme önemli bir problem harekete bağlı rezolüsyon kaybıdır. Kalp görüntülemeyi etkileyen üç hareket; kalbin siklus sırasındaki hareketi, solunuma bağlı hareket ve özellikle azayan çekim sürelerinde hastanın gövdesindeki harekettir. Normal solunum sırasında kalp kraniokaudal planda 1 cm'den fazla hareket etmekte, her kardiyak siklusa ise 12-13 mm hareket etmektedir (42). Bu hareketlere bağlı görüntü kalitesi ve rezolüsyonundaki azalmayı önlemek amacıyla çeşitli hareket düzeltim programları geliştirilmiştir. Segmentasyon temelli metodlarda her kardiyak ve respiratuar siklus bölümlere ayrılarak hareket değerlendirilir ve sayım istatistiğini korumayı amaçlar. "Motion frozen" olarak adlandırılan bu yöntemle klasik rekonstrüksiyon tekniklerine göre miyokard duvar kalınlığında ve kontrast/gürültü oranlarında iyileşme sağlandığı ve prognozu belirlemede de iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (43,44). Son yıllarda hareket düzeltiminde "dual-gated motion correction" olarak adlandırılan yöntemin kullanımı önerilmektedir (42). Bu yöntemde kalp ve akciğer hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen son görüntü olan diyastol sonu ve inspiryum sonu statik görüntü ile en iyi kontrast/gürültü oranı elde edilmiştir. Henüz hareket düzeltme programları standart ve yaygın olarak kullanılsa da mevcut veriler "dual-gated" yönteminin kullanılması ve hareket düzeltiminin rekonstrüksiyon ile birlikte yapılması ile daha iyi sonuçlar elde edileceği yönündedir (42). PET sistemleri günümüzde standart olarak BT ile birleşmiş hibrid sistemler şeklinde üretilmekte, daha az olarak da PET/MR sistemleri kullanılmaktadır. Hibrid PET/BT sistemlerinde SPECT/BT görüntüleme olduğu gibi PET perfüzyon görüntüleme ile aynı seansta KAK ve KBTA yapılabilmektedir. Böylece koroner anatomi ve koroner arter lümenindeki aterosklerotik değişikliklerin saptanmasıyla morfolojik ve metabolik bulgular birlikte değerlendirilebilir. Hibrid görüntüleme yapılmasının klinik faydası pek çok çalışmada gösterilmişse de

radyasyon maruziyeti ve maliyet dikkate alınarak seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir (23). Benzer bir sinerji PET/MR sistemlerinde de mevcuttur. Kardiyak MR görüntülemenin en önemli avantajları; iyonizan radyasyon içermemesi, iyotlu kontrast ajanların kullanılmıyor olması, yüksek uzaysal rezolüsyon ve mükemmel yumuşak doku kontrastıdır. Bu avantajlarla kardiyak multiparametrik değerlendirme, ventriküler fonksiyon, miyokard perfüzyonu ve viabilitesi değerlendirilmesi yapılabilir. PET/MR sistemleri görece yeni geliştirilmiş olup; az merkezde bulunmaktadır. PET/MR sistemlerinin KAH, ateroskleroz, non-iskemik kardiyomiyopati, miyokardit, sarkoidozis, vaskülit ve kardiyak tümörlerin değerlendirilmesinde kullanımına dair yayınlar mevcuttur (45). Klinik katkısını ve uygulanabilirliğini net olarak değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Otomatik İşleme ve Değerlendirme

Makina öğrenmesi (Machine Learning), bilgisayarlarda istatistiksel ve matematiksel veriler kullanılarak mevcut verilerden çıkarım yapmak ve tahminlerde bulunmak için geliştirilmiş yöntemlerdir. Sürücüsüz araçlar ve robotların günlük yaşama girmesinin tartışıldığı günümüzde tıp alanında da bilgisayarların katkısını değerlendiren çalışmalar yürütülmektedir. Nükleer kardiyoloji görüntüleme de kantitatif analiz yöntemlerindeki gelişmeler ile bu konudaki hedef alanlardan biridir. Görüntü işleme günümüz cihazlarındaki yazılımlar ile otomatik olarak yapılabilen, değerlendirme için de kantitatif analiz otomatik olarak gerçekleştirilmekte, polar haritalar ve segmentasyon modelleri ile stres ve rest görüntüleri skorlanmakta veya miyokardiyal kan akımı hesaplanabilmektedir. Slomka ve ark. otomatik değerlendirme açısından nükleer kardiyoloji tekniklerinin diğer kardiyak görüntüleme yöntemlerine göre avantajlı olduğu ve tam otomatik analiz ve yorumlamanın rutine geçeceği ilk yöntem olacağını düşünmektedir (46). Ancak günümüzde hala nükleer kardiyoloji görüntüleri öncelikle görsel değerlendirilmektedir. Otomatik değerlendirmenin rutin klinik uygulama olması için standardizasyon önemlidir. Tam otomatik değerlendirme hekimlerde tedirginlik yaratmaktadır, ancak otomatik değerlendirmede amaç hekimin yerini almak değil, bulguları yüksek doğrulukla değerlendirmek, risk belirlemek ve bireyselleştirilmiş yaklaşım sağlamaktır.

### Kardiyak Görüntülemeye Kullanılan Yeni Radyofarmasötikler

#### SPECT MPS Radyofarmasötikleri

Tl-201, görüntüleme için ideal enerji (ortalama 82 keV) ve yarı ömre (73 saat) sahip olmamasına karşın 1970'lerden beri miyokard perfüzyon ve viabilite çalışmalarında kullanılmaktadır. İlk geçiş ekstraksiyon oranının yüksek (yaklaşık %85) olmasına karşın, düşük enerjisi nedeniyle Tc-99m ile işaretli radyofarmasötiklerle kıyaslandığında özellikle inferior duvarda daha çok atenüasyon artefaktları görülmektedir.

Ortalama 140 keV enerjisi ve 6 saatlik fiziksel yarı ömrü nedeniyle Tc-99m, SPECT görüntülemeye ideal kalitede görüntüler sağlar. Tc-99m ile işaretli radyofarmasötikler olan Tc-99m sestamibi ve Tc-99m tetrofosmin, 1990'lardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yüksek hepatik uptake ve atenüasyon artefaktları miyokard perfüzyon SPECT çalışmasında önemli sınırlayıcı faktörlerdir. Bu sınırlayıcı faktörleri ortadan kaldıracak özelliklere sahip yeni miyokard perfüzyon SPECT radyofarmasötikleri araştırılmaktadır.

MPS görüntüleme için yeni Tc-99m nitrido kompleksleri geliştirilmektedir. Tc-99mN-DBODC3 ve Tc-99mN-DBODC5 bu bileşiklerdendir. Sprague-Dawley (SD) sıçanlarda yapılan çalışmada bu bileşiklerin yüksek kardiyak uptake gösterdikleri, 2 saatten uzun süre miyokarda tutuldukları ve hepatik klirenslerinin hızlı olduğu gözlenmiştir. Enjeksiyondan 30 dk sonra kalp/karaciğer oranı Tc-99m sestamibiden iki kat daha iyi olarak bulunmuştur. Tc-99mN-DBODC5 kompleksi ile klinik çalışmalar devam etmektedir (47). Tc-99m nitrido komplekslerine alternatif olarak, Tc-99m ile işaretli organometalik aqua kompleksleriyle klinik öncesi çalışmalar devam etmektedir. Bu komplekslerle yapılan çalışmalarda, genel olarak hepatik klirensin hızlı olduğu, kalp/karaciğer oranının Tc-99m sestamibi'den daha yüksek olduğu bulunmuştur (48,49). Mitokondrial kompleks-1 (MC-1) inhibitörleri yeni kardiyak radyofarmasötik sentez çalışmalarında önemli bir hedeftir. MC-1, mitokondrial elektron transport zincirinin primer enzimi olup elektronların nikotinamid adenin dinükleotitten koenzim Q10'a transferini katalize eder. Kardiyak myositlerin zengin mitokondri içeriği nedeniyle, I-123, I-125, Tc-99m ve F-18 ile işaretli MC-1 inhibitörü bileşiklerinin (rotenone, deguelin, piericidin A ve pyridaben) geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir. Wei ve ark. I-123 ile işaretli rotenone bileşiği (I-123-CMICE-013, I-123-Rotenone)

geliştirmişlerdir (50). I-123-CMICE-013 %95'ten yüksek biyokimyasal saflık ve yüksek spesifik aktivite ile izole edilmiştir. SD sıçanlarda yapılan mikroPET çalışmasında uniform miyokard biyodistribüsyonu ve stabil uptake ile minimal kalp dışı tutulum saptanmış, ayrıca sol koroner arter ligasyonu yapılan sıçanlarda miyokarda perfüzyon olmadığı gözlenmiştir (50). I-123-CMICE-013 radyofarmasötığının oksidatif iyodinasyonu sonucu dört ürün meydana gelir; bunlar birbirinin yapısal izomeri olan iki adet diasteromerdir. Bu dört izomerin farmakokinetiği ve biyodistribüsyonu karmaşık olup ayrıntılı olarak yeterince açıklanmamıştır. Dört izomer arasında organ spesifik farmakokinetik farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin diasteromerik çiftler benzer karaciğer, sindirim sistemi ve kan havuzu aktivitesi göstermelerine rağmen farklı kardiyak uptake göstermektedirler (50,51). SD sıçanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen veriler gelecek klinik çalışmalar için umut vericidir.

### **Miyokard Perfüzyon PET Görüntülemeye Kullanılan Yeni Radyofarmasötikler**

SPECT görüntüleme, kullanılan radyofarmasötiklerin ekonomik ve kolay temin edilebilir olması nedeniyle yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak PET perfüzyon radyofarmasötikleri ile yapılan MPG'nin SPECT'e belirgin üstünlüğü bulunmaktadır. PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötiklerin kısa ömürlü olması, hastaya daha yüksek doz verilebilmesine imkan sağlayarak görüntü kalitesinin artmasına yardımcı olur. Elde edilen yüksek kaliteli görüntülerle şüpheli iskemik olarak raporlanan olgu sayısı azalmaktadır (52). PET perfüzyon radyofarmasötiklerinin diğer bir önemli avantajı MKA ve MAR hesaplanabilmesidir. Normal ve iskemik miyokarda stres sırasında kan akımı ve akım hızındaki artış farklılık göstermektedir. KAH tanısında önemli parametreler olan bölgesel MKA ve kan akım hızı iskemik miyokard segmentlerinde azalmaktadır. MKA ve MAR özellikle multidamar hastalığında, endotelial ve mikrovasküler disfonksiyonların varlığında tanısallık artırılmaktadır (53). Rb-82 klorid, N-13 NH<sub>3</sub> ve O-15 H<sub>2</sub>O, klinik kullanımda olan PET MPG radyofarmasötikleridir. O-15 H<sub>2</sub>O yarı ömrü (2 dk), çok kısa olup on-site siklotron gereklidir. Miyokard/zemin aktivite oranının düşük olmasına bağlı olarak perfüzyon defektlerindeki kontrast iyi değildir.

N-13 NH<sub>3</sub> fiziksel yarı ömrü 10 dakikadır. Üretimi için on-site siklotron gerektiğinden farmakokinetik özellikleri Rb-82'den üstün olmasına rağmen kullanımı yaygın değildir. Kapillerlerden ve hücre membranlarından başlıca pasif difüzyonla geçer. Miyositlerde glutamin

sentataz enzimi ile N-13 glutamine dönüşür. Dolaşımdan hızla uzaklaştığı için görüntü kalitesi yüksektir. Ortalama pozitron range değeri kısa olduğundan görüntü rezolüsyonu iyidir. Rb-82 klorid bir potasyum analogudur. Fiziksel yarı ömrü 75 sn olup jeneratör ürünüdür (Sr-82/Rb-82). Normal koroner kan akımında miyokardan ilk geçiş oranı %50-60'dır. Normal ve perfüzyonu azalmış segmentlerdeki tutulum farkı yüksek değildir. Pozitron range değeri N-13 veya F-18 pozitronlarının range değerlerinden yüksektir. Bu nedenle görüntü rezolüsyonu N-13 veya F-18 işaretli radyofarmasötiklerden elde edilen görüntülere göre düşüktür. Ancak elde edilmesi kolay ve on-site siklotron gerektiren radyofarmasötiklere göre maliyeti ucuz olduğundan kullanımı yaygındır (54).

### **F-18 ile İşaretli Yeni PET MPG Radyofarmasötikleri, F-18 Flurpiridaz**

F-18 Flurpiridaz bir MC-1 inhibitörü olan pyridaben analogudur. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda miyokarda hızla tutulduğu, uzun süre kaldığı ve ekstraksiyon oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Enjeksiyondan 60 dk sonra kalp/karaciğer ve kalp/karaciğer oranı yüksektir (55). Stres görüntüleme için kısa yarı ömürlü perfüzyon ajanları ile yapılamayan egzersiz testi, uzun yarı ömrü sayesinde F-18 Flurpiridaz görüntülemeye uygulanabilmektedir. F-18 fluorobenzil-trifenilfosfonyum (FBnTP), kardiyak miyositlerde mitokondride biriken bir katyonik lipofilik bileşiktir. Higuchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda oluşturulan kısa süreli oklüzyon/reperfüzyon modelinde F-18 FBnTP ve F-18 Flurpiridaz karşılaştırılmıştır. Perfüzyon defektli alanında uzun süre F-18 FBnTP tutulumunun olmadığı gözlenmiştir (56). F-18 Flurpiridaz görüntülerinde ise geç dönemde defekt alanında radyofarmasötik tutulumunda yavaş bir düzelme saptanmıştır. Bu bulgular nedeniyle araştırmacılar F-18 Flurpiridaz ile erken ve geç görüntüleme yapılarak iskemik ve viabilite çalışmalarının yapılmasının mümkün olduğunu bildirmişlerdir (56). F-18 Flurpiridaz ile faz III çalışmalar devam etmektedir. Faz III çalışmalarındaki temel amaç, koroner anjiyografiyle veya MI öyküsü ile tespit edilmiş tek damar KAH'da F-18 Flurpiridaz PET görüntüleme ile konvansiyonel SPECT görüntülemenin tanısallık doğruluğunu karşılaştırmaktır.

### **Miyokard Metabolizma ve Canlılığını Değerlendirmede Kullanılan SPECT ve PET Radyofarmasötikleri**

F-18-Fluorodeoksiglukoz (F-18-FDG) miyokard canlılığını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan metabolizma ajanıdır. Normal kanlanan miyokard enerji



kaynağı olarak öncelikle serbest yağ asitlerini kullanır. İskemi gelişen miyokarda bölgesel glukoz tutulumu artar. Bu nedenle F-18-FDG, metabolik görüntüleme ajanı olarak yaygın kullanılmaktadır. Son yıllarda egzersize bağlı miyokard iskemisinin tanısında kullanılabileceği hakkında çalışmalar yayınlanmıştır. Egzersiz sırasında normal ve iskemik miyokarda glukoz kullanımının belirgin farklılık göstermesinden yararlanılarak F-18-FDG'nin miyokard iskemisinde perfüzyon ajanı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak glukoz tutulumu metabolik ve fizyolojik değişikliklerden etkilenebilir, bu durum da iskemik miyokardın glukoz tutulumunu etkileyebilir (57,58). Bu nedenle F-18-FDG MPG ajanı olarak henüz kullanılmamaktadır. İstirahat koşullarında, kan akımı normal olan miyokardın başlıca enerji kaynağı yağ asitleridir. Yağ asitlerinin metabolizmasındaki değişiklikler genellikle miyokarddaki bir anomalinin belirtisidir. Radyoaktif işaretli yağ asitlerini kullanarak miyokard metabolizmasındaki anomalileri saptamak için uzun yıllardır çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla, değişen zincir uzunluklarındaki yağ asitleri ile işaretlenmiş çeşitli SPECT ve PET radyofarmasötikleri geliştirilmiştir. I-123 iyodofenilpentadekanoik asit ve I-123 iyodofenilmetilpentadekanoik asit en çok çalışma yapılan SPECT radyofarmasötikleridir. Miyokarda hızlı tutulum gösterirler ve miyokard hastalıklarının tanısında başarılıdır. Ancak karaciğerden elimine edilmeleri görüntülerin değerlendirmesinde güçlük yaratmaktadır. PET radyofarmasötikleri ile dinamik görüntüleme yapılabilmekte ve miyokarddaki yağ asidi tutulum miktarı belirlenebilmektedir (59). Bir PET radyofarmasötiği olan C-11 palmitat, kalpte yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonu ile uyumlu olarak tutulum gösterir. Bununla beraber C-11'in kısa fiziksel yarı ömrü nedeniyle on-site siklotron gerekmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

F-18 ile işaretli F-18 florotiapalmitat (F-18 FTP) ve F-18 florometilenheptadekanoik asit (F-18 FCPHA) radyofarmasötikleriyle yapılan faz I çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır. Ga-68 ile işaretli yağ asitlerinin senteziyle ilgili çalışmalar da devam etmektedir (60).

### **Hassas Aterosklerotik Plakların Görüntülemesinde Kullanılan Radyofarmasötikler**

Ateroskleroz, vasküler endotelin yapısının bozulması ve enflamasyonu sonucu lipidden zengin gevşek ve kırılğan bir damar yapısının oluştuğu kronik bir hastalık sürecidir. Aterosklerotik plakların yırtılmaya ve tromboza eğilimli olanları hassas plak olarak adlandırılır. Hassas plak tanımında en önemli kriterler, plakta aktif enflamasyon bulunması ve enflamasyonun özellikle

makrofajdan zengin olmasıdır. Aktive lökositler, özellikle makrofajlar enerji elde etmek için glikolizi kullanırlar (61). F-18/FDG, aktive makrofajlarda yüksek tutulum göstermesi nedeniyle hassas aterosklerotik plakların görüntülemesinde kullanılmaktadır. Hassas plaklarda yırtılma riskini belirleyen en önemli faktörlerden biri aktif enflamasyon sürecidir. Makrofajlar enflamatuvar yanıtı arttırıp, aterosklerotik süreci hızlandırır. F-18-FDG ile aktive makrofajlar görüntülenerek hassas plaklardaki yırtılma riski belirlenebilir. F-18-FDG ile koroner damar görüntülemesinde en önemli güçlük, miyokarddaki radyofarmasötik tutulumunun yeteri kadar baskılanamamasıdır. Yüksek miyokard aktivitesinin varlığında koroner arterlerdeki F-18-FDG tutulumunun değerlendirilmesinde güçlükler yaşanmaktadır.

Hassas plakta enflamatuvar süreç başladıktan sonra plak içi hemoraji gelişimi ile birlikte kalsifikasyon süreci başlar. F-18 Sodyum florid (NaF) ile yapılan çalışmalarda, aktif kalsifikasyon bölgelerindeki hidroksiapatit moleküllerine bağlanarak hassas plaklardaki kalsifikasyon sürecini göstermede başarılı olduğu bildirilmiştir. Mikrokalsifikasyonun başladığı yırtılma riski yüksek plaklarda F-18 NaF tutulumu yüksektir; plak kararlılığının arttığı geç dönemde F-18 NaF tutulumu azalmaktadır. F-18 NaF ile görüntülemeye miyokarda tutulum izlenmediğinden hedef/zemin aktivite oranı F-18 FDG görüntülemeye yüksektir. Bu durum nedeniyle hassas plak değerlendirmesinde daha avantajlı olabileceği bildirilmiştir (62,63). Hassas plak görüntülenmesinde makrofajların farklı metabolik özelliklerinden de yararlanılmaktadır. Makrofajlarda somatostatin reseptörleri yüksek oranda eksprese edildiğinden Ga-68 DOTATE, Ga-68 DOTATOC gibi somatostatin analogları ile görüntülenmeleri mümkündür (64). Kolin, hücre membranını oluşturan lipitlerin prekürsörüdür. C-11 kolin ve F-18 florokolin ile yapılan hassas plak görüntülemeleri bildirilmiştir (65). Ancak C-11 kolin'in miyokarda yüksek tutulum göstermesinin koroner arterlerdeki hassas plak görüntülemesinde güçlük yaratabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hassas plak içindeki apoptotik hücrelerde tutulum gösteren Anneksin-V ile işaretli PET ve SPECT radyofarmasötikleriyle de çalışmalar yapılmıştır (66). Aterosklerotik plaktaki okside lipoproteinlerin makrofajlar tarafından fagositozu, anjiogenezisi stimüle ederek plak içi yeni damar oluşumuna neden olmaktadır. Hassas plaklardaki yeni damar oluşumunun, plağın yırtılmasına dek giden süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir.  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  integrin, makrofajlar tarafından eksprese edilir, damar endoteline ve plak içinde oluşan mikrovasküler yapılara göç eder (67).

Tripeptidargininlisinaspartik asid (RGD),  $\alpha\beta 3$  integrine yüksek afinite gösterir; bu nedenle integrini hedefleyen radyofarmasötiklerin sentezinde sıklıkla kullanılır. Karotis arterinde ateroskleroza olan ve felç gelişen hastalarda, felçten birkaç hafta sonra yapılan F-18 galakto-RGD görüntülemesinde, radyofarmasötüğün rüptüre aterosklerotik plakta tutulduğu gösterilmiştir (68). F-18 galakto-RGD'nin en önemli dezavantajı işaretleme süresinin uzun olmasıdır. F-18 flotegatide, F-18 galakto-RGD ile benzer fizyolojik özelliklere sahip bir olup işaretleme prosedürü daha basittir. Bu nedenle klinikte kullanmaya daha uygun olduğu düşünülmektedir (69).

### Miyokard İnnervasyon Görüntülemesinde Kullanılan Radyofarmasötikler

Kalbin innervasyon görüntülemesinde, ventriküllerde baskın olan sempatik innervasyon ağı kullanılır. I-123 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) bir noradrenalin analogudur. Presinaptik sinir uçlarından salınımı, geri alımı ve presinaptik veziküllerde depolanması noradrenalin ile benzerdir. I-123 MIBG, sempatik innervasyon görüntülemesinde en yaygın kullanılan radyofarmasötiktir. Erken ve geç planar görüntüleme ek olarak SPECT görüntüleme de yapılmaktadır. Görsel ve kantitatif değerlendirme yapılır, kalp/mediasten oranı ve I-123 MIBG atılım (wash-out) hızı kantitatif değerlendirmede kullanılmaktadır. I-123 MIBG görüntülemesinin yapıldığı 18 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda düşük I-123 MIBG kalp/mediasten oranı ve yüksek I-123 MIBG atılım hızının kötü prognoz göstergeleri olduğu bildirilmiştir (70). C-11 metahidroksiefedrin (C-11 m-HED), noradrenaline benzeyen ve sempatik innervasyon görüntülemesinde kullanılan bir PET radyofarmasötüğüdür. Görüntü kalitesi I-123 MIBG'den çok üstün olmasına rağmen on-site siklotron gerekliliği kullanımını kısıtlamaktadır. PAREPET (Prediction of Arrhythmic Events with PET) olarak adlandırılan prospektif çalışmada, miyokard infarktüsü sonrası aritmi gelişen hastalarda, aritmi yaratan asıl alanın innervasyonun kalıcı olarak bozulduğu denerve miyokard alanı olduğu kanıtlanmıştır. C-11 m-HED görüntülemesinde kantitatif olarak değerlendirilen denervasyon alanının genişliğinin, ani kardiyak ölüm riskini saptamada en önemli belirteç olduğu bildirilmiştir (71).

### Sonuç

Gerek SPECT, gerekse PET görüntülemesinde cihaz teknolojisindeki gelişmeler yazılımsal gelişmelerle

birleştiğinde görüntü kalitesinde önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır. Bu gelişmelerin klinik kullanıma yansımaları kantitatif değerlendirmenin gelişmesi, görüntüleme süresi ve kullanılan radyoaktivite dozunun azalması şeklinde olmuştur. Ayrıca yeni gelişen radyofarmasötikler ile moleküler süreçler daha iyi görüntülenebilmektedir. Nükleer kardiyoloji yöntemleri bu gelişmelerin ışığında başta KAH olmak üzere kalp hastalıklarının tanı ve takibinde güvenle kullanılmaya ve hasta yönetimine önemli katkılar sağlamaya devam edecektir.

### Teşekkür

Şekil 1'deki CZT kamera MPS görüntüsü için Prof. Dr. A. Özgür Karaçaloğlu'na teşekkür ederiz.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Sogbein OO, Pelletier-Galarneau M, Schindler TH, Wei L, Wells RG, Ruddy TD. New SPECT and PET radiopharmaceuticals for imaging cardiovascular disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:942960.
2. Lee JS, Kovalski G, Sharir T, Lee DS. Advances in imaging instrumentation for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2017.
3. Slomka P, Hung GU, Germano G, Berman DS. Novel SPECT Technologies and Approaches in Cardiac Imaging. *Cardiovascular Innov Appl* 2016;2:31-46.
4. Bellevre D, Manrique A, Legallois D, et al. First determination of the heart-to-mediastinum ratio using cardiac dual isotope (123I-MIBG/99mTc-tetrofosmin) CZT imaging in patients with heart failure: the ADRECARD study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1912-1919.
5. Barone-Rochette G, Leclere M, Calizzano A, et al. Stress thallium-201/rest technetium-99m sequential dual-isotope high-speed myocardial perfusion imaging validation versus invasive coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2015;22:513-522.
6. Gunalp B. Role of cardiac ultrafast cameras with CZT solid-state detectors and software developments on radiation absorbed dose reduction to the patients. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;165:461-463.
7. Chowdhury FU, Vaidyanathan S, Bould M, et al. Rapid-acquisition myocardial perfusion scintigraphy (MPS) on a novel gamma camera using multipinhole collimation and miniaturized cadmium-zinc-telluride (CZT) detectors: prognostic value and diagnostic accuracy in a 'real-world' nuclear cardiology service. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:275-283.

8. Palyo RJ, Sinusas AJ, Liu YH. High-Sensitivity and High-Resolution SPECT/CT Systems Provide Substantial Dose Reduction Without Compromising Quantitative Precision for Assessment of Myocardial Perfusion and Function. *J Nucl Med* 2016;57:893-899.
9. Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, et al. Impact of a new ultrafast CZT SPECT camera for myocardial perfusion imaging: fewer equivocal results and lower radiation dose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1048-1055.
10. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: First clinical validation *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:773-778.
11. Ben-Haim S, Kennedy J, Keidar Z. Novel Cadmium Zinc Telluride Devices for Myocardial Perfusion Imaging-Technological Aspects and Clinical Applications. *Semin Nucl Med* 2016;46:273-285.
12. Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional angler camera. *J Nucl Cardiol* 2017;24:245-251.
13. Engbers EM, Timmer JR, Mouden M, Knollema S, Jager PL, Ottervanger JP. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Imaging with a Cadmium-Zinc-Telluride SPECT Camera in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2017;58:1459-1463.
14. Yokota S, Mouden M, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of normal stress-only myocardial perfusion imaging: a comparison between conventional and CZT-based SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:296-301.
15. 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.
16. Kincl V, Dnozdova A, Vasina J, Panovsky R, Kaminek M. Cadmium-zinc-telluride SPECT scanners-New perspectives in nuclear cardiology. *Cor et Vasa* 2015;57:214-218.
17. Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J Nucl Med Technol* 2008;36:1-10.
18. Slomka PJ, Dey D, Duvall WL, Henzlova MJ, Berman DS, Germano G. Advances in nuclear cardiac instrumentation with a view towards reduced radiation exposure. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:208-216.
19. Heller GV, Bateman TM, Johnson LL, et al. Clinical value of attenuation correction in stress-only Tc-99 m sestamibi SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004;11:273-281.
20. Tragardh E, Valind S, Edenbrandt L. Adding attenuation corrected images in myocardial perfusion imaging reduces the need for a rest study. *BMC Med Imaging*. 2013;13:14.
21. Huang JY, Huang CK, Yen RF, et al. Diagnostic Performance of Attenuation-Corrected Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1893-1898.
22. Mouden M, Ottervanger JP, Timmer JR, et al. The influence of coronary calcium score on the interpretation of myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:368-374.
23. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Cardiovascular Committee of the EANM, the ESCR and the ECNC. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:201-212.
24. Klein R, Hung GU, Wu TC, et al. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with 99mTc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1075-2088.
25. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: A comparative study with 13N-ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:117-128.
26. Ben Bouallègue F, Roubille F, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med* 2015;56:1712-1717.
27. 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.
28. Fang YD, Liu YC, Ho KC, et al. Single-scan rest/stress imaging with 99mTc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2017;12:e0183402.
29. 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.
30. Piccinelli M, Garcia EV. Advances in Single-Photon Emission Computed Tomography Hardware and Software. *Cardiol Clin* 2016;34:1-11.
31. James, O, Pagnanelli R, Neto SB. Resolution recovery and noise regularization in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2017;24:138-141.
32. Borges-Neto S, Pagnanelli RA, Shaw LK, et al. Clinical results of a novel wide beam reconstruction method for shortening scan time of Tc-99 m cardiac SPECT perfusion studies. *J Nucl Cardiol* 2007;14:555-565.
33. Knoll P, Kotalova D, Köchle G, et al. Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. *Z Med Phys* 2012;22:58-69.
34. Marcassa C, Zoccarato O. Advances in image reconstruction software in nuclear cardiology: Is all that glitters gold? *J Nucl Cardiol* 2017;24:142-144.
35. Dendy JM, Tilkemeier P. Successful innovation: A time for change? *J Nucl Cardiol* 2017;24:134-137.

36. Singh V, Malhotra S. Potential utility of anti-gravity treadmills in the realm of cardiovascular stress testing. *J Nucl Cardiol* 2017.
37. Daly P, Kayse R, Rudick S, et al. Feasibility and safety of exercise stress testing using an anti-gravity treadmill with Tc-99m tetrofosmin single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging: A pilot non-randomized controlled study. *J Nucl Cardiol* 2017.
38. Saraste A, Knuuti J. SPECT but not PET remains as the working horse of the state of the art nuclear cardiac imaging laboratory: Con. *J Nucl Cardiol* 2018;25:198-202.
39. Knešarek K, Machac J, Krynycky BR, Almeida OD. Comparison of 2-Dimensional and 3-Dimensional 82Rb Myocardial Perfusion PET Imaging. *J Nucl Med* 2003;44:1350-1356.
40. DiFilippo FP, Brunken RC. Impact of Time-of-Flight Reconstruction on Cardiac PET Images of Obese Patients. *Clin Nucl Med* 2017;42:103-108.
41. Suda M, Onoguchi M, Tomiyama T, et al. The reproducibility of time-of-flight PET and conventional PET for the quantification of myocardial blood flow and coronary flow reserve with (13) N-ammonia. *J Nucl Cardiol* 2016;23:457-472.
42. Rubeaux M, Doris MK, Alessio A, Slomka PJ. Enhancing Cardiac PET by Motion Correction Techniques. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:14.
43. Le Meunier L, Slomka PJ, Dey D, et al. Motion frozen (18) F-FDG cardiac PET. *J Nucl Cardiol* 2011;18:259-266.
44. Suzuki Y, Slomka PJ, Wolak A, et al. Motion-frozen myocardial perfusion SPECT improves detection of coronary artery disease in obese patients. *J Nucl Med* 2008;49:1075-1079.
45. Bergquist PJ, Chung MS, Jones A, Ahlman MA, White CS, Jeudy J. Cardiac Applications of PET-MR. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:42.
46. Slomka PJ, Dey D, Sitek A, Motwani M, Berman DS, Germano G. Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis & interpretation. *Expert Rev Med Devices* 2017;14:197-212.
47. Boschi A, Bolzati C, Uccelli L, et al. A class of asymmetrical nitrido 99mTc heterocomplexes as heart imaging agents with improved biological properties. *Nucl Med Commun* 2002;23:689-693.
48. He Z, Hsieh WY, Kim YS, Liu S. Evaluation of novel cationic 99mTc(I)-tricarbonyl complexes as potential radiotracers for myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Biol* 2006;33:1045-1053.
49. Goethals LR, Santos I, Caveliers V, et al. Rapid hepatic clearance of 99mTc-TMEOP: a new candidate for myocardial perfusion imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2011;6:178-188.
50. Wei L, Bensimon C, Lockwood J, et al. Synthesis and characterization of 123I-CMICE-013: a potential SPECT myocardial perfusion imaging agent. *Bioorg Med Chem* 2013;21:2903-2911.
51. Wei L, Bensimon C, Yan X, et al. Characterization of the four isomers of (123)I-CMICE-013: a potential SPECT myocardial perfusion imaging agent. *Bioorg Med Chem* 2014;22:2033-2044.
52. Kırış FS. Kardiyak PET perfüzyon ve viyabilite çalışmaları. *Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics* 2015;1:31-40.
53. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:900-909.
54. Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET Perfusion Tracers: Current Status and Future Directions. *Semin Nucl Med* 2014;44:333-343.
55. Yalamanchili P, Wexler E, Hayes M, et al. Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747158-02 in cardiomyocytes: a novel PET myocardial imaging agent. *The J Nucl Cardiol* 2007;14:782-788.
56. Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, et al. A new 18F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. *J Nucl Med* 2008;49:1715-1722.
57. Jain D, He ZX, Lele V, Aronow WS. Direct myocardial ischemia imaging: a new cardiovascular nuclear imaging paradigm. *Clin Cardiol* 2015;38:124-130.
58. He ZX, Shi RF, Wu YJ, et al. Direct imaging of exercise induced myocardial ischemia with fluorine-18-labeled deoxyglucose and Tc-99m-sestamibi in coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:1208-1213.
59. Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, Takahashi K, Tomoike H. Fatty acid metabolic imaging with iodine-123-BMIPP for the diagnosis of coronary artery disease. *Nucl Med* 1997;38:175-180.
60. Jain A, Mathur A, Pandey U, Sarma HD, Dash A. 68Ga labeled fatty acids for cardiac metabolic imaging: Influence of different bifunctional chelators. *Bioorg Med Chem Lett* 2016;26:5785-5791.
61. Krishnan S, Otaki Y, Doris M, et al. Molecular Imaging of Vulnerable Coronary Plaque: A Pathophysiologic Perspective. *J Nucl Med* 2017;58:359-364.
62. Bozkurt MF. Az Konuşulanlar; Hassas Plak Görüntüleme, İnnervasyon Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Nucl Med-Special Topics* 2015;1:50-56.
63. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: High accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
64. Rominger A, Saam T, Vogl E, et al. In vivo imaging of macrophage activity in the coronary arteries using 68Ga-DOTATATE PET/CT: correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J Nucl Med* 2010;51:193-197.
65. Kato K, Schober O, Ikeda M, et al. Evaluation and comparison of 11C- choline uptake and calcification in aortic and common

- carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1622-1628.
66. Laufer EM, Winkens HM, Corsten MF, Reutelingsperger CP, Narula J, Hofstra L. PET and SPECT imaging of apoptosis in vulnerable atherosclerotic plaques with radiolabeled Annexin A5. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:26-34.
67. Antonov AS, Antonova GN, Munn DH, et al.  $\alpha v\beta 3$  integrin regulates macrophage inflammatory responses via PI3 kinase/Akt-dependent NF-kappaB activation. *J Cell Physiol* 2011;226:469-476.
68. Beer AJ, Pelisek J, Heider P, et al. PET/CT imaging of integrin  $\alpha v\beta 3$  expression in human carotid atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:178-187.
69. Su H, Gorodny N, Gomez LF, et al. Atherosclerotic plaque uptake of a novel integrin tracer  $^{18}F$ - flotegatide in a mouse model of atherosclerosis. *J Nucl Cardiol* 2014;21:553-562.
70. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira M, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212-2221.
71. Fallavollita JA, Luisi AJ Jr, Michalek SM, et al. Prediction of arrhythmic events with positron emission tomography: PAREPET study design and methods. *Contemp Clin Trials* 2006;27:374-388.



# Kardiyologların Nükleer Kardiyolojiden Beklentileri

## Expectations of Cardiologists from Nuclear Cardiology

© Dilek Ural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Güncel kardiyoloji uygulamalarında, kalp hastalıklarının tanısında tek bir görüntüleme yöntemi yetersiz kalmakta, kalbin yapı, işlev ve moleküler özelliklerini bir arada değerlendirmeyi olanaklı kılacak farklı görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Nükleer kardiyoloji alanındaki gelişmeler, kalp hastalıklarının tanısız doğruluğunu büyük ölçüde artırmış ve bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarında önemli bir alternatif oluşturmuştur. Nükleer tıp uzmanlarının tetkik sonuçlarını yorumlarken kardiyologların beklentilerini bilmeleri ve raporlarını uygun şekilde düzenlemeleri hayati önem taşır. Bu makalede, başlıca kalp hastalıklarında kardiyoloji uzmanlarının hangi nedenlerle hastalarını nükleer kardiyoloji tetkiklerine yönlendirdiği ve olgu özelliklerine göre raporlamada nelere dikkat edilmesi gerektiği ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler hastalıklar, tanı, multimodal görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi

### Abstract

In current cardiology practice, a single imaging technique remains inadequate in the diagnosis of heart diseases and findings from different imaging modalities are combined to evaluate the structure, function and molecular characteristics of heart. Developments in the field of nuclear cardiology have greatly increased the diagnostic accuracy of cardiac diseases and made it an important alternative for personalized medicine. When interpreting the results of a nuclear medicine examination, it is vital that nuclear medicine specialists know cardiologist's expectations and organize their reports appropriately. This article summarizes main reasons of cardiologists to refer their patients to nuclear cardiology examination and what should be considered in reporting of major cardiac diseases.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, diagnosis, multimodal imaging, positron emission tomography

### Giriş

Kardiyak görüntüleme, kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinin temel kılavuzudur. Güncel kardiyoloji uygulamalarında, kalp hastalıklarının hemen tümünde tek bir görüntüleme yöntemi yetersiz kalmakta, kalbin yapısı ile işlevini bir arada değerlendirmeyi olanaklı kılacak farklı görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Nükleer kardiyoloji alanındaki gelişmeler, kalp hastalıklarının tanısında kardiyoloji uzmanlarının ufuklarını açmakta, değerlendirme doğruluğunu büyük ölçüde artırmakta ve bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarında önemli

bir alternatif sunmaktadır. Kardiyoloji uzmanları, nükleer kardiyoloji tetkiklerine genellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısı amacıyla başvururlar. Bununla birlikte, günümüzde endikasyonların artması ve moleküler görüntüleme alanındaki gelişmelerin daha yeni uygulamalara kapı açmasıyla iki disiplin arasındaki iş birliği giderek yoğunlaşmaktadır. Nükleer tıp uzmanlarının tetkik sonuçlarını yorumlarken kardiyologların beklentilerini bilmeleri ve raporlarını uygun şekilde düzenlemeleri hayati önem taşımaktadır. Avrupa Nükleer Tıp Birliği (EANM) ve Avrupa

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Dilek Ural, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: dilekural@yandex.com

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) 2015 yılında ortak bir bildiri yayınlayarak standart bir nükleer kardiyoloji raporunda nelerin yer alması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (1). İki yıl sonra Amerikan Nükleer Kardiyoloji Derneği, Amerika için önerilen eski kılavuzlarla Avrupa kılavuzunu harmanlayarak raporlama kılavuzunu güncellemiştir (2). Özellikle Avrupa kılavuzunda, rapor metninin klinisyeni kararsız bırakmayacak şekilde net ifadelerle yazılması, teknik terimler ve kısaltmalardan olabildiğince kaçınılması, kalitatif tanımlamalar (küçük, orta miktarda, hafif, ileri derecede gibi) yerine kantitatif verilerin tercih edilmesi önerilmiştir. Sonuç bölümünde ise, “reversibl veya irreversibl perfüzyon defekti” gibi teknik terimlerinin yerine “iskemi veya enfarktüs” gibi klinisyene daha fazla hitap eden ifadeler yer almalıdır. Bu makalede başlıca kalp hastalıklarında kardiyoloji uzmanlarının hangi nedenlerle hastalarını nükleer kardiyoloji tetkiklerine yönlendirdiği ve olgu özelliklerine göre raporlamada nelere dikkat edilmesi gerektiği ele alınmıştır.

### İskemik Kalp Hastalıkları

Nükleer kardiyoloji, iskemik kalp hastalıklarında özellikle kararlı koroner arter hastalığının tanı ve tedavisinde gereklidir. Kararlı koroner arter hastalığı; kararlı anjina pectoris, mikrovasküler anjina, vazospastik anjina ve iskemik kardiyomiyopati olmak üzere dört grupta incelenebilir (3). Bu dört farklı olgu grubunda tanısal koroner anjiyografi veya revaskülarizasyon kararı verilmesinde non-invaziv risk değerlendirmesi gereklidir. Non-invaziv değerlendirmede yüksek risk, yıllık ölüm veya miyokard enfarktüsü olasılığının  $>3\%$ , orta risk ise yıllık ölüm veya miyokard enfarktüsü riskinin  $1-3\%$  olması şeklinde tanımlanır. Orta-yüksek risk düzeyindeki kararlı koroner arter hastalarında tanısal koroner anjiyografi gereklidir ve özellikle medikal tedaviye rağmen yakınmaları devam eden, koroner anatomisi uygun olan hastalarda koroner revaskülarizasyon kararı verilir. Yüksek risk kriterlerinden birçoğu nükleer kardiyoloji tetkikleri ile elde edilebilen bilgilere dayanmaktadır (4):

- İstirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $<35\%$ ,

- Miyokard enfarktüsü öyküsü olmayan bir hastada miyokardın  $\geq 10\%$ ’unu kapsayan istirahat perfüzyon anormallikleri,

- Stres elektrokardiyografide (EKG) düşük iş yükü kademesinde başlayan veya istirahate kadar devam eden  $\geq 2$  mm ST-segment çökmesi, egzersizde ST-segment yükselmesi veya egzersizin tetiklediği ventrikül taşikardisi/fibrilasyonu,

- Stres ile sol ventrikül işlevlerinde bozulma (pik egzersizde EF  $<45\%$  veya stres ile EF’de  $\geq 10\%$  düşme),

- Stres ile miyokardın  $\geq 10\%$ ’unda perfüzyon bozuklukları veya çoklu damar yatağında bozulmalar,

- Stres ile sol ventrikülde genişleme.

Orta risk grubunun nükleer kardiyoloji yöntemlerine ait belirteçleri aşağıdaki gibidir:

- Koroner kalp hastalığı dışındaki nedenlerle açıklanamayan hafif/orta derecede sol ventrikül işlev bozukluğu (EF  $35-49\%$ ),

- Miyokard enfarktüsü öyküsü olmayan bir hastada miyokardın  $5-9,9\%$ ’unu kapsayan istirahat perfüzyon anormallikleri,

- Stres ile semptomların yanı sıra EKG’de  $\geq 1$  mm ST-segment çökmesi gelişmesi,

- Stres ile miyokardın  $\geq 5-9,9\%$ ’unda perfüzyon bozuklukları veya sol ventrikül genişlemesi olmaksızın tek damar yatağında bozulmalar.

İskemi tanısı amacıyla yönlendirilmiş hastalarda yukarıdaki bulguları kapsayacak bir rapor metninin hazırlanması gereklidir (Tablo 1). Anti-iskemik tedavi kullanan hastalarda test öncesi ilaçların kesilip kesilmemesi veya hangi ilaçların kesilmesi gerektiği klinisyenin görüşüne bırakılmalıdır. Hastada tanı amaçlı test istendi ise ilaçların kesilmesi gerekebilir, ancak hekim “medikal tedavi altında iskemik var mı?” sorusunu araştırıyorsa doğrudan test yapılabilir. Koroner arter hastalığı nedeni ile perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanmış hastalarda, herhangi bir yakınma olmadığı sürece tekrar iskemik değerlendirme perkütan koroner girişim sonrası 2 yıl, koroner arter by-pass cerrahisi sonrası 5 yıldan sonra düşünülür (5). Bu hastalarda, egzersiz EKG testi ile iskemik bölgesi belirlenemediği için stres görüntüleme tercih edilir. Stres görüntülemede orta-yüksek risk kriterlerinin varlığı (düşük iş yükünde, erken dönemde başlayan iskemik, birden fazla alanda yüksek dereceli duvar hareket bozukluğu veya reversibl perfüzyon defekti) kardiyoloğun yeni girişim gereği olup olmadığına karar vermesinde önemlidir. Akut koroner sendromlarda invaziv koroner görüntüleme tanı ve tedavi kararının temelidir ve hastaların büyük bir kısmında uygulanmaktadır.

Akut koroner olaylardan sonra rezidüel iskemik ve canlılığın ne zaman ve hangi yöntemle değerlendirilmesi gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Görüntüleme yöntemleri arasında kardiyak manyetik rezonans giderek ön plana çıkmaktaysa da, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemleri de tercih edilebilmektedir.

İskemik kalp hastalarına yapılan nükleer kardiyoloji tetkiklerinde, hastanın ne kadar radyoaktiviteye maruz kaldığı ve kaç günlük protokol uygulandığı (1. gün, 2. gün) kaydedilmelidir. Egzersiz uygulandıysa protokolü, test sırasında göğüs ağrısı gelişip gelişmediği ve EKG'de

**Tablo 1. İskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliğinde nükleer kardiyoloji raporunda bulunması gereken bulgular**

Klinik durum	Raporda yer alması gerekenler	
İskemik kalp hastalığı	Efor testi ile stres oluşturularak görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hangi egzersiz protokolü uygulandı?</li> <li>- Efora kalp hızı ve kan basıncı yanıtı neydi?</li> <li>- Fonksiyonel kapasite kaç MET idi?</li> <li>- Test neden sonlandırıldı ve test sırasında göğüs ağrısı,</li> <li>- EKG değişikliği oldu mu?</li> <li>- Duke treadmill skoru nedir?</li> </ul>
	Farmakolojik ajanlarla görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hangi ajan, hangi dozda kullanıldı?</li> <li>- Semptom ve EKG değişikliği oldu mu?</li> </ul>
	Bulgular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perfüzyon dağılımı nasıldı?</li> <li>- Perfüzyon defekti hangi bölgede, tam olarak sol ventrikülün yüzde kaçta alanda, hangi ciddiyette gelişti ve düzeldi mi?</li> <li>- Kalp dışı bölgelerde tutulum oldu mu?</li> <li>- Sol ventrikül kavitesinin çapları değişti mi?</li> <li>- İstirahat ve egzersizde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kaç ölçüldü?</li> </ul>
Kalp yetersizliği	İskemik kalp yetersizliği	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perfüzyon/metabolizma uyumsuzluğu (mismatch) var mı? Ne kadar alanı (%) kapsıyor?</li> <li>- Miyokard kasılmasında bölgesel anormallik var mı?</li> <li>- Miyokard kasılmasında dissenkroni var mı?</li> <li>- Normal koroner arterli hastalarda sarkoidoz veya amiloidoz gibi enflamatuvar nedenleri düşündürcek anormal tutulum var mı?</li> </ul>
	İnnervasyon görüntülemesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Miyokard perfüzyonunda bölgesel heterojenite var mı?</li> <li>- Miyokard MIBG tutulumunda bölgesel heterojenite var mı?</li> </ul>
MIBG: Metabiodobenzilguanidin, MET: Maksimum efor kapasitesi, EKG: Elektrokardiyografi		

ST segmentinde çökme görülüp görülmediği raporda yer almalıdır. Perfüzyon defekti gözlenen hastalarda defektin hangi bölgelerde geliştiği tercihen 17-segmentli modele göre verilmeli ve -hastanın yönetimini yakından ilgilendirdiği için- alan kantitatif olarak tanımlanmalıdır. Gated SPECT yapılmış hastalarda sol ventrikül EF ile sol ventrikül hacimlerinin ölçülmesi ve duvar hareket bozukluklarının belirtilmesi yararlı olacaktır.

Canlılık değerlendirmesi için yönlendirilen hastalarda bölgesel FDG tutulumu tanımlanmalı ve tedavi kararında belirleyici olduğu için perfüzyon/metabolizma mismatch' i varsa bölgesi, ciddiyeti ve kantitatif olarak alanı raporlanmalıdır. Ayrıca istirahat sol ve sağ ventrikül işlevinin değerlendirilmesi gereklidir. Günümüzde iskemik kalp hastalarının değerlendirmesinde hibrid görüntüleme sistemleri giderek ön plana çıkmış, özellikle perfüzyon görüntülemesi bulgularının damar anatomisi ile birleştirildiği üç-boyutlu rekonstrüksiyon yöntemleri tedavi kararında oldukça yararlı hale gelmiştir (6).

Kardiyoloji uzmanlarının hastalarını nükleer kardiyoloji tetkiklerine yönlendirirken en çok kaygılandıkları konu hastanın maruz kalacağı radyasyon yüküdür. Kardiyovasküler hastalıkların tanısında genellikle birden fazla tanı yöntemi kullanıldığı ve bu yöntemler belli aralıklarla tekrarlandığı için, hastanın alacağı toplam radyasyon yükü göz önünde bulundurulmalıdır. Son 15 yıllık dönemde teknoloji ve protokollerdeki düzenlemeler sonucunda radyasyon maruziyetinde azalma sağlandıysa da, konu önemini korumaktadır. EACVI, EANM ve Avrupa Kardiyovasküler Radyoloji Derneği 2017 yılında bir rapor yayınlayarak nükleer kardiyoloji ve kardiyak bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde radyasyon dozunu azaltma stratejilerini özetlemişlerdir (7). Nükleer kardiyoloji raporunda hastanın maruz kaldığı radyasyon yükü bilgisinin yer alması hastayı izleyen hekimin sonraki tetkiklerde alacağı kararları etkileyebilir. Bu nedenle çalışmanın protokolü (sadece stres veya stres ve istirahat), kullanılan radyofarmasötik ajan ile dozu ve toplam radyasyon miktarı belirtilmelidir.

### Kalp Yetersizliği ve Kardiyomiopatiler

Sol ventrikül işlevlerini değerlendirmede ekokardiyografi; yaygınlığı, miyokard işlevlerinin doku düzeyinde dahi değerlendirilebilmesi, radyasyon maruziyetine yol açmaması ve ucuzluğu nedeni ile kardiyologların öncelikli tercih ettiği tanı yöntemidir. Ancak ileri tetkik ve tedavi gerektiren seçilmiş hastalarda nükleer kardiyoloji tetkiklerine başvurulur. Kalp yetersizliği ile izlenen hastada 1) patogenezin



aydınlatılması, 2) tedavinin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerin kılavuzluğunda düzenlenmesi ve 3) prognozun öngörülerek doğru zamanda hastanın ileri tedavi yöntemlerine yönlendirilmesi gereklidir. Kalp yetersizliğinin başlıca nedeni iskemik kalp hastalıkları ve geçirilmiş miyokard enfarktüsüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Kılavuzu'nda, koroner arter hastalığı nedeniyle kalp yetersizliği gelişmiş hastalarda SPECT veya PET ile non-invaziv stres görüntüleme koroner revaskülarizasyon planlanan hastalarda miyokard iskemisi ve canlılığının değerlendirilmesi amacıyla sınıf IIB endikasyon (kanıt düzeyi B) ile önerilmiştir (8). Tc-99m işaretli radyoizotoplar kullanılarak yapılan SPECT perfüzyon görüntüleme koroner arter hastalığının teşhisinde kilit tanı yöntemidir (9). Bu tetkiklerde iskemi saptanması ve perfüzyon defektlerinin yaygınlığı hem olumsuz klinik gidişi göstermede hem de tedavi kararını vermede yol göstericidir. Rb-82 veya 13N-ammonia ile PET görüntüleme SPECT'ye göre daha yüksek bir doğrulukla tanı koydurur. Dahası, PET perfüzyon görüntüleme ile absolut akım hesabı yapılarak global koroner akım rezervi belirlenebilir. Global koroner akım rezervi, genel tutulumu belirlediği için revaskülarizasyon işlemine karar vermede, mikrovasküler işlevleri değerlendirmede ve prognozu öngördürmede yararlıdır. Miyokard kan akımı değerlendirmesinin kardiyologlara en çok yardımcı olabileceği konulardan biri de kalp nakli uygulanmış hastalarda graft vaskülopatisinin değerlendirilmesidir (10). Kalp nakli hastalarında koroner akım rezervinin ileri derecede düşük olması hem graft vaskülopatisini, hem de mortalite artışını öngördürebilir. Koroner arter hastalığına bağlı olmayan kalp yetersizliği "non-iskemik" kalp yetersizliği olarak adlandırılır. Bu olgu grubunda genellikle belirli bir klinik neden saptanamadığı için "idiyopatik" kalp yetersizliği olarak tanımlanır. Yakın zamanda diyastolik kalp yetersizliği nedenlerinden sarkoidoz ve transtretin kardiyak amiloidozu (AL) tanısında nükleer kardiyoloji yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Her iki hastalık da tanı konması durumunda farklı tedavi yöntemleri gerektireceği için 'normal koroner arterli' ve özellikle diyastolik kalp yetersizliği ile seyreden hastalarda akla gelmelidir. Kardiyak sarkoidoz, asemptomatik hastalardan ciddi kalp yetersizliğine kadar değişen bir klinik yelpazede hekimin karşısına çıkar. İnterventriküler septumun sağ duvarından alınan körlemesine bir endomiyokardiyal biyopsi sadece %20-30 oranında hastada tanı koydurur. Kardiyak sarkoidoz tanısında günümüzde önerilen yöntem; moleküler görüntülemeye florodeoksiglukoz (FDG) PET ile

granülomlardaki artmış metabolik aktivitenin, kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye ise fokal geç gadolinyum tutulumunun gösterilmesidir (11). Kardiyak sarkoidozdan şüphelenilen hastalarda FDG PET'de "sıcak" mediastinal veya servikal lenf nodları biyopsi materyalinin nereden elde edilmesi gerektiği konusunda hekime yön gösterir. Sarkoidoz tanısı alan hastalarda sıklıkla immünoşüpresif tedavi kullanılmaktadır. FDG PET'de ventrikül işlev bozukluğu ve hipermetabolik aktivite saptanan hastalarda bu tedavi önerilmesine rağmen konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kardiyak AL restriktif kardiyomiyopati ve kalp yetersizliğinin önemli bir nedenidir. Yakın zamanda kardiyak transtretin AL tipi transtreti (ATTR), ileri yaşta hastalarda diyastolik kalp yetersizliğinin sık nedenlerinden biri olduğu belirlenmiştir. Hem prognoz, hem de tedavi seçenekleri AL'nin alt tipine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Bu nedenle, kardiyak AL'yi teşhis etmenin yanı sıra alt tiplerini de belirlemek gerekir. Tanıda altın standart, endomiyokardiyal biyopsi materyalinin immün boyamasıdır. Bununla birlikte, görüntülemeye gelişmeler non-invaziv bir tanı alternatifini sunmaktadır. Günümüzde, ATTR tanısında Tc-99m-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit ve Tc-99m-pirofosfat görüntülemesi giderek daha sık kullanılmaya başlamıştır (12). Sintigrafi görüntülemesi temel olarak kalitatif bir yöntem olduğu için, etkilenen bölgelerdeki radyoaktiviteyi ölçmekte yetersiz kalır; bu nedenle, hastalık yükünün ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılamaz. Bu sorunu aşabilen bir tetkik olan PET görüntüleme, kardiyak AL'nin izlenmesi ve tedavisinde umut verici bir araçtır. Son zamanlarda keşfedilen amiloid bağlayıcı PET izleyicileri F-18 florbetapir ve C-11 Pittsburgh bileşiği B hem AL hem de ATTR kalp AL'sini tanıyabilir. Kemoterapi nedenli kardiyotoksisitenin izlemi gibi sol ventrikül EF'deki değişikliklerin ivedilikle saptanması gereken durumlarda multigated radyonüklid anjiyografi yüksek hassasiyeti nedeniyle kullanılmışsa da, diğer kardiyak yapıları ve işlev bozukluklarını gösterememesi ve kümülatif radyasyon maruziyetinin yüksekliği nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (13). Onkoloji hastalarının multigated edinim ile izlenmesi tercih edilecekse, tedavi başlangıcında görüntüleme yapılması ve sol ventrikül EF'nin %10'dan fazla düşerek %50'nin altına inip inmediği izlenmelidir. Kalp yetersizliği ve kardiyomiyopatilerde prognostik değerlendirme, kalp nakli ve sol ventrikül destek cihazlarına aday hastalarda hazırlık sürecini başlatmada önemli bir aşamadır. Sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda presinaptik norepinefrin tutulumu ve

postsinaptik beta-adrenoseptör dansitesi azalmıştır. Kronik sempatik aktivite artışı, miyokardın beta-adrenerjik reseptörlerinde azalmaya (downregulation) yol açar. Kardiyak sempatik işlevler ve innervasyonun durumu PET ve SPECT görüntüleme ile değerlendirilebilir. Bir norepinefrin analogu olan I-123 metabiodobenzilguanidin (MIBG) ile miyokard innervasyonunun değerlendirilmesi; hastalık ilerlemesi, aritmi ve kardiyak ölüm riski konusunda önemli bilgiler verebilir. Miyokardiyal innervasyon görüntülemesi için yönlendirilmiş hastalarda I-123 MIBG tutulumunun normal veya azalmış olduğu tanımlanmalı, herhangi bir bölgesel farklılık varsa belirtilmeli ve bu durumun klinik anlamına ilişkin yorum yapılmalıdır. ADMIRE-HF-14 (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) çalışmasında MIBG kalp-medyasten oranının azalması ve artmış washout miktarı hastanın aritmi riskinin yüksek olduğunu ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisinden yararlanabileceğini göstermiştir. MIBG global miyokard katekolamin tutulumunu gösterirken PET bölgesel analiz yapılmasını sağlar. PAREPET çalışmasında (15) iskemik kalp yetersizliği hastalarında C-11 hidroksiefedrin tutulumunun ICD tedavisinin etkinliği ve ani ölümü izlemede yararlı olabileceği saptanmıştır. Yakın zamanda, koroner arter hastalarında ve hipertrofik kardiyomiopatiye stres sırasında 13-NH3 PET ile bölgesel miyokard kan akımının yüksek heterojenite göstermesinin ölümcül ventrikül aritmilerinin öngördürücüsü olabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular PET görüntüleme ile elde edilecek bilgilerin cihaz tedavisine karar verilmesinde önemini göstermektedir. Kalp yetersizliği tedavisinde, medikal ve cihaz tedavilerine yanıtızlık önemli bir problemdir ve bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanmaması sağlık ekonomisine ciddi bir maliyet yüklemektedir. Bu duruma en uygun örnek kardiyak resenkronizasyon tedavisidir. Düşük EF'li ve istirahat EKG'sinde QRS genişlemesi olan kalp yetersizliği hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinen bir tedavi yöntemidir. Kardiyak resenkronizasyon uygulanan hastaların %30'unda tedaviye yanıtızlık söz konusudur. Tedavi yanıtızlığının çeşitli nedenleri olmakla birlikte, yaygın skar dokusu varlığı ve dissenkroninin yeterli değerlendirilememesi temel etmenlerdir. Sol ventrikül dissenkronisinin ve miyokard sempatik innervasyonunun 123-MIBG ile gösterilmesi tedavinin uygunluğunun belirlenmesinde önemli bir alternatif olabilir.

### Kalp Cihazları ve İnfektif Endokardit

Kardiyolojide protez kalp kapakları ve cihaz tedavilerinin giderek yaygınlaşması bu tedavilere bağlı endokardit olgularının sayısını belirgin olarak arttırmıştır. Kalp kapak girişimi, kalp pili veya başka tip cihaz tedavisi uygulanmış hastalarda vejetasyonun görüntülenmesinde transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi öncelikle tercih edilen tanı yöntemleri olsa da, görüntü kalitesinin yetersizliği veya akustik reverberasyon sorunu nedeni ile yetersiz kalabilmektedir. Bu hastalarda flor-18 FDG PET/bilgisayarlı tomografi ile enflamasyon ve enfeksiyon görüntülenmesi cihaza bağlı enfeksiyon tanısını yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğrulukla koydurmaktadır (16).

### Translasyonel Moleküler Nükleer Kardiyoloji

Nükleer görüntüleme geleneksel anatomik/fonksiyonel görüntülemeden biyolojik süreçlerin görüntülenmesine doğru bir evrim geçirmektedir. Moleküler görüntülemede kaydedilen ilerlemelerle doku analizinin dahi yapılabilmesi bu tekniği bir çeşit "non-invaziv biyopsi" konumuna getirmektedir (17). Klinisyenlerin hücresel işlevleri görebilmeleri, başta ateroskleroz olmak üzere kalp hastalıklarında süreçleri etkileyecek, hedefe yönelik ilaçları verebilmelerine olanak sağlayacaktır. Nükleer tıp; yeni ilaç gelişimi, gen ve hücre temelli tedaviler ve bu tedavilerden özellikle yararlanacak hastaların belirlenmesinde gelecek vadetmektedir. Yakın zamanda "machine learning" çalışmalarıyla, mühendislerin de görüntü kalitesi artırılması ve analizlerin daha güvenilir şekilde gerçekleştirilmesinde sağlık çalışanlarına yardımcı olabilecekleri görülmüştür (18). Sonuç olarak, kalp hastalarında doğru tanı ve tedavi için tek bir tanı yöntemi yeterli olmayıp birden fazla tanı yöntemi ile elde edilen verilerin birleştirilmesi gerekmektedir. Bu durum, nükleer kardiyoloji laboratuvarlarında yüksek rezolüsyonlu tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntülenmenin de yer aldığı hibrid görüntüleme sistemlerinin yaygınlaşmasını, ayrıca nükleer tıp, radyoloji ve kardiyoloji uzmanlarının bir arada çalışacağı "kardiyak görüntüleme laboratuvarlarını" gerekli kılmaktadır. Bu alanda deneyim kazanmış ekiplerin ve donanımlı laboratuvarların sayıca artırılması halk sağlığı açısından önemli bir uygulama olacaktır.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Trägårdh E, Hesse B, Knuuti J, et al. Reporting nuclear cardiology: a joint position paper by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:272-279.
- Tilkemeier PL, Bourque J, Doukky R, Sanghani R, Weinberg RL. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2017;24:2064-2128.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-2241.
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
- Rodríguez-Palomares JF, Aguadé-Bruix S. Nuclear cardiology: role in the world of multimodality cardiac imaging. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:460-464.
- Gimelli A, Achenbach S, Buechel RR, et al. Strategies for radiation dose reduction in nuclear cardiology and cardiac computed tomography imaging: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the Cardiovascular Committee of European Association of Nuclear Medicine (EANM), and the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Heart J* 2018;39:286-296.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
- Caobelli F, Bengel FM. Ischaemic vs non-ischaemic dilated cardiomyopathy: The value of nuclear cardiology techniques. *J Nucl Cardiol* 2015;22:971-974.
- Bravo PE, Bergmark BA, Vita T, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial blood flow quantification as non-invasive indicator of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J* 2018;39:316-323.
- Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25:298-319.
- Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, Phelan D, Cerqueira MD, Jaber WA. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol* 2014;21:271-283.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
- Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212-2221.
- Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:141-149.
- Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
- Dilsizian V. Challenging Nuclear Cardiology Research: Stimulating Discovery, Validation, and Clinical Relevance. *J Nucl Med* 2018;59:13-14.
- Shrestha S, Sengupta PP. Machine learning for nuclear cardiology: The way forward. *J Nucl Cardiol* 2018.