



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

March 2024 Cilt: 10 Sayı: 1 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Murat Fani Bozkurt

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

E-mail: fanibozkurt@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2016-2624

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: ozmenozlem@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5392-1626

Editöryal Kurul / Editorial Board

Gülin Uçmak

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

ORCID: 0000-0002-0268-4747

Murat Fani Bozkurt

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

E-mail: fanibozkurt@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2016-2624

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye

E-mail: ozdesemer@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-5729-0406

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: elifozdemir@ybu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9142-8752

Elgin Özkan

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

E-mail: ozkanelgin@ankara.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8543-0744

Tunç Öneş

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-mail: tones@marmara.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5992-545X

Ülkem Yazarbaş

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

E-mail: ulkemyazarbas@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0000-5293

F. Gül Gümüşer

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

E-mail: fggumuser@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7103-2323

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.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

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

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Nisan 2024/April 2024

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Derginin “Amaç ve Kapsam”, “Yazarlara Bilgi” ve “Yayın Etiği” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://nukleertipseminerleri.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, “şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri” ile uyum içindedir. Nükleer Tıp Seminerleri, **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Baş Editör: Tamer ÖZÜLKER

Please refer to the journal’s webpage (<https://nukleertipseminerleri.org/>) for “Aims and Scope”, “Instructions to Authors” and “Ethical Policy”.

The editorial and publication processes of the Nuclear Medicine Seminars are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** and **Turkish Citation Index**.

The journal is published online.

Owner: Turkish Society of Nuclear Medicine

Responsible Manager: Tamer ÖZÜLKER



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Nükleer Tıpta cihaz ve radyofarmasötik teknolojilerindeki ilerleme kardiyak görüntüleme konusunda da önemli gelişmeler sağlamıştır. Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), kronik arter hastalığının tanısı, risk sınıflaması ve prognoz değerlendirilmesinde non-invaziv, uzun zamandır kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. MPS'de yeni nesil yarı iletken (kadmiyum çinko tellür-CZT) kameraların kullanılmaya başlaması daha düşük aktivite ile daha kısa sürede, daha iyi görüntü kalitesine ulaşmamızı sağlamış, hızlı ve doğru sonuçlar elde etmemize katkıda bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile atenüasyon düzeltmesinin kardiyak SPECT görüntülemeye eklenmesi doku atenüasyonundan kaynaklanan artefaktların giderilmesine yardımcı olmuş ve ek görüntü ihtiyacını azaltmıştır. Perfüzyon ajanları ile gerçekleştirilen pozitron emisyon tomografi (PET) miyokardiyal kan akımını kantitatif olarak ölçerek mikrovasküler dolaşım bozukluğunu erken safhalardan itibaren tespit edebilmiştir. Yöntem yüksek tanısal performansı sayesinde altın standart haline gelmiştir. Enfeksiyon ve enflamasyon görüntülemesinde FDG PET/BT, özellikle protez kapakları olan hastalarda infektif endokardit tanısında başvurulan ve güncel kılavuzlarda yer alan bir tetkiktir. Ayrıca büyük damar vaskülitlerinin tanımlanması ve hastalık aktivitesinin izlemi konusunda katkı sağlamıştır. Tc-99m işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile görüntüleme, sebebi açıklanamayan kalp yetmezliği hastalarında kardiyak ATTR amiloidozun tanısında yüksek tanısal değere sahip günlük pratiğimizde sayısı gittikçe artan sintigrafik inceleme olarak karşımıza çıkmaktadır.

Nükleer kardiyolojide yeni görüntüleme sistemleri ve yazılımlar, yapay zeka uygulamaları, kardiyak amiloidoz, büyük damar vaskülitleri, infektif endokardit ve dinamik miyokardiyal perfüzyon radyonükleer görüntüleme gibi güncel konularının yer aldığı bu sayımızda, MPS değerlendirmede tuzaklar ve artefaktlar da irdelenmiştir. Ayrıca sayımızda üç yeni kılavuzu sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

Meslektaşlarımız için kıymetli bir kaynak olduğunu düşündüğüm sayımızın hazırlanmasında büyük emeği olan başta konuk editörümüz Prof. Dr. Fevziye Canbaz hocamız olmak üzere tüm yazarlarımıza ve derneğimiz kardiyoloji çalışma grubuna en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Özlem Özmen

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer kardiyoloji, kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde giderek daha fazla önem kazanan bir alan haline gelmektedir. Son yıllarda, bu alandaki yeni yazılım ve donanım teknolojileri, tanısal ve tedaviye yönelik stratejileri büyük ölçüde etkilemektedir. Bu sayıda, nükleer kardiyoloji alanındaki sıcak başlıkları ele alacak, kardiyologların nükleer tıp uzmanlarından beklentilerini değerlendirecek ve güncel gelişmeleri inceleyeceğiz.

Bu sayının oluşmasında büyük emek ve katkıları olan, değerli Nükleer Tıp ve Kardiyolog Meslektaşlarıma, Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısını özel olarak "Nükleer Kardiyoloji"ye ayıran Nükleer Tıp Derneği'ne ve sayın editörler Prof. Dr. Tamer Özülker ve Prof. Dr. Özlem Özmen'e gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyologlar, Nükleer Tıp uzmanlarından özellikle yeni nesil görüntüleme tekniklerinin klinik uygulamadaki etkinliği ve güvenilirliği konusunda rehberlik beklemektedirler. Bu, tanısal hassasiyetin artırılması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde daha güçlü bir temel oluşturulmasını sağlayabilir. Ayrıca, nükleer kardiyoloji alanındaki uzmanlar arasındaki iş birliğinin artması ve eğitim programlarının güçlendirilmesi de önemlidir.

Tanısal ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler, artan farkındalıkla birlikte, daha önce göz ardı edilen bazı hastalıklara yeniden mercek tutulmasına olanak sağlamaktadır. "Kardiyak amiloidoz" olgularında radyonüklit görüntülemenin, özellikle tanı ve tedavi stratejisini belirme sürecindeki günümüzdeki kilit rolü bu duruma güzel bir örnektir. Bu nedenle, kardiyak amiloidozun radyonüklit görüntüleme uygulama kılavuzlarının düzenli olarak güncellenmesi, klinik uygulamadaki en son bulguların yansıtılması açısından kritik öneme sahiptir. Yine son yıllarda bilgi ve deneyimlerdeki artışla, endokardit ve vaskülit olgularında, F-18 Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) görüntüleme, tanı ve tedavi süreçlerinin yönetilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu nedenle, yeni klinik çalışmalar ışığında bilgilerin gözden geçirilmesi, uygulama kılavuzlarının hazırlanması ve güncellenmesi, klinik pratiğe katkısı yönünden özellikle önem taşımaktadır. Miyokart perfüzyon görüntüleme (MPS), nükleer kardiyolojide üzerinde en yoğun çalışılan, hakkında en fazla bilgi ve tecrübeye sahip, klinik pratikte en yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bununla birlikte, bu tekniğin uygulama sürecinde ortaya çıkan artefakt ve tuzakların, doğru tanıyı ve güvenilirliği azaltabileceği gerçeği, bu alandaki bilgi ve farkındalık seviyesini sürekli olarak yüksek tutma gerekliliğini önemli kılar. Ayrıca, hem "single-photon emission computed tomography" (SPECT) hem de PET dinamik miyokart perfüzyon görüntüleme gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya alınması, tanı doğruluğunun artırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Son olarak, nükleer kardiyoloji alanında giderek artan bir önem ve potansiyele sahip yapay zeka algoritmaları, geniş veri kümelerini analiz ederek tanısal hassasiyeti artırabilir ve tedavi stratejilerini optimize edebilir. Ancak, yapay zeka tabanlı araçların klinik uygulamadaki etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu sayıdaki yazılarda, nükleer kardiyoloji alanındaki yeni gelişmeleri ve gelecekteki potansiyelleri ele aldık. Kardiyologların ve Nükleer Tıp uzmanlarının iş birliği ve eğitim programlarının güçlendirilmesi, bu alandaki ilerlemelerin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Yapay zeka gibi yeni teknolojilerin klinik uygulamaya entegrasyonu, nükleer kardiyolojinin etkinliğini artırabilir ve hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

Ancak, bu teknolojik ve bilimsel ilerlemelerin ötesinde, kalbin sadece fiziksel bir organ olarak işlev gördüğüne dair geleneksel bakış açısının "insan" deneyimini tam olarak yansıtmadığının farkına varılması önemlidir. Kalp, yalnızca pompa işleviyle sınırlı bir yapı olmayıp, insanın tüm gerçekliğinin oluşumunda etkisi olan, çok güçlü elektromanyetik alana sahip, bedenin bir tür ruhsal merkezidir. Kalp dinamikleri, stresin vücutta meydana getirdiği fiziksel etkilerin bir barometresi gibi davranırken, aynı zamanda ruhsal ve duygusal düzeyde de stresin izlerini taşır. Derin duygusal bağlantıların kalp sağlığını etkileyebildiğinin farkındalığı, tedavi stratejilerinde, sadece semptomlara ve fiziksel plandaki düzeltmelere değil, aynı zamanda rahatsızlığın kök sebepleri, hastanın duygusal ve ruhsal durumuna da odaklanılması yaklaşımını sağlayabilir.

İnsanın, görülebilen fiziksel bedeninin ötesinde, çok boyutlu, çok ölçekli ve tüm varoluş bileşenleriyle bağlantıda, çok fonksiyonlu, kuantum gözlemci potansiyeline sahip, evrimi için beden deneyimini yaşayan, mucizevi bir ruh varlığı olduğunun bilincine ulaşılması, temelinde normdan sapma sonucu oluşan, kalp dahil tüm rahatsızlıklara daha farklı bir anlayış ve paradigma geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu bilinç düzeyine ulaşılması, insanlar için tam şifa yollarının açılmasında önemli bir adım niteliği taşımaktadır.

Tümüyle, kalpten katkı olması dileğimle...

Sağlık ve sevgiyle kalın,

Saygı ve Sonsuz Sevgilerimle ...

Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İçindekiler/Contents

DERLEMELER/REVIEWS

- 1 Nükleer Kardiyolojide Yeni Görüntüleme Sistemleri ve Yazılımlar**
New Imaging Technologies and Software in Nuclear Cardiology
Hasan Gülbiçim, Aziz Rasim Yusuf; Samsun, Türkiye, Gazimağusa, KKTC
- 13 Nükleer Kardiyolojide Yapay Zeka Uygulamaları**
Artificial Intelligence Applications in Nuclear Cardiology
Seyhan Karaçavuş; Kayseri, Türkiye
- 19 Kardiyak Amiloidozda Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme**
Radionuclide Cardiac Imaging in Cardiac Amyloidosis
Nazım Coşkun, Elif Özdemir, Fevziye Canbaz Tosun; Ankara, Samsun, Türkiye
- 28 İnfektif Endokarditte Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme**
Radionuclide Cardiac Imaging in Infective Endocarditis
Nazım Coşkun, Elif Özdemir, Fevziye Canbaz Tosun; Ankara, Samsun, Türkiye
- 42 Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Radyonüklit Görüntüleme (SPECT ve PET)**
Dynamic Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging (SPECT and PET)
Duygu Has Şimşek, Elgin Özkan; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 62 Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi: Tuzak ve Artefaktlar**
Myocardial Perfusion Imaging: Pitfalls and Artifacts
Sibel Uçak Semirgin, Gamze İrem Algül, Fevziye Canbaz Tosun; Samsun, Türkiye
- 81 Kardiyoloğun Klinik Pratiğinde Nükleer Kardiyolojinin Yeri ve Nükleer Tıp Hekiminden Beklentileri**
The Role of Nuclear Cardiology in Cardiologist Clinical Practice and What to Expect from a Nuclear Medicine Physician
Ahmet Çınar, Ömer Gedikli; Samsun, Türkiye
- 90 Kardiyak Transtiretin Tıp Amiloidoz Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu**
Procedure Guideline for Scintigraphic Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis
Elif Özdemir, Nazım Coşkun, Gülay Durmuş Altun, Hakan Demir, Semra Özdemir, Feyza Çağlıyan, Elgin Özkan, Seyhan Karaçavuş, Hülya Yalçın, Fevziye Canbaz Tosun; Ankara, Tekirdağ, Kocaeli, Çanakkale, İstanbul, Kayseri, Hatay, Samsun, Türkiye
- 104 Büyük Damar Vaskülitlerinde F-18 FDG PET/BT ile Görüntüleme Kılavuzu**
Procedure Guideline with F-18 FDG PET/CT in Large Vessel Vasculitis
Seyit Ahmet Ertürk, Elgin Özkan, Hakan Demir, Feyza Çağlıyan, Semra Özdemir, Seyhan Karaçavuş, Hülya Yalçın, Fevziye Canbaz Tosun; Trabzon, Ankara, Kocaeli, İstanbul, Çanakkale, Kayseri, Hatay, Samsun, Türkiye
- 117 Miyokardiyal Perfüzyon PET/BT Uygulama Kılavuzu**
Myocardial Perfusion PET Procedure Guideline
Seyhan Karaçavuş, Hülya Yalçın, Elgin Özkan, Hakan Demir, Feyza Çağlıyan, Semra Özdemir, Fevziye Canbaz Tosun; Kayseri, Hatay, Ankara, Kocaeli, İstanbul, Çanakkale, Samsun, Türkiye



Nükleer Kardiyolojide Yeni Görüntüleme Sistemleri ve Yazılımlar

New Imaging Technologies and Software in Nuclear Cardiology

Hasan Gülbiçim¹, Aziz Rasim Yusuf²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gazimağusa, KKTC

Öz

Nükleer Tıp görüntüleme teknolojisindeki yazılımsal ve donanımsal ilerlemeler, özellikle nükleer kardiyoloji alanında büyük bir rol oynamıştır. Bu alanda tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisinin (PET) bilgisayarlı tomografi ile birleştirildiği hibrit görüntüleme sistemleri yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, son zamanlarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme bileşenli (PET/MR) hibrit sistemleri de piyasaya sunulmuştur. Bunlardan başka geliştirilen yeni ve yüksek verimli dedike kalp SPECT kameraları miyokart sintigrafilerinde daha fazla tercih edilen görüntüleme modalitesi olmuştur. Bu sistemlerde tercih edilen katı hal detektörleri ve yeni kolimatör tasarımları radyasyon dozlarının azaltılmasına ve görüntü kalitesinin iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır. Ayrıca bu sistemlerdeki donanımsal teknolojilere paralel olarak yazılım teknolojilerinde de büyük ilerlemeler yaşanmıştır. Yüksek çözünürlüklü algoritmalar ve yapay zeka tabanlı yazılımların söz konusu görüntüleme sistemlerine entegrasyonu bu alanda önemli bir sıçrama noktası olmuştur. Geliştirilen model tabanlı yeni algoritmalar nükleer kardiyoloji görüntüleme sistemlerindeki veri analizini optimize ederek daha hızlı ve doğru teşhisler konulmasına olanak tanımıştır. Bu makalede, günümüz Nükleer Tıp görüntüleme sistemlerindeki yazılımsal ve donanımsal ilerlemeler ve bunların özellikle nükleer kardiyoloji alanına katkılarının sunulması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nükleer kardiyoloji, sintigrafi, görüntü rekonstrüksiyonu, yazılımsal ve donanımsal ilerlemeler

Abstract

Software and hardware advancements in Nuclear Medicine imaging technology have played a pivotal role, particularly within the domain of nuclear cardiology. Hybrid imaging systems, combining single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with computed tomography, are extensively utilized in this field. Recently, PET/ magnetic resonance (MR) hybrid systems including MR imaging component have also been introduced to the market, showcasing the continual evolution of imaging modalities. Moreover, there is a notable preference for newly developed high-efficiency dedicated cardiac SPECT cameras in cardiac scintigraphy. The incorporation of solid-state detectors and innovative collimator designs in these systems has significantly contributed to the reduction of radiation doses and simultaneous improvement of image quality. In tandem with hardware advancements, substantial progress has been made in software technologies. The integration of high-resolution algorithms and artificial intelligence-based software into these imaging systems represents a noteworthy breakthrough. Newly developed model-based algorithms have been instrumental in optimizing data analysis in nuclear cardiology imaging systems, leading to expedited and more accurate diagnoses. This review aims to present an overview of the software and hardware advances in current Nuclear Medicine imaging systems, emphasizing their contributions to the field of nuclear cardiology.

Keywords: Nuclear cardiology, scintigraphy, image reconstruction, software and hardware advances

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Hasan Gülbiçim, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-posta: hasanglbcm@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4518-2509



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

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

Giriş

Nükleer Tıp görüntüleme, vücuda çoğunlukla intravenöz yoldan uygulanan radyonüklit işaretli farmasötik ajanlardan gelen fotonları algılayarak görüntüler oluşturma yöntemidir. Bu radyofarmasötikler, doku veya organlardaki fizyolojik fonksiyonları tespit etmek için belirli bir hedefe yönlendirilecek şekilde tasarlanmıştır. Görüntüleme teknikleri, dedektöre gelen gama ışınlarının algılanmasına ve bu ışınların yayılımının noktasal koordinatlarının belirlenmesine dayanır. Görüntüleme, kamera tarafından dedekte edilen her bir fotonun enerjisini belirlemek ve ayrıca birincil olaylar ve saçılma nedeniyle meydana gelen ikincil olaylar arasında ayırım yapabilmek önem arz etmektedir.

Nükleer Tıpta gama kamera, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi çeşitli modalitelerle birlikte bunların bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme cihazlarını içeren hibrit bileşenleri (SPECT/BT, PET/BT ve PET/MR) Nükleer Tıp görüntüleme cihazları olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar, organların hem iki boyutlu "planar" görüntüsünü hem de üç boyutlu "tomografik" görüntüsünü gösterebilecek biçimde tasarlanmıştır. Bunun yanında hibrit sistemlerle birlikte morfolojik görüntüleme imkanı sunarak fizyolojik bulguların anatomik lokasyonu hakkında da detaylı bilgiler sunmaktadır.

Günümüzün modern kameraları, dijital sinyal işleme tekniklerine ve yüksek performanslı yazılımlara dayanan donanımsal ve yazılımsal çözümlerle birlikte sunulmaktadır. Bu çözümlerle, uzaysal çözünürlük iyileştirmesi, görüntü azaltma, foton saçılım ve foton azalım düzeltmeleri, hasta dozunun düşürülmesi ve daha kısa tarama süresi gibi avantajlar sağlanabilmektedir. Ayrıca günümüzde çok çekirdekli işlemcilerle sahip bilgisayar ve bilgisayar kümelerinin yer aldığı görüntüleme sistemleriyle paralel görüntü işleme algoritmalarının ve yazılımlarının kullanılmasına olanak sağlanmış ve bu sayede görüntü rekonstrüksiyon işlemlerindeki hesaplama hızları da önemli ölçüde artırılmıştır.

Tarih boyunca, özellikle nükleer kardiyoloji alanında, radyonüklit teknolojisinin, görüntüleme araçlarının ve hesaplama tekniklerinin gelişimi sürekli olarak evrim geçirmiştir; çünkü kardiyak çalışmalarındaki miyokart perfüzyon sintigrafilerinin (MPS) ana dezavantajlarından biri, görüntü kalitesini korumak ve radyasyon dozunu kontrol altında tutmak için gereken

uzun tarama süresidir. Bunun sonucunda sistemsel ve hasta kaynaklı nedenlerle oluşan görüntü artefaktları doğru tanı koyma noktasında zorluklar yaşatmaktadır. Bu uzun prosedürler ve zorluklar, hastaların konforu ve laboratuvar verimliliği üzerinde ek negatif etkilere sahiptir (1). Bu nedenle, Nükleer Tıpta kullanılan görüntüleme modaliteleri son yıllarda sofistike yazılım algoritmalarının, iteratif (tekrarlayıcı) rekonstrüksiyon yöntemlerinin ve yapay zeka entegrasyonunun geliştirilmesine tanık olmuştur. Bütün bu gelişmelerin hepsi tanı doğruluğunu artırmaya, çekim süreç ve analizlerini hızlandırmaya, hasta dozunu azaltmaya ve kişiye özel hasta bakımına katkıda bulunmuştur. Bugün nükleer kardiyoloji, kardiyovasküler görüntülemenin dinamik ve ayrılmaz bir bileşeni olarak durmakta ve daha doğru, verimli ve hasta odaklı sağlık çözümlerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede, nükleer kardiyoloji alanında kullanılan yeni görüntüleme sistemleri ve yazılımlardaki en son gelişmelerin sağlık profesyonellerine ve okuyuculara aktarılması amaçlanmaktadır.

Donanımsal Yenilikler

Nükleer Tıp uygulamalarında, görüntülemesi yapılan organ veya dokudaki (bundan sonra organ denilecektir) radyofarmasötik tutulum bölgeleri görüntülenerek; organın sorumlu olduğu fonksiyonu yerine getirmesi, fonksiyonu yerine getirme miktarı gibi bilgiler elde edilmektedir. Kalitatif ve kantitatif özellikteki fonksiyonel bilgiler radyofarmasötikten doğrudan gama bozunumu sonucu veya annihilasyon etkileşimi yapacak olan pozitron salınımının dolaylı olarak oluşturduğu gama fotonlarının dedektörde durdurularak görüntüye dönüştürülmesi sayesinde elde edilir. Nükleer Tıp uygulamalarında sistemlerden beklenen başlıca özellikler enerji ayırma gücü, uzaysal rezolüsyon (uzaysal ayırma gücü) ve sayım hassasiyetinin yüksek olmasıdır. Genel bir kavram olan ayırma gücü, ifade edilmek istenen özelliğin (örneğin; enerji, frekans, objeler arasındaki uzaysal mesafe vb.) iki farklı değerinin görüntüleme sistemi tarafından ayrı değerler olarak algılanmasıdır. Sistemin oluşturduğu düşük sayısal değer üstün özelliğin olduğunu ifade eder. Uzaysal ayırma gücü; iki ayrı obje konum olarak yakınlıkta objeler ayırma gücü sınırında iki ayrı obje olarak kayıt edilebilse de, ayırma gücü sınırı altındaki bir mesafede görüntüde tek bir obje olarak görüntülenecektir. Dolayısıyla görüntülenmek istenen anatomik objenin sistemin uzaysal ayırma gücü sınırı üzerinde olması

gerekir. Enerji ayırma gücü de benzer olarak iki farklı enerjinin sistem tarafından çözme gücüdür. Sayım hassasiyeti ise aktivite başına sistemin oluşturduğu sayım hızıdır ve birimi cpm/MBq olarak verilmektedir.

Görüntüleme sisteminin sahip olduğu dedektör, kolimatör ve diğer sistem ekipmanlarına bağlı olarak belirtilen özellikler etkilenmektedir. Örneğin SPECT sistemindeki kolimatör seçimi düşük enerji yüksek rezolüsyonlu kolimatör ise ayırma gücü iyileşirken sistem hassasiyetinde azalma meydana gelmektedir. Azalan hassasiyetin kompanse edilmesi için hastaya uygulanan aktivite miktarının artırılması bir yöntemdir; ancak artan radyoaktiviteye bağlı olarak hasta dozu da aynı oranda artacaktır. Diğer bir yöntem ise projeksiyon başına görüntüleme süresinin artırılmasıdır. Burada hasta dozu değişmemekle birlikte çekim süresi artmakta ve hasta hareketine bağlı görüntü artefaktları oluşmasına neden olabilmektedir.

Görüntüleme sistemlerinde gama fotonları durdurulur ve bilgisayar hafızasında görüntüye dönüştürülür. Radyasyon dedektörü olarak gerek PET gerekse SPECT sistemlerinde kullanılan sintilasyon dedektörlerinin genel özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. Tablo 2'de ise aynı amaçlı sistemlerde kullanılan yarı iletken malzemelerin özellikleri verilmektedir.

Gama kamera veya Anger kamera olarak nitelendirilen sistemler, gama ışınlarını elektronik sinyallere

dönüştürerek, hastadaki radyoaktivite dağılımının görüntülenmesini sağlar. Geleneksel olarak bir sintilasyon kristaliyle gama ışınları görünür bölgede önce ışığa, ardından da elektronik sinyale dönüştürülür. Anger tarafından geliştirilen pozisyonlama mantığı ile de kristal yüzeyinde gama ışını etkileşim merkezlerinin konumu aynı zamanda etkileşim yapan gama fotonu enerjisi belirlenir. Görüntü kontrastı radyoaktif maddenin vücuttaki dağılımını vermektedir. Genel amaçlı çift dedektör SPECT sistemlerinde görüntüleme 45° sağ anterior oblik ile 45° sol posterior oblik arasında 180°'lik yarım yay boyunca projeksiyon görüntüleri alınmaktadır. Her dedektör 90°'lik hasta alanını tarayarak tek dedektörlü sistemlere göre iki kat daha kısa sürede görüntüleme tamamlanabilmektedir.

Kalp bulunduğu vücut bölgesi gereği SPECT sistemlerinin dönme merkezi ile tam uyum içerisinde değildir. Ayrıca kalp çekimlerinde sağ anterior oblikten sol posterior obliğe kadar 180°'lik yarım yay boyunca alınan projeksiyonlardan zıt yönde olan projeksiyon sayımları kalbin daha uzak olduğu konumdan gelen projeksiyon bilgisini taşımaktadır. Dolayısıyla buradan gelen bilgiler daha fazla atenüasyon ve saçılma içermektedir. Bu da görüntüde gürültünün artmasına ve çözünürlüğün azalmasına sebep olur. Bu nedenle genel amaçlı sistemlerin kalp sintigrafisinde kullanılması yerine, kalbin görüntülenmesine özgü sistemler günümüzde klinik

Tablo 1. SPECT ve PET sistemleri için önemli olan bazı sintilasyon kristalleri (2)

Materyal	Nal(Tl)	LaBr ₃	CeBr ₃	TlSr ₂ I ₅	GAGG	LYSO	BGO	LSO
Yoğunluk (g/cm ³)	3,7	5,06	5,2	5,3	6,5	7,1	7,13	7,4
Atom numarası	33	45	46	61	53	65	73	66
Işık verimi (#f/MeV)	41000	61000	66000	54000	58000	32000	9000	29000
Kırılma indeksi	1,85	1,9	2,10	-	1,91	1,82	2,15	1,81
Bozunum süresi (ns)	230	16	17	525	200	41	300	40
Enerji ayırma gücü (662keV için %)	6,7	2,8	4	3	5	8	10	8

#f/MeV: Gama enerjisini başına oluşan ortalama sintilasyon fotonu sayısı, Nal(Tl): Talyum aktivatörü dop edilmiş sodyum iyodür. LaBr₃: Lantanyum bromit, CeBr₃: Seryum bromit, TlSr₂I₅: Talyum stronsiyum iodit, GAGG: Gadolinyum alüminyum gallium garnet, LYSO: Lutesyum yitrium oksitortosilikat, BGO: Bizmut germanyum oksit, LSO: Lutesyum silikat oksit, SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

Tablo 2. Dedektör olarak kullanılan yarı iletken malzemelerin fiziksel özellikleri (2)

Materyal	CZT	CZTS	TlBr	CsPbBr ₃
Bant aralığı (eV)	1,57	1,54	2,68	2,25
Atom numarası	48,30,52	48,30,52,34	81,35	55,82,35
Yoğunluk (g/cm ³)	5,78	-	7,56	4,86
Enerji ayırma gücü [% (keV)]	1 (511)	0,9 (662)	6,4 (511)	3,8 (662)

CZT: Kadmiyum çinko tellürit, CZTS: Kadmiyum çinko tellürit selenyum, TlBr: Talyum bromit, CsPbBr₃: Seryum kurşun bromit

uygulamalarda yerini almaktadır. Bu sistemlerin getirdiği temel yenilikler dedektör teknolojisi, kolimatör, sistem elektroniği ve kesit görüntüsü oluşturma algoritmaları şeklindedir. Aynı zamanda bu sistemlere özgü olarak hasta pozisyonlaması, çekim süresinde kılma, kullanılan radyofarmasotik aktivitesinde azalma ve görüntü kalitesinde iyileşme sağlanmaktadır (3).

Kardiyak sintigrafisine özgü geliştirilen başlıca sistemler D-SPECT, Discovery NM530c, Cardius Digirad, IQ-SPECT, CardiArc tasarımlarıdır (Canton, MI) (4). Sistemlerin genel özellikleri Tablo 3'te geleneksel sistem olan NaI kristal ve fotoçoğaltıcı tüplerle (*photomultiplier tubes* - PMTs) birlikte verilmektedir (5). Sintilasyon kristalinde oluşan görünür bölgedeki sintilasyon fotonları dalga boyuna uygun optik foton-elektronik dönüştürücüler kullanılır. Talyum dop edilmiş sezyum iyodür kristali Cs(Tl) pik emisyon dalga boyu olan 550 nm sintilasyon fotonları için silikon fotodiyot kullanılır. NaI(Tl) kristalinin emisyon fotonları ise 340 nm pik emisyon foton dalga boyu için PMTs tercih edilir (6).

Kullanılan kristaller, materyallerinde yapılan değişikliklerle enerji ayırma gücü, rezolüsyon ve hassasiyette üstün iyileşmeler sağlamaktadır. Özellikle yarı iletken dedektör teknolojisi olan kadmiyum çinko tellürit (*cadmium zinc tellurite* - CZT) kristallerinin enerji ayırma gücünün ve rezolüsyonunun geleneksel sisteme oranla yüksek olması başlıca avantajıdır. Bunun yanında enerji ayırma gücünün daha iyi olması görüntüde saçılan radyasyonda %30 azalma sağlamaktadır. Görüntüdeki bulanıklığın, gürültünün azalması, rezolüsyonun artması kenar keskinliğinin artmasında önemli avantajlar sağlanmış olur. Ancak maliyeti yüksek olan yarı iletken dedektörlerin ticari nedenlerden dolayı kalınlıkları geleneksel sisteme göre daha ince üretilir. Dedeksiyon etkinliğini doğrudan etkilemesinden dolayı da Anger SPECT (A-SPECT) sistemleriyle kıyaslanabilir hassasiyette olmasına neden olur.

D-SPECT sistemi 16x16 pikselize CZT kristallerinden

oluşan dedektör bloğundan 4 adet dikey olarak yana yana yerleştirilmiş 1 dedektöre sahiptir. 160x40 mm boyutlarına sahip olan bu dedektörden 9 adet yarım ay şeklindeki gantri içerisine yerleştirilmiştir. Bu sisteme her dedektörü tam kaplayan bağımsız hareket edebilen tungsten (W) malzemeli paralel delikli, kare, yüksek hassasiyet kolimatörler yerleştirilmiştir. Projeksiyonlar arasında 0,4° - 7° arası hareket eden sistemde Stress ve Rest görüntülerin her biri 2-4 dakika arasında elde edilir.

NM530c sisteminde gantri içerisine 19 adet 32x32 pikselize dedektör mevcuttur. Her bir dedektör 80x80 mm boya sahiptir. Bu tasarımda dedektörler çekim boyunca sabittir ve hareket etmezler. Hareketsiz tasarımın bir avantajı da harekete bağlı görüntü artefaktlarının azaltılmasıdır. Kristaller ile hasta arasına 19 adet çoklu pinhol kolimatörler yerleştirilmiştir. Kolimatör boşluklarının her birinin odak noktası kalp kasında olmalıdır. Bunun için klasik sistemlerin aksine hasta pozisyonlamasında kalbin odak noktasına yerleştirilmesi sağlanır. Konvansiyonel tek açıklığa sahip pinhol kolimatörlerin aksine obje boyunda (kalpte) küçültme sağlanır. Rezolüsyon Stress ve Rest görüntüleri 2'ser dakikalık görüntüleme süresinde gerçekleştirilebilir. Görüntüler 70x70 piksel boyutunda, liste modunda toplanmakta ve sinogram oluşturulmaktadır (7).

IQ-SPECT sisteminde ise konvansiyonel A-SPECT sistemi NaI(Tl) kristali kullanılmaktadır. Siemens firmasının Nükleer Tıp görüntüleme 2 dedektörlü sistemine astigmatik kolimatör (çok odaklı kolimatör) yerleştirilerek iki dedektör ile 76°'lik konfigürasyonda görüntüler toplanır. Kalbin bulunduğu alan kolimatörün konverjans (iç bükey) kısmına denk geldiği için görüntüde kalp büyütülerek görüntülenir. Torakstaki diğer tutulum bölgeleri ise merkezden uzaklaştıkça paralel olan kolimatörler şeklinde olduğu için obje boyutları buldukları konuma göre farklı büyütmeyle görüntülenir. Bu, klasik anger kamerasına güncelleme olarak eklenebilen bir yapılandırmadır. Kolimatör

Tablo 3. Kardiyak sintigrafi çekimlerinde kullanılan sistemlerin teknik özellikleri (5)

Özellik	Konvansiyonel	D-SPECT	NM 530c	IQ-SPECT	Cardius
Dedektör	NaI/PMT	CZT	CZT	Çoklu NaI/PMT	Pikselize CsI(Tl)/ fotodiyot
Kolimatör	Paralel delikli	Paralel delikli	Çoklu pinhol	SMARTZOOM	Kardiyak fan tipi
Hassasiyet (cpm/MBq)	130	50	460	390	324
Uzaysal ayırma gücü (mm)	15,3	8,6	6,7	15	9,2

NaI: Sodyum iyodür, CZT: Kadmiyum çinko tellürit, CsI(Tl): Talyum dop edilmiş sezyum iyodür

tasarımında sistem hassasiyetini artırmak için dedektörler her projeksiyonda 6° hareket etmektedir. Görüntüler 4 dakikalık çekim süresinde elde edilir (8,9).

Digirad Cardius sisteminde 2 veya 3 dedektörlü geometride her dedektörü 212x158 mm boyutunda 768 adet 6,1x6,1 mm boyutlarında pikselize CsI(Tl) sintilatörü bulunur. Genellikle 3 dedektörlü tercih edilen sistemde yan dedektörler, merkezi dedektöre göre $67,5^\circ$ lik açıda yerleşimlidir. Tüm dedektör hastaya doğru ve hastadan dışa doğru hareket edebilmektedir. Hasta yerleşiminde oturur pozisyonda eller dedektörlerin üzerinde olacak şekilde, sandalye hareket halindedir. Toraksın $202,5^\circ$ lik kesiti bu sistemle birlikte 3 dakikaya kadar kısa bir sürede görüntülenebilmektedir. Sistemlerin görüntüleme düzenleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmektedir.

Yazılımsal Yenilikler

Zaman içinde, yeni nesil sintigrafi cihazlarında yazılımsal bir dizi yenilik ve gelişme olmuştur. Bu yazılımsal yenilikler, görüntüleme kalitesini artırmak, dozları düşürmek, hasta konforunu artırmak ve tıbbi değerlendirmeleri optimize etmek gibi amaçlar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Genelde hasta hareketleri ve sistem kaynaklı görüntülerde artefaktların meydana gelmesi kaçınılmazdır. Özellikle tomografik görüntülerde bu artefaktlar daha çok karşımıza çıkar ve rekonstrüksiyon işlemleri esnasında çeşitli yazılımlarla düzeltilmeye çalışılır. Gelişmiş görüntü rekonstrüksiyon algoritmaları, dedektörlerin sayım hassasiyetine ve elde edilen görüntünün uzaysal çözünürlüğüne katkıda bulunan katı hal dedektörlü kamera sistemlerinin önemli bir bileşeni olmuştur (11). Bu nedenle moleküler görüntüleme alanındaki yazılımsal gelişmeler çoğunlukla rekonstrüksiyon işlemlerini gerçekleştiren algoritmalarda olmuştur. Bununla birlikte görüntü toplama ve işleme süreçleri için geliştirilmiş özellikle kardiyak görüntüleme söz konusu rekonstrüksiyon algoritmalarını da kullanan

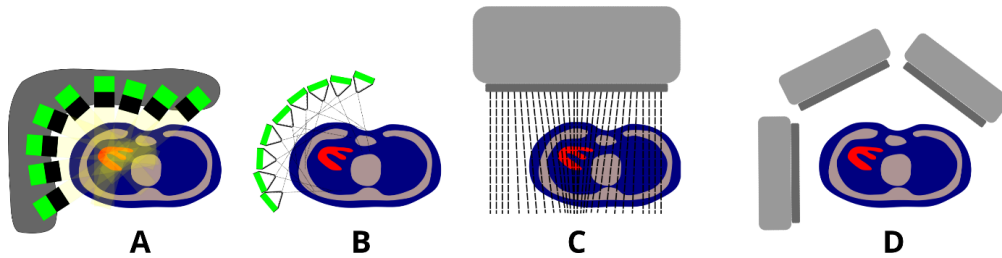
ticari olarak mevcut farklı programlar bulunmaktadır.

Tomografik Görüntülemelerde Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Filtre Edilmiş Geriye Projeksiyon (FBP)

MPS'de rekonstrüksiyon, radyonüklit dağılımının düzlemsel projeksiyonlarını kullanarak transaksial tomografik kesitler oluşturmak için uygulanan matematiksel bir süreçtir. Oluşturulan her bir tomografik kesitteki voksel sayı değeri, perfüzyon ajanı ile miyokart arasındaki konsantrasyona bağlıdır.

FBP, görüntü rekonstrüksiyonu için geriye projeksiyon ve filtreleme teorilerini birleştiren analitik bir yöntemdir. Bu yöntemde, edinilen projeksiyon bilgisi tüm transvers düzlemde gelen foton sayımlarını içermektedir. Elde edilen sayım profili daha sonra her bir profil örneğine yönlendirilen ışının tüm görüntü piksellerini aynı değere ayarlayarak geri projekte edilir. FBP, bir vokselde toplanan fotonların cihazda kullanılan kolimatörün paralel deliğinden geldiğini varsayar. Dedektöre ulaşan diğer tüm fotonlar ise gürültü veya başka kaynaklardan gelen foton sayımları olarak kabul edilir. FBP algoritması, sonsuz sayıda projeksiyon için iyi bir çözüm sunmaktadır. Ancak, pratikte sınırlı sayıda projeksiyon kullanıldığı zaman, geriye projeksiyon yöntemi ilgili hedef etrafında yıldız şeklinde bir desene neden olan artefakta ("Star artefakt") yol açar. Bu yıldız deseni şeklindeki artefaktın bir kısmı, frekans alanında projeksiyonları filtrelemek suretiyle azaltılabilmektedir (12). Yıldız artefaktı olarak bilinen bu artefaktı önlemek için yüksek sayıda projeksiyon görüntüsü gereklidir ve geri projeksiyondan önce her projeksiyon görüntüsü bir yokuş filtresi ("Ramp filter") aracılığıyla filtrelenmelidir. Bu şekilde filtrelenmiş projeksiyonlar kenarları vurgular ve rekonstrüksiyon artefaktlarını azaltır. Daha sonra ek bir düşük geçişli filtre, ki bu genellikle Butterworth veya Hanning filtresi, gürültüyü daha da azaltmak için yaygın olarak uygulanan



Şekil 1. Kardiyolojik Nükleer Tıp uygulamalarına özgü sistemlerin şematik gösterimi. A) D-SPECT sistemi, B) NM530c sistemi, C) IQ-SPECT sistemi, D) Cardius sistemi. Görüntüler Slomka ve ark.'nın çalışmasından (10) faydalanılarak oluşturulmuştur, ölçeksiz çizimlerdir
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

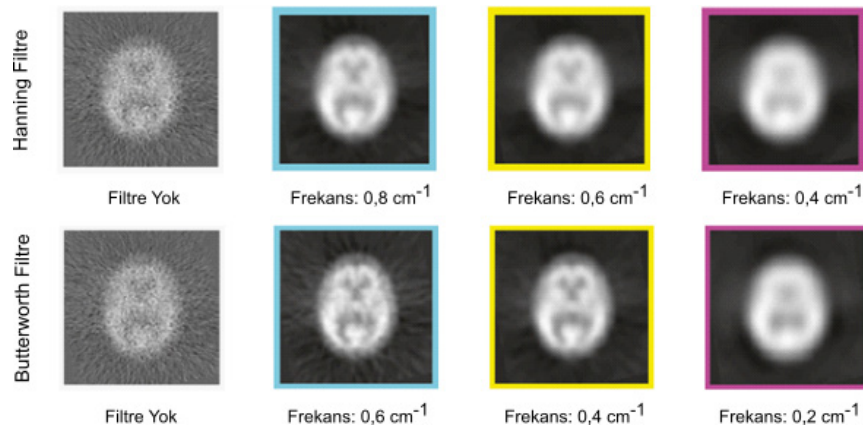
bir yöntemdir (Şekil 2). En son geri projekte edilen görüntü nihayetinde tüm görünümünün toplamı olarak alınır. FBP, etkili bir rekonstrüksiyon yöntemi olmasına rağmen düşük kaliteli görüntüler üretebilmektedir. Filtreleme işlemi, görüntülerdeki gürültüyü azaltmakta ve hatta kaldırmaktadır, ancak bu sefer görüntünün kontrast çözünürlüğünün azalması söz konusudur. Tercih edilen filtre ne kadar düz olursa, görüntü o kadar giderek bulanık hale gelir ve bu da potansiyel perfüzyon kusurlarını tanıma ve ölçmede güvenilirliği etkilemektedir. FBP yönteminin dezavantajları olarak yüksek gürültü içeriği ve yıldız şeklindeki desenler sayılabilirken, avantajı ise analitik bir yöntem olmasından kaynaklı yüksek rekonstrüksiyon hızına sahip olması söylenebilir (1). FBP, 90 yılı aşkın bir süredir var olan görüntü rekonstrüksiyon yöntemidir ve hızlı olması nedeniyle birçok Nükleer Tıp kliniğinde hala kullanılmaktadır.

Tekrarlayıcı (İteratif) Rekonstrüksiyon (IR)

Analitik bir yöntem olan FBP'den farklı olarak, iteratif rekonstrüksiyon yönteminde, radyasyon algılama olayının olasılıksal doğası hesaba katılarak, tüm tomografik sistemin daha gerçekçi bir modelinin oluşturulması amaçlanmıştır. Bu konuda 1970'li yıllarda geliştirilen ilk iteratif rekonstrüksiyon algoritması maksimum olasılık beklenti maksimizasyonu (*maximum likelihood expectation maximization* - MLEM) algoritmasıdır. Detaylı ve yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek amacıyla kullanılan MLEM, veri seti ile uyumlu bir olasılık dağılımını bulmaya çalışarak rekonstrüksiyon gerçekleştirir. Bu algoritma, daha önce elde edilemeyen detaylı anatomik yapıları daha iyi gösterebilme potansiyeline sahiptir. Ancak, yavaş işleyiş süreci ve yüksek seviyede bilgisayar hesaplama

gücü gereksinimi gibi zorluklar, bu algoritmanın sınırlamalarını oluşturur (13). MLEM, yüksek hesaplama gücü gerektiren bir algoritma olduğundan, hesaplama süreleri zaman alabilmektedir. Ayrıca, gürültüye duyarlı olabilmesi ve başlangıç tahmini kalitesi sonuçları etkileyebilmektedir. Bu nedenle, algoritmanın gelişmiş türevleri ve başka tekniklerle birleştirilmesiyle, MLEM'nin performansı iyileştirilmeye çalışılmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte, MLEM ve benzeri iteratif algoritmalar, Nükleer Tıp görüntüleme alanında daha kesin ve detaylı sonuçlar elde etmek için sürekli olarak optimize edilmektedir.

MLEM algoritmasının iterasyon sürecini hızlandırmak amacıyla sıralı alt küme beklenti maksimizasyonu (*ordered subset expectation maximization* - OSEM) algoritması geliştirilmiştir. Esasen OSEM algoritması MLEM'nin gelişmiş bir versiyonudur. Bu algoritma, elde edilen projeksiyonları N alt kümeye böler ve ilk alt kümeden başlayarak MLEM algoritmasını her projeksiyon alt grubuna uygular, önceki alt kümenin sonucunu bir sonraki alt küme için giriş olarak kullanır. Bu şekilde, rekonstrüksiyon süresinde N alt küme sayısı ile orantılı bir hızlanma elde etmek mümkün hale gelir. Bununla birlikte, MLEM'ye dayanmasına rağmen, OSEM rekonstrüksiyonunda aynı maksimum olasılık çözümüne yaklaşıldığı tam olarak net değildir. Ayrıca, alt küme sayısının artmasıyla birlikte görüntü gürültüsünde bir artış meydana gelmektedir. Bu durum, bu parametrenin algılamada kritik bir nokta olduğunu ve uygulanırken çok dikkat edilmesi gerektiğini öne çıkarmaktadır. İfade edilen bu sınırlamalarına rağmen, hızlı bir rekonstrüksiyon yapma kabiliyeti olması nedeniyle OSEM algoritması Nükleer Tıpta tercih edilen bir rekonstrüksiyon yöntemi haline gelmiştir



Şekil 2. Bir beyin sintigrafisi görüntüsü üzerinde filtre edilmemiş ve üç farklı kesme frekansında Hanning ve Butterworth filtresi uygulanmış görüntü diyagramı

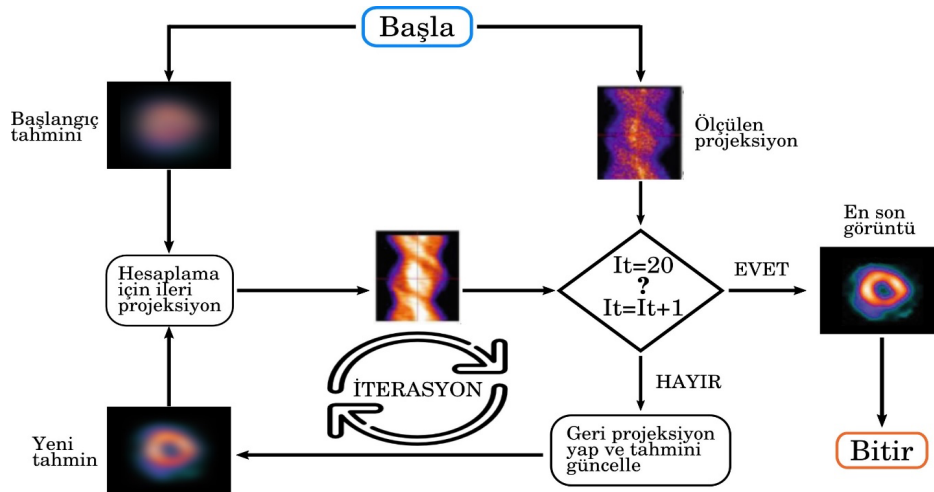
(1,4,13,14,15). Bu sayede OSEM, MLEM'nin yavaşlığına çözüm sunarak daha hızlı sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamıştır. Paralel işleme yeteneklerinin artması ve bilgisayar gücündeki gelişmeler, OSEM'nin daha hızlı ve etkili bir şekilde uygulanabilmesine olanak tanımıştır. Ayrıca alt küme stratejilerinin optimize edilmesi, OSEM'nin performansını artırmış ve klinik uygulamalarda tercih edilmesini sağlamıştır. OSEM ve MLEM algoritmaları günümüzde PET ve SPECT görüntüleme sistemlerinde en yaygın olarak kullanılan iteratif rekonstrüksiyon algoritmalarıdır. İteratif rekonstrüksiyon algoritmalarının genel işlevsel yapısı Şekil 3'te gösterilmektedir.

SPECT-BT/PET-BT Hibrit Sistemlerde Gelişmiş Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Hastaya intravenöz yolla verilen ışın kaynağından yayınlanan fotonların çeşitli doku ve organlar tarafından zayıflatılması, sintigrafik görüntülemelerdeki önemli bir kısıtlamadır (16). Bu zayıflatma atenüasyon olarak bilinir. Atenüasyon düzeltilmesi (AD) görüntü rekonstrüksiyonu sırasında absorbe olan fotonlar için telafi anlamına gelir. Fotonların atenüasyonu, genellikle miyokardiyal perfüzyon SPECT görüntülerinin nicel doğruluğunu ve yorumlanmasını en çok etkileyen fiziksel faktör olarak kabul edilmektedir (17). Birçok karşılaştırmalı SPECT MPS çalışması, AD'nin tanısal performansı artırdığını, genellikle koroner arter hastalığının (KAH) tespitinde hassasiyet kaybı olmadan belirgin artışlar sağladığını göstermiştir. 2002 yılında Amerikan Nükleer Kardiyoloji

Derneği, bu konuyu ele alan ve düzeltilmiş bir görüntü kalitesi ve tanısal doğruluk için heterojen AD için uygun donanım ve yazılım araçlarının kullanılmasını öneren bir açıklama yayınlamıştır (18,19). Bu bağlamda, hibrit sistemler geliştirilmiş olup, bu düzeltme işlemi BT cihazları tarafından gerçekleştirilmiştir. Foton absorpsiyonu için gereken düzeltme, genellikle atenüasyon katsayılarını ölçmeye ve absorpsiyonu matematiksel olarak düzeltmek için kullanmaya izin veren bir BT taramasını içermektedir.

Nükleer Tıp görüntüleme çalışmalarında elde edilen sintigrafik görüntülerin, radyolojik çalışmalardan daha gürültülü olduğu açıktır. Gürültülü sinyaller yüksek frekans özelliklerine sahiptir. FBP rekonstrüksiyonunda rampa filtresi kullanımının yüksek frekanslı sinyalleri artırdığı bilinmektedir. Butterworth filtresi gibi bir düşük geçişli filtre uygulandığında ise gürültü bileşeninin azaldığı, ancak kontrast çözünürlüğünün bozulduğu daha önce ifade edilmişti. İteratif rekonstrüksiyonla ilgili olarak da, daha fazla iterasyonun daha fazla gürültü bileşeni üretmekte olduğu anlaşılmaktadır. Oluşan gürültüyü bastırmak için iterasyon sayısı genellikle sınırlıdır ve sonrasında rekonstrüksiyon filtreleri kullanılmaktadır. Bu filtrelerin uygulanması, görüntülerin düzleşmesini artırabilir ancak normal ve perfüzyon kusurları arasındaki kontrastı azaltabilmektedir. Bu problemin giderilmesi için çeşitli matematiksel yaklaşımlar kullanılarak "gürültü azaltma" ve "çözünürlük iyileştirme" özelliği sunan yeni algoritmalar geliştirilmiştir. Bu algoritmalar



Şekil 3. İteratif rekonstrüksiyon algoritmasının genel şematik görüntüsü. Öncelikle tahmin edilen projeksiyon verisini oluşturmak için ilk tahmin edilen görüntünün ileri projeksiyonu kullanılır. Sonra tahmin edilen veriler ham verilerle karşılaştırılır ve bu sırada bir dizi düzeltme faktörü türetilir. Bu düzeltme faktörleri geri yansıtılır ve başlangıçtaki görüntü tahminini güncellemek için kullanılır. Bütün bu adımlar tekrarlayıcı bir döngü biçiminde istenilen koşullar sağlanana kadar uygulanır ve en son nihai görüntü elde edilir

FBP rekonstrüksiyonuna kıyasla uzaysal çözünürlüğü ve görüntü kontrastını önemli ölçüde artırabilmektedir (20,21).

SPECT sistem üreticileri, çözünürlük iyileştirme ve gürültü azaltma fonksiyonlarını içeren kendi iteratif rekonstrüksiyon algoritmalarını geliştirmişlerdir. Bu üreticiler ve geliştirdikleri algoritmaların bazıları şunlardır. Philips (Astonish), GE Healthcare (Evolution), Siemens (Flash 3D), Digirad (nSPEED) ve UltraSPECT (wide-beam reconstruction algorithm) (21-24). Ayrıca bu gelişmiş rekonstrüksiyon algoritmalarının kullanıldığı ürünlerde CZT kameralarının kullanılması görüntü kalitelerini daha da artırmıştır.

Çözünürlük İyileştirme Tekniği

Miyokart perfüzyon SPECT'de görüntü kalitesini etkileyen ana faktörlerden biri derinlikten kaynaklı olarak uzaysal çözünürlükte meydana gelen kayıplardır. Bu durumda, obje, paralel delikli kolimatörden ne kadar uzaksa, fotonları kolimatöre yönlendiren paralel delik sayısı o kadar artmış olur ve sonuç olarak derinlikten kaynaklı esas görüntü çevresinde fazla sayım elde edilir ve görüntü bulanıklaşır. Bulanıklaşma olarak görüntüye yansıyan uzaysal çözünürlükteki bozulmanın büyüklüğü doğrudan kolimatörün geometrisine bağlıdır. Bu nedenle, septalar arasındaki kolimatör deliğinin genişliğine ve ters orantılı olarak da uzunluğuna bağlıdır. Bu nedenle rekonstrüksiyon işlemlerinde, görüntüleme sisteminin geometrisini ve emisyon/algılama süreçlerinin fiziksel özelliklerini telafi etmek amacıyla "çözünürlük iyileştirme" teknikleri kullanılabilmektedir (4,22,25,26). Çözünürlük iyileştirme tekniklerinin doğru bir şekilde uygulanabilmesi için dedektörün, kolimatörün, hastanın dedektöre olan pozisyonunun ve yörüngenin şekli gibi özelliklere dair spesifik bilgilerin olması gereklidir. Çözünürlük iyileştirme tekniğini içeren yazılımlar OSEM algoritması üzerinde geliştirilmiştir. Bu teknikte, gerçekleştirilen her bir iterasyon ve projeksiyon işleminde, görüntüleme sisteminin dönme merkezi ve dedektör-hasta mesafesi gibi ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır (1). Yeni görüntüleme cihazlarındaki rekonstrüksiyon algoritmaları, kolimatörlerin ve dedektörlerin modellenmesini ve çözünürlük iyileştirme özelliklerini birlikte içermektedir (27).

Gürültü Düzeltme Tekniği

Sintigrafik görüntülerin düşük sayım istatistiklerine sahip olmaları nedeniyle doğal olarak gürültülü olduğu bilinmektedir. Düşük sayım yoğunluğuna sahip SPECT görüntüleri, gerçek miyokart sinyaline göre benzer veya

daha yüksek frekansta gürültü seviyeleri ile karakterizedir. Daha önce de ifade edildiği gibi, FBP, verinin yüksek frekanslı kısmını azaltarak gürültüyü azaltmaktadır. Bu durum, görüntülerin bulanıklaşmasına ve görüntü kontrastının, görüntü çözünürlüğünün ve perfüzyon kusurları ile duvar hareket anormalliklerini tespit etme konusundaki tanı gücünün azalmasına neden olmaktadır. Çözünürlük iyileştirmesi gerçekleştirilirken, gürültü düzeltme teknikleri ile de aynı zamanda gürültünün rekonstrüksiyon sürecinde düzenlenmesi sağlanır. Günümüzdeki yeni SPECT kameralarının üreticileri, iteratif rekonstrüksiyon algoritmalarını kullandıkları cihazlarına çözünürlük iyileştirme ve gürültü düzeltme tekniklerini içeren gelişmiş yazılım yöntemlerini entegre etmişlerdir (14,28,29).

Diğer Gelişmiş Algoritmalar

Geniş Demet Rekonstrüksiyonu (Wide Beam Reconstruction - WBR)

SPECT üreten bazı firmalar kendine özel iş istasyonları için rekonstrüksiyon algoritmaları üretmektedir. Bunlardan bir tanesi de (WBR) algoritmasıdır (19,23,30). Algoritma, hem çözünürlük iyileştirme hem de gürültü düzeltme tekniklerini birlikte içermektedir. Daha önce açıklandığı gibi, görüntüleme sisteminin geometrisi ve kolimatörün boyutları gibi parametreler, çözünürlük iyileştirmeyi gerçekleştirmek için rekonstrüksiyon işleminde kullanılır. Bu yöntem, çeşitli sintilasyon sistemleri hakkında bilgi verildiği sürece eski ve yeni kameralarda uygulanabilir. Bu yöntemde aynı zamanda sintigrafik görüntülerin oluşturulmasındaki Poisson dağılımı modellenerek, gürültü düzeltmesi de sağlanır. Rekonstrüksiyon işleminde uygulanan temel fonksiyon, Poisson dağılımına ait bileşenle birlikte aynı zamanda Gauss dağılımına ait bileşeni de içermektedir. İşlemde iki bileşen farklı ağırlıklarla değerlendirilerek, yüksek frekanstaki veriler ya artırılır ya da düzeltilir. WBR algoritmasıyla yapılan çalışmalarda miyokart perfüzyon görüntülemenin tarama süresinin konvansiyonel görüntülemeye göre yarısı kadar azaldığı rapor edilmiştir (31).

Nokta Dağılım Fonksiyonu (PSF) Modellemesi

Son yıllarda, önde gelen PET üreticileri tarafından sunulan nokta dağılım fonksiyonu (*point spread function* - PSF) modelleme, ilgi çeken önemli bir algoritma olmuştur. Tomografik rekonstrüksiyon içerisinde PSF modellemenin kullanılması, hem uzaysal çözünürlüğü hem de kontrast iyileştirmeyi artırmaktadır (32). Aynı zamanda gürültüyü yeterince azaltarak lezyon tespitini

daha da iyileştirmektedir (33). PSF modellemeyi içeren iteratif algoritmaların, tek başına veya uçuş süresi özellikli cihazlar ile birlikte lezyon tespitini iyileştirdiği gerçeğini sorgulamak için elde çok az veri bulunmaktadır; ancak çeşitli çalışmalar PSF algoritmasının, PET/BT'nin çeşitli malign odakların özellikle küçük boyutlu lezyonların tanılabilir performansında iyileşme olduğunu göstermiştir (34,35,36). Bu çalışmalar aynı zamanda standart tutulum değeri (*standard uptake value* - SUV) ölçümlerinde önemli bir artış olduğunu raporlamıştır (37,38,39). Bu durum PSF modellemenin görüntü kusuru üretme riski taşıyabileceği nedeniyle tartışma yaratmaktadır. Söz konusu görüntü kusuru Gibbs artefaktı olarak da adlandırılan kenar aşımı etkisidir ve küçük lezyonlarda kantifikasyon doğruluğundan ödün verebilmektedir (40). Deauville kriterleri kullanılarak F-18 FDG PET/BT ile lenfoma hastalarının tedavi sonrası değerlendirilmesine odaklanılarak bu tartışma netleştirilmiş oldu. Aslında, standart OSEM rekonstrüksiyonuyla karşılaştırıldığında, PSF modellemesi küçük tümör lezyonlarında SUV'yi önemli ölçüde artırmakta, ancak büyük lezyonlarda ve karaciğer gibi büyük referans organlarda SUV ölçümlerini orta derecede etkilemektedir. Bununla birlikte, Deauville skoru (DS), Hodgkin dışı lenfomada yanıt verenler (kalan tümör tutulumu > karaciğer) ve yanıt vermeyenler (kalan tümör tutulumu < karaciğer) arasında ayırım yapmak için referans organları kullanır ve PSF modellemesi teoride sistematik olarak DS'yi artırabilir (41).

Bayesian Penaltı Olasılık (BPL) Rekonstrüksiyonu

Görüntü rekonstrüksiyon sürecine PSF modellemeyi dahil etmenin yanı sıra, daha fazla iterasyon yapılmasına olanak tanımak ve aşırı gürültü artışını engellemek amacıyla iteratif rekonstrüksiyon sürecine başka bir algoritma entegre edilmiştir. Bu algoritma, maksimum olasılık çözümüne daha yaklaşıma hedefiyle daha fazla iterasyon gerçekleştirmeyi mümkün kılmakta ve yeniden oluşturulan görüntülerde gürültüyü artırmadan daha iyi kontrast iyileştirmesi sağlamaktadır. Aynı zamanda küçük anormalliklerin tespitine yardımcı olur ve nicelleştirmeyi artırır. Söz konusu algoritma aynı zamanda PSF modellemesini de içerebilen, Bayesian penaltı olasılık (BPL) rekonstrüksiyon tekniğidir ve giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, yoğunlaşmış bölgelerin belirgin görünümü ve buna bağlı olarak SUV artışları nedeniyle, bazı sağlık sunucu merkezler BPL rekonstrüksiyonunu özellikle lenfoma gibi tüm klinik endikasyonları için benimsememiştir. Bu nedenle az

sayıda PET üreticisi BPL rekonstrüksiyonunu uygulamıştır, ancak BPL'nin temel formülasyonu iteratif PET görüntü rekonstrüksiyonu için 1980'lerden beri bilinmektedir. Bu yöntem, her güncelleme sırasında görüntü gürültüsünü en aza indiren bir düzenleme terimi kullanmaktadır. Bu da daha fazla iterasyonun mümkün olmasını sağlar, böylece görüntü, etkili bir yakınsamaya doğru rekonstrükte edilebilir. Böyle bir düzenleme olmadan, yani gereğinden fazla gürültü amplifikasyonu olmadan yeterli görüntü kalitesini sağlamak için yüksek frekanslı sinyallerin iyileştirilmesi pahasına iterasyon sayısının sınırlı olması gerekir (41). BPL rekonstrüksiyonu, OSEM'ye kıyasla tipik olarak daha az ayarlanabilir parametreye sahiptir ve bu da yerel optimizasyonun daha az zaman almasını sağlar (42).

Yapay Zeka

21. yüzyılda kardiyak görüntülemedeki en son ilerleme, yapay zeka uygulamasıdır. Yapay zekanın bu alanda kullanılmaya başlanmasıyla kardiyovasküler görüntüleme önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bunlardan bir tanesi büyük verilerin sisteme entegrasyonudur ve bu sayede zamanla muhtemel yeni keşiflerin ortaya çıkabileceği, cihazlar tarafından hastalığı daha iyi karakterize etme becerisinin artacağı ve benzersiz bir şekilde tedaviyi kişiselleştirme gibi gelişmelerin gerçekleşeceği bir dönem tahmin edilmektedir. Ayrıca yapay zekanın artan kullanımının, görüntü elde etme, yorumlama, raporlama ve karar yönetimi sırasında maliyeti azaltma ve kaliteyi yükseltme gibi önemli özellikler kazandıracığı öngörülmektedir (43).

Nükleer Tıp görüntüleme yapay zekanın ilk uygulama alanlarından biri görüntü rekonstrüksiyonudur (44). Görüntü rekonstrüksiyonu, radyoaktivitenin uzaysal dağılımını doğru bir şekilde belirlemek için temsil parametrelerini tahmin etmeyi içermektedir. Bu, tarayıcı/detektör geometrisi, algılama sürecinin fiziksel yönleri, fizyolojik hareket, ölçülen veri gürültüsü gibi çeşitli faktörleri içeren bir modelin kullanılmasını gerektirir. Geçmişte, Nükleer Tıpta görüntü rekonstrüksiyonu filtrelenmiş geri projeksiyona dayanıyordu, ancak günümüzde iteratif yöntemler tercih edilmektedir. Yapay zekanın bu süreçte yer alması, temel bir paradigma değişikliği anlamına gelmektedir. Ölçülen veriler, eğitim verileri kullanılarak öğretilen bir rekonstrüksiyon operatörü aracılığıyla, istenilen görüntünün tahminine eşlenmektedir. Burada cihaza öğretilen verilerin, tüm olası farklı görüntüleme senaryolarını kapsayacak kadar çeşitli ve değişken olması gerekmektedir (45).

Yapay zekadaki son gelişmeler, yüksek düzeyde görüntü

işlemeyi mümkün kılmakta ve araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Verilerin son yıllarda katlanarak büyümesi ve modern bilgisayar sistemlerinin hesaplama gücünün hızla gelişmesi, görüntü işleme ve analizinde yeni yöntem ve tekniklerin geliştirilmesinde belirleyici faktörler olmuştur. Yapay sinir ağları ve destek vektör makineleri gibi geleneksel ve köklü yapay zeka yöntemlerinden, evrişimli sinir ağları gibi daha karmaşık ve derin ağlara kadar birçok uygulama Nükleer Tıp alanıyla, özellikle de miyokardiyal perfüzyon görüntülemeyle ilgilidir (46,47). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, MPG'de çeşitli hastalıkların tespiti ve sınıflandırılmasının yapay zekanın en önemli uygulamalarından biri olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca görüntüde gürültü azaltma, artefakt giderme ve düşük sayımlı sintigrafilerin rekonstrüksiyonu yapay zekanın önemli uygulama alanları olmuştur (42,47). Yapay zekanın Nükleer Tıp görüntüleme alanındaki kullanımıyla ilgili fikirler halen üretilmeye devam etmekte ve tartışılmaktadır. Ancak bu yöntemin moleküler görüntüleme de teşhis ve yorumlama noktasında ilerleyen zamanlarda önemli bir rol oynaması muhtemel görünmektedir.

Kardiyak Çalışmalarında Görüntü Toplama ve İşleme

Miyokart perfüzyon SPECT KAH veya şüphesi olan hastaların incelenmesi ve değerlendirilmesinde iyi kurulmuş bir tanı tekniği olmuştur. Bu teknik miyokart perfüzyon görüntüleme çalışmalarının yaklaşık %90'ını temsil etmektedir. Genellikle kardiyak SPECT çalışmalarında "stres ve rest" olmak üzere iki veri seti elde edilir. Stres veri seti hastanın bir koşu bandında egzersiz yaparak veya farmakolojik bir stres ajanı uygulanarak elde edilir. Tomografik taramada hastanın tıkalı damarlarının daha iyi görüntülenebilmesi için hastaya radyofarmasötik en yüksek egzersiz anında uygulanır. Rest çalışması ise hastaya aynı gün veya farklı bir günde tam dinlenme koşullarında iken yapılan enjeksiyondan sonra gerçekleştirilir (48).

Kardiyak çalışmalarında veri toplama, en az 180°'lik bir dönüş yayını kapsayan bir, iki veya üç dedektörle donatılmış gama kamera tarafından gerçekleştirilir. Sonrasında elde edilen görüntü verisine FBP veya iteratif rekonstrüksiyon işlemleri uygulanır. Rekonstrüksiyon esnasında görüntü kalitesini artırmak, istenmeyen bazı artefaktları gidermek ve gürültüyü azaltmak için uygun kesme frekansına sahip analitik filtreler uygulanır. Nihayetinde elde edilen kardiyak görüntüler farklı miyokart segmentlerindeki radyoaktivite dağılımının görsel değerlendirilmesine ve hipoperfüzyonun

derecesine bağlı olarak bir uzman tarafından subjektif biçimde yorumlanır. MPS çalışmalarında bu standart bir yaklaşımdır, ancak bu yorum, değerlendirmeyi yapan gözlemcinin uzmanlığının yanı sıra, aynı gözlemcinin farklı zamanlarda getirdiği değerlendirmeler veya farklı gözlemciler arasındaki değerlendirmelerden kaynaklı değişkenlikten her zaman etkilenecektir. Bu değişkenliği azaltmak ve çeşitli miyokart segmentlerindeki radyoaktivite tutulumunu standart hale getirmek için bir dizi program geliştirilmiştir. Bu programlar teorik yapıları ve uygulamaları bakımından, örneğin; sol ventrikülün geometrik modellemesi, 2D ve 3D yaklaşımlar, eşikleme ve segmentasyon, apikal örnekleme, otomasyon derecesi ve kullanıcı müdahalesi, sayı ya da geometri temelli olup olmadığı veya mevcut seçeneklerin kombinasyonu açısından farklılık gösterirler.

Ticari olarak mevcut programlara örnekler arasında; kantitatif perfüzyon ve Gated SPECT (QPS/QGS, Cedars-Sinai Tıp Merkezi, Los Angeles, CA), Emory Kardiyak Toolbox (ECTb, Emory Üniversitesi, Atlanta, GA), Michigan Tıp Merkezi'nde geliştirilen 4D-MSPECT, Gated SPECT kardiyak kantifikasyon (GSCQ, Yale, New Haven, CT) bulunmaktadır. Bu algoritmalar nükleer kardiyak görüntüleme literatüründe nicelik açısından değerlendirilmiş olup bazıları miyokart perfüzyon görüntülemesi ve fonksiyonel parametrelerin ölçülmesinde klinik olarak geniş bir kabul görmüştür. Ayrıca, bunların dışında, görüntü yorumlamaya yardımcı olmak ve görüntü yorumunun kalitesini belirlemek için de bazı yazılım araçları geliştirilmiştir. Bu yazılım araçları, yapay zeka teknikleri olan sinir ağları ve olgu tabanlı yaklaşımlara dayanmaktadır. Bu sayede insan uzmanlarını taklit etmek ve bilgisayar destekli bir hasta teşhisi sağlamak için sezgisel kuralların bilgi tabanına dayanan uzman sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde, polar harita veya rekonstrüksiyon edilmiş görüntüler genellikle miyokart görüntülerin okunması ve nicelleştirilmesi için giriş olarak kullanılmaktadır (48).

Sonuç

Nükleer Tıp görüntüleme teknolojilerindeki yazılımsal ve donanımsal ilerlemelerin evrim süreci, başlangıçta basit ve hızlı yöntemlerden karmaşık anatomik yapıları daha etkili bir şekilde gösterebilen, daha hızlı ve etkili tekniklere doğru ilerlemiştir. Bu evrim, yeni görüntüleme sistemleri ile birlikte daha kişiselleştirilmiş, hızlı ve doğru sonuçlar elde etme amaçlarına önemli katkılarda bulunmuştur. Katı hal kameraları ile yeni rekonstrüksiyon yazılımlarının

birleşimi, geleneksel gama kameralara kıyasla daha iyi foton duyarlılığı ve yüksek görüntü çözünürlüğü sağlamıştır. Özellikle son yıllarda hasta konforu ve görüntü kalitesine odaklanan yapay zeka temelli algoritmalar, bu alandaki yeniliklere önemli bir ivme kazandırmıştır. Tüm bu gelişmeler bağlamında, özellikle nükleer kardiyoloji alanında, bahsi geçen yazılımsal ve donanımsal ilerlemeler, tanı süreçlerini optimize ederek sağlık profesyonellerine önemli avantajlar sunmakla kalmayıp aynı zamanda hastalara daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunmaktadır. Bu teknolojik ilerlemelerde, özellikle yapay zekanın sağlık sektöründeki uygulanabilirliği ve etkinliği, gelecekte nükleer kardiyolojinin evrimine daha fazla katkı sağlayacağı anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

- Piccinelli M, Garcia EV. Advances in single-photon emission computed tomography hardware and software. *Cardiol Clin* 2016;34:1-11.
- Enlow E, Abbaszadeh S. State-of-the-art challenges and emerging technologies in radiation detection for nuclear medicine imaging: A review. *Front Phys* 2023;11:1106546.
- Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: instrumentation, acquisition, processing, and interpretation. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1784-1846.
- Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2009;16:255-276.
- Wang R, Zhang D, Hu Y, Lyu Z, Ma T. High-sensitivity Cardiac SPECT System Design with Collimator-less Interspaced Mosaic-patterned Scintillators. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1145351.
- Gascón M, Lam S, Wang S, Curtarolo S, Feigelson RS. Characterization of light output and scintillation emission in CsI (TI), NaI (TI), and LaBr₃(Ce) under isostatic pressure. *Radiation Measurements* 2013;56:70-75.
- Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1887-1902.
- 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.
- Nakajima K, Okuda K, Momose M, et al. IQ-SPECT technology and its clinical applications using multicenter normal databases. *Ann Nucl Med* 2017;31:649-659.
- Slomka PJ, Berman DS, Germano G. New cardiac cameras: single-photon emission CT and PET. *Semin Nucl Med* 2014;44:232-251.
- Ruddy TD, Kadoya Y, Tavosi A, Small GR, Wells RG. Advances in Single-Photon Emission Computed Tomography: Hardware, Software, and Myocardial Flow Reserve. *Cardiol Clin* 2023;41:117-127.
- Horbelt S, Liebling M, Unser MA. Filter design for filtered back-projection guided by the interpolation model. In *Medical Imaging 2002: Image Processing 2002*;4684:806-813.
- Marcassa C, Zoccarato O. Advances in image reconstruction software in nuclear cardiology: Is all that glitters gold? *J Nucl Cardiol* 2017;24:142-144.
- DePuey EG. Advances in SPECT camera software and hardware: currently available and new on the horizon. *J Nucl Cardiol* 2012;19:551-581.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1929-1940.
- Abbott BG, Case JA, Dorbala S, et al. Contemporary cardiac SPECT imaging-innovations and best practices: an information statement from the American society of nuclear cardiology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e000020.
- Bateman TM, Cullom SJ. Attenuation correction single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:37-51.
- Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia EV, Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol* 2002;9:135-143.
- Heller GV, Links J, Bateman TM, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2004;11:229-230.
- Patton JA, Slomka PJ, Germano G, Berman DS. Recent technologic advances in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2007;14:501-513.
- DePuey EG. Advances in cardiac processing software. *Semin Nucl Med* 2014;44:252-273.
- Garcia EV, Faber TL. New trends in camera and software technology in nuclear cardiology. *Cardiol Clin* 2009;27:227-236.
- Duvall WL, Parker MW, Henzlova MJ. Improving Nuclear Cardiology Practice. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;7:1-8.
- Mahmarijan JJ, Chang S, Nabi F. Nuclear cardiology: 2014 innovations and developments. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2014;10:163-171.
- Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications. *J Nucl Med* 2011;52:210-217.
- Dendy JM, Tilkemeier P. Successful innovation: A time for change? *J Nucl Cardiol* 2017;24:134-137.
- Slomka PJ, Miller RJH, Hu LH, Germano G, Berman DS. Solid-state detector SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl*

- Med 2019;60:1194-1204.
28. Piccinelli M, Garcia EV. Advances in software for faster procedure and lower radiotracer dose myocardial perfusion imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:579-587.
 29. Zoccarato O, Scabbio C, De Ponti E, et al. Comparative analysis of iterative reconstruction algorithms with resolution recovery for cardiac SPECT studies. A multi-center phantom study. *J Nucl Cardiol* 2014;21:135-148.
 30. Lee JS, Kovalski G, Sharir T, Lee DS. Advances in imaging instrumentation for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2019;26:543-556.
 31. Borges-Neto S, Pagnanelli RA, Shaw LK, et al. Clinical results of a novel wide beam reconstruction method for shortening scan time of Tc-99m cardiac SPECT perfusion studies. *J Nucl Cardiol* 2007;14:555-565.
 32. Feng Y, Worstell W, Kupinski M, Furenlid LR, Sabet H. Resolution recovery on list mode MLEM reconstruction for Dynamic Cardiac SPECT system. *Biomed Phys Eng Express* 2023;10.
 33. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):4-16.
 34. Kawashima K, Kato K, Tomabechi M, et al. Clinical evaluation of 18F-fluodeoxyglucose positron emission tomography/CT using point spread function reconstruction for nodal staging of colorectal cancer. *Brit J Radiol* 2016;89:20150938.
 35. Lasnon C, Hicks RJ, Beauregard JM, et al. Impact of point spread function reconstruction on thoracic lymph node staging with 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 2012;37:971-976.
 36. Schaefferkoetter J, Casey M, Townsend D, El Fakhri G. Clinical impact of time-of-flight and point response modeling in PET reconstructions: a lesion detection study. *Phys Med Biol* 2013;58:1465-1478.
 37. Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Tsutsui Y, Baba S, Sasaki M. Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur J Radiol* 2014;83:226-230.
 38. Armstrong IS, Kelly MD, Williams HA, Matthews JC. Impact of point spread function modelling and time of flight on FDG uptake measurements in lung lesions using alternative filtering strategies. *EJNMMI Phys* 2014;1:99.
 39. Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, Peñuelas I, Richter JÁ, Martí-Climent JM. Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. *Clin Nucl Med* 2013;38:103-109.
 40. Ashrafinia S, Mohy-ud-Din H, Karakatsanis NA, et al. Generalized PSF modeling for optimized quantitation in PET imaging. *Phys Med Biol* 2017;62:5149-5179.
 41. Aide N, Lasnon C, Kesner A, et al. New PET technologies—embracing progress and pushing the limits. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2711-2726.
 42. Aide N, Lasnon C, Desmonts C, Armstrong IS, Walker MD, McGowan DR. Advances in PET/CT technology: an update. *Semin Nucl Med* 2022;52:286-301.
 43. Daubert MA, Taylor T, James O, Shaw LJ, Douglas PS, Koweek L. Multimodality cardiac imaging in the 21st century: evolution, advances and future opportunities for innovation. *Br J Radiol* 2021;94:20200780.
 44. Zaharchuk G, Davidzon G. Artificial intelligence for optimization and interpretation of PET/CT and PET/MR images. *Semin Nucl Med* 2021;51:134-142.
 45. Visvikis D, Lambin P, Beuschaus Mauridsen K, et al. Application of artificial intelligence in nuclear medicine and molecular imaging: a review of current status and future perspectives for clinical translation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:4452-4463.
 46. Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial intelligence in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2019;60(Suppl 2):29S-37S.
 47. Apostolopoulos ID, Papandrianos NI, Feleki A, Moustakidis S, Papageorgiou EI. Deep learning-enhanced nuclear medicine SPECT imaging applied to cardiac studies. *EJNMMI Phys* 2023;10:6.
 48. Khalil MM. Quantitation in Nuclear Cardiac Imaging. In: *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Second Edition. Editor: Magdy M. Khalil. Switzerland: Springer International Publishing; 2021.p. 501-530.



Nükleer Kardiyolojide Yapay Zeka Uygulamaları

Artificial Intelligence Applications in Nuclear Cardiology

© Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Koroner arter hastalığının tanıs ve prognostik değerlendirilmesinde nükleer kardiyoloji yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu yöntemlerin işlevsel ve tanıs performanslarının artmasına yardımcı olmak amacıyla yapay zeka algoritmalarından faydalanılmaya başlanmıştır. Yapay zeka, insan zekasını taklit eden, birtakım hesaplama, sınıflandırma ve analitik yöntemleri içeren bir uygulamadır. Tıbbi görüntülerin hızlı ve doğru bir şekilde yorumlanmasını sağlayarak hastalıkların klinik süreçlerine önemli katkılarda bulunmaktadır. Nükleer kardiyoloji alanında da, görüntülemenin veri elde edilmesinden yorumlanmasına kadar her aşamada etkili bir rol oynamaya başlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka, nükleer kardiyoloji, analiz

Abstract

Nuclear cardiology methods play a pivotal role in the diagnostic and prognostic assessment of coronary artery disease. Recently, the integration of artificial intelligence algorithms has emerged as a strategy to enhance the functional and diagnostic efficacy of these established methods. Artificial intelligence encompasses a spectrum of computational, classification, and analytical techniques designed to emulate human intelligence. Its application has yielded notable advancements in clinical processes related to diseases, particularly through the prompt and precise interpretation of medical images. In the realm of nuclear cardiology, artificial intelligence has progressively assumed a substantive role across all facets of imaging, spanning from data acquisition to interpretation.

Keywords: Artificial intelligent, nuclear cardiology, analysis

Giriş

Nükleer kardiyoloji, kalp hastalıklarının teşhisi, takibi ve tedavisi için öncü bir teknolojidir. Ancak, bu alandaki veri karmaşıklığı ve hasta görüntülerinin yorumlanması zorlukları, yapay zekanın (YZ) müdahil olmasını gerektiren birçok fırsatı ortaya çıkarmıştır. YZ, birtakım hesaplama, sınıflandırma ve analitik yöntemleri bilgisayar yardımıyla gerçekleştiren bir uygulamadır ve bilgisayar programlarının düşünme yeteneğini ifade eder (1). İnsan zekasını ve düşünme şeklini taklit eder; insan gibi öğrenir, tepki verir, uyum sağlar, sorunları çözer ve genellikle de performansı oldukça iyidir. Çoğu işlevi çok hızlı ve doğru bir şekilde yapabilme kapasitesine sahiptir ve elde edilen veriler aktarılabilir, tekrarlanabilir

ve doküman edilebilir niteliktedir. Aslında insan tarafından yapıldığında zeka olarak adlandırılan bir takım işlevlerin makine tarafından yapılmasıdır. YZ süreçlerinin temelinde veriler üzerinde belli algoritmaları kullanarak analiz eden derin öğrenme (*deep learning* - DL) algoritmalarını da içeren makine öğrenmesi (*machine learning* - ML) vardır (2). ML algoritmaları, büyük miktarda veriyi analiz ederek daha doğru tahminler yapmamızı ve daha iyi kararlar almamızı sağlar.

ML algoritmaları üç kategoriye ayrılır: geleneksel ML, DL ve radyomiks. Geleneksel ML, karar ağaçları ve Bayes sınıflandırıcılarını içerir (3). Fakat bu yöntemin yetersiz ya da aşırı tahmin, sınıflandırma başarısında düşüklük ve veri kalitesine yüksek hassasiyet göstermesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

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



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

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

gibi sınırlamaları vardır. DL, çeşitli yapay sinir ağlarına [evrişimli-*convolutional neural network* (CNN), derin sinir ağları ve tekrarlayan sinir ağları] dayalı olarak çalışan bir algoritmadır ve beyin sinir hücrelerinin yapı, karakter ve bilişsel yeteneklerini taklit edip, bilgilerin katman katman çıkarılıp dönüştürülerek elde edilmesini sağlar (4). Derin öğrenme aslında, giriş verilerinden doğrudan tahminler yapabilen bir yapay sinir ağı olan çok katmanlı ML yöntemidir. Başlıca dezavantajı anlaşılması ve yorumlanmasını zorlaştıran karmaşık yapısıdır. Bununla birlikte sabit kurallara ve uzman bilgisine ihtiyaç göstermeden çalışabilmesi bilinmeyenlere karşı yeni yaklaşımlar keşfedilmesine imkan tanıyabilir. Radyomiks, tıbbi görüntülerden klinik olarak anlamlı kantitatif özelliklerin çıkarılması ve bunların yüksek boyutlu vektörlere dönüştürülmesini ifade eder. Görüntülerin incelenmesi sonucu altta yatan patofizyolojik süreçlere bir iç görü sağlayabileceğinden dolayı hastalıkların daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlar (5).

Günümüzde pek çok alanda kullanılan YZ, tıbbi görüntülerin hızlı ve doğru bir şekilde yorumlanmasını sağlayarak hastalıklar hakkında etkin bir şekilde tanısıl ve prognostik veriler ortaya çıkarmaktadır. Nükleer kardiyolojide koroner arter hastalığının (KAH) tanısında ve prognostik değerlendirilmesinde tek foton emisyon tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve hibrid (SPECT/BT, PET/BT, PET/MR vb.) anatomik ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri yaygın olarak kullanılmakta ve bu cihazlardaki teknolojik gelişmelerle birlikte pek çok veri elde edilmektedir. Ancak insanın bu veri setlerini yorumlama, ölçme ve entegre etme yeteneği sınırlıdır. YZ algoritmalarının kullanıma girmesi ile birlikte nükleer kardiyoloji alanında da, görüntülemenin veri elde edilmesinden yorumlanmasına kadar her aşamasında etkili bir rol oynamaya başladığı görülmektedir. Her ne kadar SPECT ve PET görüntülerinin düşük çözünürlüğü, YZ uygulamalarında bazı zorlukları beraberinde getirirse de sağladıkları önemli fonksiyonel ve metabolik bilgilerden dolayı tüm dünyada bu konuda geniş çaplı araştırmalar yapılmaya devam etmektedir.

Nükleer Kardiyolojide Yapay Zeka Uygulama Alanları

Görüntü Elde Etme, Rekonstrüksiyon, Gürültü Giderme, Hareket Artefaktı

Görüntüleme modaliteleri için doğru görüntü kaydı önem taşımaktadır. Gelişen teknolojiyle birlikte

görüntülerin yeniden yapılandırma (rekonstrüksiyon) algoritmaları cihaz donanımlarına paralel olarak gelişerek, görüntü kalitesinin niteliksel ve niceliksel olarak artışına ve de görüntüleme sürelerinde ve/veya radyasyona maruziyette azalmaya yol açmıştır. Ramon ve ark. (6), SPECT görüntülerinde gürültü giderilmesi DL kullanmışlar ve düşük doz uygulayarak elde edilen görüntülerden görüntü rekonstrüksiyon yöntemleri yardımıyla yüksek doz kullanılarak elde edilen görüntü kalitesine ulaşmışlardır. Bu sayede hem görüntü kalitesi artmış hem de düşük doz kullanılmasından dolayı maruz kalınan radyasyon dozu da düşmüştür. Bir başka çalışmada CNN algoritmalarının geleneksel yöntemler ile karşılaştırıldığında uzaysal çözünürlüğü iyileştirdiği gösterilmiştir (7). Wang ve Liu (8), DL algoritmalarını eğiterek beyin PET görüntülerini bir sinogramdan yeniden elde edip gürültü giderilmesi için kullanmışlar, ayrıca bu verilerin torasik PET görüntüleri üzerine de uygulanabileceğini ve eğitim verilerinin toplanması sürecini kolaylaştırabileceğini göstermişlerdir. Tarayıcılardan gelen ham veriler üzerinde DL yaklaşımı kullanılarak rekonstrüksiyon aşamasını atlayıp doğrudan yeniden yapılandırılmış görüntülerin oluşmasını sağlayan yöntemler de geliştirilmiştir. Yeniden yapılandırma süreçleri sırasında veri düzeltmeleri (atenüasyon, saçılma) ve görüntü işleme (gürültü azaltımı, rezolüsyon iyileştirilmesi, hareket artefaktlarının giderilmesi vb.) uygulamaları da yapılabilmektedir (9,10).

YZ algoritmalarının anatomik ve fonksiyonel görüntülerin doğru bir şekilde kaydedilmesini sağlayabildiği ve hem fizyolojik (kalp, solunum) hem de diğer hareket artefaktlarının düzeltilmesi aşamalarını geliştirme potansiyellerinin mevcut olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11). Hareketle ilgili artefaktlar, görüntüleri, analiz için kullanılamaz hale gelecek kadar bozabilir. Bu artefaktlar, görüntüleme sırasında hasta hareket ettiğinde veya ekokardiyografide yanlış tetikleme (trigger) meydana geldiğinde ortaya çıkar. SPECT ve PET görüntülerinde hareket artefaktlarının düzeltilmesinde DL algoritmaları, iteratif yöntemlere göre daha doğru bir düzeltme sağlayabilmektedir (12).

Atenüasyon Düzeltme

BT tabanlı atenüasyon düzeltmeye bir alternatif olarak YZ yöntemleri kullanılabilir. Hagio ve ark. (13), atenüasyon düzeltme yapılmamış polar haritalardan atenüasyon düzeltmesi yapılmış haritaları çıkarabilen bir CNN modeli geliştirdiler ve KAH tanısında doğruluğu artırdığını gösterdiler.

YZ algoritmaları ile yalnızca bir BT görüntüsü üretilerek atenüasyon düzeltmesine alternatif bir yol geliştirilmiştir. Cihaz teknolojilerindeki gelişmelerle beraber kadmiyum-çinko-tellürid bazlı kolimatörle donatılmış detektöre sahip bir kardiyak SPECT (D-SPECT) cihazı üretilmiştir. Bu dedektörler yüksek çözünürlüklü ve daha hızlı görüntüleme imkanı tanımaktadır. Fakat bu cihazlarda atenüasyon düzeltme için BT görüntüleme yapılmamakta olup artefaktlar görülebilmektedir. Yang ve ark. (14) orijinal SPECT görüntülerinden atenüasyon düzeltmesi yapılmış SPECT görüntüler elde etmek amacıyla U-net tabanlı bir YZ algoritması geliştirmişlerdir. DL tabanlı modelde voksel bazlı düzeltme uygulanarak atenüasyon artefaktları azaltılmıştır.

PET/MR'de elektron yoğunluğunu yansıtan MR sinyallerinin atenüasyon haritaları çıkarmada kullanılamaması nedeniyle atenüasyon düzeltme bu cihazlarda zor olmaktadır. Liu ve ark. (15), yalnızca bir BT atenüasyon haritası çıkararak atenüasyon düzeltmesi yapan DL tabanlı bir YZ algoritması geliştirmişlerdir. Bu yalnızca BT atenüasyon haritaları normal BT ile yüksek tutarlılık göstermiştir. Fakat bu DL'ye dayalı algoritmalar genellikle kalp dışı organlar için uygulanmış olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Görüntü Segmentasyonu

Görüntü segmentasyonu, bir görüntünün anatomik olarak anlamlı kısımlara/bölgelere ayrıldığı bir işlemdir. DL'nin medikal görüntüleme alanındaki en çok araştırılan ve geliştirilen uygulamalarından biridir ve kardiyovasküler görüntülemelerde de kullanılır (16). Sol ventrikülün hacimsel ve fonksiyonel işlevlerini belirleme ve görüntülerin yorumlanmasından önceki görüntü işleme basamaklarının en kritik aşamasıdır. Nükleer kardiyolojide perfüzyon ve fonksiyon görüntülerinin kantitasyonunda ilk basamak "gated" ve statik rekonstrükte görüntülerden sol ventrikülün segmentasyonu işlemidir. Kalp konturlarını belirlerken yapılan segmentasyon işlemi sırasındaki en yaygın hata kaynakları barsak aktivitesi, görüntülerdeki gürültü ve yanlış aks (mitral kapak düzlemi) seçimidir. Kardiyak SPECT görüntülerinde segmentasyon ve kalp konturlarını (endokardiyal ve epikardiyal yüzeyler) belirlemek için çeşitli otomatik YZ algoritmaları geliştirilmiş ve deneyimli uzmanların elle yaptığı uygulamalar ile eşdeğer oldukları bulunmuştur. U-NET algoritması yaygın olarak kullanılan segmentasyon işlemlerine iyi bir örnektir. U-NET, 2D ve 3D görüntüleme modaliteleri ve klinik uygulamalar için kullanılan en son teknolojiye sahip segmentasyon algoritmasıdır (17).

Hibrit Görüntüleme

Atenüasyon düzeltmesi amacıyla elde edilen BT görüntüleri aynı zamanda değerli anatomik bilgiler de içermektedir. Örneğin düşük dozlu BT görüntüleri üzerinden elde edilebilen koroner arter kalsiyum (*coronary artery calcium* - CAC) skoru hastaların risk sınıflamasında kullanılmaktadır. Zeleznik ve ark. (18), geliştirdikleri gated ve non-gated BT görüntüleri üzerinden CAC skorunu hesaplayabilen DL modeli ile uzman okuyucuların hesapladığı CAC skoru arasında mükemmel bir uyum olduğunu göstermişlerdir. Ancak atenüasyon düzeltmesi için düşük doz BT ile yapılan görüntülerde gürültü daha fazladır ve segmentasyon işlemleri de daha zordur. Önemli bir nokta olarak, tam otomatik DL algoritması ile CAC skoru hesaplanması bir dakikadan daha kısa bir zamanda yapılırken uzman okuyucular tarafından yaklaşık beş dakikada hesaplanabilmektedir. Ayrıca bu algoritmaların epikardiyal yağ dokusu hacmi ve atenüasyon etkileri vb. diğer ek bilgileri sağlama ve BT'den elde edilebilecek tüm anatomik bilgilerin kullanılmasına imkan tanıma potansiyeli de mevcuttur. Miyokardiyal kan akımı ölçümü amacıyla yapılan PET perfüzyon görüntülemeye CAC skoru da eklendiği zaman tüm nedenlere bağlı mortalite tahmininde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda çoklu modalite ile gerçekleştirilen görüntülemelerdeki ek bilgilerin dikkate alınması gerekliliği vurgulanmıştır. ML tabanlı bir model uygulanarak yapılan F-18 sodyum florid PET miyokart çalışmasında klinik veriler ve aterosklerotik plakların kantitatif analizleri de değerlendirmeye dahil edildiğinde miyokart enfarktüsünün daha yüksek doğrulukta teşhis edilebildiği gösterilmiştir (19).

Görüntü Yorumlama, Tanı ve Risk Sınıflaması

YZ, KAH olan hastaların tanısında ve risk sınıflamasında etkin ve doğru bir şekilde rol oynayabilir. DL metotları ile, total perfüzyon defekt skoru ve fonksiyonel veriler mevcut yazılım programlarına benzer şekilde elde edilebilmektedir (20). Bu algoritmalar görüntü kalitesini iyileştirmekte, işlem süresini kısaltmakta ve radyasyon maruziyetini düşürmektedir. Makine öğrenimi algoritmaları çok değişkenli veri setlerini işleyerek faydalı bilgiler edinilmesi sağlarlar. Miyokart perfüzyon görüntülerinden elde edilen veriler ile klinik bilgilerin birlikte değerlendirilmesi en doğru tanıs ve prognostik bilgiyi sağlayacaktır. Yapılan bir çalışmada sadece stres miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) KAH çalışmasından elde edilen kantitatif veriler ve klinik bilgilerin birlikte

değerlendirilerek ML ile otomatik olarak elde edilen skor (MLS) ile deneyimli bir uzmanın yorumu ve kantitatif MPS verileri karşılaştırılmış ve KAH'ı belirlemede MLS skor üstün bulunmuştur (21). Diğer bir yöntem olan DL algoritmaları, önceden tanımlanmış görüntü özelliklerine ihtiyaç duyan ML'nin aksine, yapay sinir ağları yardımıyla doğrudan görüntü pikselleri üzerinden kendi kendine öğrenir. KAH tanısı için uygulanan bir DL algoritmasında (CAD-DL), MPS çalışmasından elde edilen perfüzyon, duvar hareketi, duvar kalınlaşması skorları, sol ventrikül sistol ve diastol sonu hacimleri ile yaş, cinsiyet değişkenleri birlikte değerlendirilmiş ve CAD-DL, total perfüzyon defekt skoru veya okuyucunun tespit edebildiği sonuçlara göre daha yüksek doğruluk oranına ulaşmıştır (22).

Benzer şekilde çeşitli perfüzyon, fonksiyonel ve anatomik görüntüleme modalitelerinden elde edilen parametrelerin ciddi kardiyak olay gelişme (MACE) riskini belirleyebileceği bilinmektedir. Yine burada da YZ algoritmalarının tüm bu verileri objektif bir şekilde entegre edebildiği ve doğru sonuçlara ulaşabildiği, uzman okuyuculara benzer hatta bazı durumlarda daha iyi sonuçlara ulaşabildiği gösterilmiştir (23). Bir miyokart PET perfüzyon çalışmasında, DL algoritmasının, kantitatif kan akımı parametreleri ile karşılaştırıldığında MACE'yi daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir (24). Önerilen bu YZ algoritmalarının veri toplama sürecini kolaylaştırma, eksik bilgiler olsa bile tanısız ve prognostik doğruluğun korunmasına yardımcı olabilme potansiyeli de mevcuttur (25). Yapılan çalışmalar, görüntülerin yeniden yapılandırılması, ilgili veri düzeltmeleri, tanısız ve prognostik kantitatif sonuçların elde edilmesinde YZ algoritmalarının uygulanabilirliğini gösterse de, klinik pratikte kullanılabilmesi için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Radyomiks

Tıbbi görüntüler halihazırda görsel olarak değerlendirilmekte olup çok sayıda değerli bilgi fark edilmeden göz ardı edilmektedir. Radyomiks tıbbi görüntülerden insan gözüyle görülemeyen kantitatif özelliklerin birtakım hesaplamalar yardımıyla çıkarılması işlemidir. Bu özellikler seçilen ilgi alanındaki vokseller arasında bulunan mekansal, geometrik vb. ilişkileri yansıtır. Daha sonra bu verilere ML algoritmaları uygulanarak klinik olarak önemli biyobelirteçler elde edilebilir (26).

Radyomiks, doku analizi olarak adlandırılan, tanısız ve tedaviye yanıt gibi prognostik bilgiler ile ilgili patofizyolojik

özellikleri yansıtan, gri skaladaki dağılımı ve en küçük bileşenleri gösteren özellikler olarak tanımlanabilir ve bu nedenle tıbbi kararları destekleme potansiyeli vardır. Temel varsayım, bu mikro özelliklerin, gri skala değerlerinin ve bunların uzay-zamansal ilişkilerinin, görüntülenen dokudaki fenotipik varyasyonları yansıttığı ve moleküler varyasyonları gösterebileceğidir (27). Onkoloji alanında doku analizine önemli bir ilgi olmuştur. Yapılan çalışmalarda tümör agresifliğini yansıtan tümör içi heterojeniteyi değerlendirmek için Flor-18 florodeoksiglukoz PET/BT görüntüleri doku analizi yöntemiyle incelenmiş ve tedavi yanıtı ve sağkalımı tahmin etmede umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Kardiyovasküler görüntüler üzerinde yapılan radyomiks çalışmaları nükleer veya metabolik görüntülemelerden ziyade tomografik görüntülere odaklanmıştır. Fakat özellikle ateroskleroz için PET görüntüleme araştırmalar için oldukça büyük potansiyel taşımaktadır. Kafouris ve ark. karotid arterlerdeki plakların immünohistokimyasal özelliklerini tahmin etmek için PET görüntüleri üzerinde doku analizi yöntemlerini kullanmışlar ve plağın hassasiyetini gösteren çeşitli parametreler bulmuşlardır (28).

Sınırlamalar

YZ tekniklerinin her ne kadar insan zekasından üstün yanları gösterilse de, doğası gereği bir kara kutu gibi çalışması klinik pratikte kullanılmasının önündeki en büyük engeldir. Örneğin herhangi bir hastalık için ML hastanın yüksek risk grubunda olduğunu söylese bile, hekimler hangi sebepten dolayı yüksek risk grubunda olduğunu bilemedikleri için bu bilgiyi kullanmakta tereddüt yaşamaktadırlar. Bu sorunu çözmek amacıyla son zamanlarda yapılan işlemlerin mantığını görselleştiren bir DL modeli (CAD-DL) tasarlanmıştır. Bir gradyan sınıf aktivasyon eşleşmesi yardımıyla görüntüler üzerinde vurgulanan alanları göstermek için bir CAD dikkat haritası oluşturulur. Bu DL algoritmaları, insan zekası tarafından fark edilemeyen verilerden bazı bilgiler elde edebilir ve okuyucuya karar için dikkat etmesi gereken yerleri gösterebilir. CAD-DL modeli yoruma yardımcı olacak tahminleri sunmak ve bulguları açıklamak üzere tasarlanmış olsa da hekimler halen nihai kararı vermede YZ sonuçları da dahil olmak üzere tüm bilgileri birleştirme ihtiyacı duymaktadır (29).

Bir diğer konu ML modeli eğitiminde kullanılan hasta popülasyonunun, bu modelin uygulanacağı hastaları yansıtmayacağıdır. YZ yöntemleri ile hastalıkları kesin olarak teşhis etmek için ideal olarak eğitim için

kullanılan ve modelin uygulanacağı popülasyonun özelliklerinin ve görüntüleme protokollerinin benzer olması gereklidir.

Etik Hususlar

YZ uygulamalarının her aşamasında çözülmesi gereken birtakım problemler vardır. İlk olarak, YZ algoritmalarının eğitiminde kullanılan verilerin, kişisel verilerin gizliliği, bilgilendirilmiş onam ve rıza gibi hususlara dikkat edilerek oluşturulması gerekmektedir. Hasta mahremiyetinin korunması önemlidir ve veriler mutlaka kimliksizleştirilmelidir. Yapılan seçimlerin ve olası önyargıların YZ algoritması üzerindeki etkisini önlemek amacıyla verilerin temsili olması ve genellenebilirliklerini sağlamak için çaba gösterilmelidir. İkinci olarak, YZ algoritmalarının nasıl eğitildiği ve işlevleri konularında şeffaflık gereklidir ve kara kutu modellerinden vazgeçilmelidir. Üçüncü olarak, klinik uygulamalar için geliştirilen YZ algoritmalarının doğruluğunun ve güvenilirliğinin kontrol edilmesine ve elde edilen sonuçların deneyimli klinisyenler tarafından yorumlanmasına devam edilmelidir.

Ülkeler arasında yasalar ve sorumluluklar farklılık gösterecektir. YZ algoritmalarının hem eğitimi hem de kullanımı sırasında kötü niyetli saldırılardan kaynaklanan potansiyel tehlikeler vardır ve bu nedenle siber güvenlik açıklarına dikkat edilmesi gereklidir. YZ araştırmaları ve YZ'nin klinik araştırmalarda kullanımı için etik kurallar belirlenmiştir ve bu araştırmaların raporlama standartlarına bağlı kalması önemlidir (30).

Sonuç

YZ'nin kardiyovasküler alanda kullanılması KAH'nin erken tanısı, daha iyi klinik kararlar ve prognoz değerlendirmesi açılarından yeni imkanlar doğurmuştur. Fakat tam otomatik YZ algoritmaları ile uzman hekimler arasında uyumun sağlanması yeni ve en temel sorundur. YZ algoritmaları, ancak en az uzman hekim kadar doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar üretebilirse rutin uygulamalarda hasta yönetimine katkıda bulunabilir. Diğer yandan sağlık camiası kara kutu algoritmalarını körü körüne kabullenmeye hazır değildir ve olmamalıdır. YZ algoritmalarının kardiyovasküler görüntüleme alanında kullanılmasına yönelik bazı temel unsurların açıklığa kavuşturulması gereklidir. Yapay zekanın gelecekteki tıbbi uygulamaları şekillendirmesinden önce etik ve yasal konular daha çok tartışılmalıdır. YZ algoritmalarının nasıl çalıştığına açıklık getirilmesi, hekimin bu sistemlerle

etkileşimde bulunma ve kullanma becerisi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca yapay zekanın tıp alanındaki uygulamalarını standartlaştırmak için kılavuzlar geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Russell S, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach. 3rd edition. Pearson Education Limited; 2016.
2. Géron A. Hands-on machine learning with scikit-learn, Keras, and tensorflow: concepts, tools, and techniques to build intelligent systems. 2nd edition. Incorporated, editor. O'Reilly Media, USA; 2019.
3. Li J, Yang G, Zhang L. Artificial Intelligence Empowered Nuclear Medicine and Molecular Imaging in Cardiology: A State-of-the-Art Review. *Phenomics* 2023;3:586-596.
4. Visvikis D, Cheze Le Rest C, Jaouen V, Hatt M. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2630-2637.
5. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 2020;61:488-495.
6. Ramon AJ, Yang Y, Pretorius PH, et al. Initial investigation of low-dose SPECT-MPI via deep learning. *IEEE Nucl Sci Symp* 2018;1-3.
7. Song C, Yang Y, Wernick MN, et al. Low-dose cardiac-gated spect studies using a residual convolutional neural network. *IEEE Int Symp Biomed Imaging* 2019;1:653-656.
8. Wang B, Liu H. FBP-Net for direct reconstruction of dynamic PET images. *Phys Med Biol* 2020;6.
9. Hu Z, Xue H, Zhang Q, et al. DPIR-Net: Direct PET image reconstruction based on the Wasserstein generative adversarial network. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci* 2020.
10. Lee JS. A review of deep learning-based approaches for attenuation correction in positron emission tomography. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci* 2021;5.
11. Li T, Zhang M, Qi W, Asma E, Qi J. Motion correction of respiratory-gated PET images using deep learning based image registration framework. *Phys Med Biol* 2020;65:155003.
12. Shi L, Lu Y, Dvornek N, et al. Automatic Inter-Frame Patient Motion Correction for Dynamic Cardiac PET Using Deep Learning. *IEEE Trans Med Imaging* 2021;40:3293-3304.
13. Hagio T, Poitrasson-Rivière A, Moody JB, et al. "Virtual" attenuation correction: improving stress myocardial perfusion SPECT imaging using deep learning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3140-3149.
14. Yang J, Shi L, Wang R, et al. Direct Attenuation Correction Using Deep Learning for Cardiac SPECT: A Feasibility Study. *J Nucl Med* 2021;62:1645-1652.
15. Liu F, Jang H, Kijowski R, Bradshaw T, McMillan AB. Deep Learning MR Imaging-based Attenuation Correction for PET/MR Imaging. *Radiology* 2018;286:676-684.

16. Tao Q, Yan W, Wang Y, et al. Deep Learning-based Method for Fully Automatic Quantification of Left Ventricle Function from Cine MR Images: A Multivendor, Multicenter Study. *Radiology* 2019;290:81-88.
17. Guo Z, Li X, Huang H, Guo N, Li Q. Deep Learning-based Image Segmentation on Multimodal Medical Imaging. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci* 2019;3:162-169.
18. Zeleznik R, Foldyna B, Eslami P, et al. Deep convolutional neural networks to predict cardiovascular risk from computed tomography. *Nat Commun* 2021;12:715.
19. Kwiecinski J, Tzolos E, Meah MN, et al. Machine Learning with ¹⁸F-Sodium Fluoride PET and Quantitative Plaque Analysis on CT Angiography for the Future Risk of Myocardial Infarction. *J Nucl Med* 2022;63:158-165.
20. Betancur J, Hu LH, Commandeur F, et al. Deep Learning Analysis of Upright-Supine High-Efficiency SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease: A Multicenter Study. *J Nucl Med* 2019;60:664-670.
21. Eisenberg E, Miller RJH, Hu LH, et al. Diagnostic safety of a machine learning-based automatic patient selection algorithm for stress-only myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2022;29:2295-2307.
22. Otaki Y, Singh A, Kavanagh P, et al. Clinical Deployment of Explainable Artificial Intelligence of SPECT for Diagnosis of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1091-1102.
23. Hu LH, Miller RJH, Sharir T, et al. Prognostically safe stress-only single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging guided by machine learning: report from REFINE SPECT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:705-714.
24. Juarez-Orozco LE, Martinez-Manzanera O, van der Zant FM, Knol RJJ, Knuuti J. Deep Learning in Quantitative PET Myocardial Perfusion Imaging: A Study on Cardiovascular Event Prediction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:180-182.
25. Rios R, Miller RJH, Hu LH, et al. Determining a minimum set of variables for machine learning cardiovascular event prediction: results from REFINE SPECT registry. *Cardiovasc Res* 2022;118:2152-2164.
26. Kolossváry M, Kellermayer M, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques. *J Thorac Imaging* 2018;33:26-34.
27. Motwani M. Hiding beyond plain sight: Textural analysis of positron emission tomography to identify high-risk plaques in carotid atherosclerosis. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1872-1874.
28. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818-1824.
29. Otaki Y, Miller RJH, Slomka PJ. The application of artificial intelligence in nuclear cardiology. *Ann Nucl Med* 2022;36:111-122.
30. Geis JR, Brady AP, Wu CC, et al. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *J Am Coll Radiol* 2019;16:1516-1521.



Kardiyak Amiloidozda Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme

Radionuclide Cardiac Imaging in Cardiac Amyloidosis

© Nazım Coşkun^{1,2}, © Elif Özdemir^{1,2}, © Fevziye Canbaz Tosun³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Kardiyak amiloidoz hatalı katlanmış proteinlerin kalpte ekstraselüler birikimi sonucu gelişen restriktif bir kardiyomiyopati türüdür. Yakın geçmişe kadar nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmiş olsa da günümüzde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve ciddi aort darlığı olgularının önemli bir kısmında altta yatan sebebin kardiyak amiloidoz olduğu gösterilmiştir. Kemik sintigrafisi ajanları kullanılarak yapılan radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kritik öneme sahip, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Hematolojik testler ile AL amiloidozun dışlanması ve kemik ajanları ile artmış miyokardiyal tutulumun görülmesi halinde, yüksek tanısal doğrulukla ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koyulabilmektedir. Bu derleme yazısında kardiyak amiloidoz tanısında kullanılan radyonüklit kardiyak görüntüleme yöntemlerinin temel prensipleri, güncel literatür verileri ışığında klinik pratikteki konumları ve bu konudaki gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak amiloidoz, ATTR, AL, SPECT/CT, PET/BT

Abstract

Cardiac amyloidosis is a restrictive cardiomyopathy caused by extracellular deposition of misfolded amyloid fibrils. Although it was considered a rare disease until recently, emerging data suggests that a significant portion of patients with heart failure with preserved ejection fraction and severe aortic stenosis have underlying cardiac amyloidosis. Radionuclide imaging with bone seeking agents is a non-invasive method that plays an important for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis. Increased myocardial uptake of bone seeking agents is a highly accurate diagnostic finding for ATTR cardiac amyloidosis, provided that AL amyloidosis is excluded. This review article discusses the fundamental principles of radionuclide cardiac imaging for the diagnosis of cardiac amyloidosis, its current role in light of recent literature, and future perspectives in this regard.

Keywords: Cardiac amyloidosis, ATTR, AL, SPECT/CT, PET/CT

Giriş

Amiloidoz hatalı protein katlanması sonucu oluşan amiloid fibrillerinin farklı organlarda ekstraselüler birikimi ile seyreden, organ disfonksiyonu ve ölüm ile sonuçlanabilen sistemik bir hastalıktır (1). Kardiyak amiloidoz, bu multisistemik hastalığın kardiyak tutulumunu ifade eder ve amiloidoz olgularındaki uzun dönem klinik sonuçların en önemli belirleyicisidir (2). Son

yıllarda özellikle transtiretin (ATTR) kardiyak amiloidoz tedavisinde yaşanan gelişmeler ile hastalığın erken ve doğru tanısı önem kazanmıştır. Bu bağlamda, kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan radyonüklit görüntüleme, ATTR kardiyak amiloidozun non-invaziv tanısındaki en kritik basamak olarak ön plana çıkmaktadır. Bu derlemede kardiyak amiloidoz hakkında temel bilgiler, radyonüklit görüntüleme prensipleri, farklı klinik senaryolarda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nazım Coşkun, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: nazimcoskun@aybu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1458-9392



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

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

radyonüklit görüntülemenin rolü ve bu alanda süregelen araştırma konuları ele alınmaktadır.

Kardiyak Amiloidoz

Patofizyoloji

Amiloid fibrillerinin bilinen 100'den fazla alt tipi bulunmaktadır. Ancak kardiyak amiloidoz olgularının %99'unun etiolojisinde iki alt tip yer alır. Bunlar transtiretin (ATTR) amiloid ve hafif zincir (AL) amiloid fibrilleridir (3). AL fibrilleri kemik iliği plazma hücrelerinde üretilen monoklonal immünooglobulin proteinlerinden köken alır. ATTR fibrilleri ise karaciğerde üretilen transtiretin proteini kökenlidir. ATTR ilişkili kardiyak amiloidoz da kendi içinde genetik tip (ATTRm) ve Wild-tip (ATTRwt) olmak üzere ikiye ayrılır (2).

Miyokardiyal amiloid birikimi farklı yollarla kardiyak patolojilere neden olabilir. İnterstisyel infiltrasyon, ventriküler duvar kalınlığının ve rijiditesinin artmasına ve ventriküler diyastolik disfonksiyona yol açar. AL amiloidozda amiloid fibrilleri arteriyollerde birikerek anjina veya nadiren miyokart enfarktüsüne yol açabilir. Atriyumda amiloid infiltrasyonu, atriyal interstisyel değişikliklere yol açarak atriyal fibrilasyon için zemin oluşturur. Atriyal fibrilasyon gelişirse bile atriyal tromboz ve tromboemboli riskinde artış görülür. Hafif zincirler ayrıca reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla miyokart dokusunda indirekt hücre arası oluşturabilir.

Epidemiyoloji

Kardiyak amiloidoz nadir görülen bir kardiyomiyopati türüdür. Kardiyak ATTR amiloidozunun global prevalansı tam olarak bilinmemekte birlikte, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) gelişen yaşlı popülasyonda ve ciddi aort stenozu olan hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. KEFKY tanılı 60 yaş üzeri 120 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye başvuran ve amiloidoz taraması yapılan hastalarda ATTRwt prevalansı %13 olarak bildirilmiştir (4). Aort stenozu nedeniyle kapak replasmanı yapılan 151 hastalık bir seride ise kardiyak ATTRwt amiloidoz sıklığı %16 olarak bulunmuştur (5). Kalıtsal transtiretin amiloidoz ile ilişkilendirilen 120'den fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu varyantlardan bir kısmı belirli coğrafi bölgelerde veya etnik gruplarda daha yaygındır. En yaygın mutasyonlardan bazıları Val122Ile, Val30Met, Thr60Ala, Glu89Gln, Leu111Met, Ile68Leu ve Ser77Tyr'dir (6,7). AL amiloidoz, plazma hücre diskrazileri ile ilişkili, nispeten daha nadir bir hastalıktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 100,000'de 1 düzeyindedir (8).

Klinik

Amiloidoz multisistemik bir hastalıktır ve klinik seyri etkilenen organlara ve amiloid prekürsör tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. AL amiloidoz bir onkolojik acildir ve tedavi edilmediği takdirde ortanca sağkalım 6 aydan kısadır. ATTR kardiyak amiloidozda ise tedavisiz kalan kalp yetmezliği olgularının sağkalımı yaklaşık 3 yıldır. Sistemik amiloidozda genel olarak yorgunluk ve kilo kaybı gibi non-spesifik semptomlar görülebilir (9). Kardiyak tutulum sistemik amiloidozdaki uzun dönem sonuçların en önemli belirleyicisidir ve olguların yaklaşık %50'sinde görülür (10). Amiloid fibrillerin miyokart dokusunda infiltrasyonu diyastolik disfonksiyon ve restriktif kardiyomiyopatiye neden olur (11). Sağ ventrikülün infiltrasyonu sonucu sağ ventrikül duvar kalınlaşması ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Amiloid fibrillerin atriyum duvarlarına infiltre olmasıyla biatriyal dilatasyon ve atriyal fibrilasyon gelişebilir ve bu da tromboemboli gelişme riskini artırır (12). Ayrıca, ileti sisteminin hasarı atrioventriküler iletim bloklarına yol açabilir ve ventriküler aritmiler sonucu ani kardiyak ölüm gelişebilir.

AL ve ATTR amiloidoz olgularında sıklıkla görülen klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmektedir. Kardiyak ATTRwt amiloidozda konjestif kalp yetmezliği ve aritmi gelişimi daha ön plandadır. Kalıtsal ATTR amiloidozda ise nöropati ağırlıklı veya kardiyak ağırlıklı bir klinik seyir gelişebilir (13). ATTR amiloidoz tanısı alan her olguda mutlaka genetik analiz ile ATTRwt ve ATTRm ayırıcı tanısı yapılmalıdır. ATTRm saptanması halinde hastanın birinci derece akrabalarına genetik danışmanlık verilmesi

Tablo 1. AL ve ATTR amiloidoz olgularında sıklıkla görülen klinik bulgular

Bulgu	AL	ATTR
Kardiyomiyopati	+	+
GİS tutulumu	+	+
Periferik nöropati	+	+
Ortostatik hipotansiyon	+	+
Makroglossi	+	
Periorbital purpura	+	
Faktör X yetmezliği	+	
Biceps tendon ruptürü		+
Spinal stenoz		+

GİS: Gastrointestinal sistem, AL: Hafif zincir, ATTR: Transtiretin

gerekir. ATTR amiloidozun başlıca ekstrakardiyak belirtileri arasında karpal tünel sendromu, tendon ruptürü ve vertebral stenoz bulunur (14). Hastaların %15-20'sinde karaciğer tutulumu ve nöropati görülebilir (15).

AL amiloidozda en sık bulgu böbrek tutulumuna bağlı gelişen nefrotik sendromdur. İkinci sıklıkla kardiyak infiltrasyon görülür (16). Küçük damarların ve yumuşak dokuların infiltrasyonu sonucu periorbital purpura, nöronal infiltrasyon sonucu ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal sistem infiltrasyon sonucu makroglossi, ishal, malabsorpsiyon, kabızlık ve motilite bozukluğu gelişebilir (17). Sadece klinik özelliklere dayanarak AL ve ATTR amiloidozun ayırıcı tanısı çoğu zaman mümkün değildir.

Tanı

Kardiyak amiloidoz, hastalar arasında klinik seyrin farklılık göstermesi, düşük hastalık farkındalığı ve yakın geçmişte endomiyokardiyal biyopsinin tanısız bir gereklilik olması gibi faktörler nedeniyle sıklıkla tanısı geciken veya atlanan bir hastalık olmuştur. Hipertansiyon, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi durumlarda da benzer bulguların gelişebilmesi, kardiyak amiloidoz tanısını zorlaştıran bir faktördür (12).

Elektrokardiyogram (EKG) şüpheli olgularda ilk başvurulacak yöntemlerden biri olmakla birlikte kardiyak amiloidoz tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Tipik EKG bulguları düşük voltajlı QRS kompleksleri veya psödoinfarkt paternidir. Ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi gösterilen bir hastada düşük voltajlı QRS kompleksleri görülmesi ayırt edici bir faktör olabilir. Ancak tipik EKG bulgularının görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez (18).

Kardiyak amiloidoz olgularında N-terminal pro beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ve troponin yüksekliği görülebilir (14). Serum ve idrar immünofiksionunda monoklonal gamopatilerin, yüksek serum serbest hafif zincirleri varlığının, anormal serbest kappa/lambda hafif zincir oranının kombinasyonu, AL amiloidozunun tespiti için %95'in üzerinde duyarlılığa sahip bulunmuştur (19).

Transtorasik ekokardiyografi, kardiyak amiloidoz şüphesiyle taranan hastaların değerlendirilmesindeki birincil görüntüleme yöntemidir. Ventriküler volüm değişiklikleri ve duvar kalınlaşması gibi kardiyak değişiklikler ekokardiyografi ile görüntülenebilir. Miyokardiyal deformasyonun bir göstergesi olan global longitudinal strain (GLS) bulgusu orta-bazal kesimlerinde azalan ancak apikal kesimlerinde korunan kalp

kasılmasını ifade eder ve kardiyak amiloidoz tanısı için önemli bir bulgudur (20). Son yıllarda multiparametrik ekokardiyografi skorları kullanılarak tanısız doğruluğun artırılabilirliği gösterilmiştir (21). Bununla birlikte, salt ekokardiyografi bulguları ile sol ventrikül duvar kalınlaşmasının amiloid ve amiloid dışı nedenleri veya kardiyak amiloidozun AL ve ATTR alt tipleri arasında ayırıcı tanı yapılamaz.

Kontrastlı kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme kardiyak amiloidoz tanısında %100 duyarlılık ve %80 özgüllük değerleri sunan önemli bir tanı yöntemidir. Yüksek yumuşak doku hassasiyeti ile miyokart özellikleri görüntülenebilir ve ekstraselüler hacim ölçümü ile infiltratif süreçler değerlendirilebilir. Ancak KMR bulguları da kardiyak amiloidoz için spesifik değildir. Erişim güçlüğü, olası kardiyak cihaz varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğu veya kooperasyon eksikliği gibi durumlar da KMR kullanımını sınırlamaktadır (22).

Endomiyokardiyal biyopsi kardiyak amiloidoz tanısı için altın standart olarak kabul edilir ancak oldukça invaziv bir yöntemdir ve yüksek morbidite riski taşır. Ayrıca, erken evre kardiyak amiloidoz hastalarında olası örneklem hatası nedeniyle kör endomiyokardiyal biyopsinin tanısız doğruluğu düşük olabilmektedir. Bu sınırlılıklar kardiyak amiloidozun tanısına yönelik non-invaziv tanı yöntemlerinin önemini artırmaktadır (23).

Radyonüklit Görüntüleme

Kemik sintigrafisi ajanları kullanılarak yapılan radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kritik öneme sahip, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak tutulum gösterebileceği 1980'lerden beri bilinen bir durumdur. Ancak kardiyak amiloidoz tanısına yönelik kullanımları 2000'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Gillmore ve ark.'nın (24) 2016 yılında toplam 1217 hastayı değerlendirerek geliştirdiği bir tanı algoritmasında, hematolojik testler ile AL amiloidozun dışlanması ve kemik ajanları ile artmış miyokardiyal tutulumun görülmesi halinde, %99 duyarlılık ve %100 pozitif prediktif değer ile ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koyulabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu ATTR kardiyak amiloidozun non-invaziv tanısında önemli bir dönüm noktası oluşturarak bu alandaki literatürün hızla gelişmesine önayak olmuştur.

Günümüzde ATTR kardiyak amiloidoz tanısı için kullanımı önerilen üç kemik sintigrafisi ajanı bulunmaktadır. Bunlar ülkemizde ve ABD'de yaygın olarak kullanılan Tc-99m pirofosfat (PYP) ile Avrupa'da yaygın

olarak kullanılan Tc-99m hidroksimetilen difosfonat (HMDP) ve Tc-99m 3,3-difosfona-1,2-propanodikarboksilat (DPD) molekülleridir. Bu üç ajan tanınal açıdan birbirinin analoğu kabul edilmektedir (25). Ülkemizdeki en yaygın kemik sintigrafisi ajanı olan Tc-99m metilen difosfonat (MDP) molekülünün kardiyak amiloidoz tanısındaki duyarlılığı düşüktür ve bu amaçla kullanılmaması gerekir.

Sintigrafik görüntülerin yorumlanmasındaki temel prensip, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) (veya tercihen SPECT/BT) kesitlerinde miyokardiyal alandaki tutulumun görsel olarak değerlendirilmesidir. SPECT çalışmasından elde edilen kesitsel görüntüler miyokardiyal aktivite ile kan havuzu aktivitesinin ayırımına imkan verir ve planar görüntülemeye kıyasla şüpheli sonuç oranını belirgin şekilde azaltır (26). Görsel değerlendirmenin standardizasyonu için Perugini ve ark. (27) tarafından önerilen evreleme sistemi referans olarak kabul edilmektedir. Buna göre, miyokardiyal alanda aktivite tutulumu görülmemesi Grade 0, kemik aktivitesinden düşük tutulum görülmesi Grade 1, kemik aktivitesine eşit tutulum görülmesi Grade 2, kemik aktivitesinden yüksek tutulum görülmesi ise Grade 3 olarak sınıflandırılır. Tipik olarak Grade 2 veya 3 düzeyinde tutulum varlığı kardiyak amiloidoz açısından pozitif olarak kabul edilir. Sintigrafik görüntüleme protokolü ve yorumlama kriterlerine ilişkin detaylar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin güncellenen Kardiyak Transtiretin Tıp Amiloidoz Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu'nda ele alınmaktadır.

AL Amiloidozun Dışlanması

Güncel tanı algoritmalarına göre, sintigrafide Grade 2-3 tutulum görülmesi, yalnızca AL amiloidozun dışlanabileceği durumlarda ATTR amiloidoz için tanı koydurucu olmaktadır. AL amiloidozda da kemik sintigrafisi ajanlarının farklı düzeylerde miyokardiyal tutulumu görülebilir. Bu nedenle ATTR kardiyak amiloidoz şüphesi ile radyonüklit görüntülemeye yönlendirilen tüm hastalarda sintigrafi sonucundan bağımsız olarak AL amiloidozun dışlanması gerekir. Serum protein immüfiksasyonu, idrar protein immüfiksasyonu ve serumda serbest kappalambda hafif zincir oranları bir arada değerlendirildiğinde %99 özgüllük ile AL amiloidoz tanısı dışlanabilir. Ülkemizdeki yaygın uygulama sintigrafi ve hemotolojik testlerin eş zamanlı olarak istenmesi ve sonuçların bir arada değerlendirilmesidir. Radyonüklit görüntüleme öncesinde AL amiloidoz tanısı doğrulanmış olgularda radyonüklit görüntüleme endikasyonu

bulunmaz. Bu hastalar hızlıca bir hematoloji uzmanına yönlendirilmeli ve biyopsi ile tanı doğrulanarak kemoterapi rejimine başlanmalıdır.

Radyonüklit Görüntüleme için Uygun Hasta Seçimi

KEFKY nedeniyle takip edilen ve sol ventrikülde 12 mm'nin üstünde duvar kalınlık artışı görülen 60 yaş üstü hastaların kardiyak amiloidoz açısından taranması önerilir (11). Özellikle bilateral karpal tünel sendromu, açıklanamayan nöropati veya kalp yetmezliği görülen yaşlı erkeklerde ve miyokardiyal infiltrasyon şüphesi uyandıran ekokardiyografi bulguları görülen durumlarda kardiyak amiloidoz şüphesi belirginleşmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu'na göre, sol ventrikül duvar kalınlığı 12 mm veya üzerinde olan hastalarda; 65 yaş üzerinde görülen kalp yetmezliği, 65 yaş üzerinde görülen aort stenozu, hipertansiyon zemininde yeni gelişen hipotansiyon/normotansiyon varlığı, nöral tutulum, otonomik disfonksiyon, periferik polinöropati, proteinüri, karpal tünel sendromu, biceps tendon ruptürü, ekokardiyografide GLS patterni, EKG'de QRS voltaj düşüklüğü, psödoenfarkt paterni, AV iletim bozuklukları ve aile öyküsü gibi özelliklerden en az birinin olması halinde radyonüklit görüntüleme yapılması önerilir. Bu bulgular ATTR kardiyak amiloidoz açısından

Tablo 2. Kardiyak amiloidoz şüphesi oluşturan "kırmızı bayrak" bulguları

Kardiyak bulgular	Ekstrakardiyak bulgular
<p>Klinik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk • Kalp yetmezliği semptomları • Ailede kalp yetmezliği öyküsü <p>EKG</p> <ul style="list-style-type: none"> • İleti sistemi bozuklukları • Atrial fibrilasyon • Psödoenfarkt paterni • Duvar kalınlaşması ile uyumsuz QRS voltaj değişiklikleri <p>Görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol ventrikül duvar kalınlaşması • Grade 2 veya üzeri diyastolik disfonksiyon • Kardiyak MR görüntüleme diffüz subendokardiyal veya transmural geç gadolinium tutulumu ve ekstraselüler hacim artışı <p>Lab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistan hafif troponin yüksekliği • BNP ve NT-proBNP yüksekliği 	<p>Kas-iskelet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilateral karpal tünel sendromu • Lomber/servikal spinal stenoz • Spontan biceps tendon ruptürü • Kalça veya diz artroplastisi <p>Nörolojik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periferik nöropati • Ailede nöropati öyküsü • Otonomik disfonksiyon • Vazodilatör antihipertansif ilaç intoleransı • Ortostatik hipotansiyon • Gastroparezi • Üriner inkontinans • Eretil disfonksiyon <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotik sendrom
EKG: Elektrokardiyogram, BNP: Beyin natriüretik peptid, MR: Manyetik rezonans	

yüksek şüphe oluşturan kırmızı bayrak bulguları olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2) (28).

Radyonüklit görüntüleme ATTR kardiyak amiloidozun tanı algoritmalarında önemli bir dönüşüme yol açmış olsa da bu alanda halen bazı belirsizlikler mevcuttur. Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak tutulum mekanizmaları, farklı radyofarmasötiklerin kinetiğindeki farklılıklar, çekim protokollerinin standardizasyonu, ekstrakardiyak tutulumların önemi, sintigrafi pozitifliğinin prognostik değeri, yanıt değerlendirme ve takipte sintigrafinin rolü ve ideal kantifikasyon yöntemleri güncel literatürdeki başlıca araştırma konularıdır.

Kemik Ajanlarının Miyokardiyal Tutulum Mekanizmaları

Kemik sintigrafisi ajanlarının kardiyak amiloidozdaki tutulum mekanizması ve neden ATTR amiloidozdaki tutulum sıklığının AL amiloidoza göre daha yüksek olduğu net olarak bilinmemektedir. Bu farkın ATTR amiloidozda daha fazla mikrokalsifikasyon görülmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (29,30). Ancak histolojik olarak ATTR kardiyak amiloidoz hastalarının sadece belli bir kısmında kemik yapılaraya kıyasla daha yüksek mikrokalsifikasyon olduğu, buna rağmen kemik ajanlarının miyokardiyal alanda daha yüksek tutulum gösterdiği bulunmuştur. Araştırmacılar mikrokalsifikasyon varlığının zorunlu olarak kardiyak amiloid infiltrasyonu ile ilişkilendirilemediğini belirtmişlerdir (29). Bir diğer hipotez miyokardiyal tutulumun amiloid fibrillerindeki C-terminal parçaları ile ilişkili olabileceğidir. Tip A fibrillerde yüksek tutulum görülürken tip B fibrillerde tutulumun düşük olabileceğine dair bulgular mevcuttur (31).

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan PYP molekülü, HMDP ve DPD'ye kıyasla miyokardiyal ATTR birikim alanlarında daha yüksek oranda tutulur ve ekstrakardiyak tutulum oranları nispeten düşüktür. Öte yandan, HMDP ve DPD'nin kas-iskelet sisteminde, akciğerlerde ve yumuşak dokularda da artmış tutulumu görülebilmektedir (32).

Kardiyak amiloidoz nedeniyle araştırılan olgularda farklı kemik ajanlarının tanısal performansını karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada wild-tip ATTR kardiyak amiloidoz hastalarında HMDP ve DPD görüntüleri karşılaştırılmıştır (33). Olguların %33'ünde HMDP ve DPD ile belirlenen görsel Grade'in farklılık gösterdiği ve farklılık izlenen tüm olgularda HMDP ile belirlenen Grade'in DPD'ye kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sintigrafi Pozitifliğinin Prognostik Önemi

Kemik ajanları ile yapılan kardiyak sintigrafinin prognostik önemine dair kanıt düzeyi sınırlıdır. DPD ile sintigrafik görüntüleme yapılan 63 hastalık bir seride Grade 2 veya 3 miyokart tutulumunun, Grade 1 tutulumuna kıyasla daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Ancak sintigrafi bulgularının biyolojik hasar ile ilişkisi ve kardiyak tutulum mekanizmaları net değildir ve bu nedenle sintigrafinin prognostik öngörü değeri belirsizliğini korumaktadır (35). Toplam 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sağ ventrikülde artmış tutulum görülmesinin tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). İlgili yazıda araştırmacılar her iki ventrikülde amiloid infiltrasyonu görülmesinin ileri evre hastalığa işaret ediyor olabileceğini ve farklı çalışmalar ile doğrulanması halinde sağ ventrikül tutulumunun genel sağkalım ile ilişkili bir parametre olabileceğini vurgulamaktadır.

Gen Mutasyonu Olan Asemptomatik Hastalarda Sintigrafinin Yeri

ATTR gen mutasyonu olduğu bilinen ancak kardiyak amiloidoz şüphesi oluşturacak ekokardiyografi veya KMR bulguları izlenmeyen asemptomatik bireylerde bir tarama yöntemi olarak radyonüklit görüntülemenin kullanımına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda Grade 1 tutulumun erken evre kardiyak infiltrasyona işaret edebileceği gösterilmiştir (37).

Klinik Şüphe Bulunmayan Hastalarda Sintigrafi Pozitifliğinin Anlamı

Sintigrafide kardiyak tutulumu olan ancak semptomatik olmayan ve amiloidozu düşündüren bir klinik bağlam da bulunmayan durumlarda sintigrafi pozitifliğinin belirgin bir klinik önemi olmadığı kabul edilir. Kardiyak amiloidoz tanı algoritmaları sadece fenotipik hastalığın tanısına yönelik geliştirilmiştir ve tanı sürecinin başlatılması için klinik şüphe oluşması elzemdir. Kemik sintigrafisi ajanlarının hipertrofik kardiyomyopati ve hidrokliklorokin kullanımı gibi amiloid dışı nedenlerle de miyokart dokusunda artmış tutulum gösterebileceği veya basit amiloid birikimlerinin patolojik amiloid kardiyomyopatiden farklı bir bağlamı olabileceği düşünülmektedir (38,39).

Sintigrafisi Negatif Olan Yüksek Şüpheli Hastalara Yaklaşım

Klinik ve ekokardiyografik özellikleri ATTR kardiyak amiloidoz açısından yüksek şüphe oluşturan ancak kardiyak sintigrafide miyokardiyal tutulum görülmeyen

(veya Grade 1 tutulum görülen) olgularda ATTR amiloidoz tanısı hemen dışlanmamalıdır. Bu durumun olası sebepleri arasında AL amiloidoz veya ApoA1 ve ApoAIV amiloidoz gibi nadir amiloidoz alt tipleri veya belirli ATTRm mutasyonları sayılabilir. Örneğin, Phe64Leu mutasyonu bulunan hastaların %89'unda kardiyak sintigrafi sonucunun negatif olduğu, Val30Met mutasyonu olanlarda da tutulumun düşük olabileceği bilinmektedir (40). Ser77Tyr mutasyonu bulunan olgularda da, tipik ekokardiyografik ve kardiyak MR bulguları olmasına rağmen sintigrafik tutulum düşük olabilir (41). Bu olgularda kardiyak tutulum genellikle interventriküler septumun bazalinde başlar ve apikal yönde yayılır. Bu durumlarda SPECT/BT kullanımı fokal/bölgesel tutulumların tespitine imkan verir.

Tedavi Yanıtı Değerlendirme ve Hasta Takibinde Sintigrafinin Yeri

ATTR kardiyak amiloidozda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için benimsenecek klinik yaklaşım bir uzman uzlaşısı raporunda ele alınmıştır (42). Buna göre, ATTR kardiyak amiloidozda hastalık progresyonu klinik özelliklerin, laboratuvar parametrelerinin veya EKG/görüntüleme bulgularının en az birinde ilerleme olması olarak tanımlanmıştır. Günümüzde tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde radyonüklit görüntülemenin kullanımı için yeterli kanıt bulunmamaktadır (43). İlgili uzlaşısı raporunda da yanıt değerlendirmeye yönelik radyonüklit görüntülemenin önerilebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (42). Bazı çalışmalarda radyonüklit görüntü kantifikasyonunun yanıt değerlendirme için yetersiz olduğu vurgulanmakla birlikte, bu bulgular planar görüntülerden elde edilen semi-kantitatif ölçümlere dayandırılmıştır (44). Öte yandan SPECT/BT kantifikasyonu ile elde edilen parametreler hastalık takibi için umut vaat etmektedir (43). Bölgesel maksimum standart tutulum değeri (*maximum standard uptake value* - SUV_{maks}) değeri ve kardiyak amiloid yükü gibi parametrelerin yanıt değerlendirmede önemli rolleri olabileceği düşünülmekte ancak rutin kullanımlarının önerilmesi için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (45).

SPECT Kantifikasyon Yöntemleri

SPECT veya SPECT/BT görüntülemenin önemli avantajlarından biri radyofarmasötik tutulumunun mutlak kantifikasyonuna imkan vermesidir. Kantitatif SPECT; erken tanı, uygun risk sınıflandırması, yüksek maliyetli tedaviler için uygun hasta seçimi ve tedavi yanıtının izlenmesi gibi potansiyel avantajlara sahiptir (46).

SPECT/BT ile mutlak kantifikasyon yapılabilmesi için BT tabanlı atenüasyon düzeltmesi, saçılım düzeltmesi, çözünürlük iyileştirme ve tarayıcı kalibrasyonu gereklidir. Homojen aktivite ile doldurulmuş, hacmi ve aktivite konsantrasyonu bilinen silindirik bir fantom yardımıyla sayım miktarının aktivite yoğunluğuna dönüştürülmesi için kullanılacak kalibrasyon faktörü hesaplanabilir. Hibrit SPECT/BT çalışmalarındaki düşük dozlu BT komponenti sadece atenüasyon düzeltmesi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda düşük tutulum görülen olgularda aktivite tutulumunun doğru lokalizasyonu ve segmentasyonu için kılavuz görevi görür. Ayrıca BT komponenti otomatik veya yarı otomatik segmentasyon araçları ile ventriküler ilgi alanının belirlenmesini kolaylaştırır ve bu da manuel segmentasyona kıyasla daha tekrarlanabilir bir yaklaşım sunar.

Güncel literatürde SPECT/BT çalışmasından elde edilen SUV_{maks} , SUV_{ort} ve SUV_{pik} gibi standart parametrelerin yanı sıra yüzde enjeksiyon dozu (%ED) ve kardiyak amiloid aktivitesi (KAA) gibi ölçümlerin rolü araştırılmaktadır. %ED, sol ventriküle çizilen ilgi alanı içindeki ortalama aktivite konsantrasyonu ve enjekte edilen aktivite dozunun çarpımı olarak tanımlanır. KAA ise, florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülerindeki total lezyon glikolizi ölçümüne benzer mantıkla, sol ventrikül ilgi alanındaki ortalama SUV değeri ve ilgi alanı hacminin çarpımı ile hesaplanır. KAA ve %ED gibi parametreler ile miyokardiyal tutulumun hem miktarı hem de hacmi hesaba katılabilir. Dolayısıyla miyokardiyal amiloid yükünü salt SUV tabanlı ölçümlere kıyasla daha doğru temsil edebileceği düşünülmektedir. Bu parametreler ile KMR görüntülemeyen elde edilen ekstrasellüler hacim arasında güçlü korelasyon bulunmuştur (45).

Diğer Radyofarmasötikler

Kemik sintigrafisi ajanlarının yanı sıra alternatif SPECT ve PET radyofarmasötiklerinin kardiyak amiloidoz görüntüleme rolü araştırılmaktadır (Tablo 3). Alzheimer hastalığındaki beta amiloid plakların görüntülenmesi için geliştirilen C-11 Pittsburgh bileşiği, F-18 florbetapir ve F-18 florbetaben gibi bazı radyofarmasötikler kardiyak amiloid fibrillerinde de artmış tutulum gösterebilmektedir. Tc-99m işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile karşılaştırıldığında bu bileşiklerin AL amiloidoz olgularında ATTR amiloidozla kıyasla daha yüksek miyokardiyal tutulumu gösterdiği bulunmuştur. Kemik ajanlarından farklı olarak bu bileşikler spesifik olarak amiloid fibrillerini hedefler (12).

Tablo 3. Kardiyak amiloidoz görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötikler

SPECT	PET
Tc-99m PYP	F-18 Florbetapir
Tc-99m DPD	F-18 Florbetaben
Tc-99m HMDP	C-11 Pittsburgh
I-123 MIBG	F-18 Flumetamol
I-123 SAP	F-18 Sodyum Florid
Tc-99m Aprotinin	Ga-68 FAPI

PYP: Pirofosfat, DPD: Difosfono-propanodikarboksilik-asit, HMDP: Hidroksimetilen-difosfonat, MIBG: Meta-iyodo-benzil-guanidin, SAP: Serum amiloid P komponenti, FAPI: Fibroblast aktivite edici protein inhibitörü

PET'in yüksek uzaysal çözünürlüğü ve kantifikasyon kolaylığı da önemli avantajlardır. Toplam 6 çalışma ve 98 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde amiloid hedefli PET ajanlarının kardiyak amiloidoz tanısında yönelik duyarlılıkları %95, özgüllükleri %98 olarak bildirilmiştir (47). Ancak PET radyofarmasötiklerinin kardiyak amiloidoz tanısındaki rolü halen araştırma aşamasındadır ve günümüzde rutin pratikteki kullanımları sınırlıdır. Genovesi ve ark. (48) tarafından yapılan bir çalışmada, F-18 florbetaben PET/BT'de geç kardiyak tutulum görülmesinin ATTR ve AL amiloidozun ayırıcı tanısında rolü olabileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Kemik sintigrafisi ajanları ile radyonüklit görüntüleme kardiyak amiloidozun yönetiminde önemli bir dönüşüme yol açmıştır. Sintigrafik görüntüleme ATTR kardiyak amiloidozun tanı algoritmasındaki önemli bir basamağı oluşturur ve tedavi kararı için kritik bir yönlendiricidir. Tc-99m PYP, HMDP veya DPD'nin Grade 2 veya 3 düzeyinde miyokardiyal tutulumu, plazma hücre diskrazisinin dışlanması şartıyla, %100 özgüllükle ATTR kardiyak amiloidoz tanısı koydurabilir. Önümüzdeki yıllarda, radyonüklit görüntülemenin, özellikle SPECT kantifikasyonu ve hasta takibi alanındaki ilerlemelerle birlikte, hastaların yönetimindeki etkisinin daha da belirgin hale gelmesi muhtemeldir.

Kaynaklar

- Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019;12:e005407.

- Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur J Intern Med* 2020;82:7-15.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215-219.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-2594.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-2887.
- Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid* 2015;22:123-131.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:63-76.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-2654.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2022;97:818-829.
- Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM* 1998;91:141-157.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020;27:659-673.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2020;13:1368-1383.
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-1300.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-2123.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e7-e22.

16. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-2371.
17. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323-1341.
18. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:552-562.
19. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clin Chem* 2009;55:499-504.
20. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-1448.
21. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
22. Wang TKM, Abou Hassan OK, Jaber W, Xu B. Multi-modality imaging of cardiac amyloidosis: Contemporary update. *World J Radiol* 2020;12:87-100.
23. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid* 2022;29:8-13.
24. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-2412.
25. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non-cardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1638-1641.
26. Coskun N, Kartal MO, Erdogan AS, Tufekcioglu O, Ozdemir E. Tc-99m pyrophosphate scintigraphy for cardiac amyloidosis: concordance between planar and SPECT/CT imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:2081-2088.
27. 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.
28. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076-1126.
29. Thelander U, Westermark GT, Antoni G, et al. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Int J Cardiol* 2022;352:84-91.
30. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:413-417.
31. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci* 2016;121:17-24.
32. Hutt DF, Gilbertson J, Quigley AM, Wechalekar AD. (99m)Tc-DPD scintigraphy as a novel imaging modality for identification of skeletal muscle amyloid deposition in light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:134-135.
33. Porcari A, Hutt DF, Grigore SF, et al. Comparison of different technetium-99m-labelled bone tracers for imaging cardiac amyloidosis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;30:e4-e6.
34. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of 99mTc-DPD Scintigraphy in Diagnosis and Prognosis of Hereditary Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:659-670.
35. Scully PR, Morris E, Patel KP, et al. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis: A Novel Imaging Biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1353-1363.
36. Porcari A, Pagura L, Canepa M, et al. 351 Prevalence and prognostic significance of RV uptake (biventricular uptake) at planar scintigraphy in patients with ATTR cardiac amyloidosis. *European Heart Journal Supplements* 2021;23.
37. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Multi-Imaging Characterization of Cardiac Phenotype in Different Types of Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:464-477.
38. Chang ICY, Bois JP, Bois MC, Maleszewski JJ, Johnson GB, Grogan M. Hydroxychloroquine-Mediated Cardiotoxicity With a False-Positive 99mTechnetium-Labeled Pyrophosphate Scan for Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007059.
39. Schafer EB, Tushak Z, Trankle CR, Rao K, Cartagena LC, Shah KB. False-Positive 99mTechnetium-Pyrophosphate Scintigraphy in Two Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007558.
40. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1314-1321.
41. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-477.
42. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895-905.
43. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:189-199.
44. Castaño A, DeLuca A, Weinberg R, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (99mTc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1355-1363.

45. Dorbala S, Park M-A, Cuddy S, et al. Absolute Quantitation of Cardiac ^{99m}Tc-Pyrophosphate Using Cadmium-Zinc-Telluride-Based SPECT/CT. *J Nucl Med* 2021;62:716-722.
46. Gerber J, Miller EJ. Optimal interpretation of Tc99m PYP in 2020: Avoiding the million-dollar mistake. *J Nucl Cardiol* 2021;28:503-506.
47. Kim YJ, Ha S, Kim Y-i. Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2020;27:123-132.
48. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, et al. [¹⁸F]-Florbetaben PET/CT for Differential Diagnosis Among Cardiac Immunoglobulin Light Chain, Transthyretin Amyloidosis, and Mimicking Conditions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:246-255.



İnfektif Endokarditte Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme

Radionuclide Cardiac Imaging in Infective Endocarditis

✉ Nazım Coşkun^{1,2}, ✉ Elif Özdemir^{1,2}, ✉ Fevziye Canbaz Tosun³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

İnfektif endokardit (İE), kalbin endotel yüzeyinde, doğal veya protez kalp kapaklarında ve implante edilebilir kardiyak cihaz yüzeylerinde gelişebilen bir enfeksiyon tablosudur. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Avrupa Kardiyoloji Derneği uygulama kılavuzu ve Duke-Uluslararası Kardiyovasküler Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Duke-ISCVID) tanı kriterleri ile İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü belirginleşmiştir. Bu derlemede, İE tanısına yönelik başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemleri olan flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ve işaretli lökosit sintigrafisinin temel prensipleri, güncellenen kılavuzlar ışığında klinik pratikteki konumları ve gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfektif endokardit, F-18 FDG PET/BT, işaretli lökosit sintigrafisi

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a microbial infection that can develop on the endocardial surface, native or prosthetic heart valves and implantable cardiac devices. The role of radionuclide imaging modalities in the management of IE has become prominent with the recently updated suggestions in the European Society of Cardiology guideline and Duke-International Society of Cardiovascular Infectious Diseases (Duke-ISCVID) diagnostic criteria. In this review, the basic principles of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and labeled leukocyte scintigraphy, which are the main radionuclide imaging methods for the diagnosis of IE are examined along with their role in clinical practice and potential future applications are discussed in light of updated guidelines.

Keywords: Infective endocarditis, F-18 FDG PET/CT, labelled leukocyte scintigraphy

Giriş

İnfektif endokardit (İE), kalbin endotel yüzeyinde, doğal veya protez kalp kapaklarında ve implante edilebilir kardiyak cihaz yüzeylerinde gelişebilen bir enfeksiyon tablosudur. Nadir görülmesine rağmen yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur. İE olguları çoğunlukla bakteriyel kaynaklıdır ve genel popülasyon içindeki prevalansı düşüktür. Ancak geçirilmiş kalp kapak cerrahisi, kardiyak cihaz implantasyonu, kronik hemodiyaliz, intravenöz

ilaç kullanımı, kronik deri enfeksiyonu gibi risk faktörleri hastalığın görülme sıklığını artırabilir. Özellikle son on yılda kardiyak cihazların ve cerrahi biyomalzemelerin kullanımındaki artış nedeniyle, yakın gelecekte İE olgularının ve ilişkili komplikasyonların insidansında bir artış olması beklenmektedir.

İE tanı algoritmalarında hastanın klinik özellikleri, laboratuvar testleri, kan kültürü ve görüntüleme bulguları temel teşkil etmektedir. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Avrupa Kardiyoloji Derneği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nazım Coşkun, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: nazimcoskun@aybu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1458-9392



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

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

(European Society of Cardiology - ESC) uygulama kılavuzu ve Duke-Uluslararası Kardiyovasküler İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Duke-ISCVID) tanı kriterleri ile İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü belirginleşmiştir (1,2).

Bu derlemede, İE tanısına yönelik başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemleri olan flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) ve işaretli lökosit sintigrafisinin (İLS) temel prensipleri, güncellenen kılavuzlar ışığında klinik pratikteki konumları ve gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

İnfektif Endokardit

Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde yıllık İE insidansı 100.000'de 3-10 olgu düzeyindedir (3). Avrupa'daki 156 farklı merkezden hasta verilerinin kaydedildiği EURO-ENDO veritabanına göre son yıllarda hastalığın epidemiyolojisinde yaşlı ve protez kapaklı hastalara doğru bir kayma mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde ise akut romatizmal ateş sonrası doğal kapak endokarditi daha ön plandadır. Ülkemizdeki İE prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, yılda yaklaşık 5000 yeni olgu görüldüğü ve 1250 hastanın İE nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir (4).

Mikrobiyoloji

İE'nin mikrobiyolojik etkeni hastanın yaşına, özgeçmişine, kalp kapak hastalığı varlığına ve enfeksiyonun ortaya çıkış şekline bağlı olarak değişiklik gösterebilir (1,5). En sık görülen etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus faecalis* bulunur. Nispeten daha nadir etkenler arasında HACEK grubu bakteriler, *Candida* türleri ve *Coxiella burnetii* yer alır. Hastalığın mikrobiyolojik profili de yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Son yıllarda stafilokok ve enterokok türlerinin sebep olduğu endokardit olgularının oranı artma eğilimindedir. Öte yandan, olguların %30'a varan kısmında kültür sonucu negatif olabilmektedir (6). Kapak cerrahisi geçiren 327 hastalık bir seride kültür negatif İE'nin postoperatif erken mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Klinik

İE olgularında enfeksiyon tablosunun şiddeti, sebep olan patojenin türüne, konağın immün sistemine, mevcut biyomateryallerin konumuna ve kardiyak cihaz çevresinde oluşan biyofilmin özelliklerine göre değişiklik gösterir (8). İlk başvuru semptomları çoğunlukla ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemeleri, baş ağrısı gibi

hastalığa spesifik olmayan semptomlardır (9). Daha spesifik semptomlar arasında peteşiyal deri lezyonları, Osler nodülleri, retinal Roth lekeleri sayılabilir. Kalpte üfürüm, anemi, lökositoz, splenomegali İE olgularında görülen başlıca klinik bulgulardır. Hastalık seyrinde kalp yetmezliği, septik embolizasyon ve intrakraniyal komplikasyonlar gelişebilir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki güncel gelişmelere rağmen İE mortalitesi yüksek seyretmeye devam etmektedir. Mortalite oranları ilk 30 gün içinde %20 (10), geç dönemde %40-50 düzeyindedir (11). Hastaların kaybedilme nedeni çoğunlukla kapak disfonksiyonu gibi lokal komplikasyonlar veya uzak embolik olaylardır (12). Olguların %25'i tanı anında bir embolik komplikasyon ile başvurabilir (13). Özellikle inme tablosuyla başvuran ve yatışında dirençli ateş izlenen olgularda İE göz önünde bulundurulması gereken bir tanıdır.

Tanı

İE tanısı temel olarak hastanın klinik özelliklerine, laboratuvar testlerine ve görüntüleme bulgularına dayanır. Kan kültürleri, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi biyobelirteçler ile transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve/veya transözefageal ekokardiyografi (TÖE) tanı sürecindeki ilk basamakları oluşturur.

Radyonüklit Dışı Görüntüleme Yöntemleri

İE şüphesi bulunan doğal kapaklı hastalarda TTE veya TÖE yüksek tanısal performans sunar ancak protez kalp kapağı ve kardiyak cihaz varlığında tanısal doğrulukları nispeten düşüktür (14). Ekokardiyografideki tipik İE bulgusu vejetasyon olarak adlandırılır. Fibrin matrisi, plateletler, lökositler ve bakterilerin bir araya gelerek oluşturduğu vejetasyon görünümü, İE patofizyolojisindeki mikroskopik süreçlerin makroskopik bir belirtisidir. Kalp kapaklarına, endotelial dokuya veya protez endovasküler malzemeye bağımlı, ancak kapak hareketlerinden bağımsız olarak hareket eden bir ekojenite alanı olarak görülür.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yüksek yumuşak doku kontrastı ile kapak lezyonlarının ve intrakardiyak komplikasyonların değerlendirilmesinde katkı sağlayabilir. Klinik pratikte daha sıklıkla septik embolik komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle atipik yerleşimli vejetasyon/trombüs tespitinde ve cerrahi planlamada MR görüntüleme katkı sağlayabilir (15). Enfekte kapaklarda anevrizmatik dejenerasyon gibi komplikasyonlar MR görüntüleme ile görüntülenebilir (16). MR görüntüleme ayrıca kardiyak

boyut ve fonksiyon hakkında bilgi sağlar ve perivalvüler enfeksiyon süreçlerini ekokardiyografi ile görülebilir hale gelmeden önce gösterebilir (17).

Tedavi ve Takip

İE tedavisi çoğunlukla uzun süreli intravenöz antibiyoterapi gerektirir. Antibiyotik seçimi izole edilen mikroorganizmanın türüne ve duyarlılığına göre belirlenir. Kalp kapak hasarı, septik emboli veya tedaviye dirençli cihaz enfeksiyonu varlığında girişimsel seçenekler ve cihaz revizyonu gündeme gelir. Tedavi boyunca hastanın kliniği düzenli olarak izlenir ve gereklilik halinde tedavi revize edilir. Kalp kapaklarındaki hasarın değerlendirilmesi ve nöks riskinin azaltılması için tedavi sonrası takip önemlidir. Uzun dönem takip ile hastanın yaşam kalitesini artırılması ve komplikasyon riskinin azaltılması hedeflenir.

Pozitron Emisyon Tomografisi

F-18 FDG PET/BT günümüzde İE tanı ve takibindeki başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme prensibi bakteriyel ve immün hücre metabolizması nedeniyle enflamasyon alanlarında artan glukoz metabolizmasının tespitine dayanır. Miyokard dokusundaki bazal glukoz metabolizmasını baskılamak amacıyla hastaların tetkik öncesinde en az 24 saat süreyle düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli bir diyet uygulamaları ve tetkikten önceki 6-12 saat boyunca aç kalmaları önerilir (18). Fizyolojik miyokard metabolizmasını baskılamak için radyofarmasötik enjeksiyonundan önce heparin uygulaması yapılabilir (19).

F-18 FDG PET/BT görüntülerinin yorumlanmasındaki birincil yöntem FDG tutulum paterninin görsel olarak değerlendirilmesidir. Ek olarak semi-kantitatif standart tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV) ölçümleri ile tanı doğruluğu artırılabilir. F-18 FDG PET/BT görüntüleri yorumlanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, artmış FDG tutulumunun her zaman enfeksiyonu yansıtmadığıdır. Genel bir prensip olarak heterojen ve multifokal tutulum paterni öncelikle enfeksiyon lehine, diffüz ve homojen tutulum ise öncelikle enfeksiyon dışı enflamasyon lehine değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Özellikle kardiyovasküler cerrahi sonrası erken dönemde veya aseptik enflamasyon varlığında enfeksiyon tablosu olmaksızın artmış FDG tutulumu görülebilir ve bu tutulum cerrahi sonrası 12 aya kadar devam edebilir (20,21). Nadir durumlarda cerrahi sonrası 13 yıla kadar süren non-enfeksiyöz tutulumlar bildirilmiştir (22).

İE şüphesiyle F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılan olgulardaki SUV değerleri kullanılan görüntüleme protokolüne, görüntüleme süresine, PET tarayıcı özelliklerine, hasta vücut yapısına, kan şekeri düzeyine ve görüntülenen dokunun anatomisine göre değişiklik gösterebilir (19). Literatürde enfeksiyon ve enflamasyonun ayırıcı tanısı için farklı SUV eşik değerleri ve referans ölçüm yöntemleri önerilmiş olsa da standart olarak kabul edilen bir eşik değeri bulunmamaktadır.

F-18 FDG PET/BT değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli konu hastanın klinik özellikleridir. Klinik ve serolojik açıdan İE olasılığı düşük olan hastalarda yanlış pozitif değerlendirmenin daha olası olduğu dikkate alınmalıdır. Başlıca yanlış pozitiflik nedenleri intraoperatif doku yapıştırıcıların kullanımı, aktif non-infektif trombus, kardiyak malignite, vaskülit ve aterosklerotik plak varlığıdır (23). Yanlış negatiflik nedenlerinden en önemlisi ise süregelen antibiyotik tedavisidir (24,25). Ancak, F-18 FDG PET/BT öncesinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi veya geciktirilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Klinik şüphenin yüksek olduğu ancak PET sonucunun negatif olduğu durumlarda, İLS, enflamasyon ile enfeksiyon ayırımı için yol gösterici olabilir (26). F-18 FDG PET/BT'de yanlış negatifliğin olası diğer nedenleri arasında vejetasyon boyutunun 5 mm'den küçük olması, enflamatuvar aktivite düşüklüğü, yetersiz hasta hazırlığı ve kan şekeri yüksekliği sayılabilir (23).

FDG PET/BT'nin İE tanısındaki tanısal performansı büyük ölçüde altta yatan klinik senaryoya bağlıdır. EURO-ENDO veritabanı kayıtlarına göre F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı protez kapak endokarditinde en belirgin (%66,8), doğal kapaklarda ise düşüktür (%28) (27).

Doğal Kapak Endokarditinde PET/BT

Şüpheli İE nedeniyle F-18 FDG PET BT görüntüleme yapılan doğal kapaklı olgularda metabolik aktivitenin düşük olması ve küçük vejetasyon boyutları nedeniyle tanısal doğruluk düşüktür. Yedi çalışma ve 351 doğal kapak endokarditi olgusunun değerlendirildiği bir meta-analizde FDG PET duyarlılığı %36, özgüllüğü %99 olarak bulunmuş ve doğal kapaklı hastalarda PET'in sadece tamamlayıcı bir tanısal değeri olduğu sonucuna varılmıştır (27). Benzer şekilde, 303 hastanın değerlendirildiği geniş bir seride doğal kapak endokarditi için F-18 FDG PET/BT duyarlılığı %22, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri %66 olarak bildirilmiştir (28). Dolayısıyla F-18 FDG PET/BT doğal kapak endokarditi için diğer görüntüleme

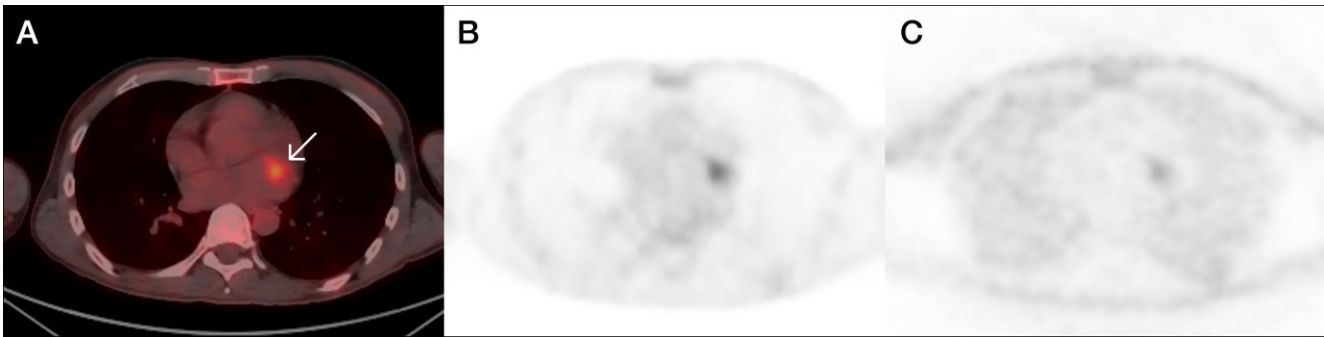
modalitelerinin sonuçsuz kaldığı olgularda tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak konulanmaktadır. Şekil 1'de doğal kapak endokarditi tanısı F-18 FDG PET/BT ile doğrulanan bir örnek olgu gösterilmektedir.

Doğal kapak endokarditinde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı düşük olsa da tüm vücut tarama avantajı ile ekstrakardiyak bulgular değerlendirilebilmektedir. Prospektif çok merkezli TEPVENDO çalışmasında toplam 140 hastada (70 doğal kapak, 70 protez kapak) F-18 FDG PET/BT'nin tedavi kararına etkisi incelenmiş ve doğal kapaklı hastaların %31,4'ünde PET'in tedavi planını değiştirdiği, bu değişimin çoğunlukla ekstrakardiyak tutulumlara bağlı olduğu görülmüştür (29).

Protez Kapak Endokarditinde PET/BT

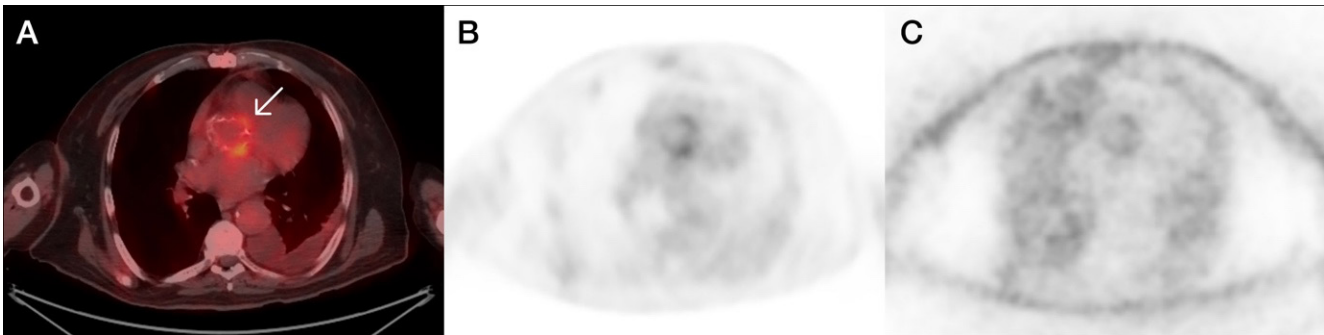
FDG PET/BT'nin tanısal performansı protez kapak endokarditinde doğal kapaklara kıyasla belirgin olarak daha yüksektir. Şekil 2'de protez kapak çevresinde İE ile uyumlu hipermetabolizma izlenen bir örnek

olgu gösterilmektedir. Bu farkın protez kapaklardaki perivalvüler apse oluşumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30). Prospektif TEPVENDO çalışmasında protez kapaklı hastaların %21,4'ünde PET görüntülemenin hasta yönetimini değiştirdiği ve bu değişimin çoğunlukla perivalvüler tutulumlara bağlı olduğu bildirilmiştir (29). Protez kapaklı hastaların dahil edildiği sekiz çalışmayı inceleyen bir derlemeye göre F-18 FDG PET'nin protez kapak endokarditine yönelik duyarlılığı %73-100, özgüllüğü %71-100, pozitif prediktif değeri %67-100 ve negatif prediktif değeri %50-100 düzeyindedir. F-18 FDG PET/BT bulgularının Modifiye Duke kriterlerine dahil edilmesi, duyarlılığı %52-70'ten %91-97'ye yükseltmiştir (31). İE tanılı 173 hastada (109 protez kapak, 64 doğal kapak) F-18 FDG PET/BT'nin prognostik değerini inceleyen bir çalışmada, protez kapaklı hastalarda PET pozitifliğinin kardiyak adverse olay riski ile ilişkili olduğu ancak doğal kapaklı hastalarda anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur (32).



Şekil 1. Doğal mitral kapak lokalizasyonunda infektif endokardit ile uyumlu fokal artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)

FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 2. Protez aort kapağı çevresinde infektif endokardit ile uyumlu multifokal tarzda artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)

FDG: Florodeoksiglukoz

Kardiyak Cihaz İlişkili Endokarditte PET/BT

Kardiyak cihaz ilişkili endokardit olgularında hastalık yükü ilerledikçe cihaz revizyonuna gereksinim duyulabilir ve bu nedenle erken ve doğru tanı önem taşır. F-18 FDG PET/BT bu hasta grubunda kullanılacak birincil görüntüleme yöntemidir (33,34). Kardiyak cihaz varlığında PET'in tanısal performansı genel olarak yüksek olmakla birlikte cihazların türüne, modeline ve enfeksiyonun yaygınlığına göre değişkenlik gösterir.

Ventrikül destek cihazları (*ventricular assist device - VAD*) ileri evre kalp yetmezliği hastalarında ventriküler ejeksiyonu desteklemek amacıyla giderek artan sıklıkla implante edilen cihazlardır. Kardiyak apekse yerleştirilen bir pompa, dolaşımı aort veya pulmoner artere ulaştıracak olan bir kanül ve vücut dışındaki kontrol ünitesine bağlanacak olan driveline bileşenlerinden oluşur. Driveline bileşeni derideki geçiş noktası nedeniyle en sık enfeksiyon kaynağıdır (35). Daha az sıklıkla pompa ve kanül enfeksiyonları gelişebilir (36). Bu olgularda yoğun metal artefaktı ve atenüsyon düzeltmeye bağlı sinyal artımları görülebileceğinden atenüsyon düzelmesi yapılmış ve yapılmamış görüntüler bir arada dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer klinik senaryolara benzer şekilde, komponentlerin çevresinde multifokal tarzda artmış FDG tutulumu görülmesi enfeksiyon varlığını destekleyen bir bulgudur. Şekil 3'te sol ventrikül destek cihazı komponentlerinin çevresinde İE ile uyumlu hipermetabolizma izlenen örnek bir olgu gösterilmektedir. VAD ilişkili İE olgularını derleyen 10 çalışmanın incelendiği 230 hastalık bir meta-analizde, F-18 FDG PET/BT'nin VAD enfeksiyonlarındaki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %91 olarak bildirilmiştir (36).

FDG'nin cihaz çevresindeki kinetiğinin değerlendirilmesi için geç faz görüntüleme, tutulum düzeyinin karaciğer ve kan havuzu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve metal artefaktı azaltma algoritmaları tanısal doğruluğu artırabilir (37). Cihaz implantasyonu sırasındaki cerrahi manipülasyonlar komponentlerin çevresinde homojen artmış tutulumu neden olabileceğinden FDG tutulum paternleri dikkatle değerlendirilmelidir (38).

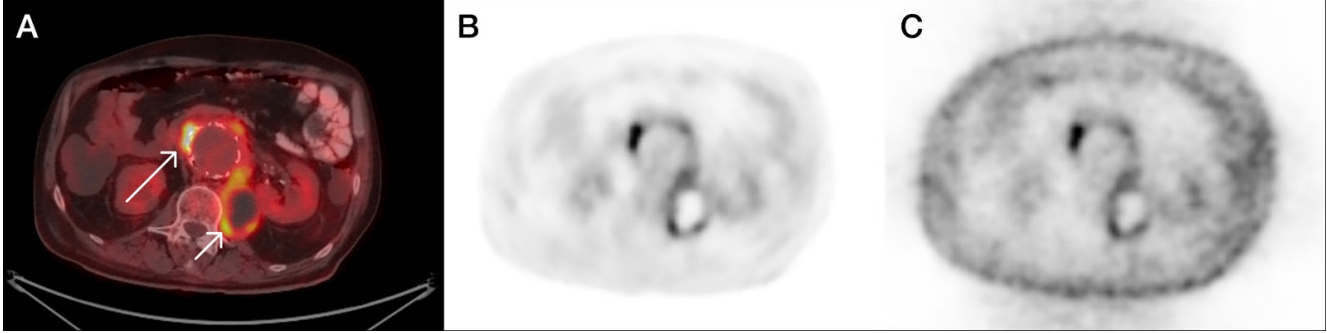
Vasküler Greft İlişkili Enfeksiyonlarda PET/BT

Özellikle aort kökünün anevrizmatik dilatasyonu izlenen hastalarda aort kapağının yanı sıra aort kökünün de replasmanı gündeme gelir. Bentall prosedürü olarak bilinen bu cerrahi yaklaşımdan sonra endokardit şüphesi oluşması halinde aort kökü de olası enfeksiyon odağı açısından değerlendirilmelidir. Bu olgularda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal performansına yönelik veriler sınırlıdır. Toplam 39 hastanın dahil edildiği ve 14 hastada aort kökü enfeksiyonunun doğrulandığı bir seride, heterojen ve multifokal tutulum paterninin enfeksiyon varlığı için bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Periferik vasküler greft implantasyonu yapılan hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal performansı yüksektir (40). Post-operatif 4. haftadan sonra cerrahiye sekonder metabolik aktivitenin normale dönmesi beklenir ve hastalar F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilebilir (41). Özellikle BT ile tanı konulamayan olgularda F-18 FDG PET/BT belirgin tanısal katkı sağlamaktadır (42). Enfekte abdominal aort grefti ve psoas apsesi izlenen bir olguya ait görüntüler Şekil 4'te gösterilmektedir. Benzer şekilde, greftler veya kardiyak cihazlar ile tedavi edilen konjenital kalp hastalarında İE şüphesi ile yapılan F-18 FDG PET/



Şekil 3. Sol ventrikül destek cihazı pompa komponenti çevresinde infektif endokardit ile uyumlu heterojen artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)
FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 4. Abdominal aort grefti çevresinde enfeksiyon (uzun ok) ve sol psoas kas planında apse (kısa ok) ile uyumlu artmış F-18 FDG tutulumları (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)
FDG: Florodeoksiglukoz

BT görüntüleme ek tanısal katkı sunar (43). Toplam 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde vasküler greft enfeksiyonu tanısı için FDG tutulum paterni, göreceli tutulum, SUV_{maks} , hedef-zemin oranı, dual-faz retansiyon indeksi gibi parametrelerin performansı karşılaştırılmış ve diğer parametrelere kıyasla multifokal tutulum paterninin daha ön planda olduğu görülmüştür (41). Aynı meta-analizde, SUV_{maks} için önerilen eşik değerlerinin çalışmalar arasında farklılık gösterdiği ve bu konuda bir fikir birliği olmadığı sonucuna varılmıştır (41).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi

İLS hastanın lökosit hücrelerinin radyoaktif olarak işaretlenmesi ve lökosit migrasyonunun görüntülenmesiyle enfeksiyon odaklarının tespiti prensibine dayanır. Bu amaçla hastadan 40 mL kan alınır ve *in vitro* işaretleme yapılır. Tetkik öncesinde hasta hazırlığı gerekmez. Lökositlerin radyoaktif olarak işaretlenmesi ek kontaminasyon riski taşıyan bir süreçtir ve aseptik koşullarda, A sınıfı laminar hava akımlı kabinlerde yapılmalıdır. Lökositler teknesyum-99m heksametil propilen amin oksim (Tc-99m HMPAO) ile işaretlendikten sonra hastaya tekrar enjekte edilir ve 4-24 saat sonra planar ve kesitsel (SPECT veya SPECT/BT) görüntüleme yapılır. Tablo 1'de F-18 FDG PET/BT ve Tc-99m HMPAO SPECT/BT tetkiklerinin karşılaştırmalı özeti yer verilmiştir.

İLS'de aktivite tutulumu; radyoaktif işaretleme başarısı, süregelen antibiyotik tedavi süresi, enfekte dokuların kemotaktik özellikleri, patojenlerin türü ve miktarı gibi bir dizi faktör tarafından etkilenebilir (44).

Tablo 1. F-18 FDG PET/BT ve Tc-99m HMPAO SPECT/BT tetkiklerinin karşılaştırmalı özeti

	F-18 FDG PET/BT	Tc-99m HMPAO SPECT/BT
Radyasyon dozu (mSv/MBq)	0,095	0,011
Diyet	Gerekli	Gerekli değil
Kontrolsüz diyabet	Sorun	Sorun değil
Duyarlılık	Daha yüksek	Yüksek
Özgüllük	Yüksek	Daha yüksek
Cerrahi sonrası	Yapılabilir	Yapılabilir
Rezolüsyon	4-5 mm	1 cm
Kan ürünleri ile temas	Hayır	Evet
Hazırlık süresi	Uzun	Kısa
Görüntüleme süresi	Kısa	Uzun
Bulunabilirlik	Yüksek	Orta
Lökopeni	Sorun değil	Sorun
Maliyet	Benzer	Benzer

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim

Tc-99m HMPAO SPECT/BT özellikle yüksek negatif prediktif değeri ile ön plana çıkan ve kardiyak cihaz ilişkili enfeksiyonun dışlanmasında önemli tanısal katkı sunan bir görüntüleme yönetimidir (44,45). Cihaz ilişkili İE şüphesi olan 63 hastada, İLS'nin duyarlılığı %94, negatif prediktif değeri %95 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar sintigrafisi sonucu negatif olan hastaların 12 aylık takibinde İE gelişmediğini bildirmiştir (44).

İLS'nin TTE'ye kıyasla daha yüksek bir tanısal performans sunduğuna dair bulgular mevcuttur. Şüpheli İE nedeniyle araştırılan 40 hastanın incelendiği bir seride, İLS ve TTE'nin klinik olarak İE tanısı konmuş olgularda benzer duyarlılığa sahip olduğu, ancak İLS ile yanlış pozitif oranlarının TTE'ye kıyasla çok daha düşük olduğu belirtilmiştir (özgüllük %88'e karşı %42) (46).

Toplam 103 hastanın değerlendirildiği bir seride, modifiye Duke kriterlerine göre şüpheli cihaz enfeksiyonu olduğu düşünülen hastaların %49'unda, Tc-99m HMPAO SPECT/BT ile enfeksiyon tanısının dışlanabildiği ve şüpheli İE kategorisindeki hastaların oranında yaklaşık %12'lik bir azalma sağlandığı görülmüştür (47). Benzer şekilde, İLS'nin tanı algoritmalarına dahil edilmesi, şüpheli İE olarak değerlendirilen hastaların kesin İE tanısı almasına da yol açabilir (47).

Fungal endokardit gibi non-bakteriyel İE durumlarında lökosit kemotaksisinin azalması nedeniyle İLS'nin yanlış negatif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (47). Benzer şekilde *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterococcus faecalis* gibi bazı bakteriler, lökosit kemotaksisini azaltan bir biyofilm oluşturarak konağın immün sisteminden kaçabilir (48). Süregelen antibiyotik tedavisi de tutulum

düzeyini azaltabilir ve bu da duyarlılığı ve özgülüğü negatif yönde etkiler (49).

Güncellenen Duke-ISCVID Kriterleri

Duke-ISCVID 2023 kriterlerine göre kesin, olası ve dışlanan endokardit tanımları Tablo 2'de özetlenmektedir. Yeni kriterlere F-18 FDG PET/BT bir görüntüleme modalitesi olarak dahil edilmiştir (2). Bu değişiklik, F-18 FDG PET/BT'nin Duke Kriterleri'ne bir majör kriter olarak eklendiğinde, sadece ekokardiyografi kullanılmasına kıyasla protez kapak endokarditi tanısını önemli ölçüde iyileştirdiği yönündeki bulgulara dayandırılmıştır. FDG PET/BT'nin İE'nin dışlanmasına yönelik rolü halen tartışmalı olduğundan, güncellenen Duke-ISCVID kriterlerinde PET'in pozitif prediktif değerine odaklanılmaktadır.

Protez kapak implantasyonundan en az 3 ay sonra tespit edilen yoğun, fokal/multifokal veya heterojen FDG tutulum paterni, Duke-ISCVID kriterlerine bir majör kriter olarak kabul edilmiştir. Kardiyak cihaz ilişkili enfeksiyon şüphesinde de FDG pozitifliği bir majör kriter olarak kabul edilir ancak bu hastalarda klinik şüphenin yüksek olması halinde PET negatifliği enfeksiyon varlığını dışlamaz. Doğal kapaklı hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı

Tablo 2. 2023 Duke-ISCVID kriterlerine göre kesin, olası ve dışlanan endokardit tanımları

Kesin endokardit
a) Patolojik kriterler
i) Vejetasyon alanında, kardiyak dokuda, çıkarılan protez kapakta, çıkan aort greftinde (eşlik eden kapak tutulumu ile birlikte), kardiyak cihazda veya arteriyel embolide; aktif endokarditin klinik belirtileri ile uyumlu mikroorganizma varlığı veya
ii) Vejetasyonun içinde veya üzerinde, kardiyak dokuda, çıkarılan protez kapakta veya dikiş halkasında, çıkan aort greftinde (eşlik eden kapak tutulumu ile birlikte), kardiyak cihazda veya arteriyel embolide aktif endokardit (akut veya subakut/kronik olabilir)
b) Klinik kriterler
i) 2 majör kriter veya
ii) 1 majör kriter + 3 minör kriter veya
iii) 5 minör kriter
Olası endokardit
a) 1 majör kriter + 1 minör kriter veya
b) 3 minör kriter
Dışlanan endokardit
a) Belirtileri/semptomları açıklayan alternatif kesin tanı veya
b) 4 günden kısa antibiyotik tedavisine rağmen nük olmaması veya
c) 4 günden kısa antibiyotik tedavisi ile cerrahi veya otopside İE'ye ilişkin bulgu olmaması veya
d) Yukarıdaki olası İE kriterlerini karşılamaması
(2 no'lu referanstan modifiye edilmiştir)
Duke-ISCVID: Uluslararası Kardiyovasküler Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Konseyi -The Council of the International Society of Cardiovascular Infectious Diseases, İE: İnfektif endokardit

düşüktür ancak çok yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle, Duke-ISCVID Çalışma Grubu, doğal kapaklarda görsel olarak patolojik bir tutulum varlığını da majör kriter olarak dahil etmiştir.

Duke-ISCVID kriterlerinde F-18 FDG PET/BT kullanımına dair en önemli değişiklik cerrahi sonrası ilk 3 ay içindeki PET pozitifliğinin bir minör kriter kabul edilmesidir. Özellikle protez kapak implantasyonundan sonraki ilk 3 ay içinde postoperatif enflamasyon ile enfeksiyon ayırımındaki belirsizlik giderek azalmaktadır.

Güncellenen ESC Kılavuzu

ESC tarafından yayınlanan İE kılavuzlarının 2015'te yayınlanan bir önceki versiyonunda, doğru tanı ve hasta yönetimi için farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmasının önemi ilk kez vurgulanmıştı (13). 2015'ten bu yana yayınlanan verilerin ışığında bu öneriler güncellenmiş ve 2023 yılında kılavuzun yeni bir versiyonu yayınlanmıştır (1). Güncellenen kılavuzdaki değişiklikler özellikle risk altındaki popülasyon tanımı, profilaksi ve tedavi önerileri gibi alanlarda yapılmıştır. Bunlara ek olarak F-18 FDG PET/BT kullanımına dair Duke-ISCVID kriterlerine paralel önerilere yer verilmiştir. Tablo 3'te ESC 2023 kılavuzunda önerilen İE tanı kriterlerine yer verilmiştir. Doğal kapak, protez kapak ve kardiyak cihaz ilişkili endokardit şüphesi için önerilen yeni tanı algoritmaları sırasıyla Şekil 5,6 ve 7'de gösterilmektedir.

ESC 2023 kılavuzundaki görüntüleme kriterlerine ilişkin başlıca değişiklik, "herhangi bir modaliteyle herhangi bir lezyon" yaklaşımının benimsenmesidir. Buna göre, kullanılan görüntüleme modalitesinden bağımsız olarak (ekokardiyografi, BT, PET/BT veya İLS) herhangi bir tipik görüntüleme bulgusu görülmesinin İE tanısı için majör bir kriter olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu önemli değişiklik, literatürde her bir modalite için bildirilen yüksek tanılabilirlik oranlarına dayandırılmıştır. Güncellenen versiyonda radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin kesin İE tanısını artırdığı vurgulanmaktadır. Nitekim protez kapak endokarditi ve kardiyak cihaz ilişkili endokardit şüpheli olgularda F-18 FDG PET/BT kullanımının Modifiye

Duke Kriterleri'nin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (50).

Yenilenen ESC kılavuzunda radyonüklit görüntülemeye ilişkin en önemli değişiklik, Duke-ISCVID kriterlerine benzer şekilde, F-18 FDG PET/BT için cerrahi sonrası 3 aylık kısıtlamanın kaldırılmasıdır. Bu öneri, FDG PET/BT'nin cerrahi sonrası dönemde süre kısıtlaması gözetmeksizin enflamasyon ve enfeksiyonu ayırt etme yeteneğini gösteren verilere dayandırılmıştır (21).

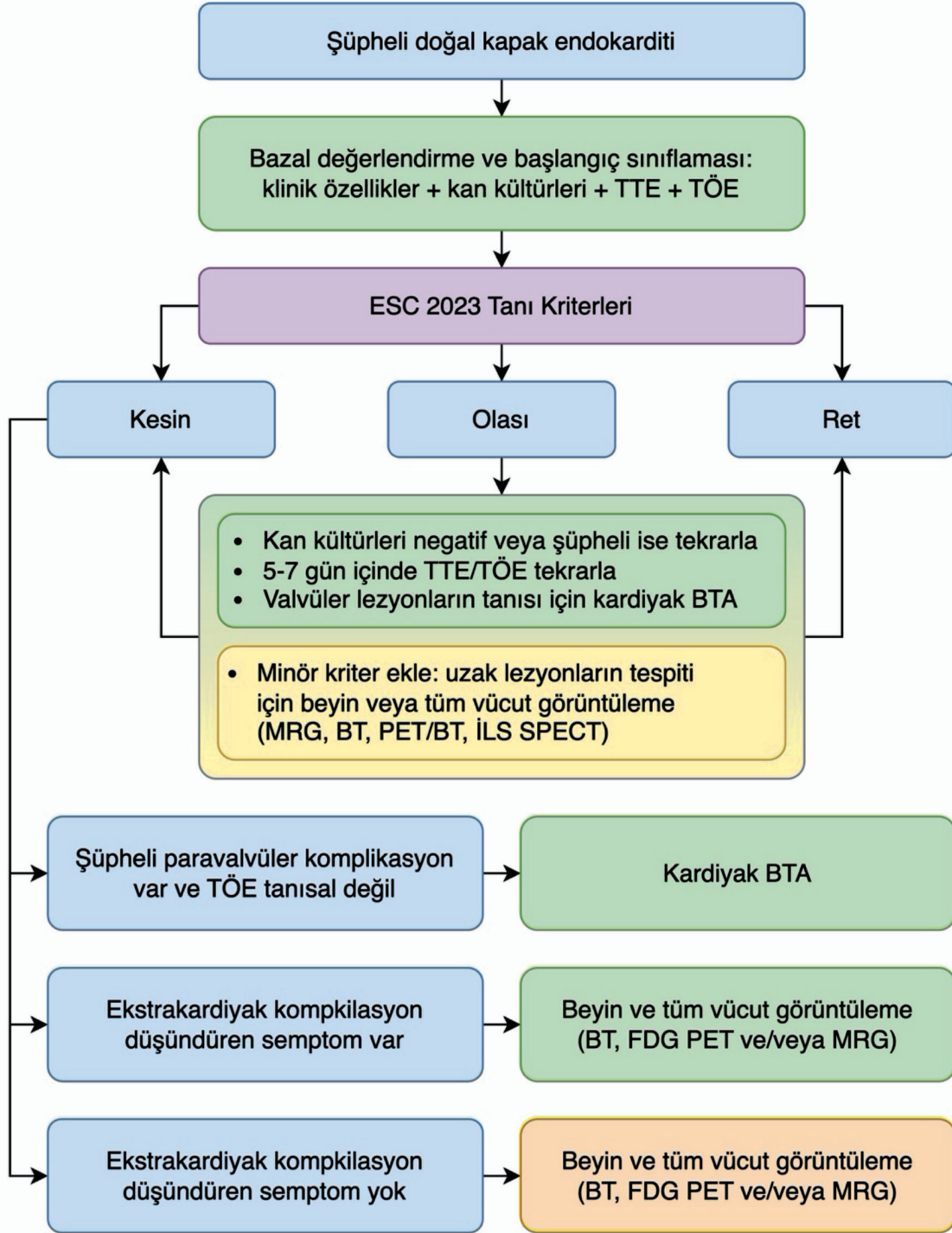
Sonuç

Son yıllarda yayınlanan literatür verilerinin ve güncellenen uygulama kılavuzlarının ışığında radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin İE yönetimindeki rolü belirginleşmiştir. F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılık, İLS ise yüksek özgüllük avantajı ile ön plana çıkmaktadır. Protez kapak cerrahisi geçiren ve kardiyak cihaz implantasyonu yapılan hastalarda radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü daha belirgindir. Doğal kapaklı hastalarda ise ekokardiyografi başlıca görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Duke-ISCVID kriterleri ve ESC kılavuzunda İE yönetimi için F-18 FDG PET/BT'nin rolü vurgulanmış ve cerrahi sonrası ilk 3 ay içindeki PET pozitifliğinin de önemli bir bulgu olarak kabul edilmesi önerilmiştir.

Bununla birlikte, İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin kullanımına dair cevaplanmayı bekleyen sorular bulunmaktadır. Örneğin, PET/BT görüntülerinden elde edilen SUV değerleri tıbbi onkoloji pratiğinde artık önemli bir değişken olarak kabul edilse de, İE tanısı için öne çıkan bir SUV eşik değeri bulunmamaktadır. Benzer şekilde bazı çalışmalarda antibiyotik tedavisi sonrasında tutulum düzeylerinin gerilediği gösterilmiş olmasına rağmen, PET/BT'nin tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki rolü belirsizdir. Yakın gelecekte yapay zeka, entrumantasyon ve radyofarmasi alanında yaşanacak gelişmeler ile radyonüklit görüntülemenin İE yöntemindeki rolü daha da belirginleşecektir.

Tablo 3. ESC 2023 kılavuzunda önerilen İE tanı kriterleri

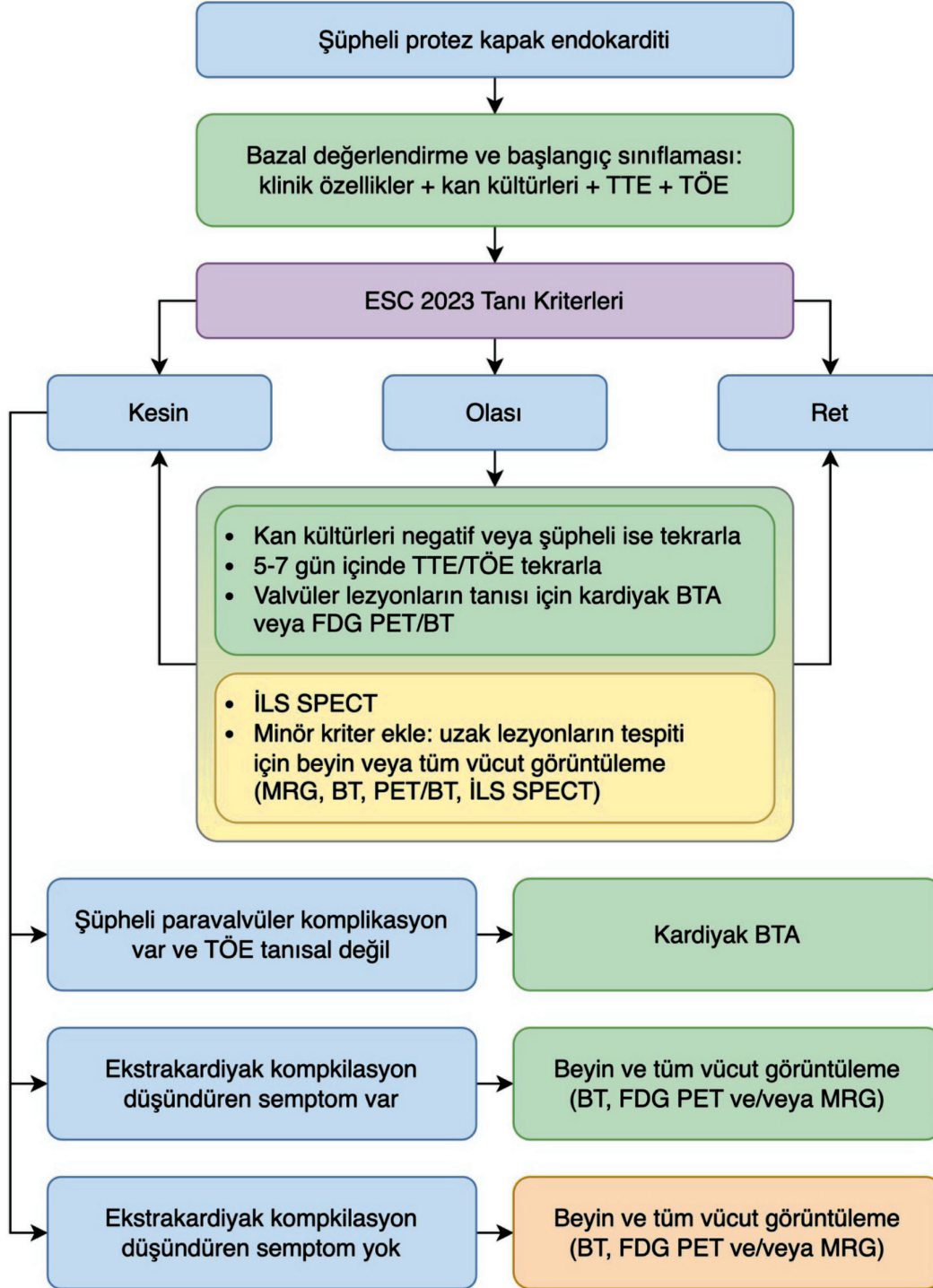
Majör kriter
i) Pozitif kan kültürü
a) İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu üreme olması: <i>Oral streptokok, Streptococcus gallolyticus, HACEK grubu bakteriler, S. aureus, E. faecalis</i>
b) Ardışık kan kültürlerinde İE ile uyumlu üreme olması • >12 saat arayla alınan iki kan kültüründe ≥ 2 pozitif sonuç • 3 kan kültürünün tümünde veya ≥ 4 kan kültürünün çoğunda pozitif sonuç
c) <i>C. burnetii</i> üremesi olan tek kan kültürü veya faz 1 >1:800 IgG antikor pozitifliği
ii) Görüntüleme bulguları
Aşağıdaki görüntüleme tekniklerinden herhangi biri ile tespit edilen, valvüler, perivalvüler/periprotetik veya yabancı cisim ile ilişkili İE için karakteristik bulgular
• Ekokardiyografi (TTE ve TÖE)
• Kardiyak BT
• F-18 FDG PET/BT
• İLS SPECT/CT
Minör kriter
i) Predispozan durumlar (örneğin; orta/yüksek İE riski varlığında predispozan kalp hastalığı veya damar içi madde kullanımı)
ii) Ateş >38°C
iii) Embolik vasküler yayılım (yalnızca görüntülemeyle tespit edilen asemptomatik durumlar):
• Sistemik ve pulmoner emboli/enfarkt ve apseler
• Hematojen osteoartiküler septik komplikasyonlar (örneğin; spondilodiskit)
• Mikotik anevrizmalar
• İntrakraniyal iskemik/hemorajik lezyonlar
• Konjonktival hemorajiler
• Janeway lezyonları
iv) İmmünolojik olaylar
• Glomerülonefrit
• Osler nodülleri ve Roth lekeleri
• Romatoid faktör
v) Mikrobiyolojik kanıt
• Yukarıdaki majör kriterlere uymayan kan kültürü pozitifliği
• İE ile uyumlu mikroorganizma için serolojik aktif enfeksiyon kanıtı
İE Sınıflaması (ilk kabulde ve takipte)
Kesin:
• 2 majör kriter
• 1 majör kriter ve en az 3 minör kriter
• 5 minör kriter
Olası:
• 1 majör kriter veya 1 veya 2 minör kriter
• 3-4 minör kriter
Dışlanan:
• İlk başvuruda kesin veya olası tanı kriterlerini karşılamıyor (alternatif kesin tanı olsun ya da olmasın) (1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir)
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit, İLS: İşaretli lökosit sintigrafisi



Şekil 5. ESC 2023 kılavuzunda doğal kapak endokarditi için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B.

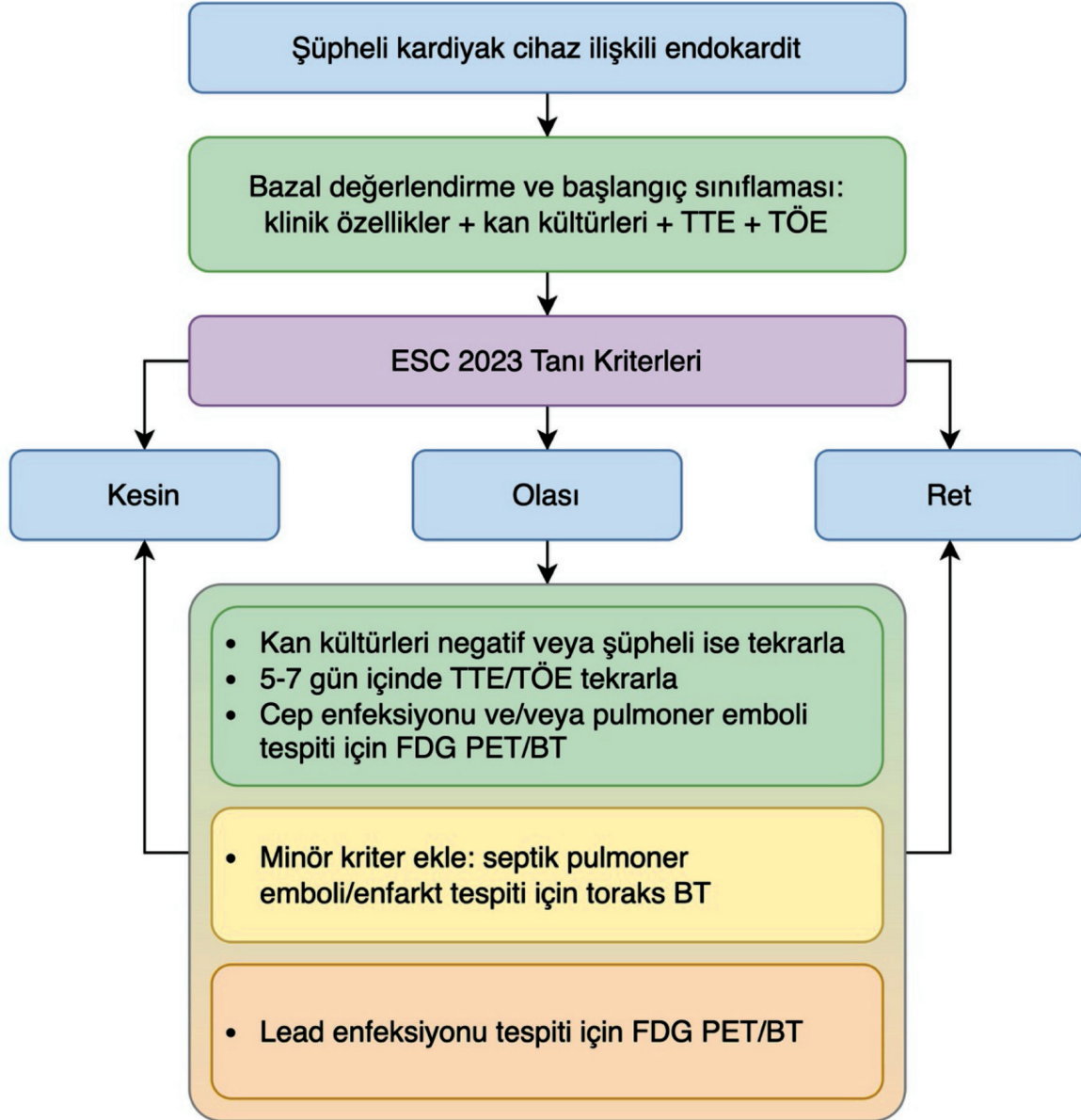
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit



Şekil 6. ESC 2023 kılavuzunda protez kapak endokarditi için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit



Şekil 7. ESC 2023 kılavuzunda kardiyak cihaz ilişkili endokardit için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit

Kaynaklar

- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2023;44:3948-4042.
- Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518-526.
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-893.
- Şimşek-Yavuz S, Rüçhan Akar A, Aydoğdu S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report. *Klinik Dergisi* 2019;32:2-116.
- Wilson WR, Bower TC, Creager MA, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e412-e460.
- Habib G, Erba PA, Lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-3232.
- Salsano A, Giacobbe DR, Del Puente F, et al. Culture-negative infective endocarditis (CNIE): impact on postoperative mortality. *Open Med (Wars)* 2020;15:571-579.
- Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol* 2011;33:295-306.
- Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-395.
- Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117741772.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017;317:1652-1660.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-1076.
- 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.
- 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.
- Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology* 2013;268:26-43.
- Saghir S, Ivey TD, Kereiakes DJ, Mazur W. Anterior mitral valve leaflet aneurysm due to infective endocarditis detected by cardiac magnetic resonance imaging. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:157-159.
- Dursun M, Yilmaz S, Yilmaz E, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:28-33.
- Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, et al. Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol* 2017;24:86-99.
- Scholten AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam MG. Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in (1)(8)F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med* 2016;57:568-573.
- Mathieu C, Mikail N, Benali K, et al. Characterization of (18) F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005585.
- Roque A, Pizzi MN, Fernandez-Hidalgo N, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:24-33.
- Scholten AM, Swart LE, Verberne HJ, Budde RPJ, Lam M. Dual-time-point FDG PET/CT imaging in prosthetic heart valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1960-1967.
- Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e1-e14.
- Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic Impact of (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients With Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007188.
- Pijl JP, Glaudemans A, Slart R, Yakar D, Wouthuyzen-Bakker M, Kwee TC. FDG-PET/CT for Detecting an Infection Focus in Patients With Bloodstream Infection: Factors Affecting Diagnostic Yield. *Clin Nucl Med* 2019;44:99-106.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-1985.
- Kamani CH, Allenbach G, Jreige M, et al. Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT in Native Valve Endocarditis: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Diagnosics (Basel)* 2020;10:754.
- de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-

- sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2019;70:583-594.
29. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of Systematic Whole-body 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:393-403.
 30. Abou Jokh Casas E, Pubul Núñez V, Pombo Pasín MDC, et al. Advantages and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of infective endocarditis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2019;38:573-580.
 31. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374-2382.
 32. San S, Ravis E, Tessonier L, et al. Prognostic Value of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1031-1040.
 33. Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic Impact of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients With Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007188.
 34. Diemberger I, Bonfiglioli R, Martignani C, et al. Contribution of PET imaging to mortality risk stratification in candidates to lead extraction for pacemaker or defibrillator infection: a prospective single center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:194-205.
 35. Pienta M, Shore S, Pagani FD, Likosky DS. Rates and types of infections in left ventricular assist device recipients: A scoping review. *JTCVS Open* 2021;8:405-411.
 36. Ten Hove D, Treglia G, Slart R, et al. The value of (18)F-FDG PET/CT for the diagnosis of device-related infections in patients with a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:241-253.
 37. Memmott MJ, James J, Armstrong IS, Tout D, Ahmed F. The performance of quantitation methods in the evaluation of cardiac implantable electronic device (CIED) infection: A technical review. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1457-1466.
 38. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1616-1625.
 39. Lucinian YA, Lamarche Y, Demers P, Martineau P, Harel F, Pelletier-Galarneau M. FDG-PET/CT for the Detection of Infection Following Aortic Root Replacement Surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1447-1449.
 40. Garcia-Arribas D, Vilacosta I, Ortega Candil A, et al. Usefulness of positron emission tomography/computed tomography in patients with valve-tube graft infection. *Heart* 2018;104:1447-1454.
 41. Rojoa D, Kontopodis N, Antoniou SA, Ioannou CV, Antoniou GA. 18F-FDG PET in the Diagnosis of Vascular Prosthetic Graft Infection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:292-301.
 42. Guenther SP, Cyran CC, Rominger A, et al. The relevance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in diagnosing prosthetic graft infections post cardiac and proximal thoracic aortic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21:450-458.
 43. Pizzi MN, Dos-Subira L, Roque A, et al. (18)F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol* 2017;248:396-402.
 44. 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.
 45. Holcman K, Malecka B, Rubis P, et al. The role of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy in the diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:1022-1030.
 46. Holcman K, Szot W, Rubis P, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:749-758.
 47. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;53:1235-1243.
 48. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1795-1815.
 49. Malecka BA, Zabek A, Debski M, et al. The usefulness of SPECT-CT with radioisotope-labeled leukocytes in diagnosing lead-dependent infective endocarditis. *Adv Clin Exp Med* 2019;28:113-119.
 50. Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015;132:1113-1126.



Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Radyonüklit Görüntüleme (SPECT ve PET)

Dynamic Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging (SPECT and PET)

✉ Duygu Has Şimşek¹, ✉ Elgin Özkan²

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

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

Öz

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

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

Abstract

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

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744



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

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

Giriş

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

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

Bu derlemede güncel literatür verileri ışığında dinamik miyokardiyal perfüzyon görüntüleme kullanılan

SPECT ve PET yöntemlerinin klinik uygulama sonuçları özetlenmiştir.

Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi ve Güncel Tanısal Yöntemler

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

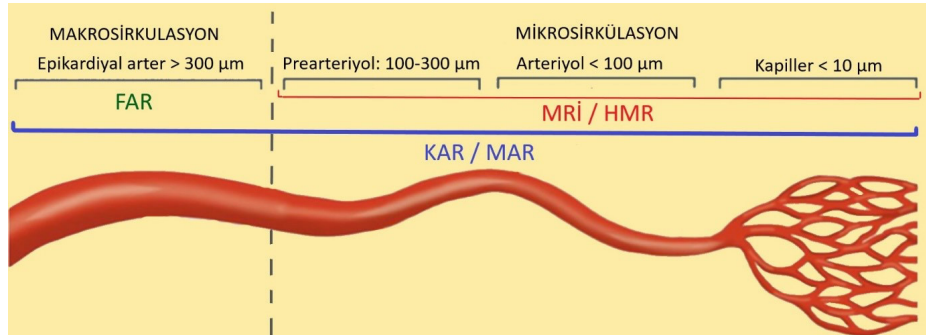
Günümüzde klasik MPS'de elde edilen bulgular aslında dolaylı olarak KAR verisini göstermektedir. Klasik invaziv anjiyografi/BT anjiyografide ise KAR'nin bir kısmından sorumlu olan epikardiyal arterlere ait makrosirkülasyon verisi anatomik darlık derecesi ile ifade edilmektedir. Subjektif bir değerlendirme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

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

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

Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme (SPECT)

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



Şekil 1. Miyokardın kanlanmasında görevli vasküler yapıların anatomisi

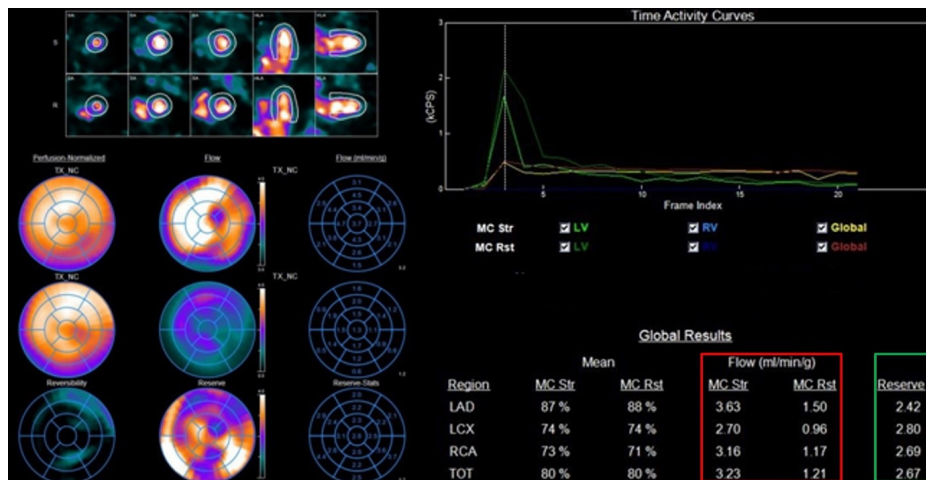
FAR: Fraksiyone akım rezervi, MRİ: Mikrosirkulatuar rezistans indeksi, HMR: Hiperemik mikrovasküler rezistans, KAR: Koroner akım rezervi, MAR: Miyokardiyal akım rezervi

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

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

Radyofarmasötikler

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



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

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

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

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

Görüntüleme Prensipleri

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

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

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

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

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

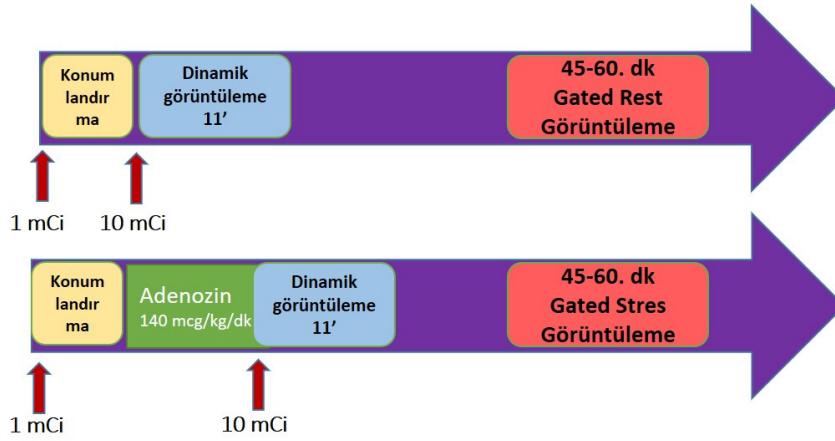
hesaplanarak daha güvenilir olan MAR verisinin elde edilmesi önerilmektedir (40).

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

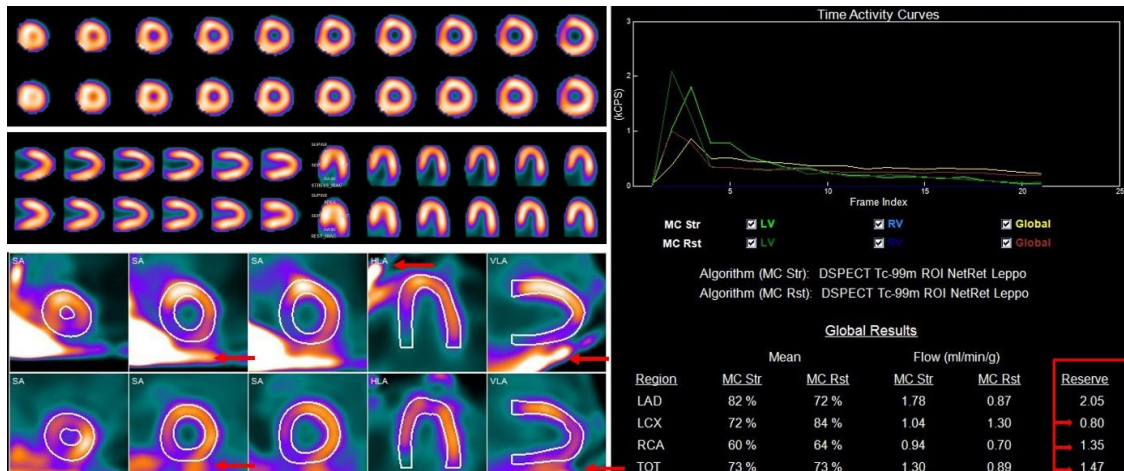
düşük doz BT'nin pozisyonlamada kullanılabileceği gösterilmiş ve BT görüntüleri ile atenüasyon düzeltilmesinin kan akımı verilerinin doğruluğunu artırdığı bildirilmiştir (8,32). Pozisyonlama sonrası stres için rutin farmakolojik ajan uygulamasından sonra, istirahat görüntülerinde ise direkt olarak radyofarmasötik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

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

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



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

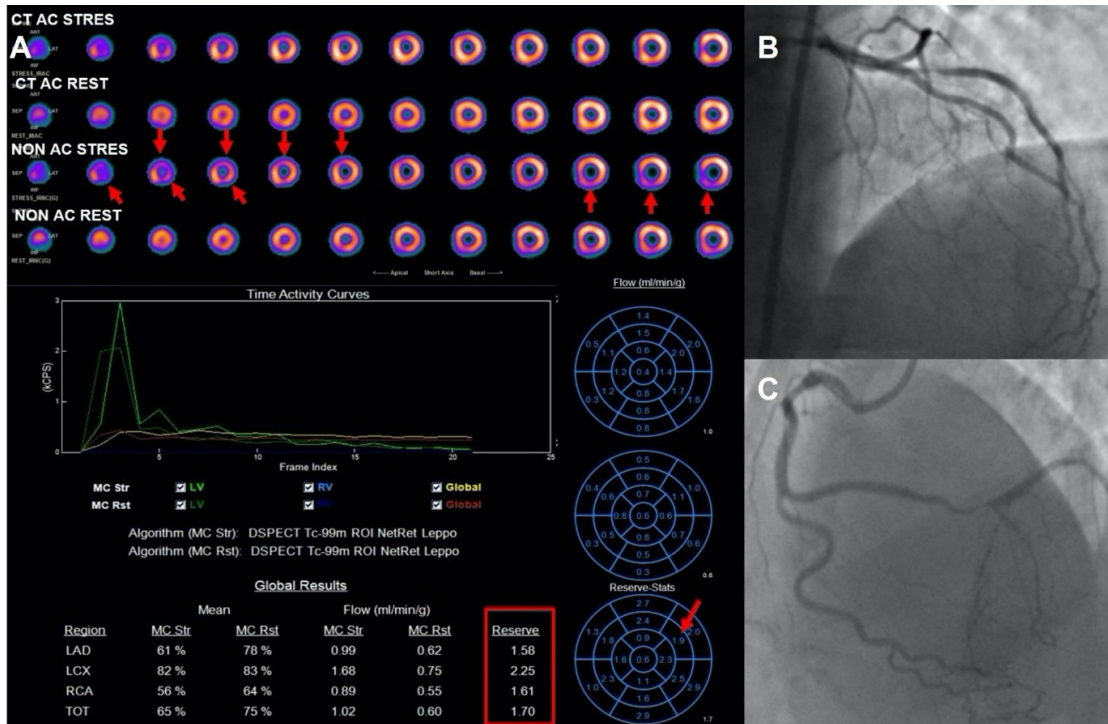


Şekil 4. Normal MPS bulguları olan hastada dinamik görüntülerde inferior duvarda ekstrakardiyak aktivite (kırmızı oklar) nedeniyle CX, RCA ve total miyokart kan akımı rezervlerinin yanlışlıkla normalden düşük hesaplanması iske mi açısından yanlış pozitif değerlendirmeye yol açar. Kan akımı değerleri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

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

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

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



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

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

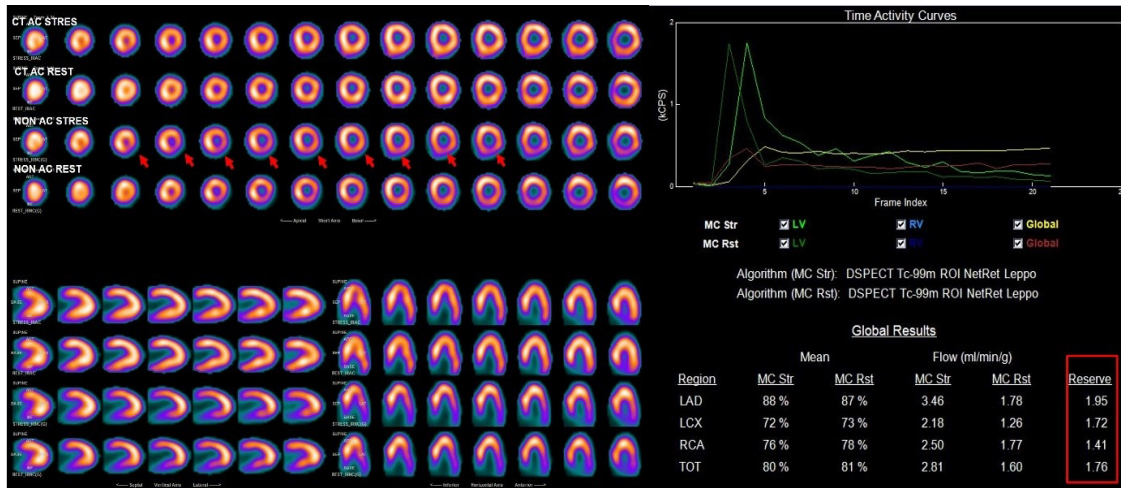
mikrovasküler hastalık veya üç damar dengeli iskemiyi kesin olarak ayırt etmek mümkün olmamakla birlikte homojen bir azalma mikrovasküler hastalığı, heterojen bir azalma ise üç damar hastalığını düşündürür niteliktedir (Şekil 5) (49). Bunun dışında dinamik MPS verileri MPS'nin önemli dezavantajlarından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

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

Klinik Sonuçlar (Tanısal Doğruluk ve Prognostik Değeri)

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Dinamik Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme (PET)

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

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

Radyofarmasötikler

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

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

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

Görüntüleme Prensipleri

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

Tablo 2. Pozitron emisyon tomografi radyofarmasötiklerinin özellikleri

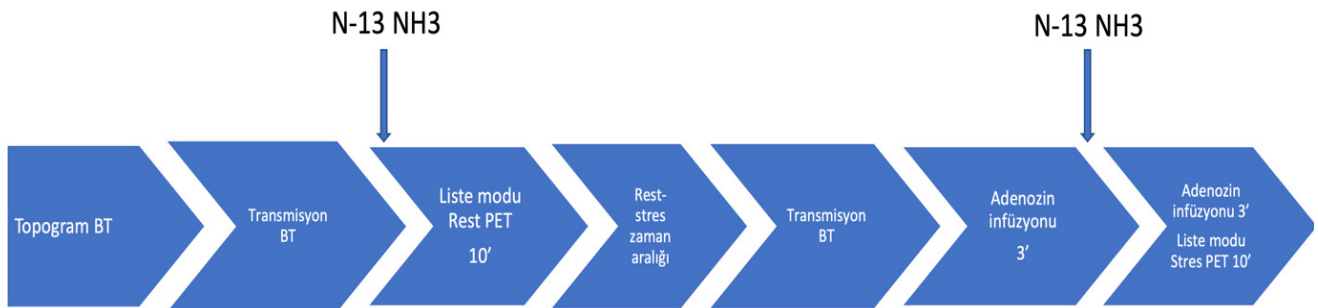
Radyonüklid	Yarı ömrü	Uygulanan doz (mCi)	Üretim şekli	Tutulmuş mekanizması	Pozitron enerjisi (keV)	Miyokardiyal ekstraksiyon oranı (%)	Uzaysal rezolüsyon
Rubidyum-89 klorid	76 sn	20-60	Sr-82/Rb-82 jeneratörü	Na-K pompası	3356	65	En düşük
Azot-13 amonyum	10 dk	10-20	On-site siklotron	Metabolik (glutamin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

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

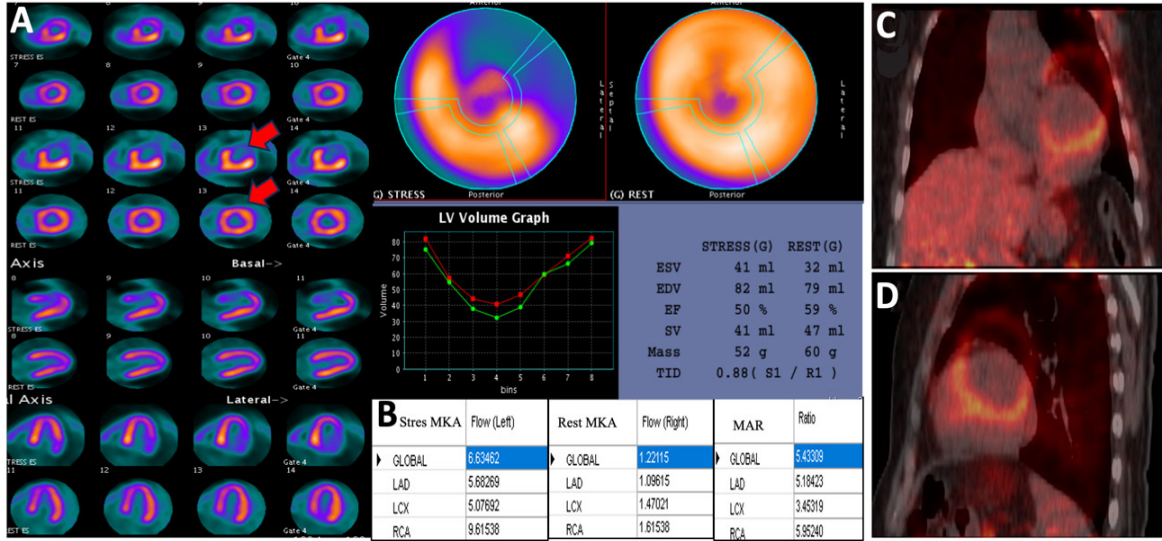
PET perfüzyon görüntülerini değerlendirmeye başlamadan önce BT görüntüleri ile PET görüntülerinin üst üste hizalı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hasta hareketi ya da solunum hareketine bağlı yanlış hizalanma görüntülerin yanlış yorumlanmasına yol açar (Şekil 8). Bu nedenle BT ve PET görüntüleri her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

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

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

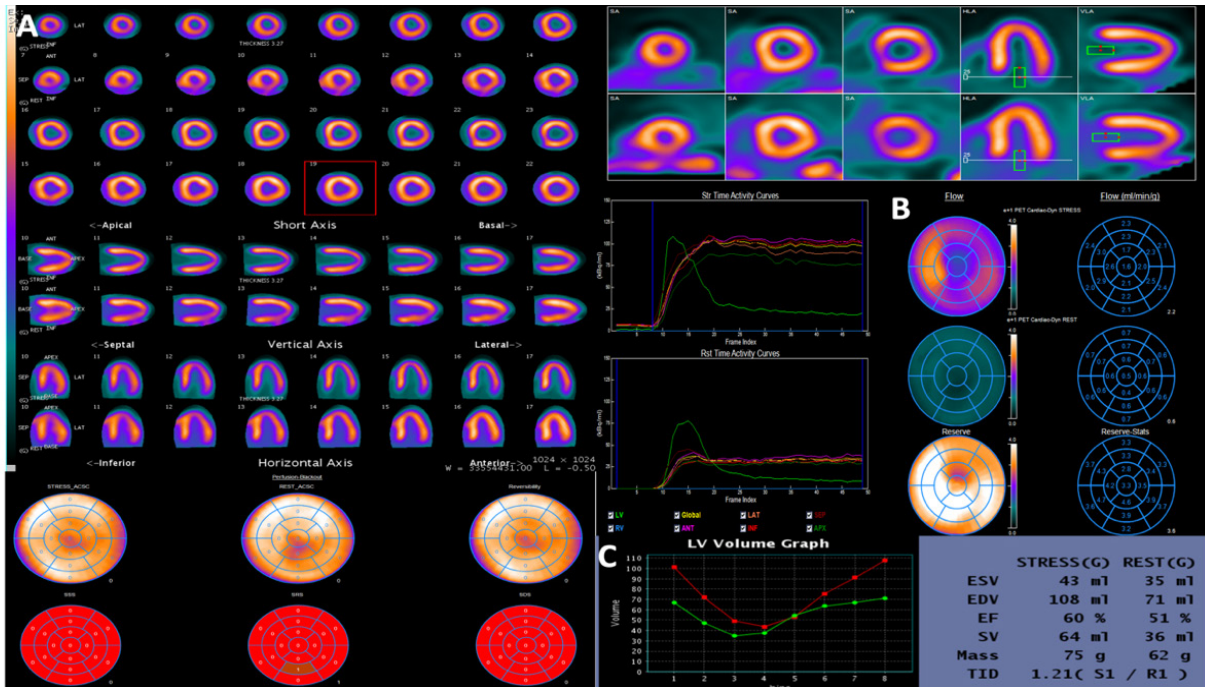


Şekil 7. Tek gün rest/stres N-13 NH₃ dinamik miyokardiyal perfüzyon PET görüntüleme uygulama örneği
PET: Pozitron emisyon tomografisi



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

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



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

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

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

Klinik Sonuçlar (Tanısal Doğruluk ve Prognostik Değeri)

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

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

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

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

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

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

Sonuç

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

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

Kaynaklar

1. Al Badarin FJ, Malhotra S. Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:57.
2. Taqueti VR, Di Carli MF. Radionuclide myocardial perfusion imaging for the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease in the era of multimodality cardiovascular imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:644-653.
3. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521-528.
4. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart* 2011;97:998-1003.
5. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:206-218.
6. Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med* 2014;44:344-357.
7. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study. *J Nucl Med* 2013;54:873-879.
8. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, et al. Comparison between $N^{13}NH_3$ -PET and ^{99m}Tc -Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1906-1918.
9. Otaki Y, Manabe O, Miller RJ, et al. Quantification of myocardial blood flow by CZT-SPECT with motion correction and comparison with ^{15}O -water PET. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1477-1486.
10. Liga R, Neglia D, Kusch A, Favilli B, Giorgetti A, Gimelli A. Prognostic Role of Dynamic CZT Imaging in CAD Patients: Interaction Between Absolute Flow and CAD Burden. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:540-542.
11. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat* 2009;22:114-128.
12. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010;17:545-554.
13. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62.
14. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of Isolated Coronary Microvascular Dysfunction With Mortality and Major Adverse Cardiac Events:

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

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

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

- ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:534-540.
94. Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, Spooner AE, Fischman AJ, Gewirtz H. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:751-758.
 95. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with ¹⁵O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:678-684.
 96. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med* 2012;53:1230-1234.
 97. Ziadi MC, deKemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012;19:670-680.
 98. Danad I, Uusitalo V, Kero T, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [¹⁵O]H₂O PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1464-1475.
 99. Joutsiniemi E, Saraste A, Pietilä M, et al. Absolute flow or myocardial flow reserve for the detection of significant coronary artery disease? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:659-665.
 100. Danad I, Rajmakers PG, Harms HJ, et al. Impact of anatomical and functional severity of coronary atherosclerotic plaques on the transmural perfusion gradient: a [¹⁵O]H₂O PET study. *Eur Heart J* 2014;35:2094-2105.
 101. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176-184.
 102. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1029-1039.
 103. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:150-156.
 104. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:740-748.
 105. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124:2215-2224.



Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi: Tuzak ve Artefaktlar

Myocardial Perfusion Imaging: Pitfalls and Artifacts

✉ Sibel Uçak Semirgin, ✉ Gamze İrem Algül, ✉ Fevziye Canbaz Tosun

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Miyokart perfüzyon sintigrafisi, koroner arter hastalığının klinik değerlendirmesinde uzun süredir kullanılan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, radyofarmasötik enjeksiyonu sonrasında alınan görüntülerin değerlendirilmesi yoluyla miyokardiyal hücrelerin perfüzyonunu inceleyerek iskemi veya infarktüs bölgelerini belirlemektedir. Aynı zamanda elektrokardiyografi ile senkronize edilen görüntüler aracılığıyla duvar hareketleri ve kalınlaşma gibi parametreleri değerlendirme imkanı sağlar. Bu görüntüleme tekniği, miyokardın karmaşık fizyolojik süreçlerini yansıttığı için, yorumlanmasında yanlış pozitif veya negatif değerlendirmelere neden olabilecek bir dizi potansiyel tuzak ve artefakt içermektedir. Bu nedenle hastaların hazırlığı aşamasından başlayarak görüntülemeye dahil olan tüm ekibin olası sorunları öngörebilmesi, mümkünse önleyebilmesi veya düzeltebilmesi için bilgi sahibi olması gerekmektedir. Bu derleme, miyokart perfüzyon sintigrafisinin çeşitli aşamalarında ortaya çıkabilecek ve tetkikin yanlış yorumlanması ile sonuçlanabilecek tuzaklar ve artefaktları tartışmayı amaçlamakta, ayrıca bu durumları önlemenin veya düzeltilmenin mümkün olduğu durumlarda alınması gereken önlemleri ve potansiyel çözümleri sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak görüntüleme, SPECT, miyokart perfüzyon sintigrafisi, artefaktlar

Abstract

Myocardial perfusion scintigraphy has long been utilized as a non-invasive imaging modality for the clinical assessment of coronary artery disease. This technique involves the assessment of myocardial cell perfusion by evaluating images obtained following the injection of radiopharmaceuticals, allowing for the identification of ischemic or infarcted areas. Additionally, it provides the opportunity to assess parameters such as wall motion and thickening through images synchronized with electrocardiography. Due to the complex physiological processes reflected in the myocardium by this imaging technique, it encompasses a range of potential pitfalls and artifacts that could lead to misinterpretations, resulting in false-positive or false-negative evaluations. Therefore, it is imperative that the entire team involved in both the preparation of patients and the imaging process possesses knowledge to anticipate, preferably prevent, or rectify potential issues. This review aims to discuss pitfalls and artifacts that may arise at various stages of myocardial perfusion scintigraphy, potentially leading to misinterpretations of the examination. Furthermore, it provides insights into precautions that should be taken and potential solutions when possible.

Keywords: Cardiac imaging, SPECT, myocardial perfusion scintigraphy, artifacts

Giriş

Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak koroner arter hastalığının (KAH) değerlendirmesinde uzun süredir klinik kullanımda yer almakta olup, konvansiyonel Nükleer Tıp tetkikleri arasında da güncelliğini korumaktadır.

Yöntem, istirahat ve efor sonrası miyokart dokusunun hücresel düzeydeki perfüzyonunu belirleyerek KAH teşhisinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, prognozun belirlenmesinde ve canlı miyokart dokusu ile ilgili bilgilerin tespitinde önemli rol oynamaktadır (1). Ciddi koroner arter darlığının

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Sibel Uçak Semirgin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-posta: sibelucak@omu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3002-3196



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

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

tespitinde yöntemin duyarlılığı %86-88 ve özgüllüğü %74-76 düzeyindedir (2). MPS, kardiyak açıdan değerli bilgiler sunan bir tanı yöntemi olmakla birlikte karmaşık bir fizyolojik süreci içermektedir. Bu süreç, hasta hazırlığı aşamasından görüntülerin yorumlanmasına kadar uzanan birçok basamaktan oluşmaktadır. Her basamakta zaman zaman birbiri ile ilişkili durumları da içerecek şekilde karşımıza çıkabilecek potansiyel tuzaklar ve artefaktlar, KAH değerlendirilmesinde yanlış pozitif ve negatif durumların gözden kaçmasına neden olabilmektedir. MPS'nin değerlendirilmesinde hatalara neden olabilecek durumlar ayrıntılı olarak Tablo 1'de verilmiş olup, genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

I. Görüntüleme öncesi karşılaşılan sorunlar,

II. Tetkik protokolü, görüntüleme ve veri işleme ile ilgili sorunlar,

III. Hasta ile ilişkili sorunlar,

IV. Kalp ile ilişkili özel durumlar/normal varyantlar.

Bu makalede, MPS'nin yorumlanmasında hataya neden olabilecek potansiyel tuzak ve artefaktlar hakkında farkındalık oluşturulması ve mümkün olan durumlarda alınabilecek önlemlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

I. Görüntüleme Öncesi Karşılaşılan Sorunlar

Görüntüleme öncesi karşılaşılan sorunlar, hasta hazırlığı, uygun efor yönteminin belirlenmesi ve

uygulanması, radyofarmasötik hazırlanması ve enjeksiyon ile ilgili süreçlerde karşımıza çıkmaktadır.

I.A. Hasta Hazırlığı

Görüntüleme öncesi hasta ile ilgili hazırlıkların doğru olarak yapılması, optimal bir MPS çalışmasının ilk adımıdır. Bağırsak aktivitesine bağlı artefaktların minimum düzeye indirilebilmesi ve egzersiz testi ile efor uygulanabilmesi için merkezlerin tercihinin bağlı olarak değişmekle birlikte hastaların oral alımının test öncesi en az 4 saat süre ile kesilmesi önerilmektedir (3,4). Diyabet gibi kan glukozunun düzenlenmesinde problem yaratacak durumların varlığında 4 saatlik açlık yeterlidir. Egzersiz testi için hastalar rahat kıyafet ve ayakkabılar giymelidir. Hastanın üzerinde taşıdığı görüntüleme alanı dahilindeki metal cisimler artefakta neden olabileceği için görüntüleme öncesinde mutlaka çıkarılmalıdır.

I.B. Kardiyak Efor Tercihi

Hastada efor görüntülerinin elde edilmesi için egzersiz veya farmakolojik ajan kullanımına karar verilmesi gerekmektedir. Uygulanacak efor tipine göre değişiklik göstermekle birlikte, sevk eden hekimin bilgisi dahilinde olmak şartıyla bazı ilaçların kesilmesi (nitratlar, beta blokörler, kalsiyum antagonistleri, dipiridamol, kafein ve metilksantin içeren ilaçlar) çalışmanın KAH tanısındaki duyarlılığını artıracaktır (4). Egzersiz testi için kafein içerikli

Tablo 1. MPS'nin değerlendirilmesinde hataya neden olabilecek en sık artefakt nedenleri

Görüntüleme öncesi karşılaşılan sorunlar	Hasta hazırlığı
	Kardiyak efor tercihi
	Radyofarmasötik hazırlanması ve enjeksiyon
Tetkik protokolü, görüntüleme ve veri işleme ile ilgili sorunlar	Görüntüleme zamanı
	Gating
	Kalite kontrol
Hasta ile ilişkili sorunlar	Veri işleme
	Subdiyafragmatik aktivite
	Hasta hareketi
	Atenüasyonlar
Kalp ile ilişkili özel durumlar/normal varyantlar	Göğüs duvarının morfolojisi
	Sol dal bloğu
	Kardiyomiyopatiler
	Dekstroardi
	Normal varyantlar
	Kardiyak konjenital anomaliler (miyokardiyal/ventriküler/vasküler)
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi	

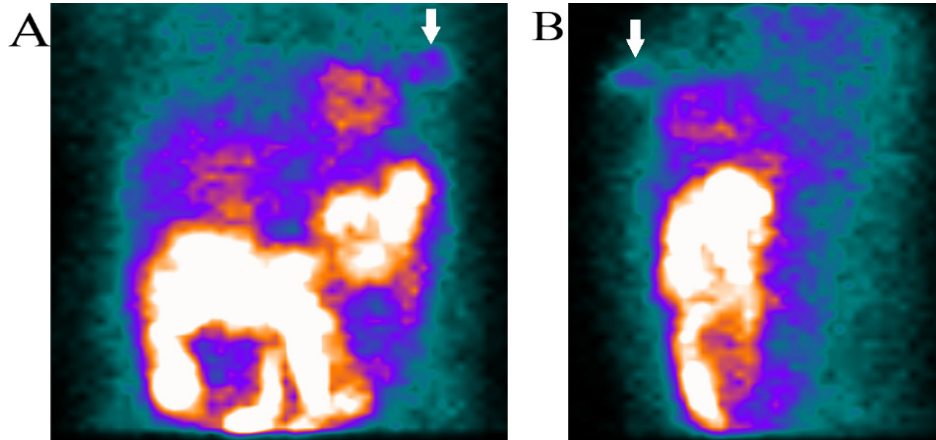
gıdaları kesmek zorunlu değildir, ancak farmakolojik teste geçiş ihtimali nedeniyle en az 12 saat kafein alınmaması tercih edilir. Egzersiz testi yapılacaksa, hastanın maksimum kalp hızına ulaşmayı engelleyebilecek tedavileri (nitratlar, beta blokörler, kalsiyum antagonistleri) uygun sürelerde bırakması önerilir (4). Egzersiz testi için, yaşa göre hesaplanan maksimum kalp atım hızının en az %80-85'ine ulaşılmadan önce herhangi bir nedenle egzersiz testinin sonlandırılması durumunda iskemik alanların tespitinde testin hassasiyeti azalmaktadır (3). Egzersiz testinde semptom oluşması (anjina, dispne, senkop, ST segment yükselmesi/çökmesi, vb.) önemli bir sonlandırma kriteri olmakla birlikte, METs (*Metabolic Equivalents* - Metabolik Eşdeğer) kriterleri üzerinden değerlendirme de önemlidir. İdeal bir stres testi için 10 METs ve üzeri efora ulaşılmış olması durumunda prognoz oldukça iyidir; miyokart infarktüsü (MI) sonrası hastalarda 5 METs altındaki egzersiz kötü prognoz işareti olarak değerlendirilir (4). Radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası mümkünse egzersize maksimum seviyede en az 1-2 dakika devam edilmesi gerekmektedir. Yaşa göre hesaplanan maksimum kalp atım hızına ulaşacak düzeyde fiziksel efor sağlayamayacağı düşünülen hastalar için farmakolojik efor kullanımı tercih edilmelidir. Kafein ve metilksantinler, arteriyel düz kas hücrelerindeki adenozin reseptörleri üzerinde bloke edici etkileri nedeniyle vazodilatör ajanların etkilerini azaltmaktadır. Bu nedenle, MPS çalışmasında farmakolojik efor amacı ile adenozin veya dipiridamol gibi vazodilatör ajanlar kullanılacaksa, kafein içeren ilaç ve gıdaların test öncesi 12 saat, metilksantin içeren ilaçların ise 5 yarı ömür süresince kesilmesi gereklidir (4,5).

I.C. Radyofarmasötik Hazırlanması ve Enjeksiyon

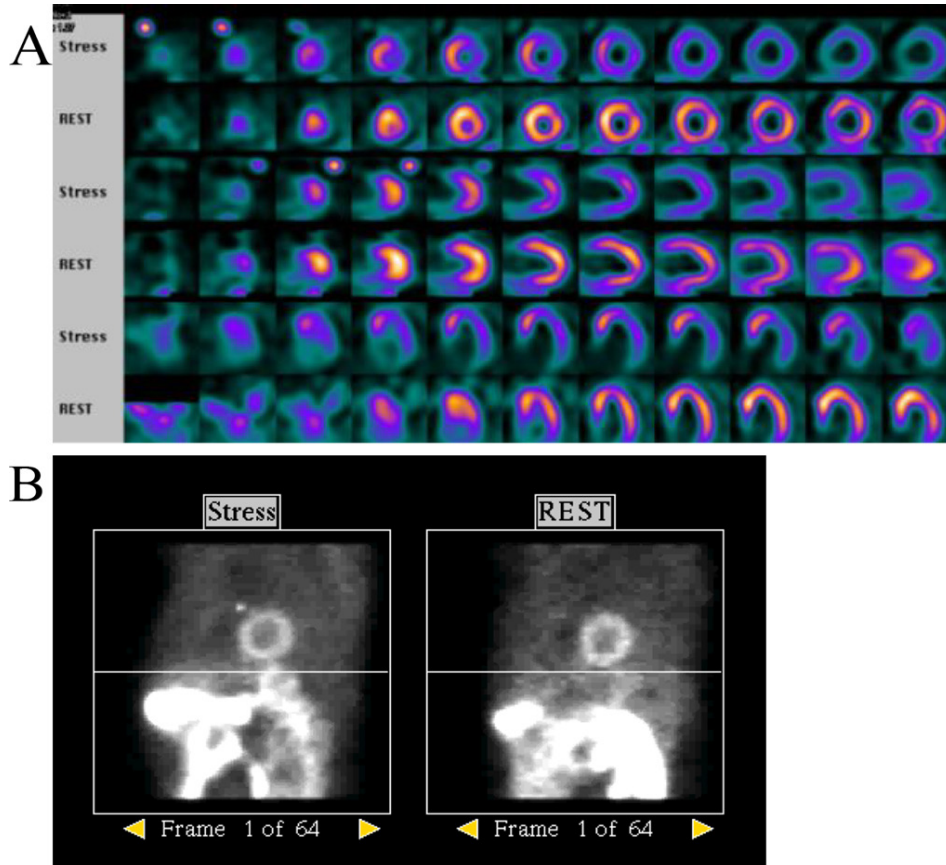
Tetkinin hazırlık aşamasında karşılaşılabilecek potansiyel artefakt nedenleri arasında radyofarmasötik hazırlanması ve enjeksiyon süreci ile durumlar da bulunmaktadır. Teknesyum 99m-Sestamibi (Tc-99m MIBI), Teknesyum-99m Tetrofosmin (Tc-99m TF) ve Talyum-201 (TI-201), MPS için yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiklerdir. Radyofarmasötik aktivitesi hastanın vücut tipi, ağırlığı, görüntüleme protokolü, gama kamera tipi ve yazılım programı gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte, uygun radyofarmasötik dozları kılavuzlarda belirtilmiştir (4). Bununla birlikte, merkezlerin tercihine göre hasta ağırlığı üzerinden de doz hesaplaması yapılabilir. Radyofarmasötiklerin hazırlanması aşamasında uyulması gereken kurallar

farklılık gösterebilir, bu açıdan talimatlara uygun hareket edilmesi önemlidir. Serbest perteknetat oranının yüksek olması, aktif radyofarmasötik dozunda azalmaya neden olabileceği için ilgili personel tarafından gerekli titizliğin gösterilmesi testin hassasiyeti açısından elzemdir. Radyofarmasötüğün ekstravazasyonunu engellemek için intravenöz kateter kullanılmalı ve radyofarmasötik enjeksiyonu deneyimli personel tarafından yapılmalıdır. Ekstravazasyon şüphesi varsa enjeksiyon bölgesinden elde edilecek statik görüntünün değerlendirilmesi gerekebilir. Radyofarmasötüğün ekstravazasyonu durumunda miyokart dokusundaki sayım istatistiği azalacağından düşük tetkik kalitesi ile sonuçlanacaktır (6). Ayrıca, uygulanan protokolden bağımsız olarak efor esnasında uygulanan radyofarmasötüğün ekstravazasyonu nedeniyle dolaşımda sürekli radyofarmasötik bulunması olası iskeminin maskelenmesine ve yalancı negatifliğe yol açacaktır. Radyofarmasötik ekstravazasyonuna bağlı başka bir problem de lenf nodu tutulumu nedeniyle malignite kuşkusuna neden olmasıdır (7,8). Miyokart dokusu dışında, özellikle görüntüleme alanı dahilindeki meme dokusunda radyofarmasötik tutulumu tespit edilmesi durumunda olası maligniteler açısından dikkatli değerlendirme önem taşımaktadır. Miyokart ile yakın komşuluklu sol meme parankiminde Tc99m MIBI tutulumu izlenen ve MPS sonrası meme karsinomu tanısı alan bir hastaya ait görüntüler Şekil 1'de verilmiştir. Radyofarmasötik kontaminasyonu da benzer bulgulara neden olabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca aktivitenin yoğunluğu ve kalbe yakınlığı ölçüsünde rekonstrüksiyon sonrası, perfüzyon değerlendirmesinde yalancı pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilir. Kontaminasyon kuşkusuna mevcutsa hastanın kıyafetlerinden statik görüntü alınmalı, gerekli ise kontamine kıyafet çıkarılarak kardiyak görüntüler tekrarlanmalıdır. Radyofarmasötik kontaminasyonu bulgusu izlenen bir hastaya ait görüntüler Şekil 2'de verilmiştir.

Enjeksiyon aşamasında probleme neden olacak başka bir durum ise hastanın mevcut santral venöz kateterinden radyofarmasötüğün enjekte edilmesidir. Bu durumda santral venöz kateter rezervuar görevi görerek miyokarda ulaşan radyofarmasötik dozunun düşük olmasına ve dolayısıyla ekstravazasyona benzer problemlere neden olacaktır. Santral venöz kateter kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması, mutlak gerekli olduğu durumda ise radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası kateterin bol



Şekil 1. MPS anterior (A) ve lateral (B) projeksiyon ham data görüntüleri verilen kadın hastada miyokart komşuluğundaki sol meme parankiminde belirgin fokal Tc-99m MIBI tutulumu izlenmektedir (beyaz ok). Görüntüleme sonrası yapılan meme USG incelemede, sol meme retroareolar bölgeden üst kadrana uzanan 6,5x4 cm boyutlu düzensiz sınırlı kitle saptanmış olup, kitleden alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesi sonucu hasta invaziv duktal meme karsinomu tanısı almıştır
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, USG: Ultrasonografi, Tc-99m MIBI: Teknesyum 99m-sestamibi



Şekil 2. Efor ve istirahat sonrası kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen görüntüleri (A) ile ham data görüntüleri (B) verilen hastada, efor sonrası görüntülerde (üst sıra) apikal düzeyde daha belirgin olmak üzere anteroseptal duvar komşuluğunda fokal karakterde radyofarmasötik akümülyasyonu izlenmektedir. İstirahat görüntülerinde (alt sıra) tanımlanan alanda radyofarmasötik tutulumu izlenmemiş olup, bulgular kontaminasyon ile uyumludur

miktarda serum fizyolojik verilerek mümkün olduğunca boşaltılması gereklidir.

MPS'de görüntüleme öncesi aşamada artefakta neden olabilecek sorunlar genel olarak Tablo 2'de özetlenmiştir.

II. Tetkik Protokolü, Görüntüleme ve Veri İşleme ile İlgili Sorunlar

Görüntüleme sürecindeki zamanlama ve hataları, kalite kontrol ve veri işleme sürecindeki sorunlar da artefaktlara ve yorumlamada güçlükler neden olabilir.

II.A. Görüntüleme Zamanı

Kullanılan radyofarmasötik ajana bağlı olarak görüntülemenin kılavuzlarda belirlenen sürelerde yapılması tetkikin doğru ve hatasız yorumlanması açısından önemli bir faktördür. Talyum-201 kullanılması durumunda, redistribüsyon özelliği nedeni ile efor sonrası görüntülemenin enjeksiyon sonrası 15 dakikada içerisinde başlaması gereklidir. Erken görüntüleme, iskemik perfüzyon defektlerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Talyum-201 için efor sonrası görüntülemenin tekrarı mümkün değildir. Teknesyum ajanları ile görüntüleme ise (Tc-99m MIBI, Tc-99m TF) gerekli durumlarda geç görüntüleme yapılabilir (4).

II.B. Gated Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Görüntüleme

Gated SPECT çalışma günümüzde artık standart bir görüntüleme yöntemi olarak kabul görmüş olup, bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesine izin vermesi ve bazı artefaktları gerçek perfüzyon anormalliklerinden ayırt etmeye yardımcı olması gibi

avantajları vardır. Doğru gated verilerinin elde edilmesi için elektrotların doğru yerleştirilmesi ve görüntüleme öncesi elektrotların teması açısından dermal alanda yeterli bölgesel temizlik yapılması gereklidir. Optimal inceleme için kalp ritminin düzenli olması önemlidir. Görüntüleme esnasında ortaya çıkan aritmiler yetersiz sayım istatistiği nedeni ile duvar hareketleri, duvar kalınlaşması ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirilmesinde hatalar ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi veya sık ventriküler prematür ritimlerde gated verilerinin güvenilir olmayacağı değerlendirilmede göz önünde bulundurulmalıdır (9,10). Derivasyonlarda R dalgasının diastol sonunu doğru temsil edecek şekilde yerleştirildiğine dikkat etmek önemlidir. T dalgalarının sivriligi durumunda EKG'de R dalgaları ile karışabileceğinden veya düşük amplitüdü R dalgası dalgası varlığında tespit edilmesi zor olacağından gated verileri yanıltıcı olabilmektedir. Gated görüntüleme R-R pencere aralığı kabulü açısından görüş birliği olmamakla birlikte, fizyolojik veri eldesi açısından mümkün olduğunca dar pencere aralığı önerilmektedir (4). Klasik olarak kalp hızından %30-40 sapmaların fonksiyonel değerlendirmenin dışında bırakılması önerilmektedir; ancak bu veriler perfüzyon değerlendirmesi için kullanılabilir. Doğru ve güvenilir sol ventrikül EF ölçümü için kabul edilen düzenli kalp atım sayısı en az toplam kalp atımının %80'i olmalıdır (4).

II.C. Kalite Kontrol

Gama kamera performansının en üst düzeyde sağlanmasının görüntünün doğruluğu ve kalitesi açısından

Tablo 2. MPS'de görüntüleme öncesi karşılaşılan artefakt nedenleri

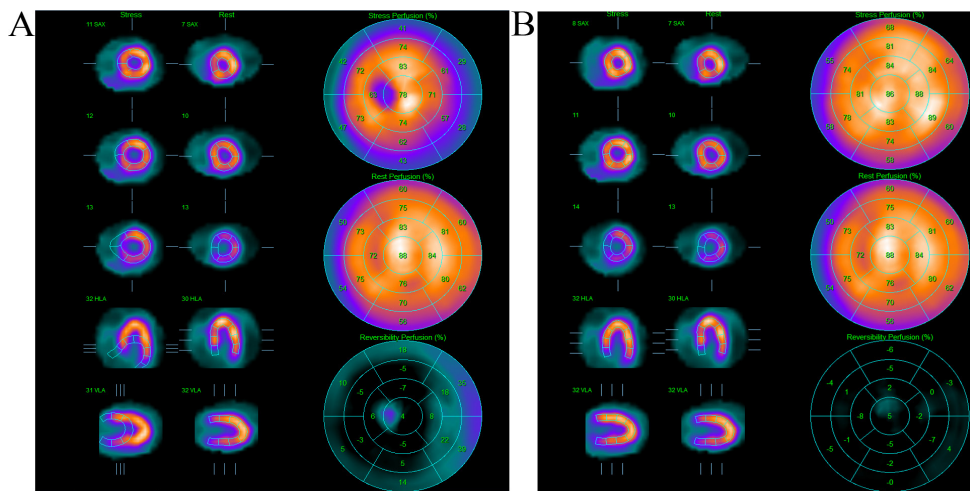
	Sorun	Çözüm/öneri
Hasta hazırlığı	Bağırsak aktivitesi	Oral alımın kesilmesi
		Hasta mobilizasyonu
		Su, soda
	Safra kesesi	Yağlı gıda
	Metalik cisim artefaktı	Metalik cisimlerin çıkarılması
Kardiyak efor tercihi	Fiziksel/farmakolojik efor etkinliği	-Klinik duruma göre uygun endikasyon ile stres testi (4) -Etkisi bulunan ilaç/gıdaların uygun sürelerde kesilmesi
Radyofarmasötik hazırlanması/ enjeksiyon	Radyofarmasötik kalitesinin ve dozunun uygun olmaması Ekstravazasyon Kontaminasyon	-Radyofarmasötik hazırlık aşamasında talimatlara uyulması -Uygun doz hesabı -İntravenöz kateter kullanımı -Santral venöz kateter kullanımından kaçınılması
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi		

vazgeçilmez bir unsur olduğu gerçeği dikkate alındığında kalite kontrol testlerinin kılavuzlara ve talimatlara uygun şekilde ve aksatılmadan uygulanmasının önemi aşıkardır. Aylık veya haftalık yapılması gereken testler olduğu gibi, homojenite testi gibi günlük testler de görüntüleme kalitesi ve olası artefaktlar açısından önem arz etmektedir. Homojenite testindeki problemler genellikle ring artefaktı ile sonuçlanmakta olup, testte problem tespit edilmesi durumunda görüntüleme iptal edilmelidir (11). SPECT görüntüleme, planar incelemeye kıyasla bazı ek testlerin uygulanmasını gerektirmektedir. Rekonstrükte edilmiş görüntüler açısından SPECT görüntülemeye en sık probleme neden olan kalite kontrol testleri arasında tomografik üniformite, dönme merkezi ve multidetektör kayıt testleri bulunmaktadır. Tomografik üniformite testindeki problemler ilgili kısımda defektlere neden olurken, multidetektör kayıt testindeki problemler miyokart duvarında karşılıklı defektler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Dönme merkezi testindeki problemler ise sıklıkla tomografik verilerin hatalı görüntü kaydına, görüntünün bulanıklaşmasına ve apikal defekt görünümüyle birlikte anterior ve inferior miyokardiyal duvarların belirgin şekilde yanlış hizalanmasına neden olmaktadır. Dönme merkezindeki sağa sapmalar inferoapikal duvarda, sola sapmalar ise anteroapikal duvarda defekt alanları yaratır (12,13). Hastalar istirahat ve egzersiz sonrası görüntülemeye gama kamera alanı içinde farklı şekilde konumlandırılırsa miyokardın farklı kısımlarında geri dönüşümlü veya kısmen geri dönüşümlü

defektleri taklit eden artefaktlar meydana gelebilir. Kalite kontrol testlerinin uygulama sıklığı ve prosedürler ile ilgili ayrıntılı bilgiler kılavuzlarda belirtilmiş olup, olası artefaktlar açısından dikkatle uygulanmaları gereklidir (14).

II.D. Veri İşleme

Veri işleme sürecinde kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen görüntüleri ve polar harita kullanıcının apeks-bazal sınırlarının belirlenmesi ve eksen seçimine göre oluşturulmaktadır. Polar harita, iskemi ve infarkt yayılımının görsel, semikantitatif ya da kantitatif değerlendirilmesinde pratik kolaylık sağlamakla birlikte, doğru rekonstrüksiyon için uygun apeks- bazal seçimi esastır. Efor sonrası görüntülerde miyokardiyal kontürlerin ve apeks- bazal düzeylerinin yanlış belirlenmesi sonucu polar haritada apikoseptal duvarda artefaksiyel olarak efor iskemisi ile uyumlu bulgular izlenen bir hastaya ait görüntüler Şekil 3'te verilmiştir. Veri işleme aşamasında tüm miyokardın kesitlere dahil edilmemesi ve eksen açılarının yanlış olarak belirlenmesi durumunda yorumlamada ciddi hatalar oluşabilir. Veri işleme esnasında eksen açısının yanlış belirlenmesi sonucu yanlış pozitif efor iskemisi lehine değerlendirilebilecek MPS bulguları olan bir hastaya ait görüntüler Şekil 4'te sunulmuştur. Veri işleme süreci için tasarlanan yazılımlar en yoğun sayım istatistiği alınan bölgeye göre normalizasyon prensibine göre çalıştığından, verilerin doğru işlenebilmesi için seçilen bölgenin doğru miyokart alanını içermesi önemlidir. Miyokart ile yakın komşuluklu



Şekil 3. Efor sonrası görüntülerde apeks- bazal seçiminin doğru yapılamaması nedeniyle midventriküler düzeyde belirgin olmak üzere apikoseptal duvarda artefaksiyel iskemi bulgusu izlenen hastaya ait görüntüler A'da verilmiştir. Doğru apeks - bazal seçimi sonrası elde edilen görüntülerde tüm duvarlarda normal sınırlarda perfüzyon dağılımı izlenmektedir (B)

veya bitişik ekstrakardiyak aktivite olması durumunda miyokart dokusunun sınırlarının belirlenmesi zor ve zaman zaman imkansız olabilir ve bilgisayar bu alanı yanlış bir şekilde miyokart dokusu olarak algılayabilir. Bu durum perfüzyon verilerinin hatalı yorumlanmasına neden olabileceği gibi, sol ventrikülün sistol ve diyastol sonu sınırlarının belirlenmesinde de etkili olacağından yanlış EF değerleri ile karşılaşılması muhtemeldir. Veri işleme sürecinde ve görüntülerin yorumlanması aşamasında ekstrakardiyak aktiviteye bağlı artefaktlar açısından çalışmanın titizlikle değerlendirilmesi, tanımlanan durumlardan kaynaklanabilecek hataların önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir (6).

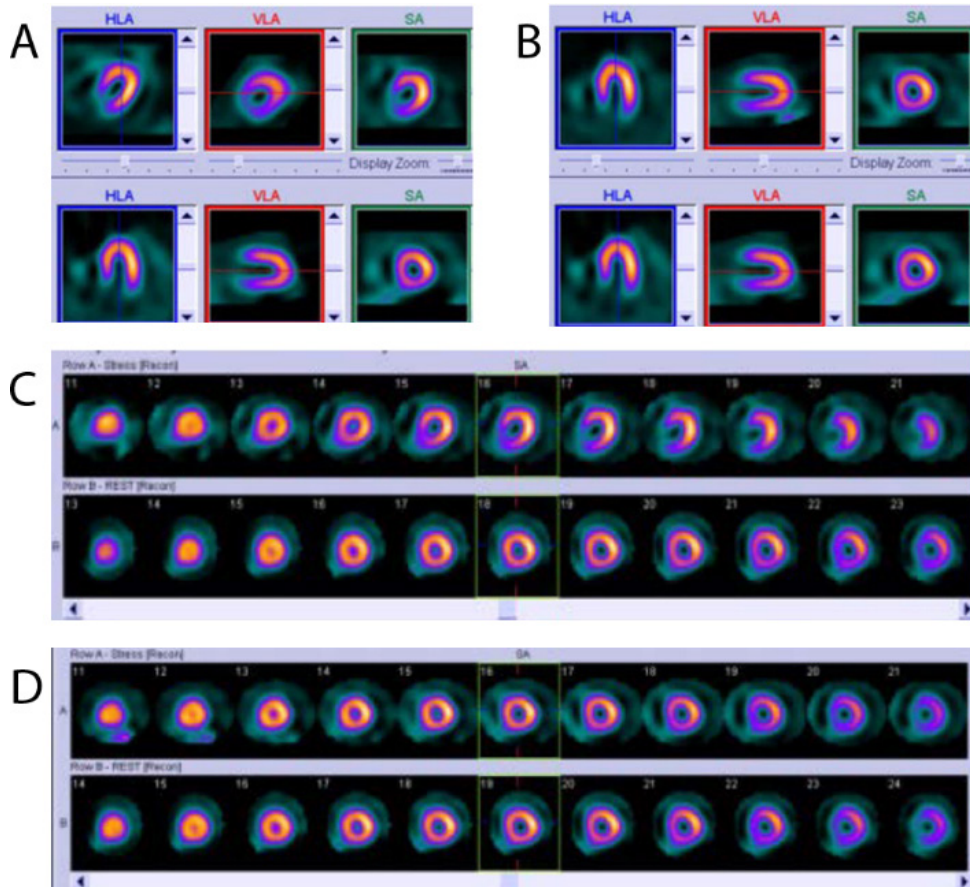
Tetik protokolü, görüntüleme veya veri işleme aşamalarında artefakta neden olabilecek durumlar ve çözüm önerileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

III. Hasta ile İlişkili Sorunlar

Hasta ile ilişkili sorunlar genel olarak hastanın görüntüleme esnasında hareket etmesinden veya doku atenüasyonlarına bağlı artefaktlardan kaynaklanmaktadır.

III.A. Subdiyafragmatik Aktivite

Kalp ile yakın komşuluklu subdiyafragmatik organlardaki fizyolojik aktiviteler artefakt ile sonuçlanabilir. Subdiyafragmatik aktivite radyofarmasötüğün hepatobiliyer atılımı ile ilişkili olup, komşuluğundaki inferior duvarın perfüzyonunun yanlış olarak (azalmış ya da artmış) değerlendirilmesine neden olabilir (15,16). Radyofarmasötüğün hepatobiliyer atılımına bağlı aktivite dışında, mide mukozasındaki serbest Teknesyum-99m perteknetat aktivitesi veya aktivitenin duodenumdan mideye reflüsü durumlarında da alt duvarda atenüasyon artefaktları oluşabilmektedir (6). Nadiren de olsa hiatal herni gibi durumlarda ise lateral duvar da etkilenebilir.



Şekil 4. Efor sonrası görüntülerde veri işleme esnasında miyokardiyal aksın yanlış belirlenmesi sonucu (A), kesitsel görüntülerde inferoseptal ve septal duvarlarda yanlış pozitif iskemi bulgusu (C). Efor sonrası görüntülerde doğru aks açısının seçilmesi sonrası (B), aksiyel kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen kesitlerinde tüm duvarlarda normal sınırlarda miyokardiyal perfüzyon dağılımı (D)

Tablo 3. MPS görüntülemeye tetkik protokolü, görüntüleme ve veri işleme ile ilgili sorunlar

	Sorun	Çözüm/öneri
Görüntüleme zamanı	İskemik defektlerin gözden kaçması	Radyofarmasötik seçimine uygun zamanlama ile görüntüleme yapılması
EKG-gating	Yetersiz sayım istatistiği	Yeterli bölgesel temizlik ile elektrodların temasının sağlanması Aritmisi olan hastalarda gated çalışmadan kaçınılması
Kalite kontrol	İskemi veya infarktı taklit eden defekt alanları	Testlerin kılavuzlarda belirtildiği şekilde ve sürede uygulanması
Veri işleme	İskemi veya infarktı taklit eden defekt alanları	Kardiyak sınırların ve eksen açılarının doğru belirlenmesi
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, EKG: Elektrokardiyografi		

Subdiyafragmatik aktivite, iki şekilde atenüasyona neden olabilir. Birinci durumda, subdiyafragmatik aktivitenin saçılımı ve/veya alt duvar alanının olduğundan daha geniş olarak algılanmasına bağlı alt duvar aktivitesi olduğundan yüksek olarak algılanabilir ki bu durum olası alt duvar defekt alanlarının gözden kaçması veya normalizasyon hatalarına bağlı olarak diğer duvarların perfüzyonunun yanlış yorumlanması ile sonuçlanır. İkinci durumda ise subdiyafragmatik yüksek aktivite nedeni ile komşu miyokart dokusunda hipoperfüzyon görünümü oluşabilir (6). Bu durum, SPECT çalışmasında filtrelenmiş geri projeksiyonun yeniden oluşturma algoritmasında yıldız artefaktlarının sınırlandırılması ile ilişkilidir. Subdiyafragmatik aktivite, komşu miyokardiyumda artmış veya azalmış aktivite ile sonuçlanabileceği gibi her iki etki bir arada da bulunabilir. Dolayısıyla fiks veya geri dönüşümlü defektler şeklinde karşımıza çıkabilir. Subdiyafragmatik aktiviteyi engellemek veya azaltmak için bazı yöntemler kullanılmaktadır. Örneğin, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra hastaya süt veya çikolata gibi yağlı yiyecekler verilerek karaciğerdeki aktivite azaltılabilir, safra kesesi boşaltılabilir; görüntüleme öncesi soda veya su içirilerek mide aktivitesinin temizlenmesi sağlanabilir (17,18,19). Subdiyafragmatik organları kalpten uzaklaştırmak için pron görüntüleme yapılabilir (20). Farmakolojik stres ajanları kullanılan hastalarda düşük seviyeli egzersizin farmakolojik strese eklenmesi ile iskelet kası kan akımı artırılarak splanknik kan akımının ve komşu subdiyafragmatik aktivitenin azaltılması sağlanabilir. En önemli yaklaşımlardan birisi de radyofarmasötüğün enjeksiyonu ile görüntüleme arasında uygun bekleme süresi ile subdiyafragmatik aktivitenin temizlenmesine imkan sağlamaktır. İstirahat görüntülerinde belirgin subdiyafragmatik aktivite izlenen bir hastaya ait görüntüler Şekil 5'te verilmiştir.

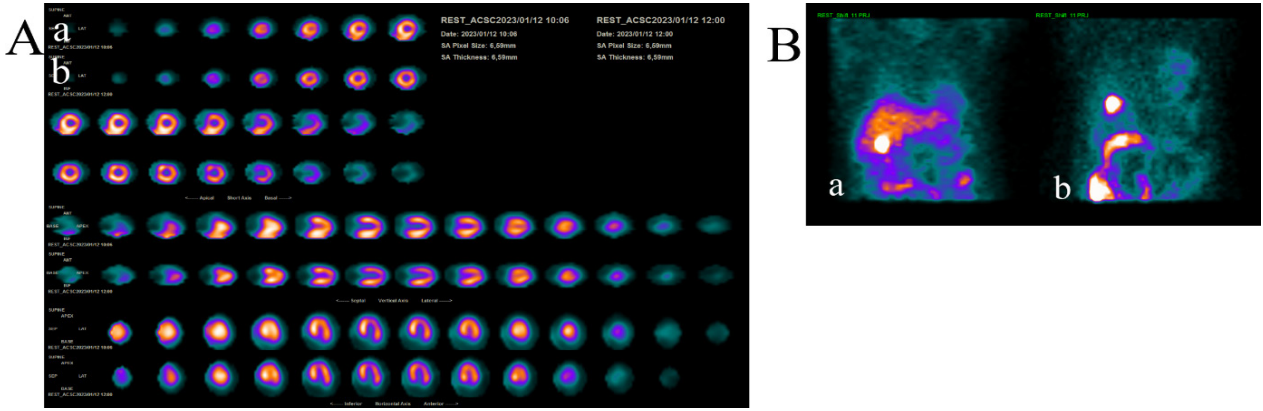
III.B. Hasta Hareketi

Görüntüleme esnasındaki hasta hareketi MPS'de sık karşılaşılan bir sorundur. Hareketin büyüklüğü, düzlemi, görüntülemenin hangi aşamasında meydana geldiği gibi bazı parametreler artefakt oluşumunda önemlidir. Hastanın 0,5 piksellik (3,25 mm) hareketi tespit edilebilir bir kusura neden olmazken, 1 piksellik hareket tespit edilebilir bir kusura neden olabilir, ancak bunun nadiren klinik olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir. İki veya daha fazla piksellik hareket ise hastaların yaklaşık %5'inde klinik olarak anlamlı olabilecek tespit edilebilir bir artefakta neden olmaktadır (21). Aksiyel yöndeki hareketin lateral harekete kıyasla daha önemli olduğu, görüntülemenin ortalarında ve ani oluşan hareketin ise çalışma başlangıcına veya bitişine yakın zamanda gerçekleşen kademeli harekete kıyasla daha önemli artefaktlar ile sonuçlandığı bildirilmektedir (21,22). Şekil 6'da hasta hareketi nedeniyle oluşan artefaksiyel iskemi bulgusuna ait görüntüler verilmiştir.

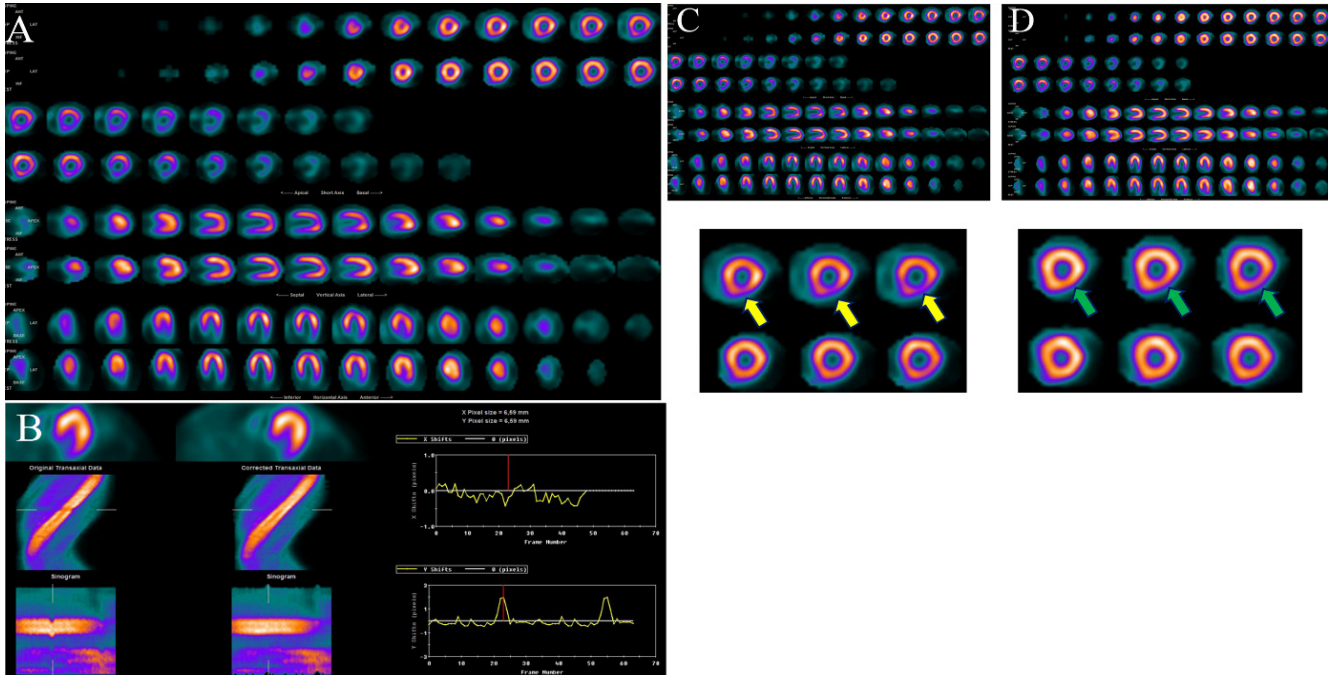
Kardiyak tırmanma hareketi (upward creep), radyofarmasötik ajan olarak TI-201 kullanılan, egzersiz sonrası erken dönemde (<5 dakika) görüntüleme yapılan, anksiyeteli ve derin solunum yapan özellikle kadın hastalarda sık olarak izlenmektedir (23). Egzersiz ile birlikte akciğer hacmindeki artış kalbin inferiora doğru yer değiştirmesine neden olmakta, istirahat durumunda ise kalp normal pozisyona dönmektedir. Bu durum, inferior ve inferoseptal duvarda, istirahat halinde normale dönen perfüzyon defekti görünümüne neden olmaktadır. TI-201 kullanılan hastalarda egzersiz sonrası kalp hızının bazal düzeye indiği en erken dönemde ve tercihen 10 dakikadan kısa sürede, Tc-99m ajanları için 30-60 dakikalık süre içerisinde görüntülemenin başlaması önerilmektedir (3,4). SPECT ham görüntülerin incelenmesi, kardiyak tırmanma hareketinin fark edilmesi açısından önemlidir.

Multidetektör gama kamera sistemleri çekim süresini göreceli kısalttığı için hasta hareketinin azaltılması açısından faydalı olabilir ancak hasta hareketinin her bir kamerada ayrı ayrı kaydedilmesi nedeniyle dezavantaj oluşturabileceği dikkate alınmalıdır (24).

Teknisyen tarafından hastanın görüntüleme öncesi yeterli konforunun sağlanması ve süreç boyunca dikkatle izlenmesi gereklidir. Pron pozisyonda alınan görüntülerde hasta hareketinin daha az olduğu bilinmektedir (25). Tüm bu adımlara ek olarak, görüntüleme sonrasında teknisyen



Şekil 5. İstirahat sonrası standart ve geç görüntüleme aksiyel kısa eksen, horizontal-vertikal uzun eksen görüntüleri (A-a standart görüntüleme, A-b geç görüntüleme) ve ham data görüntüleri (B-a standart görüntüleme, B-b geç görüntüleme) verilen hastada, standart görüntülerde belirgin subdiyafragmatik aktiviteye bağlı inferior ve septal duvarda perfüzyonda güçlenme; geç görüntüde normal sınırlarda miyokardiyal perfüzyon dağılımı



Şekil 6. Kırk dört yaşındaki erkek hastada, efor sonrası (A-üst sıra) ve istirahat halinde (A-alt sıra) elde edilen standart kesitsel görüntülerde midventriküler düzeyde daha belirgin olmak üzere inferolateral duvarda efor iskemisi bulguları mevcuttur. Sinogram ve linogram eğrilerinin değerlendirilmesinde efor sonrası görüntüleme hasta hareketi saptanmış olup, hareket düzeltilmesi öncesi ve sonrası eğriler B'de verilmiştir. Standart görüntülerde iskemi bulgusu izlenen inferolateral duvarda (C, ok), hareket düzeltilmesi sonrasında perfüzyon tamamen normale dönmektedir (D, ok)

tarafından sine modda ham görüntüler gözden geçirilerek olası hasta hareketi mutlaka değerlendirilmeli ve gerekli durumda ek görüntüleme yapılmalıdır.

III.C. Atenüasyon Artefaktları

Fotonların dokular tarafından zayıflatılması MPS'de sık karşılaşılan artefakt nedenlerinden birisidir. Görüntüleme alanı dahilindeki kalp pili, şant rezervuarları ve fiksasyonlar gibi dış materyaller artefaksiyel görüntüleme neden olabileceği gibi, meme, diyafragma ve yağ gibi fizyolojik dokular da atenüasyon nedeni olabilir. Meme dokusu en sık olarak anterior duvarda, diyafragma ise inferior duvarda atenüasyon defekti oluşturmakta olup, lateral göğüs duvarındaki yağ dokusuna bağlı artefaktlar da karşımıza çıkmaktadır (6). Cinsiyete bağlı olarak artefaktların sık izlendiği alanlara ait (erkeklerde diyafragma, kadınlarda meme dokusu) normal veri tabanı bilgileri veri işleme sürecinde kantitatif programlar tarafından kullanılarak gerekli düzeltmeler yapılmaktadır. Hastanın cinsiyetinin sisteme doğru olarak girilmesi bu açıdan önem taşımaktadır. Örneğin, erkek hastanın cinsiyetinin sisteme yanlışlıkla kadın olarak kayıt edilmesi durumunda, inferior duvarda yeterli atenüasyon düzeltmesi uygulanmayacağından bu alanda defektif görünüm karşımıza çıkabilir.

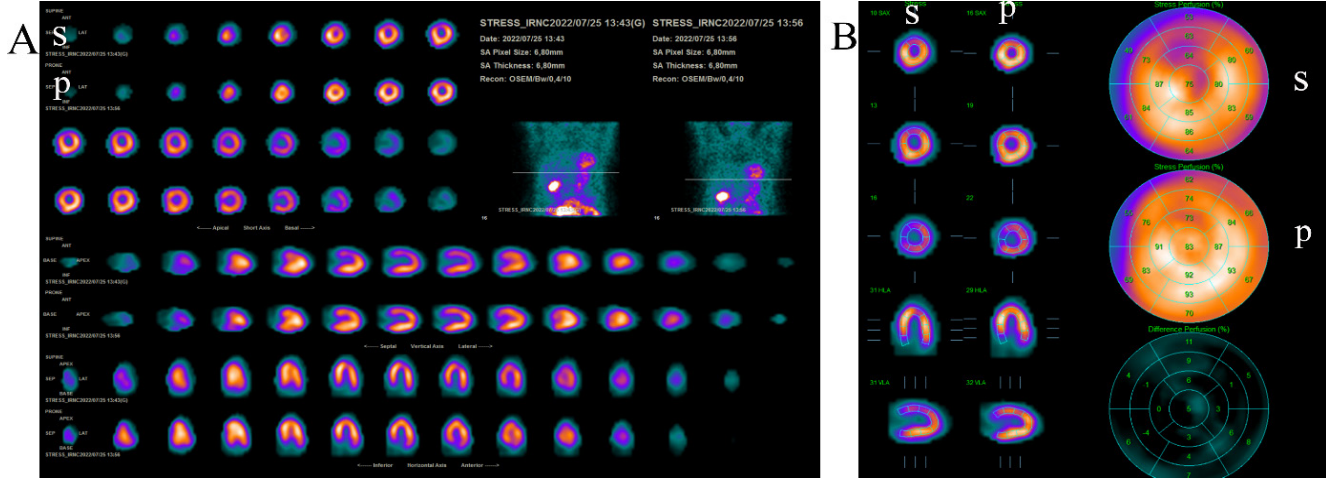
Radyofarmasötik olarak Tl-201 kullanılması durumunda, Tc-99m ajanlarına kıyasla daha düşük sayım istatistikleri elde edilmesi ve göreceli düşük emisyon enerjisi nedeni ile artefakt oluşumu da ciddi problemler yaratmaktadır. Tl-201'in atenüasyon katsayısı Tc-99m ile kıyaslandığında yaklaşık %19 daha fazla olup, 10 cm kalınlığındaki yumuşak dokudan geçen ışınların yaklaşık %30 oranında daha fazla atenüasyonu ile sonuçlanır (6).

Meme dokusuna bağlı artefaktlar sıklıkla anterior duvarda etkili olmakla birlikte, memenin pozisyonuna bağlı olarak lateral duvarda, septumda ve apekte de defekt alanları şeklinde izlenebilir. Meme atenüasyonu genellikle fiks karakterde perfüzyon defektine neden olmakla birlikte, efor ve istirahat görüntüleme esnasında meme konumlanmasının farklı olması durumunda geri dönüşümlü perfüzyon defektine neden olarak iskemi ile de karışabilir veya ters redistribüsyon paternine de yol açabilir. Bu nedenle, görüntüleme esnasında meme pozisyonu açısından hastanın ilgili personelin dikkatli olması önemlidir. Atenüasyon defektlerinin gerçek defekt alanlarından ayırt edilmesi zaman zaman zor olabilir ancak bazı ipuçları yol göstericidir. Örneğin, duvar hareketlerinin ve kalınlaşmanın normal sınırlarda olduğu

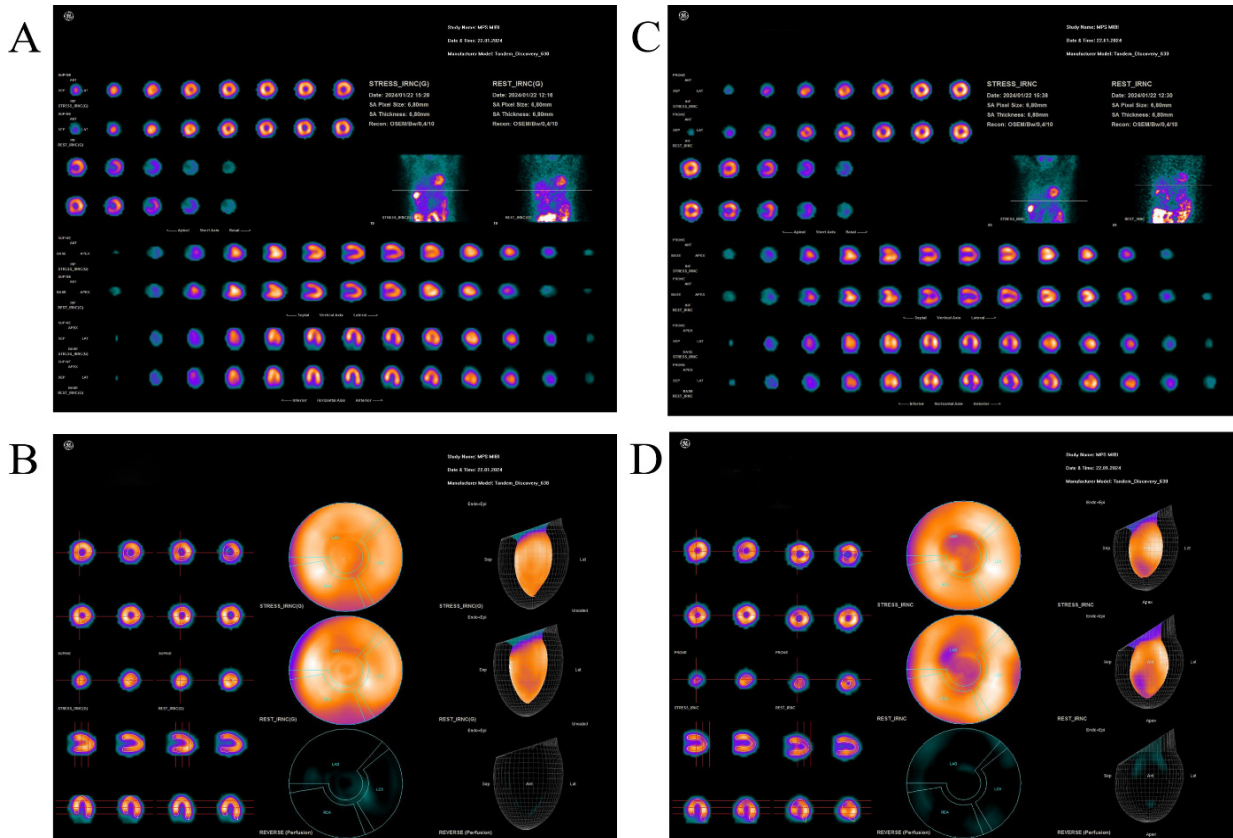
fiks defektler anterior duvar için meme atenüasyonunu destekleyen bir bulgudur. Hastanın ham data görüntüleri sine modda değerlendirilerek meme dokusunun büyüklüğü ve dansitesi olası atenüasyon açısından gözden geçirilmelidir. Yüksek dansitede meme dokusu varlığı sine görüntülerde gölgelenme şeklinde fark edilebilir. Hastanın öyküsünde mastektomi veya meme implantı olması da atenüasyon konusunda fikir vericidir. Meme implantları genellikle normal meme dokusuna kıyasla daha yoğun yapıda oldukları için sık olarak artefakta neden olabilirler. Meme dokusuna bağlı artefaktların ekarte edilmesi için, supin görüntülemeye ek olarak yapılacak pron görüntülemenin faydalı olacağını bildiren çalışmalar mevcuttur (25). Şekil 7'de meme atenüasyonuna bağlı artefakt izlenen bir hastanın supin ve pron pozisyonunda alınan görüntüleri verilmiştir.

Diyafragma atenüasyonuna bağlı inferior duvar defektleri erkek cinsiyette sık karşılaşılan bir problem olup, dolu mide ile görüntü alınması veya obezite varlığında daha belirgin olarak izlenmektedir. Gated çalışmada inferior duvar hareketlerinin ve kalınlaşmanın normal olması atenüasyon artefaktını desteklemektedir. Diyafragma atenüasyonunun ekarte edilmesi için pron pozisyonunda görüntüler değerlendirilebilir ancak bu pozisyonunda görüntüleme anteroseptal duvarda defekt oluşabileceği göz önünde bulundurulmalı ve mutlaka supin görüntüleme ile birlikte değerlendirilmelidir. Pron görüntüleme anteroseptal duvarda artefaksiyel perfüzyon defekti izlenen bir hastaya ait görüntüler Şekil 8'de verilmiştir. Pron görüntüleme, diyafragma atenüasyonuna bağlı artefaktların ayırt edilerek gereksiz girişimsel işlem sıklığının azaltılmasına katkıda bulunan bir yöntem olarak kabul görmektedir (20). Diyafragma atenüasyonuna bağlı artefakt izlenen bir hastada pron ve supin pozisyonunda alınan görüntüler Şekil 9'da verilmiştir.

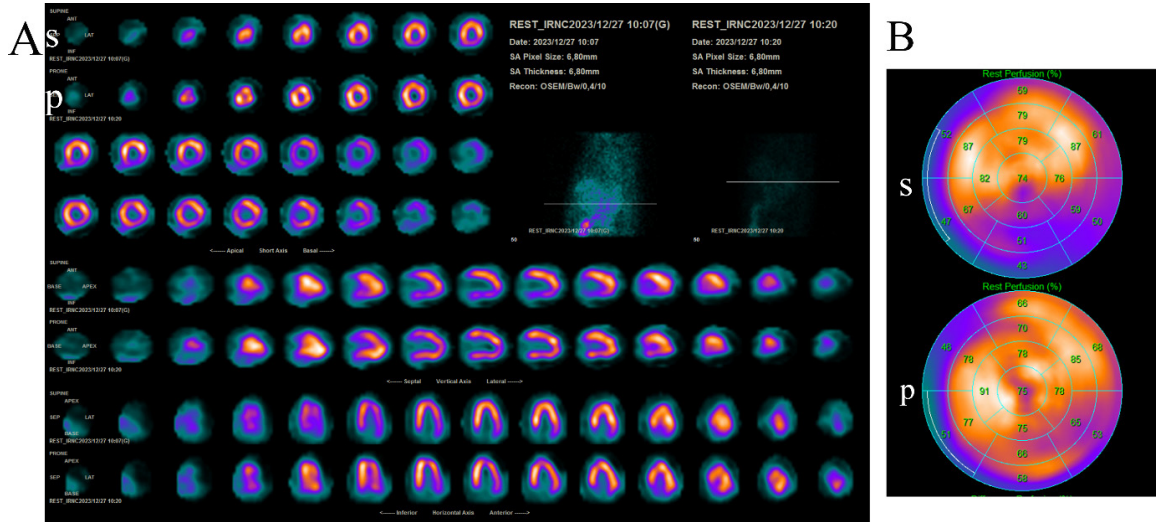
Atenüasyon artefaktları MPS çalışmalarında önemli bir problem olup, artefaktların ayırt edilebilmesi için zaman içerisinde çeşitli yöntemler kullanıma dahil edilmiştir (26,27). Yukarıda da belirtildiği gibi, gated çalışma verilerinin değerlendirilmesi bunlardan birisidir. Hibrit görüntüleme yöntemleri olan SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, atenüasyon artefaktlarının değerlendirilmesinde değerli tanısal bilgiler sağlayan görüntüleme yöntemleridir. Hibrit görüntüleme, transmisyon görüntülerinden elde edilen veriler sayesinde atenüasyon düzeltmesi yapılarak dokulara bağlı atenüasyon artefaktları başarılı



Şekil 7. Elli altı yaşında, atipik anjina öyküsü olan hastada efor sonrası supin pozisyonda elde edilen görüntülerde anterior- anteroseptal duvarda apeks bazal arası hipoaktivite izlenmiş olup, pron görüntülemelerde perfüzyonda tama yakın düzelleme olduğu görülmektedir (A; s: Supin, p: Pron). Polar harita görüntüleri de benzer şekilde meme dokusuna bağlı artefaktı göstermektedir (B; s: Supin, p: Pron)



Şekil 8. Efor ve istirahat sonrası supin pozisyonda elde edilen rekonstrükte kesitsel görüntülerde (A) ve polar harita görüntülerinde (B) sol ventrikülün tüm duvarlarında normal sınırlarda perfüzyon dağılımı izlenen kadın hastada, pron pozisyonda alınan kesitsel görüntülerde (C) ve polar harita görüntülerinde (D), apikal ve midventriküler düzeyde anteroseptal duvarda istirahat halinde belirginleşen artefaksiyel hipoperfüzyon bulgusu



Şekil 9. İstirahat halinde supin (s) ve pron (p) kesitsel görüntüleri (A) ve polar harita görüntüleri (B) verilen 71 yaşındaki erkek hastada supin görüntülerinde inferior duvarda artefaksiyel olarak hioperfüzyon izlenmiş olup, pron görüntülerde inferior duvarın perfüzyonunun normal sınırlarda olduğu görülmektedir, bulgular diyafragma atenüasyonuna bağlı artefakt ile uyumludur

şekilde ortaya konmaktadır (28). SPECT/BT'nin gerek meme dokusuna gerekse diyafragmaya bağlı artefaktlar için kullanımı tavsiye edilmektedir (6). PET/BT ile yapılan miyokardiyal perfüzyon görüntüleme de atenüasyon artefaktları düzeltilmesinde oldukça başarılı bir yöntem olarak klinik kullanımdadır.

Hibrit görüntüleme yöntemleri atenüasyon düzeltilmesinde oldukça faydalı olmakla birlikte, yöntemlere bağlı atenüasyonlar da olabileceği unutulmamalıdır. SPECT/BT görüntülemesinde artefakta yol açan durumların başında uyumsuz imaj kaydı (füzyon kayması) gelmektedir (29). Bu durum hasta veya masa hareketine ve özellikle hızlı sistemlerde solunumsal veya kardiyak harekete bağlı olarak oluşabilir. Şekil 10'da SPECT/BT'de füzyon kayması nedeni ile oluşan artefakta ait görüntüler verilmiştir. Saçılma, ışın sertleştirme (beam hardening) ve budama (trunkasyon) artefaktları da füzyon görüntülemesinde görülebilmektedir. Atenüasyon düzeltilmesi sonrası apikal duvarda incelmeye bağlı hipoaktivite veya gastrointestinal sistem aktivitesine bağlı inferior duvar aktivitesindeki güçlenmenin neden olduğu anterior duvar hipoaktivitesi de görüntülemesinde artefakt olarak karşımıza çıkabilir. Hibrit görüntüleme yöntemlerinin MPS'de tanısız katkısı ile birlikte artefakt sebebi de olabileceği değerlendirilmede mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (15). Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntüler ile birlikte atenüasyon düzeltilmesi

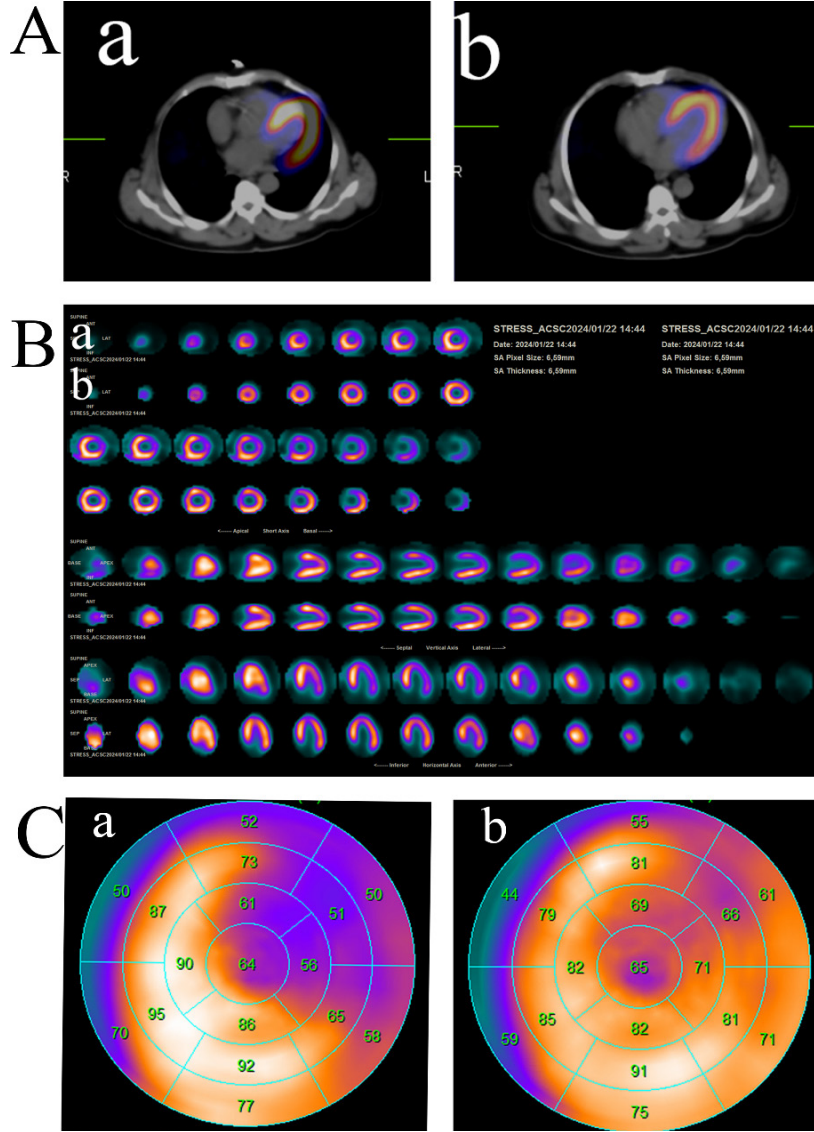
yapılmamış standart görüntüler de olası artefaktlar açısından dikkatle incelenmelidir.

MPS görüntülerinde hasta ile ilişkili olarak karşımıza çıkabilecek sorunların özeti Tablo 4'te verilmiştir.

IV. Kalp ile ilişkili Özel Durumlar/Normal Varyantlar

IV.A. Sol Dal Bloğu (SDB)

Sol dal bloğu, kalbin iletim sistemi ile ilişkili bir anomali olup, sinoatriyal düğümden çıkan uyarının sağ ventrikül üzerinden gecikmeli olarak sol ventriküle ulaşması ile sonuçlanmaktadır. Bu durum septumda paradoksal harekete ve septal perfüzyon defektine neden olarak, defektin geri dönüşümlü/dönüşümsüz olmasına göre iskemi veya infarktüs görünümü yaratabilir. Mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, esas olarak septal kasılmanın gecikmesi nedeniyle diyastolik kan akımının bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (30). Kalp atım hızının yüksek olduğu durumlarda bu etki belirginleşmektedir, dolayısıyla egzersiz testi yerine dipiridamol veya adenozin ile vazodilatör stres tercih edilmelidir (31). Sol dal bloğu olan hastalarda septumda mevcut olabilecek defektlerin dikkatle yorumlanması gereklidir. Vazodilatör stres uygulanmış bir hastada efor sonrası görüntülerde kalp atım hızının yüksek olması, istirahat görüntüleme esnasında ise rölatif düşük kalp atım hızı olması nedeniyle septumda iskemi bulgusu izlenebilmektedir. Anksiyete gibi nedenlerle istirahat durumunda da kalp atım hızının yüksek olması ise



Şekil 10. Efor sonrası kesitsel görüntüler ile polar harita görüntüleri verilen hastada, SPECT/BT’de füzyon kayması sonucu (A-a) anterior ve anterolateral duvarlarda oluşan yanlış pozitif perfüzyon defekti (B-a, C-a). Füzyonun manuel olarak düzeltilmesi sonrasında (A-b) anterolateral perfüzyonda büyük ölçüde düzelleme görülüyor (B-b, C-b)

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

septumda miyokart infarktüsü ile uyumlu fiks karakterde perfüzyon defekti görünümüne neden olabilir. Sol dal bloğu tanısı ile tetkik edilen hastalarda, septal duvarda hipoperfüzyon ile birlikte apekte normal sınırlarda perfüzyon bulguları izlenmesi durumunda artefakt olasılığının yüksek olduğu değerlendirilmede göz önünde bulundurulmalıdır. Sol dal bloğu olan bir hastada fiziksel ve farmakolojik efor ile elde edilen MPS görüntüleri Şekil 11’de verilmiştir.

IV.B. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler (KMP) kalp kası ile ilişkili anomaliler olup, iskemik nedenlerle veya iskemi dışı patolojilere bağlı olarak görülebilir (32). İskemi dışı patolojilerle ilişkili KMP’ler, hipertrofik KMP, dilate KMP veya restriktif KMP olarak sınıflandırılmaktadır. Hipertrofik KMP özellikle septumda belirginleşen duvar kalınlaşması ile karakterizedir. Bu durum, septumda artmış aktivite ve diğer duvarlarda göreceli hipoperfüzyona neden olarak

Tablo 4. MPS görüntülemeye hasta ile ilişkili sorunlar

	Sorun	Çözüm/öneri
Subdiyafragmatik aktivite	Saçılıma veya normalizasyon hatalarına bağlı artmış veya azalmış perfüzyon; fiks/reversibl defektler	-Hastaya süt, soda veya su içirilmesi -Pron görüntüleme -Farmakolojik efora düşük düzeyde fiziksel efor eklenmesi -Enjeksiyon-görüntüleme arasında bekleme süresine dikkat edilmesi
Hasta hareketi	Hareketin büyüklüğü, düzlemi, görüntülemenin hangi aşamasında meydana geldiğine bağlı olarak değişen perfüzyon defektleri	-Egzersiz sonrası yeterli bekleme süresinin sağlanması -Multidedektör sistemlerin kullanımı -Pron pozisyonda görüntü alınması -Sine modda ham görüntülerin gözden geçirilmesi
Atenüasyonlar -Meme dokusu -Diyafagma, -Lateral göğüs duvarı yağ dokusu -Ekstrakardiyak cihaz	Miyokardiyal duvarlarda iskemi/infarkt görünümünde perfüzyon defektleri	-Hasta cinsiyetinin sisteme doğru girilmesi -Teknesyum ajanlarının tercih edilmesi -Efor ve istirahat görüntülerinde meme pozisyonunun aynı olmasına dikkat edilmesi -Ham data görüntülerinin sine modda incelenmesi -Pron görüntü alınması -Gated görüntülerin incelenmesi -Hibrit görüntüleme (SPECT/BT) yapılması
MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi		

mevcut olabilecek patolojilerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Hipertrofik KMP hipertansiyon hastalarında görülebilir, ancak şiddeti daha düşük olarak izlenmektedir (6). Dilate KMP, incilmiş miyokart dokusu nedeniyle azalmış sayım istatistiği ve heterojen perfüzyon dağılımına neden olabilmektedir. Özellikle tek gün görüntüleme prosedüründe daha düşük radyofarmasötik dozu verilen istirahat görüntülerinde bu durum daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. MPS, mutlak aktiviteden ziyade göreceli aktivite üzerinden bilgi veren bir görüntüleme tekniğidir. Bu durum özellikle birden fazla vasküler alanda benzer düzeyde daralma olduğu durumda önem kazanmaktadır. Dengeli iskemi durumlarında tüm duvarlardaki perfüzyonun dengeli azalması, KAH tanısında yanlış negatif değerlendirmelere neden olabilir (Şekil 12). Gated çalışma da bu hastalarda duvar hareketlerindeki ve EF değerlerindeki azalmayı göstererek yorumlama aşamasında önemli katkı sağlamaktadır (4).

IV.C. Dekstrokardi

Dekstrokardi varlığında toraks içerisinde kalp pozisyonunun farklı olması nedeni ile, görüntüleme parametrelerinin uygun şekilde düzenlenmesi doğru yorumlama açısından oldukça önemlidir. Görüntüleme öncesinde durumun bilinmesi ile gerekli parametrelerin uygun şekilde düzenlenmesi sağlanarak yorumlama

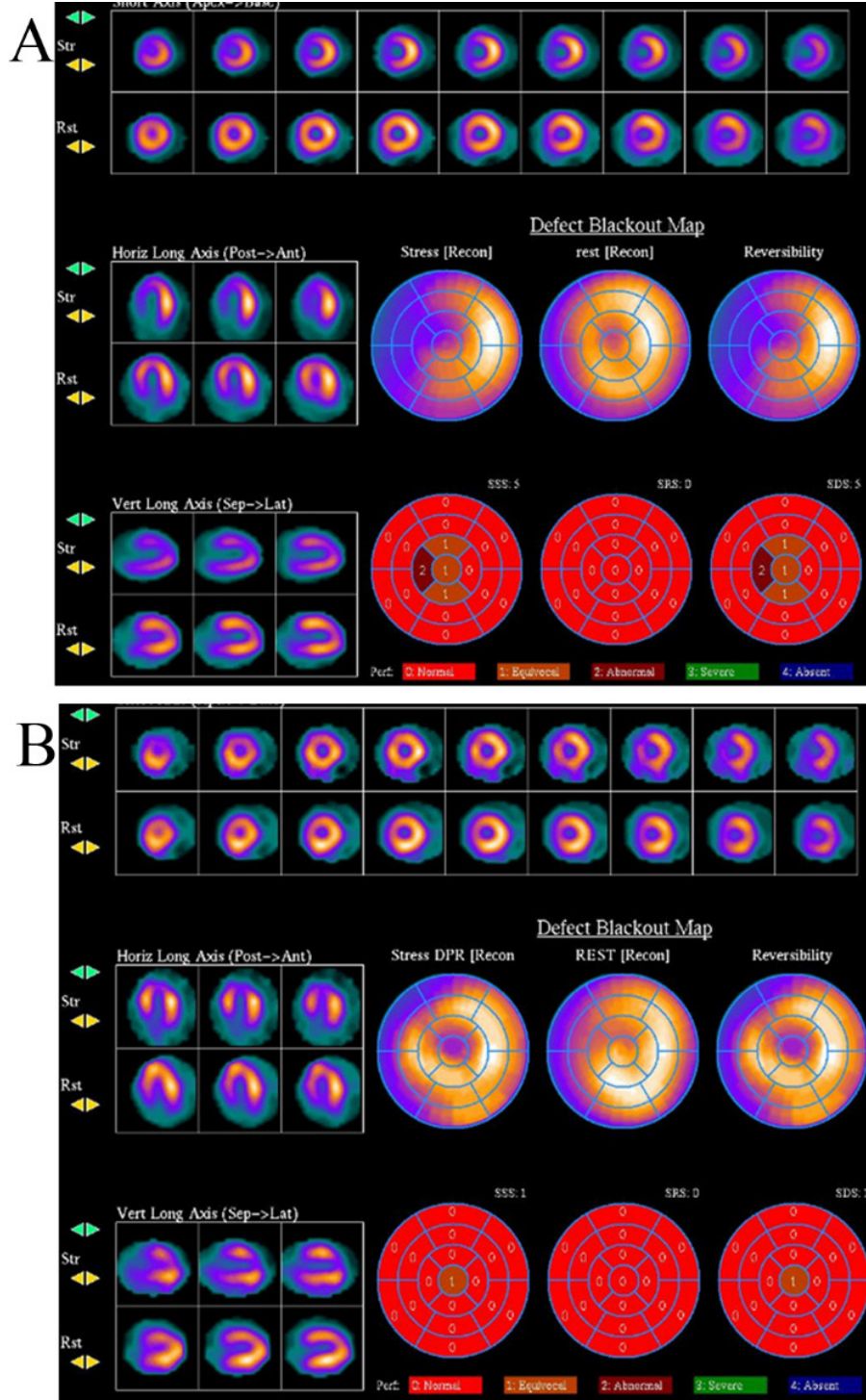
aşamasındaki hatalar engellenebilir. Normal şartlarda SPECT inceleme sağ anterior oblik pozisyondan başlayarak, 180 derecelik görüntüleme ile sol posterior oblik pozisyonda sonlanmakta iken, dekstrokardi varlığında kalp ile en yakın mesafenin sağlanması için görüntüleme sol anterior oblik pozisyondan başlatılmalı ve sağ posterior oblik pozisyonda sonlandırılmalıdır (33). Bu durumda standart görüntülerdeki septum ve lateral duvar alanlarının yer değiştirmiş olması önemli olup yorumlamada göz önünde bulundurulmalıdır.

IV.D. Normal Varyantlar

MPS'nin doğru şekilde yorumlanabilmesi için normal varyantlardan kaynaklanabilecek ve yanlışlıkla patolojik olarak algılanabilecek durumların bilinmesi gereklidir.

Hipertrofik papiller kaslarda radyotrasör akümüasyonu yüksektir, bu durumda özellikle anterolateral ve posterolateral duvarlarda fokal artmış radyotrasör akümüasyonu gösteren alanlar izlenmektedir. Alt duvarda ve tipik olarak kısa eksen görüntülerinde saat 2 ve 7 konumlarında belirgin olmak üzere komşu duvarlarda perfüzyon patolojilerine rastlanabilir.

Apikal miyokart dokusu diğer duvarlara oranla daha incedir. Bu nedenle apekten elde edilen görüntülerde sayım hızı düşük olup, fizyolojik apikal inceleme fiks karakterde perfüzyon defekti şeklinde izlenebilir.



Şekil 11. Kırk iki yaşındaki, tipik göğüs ağrısı tarifleyen erkek hastada fiziksel efor ve istirahat sonrası alınan görüntülerde septal duvarda artefaksiyel efor iskemisi bulguları izlenmektedir (A). Farmakolojik efor (dipiridamol) ile elde edilen görüntülerde septumda perfüzyon dağılımı normal sınırlarda saptanmıştır (B)

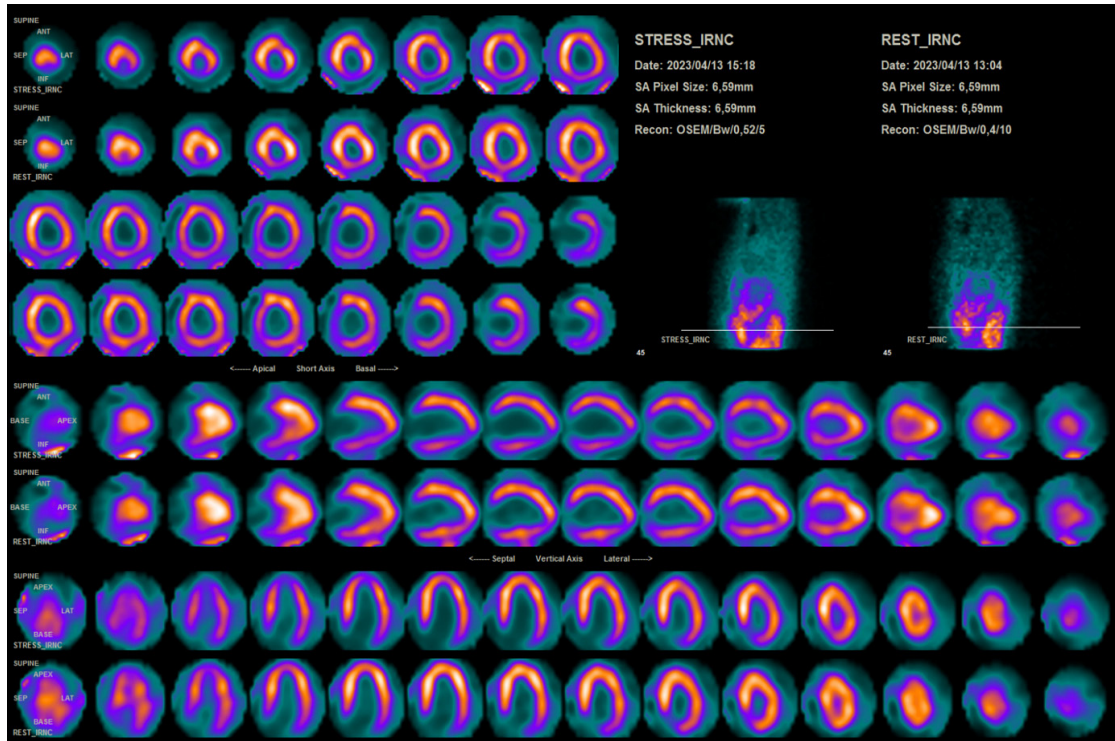
Fizyolojik apikal incelmeye bağlı artefaksiyel defektler BT atenüasyon düzeltmesi ile daha da belirgin hale gelebilir. Gated incelemede duvar hareketlerinin ve kalınlaşmanın normal sınırlarda olması artefakt olasılığını desteklemektedir (Şekil 13). Zayıf hastalarda, 90 derece açılı çift başlı dedektör ve otokontür kullanımı esnasında, üst kısımdaki dedektörün hastaya çok yakın pozisyonlanması nedeniyle lateral pozisyonadaki dedektör kardiyak bölgeyi tam olarak görüntü alanına dahil edemeyebilir ve bu durum artefaksiyel defekt alanları şeklinde karşımıza çıkabilir. Özellikle abdominal yağ dokusu az olan zayıf hasta grubunda kontürü yükseltmek amacıyla ek manipülasyonlar gerekebilir (34).

Kadınlarda daha yaygın olarak izlenen bir normal varyasyon olan bazal septum duvarındaki azalmış radyofarmasötik akümüasyonu ise bazal septumun fibröz yapısından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bazal septumdaki azalmış radyofarmasötik akümüasyonu hipoperfüzyon olarak değerlendirilmemelidir.

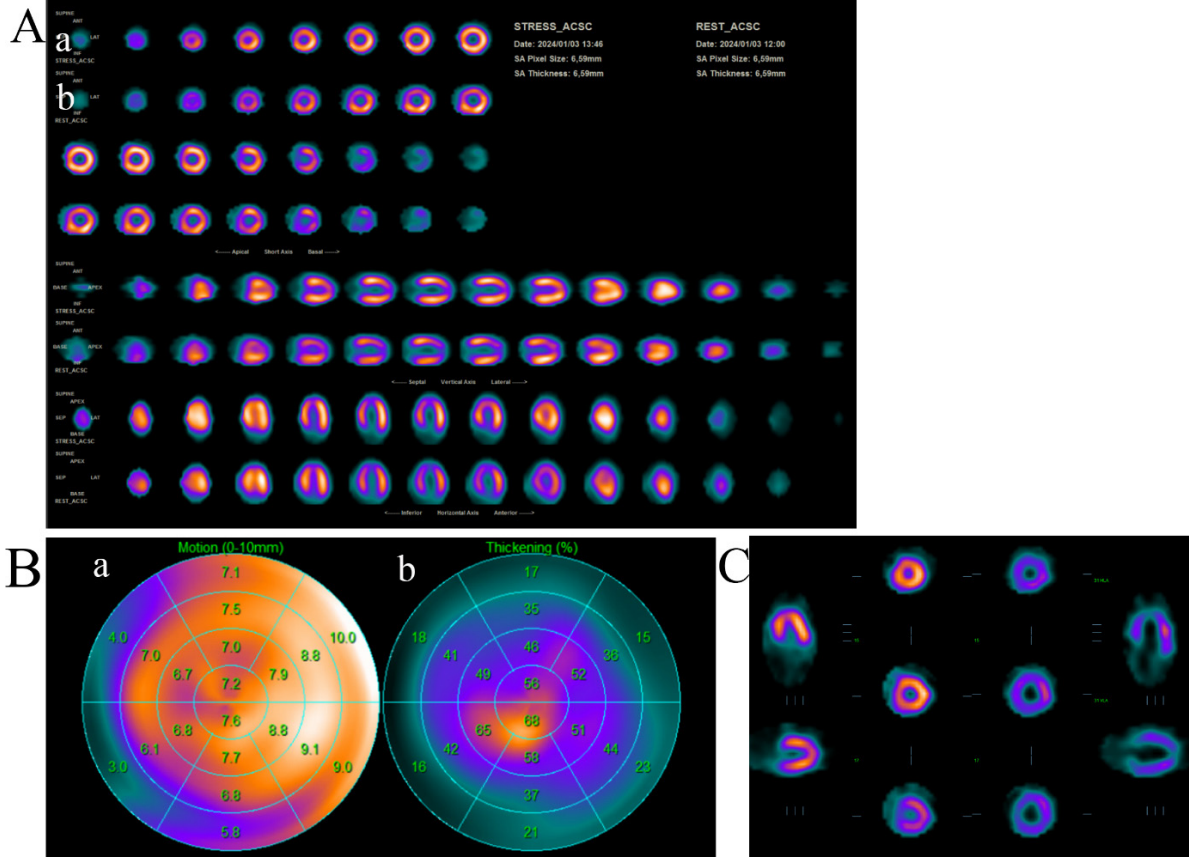
Bland-White-Garland sendromu sık görülmemekle birlikte MPS'de artefakta neden olabilir. Bu sendromda sol ana koroner arter pulmoner arterden orjin almaktadır ve kollateral dolaşımın yeterli olduğu durumlarda yetişkinliğe uzanan hayatta kalma süreleri mevcuttur. Bu hastalarda MPS'de genellikle ön duvarda perfüzyon defekti izlenmektedir. Sağ koroner arterden sol koroner artere ve pulmoner artere şanta sekonder olarak inferior/posterior perfüzyon defekti de görülebilir (35).

Tanımlanan varyasyonlar dışında, müküler köprü varlığında, koroner spazmda, Sendrom x ve miyokardit durumunda da MPS'de çeşitli perfüzyon defektleri görülebilir ve bu durumlar iskemi/infarkt olmaksızın yanlış pozitif yorumlara neden olabilir (36).

Kalp ile ilgili normal varyasyonlar ve özel durumları içeren artefakt nedenleri ile çözüm önerileri Tablo 5'te verilmiştir.



Şekil 12. Atipik göğüs ağrısı şikayeti olan 72 yaşında kadın hastada efor ve istirahat sonrası görüntülerde sol ventrikül fiks dilate görünümde izlenmiş olup, apikal düzeyde inferior duvarda izlenen fiks karakterdeki minimal hipoperfüzyon ile birlikte, anlamlı bölgesel perfüzyon anomalisi izlenmemiş olup, genel minimal heterojen perfüzyon dağılımı ve stres sonrası kavite dilatasyonu mevcuttur. Gated incelemede sol ventrikül global hipokinetik görünümündedir; ejeksiyon fraksiyonu değerleri istirahatte %33, efor sonrası %31 olarak hesaplanmıştır. Görüntüleme sonrası yapılan koroner anjiyografide LMCA ve LAD trasesinde %90, CX orta kesimde %80 darlık saptanarak gerekli bölgelere stent uygulaması yapılmıştır. Görüntüleme bulguları, dengeli çoklu damar hastalığını desteklemektedir



Şekil 13. Atipik göğüs ağrısı nedeni ile görüntüleme yapılan ve KAH öyküsü bulunmayan 46 yaşındaki kadın hastaya ait efor (A-a) ve istirahat (A-b) kesitsel görüntülerinde apekte fiks karakterde hipoperfüzyon izlenmektedir. Gated incelemede bu alanda duvar hareketleri ve duvar kalınlaşması normal sınırlarda olup (B-b), bulgular fizyolojik apikal inceleme ile uyumlu görünümündedir (B-a, B-b, C). C: Gated stres sistol sonu (ilk iki sütun) ve diastol sonu (son iki sütun) görüntüleri; apikal kalınlaşmanın end-sistolda tümüyle normal olduğu görülüyor
KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 5. MPS görüntülemesinde artefakta yol açan kalp ile ilişkili özel durumlar ve normal varyantlar

	Sorun	Çözüm/öneri
Sol dal bloğu	Septal fiks/reversibl perfüzyon defekti	Farmakolojik efor Apeks perfüzyonunun değerlendirilmesi
Kardiyomiyopatiler	Dengeli çoklu damar stenozunda yanlış negatif değerlendirme	Gated verilerinin dikkatle değerlendirilmesi
Dekstroardi	Sol ventrikül duvarlarının lokalizasyonunda değişiklikler	Görüntüleme parametrelerinin uygun ayarlanması, duvar lokalizasyonlarındaki değişikliklere (septum-lateral duvar) dikkat edilmesi
Normal varyantlar	Papiller kas hipertrofisi, apikal incelleme, fibröz yapıda bazal septum (kısa septum) vb. nedenlere bağlı hipo-hiperperfüze alanlar veya perfüzyon defektleri	Normal varyantlar ve perfüzyona yansımaları hakkında bilgi sahibi olmak

MPS: Miyokart perfüzyon sintigrafisi

Sonuç

MPS, KAH'nin değerlendirilmesinde uzun zamandır ve sıklıkla kullanılan, klinik kullanımda hasta yönetiminde kritik değerli bilgiler sunan, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, çeşitli artefaktlar ve yorumlamada hatalara neden olabilecek tuzaklar içermektedir. Bu durumlar hasta hazırlığı aşamasından başlamak üzere raporlama aşamasına kadar tüm basamaklarda karşımıza çıkabilir. Görüntülemenin tüm aşamalarında bu durumların farkında olarak hareket edilmesi ve gerekli önlemlerin mümkün olduğunca alınması tetkikin doğru şekilde yorumlanması ve güvenilirliği açısından son derece önem taşımaktadır. Görüntülemeye dahil olan tüm personelin potansiyel artefakt ve tuzaklar hakkında bilgi sahibi olması, gerekli önlemleri alması, düzeltmeleri yapması ve uygulamayı bu açıdan dikkatle takip etmesi, doğru ve güvenilir yorumlama sürecine büyük katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318-1333.
- Sun X, Liu A, Jiang Z. The sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography (SPECT) in the diagnosis coronary artery disease (CAD): a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:6221-6366.
- Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. *J Nucl Med Technol* 2008;36:155-161.
- Canbaz Tosun F, Özdemir S, Şen F, Demir H, Özdemir E, Durmuş Altun G. Myocardial Perfusion SPECT Procedure Guideline. *Nucl Med Semin* 2020;6:90-134.
- Lapeyre AC, Goraya TY, Johnston DL, Gibbons RJ. The impact of caffeine on vasodilator stress perfusion studies. *J Nucl Cardiol* 2004;11:506-511.
- Burrell S, MacDonald A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol* 2006;34:193-211.
- Williams KA, Hill KA, Sheridan CM. Noncardiac findings on dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2003;10:395-402.
- Abdel-Dayem HM. Current tumor imaging agents. In: Aktolun C, Tauxe WN, eds. *Nuclear Oncology*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1999:401-414.
- Nichols K, Dorbala S, DePuey EG, Yao SS, Sharma A, Rozanski A. Influence of arrhythmias on gated SPECT myocardial perfusion and function quantification. *J Nucl Med* 1999;40:924-934.
- Nichols K, Yao SS, Kamran M, Faber TL, Cooke CD, DePuey EG. Clinical impact of arrhythmias on gated SPECT cardiac myocardial perfusion and function assessment. *J Nucl Cardiol* 2001;8:19-30.
- Heinle I, Siraj Q. Artifacts and Pitfalls in Myocardial Perfusion Imaging. In: Movahed, A., Gnanasegaran G, Buscombe J, Hall M (eds). *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2009.
- Groch MW, Erwin WD. Single-photon emission computed tomography in the year 2001: instrumentation and quality control. *J Nucl Med Technol* 2001;29:12-18.
- Hines H, Kayayan R, Colsher J, et al. National Electrical Manufacturers Association recommendations for implementing SPECT instrumentation quality control. *J Nucl Med Technol* 1999;27:67-72.
- Dönmez S, Ayan A, Parlak Y, et al. Acceptance and Quality Control Tests for the Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) Gamma Cameras and SPECT/CT Systems. *Nucl Med Semin* 2020;6:38-50.
- Dvorak RA, Brown RK, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT myocardial perfusion images: common artifacts and quality control techniques. *Radiographics* 2011;31:2041-2057.
- Georgoulis P, Valotassiou V, Tsougos I, et al. Clinical significance of tetrofosmin in extracardiac uptake during myocardial perfusion imaging. In: Branislav PB, eds. *Coronary angiography-advances in noninvasive imaging approach for evaluation of coronary artery disease*, chap 2. InTech; 2011.
- Hofman M, McKay J, Nandurkar D. Efficacy of milk versus water to reduce interfering infra-cardiac activity in 99mTc-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2006;27:837-842.
- Malek H, Hedayati R, Yaghoobi N, Bitarafan-Rajabi A, Firoozabadi SH, Rastgou F. The effect of milk, water and lemon juice on various subdiaphragmatic activity-related artefact in myocardial perfusion imaging. *Res Cardiovasc Med* 2015;4:e29235.
- Hussain S, Sultan FAT. Role of carbonated water technique to enhance Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging by reducing subdiaphragmatic artefacts. *Ann Nucl Med* 2020;34:787-792.
- Stathaki M, Koukouraki S, Papadaki E, Tsaroucha A, Karkavitsas N. The benefits of prone SPECT myocardial perfusion imaging in reducing both artefact defects and patient radiation exposure. *Arq Bras Cardiol* 2015;105:345-352.
- Cooper JA, Neumann PH, McCandless BK. Effect of patient motion on tomographic myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1992;33:1566-1571.
- Wheat JM, Currie GM. Impact of patient motion on myocardial perfusion SPECT diagnostic integrity: Part 2. *J Nucl Med Technol* 2004;32:158-163.
- Friedman J, Van Train K, Maddahi J, et al. "Upward creep" of the heart: a frequent source of false-positive reversible defects during thallium-201 stress-redistribution SPECT. *J Nucl Med* 1989;30:1718-1722.

24. Germano G. Technical aspects of myocardial SPECT imaging. *J Nucl Med* 2001;42:1499-1507.
25. Ramos SMO, Glavam AP, de Brito ASX, et al. Prone Myocardial Perfusion Imaging and Breast Attenuation: A Phantom Study. *Curr Med Imaging Rev* 2020;16:70-79.
26. Miles J, Cullom SJ, Case JA. An introduction to attenuation correction. *J Nucl Cardiol* 1999;6:449-457.
27. Heller GV, Links J, Bateman TM, et al. American Society of Nuclear Cardiology/Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2004;11:229-230.
28. Tawakol AE, Tantawy HM, Elashmawy RE, Abdelhafez YG, Elsayed YM. Added Value of CT Attenuation Correction and Prone Positioning in Improving Breast and Subdiaphragmatic Attenuation in Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med Technol* 2021;49:23-29.
29. Płachcińska A, Włodarczyk M, Drożdż J, et al. Effect of CT misalignment on attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015;18:78-83.
30. Hansen CL. The conundrum of left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2004;11:90-92.
31. Yalçın H, Canbaz Tosun F. Nuclear Cardiology in the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease. *Nucl Med Semin* 2019;4:80-95.
32. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001:1751-1806.
33. Qutbi M. SPECT myocardial perfusion imaging in patients with Dextrocardia. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1197-1204.
34. Yapici O, Baris S, Alic T, Basoglu T. Auto-contouring at 90 degrees dual head fitting angle: a potential cause of a myocardial perfusion SPET artifact in slim patients. *Hell J Nucl Med* 2009;12:289-290.
35. Katsuragi M, Yamamoto K, Tashiro T, Nishihara H, Toudou K. Thallium-201 myocardial SPECT in Bland-White-Garland syndrome: two adult patients with inferoposterior perfusion defect. *J Nucl Med* 1993;34:2182-2184.
36. Kataoka T, Shih WJ. False-positive myocardial perfusion scintigraphy in syndrome X. *Semin Nucl Med* 1997;27:186-189.



Kardiyoloğun Klinik Pratiğinde Nükleer Kardiyolojinin Yeri ve Nükleer Tıp Hekiminden Beklentileri

The Role of Nuclear Cardiology in Cardiologist Clinical Practice and What to Expect from a Nuclear Medicine Physician

Ahmet Çınar, Ömer Gedikli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Günümüzde tüm toplumlarda mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklar olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan da koroner arter hastalığı (KAH) ise bunun en temel sebebidir. KAH'nin tespit edilmesinde öykü, klinik muayenenin yanı sıra temel non-invaziv ve invaziv görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Gelişen teknolojiler sayesinde modern görüntüleme yöntemleri de günümüzde giderek önemini artırmaktadır. Onlardan birisi de nükleer kardiyolojideki prosedürlerin artan tanılal ilerlemeleridir. Nükleer kardiyolojinin günlük rutinde kullanım alanları arasında başlıca KAH'nin tanısı, iskeminin tanısı, yayılım alanı, prognoz ve riskin belirlenmesi, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, konjestif kalp yetmezliği, hibernasyon ve stunning farkı, viabilite varlığı veya yokluğu, kardiyak amiloidoz ve özellikle protez kapak olmak üzere infektif endokardit tanısı önemli yer tutar. Bu nedenle, Nükleer Tıp uzmanlarının tetkik sonuçlarını raporlarken, kardiyologların gereksinimlerini karşılayacak açık ifadeler ve kantitatif verilere yer vermeleri önemlidir. Bu makalede, temel kardiyolojik hastalıkların nükleer kardiyolojiye hangi endikasyonlarla yönlendirildiği ve klinik tanıya göre raporlama beklentileri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nükleer Tıp, kardiyoloji, görüntüleme

Abstract

Cardiovascular disorders remain the leading cause of death in all societies today. The primary cause of this problem among cardiovascular disorders is coronary artery disease (CAD). The identification of CAD requires a clinical evaluation, anamnesis, and basic non-invasive and invasive imaging methods. Today's current imaging techniques are getting increasingly important due to the advancement of technology. Nuclear cardiology is one of the growing diagnostic improvements in procedures. Diagnosis of CAD, diagnosis and severity of ischemia, prognosis and risk assessment, assessment of left ventricular function, congestive heart failure, hibernation and stunning difference, presence or absence of viability, cardiac amyloidosis, and identification of infected endocarditis, especially in cases with prosthetic valves are among the daily routine applications of nuclear cardiology. Therefore, it is important for Nuclear Medicine specialists to include clear statements and quantitative data in reporting test results that meet the needs of cardiologists. This article will focus on the indications for referring basic cardiovascular diseases to nuclear cardiology and the reporting expectations based on clinical diagnosis.

Keywords: Nuclear Medicine, cardiology, imaging

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ahmet Çınar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-posta: ahmetcinaar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5749-7124



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

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

Giriş

Nükleer Tıp alanındaki gelişmeler kardiyovasküler hastaların tanı ve görüntülemesinde büyük katkı sağlamaktadır. Bu gelişmeler arasında, görüntü kalitelerindeki artış, çekim sürelerinde kısalma ve kullanılan yeni farmasötik ajanlarla radyasyon maruziyetinin azalmasıdır. Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) koroner arter hastalığının (KAH) değerlendirilmesinde kullanılan çok önemli bir non-invaziv görüntüleme yöntemidir. KAH ve KAH dışı hastalıkların değerlendirilmesinde, çeşitli radyofarmasötiklerin kullanımıyla gerçekleştirilen tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme teknikleri, klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır. Nükleer kardiyoloji alanında yaşanan büyük ilerlemeler, kardiyologlara kardiyak hastalıkların tanısında sağladığı kolaylıklar sayesinde her geçen gün alternatif olmaya devam etmektedir. Bu yüzden Nükleer Tıp ve kardiyoloji uzmanları arasında iş birliği de artmaktadır. Hem Nükleer Tıp hem de kardiyoloji kılavuzlarında nükleer kardiyoloji raporunda nelere dikkat edilmesi gerektiği açıklanmıştır (1,2). Özellikle Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliğince bir nükleer kardiyoloji raporunda rapor metninin hekimin net ifadelerle, rahat bir şekilde anlayabileceği, teknikle ilgili karmaşık ifadelerden mümkün oldukça kaçınılması, kalitatif veriler yerine kantitatif verilere yer verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Sonuç bölümünde ise teknik terimler yerine hekimin istediği ve beklediği tanımlamalara uygun ifadelerle yer

verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu makale, kardiyoloji uzmanlarının hastalarını hangi nedenlerle nükleer kardiyoloji tetkiklerine yönlendirdiğini ve nükleer kardiyoloji uzmanından beklentilerini açıklamaktadır.

İskemik Kalp Hastalıkları

Nükleer Tıp ve kardiyoloji hekimlerinin birlikte multidisipliner çalışmasını gerektiren en önemli konuyu iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Bu durum özellikle kronik koroner sendromlar olarak adlandırılan klinik durumların tanı ve tedavisinde daha da önem kazanmaktadır. Tanısal koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon kararının verilmesinde non-invaziv stres görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Özellikle medikal tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda revaskülarizasyon kararı verilmeden önce miyokart hasarının ve canlılığının değerlendirilmesi önemlidir (3). Avrupa Kardiyoloji Derneği (*The European Society of Cardiology - ESC*) 2019 Kronik Koroner Sendromlar kılavuzunda MPS ile iskeminin lokalizasyonun ve miyokart canlılığının gösterilmesinin koroner revaskülarizasyon kararının verilmesinde yol gösterici olduğu belirtilmiştir (4). Amerikan Kalp Derneği (*American Heart Association - AHA*) da benzer şekilde stres ve fonksiyonel görüntülemeyi, KAH orta olasılıklı hasta grubunda ve elektrokardiyografi anormalliği olan hastalarda sınıf 1 öneri düzeyinde tanısal amaçlı kullanılabileceğini belirtmektedir (5). Nükleer kardiyoloji tetkikleri ile elde edilen bilgilerle hastaların düşük, orta ve yüksek riskli özellikleri elde edilerek tedavi seçenekleri oluşmaktadır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Radyonüklit görüntüleme ile koroner arter hastalığı risk sınıflaması

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
İstirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%35	Hafif/orta derecede sol ventrikül işlev bozukluğu (EF %35-49)	Stres ile miyokardın <%5'inde perfüzyon defekti veya normal perfüzyon durumu
Miyokart enfarktüsü öyküsü olmayan bir hastada miyokardın ≥%10'unu kapsayan istirahat perfüzyon anormallikleri	Miyokart enfarktüsü öyküsü olmayan bir hastada miyokardın %5-9,9'unu kapsayan istirahat perfüzyon anormallikleri	Normal stres veya stres sırasında sınırlı duvar hareket anormalliklerinde değişiklik olmaması
Stres ile sol ventrikül işlevlerinde bozulma (pik egzersizde EF <%45 veya stres ile EF'de ≥%10 düşme)	Stres ile miyokardın ≥%5-9,9'unda perfüzyon bozuklukları veya sol ventrikül genişlemesi olmaksızın tek damar yatağında bozulmalar	
Stres ile miyokardın ≥%10'unda perfüzyon bozuklukları veya çoklu damar yatağında bozulmalar		
Stres ile sol ventrikülde genişleme		

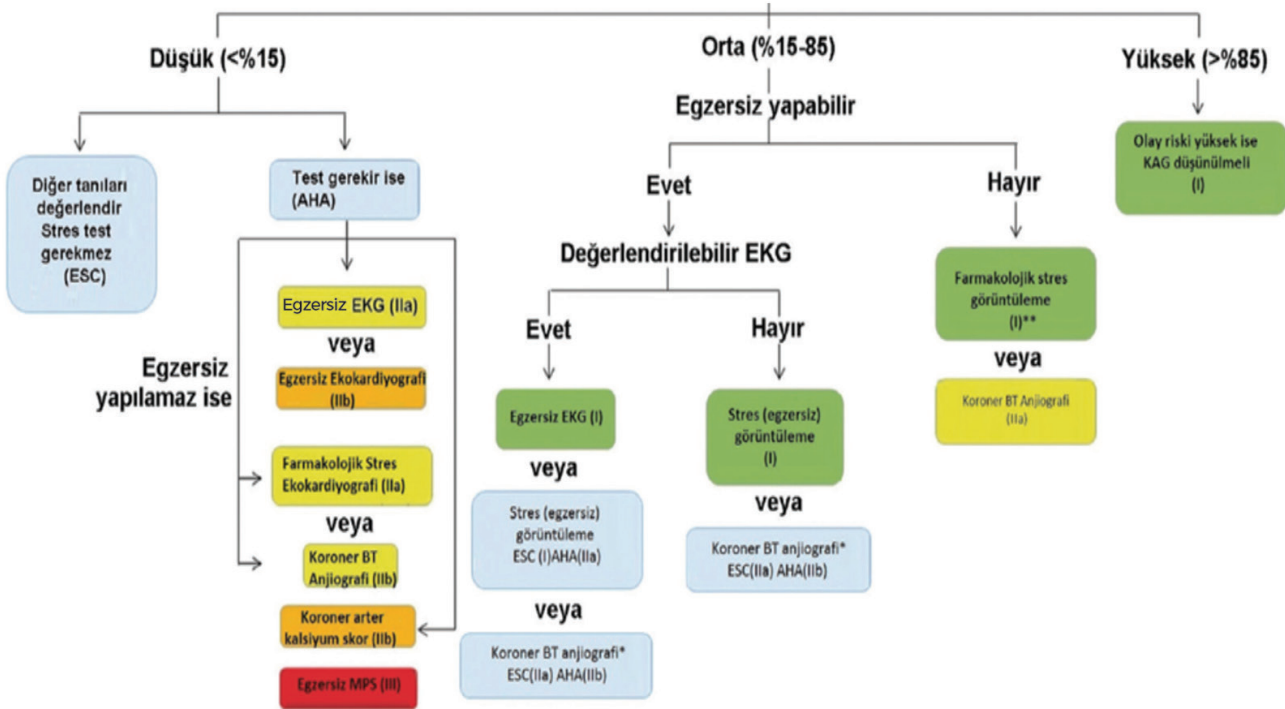
Kronik koroner sendrom şüphesi test öncesi koroner stenoz olasılığına göre ESC ve AHA kılavuzlarına göre görüntüleme algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (7).

Nükleer kardiyoloji için çok önemli bir konu da miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesidir. Kronik iskemik kalp hastalıklarında, perfüzyon ve metabolizma arasındaki uyumlu ve uyumsuz bölgelerin detaylı bir şekilde, kalitatif ve kantitatif verilerle, yayılım ve şiddetini içerecek şekilde raporda belirtilmesi, kardiyologlar için hastanın tedavi planlaması açısından son derece faydalı ve önemli bilgiler sağlar. Ayrıca istirahatte sol ve sağ ventrikül işlevinin değerlendirilmesi gereklidir (8).

İskemik kalp hastalıklarına yönelik istenilen nükleer kardiyoloji tetkik raporunda; bölgesel veya global küçük, orta veya büyük boyutlarda iskemi/enfarktüsün tanımlanması, canlı miyokart ve skar ayırımının yapılması, hiberne miyokardın belirlenmesi, hasarın yeri, ciddiyeti ve yaygınlığının sayısal olarak (% miyokart şeklinde) belirtilmesi son derece önemlidir.

Kalp Yetmezliği ve Kardiyomiyopatiler

Kalp yetmezliği (KY), çok farklı etiolojiye sahip bir klinik durumdur (9). Kardiyolojinin en önemli ilgi alanlarından birisini oluşturmaktadır. KY'nin değerlendirilmesi öncelikle iyi bir anamnez ve klinik muayeneye dayansa da iyi bir görüntüleme ile kesin tanısı doğrulanmaktadır. Bu etiopatolojik durumlar miyokart enfarktüsünde doku kaybına bağlı, onkolojik ve birçok ilaç ilişkili sekonder olabileceği gibi, doğumsal bozukluklara bağlı kardiyomiyopati tablolarıyla da karşımıza çıkabilmektedir (10). Bu etiolojiler geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarla sonuçlanabilmektedir. Ancak etioloji ne olursa olsun kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, tanı ve takiplerde görüntüleme yöntemlerinin büyük önemi mevcuttur. Bunlar arasında ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans ve radyonükleer görüntüleme Nükleer Tıp yer almaktadır (11). Nükleer kardiyolojinin ilgi alanları arasında, miyokart hasarının değerlendirilmesi, indüklenebilir



Şekil 1. Kronik koroner sendrom şüpheli hastalarda görüntüleme algoritması

miyokart iskemisi ile miyokart perfüzyonun değerlendirilmesi, hibernasyon-stunning ayrımı ve canlılığın değerlendirilmesi bulunmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tüm görüntüleme teknikleri ile belirlenebilir (12). Ancak EKO'nun kolay ulaşılabilirliği, daha ucuz olması, radyasyon içermemesi gibi birçok açıdan avantajı bulunmaktadır. EKO'nun yeterli olmadığı durumlarda radyonüklit yöntemler değer kazanmaktadır. Nükleer kardiyolojinin KY ile ilgili temel ilgi alanlarını şunlar oluşturmaktadır;

- Koroner arter hastalığı nedeniyle KY gelişmiş hastalarda, non-invaziv stres görüntüleme (SPECT veya PET) yöntemleriyle miyokart iskemisi ve canlılığının değerlendirilmesi mümkündür (13).
- Koroner arter hastalığı tanısında Tc-99m işaretli radyoizotoplar ile SPECT perfüzyon görüntüleme önemli tanı yöntemidir (14).
- Rb-82 veya 13N-ammonia ile PET ile global koroner akım rezervi belirlenebilir (14).
- Kardiyak transplantasyon uygulanan hastalarda koroner akımın değerlendirilmesi ile greft vaskülopatisi değerlendirmek mümkün olmaktadır (15).
- Kardiyak sarkoidoz tanısında da FDG PET ile artmış metabolik aktivitenin gösterilmesi önemli yer tutar (16).
- Onkolojik hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun takibinde kullanılmalıdır (17).
- I-123 MIBG sintigrafisi ile konjestif KY ve aritmilerin meydana gelmesinde rol oynayan nörotransmitter aracılı kalbin sempatik inervasyonun erken dönemde saptanmasına olanak sağlar (18).

Kardiyomiyopatiler için nükleer kardiyoloji tetkik raporunda; iskemik ve non-iskemik hasarın belirtilmesi, sol ventrikül istirahat ve stres anında global sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile bölgesel veya global duvar hareket bozukluklarının veya miyokardın kalınlaşmasının değerlendirilmesi, perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğunun ve global akım rezervinin tespiti yer almalıdır.

Kardiyak Amiloidoz

Amiloidoz amiloid fibrillerinin doku ve organlarda ekstrasellüler birikiminden kaynaklanan multisistemik bir hastalıktır. Beraberinde kardiyak tutulumla birlikte değerlendirildiğinde kardiyak amiloidoz kalp yetersizliğinin nedenlerinden biri olup, iyi bir klinik değerlendirme yapılmadığında tanısı kolay atlanabilen bir durumdur (19). Tanısı koyulduğunda gelişen yeni medikal tedavilerle tedavisi mümkün olabilen bir

hastalıktır (20). Bu nedenle, tanı genellikle invaziv bir yöntem olan endomiyokardiyal biyopsi ile konulmaktadır. Farklı amiloid tiplerinde kardiyak tutulum izlenmekte olup, Tc-99m işaretli bifosfonat bileşikleriyle sintigrafik görüntüleme transtiretin amiloidoz (ATTR) tanısında ve hafif zincir amiloidoz ile ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip invaziv olmayan bir tanısal yöntemdir (6). 2021 ESC KY kılavuzunda Tc-99m pirofosfat, 3,3-difosfonat 1,2-propanodikarboksilik asit ve hidroksimetilen difosfonat sintigrafisi ile kardiyak amiloidoz tanısında kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Şekil 2) (21). En son 2023 yılında ACC Kardiyak Amiloidoz Konsensus raporuna göre tanı algoritması Şekil 3'te gösterilmiştir (22). Bu sebep ile özellikle ATTR amiloidoz, nükleer kardiyologların öncelikli ilgi alanlarından biri olmalıdır.

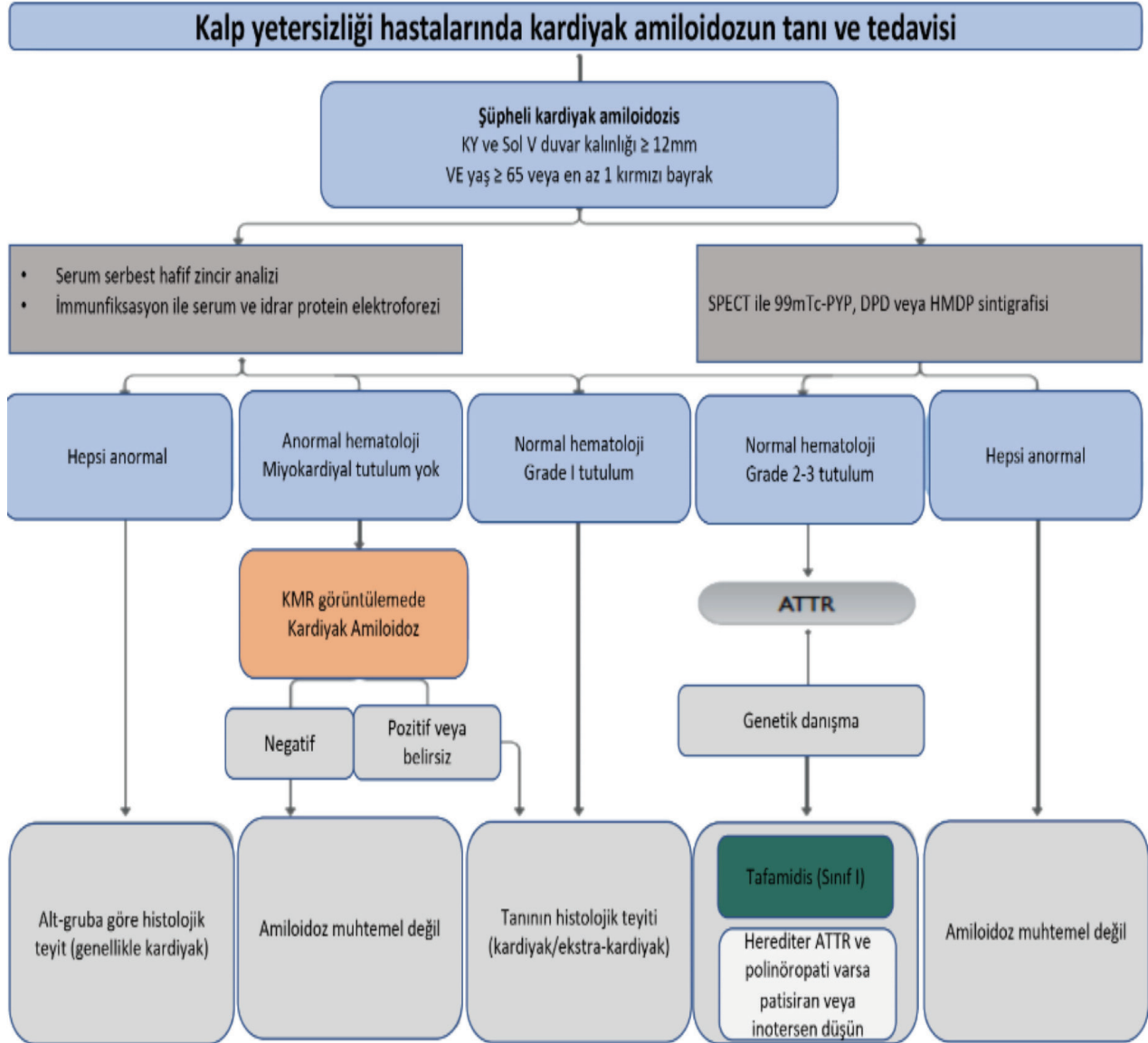
Kardiyak amiloidoz tanısında nükleer görüntüleme çok büyük önemi olduğundan istenilen rapor sonucunda, tutulumun grade 1, 2 ve 3 şeklinde derecelendirilmesi ile düşük, orta ve yüksek olası riskin raporda belirtilmesi gerekmektedir.

İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE), kalbin doğal kapaklarının yanında, kalpteki protez materyallerin veya kardiyak cihazların enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (23). İE tanısında en son yayınlanan 2023 Avrupa kılavuzunda majör kriter arasında nükleer görüntüleme önemli yer elde etmiştir. Transtorasik ve transözefageal EKO'nun yetersiz kaldığı durumlarda bu görüntüleme yöntemleri büyük değer kazanmaktadır. Özellikle F-18 FDG PET/BT ve işaretli lökosit sintigrafisi (beyaz kan hücresi-SPECT/BT) en önemli nükleer görüntüleme yöntemleridir (Şekil 4,5) (23). Gelişmiş ülkelerde kardiyolojik alanlarda gelişen teknolojilerle protez kapak implantasyonları ve kardiyak implante edilebilen cihazların sayısı artmış olsa da beraberinde bu tedavilerle ilişkili infektif endokardit hasta sayısını da artırmıştır. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda büyük sorun olmaktadır (24). Bu nedenle, İE tanısı düşünülen ancak klinik ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tanısı kesinleştirilemeyen doğal kapak endokardit hastalarında, aynı zamanda protez kapak veya kardiyak implante edilebilen cihaz ilişkili endokardit olgularında, öncelikli olarak kullanılması gereken bu yöntemler, nükleer kardiyolojinin önemli bir alanını oluşturmaktadır.

Sonuç

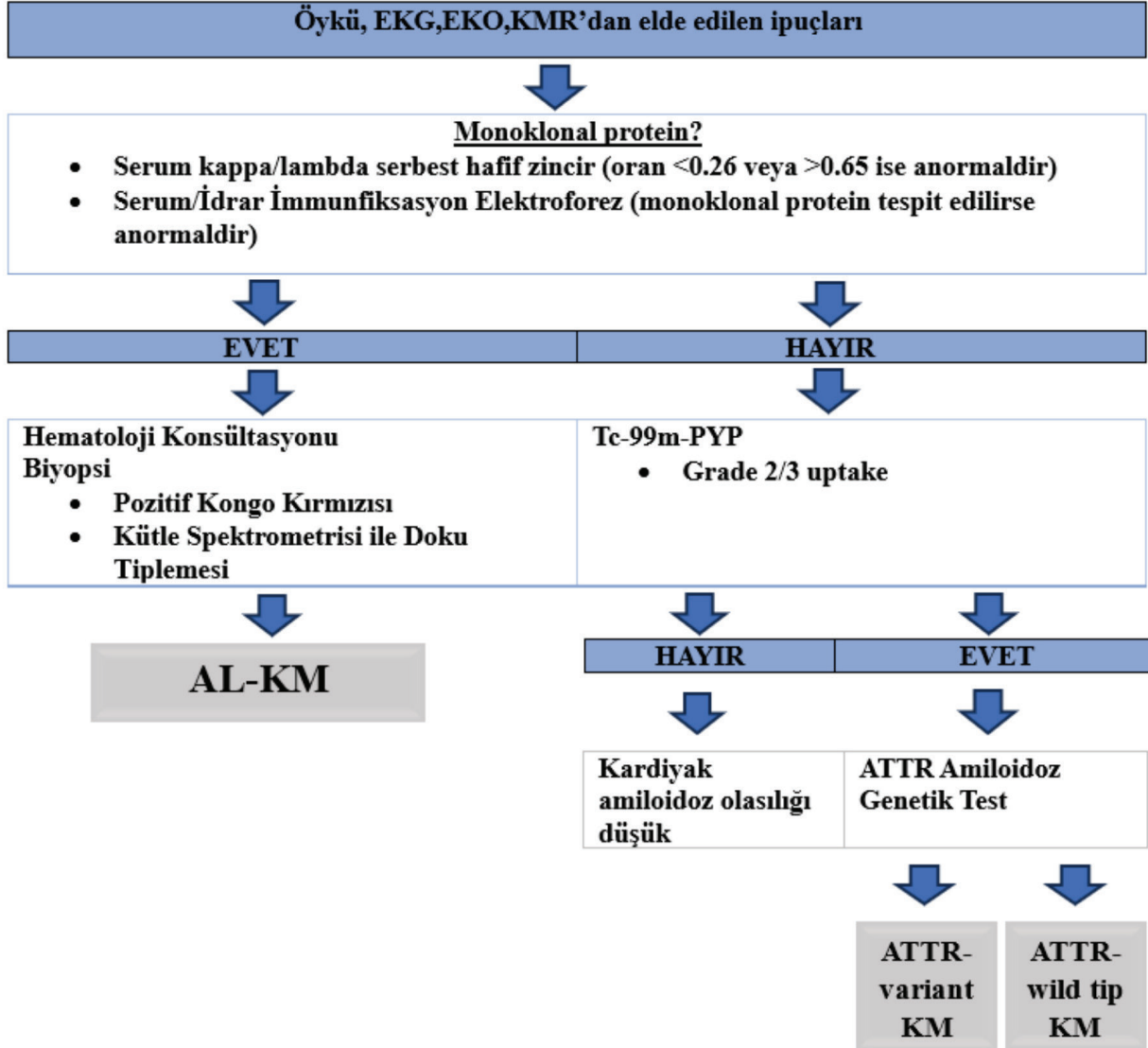
Nükleer Tıp disiplini, teknolojik ilerlemelerin etkisiyle giderek çeşitlenen görüntüleme seçenekleriyle



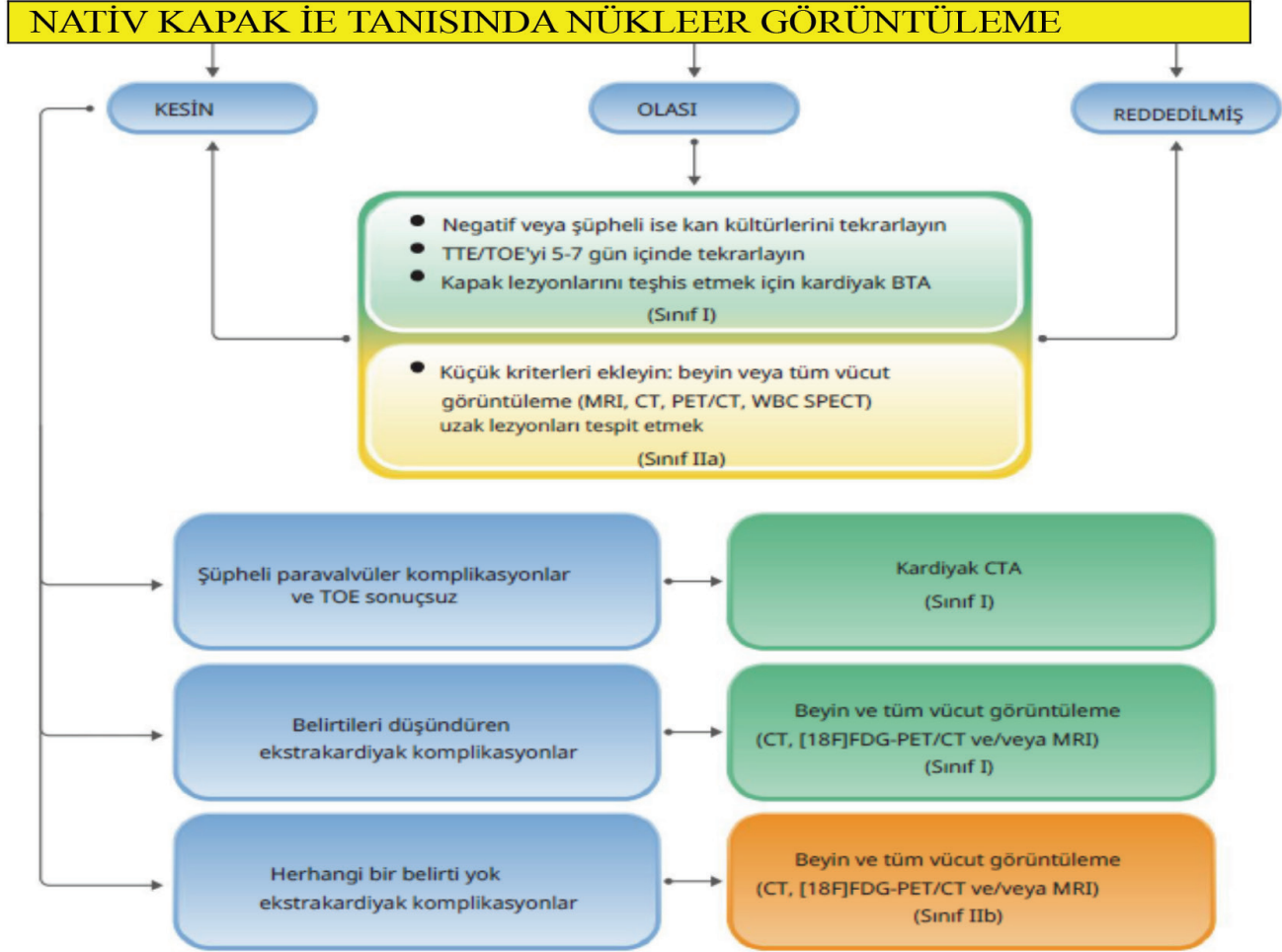
Şekil 2. ESC 2021 kalp yetmezliği kılavuzuna göre kardiyak amiloidoz tanı ve tedavi algoritması
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

zenginleşmektedir. Toplum genelinde kardiyovasküler hastalıkların belirgin bir yaygınlığa sahip olması, bu alandaki tanı ve tedavi gereksinimlerini önemli ölçüde artırmıştır. Nükleer kardiyoloji, özellikle klinik pratiğin temel bir bileşeni olarak öne çıkmakta olup, hastaların tanısı, tedavisi ve uzun vadeli prognozunun yönetimi

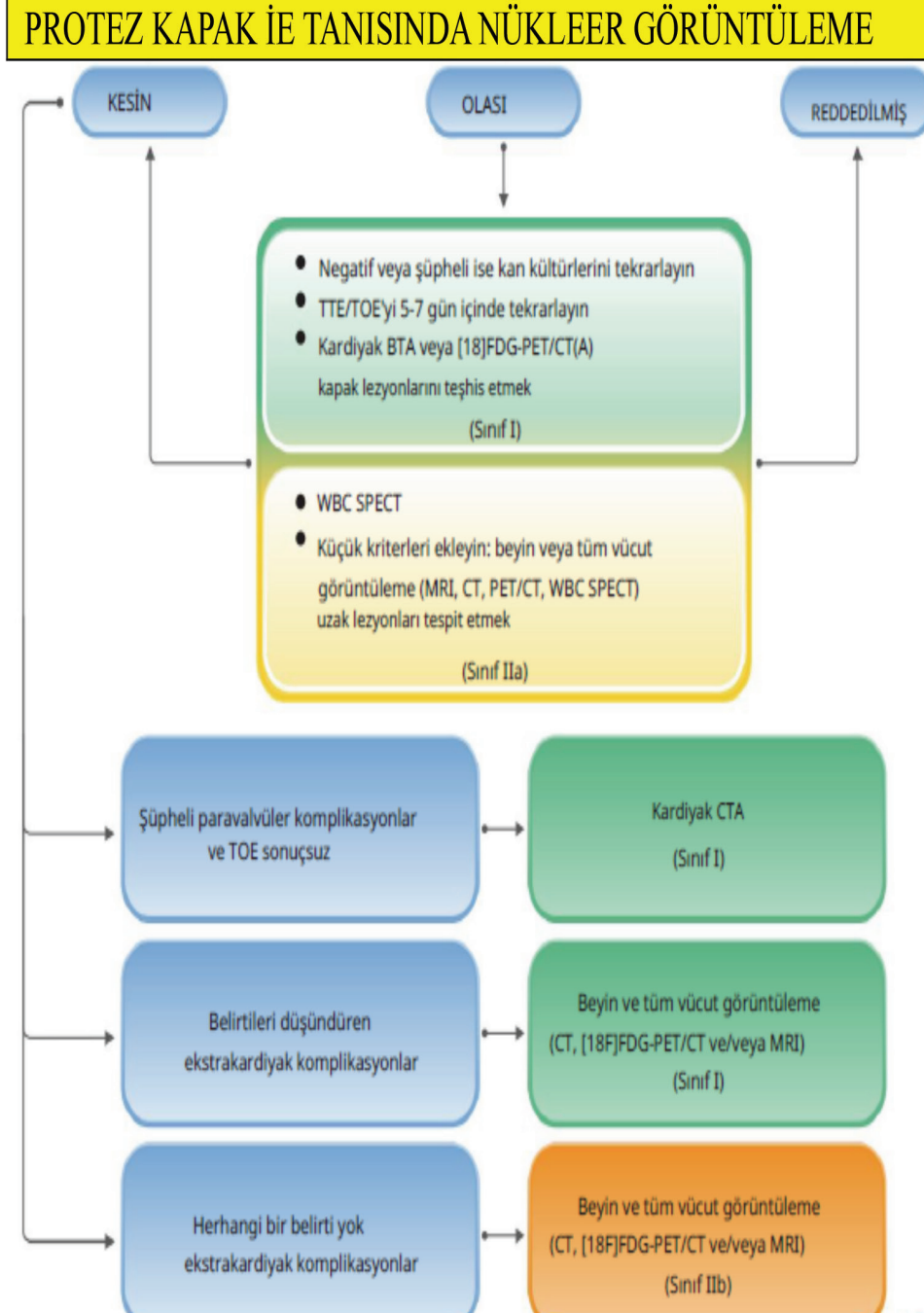
açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, kardiyologlar ile Nükleer Tıp uzmanlarının etkileşim içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi, hastalıkların bütüncül bir şekilde ele alınmasını sağlamak adına gereklilik arz etmektedir.



Şekil 3. ACC 2023 kardiyak amiloidoz konsensus raporuna göre tanı algoritması



Şekil 4. ESC 2023 İE kılavuzuna nativ kapak İE tanısında nükleer görüntülemenin yeri
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, İE: İnfektif endokardit



Şekil 5. ESC 2023 İE kılavuzuna protez kapak İE tanısında nükleer görüntülemenin yeri
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, İE: İnfektif endokardit

Kaynaklar

- Members TF, 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.
- 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.
- Karaca Özer P. Kronik koroner sendromlarda temel testler ve non-invaziv incelemeler. Kudat H, editör. *Kronik Koroner Sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.19-25.
- Toprak İH, Demirbağ R. *Kronik Koroner Sendromlar*. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2023;20:688-694.
- Members WC, Virani SS, Newby LK, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2023;82:833-955.
- Ural D. Kardiyologların Nükleer Kardiyolojiden Beklentileri. *Nucl Med Semin* 2018;4:157-162.
- Yalçın H, Canbaz Tosun F. Koroner arter hastalığı tanı ve yönetiminde nükleer kardiyoloji. *Nucl Med Semin* 2018;4:80-95.
- Arslan M, Barutçu A, Arslan ŞF, Duygu A. Non-obstruktif Koroner Arter Hasta Grubunda Miyokardiyal İskeminin Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ve Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. *Eskisehir Med J* 2022;3:269-275.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342-1356.
- Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol* 2011;6:187-214.
- Giubbini R, Milan E, Bertagna F, et al. Nuclear cardiology and heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2068-2080.
- Karaçavuş S, Altun GD. Kalp Yetmezliği ve Aritmilerde Nükleer Kardiyoloji. *Nucl Med Semin* 2018;4:106-114.
- Travin MI. Cardiac radionuclide imaging to assess patients with heart failure. *Semin Nucl Med* 2014;44:294-313.
- 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.
- 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.
- Sen F, Demir H, Altun GD, Özdemir E, Özdemir S, Tosun FC. Kardiyak Sarkoidozda F-18 FDG PET/BT ile Enflamasyon Görüntüleme Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:211-219.
- Karaçavuş S. Imaging Modalities Used in Preclinical Studies. *Nucl Med Semin* 2019;5:23-29.
- Altun GD, Serim BD, Özdemir E, et al. İyot-123 Meta-iyodobenzilguanidin Kardiyak İnervasyon Görüntüleme Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:198-210.
- Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47(Suppl 2):1-34.
- Murat S, Çavuşoğlu Y, Sivrikoz İA. Sol ventrikül hipertrofisi ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin sıklıkla atlanan ve nadir bir nedeni olan doğal (wild type) transtiretine bağlı kardiyak amiloidoz olgusu. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2021;49:579-584.
- Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, et al. Position statement on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis–2021. *Arq Bras Cardiol* 2021;117:561-598.
- Kittleson M, Ruberg F, Ambardekar A, Brannagan T, Cheng R. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076-1126.
- Fowler Jr VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518-526.
- Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et al. İnfektif endokarditin tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşma raporu. *Klinik Derg* 2019;32:2.



Kardiyak Transtiretin Tip Amiloidoz Değerlendirilmesinde Sintigrafik Görüntüleme Kılavuzu

Procedure Guideline for Scintigraphic Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis

Elif Özdemir^{1,2}, Nazım Coşkun^{1,2}, Gülay Durmuş Altun³, Hakan Demir⁴, Semra Özdemir⁵, Feyza Çağlıyan⁶, Elgin Özkan⁷, Seyhan Karaçavuş⁸, Hülya Yalçın⁹, Fevziye Canbaz Tosun¹⁰

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

⁶Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

¹⁰Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amiloidoz amiloid fibrillerinin doku ve organlarda ekstrasellüler birikiminden kaynaklanan multisistemik bir hastalık olup; kardiyak tutulum izlenebilir. Kardiyak amiloidoz kalp yetmezliğinin nadir ve tanısı atlanabilen sebeplerinden biridir ve tanısı sıklıkla endomiyokardiyal biyopsi ile konulmaktadır. Farklı amiloid tiplerinde kardiyak tutulum izlenmekte olup, Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli bifosfonat bileşikleriyle sintigrafik görüntüleme amiloidozun kardiyak tutulumunun tespitine ve farklı amiloidoz tiplerinin ayırımına katkı sağlar. Bu kılavuzun amacı Nükleer Tıp hekimlerine transtiretin amiloidozun kardiyak tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla Tc-99m kemik sintigrafisi ajanları ile yapılan sintigrafik görüntüleme; endikasyonların belirlenmesi, görüntüleme, raporlama ve bulguların yorumlanması konusunda yardımcı olmaktır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak amiloidozis, sintigrafi, SPECT, SPECT/BT

Abstract

Amyloidosis is a systemic disorder characterized by the extracellular deposition of amyloid fibrils in various tissues, with the potential for cardiac involvement. Cardiac amyloidosis, a relatively uncommon and frequently underdiagnosed etiology of heart failure, can manifest due to the infiltration of several amyloid types into the myocardium. The definitive diagnosis typically involves an endomyocardial biopsy. Utilizing scintigraphic imaging with Technetium-99m (Tc-99m) labeled bisphosphonates can aid in the early identification of cardiac involvement and differentiate between different forms of cardiac amyloidosis. This guideline aims to support nuclear medicine practitioners in advising, performing imaging procedures, documenting findings, and interpreting results from scintigraphy involving Tc-99m-labeled bone radiopharmaceuticals for the assessment of transthyretin cardiac amyloidosis.

Keywords: Cardiac amyloidosis, scintigraphy, SPECT, SPECT/CT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elif Özdemir, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ecingi@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9142-8752



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

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

Giriş

Bu kılavuzun amacı Nükleer Tıp hekimlerine kardiyak transtiretin amiloidozun (ATTR) sintigrafik görüntüleme çalışmalarının endikasyonlarının belirlenmesi, uygulanması, değerlendirilmesi ve rapor edilmesine yardımcı olmaktır.

Genel Bilgiler ve Tanımlamalar

Amiloidoz, amiloid adı verilen fibril yapıdaki proteinlerin dokularda birikimi ile gelişen, organlarda ilerleyici fonksiyon bozukluğuna neden olan bir hastalıktır (1). Amiloid fibrilleri proteinlerin yapısındaki hatalı katlanmalar sonucunda oluşur. Sıklıkla iki protein prekürsöründeki yapısal bozukluk amiloidoza neden olmaktadır. Bunlardan biri kemik iliği plazma hücrelerince üretilen monoklonal immünooglobulin kaynaklı hafif zincir amiloid (AL); diğeri ise primer olarak karaciğerde sentezlenen tiroid hormon ve retinol için transporter olan transtiretin (TTR) proteini kaynaklı ATTR'dir (2). ATTR amiloidozun genetik olan herediter tipi (hATTR) ve "wild" tipi (wATTR) bulunmaktadır. Kardiyak amiloidoz amiloid fibrillerinin kalpte ve sıklıkla beraberinde karaciğer, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve yumuşak dokuda birikmesi ile gelişen bir hastalık olup; tanısı atlanabilen kalp yetmezliği nedenlerinden biridir (3). Kesin tanıda endomiyokardiyal biyopsi ve diğer organ biyopsilerinin yanı sıra görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Kardiyak tutulum AL tip amiloidozda sık (%75) izlenmekte iken; hATTR'de hemen tüm olgularda izlenen baskın klinik tablodur. Farklı amiloidoz tiplerinde klinik seyir, prognoz ve tedavi yaklaşımı değişiklik göstermektedir (2,3). Farklı amiloid tiplerinin kalpteki infiltrasyonu restriktif kardiyomyopati, kalp yetmezliği, atriyal ve ventriküler aritmilere neden olabilir. ATTR kardiyomyopatisi (ATTR-KM) korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği izlenen yaşlı hastalarda artan sıklıkla tanı almaktadır. Tedavi almayan hastalarda sağkalım kötü olup, 2,5-3 yıldır. Kalp yetmezliği izlenmeyen ATTR-KM olgularında da kalp yetmezliği gelişme riski yüksektir ve birkaç yıl içinde transplantasyona gitmektedir (4). Transtiretin oluşumunu baskılayan ve transtiretin molekülünü stabilize eden tedaviler özellikle hastalığın erken evrelerinde uygulandıklarında kardiyak fonksiyon bozukluğu, kalp ilişkili hastane yatış ve ölümlerini anlamlı olarak azaltmaktadır (4). Bu nedenle nadir görülen bu hastalığın erken tanısı önem taşımaktadır.

Ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik

görüntüleme kardiyak amiloidoz tanısı, amiloidoz tiplerinin ayrımı, hastaların takibi ve prognoz tayininde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme, ATTR amiloidozun tanısında ve AL amiloidoz ile ayrımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip invazif olmayan bir tanısal yöntemdir (2,3,5,6). Kemik ajanlarının ATTR-KM olan hastalarda kalpte tutulum mekanizması tam olarak bilinmese de amiloid depozitlerinin çevresindeki mikrokalsifikasyonlara bağlanarak tutulum gösterdiği düşünülmektedir (7,8).

Kardiyak amiloidozda izlenen sempatik denervasyon ve otonom disfonksiyonun belirlenmesinde ise I-123 MIBG sintigrafisi kullanılabilir. Ayrıca pozitron emisyon tomografisi ajanlarından F-18 Florbetapir, F-18 Florbetaben, F-18 Flumetamol, C-11 Pittsburgh Compound, F-18 Sodyumflorid de sistemik ve kardiyak amiloidoz değerlendirilmesinde kullanılan radyofarmasötikler olmakla birlikte sınırlı literatür verisi olması ve yaygın bulunmamaları nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır.

Bu kılavuzda kalp yetmezliği nedenlerinden biri olan ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunun tanısında kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme önerileri Türkiye Nükleer Tıp Derneği Kardiyoloji Çalışma Grubu tarafından uluslararası çalışma ve kılavuzlar değerlendirilerek hazırlanmıştır.

Genel Klinik Endikasyonlar

Kardiyak amiloidoz araştırılmasında kardiyak bulgular kadar ekstrakardiyak bulguların tanınması ve amiloidozdan şüphelenilmesi tanıya giden yolun ilk basamağıdır. Bu nedenle multidisipliner farkındalık önem taşımaktadır.

Kardiyak amiloidoz sintigrafisi için genel klinik endikasyonlar aşağıda yer almaktadır.

1. Kalp yetmezliği ve açıklanamayan sol ventrikül duvar kalınlaşması,
2. Altmış yaş üstü Afrika kökenli hastalarda açıklanamayan veya sol ventrikül duvar kalınlığının >12 mm olduğu kalp yetmezliği,
3. Altmış yaş üstü ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliği,
4. Özellikle yaşlı erkek hastalarda kalp yetmezliği bulgu ve semptomları ile birlikte bilateral karpal tünel sendromu, açıklanamayan sensorimotor nöropati veya dirençli atriyal aritmiler, 2. derece AV blok, uygunsuz elektrokardiyografi

voltajı ve sol ventrikül duvar kalınlaşması gibi amiloidozis ile uyumlu olabilecek bulguların varlığı,

5. Bilinen veya şüpheli herediter amiloidoz hastalarında kardiyak tutulumu değerlendirme,

6. Kardiyak MR görüntüleme veya ekokardiyografi ile kardiyak amiloidoz tanısı almış hastalar,

7. Renal yetmezlik, kardiyak cihaz gibi nedenlerle kardiyak MR görüntüleme yapılamayan kardiyak ATTR şüphesi olan hastalar,

8. TTR gen mutasyonu pozitif olan hastalar,

9. Düşük debi-düşük gradientli aort darlığı bulunan yaşlı olgular (2,9).

2023 yılında yayınlanmış olan Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kardiyomyopati Kılavuzu'nda ATTR ilişkili kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalarda DPD/PYP/HMDP ile kemik sintigrafisi Sınıf IB endikasyonla önerilmektedir (10). Güncel kardiyoloji kılavuzlarının kardiyak amiloidozu düşündüren bulgu ve semptomu olan hastalarda ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunun tanısı ve AL amiloidozdan ayırımında önerilen tanısıl algoritma Şekil 1'de görülmektedir (10).

Prosedür

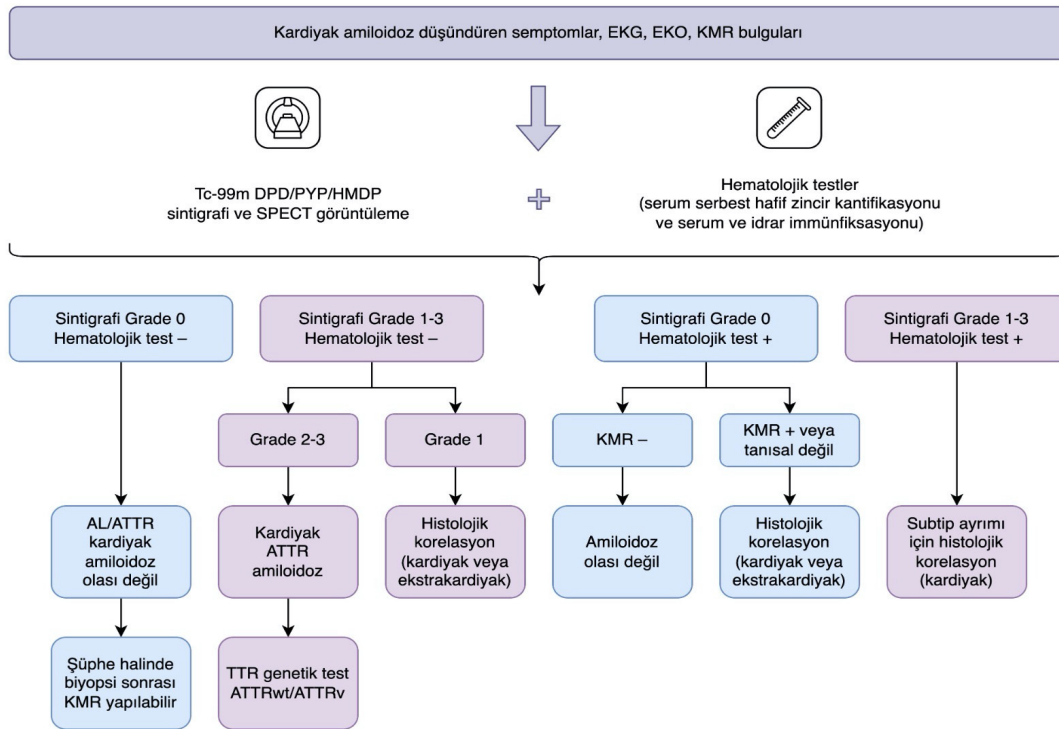
Hasta Hazırlığı

Kalp yetmezliği nedenlerinden biri olan ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunun tanısında kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme özel bir hasta hazırlığı gerekmemektedir. İyi hidrasyon tüm radyonüklit incelemelerde olduğu gibi radyofarmasötüğün biodistribüsyon ve atılımına olumlu katkı sağlar.

Radyofarmasötikler

- Tc-99m işaretli pirofosfat (PYP)
- Tc-99m işaretli 3,3 difosfono-1,2 propanokarboksilik asit (DPD)
- Tc-99m işaretli hidroksimetilen difosfonat (HMDP)
- Tc-99m işaretli hidroksietilen difosfonat (HDP veya HEDP).

Lokal bulunabilirliğe göre radyofarmasötik tercihi yapılmalıdır. Bu radyofarmasötiklerin ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu belirlemede yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir (5,11). Ancak Tc-99m metilendifosfonatın (Tc-99m-MDP) kardiyak amiloidozda



Şekil 1. ESC 2023 kardiyomyopati kılavuzunda önerilen kardiyak amiloidoz tanı algoritması (10 numaralı referanstan uyarlanmıştır)

KMR: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, ATTR: Transtiretin amiloidoz, AL: Hafif zincir amiloidoz, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, KMR: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

düşük miyokardiyal tutulum göstermesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (7,12). Ülkemizde yaygın olarak Tc-99m işaretli PYP kullanılmakta olup, daha az merkezde ise Tc-99m işaretli HMDP veya HDP tercih edilmektedir.

Radyofarmasötüğün Hazırlanışı

PYP kiti, 100 mCi Tc-99m perteknetat ile işaretlenebilir; 30 dk oda ısısında inkübasyona bırakılır ve işaretlemeden sonra 4 saat içerisinde kullanılmalıdır. Uygulama intravenöz olarak yapılmakta olup, hastaya uygulanacak doz 10-20mCi arasında belirlenmelidir (7).

HMDP ve HDP kitleri daha yüksek aktivite ile işaretlenebilmekte olup, kullanılan kitin prospektüs bilgilerine uygun dozda Tc-99m perteknetat ile işaretleme önerilir.

Görüntüleme Protokolü

Görüntüleme geniş görüş alanlı gama kameralarda yapılmalıdır. Tc-99m PYP ve Tc-99m DPD/HMDP/HDP ile görüntüleme parametreleri Tablo 1'de yer almaktadır. Tc-99m PYP kullanıldığında 1. saatte görüntüleme yapılması opsiyoneldir. İki veya 3. saatte planar ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme yapılmalıdır. Birinci saat görüntülerde persistan kan havuzu aktivitesi izlenirse 2 veya 3. saat görüntüleri değerlendirilmelidir. İkinci saatte görüntüleme yapan merkezlerde görüntüde kan havuzu aktivitesi sebat ediyorsa 3. saatte tekrarlanmalıdır. Sadece 1. saat görüntüleme yapılması önerilmez. Merkezler cihaz modeli, sayısı-hasta yoğunluğu, değerlendirici tecrübesi gibi merkeze özgü faktörleri değerlendirerek kendi protokollerini oluşturabilir, yeni başlayan merkezlerde rutin olarak 1 ve 2-3. saat görüntüleme yapılabilir. Tc-99m DPD/HMDP/HDP sintigrafilerinde ise 2 veya 3. saat arasında görüntüleme yapılmalıdır. Planar görüntüler miyokardiyal uptake düzeyini belirlemede ve kantitatif analizde katkı sağlar. SPECT ve SPECT/BT görüntüleme miyokardiyal tutulumun kan havuzu ve superpoze olan kemiklerin aktivitesinden ayırımına katkı sağlar. Ayrıca radyofarmasötüğün miyokardiyal dağılımı daha iyi değerlendirilir; böylece diffüz veya fokal tutulum paternleri belirlenir. Amiloidozda sıklıkla tutulan interventriküler septum aktivitesi de SPECT-SPECT/BT görüntülemeye değerlendirilebilir. Miyokardiyal tutulum ile kemik tutulumu (kostalar) planar görüntüye göre daha iyi kıyaslanabilir.

Tüm vücut tarama DPD ve HDP/HMDP ile görüntülemeye opsiyonel olarak yapılabilir. Sistemik ATTR amiloidoz için tipik olan kalça-omuz bölgesi tutulumları tespit edilebilir.

Değerlendirme

Değerlendirme üç aşamalı olarak gerçekleştirilir:

Görsel Değerlendirme

Öncelikle planar veya SPECT- SPECT/BT görüntüleri görsel olarak değerlendirilmelidir. Diffüz veya fokal miyokardiyal tutulum açısından görüntüler incelenmeli ve kan havuzu aktivitesi veya superpoze kemik aktivitesinden ayırımı yapılmalıdır. Lateral planar görüntüler sternal tutulumun miyokarddan ayırımına yardımcı olur. SPECT ve SPECT/BT görüntüleme miyokardiyal tutulumun kan havuzu ve superpoze olan kemiklerin aktivitesinden ayırımına katkı sağlar. Ayrıca diffüz veya fokal tutulum paterni değerlendirilir. Diffüz tutulum kardiyak amiloidozu destekleyen bir bulgudur. Fokal tutulum erken kardiyak amiloidozla bağlı olabileceği gibi akut/subakut miyokard enfarktüsüne sekonder de olabilir. SPECT/BT görüntüleme torakstaki homojen olmayan yumuşak dokuya bağlı atenüasyona sekonder hataları azaltır. Aynı zamanda miyokardiyal tutulumun doğru lokalizasyonuna katkı sağlar. SPECT/BT görüntüleme yapıldığında atenüasyon düzeltimi amaçlı düşük doz BT görüntüleri insidental bulgular açısından değerlendirilmelidir. SPECT/BT görüntüleme planar görüntülemeye göre şüpheli raporlamayı anlamlı olarak azaltmaktadır (13).

SPECT'de görsel olarak radyofarmasötüğün miyokardiyal tutulumu mevcutsa, semi-kantitatif değerlendirmeye geçilebilir. Miyokard tutulumu gözlenmeyen durumlarda ise SPECT görüntülemeye görsel Grade 0 olarak belirlenir.

Semikantitatif Görsel Değerlendirme

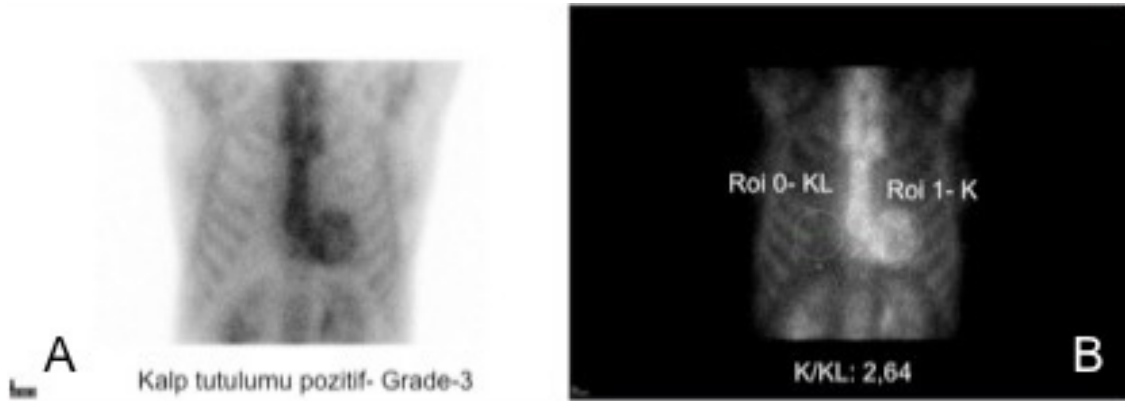
Miyokardiyal tutulumun görsel kalitatif değerlendirilmesine ek olarak kantitatif ve semikantitatif değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmeler ATTR amiloidoz ile AL amiloidoz ayırımına katkı sağlayabilir. Miyokardiyal tutulumun görsel kalitatif değerlendirilmesi sonrasında Perugini ve ark. (11) tarafından tanımlanmış görsel skorlama ile semikantitatif değerlendirme yapılmalıdır. Semikantitatif derecelendirme Tc-99m PYP ile 2-3. saatlerde yapılan görüntülemeye miyokardiyal tutulumun kosta referans alınarak kemik tutulumuna oranlanması ile yapılır (Tablo 2, Şekil 2).

Tablo 1. Sintigrafik görüntüleme protokolleri

Hasta hazırlığı	Özel bir hasta hazırlığı gerekli değildir Enjeksiyon sonrası oral hidrasyon önerilir
Radyofarmasötikler	
Tc-99m işaretli pirofosfat (PYP)	10-20 mCi intravenöz
Tc-99m işaretli 3,3 difosfono-1,2 propanokarboksilik asit (DPD)	10-20 mCi intravenöz
Tc-99m işaretli hidroksimetilen difosfonat (HMDP), hidroksietilen difosfonat (HDP)	10-20 mCi intravenöz
Enjeksiyon sonrası görüntüleme zamanı	Tc-99m-PYP 1. saat planar ve SPECT (opsiyonel) (kan havuzu aktivitesi varsa 2-3. saatte SPECT tekrarlanmalı) 2 veya 3. saat planar ve SPECT (2. saatte kan havuzu aktivitesi varsa 3. saatte tekrarlanmalı)
	Tc-99m DPD/HMDP/HDP 2 veya 3. saat planar ve SPECT (2. saatte kan havuzu aktivitesi varsa 3. saatte tekrarlanmalı)
Görüntüleme alanı	Toraks-Kalp Tüm vücut tarama (HDP, HMDP ve DPD ile opsiyonel, PYP için önerilmez)
Görüntüleme tipi	Planar SPECT SPECT/BT (klinikte cihaz mevcutsa tercih edilmeli)
Pozisyon	Supin
Enerji aralığı	140±%15-20
Kolimatör	LEHR
Piksel büyüklüğü	2,3- 6,5 mm
Matriks	Planar 256x256
	SPECT önerilen 128x128 (en az 64x64)
Planar görüntüleme	
Görüntüler	Anterior, lateral (LAO-isteğe bağlı)
Sayım düzeyi	750.000 sayım
Zoom	1,46 (Geniş görüş alanlı sistemlerde)
	1,0 (Dar görüş alanlı sistemlerde)
SPECT görüntüleme	
Detektör konfigürasyonu	90° (önerilen) 180° (opsiyonel) 360° (opsiyonel)
EKG	“Non-gated” görüntüleme
Projeksiyon sayısı	40/32
Projeksiyon başına süre	20/25 sn
Zoom	1,46 (180°)
	1 (360°)

Tablo 2. Tc-99m PYP ve Tc-99m DPD/HMDP/HDP sintigrafilerinde miyokardiyal tutulumun semikantitatif skorlaması

Grade	Semikantitatif değerlendirme	ATTR amiloidoz
Grade 0	Miyokardiyal tutulum yok, normal kemik tutulumu	Yok/Desteklemiyor
Grade 1	Miyokardiyal tutulum var, ancak miyokardiyal aktivite kostadan düşük düzeyde	Şüpheli
Grade 2	Miyokardiyal tutulum var, kosta ile aynı düzeyde	Var/Destekliyor
Grade 3	Kostadan daha yüksek düzeyde miyokardiyal tutulum, kostada tutulum izlenmez veya düşük düzeyde	Var/Destekliyor

**Şekil 2.** Tc-99m PYP sintigrafisinde semikantitatif ve kantitatif değerlendirme

Tc-99m PYP sintigrafisi **A.** 3. saat planar toraks görüntüsünde Grade 3 tutulum izlenmektedir. **B.** 1. saat planar toraks görüntüsünde kalp ve karşı taraf toraks ROI'leri izlenmektedir

PYP: Pirofosfat, ROI: Dairesel ilgi alanı

Tc-99m DPD/HMDP/HDP sintigrafilerinde kosta yerine genel kemik tutulumu değerlendirilir. Kardiyak tutulum izlenmemesi Grade 0 olarak skorlanır. Kemik aktivitesinden daha düşük düzeyde, hafif kardiyak tutulum izlenmesi Grade 1, kemik ile benzer düzeyde tutulum izlenmesi Grade 2, kemik aktivitesinden daha yüksek düzeyde olan yoğun kardiyak aktivite tutulumu Grade 3 olarak skorlanır (Tablo 2).

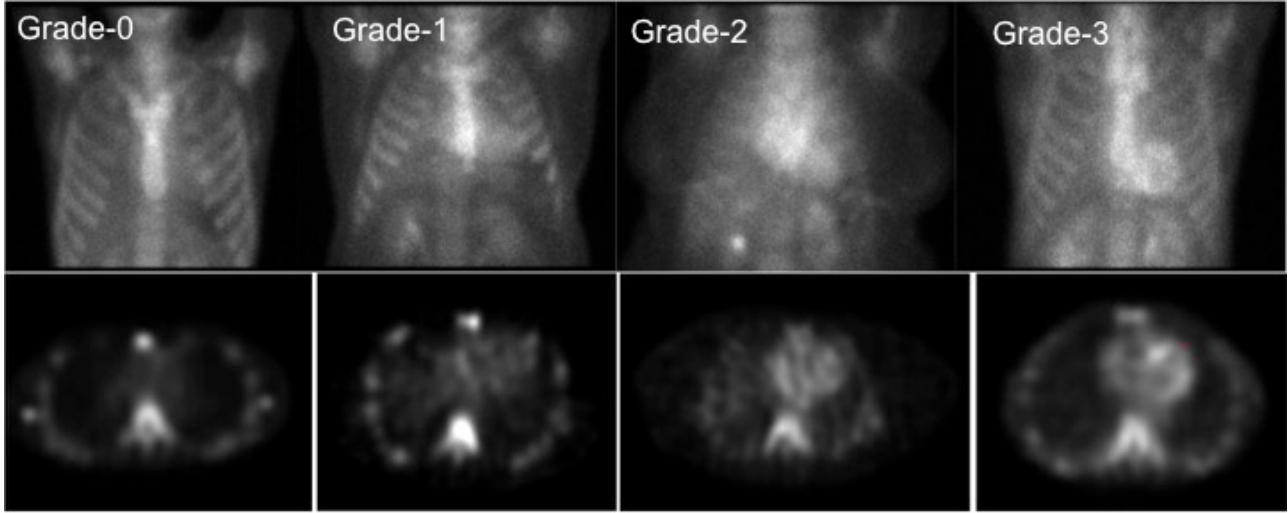
Grade 0 skoru ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu dışlamaktadır. Grade 2-3 tutulum izlenmesi ATTR amiloidozu kuvvetle desteklemektedir, ancak AL amiloidozda da yaklaşık %20 olguda bu düzeyde tutulum izlenebileceği için hastalarda monoklonal plazma hücre diskrazilerinin ekarte edilmesi gerekmektedir (10). Serum veya idrar immün fiksasyon ve serum hafif zincir tahlil çalışmaları ile AL amiloidoz ile uyumlu olabilecek monoklonal süreçler dışlanmalıdır (3). AL amiloidozda sıklıkla Grade 0-1 tutulum izlenmektedir. Grade 1 tutulum (miyokardda diffüz, kostadan daha düşük düzeyde hafif

aktivite tutulumu izlenmesi) AL amiloidoz veya erken TTR amiloidozda izlenebilir ancak tanı koydurucu değildir. Şüpheli olarak raporlanmalıdır.

Kantitatif Değerlendirme

Kantitatif değerlendirme için anterior planar görüntülerde kalp bölgesini içine alan eliptik veya dairesel ilgi alanı (*region of interest* - ROI) çizilmeli ve aynı ilgi alanı toraksta simetrik olarak karşı tarafa kopyalanmalıdır. Her iki tarafta sternumun ve sağ hemitoraksta sağ ventrikülün "ROI" içine alınmamasına özen gösterilmelidir (Şekil 3). Kalp (K) ve kontralateral toraks (KLT) ROI'lerin ortalama sayımları birbirine oranlanarak K/KLT oranı hesaplanır.

2019 yılında uluslararası uzmanlık derneklerinin [the American Society of Nuclear Cardiology (ASNC), American Heart Association (AHA), American Society of Echocardiography (ASE), European Association of Nuclear Medicine (EANM), Heart Failure Society of America (HFSA), International Society of Amyloidosis



Şekil 3. Tc-99m PYP sintigrafisi 3. saat görüntülerinde miyokardiyal tutulumun semikantitatif görsel değerlendirilmesi. Üst sırada planar, alt sırada SPECT görüntülerinde Tablo 2’de tanımlanan kostalara göre kardiyak tutulumun semikantitatif derecelendirilmesi ile Grade 0, 1, 2 ve 3 düzeyinde kardiyak tutulum örnekleri izlenmektedir.

(ISA), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR), and Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)] birlikte yayınlamış olduğu konsensus raporunda PYP sintigrafisinde 1. saatte K/KLT oranı $>1,5$ olduğunda tanısız kabul etmiş ve 3. saatte K/KL oranı $>1,3$ olduğunda ATTR-KM için tanı koydurucu olabileceğini belirtmiştir. Ulusal kılavuzumuzun ilk versiyonunda da 1. saatte K/KLT oranı $>1,5$ pozitif, <1 normal, 1-1,5 arası değerler şüpheli olarak yer almıştır (3,14). Ancak konuyla ilgili artan tecrübe ile sadece planar görüntüme ve K/KLT oranının kullanılmasının hataya neden olduğu izlenmiş olup, uluslararası derneklerin uzman konsensus raporu bir ek ile güncelenmiş ve tek başına planar görüntüleme ve K/KLT oranının kullanılmasının ATTR-KM’nin doğru tanısı için yeterli olmayacağı mutlaka SPECT görüntüleme ile miyokardiyal tutulumun konfirme edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (4,7).

Kantitatif değerlendirme tek başına tanısız değildir. SPECT, SPECT/BT görüntüleme ile miyokarda aktivite tutulumu izlenmesi ön koşulu ile 1. saat görüntülerinde K/KLT oranının $>1,5$ olması ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu destekleyen bir bulgudur (3,4,7,9,15). Aynı şekilde 3. saatte 1,3 ve üzerindeki değerler de ATTR kardiyomyopatisini desteklemektedir (4,7). Tc-99m PYP sintigrafisinde 1. saat K/KLT oranı 3. saat görsel skorları ile ve 3. saat K/KL oranları ile korelasyon göstermektedir (13,16). Geçirilmiş miyokard enfarktüsü

nedeniyle geniş skar dokusuna sahip hastalarda K/KLT oranı düşük olabileceğinden hastalarda enfarktüs öyküsünün sorgulanması önemlidir. SPECT ile bölgesel tutulum dikkatli değerlendirilmelidir. HMDP ile geri plan aktivitesinin fazla olması nedeniyle özellikle kaslar ve akciğer aktivitesinden kaynaklanan yüksek sayımlar izlenerek hataya neden olabilir, bu nedenle kantitatif değerlendirme önerilmemektedir (4).

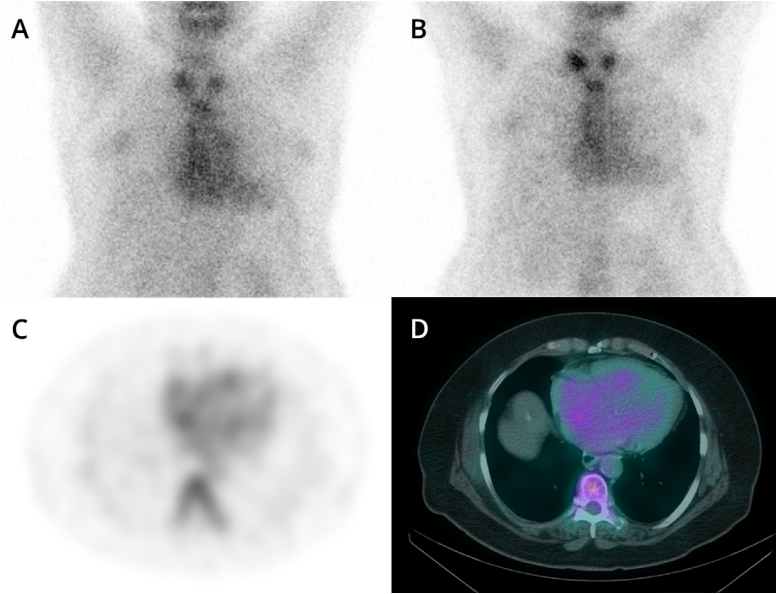
SPECT’te miyokard tutulumu yoksa, K/KL oranı hesaplaması önerilmez. Görsel değerlendirmede miyokardiyal tutulumun Grade 2 veya 3 olduğu durumlarda kantitatif K/KLT oranı mutlak gerekli değildir. K/KLT oranı tipik olarak görsel dereceyle uyumludur.

Eğer uyumsuz ise veya görsel skor şüpheli ise, K/KLT oranı, skorlamanın sınıflamasında yardımcı olabilir; ancak görsel değerlendirme esastır (7).

Kemik Ajanları ile Transtiretin Kardiyak Amiloidoz Tanısında Olası Hata Kaynakları

Yanlış Pozitiflik

1. Rezidüel kan havuzu aktivitesi: Rezidüel kan havuzu aktivitesi değerlendirmede en sık hata kaynağıdır. Tc-99m PYP ve Tc-99m DPD/HMDP/HDP’nin kandan klirensi kemik metabolizması ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Yüksek kan havuzu aktivitesi semikantitatif ve kantitatif değerlendirmede hataya neden olur. SPECT görüntüleme kan havuzu



Şekil 4. Rezidüel kan havuzu aktivitesine bağlı yanlış pozitiflik gösteren olgu örneği

1. saat görüntülerinde (A) daha belirgin olan kan havuzu aktivitesinin 3. saat görüntülerinde de (B) sebat ettiği izlenmektedir. Kan havuzu aktivitesi kantitatif değerlendirmede hatalı yüksekliğe neden olmuştur. SPECT/CT görüntüleme ile aktivitenin miyokarda değil kan havuzunda olduğu doğrulanmıştır. C: Aksiyel SPECT; D: Aksiyel SPECT/BT
SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

aktivitesinin miyokardiyal duvarlardan ayırt edilmesine genellikle katkı sağlar. SPECT/BT bulunan merkezlerde persistan kan havuzu aktivitesi bulunan hastalarda SPECT/BT görüntüleme ile kan havuzu aktivitesi ile komşu miyokardiyal duvarların ayrımı daha iyi yapılır. Kan havuzu aktivitesi yüksek hastalarda sayısal değerlendirmeler yanlış pozitifliğe neden olacağı değerlendirilmede dikkate alınmalı ve kan havuzu aktivitesinin varlığı raporda belirtilmelidir. Şekil 4'te persistan kan havuzu aktivitesi izlenen bir hasta örneği sunulmuştur.

2. Kemik süperpozisyonu: Kosta fraktürü, sternum aktivitesi veya diğer kemik patolojileri kardiyak alan ile superpoze olarak artmış aktivite tutulumuna neden olarak görsel ve kantitatif değerlendirmede hataya neden olabilir. Kemikte izlenen artmış tutulumlar karşı hemitoraksta olduğunda da kantitatif analizde hataya neden olabilir. Planar görüntüler ve SPECT-SPECT/BT kesitlerinde kemik yapılar dikkatle değerlendirilmelidir.

3. Akut veya subakut miyokard infarktüsü (<2 hafta).

4. Renal amiloidoz (aApolipoprotein A-I and A-II amiloidoz, apolipoprotein A-IV amiloidoz, or beta-2 mikroglobulin amiloid amiloidoz).

5. AL amiloidozu ait tutulum (Serum ve idrar immunofiksasyon ve serum serbest hafif zincir tahlil değerlendirmesi ile monoklonal proteinlerin dışlanması gereklidir).

6. Hidroksiklorokin ilişkili kardiyotoksisite.

7. Fe infüzyonu (Öneri: En az 1 hafta sonra görüntüleme) (17).

Yanlış Negatiflik

1. Erken görüntüleme,
2. Miyokard infarktüsüne sekonder geniş skar dokusu olan hastalar,
3. Erken ATTR amiloidoz,
4. Hereditör Amiloidoz Varyantları [Phe84Leu varyant (ATTRv) or Ser97Tyr ATTRv].

Raporlama

Görsel değerlendirme bulguları tanımlanır ve tüm ajanlar için görsel semikantitatif miyokardiyal tutulum derecelendirilmesi sonuçları birlikte değerlendirilir. Tc-99m PYP için K/KL oranı;

1. **ATTR amiloidozu desteklemiyor:** Görsel semikantitatif Grade 0,

2. ATTR amiloidozu kuvvetle destekliyor: Görsel semikantitatif Grade 2-3,

3. ATTR açısından şüpheli: Görsel semikantitatif Grade 1.

Tc-99m PYP için K/KL oranı değerlendirilir. Miyokardiyal tutulum izlenen olgularda 1. saate K/KL oranı >1,5, 3. saatte >1,3 ATTR amiloidozun kardiyak tutulumunu destekleyen bir bulgudur.

Raporlamada ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI derneklerinin kardiyak amiloidozda multimodalite görüntüleme konusundaki konsensus önerilerinin rapor formatı kullanılması önerilir (3).

Demografik Bilgiler: Yaş, cinsiyet, test endikasyonu, tarih, daha önceki görüntüleme bulguları, varsa biyopsi sonucu;

Metod: Görüntüleme tekniği (planar/SPECT), radyofarmasötik dozu ve uygulama yolu, enjeksiyon-görüntüleme arasındaki süre.

Bulgular

Görüntü kalitesi,
Görsel değerlendirme bulguları,
Semikantitatif değerlendirme bulguları,
Kantitatif K/KLT akciğer oranı.

Ek Bulgular: Tüm vücut tarama veya planar görüntüleme, SPECT/BT görüntüleme yapıldıysa BT bulguları.

Yorum

1. Yorumda tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucu üç seçenekten biri vurgulanmalıdır:

ATTR amiloidozu desteklemiyor

ATTR amiloidozu kuvvetle destekliyor

ATTR açısından şüpheli

2. Bulgular daha önceki kardiyak değerlendirmeler, sistemik AL amiloidoz açısından yapılmış serum serbest hafif zincir tahlil sonuçları, serum ve idrar immün fiksasyon çalışmalarının bulguları ile değerlendirilmelidir.

Tc-99m PYP, DPD, HMDP ve HDP sintigrafileri AL amiloidozu dışlayamaz. Eğer ekokardiyografi ve kardiyak MR görüntüleme bulguları kardiyak amiloidozu düşündürüyorsa ve sintigrafik bulgular şüpheli ise AL amiloidoz açısından ileri inceleme açısından hasta bir hematoloğa yönlendirilmelidir.

Şüpheli bulguların (Grade 1) AL amiloidoz veya erken TTR amiloidoz ile uyumlu olabileceği raporda belirtilmelidir.

Radyasyon Güvenliği

20 mCi Tc-99m DPD, HDP veya HMDP ve 15 mCi Tc-99m PYP için tetkik başına efektif tüm vücut dozu 4-4,4 mSv düzeyindedir. Enjeksiyon sonrası iyi hidrasyon ve sık miksiyon ile radyasyon maruziyeti azaltılmalıdır.

Sonuç

Sebebi açıklanamayan kalp yetmezliği olgularında kardiyak amiloidoz tanısında algoritmalarda yer alan Tc-99m işaretli kemik sintigrafisi ajanları ile sintigrafik görüntüleme, ATTR amiloidozun tanısında ve AL amiloidoz ile ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip invazif olmayan bir tanısal yöntemdir.

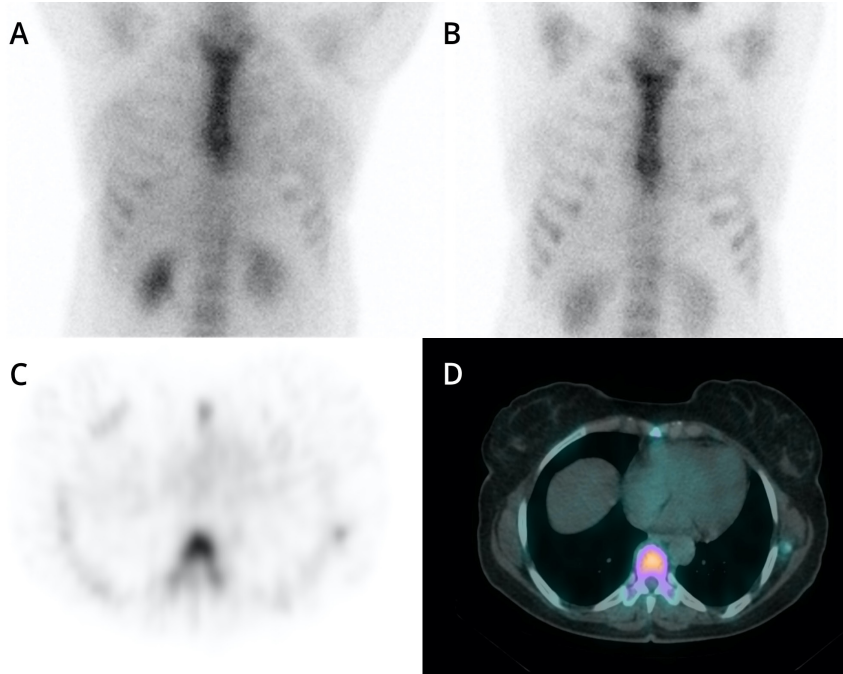
Kaynaklar

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2016;387:2641-2654.
2. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. Turk Kardiyoloji Derneği Arsivi 2019;47:Supplement 1.
3. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol 2019;26:2065-2123.
4. Slart RH, Chen W, Tubben A, et al. Emerging Role of Scintigraphy Using Bone-Seeking Tracers for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: AJR Expert Panel Narrative Review. AJR Am J Roentgenol 2024;222:e2329347.
5. Treglia G, Glaudemans AW, 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;45:1945-1955.
6. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016;133:2404-2412.
7. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. J Card Fail 2021;28:1769-1774.
8. Thelander U, Westermark GT, Antoni G, et al. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. Int J Cardiol 2022;352:84-91.

9. Dorbala S, Bokhari S, Glaudemans AW, et al. ASNC cardiac amyloidosis practice points-99m Technetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis.
10. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:3503-3626.
11. 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.
12. Yang JC, Fox J, Chen C, Yu AF. Cardiac ATTR amyloid nuclear imaging—not all bone scintigraphy radionuclide tracers are created equal. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1879-1884.
13. Coskun N, Kartal MO, Erdogan AS, Tufekcioglu O, Ozdemir E. Tc-99m pyrophosphate scintigraphy for cardiac amyloidosis: concordance between planar and SPECT/CT imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:2081-2088.
14. Özdemir E, Tosun FC, Altun GD, Demir H, Özdemir S, Sen F. Kardiyak Transtiretin Amiloidozu Degerlendirilmesinde Sintigrafik Goruntuleme Kilavuzu/Procedure Guideline for Scintigraphic Imaging in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Nucl Med Semin* 2020:190-198.
15. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:195-201.
16. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1288-1303.
17. Lades G, Carpenet H, Benoit U, Aboyans V, Monteil J. Tc-99m HMDP bone scintigraphy for cardiac amyloidosis diagnosis: A false positive case. *J Nucl Cardiol* 2022;29:2051-2052.

ÖRNEK RAPOR 1. Görüntüler

Tc-99m PYP sintigrafisi 1. ve 3. saat planar (A, B) ve SPECT (C) ve füzyon SPECT/BT (D) görüntüleri, semikantitatif değerlendirme Grade 0, K/KLT: 1,02

**ÖRNEK RAPOR-1 (KARDİYAK AMİLOİDOZ NEGATİF OLGU) HASTANESİ NÜKLEER TIP KLİNİĞİ****TC-99m-PYP ile KARDİYAK AMİLOİDOZ SİNTİGRAFİSİ**

Hasta Adı-Soyadı:

Protokol Numarası:

Yaş:62

Cinsiyet: Erkek

Klinik öykü-Test Endikasyonu: Kardiyak Transtiretin Amiloidoz (ATTR) Tanısı

Görüntüleme Protokolü:

15 mCi (555 MBq) Tc-99m- PYP'nin intravenöz enjeksiyonundan sonraki 1. ve 3. saatlerde toraks bölgesine yönelik LEHR kolimatör ile planar spot ve SPECT/BT ve tüm vücut görüntülemesi uygulanmıştır.

Bulgular:

Görüntü kalitesi optimaldir.

Planar ve görüntülerde kalpte aktivite dağılımı fizyolojik sınırlardadır. SPECT görüntülerinde miyokardiyal aktivite tutulumu kostaya oranla düşüktür.

Görsel semikantitatif değerlendirme: Grade 0

Referans Değerler:

Skor	Semikantitatif değerlendirme	K- ATTR A: Amiloidoz
Grade 0	Miyokardiyal tutulum yok normal kemik tutulumu	Desteklemiyor
Grade 1	Miyokart < Kosta	Şüpheli
Grade 2	Miyokart = kosta	Destekliyor
Grade 3	Miyokart > Kosta Kosta aktivitesi yok ya da çok düşük düzeyde	Destekliyor

K- ATTR A: Kardiyak Transtiretin Amiloidoz

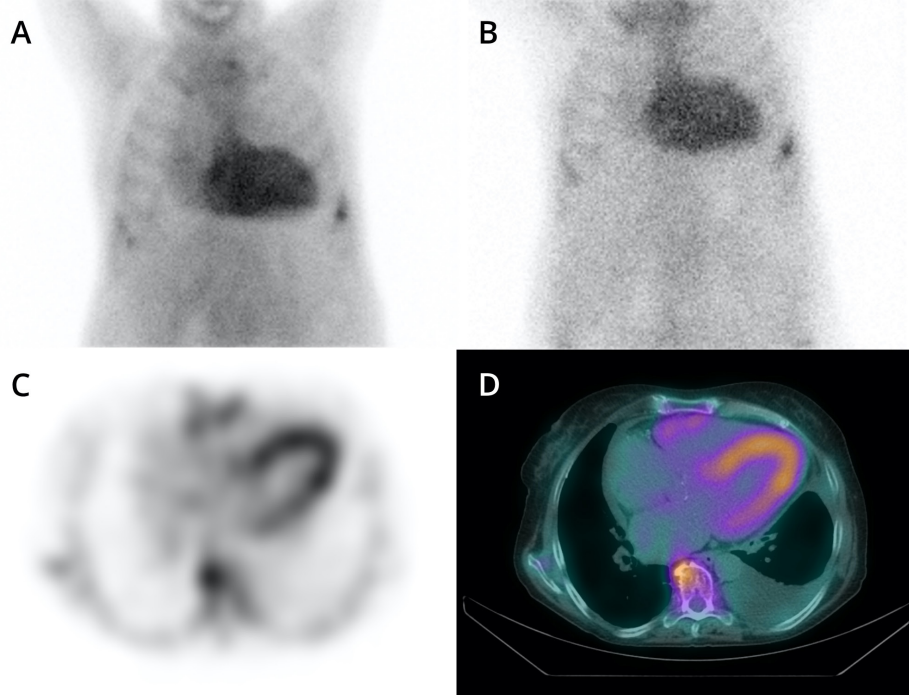
Tüm vücut planar ve toraks SPECT/BT ek bulgular:

Tüm iskelet sisteminde osteoblastik aktivite dağılımı fizyolojik sınırlardadır.

YORUM:

Görsel ve sayısal değerlendirme Transtiretin Kardiyak Amiloidoz tanısını desteklemiyor.

Not: *Negatif test bulguları hafif zincir (AL) amiloidozu dışlamaz.*

ÖRNEK RAPOR-2 Görüntüler

1. ve 3. saat planar toraks görüntüleri ve SPECT görüntüleri.
Semikantitatif Grade 3, kantitatif değerlendirme K/KLT: 2,64

**ÖRNEK RAPOR-2 (KARDİYAK AMİLOİDOZ POZİTİF OLGU) HASTANESİ NÜKLEER
TIP KLİNİĞİ**

TC-99m- PYP ile KARDİYAK AMİLOİDOZ SİNTİGRAFİSİ

Hasta Adı-Soyadı:

Protokol Numarası:

Yaş: 65

Cinsiyet: Erkek

Klinik Öykü-Test Endikasyonu: Diyastolik kalp yetmezliği, EKG'de non-spesifik ST-T değişiklikleri, ekokardiyografide miyokarda amiloide özgül granüler parlaklık bulgusu, klostrofobi nedeniyle MR görüntüleme yapılamamış.

Görüntüleme Protokolü:

15 mCi (555 MBq) Tc-99m- PYP'nin intravenöz enjeksiyonundan sonraki 1. ve 3. saatlerde toraks bölgesine yönelik LEHR kolimatör ile planar spot ve SPECT/BT ve tüm vücut görüntülemesi uygulanmıştır.

BULGULAR:

Görüntü kalitesi optimal düzeydedir.

Planar görüntülerde görsel değerlendirilmede kalpte belirgin artmış Tc-99m- PYP dağılımı izlenmiştir. SPECT kesitlerinde miyokartta kosta aktivitesine oranla belirgin artmış radyoaktivite dağılımı izlenmiştir.

Semikantitatif görsel değerlendirme: Grade 3.

Sayısal değerlendirme (K/KLT) oranı: 2,64

(K/KLT değerinin 1. saatte >1,5, 3. saat görüntülemeye >1,3 olması kardiyak amiloidozu desteklemektedir)

Grade	Semikantitatif değerlendirme	K- ATTR A: Amiloidoz
Grade 0	Miyokardiyal tutulum yok normal kemik tutulumu	Desteklemiyor
Grade 1	Miyokart < Kosta	Şüpheli
Grade 2	Miyokart = kosta	Destekliyor
Grade 3	Miyokart > Kosta Kosta aktivitesi yok ya da çok düşük düzeyde	Destekliyor

K- ATTR A: Kardiyak Transtiretin Amiloidoz

YORUM:

Görsel ve sayısal değerlendirme bulguları "Transtiretin Kardiyak Amiloidoz" tanısını kuvvetle destekler niteliktedir.

Not: Serum veya idrar immün fiksasyon ve serum hafif zincir tahlil çalışmaları ile AL amiloidoz ile uyumlu olabilecek monoklonal süreçler dışlanmalıdır.



Büyük Damar Vaskülitlerinde F-18 FDG PET/BT ile Görüntüleme Kılavuzu

Procedure Guideline with F-18 FDG PET/CT in Large Vessel Vasculitis

✉ Seyit Ahmet Ertürk¹, ✉ Elgin Özkan², ✉ Hakan Demir³, ✉ Feyza Çağlıyan⁴, ✉ Semra Özdemir⁵, ✉ Seyhan Karaçavuş⁶,
✉ Hülya Yalçın⁷, ✉ Fevziye Canbaz Tosun⁸

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

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

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁷Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁸Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Büyük damar vaskülitleri, Takayasu arteriti ve dev hücreli arterit (DHA) olmak üzere iki ana varyantı olan, esas olarak büyük arterleri etkileyen enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. DHA, periartiküler yapıların enflamasyonu ile karakterize romatizmal enflamatuvar bir durum olan polimiyaljiya romatika (PMR) ile birliktelik gösterebilmektedir. Flor-18 (F-18) florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), onkolojide sıklıkla kullanılmakta olan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir ve enflamatuvar hastalıklar alanında da önemli bir rol oynamaktadır. Bu kılavuzun amacı, Nükleer Tıp hekimlerine büyük damar vaskülitleri ve/veya PMR şüphesi ya da tanısı olan hastaların F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi sırasında, endikasyonların belirlenmesi, hasta hazırlığı, görüntüleme yöntemleri, değerlendirme ve raporlama aşamalarında yardımcı olmaktır.

Anahtar Kelimeler: Büyük damar vaskülitleri, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, FDG, PET/BT

Abstract

Large vessel vasculitis is defined as an inflammatory disease that mainly affects large arteries, with two main variants, Takayasu arteritis and giant cell arteritis (GCA). GCA may be associated with polymyalgia rheumatica (PMR), a rheumatic inflammatory condition characterized by inflammation of periarticular structures. Fluorine-18 (F-18) fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) is a functional imaging technique frequently used in oncology and plays an important role in the field of inflammatory diseases. The aim of this guideline is to assist nuclear medicine physicians in determining indications, patient preparation, imaging methods, evaluation and reporting stages during the evaluation of patients with suspected or diagnosed large vessel vasculitis and/or PMR with F-18 FDG PET/CT.

Keywords: Large vessel vasculitis, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, FDG, PET/CT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744



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

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

Giriş ve Amaç

Büyük damar vaskülitleri, dev hücreli arterit (DHA) ve Takayasu arteriti (TA) gibi kan damarlarını etkileyen bir grup otoimmün hastalığı içerir. DHA, bursaları, tendonları veya tendon kılıflarını ve eklemleri etkileyen romatizmal enflamatuvar bir durum olan polimiyaljiya romatika (PMR) ile birliktelik gösterebilmektedir. Flor-18 (F-18) florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), DHA, PMR ve TA'nın tanılmal çalışmalarda ve tedaviye yanıtın izlenmesinde giderek daha fazla rol oynamaktadır.

Bu kılavuzun amacı Nükleer Tıp hekimlerine büyük damar vaskülitleri ve/veya PMR şüphesi ya da tanısı olan hastaların F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesi sırasında, endikasyonların belirlenmesi, hasta hazırlığı, görüntüleme yöntemleri, değerlendirme ve raporlama aşamalarında yardımcı olmaktır.

Genel Bilgiler ve Tanımlamalar

Vaskülit, kan damarlarında enflamasyon ve damar duvarı hasarı ile karakterize klinikopatolojik süreç verilen isimdir. Vaskülitler damar duvar yapılarına hasar veren enflamatuvar lökositlerin varlığı ile tanımlanır. Damar duvar bütünlüğünün kaybı, kanamaya ve lümenin bozulması sonucu doku iskemisine ve nekrozuna neden olabilir. Genel olarak, etkilenen damarların boyutu, tipi ve yeri, vaskülitin spesifik tipine bağlı olarak farklılık gösterir. Vaskülit, nötrofil ve eozinofil gibi hücresel elemanların kontrolsüz akümüasyonu ve aktivasyonu sonucu primer bir süreç olarak ortaya çıkabildiği gibi (örneğin; nekrotizan vaskülit), immün komplekslerin damar duvarında birikimi veya insan lökosit antijeni-1 eksikliği gibi altta yatan başka bir hastalığa ikincil olarak da gelişebilir. Vaskülitler tek bir organ ile sınırlı olabileceği gibi birden çok organ sistemi ile de ilişkili olabilir (1).

Vaskülitlerin hastalık isimleri ve tanımları, yıllar içerisinde bir değişime uğramıştır. Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC), çoğu vaskülit formunun adlarını ve tanımlarını belirleyen, en yaygın kullanılan terminoloji sistemlerinden birini geliştirmiştir. Enfeksiyöz olmayan vaskülitlerin sınıflandırılması, öncelikle ilgili predominant damarların boyutuna dayanmaktadır. Tüm bu hastalıklarla ilgili arterlerin boyutunda bir miktar örtüşme olabilir. Bu nedenle büyük damar vaskülitleri, adından da anlaşılacağı gibi çoğunlukla büyük arterleri etkiler. Aynı prensip, orta damar vaskülitinin ağırlıklı olarak orta arterleri etkilediği ve küçük damar

vaskülitinin ağırlıklı olarak küçük arterleri ve kılcal damarları etkilediği orta ve küçük damar vaskülitleri için de geçerlidir. CHCC bazı vaskülit türlerinin tek bir baskın boyuttaki damarı (değişken damar vaskülit) içermediğini de kabul etmektedir. 2012 yılında yayınlanan CHCC vaskülit isimlendirmesine göre TA ve DHA büyük damar vaskülitlerini oluştururken Poliarteritis Nodosa ve Kawasaki Hastalığı orta boyllu damar vaskülitlerini, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler ve immün-kompleks ilişkili vaskülitler ise küçük damar vaskülitlerini oluşturmaktadır (2,3,4).

TA öncelikle aort ve ana dallarını etkilemektedir. Bununla birlikte tek başına aort tutulumu da izlenebilir. Aort dallarından ise mezenter arter ve renal arter tutulumu daha siktir. Enflamasyon ve hasar genellikle etkilenen damarların bir kısmında lokalize olurken, pan-aortit gibi yaygın tutulum da görülebilir. Hastalık başlangıcı genellikle 30 yaşından öncedir. Oküler ve temporal arter tutulumu nadirdir. Zaman zaman nedeni bilinmeyen ateş ile prezente olabilir. Temporal arterit olarak da bilinen DHA ise, ağırlıklı olarak aortu ve/veya ana dalları gibi orta-büyük çapta damarları etkiler. Karakteristik olarak karotid arterin bir veya daha fazla dalını, özellikle de temporal arteri tutar. Bununla birlikte, özellikle aort ve ana dalları olmak üzere birden fazla lokalizasyondaki arterleri tutabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalık genellikle 50 yaşın üzerinde ortaya çıkar ve görülme sıklığı yaşamın sekizinci ve dokuzuncu dekadlarında belirgin şekilde artar (5,6). DHA, boyun, omuz, bel, kalça ve uyluk kaslarında ağrı ile karakterize olan PMR ile yakından ilişkilidir. DHA'lı hastaların yaklaşık yarısında PMR kanıtı bulunurken, PMR'lı hastaların yaklaşık %20'sinde eşlik eden DHA vardır (7). Histopatolojik olarak hastalık, damar duvarı içinde enflamatuvar mononükleer hücre infiltratları ve sık dev hücre oluşumu ile seyreden bir panarterittir. Büyük damar vaskülitlerinde en belirgin iltihabi infiltrasyon genellikle intima media etrafında ve parçalanmış internal elastik membranda görülür. Çoğunlukla intimada kalınlaşma ile seyreder. Yaygın tutulumda ise tüm arteryel katmanlar etkilenebilir (6). Temporal arter biyopsisi ve konvansiyonel anjiyografi, sırasıyla DHA ve TA tanısı için yıllardır altın standart tanı testleri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte temporal arter biyopsisi negatif ise tanı tümüyle dışlanamamaktadır. Kaldı ki konvansiyonel anjiyografi ile tanı koyabilmek için hastalığın lümen içerisinde daralmaya neden olan ileri evrede olması gerekmektedir.

Bu nedenle son yıllarda ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve F-18 FDG PET/BT gibi damar duvarındaki değişiklikleri daha erken dönemde ortaya koyabilecek görüntüleme yöntemleri, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği'nin (*The European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR*) 2018 yılı önerileri doğrultusunda tanının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (8). Büyük damar vaskülitlerinin tedavisinde steroid uygulaması esastır. Bununla birlikte hastalığın farklı dönemlerinde steroidler ile birlikte immünoşüpresif tedavilerin kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ajanlar, eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein gibi akut faz yanıtı ajanlarının üretim düzeylerini etkileyerek, bu biyobelirteçlerin hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesi üzerindeki etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle DHA ve TA hastalarının daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin katkısı daha önemli hale gelmektedir (9).

F-18 FDG PET/BT, onkolojide sıklıkla kullanılmakta olan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir ve enflamatuvar hastalıklar alanında da önemli bir rol oynamaktadır. F-18 FDG-PET'in kullanımı, inflame arterler ve sinoviyal eklem komponentlerindeki enflamatuvar hücrelerin yüksek glikolitik aktivitesine dayanmaktadır (10). Bu nedenle F-18 FDG-PET, DHA ve TA hastalarında sistemik büyük damar vaskülitini varlığını belirleyebilir ve PMR durumunda peri-artiküler ve ekstra-artiküler sinovyal yapıların enflamasyonunu gösterebilir. Negatif temporal arter biyopsisi, büyük damar vaskülitini kesin olarak dışlamadığından klinik olarak şüpheli olgularda F-18 FDG-PET/BT ile değerlendirme önerilmektedir (11). F-18 FDG-PET/BT sonuçları, nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda, büyük damar vaskülitini dışlayarak diğer enflamatuvar süreçlerin tanımlanmasını sağlayabilir (8,11). Artmış FDG tutulumu esas olarak aktif hastalık sürecini temsil ederken, ateroskleroza ikincil artmış FDG tutulumu vaskülit hastalarının değerlendirilmesinde hata kaynağı olabilir (11,12).

Bu kılavuzdaki öneriler, F-18 FDG PET/BT ile vaskülit değerlendirme uygulamasının ülkemizdeki standardizasyonunu sağlamak üzere "Türkiye Nükleer Tıp Derneği Kardiyoloji Çalışma Grubu" tarafından uluslararası çalışmalar ve güncel kılavuzlar değerlendirilerek hazırlanmıştır.

Genel Klinik Endikasyonlar

2023 yılında gözden geçirilen yeni EULAR Kılavuzu'na göre klinik pratikte büyük damar vaskülitlerinde

görüntüleme yöntemlerinin kullanımı için iyi klinik uygulama niteliğinde ilkeler ve güncel bilimsel veriler doğrultusunda oluşturulan öneriler belirlenmiştir (13). Buna göre iyi klinik uygulama ilkeleri 3 ana başlıkta toplanmıştır. Birincisi, DHA şüphesi olan hastalarda klinik teşhisi desteklemek için erken bir görüntüleme yöntemi yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemi tedavi başlangıcını geciktirmemelidir. İkincisi, seçilen görüntüleme yöntemi deneyimli uzman tarafından, uygun ekipman, standardize edilmiş prosedürler kullanılarak yapılmalıdır. Üçüncüsü, klinik olarak DHA şüphesi yüksek olan ve görüntüleme sonucu pozitif olan hastalarda biyopsi veya ileri görüntüleme yöntemi gibi ek bir teste gerek kalmadan DHA tanısı konabilir. Klinik olasılığı düşük ve görüntülemesi negatif olan hastalarda DHA tanısının olası olmadığı düşünülebilir. Görüntüleme bulgularının net olmadığı durumlar dahil, diğer tüm durumlarda tanıya yönelik ek çabalar gereklidir.

Klinik pratikte büyük damar vaskülitlerinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı için bilimsel verilerin kanıt düzeyine göre oluşturulan öneriler 8 başlıkta toplanmış olup, seviye 1, kesitsel çalışmaların sistematik sonuçlarını içeren kanıt düzeyi en yüksek öneriler iken, seviye 5 mekanizma temelli akıl yürütmeye dayanan kanıt düzeyi en düşük önerilerdir.

Görüntüleme Yöntemleri İçin Güncel Öneriler

1. DHA şüphesi olan hastalarda temporal ve aksiller arter USG'si, mural enflamatuvar değişiklikleri incelemek için ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır (Seviye 1).

2. Yüksek çözünürlüklü MRG veya FDG-PET, DHA şüphesi olan hastalarda kraniyal arterlerin değerlendirilmesi için USG'ye alternatif olarak kullanılabilir. MR görüntüleme ve FDG-PET'in USG'ye göre avantajları, veri toplama standardizasyonunun daha yüksek olması ve aynı anda birden fazla damarın incelenebilmesidir (Seviye 1).

3. FDG-PET, alternatif olarak MR görüntüleme veya BT, DHA şüphesi olan hastalarda ekstrakraniyal arterlerin mural enflamasyonunu veya lüminal değişikliklerini tespit etmek için kullanılabilir. FDG-PET, yüksek tanısallık doğruluğu destekleyen kanıtlar ve özellikle atipik semptomları olan hastalarda enfeksiyonlar veya tümörler gibi diğer ciddi patolojileri tespit etme olasılığı nedeniyle ekstrakraniyal damarların değerlendirilmesinde USG'ye

ilk görüntüleme alternatifi olarak düşünülmelidir (PET-Seviye 1, BT-Seviye 3, MRG-Seviye5).

4. TA şüphesi olan hastalarda, tanı amaçlı mural enflamasyon veya lüminal değişiklikleri araştırmak için ilk görüntüleme yöntemi olarak MR görüntüleme kullanılmalıdır (Seviye 3).

5. TA şüphesi olan hastalarda FDG-PET, BT veya USG alternatif görüntüleme yöntemleri olarak kullanılabilir. USG torasik aortun değerlendirilmesi için sınırlı değere sahiptir (BT-Seviye 3, PET ve USG-Seviye 5).

6. Konvansiyonel anjiyografi daha önce bahsedilen konvansiyonel görüntüleme yöntemleri onun yerini aldığından, DHA ve TA tanısında önerilmemektedir (Seviye 5).

7. DHA veya TA için relaps şüphesi durumunda, özellikle laboratuvar belirteçleri güvenilir değilse, damar anormalliklerinin değerlendirilmesi için USG, FDG PET veya alternatif olarak MR görüntüleme düşünülebilir. Klinik ve biyokimyasal remisyondaki hastalar için görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir (Seviye 5).

8. DHA veya TA'lı hastalarda, ekstrakraniyel damarların özellikle önceki vasküler enflamasyon alanlarındaki yapısal hasarının uzun dönem takibi için MR anjiyografi, BT anjiyografi veya USG kullanılabilir. Görüntüleme metodu ve görüntüleme sıklığı için hasta bazında karar verilmelidir (Seviye 5).

F-18 FDG PET/BT Endikasyonları

1. DHA şüphesi olan hastalarda kranial ve ekstrakraniyal arterlerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi,

2. TA şüphesi olan hastalarda MR görüntülemeye alternatif olarak mural enflamasyon veya lüminal değişikliklerin değerlendirilmesi,

3. Nedeni bilinmeyen ateş ile başvuran ve özellikle atipik semptomları olan hastalarda enfeksiyonlar veya tümörler gibi diğer patolojilerin ayırt edilmesi,

4. DHA veya TA için relaps şüphesi olan ancak laboratuvar belirteçleri güvenilir olmayan olgularda arterlerin değerlendirilmesi.

Prosedür

Hasta Hazırlığı

Yeterli hasta hazırlığının temel amacı, hastalıklı doku ve organlarda radyofarmasötik tutulumunu korurken, kalp kası, iskelet kasları, kahverengi yağ doku ve üriner sistem gibi normal dokulardaki fizyolojik radyofarmasötik

tutululumunu azaltmaktır. Bu amaçla, hastaların F-18 FDG enjeksiyonundan önce en az 6 saat aç kalmaları gerekmektedir (14). Ayrıca, F-18 FDG enjeksiyonu öncesi 24 saat içinde yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınılmalıdır. F-18 FDG enjeksiyonu sırasında ve sonrasında, kaslarda ve kahverengi yağ dokusunda fizyolojik tutulumu en aza indirmek için hastalar uygun sıcaklık kontrollü bir odada (20-22 °C) dinlenmelidir (15). Bazı durumlarda (düşük vücut kitle indeksli anksiyöz hastalar gibi) kahverengi yağ dokuda F-18 FDG tutulumunu azaltmak için enjeksiyondan 1 saat önce oral 20 mg propranolol kullanılabilir (16). Görüntüleme öncesi hastalardan mesanelerini boşaltmaları istenir. Nedeni bilinmeyen ateş ve kalp tutulumu şüphesi olan hastalar (endokardit, sarkoidoz gibi) miyokarttaki fizyolojik aktiviteyi azaltmak için özel bir diyet ile hazırlanmalıdır. Bunun için Türkiye Nükleer Tıp Derneği Kardiyoloji Çalışma Grubu tarafından hazırlanan enfektif endokardit ve kardiyak sarkoidoz görüntüleme kılavuzlarında önerilen düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli diyet PET/BT görüntülemeden 24 saat önce uygulanmalıdır. Buna ek olarak F-18 FDG enjeksiyonundan 15 dakika önce intravenöz heparin enjeksiyonu yapılabilir.

Kan glukoz düzeyinin enflamatuvar lezyonlardaki F-18 FDG uptake'ine etkisi açık bir şekilde araştırılmamakla birlikte, 195 hastayı içeren prospektif bir çalışma verilerine dayanarak (17), açlık kan glukoz düzeyleri ile arter duvarındaki F-18 FDG uptake'i arasında negatif bir korelasyon bildirilmiştir (17). Bu nedenle açlık kan glukoz düzeyinin mümkün olan en düşük seviyede olması tercih edilirken (<126 mg/dL), 180 mg/dL altındaki açlık kan glukoz seviyeleri kabul edilmektedir (11,14).

DHA için yüksek klinik şüphesi olan hastaların, özellikle geçici görme kaybı veya çene kladikasyonu gibi iskemik belirtileri varsa, kalıcı görme kaybı riski nedeniyle derhal glukokortikoidler ile tedavi edilmesi gerekmektedir (18). Bu belirtiler neredeyse tüm DHA hastalarının tedavi başlangıcından önce ortaya çıktığı için glukokortikoid kullanım süresi ve F-18 FDG-PET görüntüleme zamanı arasında geçen süre önem kazanmaktadır. Nielsen ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada büyük damar vaskülitlerinin değerlendirilmesinde F-18 FDG-PET'in tanılarda doğruluğunun glukokortikoid tedavisi başladıktan sonraki 3 gün boyunca devam ettiği ve sonrasında tutulumun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. 60 mg prednizon başladıktan 72 saat sonra yapılan F-18 FDG PET görüntüleme duyarlılığının, tedavi öncesi PET'e

eşit kaldığı, ancak 10 günlük glukortikoid tedavisinden sonra %36'ya düştüğü gösterilmiştir (19). Benzer şekilde, glukortikoid tedavisinden sonraki 1 gün içinde USG ile değerlendirilen temporal arter intima-medya kalınlığının, 1 hafta sonra yapılanlara göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (20). Bu nedenle, görüntülemenin en iyi şekilde yapılabilmesi için tedaviden önce veya en azından glukortikoid tedavisine başladıktan sonraki 72 saat içinde yapılması önerilmektedir (13). Ancak, PMR veya TA gibi durumlarda, iskemik komplikasyon riski olmadıkça glukortikoid tedavisinin kesilmesi ya da PET sonrasına ertelenmesine izin verilebilir. Glukokortikoid kullanımı enflamasyonu baskılayanın yanısıra karaciğerdeki F-18 FDG tutulumunu artırarak vasküler F-18 FDG tutulumunun eksik ölçülmesine ve/veya eksik skorlanmasına neden olabilir (21).

Radyofarmasötikler

F-18 FDG'nin enjekte edilen aktivitesi 2,5-5,0 MBq/kg aralığında olup, 70 kg'lık standart bir yetişkinde 175-350 MBq veya 4,7-9,5 mCi aralığındadır (14). Ancak gerekli doz görüntüleme cihazına ve kullanılan çekim süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bebekler ve çocuklar için aktiviteler 2008 yılında yayınlanan EANM pediatrik dozaj kartına göre azaltılmalıdır (22,23) (www.eanm.org/docs/dosagecard.pdf). Aşırı kilolu ve obez hastalarda daha yüksek aktiviteler gerekebilir. İyi bir venöz erişim sağlamak için minimum 21-gauge kateter kullanılarak F-18 FDG intravenöz olarak uygulanmalıdır (11).

Görüntüleme Protokolü

Yeterli radyofarmasötik biyodistribüsyonu için intravenöz F-18 FDG uygulaması ile çekim arasında en az 60 dakika olması önerilmektedir (11). Zaman aralığının standardizasyonu, özellikle semikantitatif analizler kullanılırken ve takip çalışmalarında ve merkezler arasında F-18 FDG tutulumu karşılaştırılırken büyük önem arz etmektedir. Hastalar sırtüstü pozisyonda kollar vücudun yanında olacak şekilde baştan dize kadar (opsiyonel olarak ayaklar dahil) tüm vücut PET/BT görüntüleme protokolü ile görüntülenir (11). Atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon için düşük doz kontrastsız bir BT yapılmalıdır. Tüm vücut görüntülemeye yatak başına çekim süresi 2-3 dakika olarak önerilir. Bununla birlikte kullanılan PET kamera sistemine bağlı olarak yatak başına çekim süresi artırılıp azaltılabilir. Birimlerin kullandıkları PET kamera sistemine göre ideal süreyi belirlemesi önerilir. Baş ve

boyun bölgesindeki kraniyal arterlerin (yüzeysel temporal, fasiyal, maksiller, yüzeysel oksipital dalları ve vertebral arterler) tespiti, yatak pozisyonu başına çekim süresi artırılarak (5 dakika/yatak başı) ve daha büyük görüntü matrisleri (dolayısıyla daha küçük vokseller) uygulanarak iyileştirilebilir (24). Bu, daha küçük yapıların parsiyel volüm etkisini azaltacaktır. Görüntüleme süresini ve radyasyon dozunu azaltmak ve görüntü kalitesini iyileştirmek için dijital PET/BT kameralar kullanılabilir. Yine isteğe bağlı olarak BT-anjiyografi (A) ve ayrıca MR görüntüleme veya MRG (A) ile de kombine edilebilir. Büyük damar vaskülitleri veya PMR tanısı/şüphesi olan hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerileri Tablo 1'de sunulmuştur (8,11).

Değerlendirme ve Raporlama

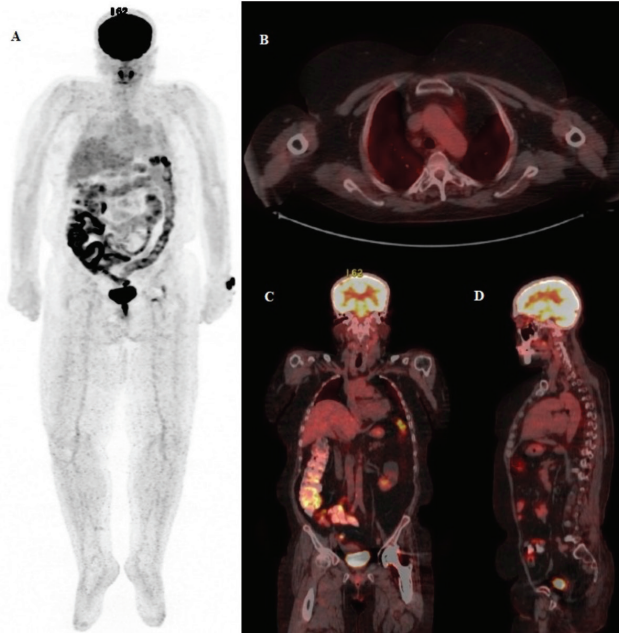
Rutin klinik uygulama için, yorumlama kriterlerinin tek tip, tekrarlanabilir ve kullanımı kolay olmalıdır. Vaskülit değerlendirmesi için birçok PET raporlama kriteri önerilmiştir ve son yıllarda elde edilen kanıtlar görsel bir derecelendirme sisteminin kullanımını desteklemektedir (8). Bu skorlama sistemine göre: Grade 0 = tutulum yok (mediasten aktivitesinden düşük veya eşit); Grade 1 = düşük dereceli tutulum (karaciğer aktivitesinden düşük); Grade 2 = orta dereceli tutulum (karaciğer aktivitesine eşit), Grade 3 = yüksek dereceli

Tablo 1. Büyük damar vaskülitleri ve PMR'de F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerileri

- En az 6 saat açlık
 - 24 saat içinde ağır fiziksel aktivitelerden kaçınma
 - Nedeni bilinmeyen ateş veya kardiyak tutulum şüphesi olan durumlarda:
12-24 saat önce düşük karbonhidratlı özel diyet
12-18 saat açlık
Heparin enjeksiyonu (tercihe bağlı)
 - Kan şekeri ölçümü (hedef tercihen <126 mg/dL)
 - F-18 FDG iv enjeksiyonu (2,5-5,0 MBq/kg)
 - En az 60 dakika bekleme (tercihen 90-120 dakika)
 - Sırtüstü kollar yanda hasta pozisyonu
 - Verteks-dizler dahil (tercihen ayaklar dahil tüm vücut) görüntüleme
 - 3D: 2-3 dakika/yatak başı (kamera sistemine bağlı olarak artırmak mümkün)
 - Kraniyal arterler için 5 dakika/yatak başı (dijital kamera değilse)
 - Düşük doz kontrastsız BT ile anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltilmesi
- *BT anjiyografi (A), MR veya MR anjiyografi (A) ile kombinasyon [PET/BT(A), PET/MR(A)]

FDG: Florodeoksiglukoz, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PMR: Polimiyaljiya romatika, F-18: Flor-18

tutulum (karaciğer aktivitesinden yüksek) olarak kabul edilmekte ve Grade 2 muhtemel pozitif (+) ve Grade 3 büyük damar vaskülitini için pozitif olarak kabul edilmektedir (Tablo 2) (12,25). Büyük damar vaskülitini açısından negatif (Grade 0) olarak değerlendirilen hasta örneği Şekil 1'de, pozitif (Grade 3) hasta örneği ise Şekil 2A'da verilmiştir. Buna ek olarak, 7 ile 11 farklı vasküler bölgedeki tutulumu değerlendiren, görsel tabanlı kalitatif bir puanlama sistemi olan toplam vasküler skor (TVS) büyük damar vaskülitini için



Şekil 1. Nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi araştırılan 65 yaşında erkek hastaya vaskülit ayırıcı tanısı amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleme bulguları (A: MIP, B: Toraks aksiyel füzyon, C: Koronal füzyon, D: Sagittal füzyon) büyük damar vaskülitini açısından negatif olup, rapor formatı Örnek Rapor 1'de verilmiştir

F-18: Flor-18, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum intensite projeksiyon

Tablo 2. F-18 FDG PET/BT görsel "grade"leme sistemi		
Grade	Damar duvarı aktivite derecesi	Yorum
0	Damar duvarında aktivite yok ya da = mediasten	Negatif
1	Damar duvarı aktivitesi < Karaciğer	Negatif
2	Damar duvarı aktivitesi = Karaciğer	Muhtemel pozitif
3	Damar duvarı aktivitesi > Karaciğer	Pozitif

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, F-18: Flor-18

geliştirilmiştir (11). Örneğin; yedi farklı vasküler bölgede (torasik aorta, abdominal aorta, subklavyen arterler, aksiller arterler, karotid arterler, iliak arterler ve femoral arterler) tutulum derecesi negatif (0) veya pozitif olarak belirlenebilir, ayrıca kalitatif olarak 0 (FDG tutulumu yok), 1 (minimal ancak ihmal edilemez FDG tutulumu), 2 (artmış FDG tutulumu) ve 3 (çok belirgin FDG tutulumu) olarak puanlanabilir. Her bir vasküler bölge karaciğerin referans alındığı görsel skorlamaya göre de puanlanabilir. Dolayısıyla, 0 (yedi vasküler bölgenin hiçbirinde vasküler FDG tutulumu yok) ile 21 (yedi bölgenin tamamında vasküler FDG tutulumu 3 puan) arasında değişen bir TVS hesaplanabilmektedir (Tablo 3) (11). Buna benzer olarak bazı çalışmalarda PET Vasküler Aktivite Skoru (PETVAS) olarak adlandırılan, aortanın 4 segmentini içeren 11 arter dalının değerlendirildiği skorlama sistemi kullanılabilmektedir (Tablo 4). Değerlendirmede TVS

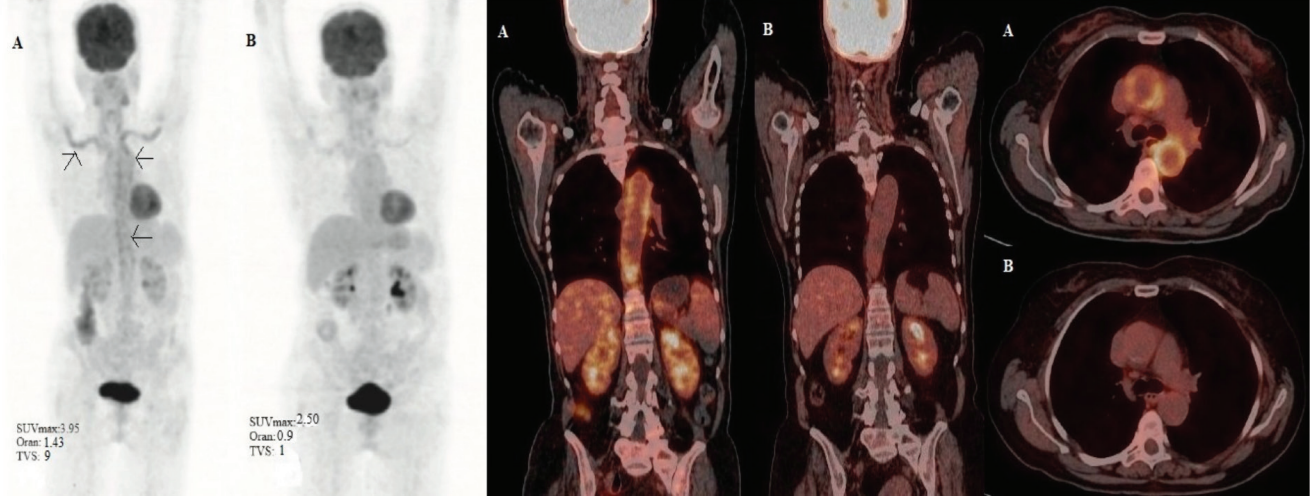
Tablo 3. Total vasküler skor (TVS)

Arter segmentleri	Aktivite tutulum derecesi (Grade) 0, 1, 2, 3
Torasik aorta	
Abdominal aorta	
Subklavyen arter	
Aksiller arterler	
Karotis arterler	
İliak arterler	
Femoral arterler	
TVS (Σ Grade)	

Tablo 4. PET vasküler aktivite skoru (PETVAS)

Arter segmentleri	Aktivite tutulum derecesi (Grade) 0, 1, 2, 3
Çıkan torasik aorta	
Arkus aorta	
İnen torasik aorta	
Abdominal aorta	
Sağ karotis arter	
Sol karotis arter	
İnnominant arter	
Sağ subklavyen arter	
Sol subklavyen arter	
Total vasküler skor (Σ Grade)	

PET: Pozitron emisyon tomografisi



Şekil 2. Halsizlik, çabuk yorulma, hafif ateş (37,6 °C) ve kilo kaybı (12 kg/6 ay) şikayetleri ile başvuran 35 yaşında erkek hastanın laboratuvar değerleri sırasıyla CRP: 21,2 (0-5) mg/L, sedimentasyon hızı: 35 (0-30) mm/saat, Hgb: 12 gr/dL'dir. Muayenede sağ-sol kol arasında arteriyel tansiyon farkı ve aort yetmezliği bulguları saptanan hastaya yapılan BT anjiyografide her iki aksiller arter proksimalinde, her iki subklavyen arterde, torasik ve abdominal aortada vaskülit ile uyumlu duvar kalınlaşması rapor edilmiştir. Takayasu arteriti tanısıyla tedavi öncesi (A: MIP, koronal füzyon ve toraks aksiyel füzyon görüntüleri) ve tedavi sonrası (B: MIP, koronal füzyon, toraks aksiyel füzyon görüntüleri) değerlendirme amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılmıştır. Tedavi öncesi değerlendirmede (A) torasik aortada (Grade: 3), abdominal aortada (Grade: 3) ve subklavyen arterlerde (Grade: 3) büyük damar vaskülitisi ile uyumlu diffüz aktivite artışı saptanmıştır (TVS: 9). Glukortikoid tedavi sonrası 3. ayda alınan görüntülerde (B) subklavyen arterlerde (Grade: 1) düşük düzeyde aktivite birikimi dışında diğer alanlarda aktivite birikimlerinin tümüyle gerilediği (Grade: 0) gözlenmiştir (TVS: 1). Tedavi öncesine ait rapor formatı Örnek Rapor 2'de verilmiştir

CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemogloblin, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum intensite projeksiyon, F-18: Flor-18, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, TVS: Total vasküler skor

kullanan çoğu çalışma, vasküler uptake'deki değişim için iyi bir hassasiyet yanı sıra hastalık aktivitesi belirteçleri ile orta düzeyde korelasyon ortaya koymuştur (12). Bununla birlikte günlük pratikte büyük damar vaskülitlerinin F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilmesinde hastalık aktivasyonu açısından belirlenmiş TVS eşik değerleri bulunmamaktadır. Ancak TVS'de azalma tedavi yanıtını değerlendirmede etkin olabilir (Şekil 2B). Şekil 3'te de TA tanısı ile remisyonunda takipli bir olgunun semptomlarda yenileme sonucu hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için yapılan FDG PET görüntülemesinde arkus aorta ve dallarında tekrarlayan vaskülit bulguları yer alıyor.

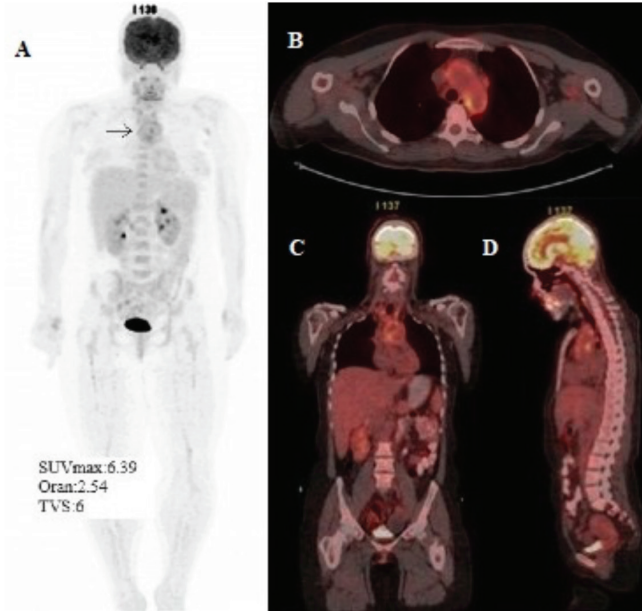
Görsel tabanlı değerlendirmenin yanısıra farklı semikantitatif indeksleri içeren çalışmalar da mevcuttur (26). Hedef vasküler yatak ile referans geri plan aktivite oranını içeren bu semi-kantitatif değerlendirme yönteminde (Hedef/Referans) (H/R) referans organ olarak karaciğer SUVmax, SUVmean; vasküler kan havuzu SUVmax, SUVmean ve akciğer SUV_{max}'ı kullanılmıştır (Tablo 5). Geri plan aktivite ölçümü için ROI, karaciğerden geçen çeşitli damarları ve arterleri dahil etme şansını azaltmak için karaciğerin sağ lobu üzerine çizilmelidir.

Tablo 5. F-18 FDG PET/BT semikantitatif değerlendirme indeksleri

Hedef: Vasküler arteriyel ROI'den elde edilen SUV _{maks} 'ların ortalaması
Referans: Karaciğer (tercihen sağ lob) SUV _{maks}
H/R: Ortalama arteriyel SUV _{maks} /karaciğer SUV _{maks}
Referans: Kan havuzu, vasküler venöz ROI'den elde edilen SUV _{mean} 'lerin ortalaması
H/R: Ortalama arteriyel SUV _{maks} /venöz SUV _{mean}

FDG: Florodeoksiglukoz, SUV_{maks}: Standardize edilmiş maksimum tutulum, ROI: Region of interest, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, F-18: Flor-18

Kan havuzu için, vena kava inferior veya superior merkezli bir ROI çizilebilir. Tekrarlanan PET/BT incelemeleri önceki çalışmalarda olduğu gibi aynı protokol kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Semikantitatif analizde önceki çalışmalarda olduğu gibi aynı protokol kullanılarak yapılmalıdır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi için, başlangıçtaki lezyon bölgesinde hafif FDG tutulumunun bile saptanması rezidüel bir enflamatuvar süreç olarak kabul edilmesi gerektiğinden tedaviden önce yapılmış PET/BT görüntülerinin incelenmesi büyük bir önem arz



Şekil 3. Takayasu arteriti tanısı ile remisyonunda takipli 45 yaşında kadın hastada semptomlarda yinelenme, sedimentasyon hızı: 50 (0-30) mm/saat ve CRP: 32 (0-5) mg/L yüksekliği nedeniyle hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntüleme (A: MIP, B: Toraks aksiyel füzyon, C: Koronal füzyon ve D: Sagittal füzyon görüntüleri) yapılmıştır. Değerlendirmede arkus aortada, çıkan ve inen aorta proksimalinde (Grade: 3), brakiosefalik arter ve sol karotis arter proksimalinde (Grade: 3) vaskülit ile uyumlu artmış aktivite birikimleri saptanmıştır.

CRP: C-reaktif protein, F-18: Flor-18, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum intensite projeksiyon

etmektedir. İki ölçüm arasında bir oran kullanılması, hasta ağırlığı, enjekte edilen radyofarmasötik dozu ve görüntüleme zamanı gibi iki çekim arasındaki oluşabilecek farklılıkların FDG tutulumu ölçümü üzerindeki etkilerini sınırlaması sebebiyle, SUV ölçümlerinin karşılaştırılması yerine TVS kullanılması önerilmektedir (27). Yapılan çalışmalarda hedef/geri plan aktivite oranı üzerinden elde edilen semikantitatif indekslerin, görsel analize üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Arter duvarındaki FDG uptake'inin venöz kan havuzuna ait geri plan aktivitesi düzeyine inmesi vasküler enflamasyonu değerlendirmek için iyi bir referans oluşturmaktadır. Ayrıca, arteriyel enflamasyonun karaciğer geri plan aktivitesine göre skorlanması yerleşik bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Semikantitatif indekslerin ise klinik araştırmalarda iyi tanımlanmış hesaplamalar ile uygulanması önerilmektedir (26). Gelecekte büyük çok merkezli çalışma sonuçları klinik

pratikte tüm aşamalarda daha fazla uygulanabilecek tek bir parametrenin belirlenmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, rehberlik edecek çalışmaların tümünde glukortikoid tedavisine üç günden daha uzun süre devam edilmemiş olması gerekecektir.

PMR ve DHA sıklıkla bir arada görülebildiği için trokanterik/iskial bursa, kalça sinovyası, servikal ve lomber vertebraların interspinöz bölgeleri veya varsa dizlerin sinovyal dokusu, glenohumeral sinovya, subakromiyal-subdeltoid bursa, supraspinatus tendiniti ve biceps sinovitindeki tutulum dahil olmak üzere tipik FDG eklem tutulum paternlerinin karaciğerin referans alındığı 0-3 derecelendirme sistemi ile (Grade 0 = tutulum yok; Grade 1 = karaciğer aktivitesinden düşük tutulum; Grade 2 = karaciğer aktivitesine eşit tutulum; Grade 3 = karaciğer aktivitesinden yüksek tutulum) rapor edilmesi önerilir (28,29).

Hata Kaynakları

Vaskülit için lineer tarzda, diffüz çevresel aktivite tutulumu tipiktir. Yaşlanmayla birlikte sık görülen aterosklerotik vasküler tutulumda (30,31), düşük intensiteli klasik yamasal tutulum paterni olmasına rağmen büyük damar vaskülitini değerlendirilmesi için yanlış pozitif hata kaynağı olabilir. Bu nedenle aterosklerozun sık görüldüğü bir bölge olan iliofemoral arterlerdeki tutulum dikkatle yorumlanmalıdır. Glukortikoid kullanımı hem damar duvarındaki enflamasyonu baskılayarak hem de karaciğerdeki F-18 FDG tutulumunu artırarak vasküler F-18 FDG tutulumunun eksik ölçülmesine ve/veya eksik skorlanmasına neden olabilir. Kahverengi yağ dokuya ait aktivite tutulumları ile hiperglisemiye bağlı adele dokularında izlenen diffüz aktivite artışları da yanlış negatif hata kaynakları arasında sıralanabilir. Vasküler yapılar içinde yer alan stentler ya da ilgi alanı içerisinde yer alan metal objeler atenüasyon artefaktlarına yol açarak hata kaynağı olabilir. Bu nedenle atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntüler ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kalite Kontrol

Görüntü kalitesini etkileyen parametreler hasta kaynaklı, görüntüleme prosedürü kaynaklı ve cihaz kaynaklı olarak sınıflandırılabilir. İdeal hasta hazırlığının yapılmış olması (açlık süresi, kan glukoz düzeyi seviyesi, F-18 FDG dozu vb.), görüntüleme zamanı ve süresine uyulması ve PET/BT sistemi günlük kalite kontrolleri

yanında, SUV ölçümlerinin standardizasyonu amacı ile kalibrasyon işlemlerinin yapılması önemlidir.

Radyasyon Güvenliği

F-18 FDG enjeksiyonundan kaynaklanan doz eşdeğerleri yetişkinlerde $1,9 \times 10^{-2}$ mSv/MBq ile 185 MBq FDG enjeksiyonu için yaklaşık 3,5 mSv düzeyindedir (32). Kullanılan BT parametrelerine göre değişmekle birlikte BT komponentinden kaynaklanan doz 1 ile 20 mSv arasında değişir. Görüntüleme protokolü mümkün olan en düşük hasta dozları ile belirlenmelidir.

Klinik Çalışmalar

Güncel 38 çalışmayı içeren meta-analiz sonuçlarına göre, klinik tanı referans alındığında DHA tanısı için F-18 FDG PET'in duyarlılığı %76 [%95 güven aralığı (GA) %67-83] ve özgüllüğü %95 (%95 GA %71-99) olarak bulunmuştur (9). Temporal arter biyopsisini referans alan iki çalışmada sırasıyla duyarlılık %92 (%95 GA %62-100), %70 (%95 GA %42-98) ve özgüllük %85 (%95 GA %71-94), %86 (%95 GA %72-100) olarak bulunmuştur (33,34). TA hastalarında FDG-PET, önemli heterojenite ile birlikte, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için %87'lik duyarlılık ve %73'lük bir özgüllük göstermiştir (25). Bu bulgular, FDG-PET ile değerlendirilen TA hastalarını içeren ve duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %70 ve %77 olarak gösteren önceki bir meta-analiz ile uyumludur (35). Hastalık aktivitesi izleminde F-18 FDG PET'in rolünü araştıran üç çalışmada farklı değerlendirme kriterleri kullanılmış ve çalışmalarda sırasıyla TVS (18 farklı vasküler segmentte; 0-54 puan), PETVAS (aortanın 4 segmentini içeren 11 arter dalı; 0-27 puan) ve SUV üzerinden yanıt izlemi yapılmıştır (36,37,38). Tüm çalışmalarda değerlendirme indekslerinde azalma izlenirken, tedavi kesildikten 6 ay sonra küçük bir grup hastada PETVAS'de artış gözlenmiştir. Yine immünoşüpresif tedavi dozu artırılan grupta SUV'da azalma izlenirken, tedavide değişiklik yapılmayanlarda stabil hedef/geri plan aktivite oranı gözlenmiştir. Hastalık gidişatının tahmininde F-18 FDG PET'in rolünü araştıran düşük hata kaynaklı ve sadece DHA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada; bazal TVS >10 olmasının 12 aylık takipte nüksü, kümülatif glukortikoid dozunu ve C-reaktif protein düzeylerini tahmin edemediği ortaya konmuştur (36). DHA ve TA hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada, bazal FDG uptake'inin gelecekteki anjiyografik değişiklikler için yüksek risk (risk oranı 19,5, %95 GA 2,44-156) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39).

Teknik parametrelerin FDG PET üzerine etkisini araştıran iki çalışmadan birisi glukortikoid tedavinin FDG uptake'i ile ilişkisini incelemiştir. Nielsen ve ark. (19) tarafından başlangıçta hiç glukortikoid tedavisi almamış 24 hastada yapılan çalışmada, tedaviden 3 gün sonra hastaların tümünde bazal FDG aktivitesi devam ederken, tedaviden 10 gün sonra bu oranın %36'ya indiği görülmüştür. TA ve DHA hastalarını içeren ikinci çalışmada enjeksiyondan görüntülemeye kadar geçen sürenin etkisi araştırılmış ve 2 saat sonra alınan görüntülerdeki pozitiflik oranı (%77) 1 saat sonra alınan görüntülere oranla (%56) istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$) bulunmuştur (40).

Sonuç

Özetle, mevcut kanıtlara dayanarak, FDG-PET görüntülemenin büyük damar vaskülitisi veya PMR'nin saptanması için iyi bir tanısal değeri vardır. Bununla birlikte hastalık varlığının tanımlanması, hastalık aktivitesinin izlemi ve hastalık ilişkili sonuçların tahmin edilebilmesinde klinik olarak en uygun ve tekrarlanabilir kriterleri seçmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 21st edition. 2022.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
4. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of cutaneous vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2018;70:171-184.
5. Koster MJ, Warrington KJ. Classification of large vessel vasculitis: can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis? *Presse Med* 2017;46:e205-213.
6. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:3-20.
7. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:633-639.
8. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-643.

9. Bosch P, Bond M, Dejaco C, et al. Imaging in diagnosis, monitoring, and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2023;82:124-125.
10. Kubota R, Yamada S, Kubota K, 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.
11. Slart RHJA, Gladumans AWJM, Chareonthaitawee P, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1250-1269.
12. Lensen KD, Comans EF, Voskuyl AE, et al. Large-vessel vasculitis: interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT. *Biomed Res Int* 2015;2015:914692.
13. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023;2023-224543.
14. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647-658.
15. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500-1508.
16. Parysow O, Mollerach AM, Jager V, et al. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans. *Clin Nucl Med* 2007;32:351-357.
17. Bucnerius J, Mani V, Moncrieff C, et al. Optimizing 18F-FDG-PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of 18F-FDG circulation time, injected dose, uptake parameters, and fasting blood glucose levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:369-383.
18. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:293-297.
19. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1119-1128.
20. Ponte C, Serafim AS, Monti S, et al. Early variation of ultrasound halo sign with treatment and relation with clinical features in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3717-3726.
21. Stellingwerff MD, Brouwer E, Lensen KJ, et al. Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis: Need for Standardization. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1542.
22. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F. The new EANM paediatric dosage card. EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:796-798.
23. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1666-1668.
24. Huet P, Burg S, Le GD, Hyafil F, Buvat I. Variability, and uncertainty of 18F-FDG PET imaging protocols for assessing inflammation in atherosclerosis: suggestions for improvement. *J Nucl Med* 2015;56:552-559.
25. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systemic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e622.
26. Gheysens O, Jamar F, Gladumans AWJM, et al. Semi-Quantitative and Quantitative 18F-FDG-PET/CT indices for diagnosing large vessel vasculitis: A critical review. *Diagnostics* 2012;11:2355.
27. Van der Valk FM, Verweij SL, Zwinderman KA, et al. Thresholds for arterial wall inflammation quantified by (18)F-FDG PET imaging: Implications for vascular interventional studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1198-1207.
28. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol* 2012;22:705-711.
29. Cimmino MA, Camellino D, Paparo F, et al. High frequency of capsular knee involvement in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis patients studied by positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1865-1872.
30. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir E, Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG-PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:1816-1821.
31. Dunphy MP, Freiman A, Larson SM, Strauss HW. Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med* 2005;46:1278-1284.
32. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann ICRP* 2008;38:1-197.
33. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, et al. Diagnostic accuracy of positron emission tomography/computed tomography of the head, neck, and the chest for giant cell arteritis: a prospective, double-blind, cross-sectional study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1319-1328.
34. Thibault T, Durand-Bailloud B, Soudry-Faure A, et al. PET/CT of cranial arteries for a sensitive diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:1568-1575.
35. Cheng Y, Lv N, Wang Z, et al. 18F-FDG PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:22-27.
36. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, et al. Cranial and large vessel activity on positron emission tomography scan at diagnosis and 6 months in giant cell arteritis. *Int J Rheum Dis* 2020;23:582-588.

37. Quinn KA, Dashora H, Novakovich E, et al. Use of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4384-4389.
38. Dashora HR, Rosenblum JS, Quinn KA, et al. Comparing semiquantitative and qualitative methods of vascular 18F-FDG PET activity measurement in large-vessel vasculitis. *J Nucl Med* 2022;63:280-286.
39. Quinn KA, Ahlman MA, Alessi HD, et al. Association of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and angiographic progression of disease in large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:98-107.
40. Quinn KA, Rosenblum JS, Rimland CA, et al. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:71-76.

Örnek Rapor 1 (Vaskülit Negatif) - Resim 1

.....HASTANESİ NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

F-18 Florodeoksiglukoz Tüm Vücut Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Hasta Adı Soyadı: Dosya/TC kimlik No:

Cinsiyet: Doğum Tarihi:

Tetkik Tarihi: Rapor Tarihi:

TANI / ÖN TANI ve ENDİKASYON: Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi, vaskülit ayırıcı tanısı

Endikasyon dışı pozitron emisyon tomografi (PET) / bilgisayarlı tomografi (BT) gerekçeli rapor no;

TEKNİK PROSEDÜR VE GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ:

Tarayıcı Modeli: PET/BT Radyofarmasötik: F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG)

Açlık süresi: 8 saat Glukoz düzeyi: 85 mg/dL Enjeksiyon saati: 14.00

Enjeksiyon yeri: IV-sağ antekübital bölge Çekim kapsama alanı: Verteks-ayak ucu

Çekim saati: 15.00 Radyofarmasötik dozu: 5,04 mCi Kilo:49kg Boy:155 cm

BT özellikleri: Non-diagnostik- IV kontrastsız, oral kontrastlı ve düşük mA; kesit kalınlığı 2,5 mm

Görüntü kalitesi: İyi

BULGULAR:

Kraniyum, serebral ve serebellar hemisferlerde PET rezolüsyon limitleri içerisinde beklenen düzey ve simetride FDG dağılımı izlendi. Boyun yapılarında ve servikal lenfatik zincirlerde fizyolojik sınırlarda FDG dağılımı gözlemlendi.

Akciğer parankim sahalarında ve mediastinel lenfatik istasyonlarda patolojik düzeyde FDG birikimi gösteren herhangi bir lezyon saptanmadı.

Abdominopelvik organ yapılarında ve lenfatik zincirlerde, peritoneal ve serozal yüzeylerde patolojik FDG tutulumu gösteren herhangi bir odak saptanmadı. Barsak traselerinde öncelikle oral antidiyabetik kullanımına ikincil fizyolojik nitelikte aktivite birikimleri izlendi.

İskelet sisteminin inceleme alanına giren kesitlerinde FDG dağılımı fizyolojik görünümündedir.

Büyük damar duvarlarına uyan lokalizasyonlarda belirgin patolojik artmış FDG tutulumları izlenmedi

Görsel değerlendirme skoru (Grade) : 0**Toplam Vasküler Skor (TVS): 0****Yarı-sayısal değerlendirme (H/R): Hesaplanmadı****Not: Tümüyle negatif olgularda skora verilmeyebilir.****YORUM:**

- Görsel ve yarı-sayısal değerlendirme bulgularına göre büyük damar vaskülitini destekleyen tipik patolojik bulgu izlenmedi ya da
- Büyük damar vaskülitini destekleyen tipik patolojik bulgu izlenmedi.
- Malign lezyon lehine hipermetabolik odak saptanmadı.

Dr.

Örnek Rapor 2 (Vaskülit Pozitif) – Resim 2 (A- Tedavi Öncesi Raporu)

.....HASTANESİ NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

F-18 Florodeoksiglukoz Tüm Vücut Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Hasta Adı Soyadı: Dosya/TC kimlik No:

Cinsiyet: Doğum Tarihi:

Tetkik Tarihi: Rapor Tarihi:

TANI / ÖN TANI ve ENDİKASYON: Vaskülit ön tanılı hasta / Hastalık aktivasyonu değerlendirilmesi (Sedim, CRP yüksekliği ve BT anjiyografide şüpheli duvar kalınlaşması mevcut)

Endikasyon dışı pozitron emisyon tomografi (PET) / bilgisayarlı tomografi (BT) gerekçeli rapor no;

TEKNİK PROSEDÜR VE GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ:

Tarayıcı Modeli: PET/BT Radyofarmasötik: F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG)

Açlık süresi: 8 saat Glukoz düzeyi: 85 mg/dL Enjeksiyon saati: 14.00

Enjeksiyon yeri: IV-sağ antekübital bölge Çekim kapsama alanı: Verteks-ayak ucu

Çekim saati: 15.00 Radyofarmasötik dozu: 5,04 mCi Kilo:49kg Boy:155 cm

BT özellikleri: Non-diagnostik- IV kontrastsız, oral kontrastlı ve düşük mA; kesit kalınlığı 2,5 mm

Görüntü kalitesi: İyi

BULGULAR:

Kranium, serebral ve serebellar hemisferlerde PET rezolüsyon limitleri içerisinde beklenen düzey ve simetride FDG dağılımı izlendi. Servikal lenfatik zincirlerde fizyolojik sınırlarda FDG dağılımı gözlemlendi.

Akciğer parankim sahalarında ve mediastinel lenfatik istasyonlarda patolojik düzeyde FDG birikimi gösteren herhangi bir lezyon saptanmadı. Torasik aortada, abdominal aortada ve bilateral subklaviyen arterde damar duvarına uyan lokalizasyonlarda karaciğer geri plan aktivitesinin üzerinde artmış FDG tutulumları (SUV_{maks} : 3,95) izlendi. (Karaciğer referans SUV_{maks} : 2,77) (Grade 3)

Abdominopelvik organ yapılarında ve lenfatik zincirlerde, peritoneal ve serozal yüzeylerde patolojik FDG tutulumu gösteren herhangi bir odak saptanmadı.

İskelet sisteminin inceleme alanına giren kesitlerinde FDG dağılımı fizyolojik görünümündedir.

Görsel değerlendirme skoru: Grade 3**Toplam Vasküler Skor (TVS): Skor 9** (Torasik Aorta: Skor: 3, Abdominal Aorta: Skor: 3, Karotid Arterler: Skor: 0, Subklavian Arterler: Skor: 3, İliak Arterler: Skor: 0, Femoral Arterler: Skor: 0)**Yarı-sayısal değerlendirme (H/R):** Hedef SUV_{maks} /karaciğer SUV_{maks} : 1,43**YORUM:**

Görsel ve yarı-sayısal değerlendirme bulguları büyük damar vaskülitini ile uyumlu nitelikte değerlendirildi (Grade 3; TVS: 9)

Dr.



Miyokardiyal Perfüzyon PET/BT Uygulama Kılavuzu

Myocardial Perfusion PET Procedure Guideline

© Seyhan Karaçavuş¹, © Hülya Yalçın², © Elgin Özkan³, © Hakan Demir⁴, © Feyza Çağlıyan⁵, © Semra Özdemir⁶,
© Fevziye Canbaz Tosun⁷

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁵Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Çanakkale, Türkiye

⁷Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile miyokart perfüzyon görüntüleme, koroner arter hastalığına yaklaşımda önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlayan, mikrovasküler dolaşım bozukluğunun erken safhalardan itibaren gösterilmesine imkan tanıyan non-invaziv bir tetkiktir. Miyokart PET perfüzyon çalışmalarının, daha iyi görüntü rezolüsyonu, daha doğru atenuasyon düzeltmesi, daha düşük radyasyon maruziyeti ve stres ve rest görüntülerde kan akımının tam kantitasyonunu sağlayabilme gibi tek foton emisyon görüntülemeye göre avantajlarından dolayı kullanımı giderek artmaktadır. Bu kılavuzda kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntüleme protokollerinin standardizasyonunun sağlanması, klinik uygulamalarına ve yorumlanmasına ilişkin bilgilerin uluslararası kılavuzlar ve literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pozitron emisyon tomografisi, miyokart kan akımı, kantitatif görüntüleme

Abstract

Myocardial perfusion imaging using positron emission tomography (PET) constitutes a non-invasive diagnostic procedure that provides crucial diagnostic and prognostic insights in the context of coronary artery disease. It enables the identification of microvascular circulation disorders in the early phases. The utilization of myocardial PET perfusion studies is on the rise, primarily owing to significant advantages compared to single photon emission tomography. These advantages include superior resolution and sensitivity, robust attenuation correction, reduced radiation exposure, and the capability for absolute quantification of stress and rest myocardial blood flow. This guide endeavors to establish standardized protocols for quantitative myocardial PET perfusion imaging and aims to provide information concerning their clinical applications and interpretation, aligning with international guidelines and relevant literature.

Keywords: Positron emission tomography, myocardial blood flow, quantitative imaging

Giriş

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile miyokart perfüzyon görüntüleme, son yıllarda kullanımı giderek artan bir modalite olarak ortaya çıkmaktadır. Stres ile indüklenmiş miyokardiyal perfüzyon defektlerini göstermek koroner arter hastalarına (KAH) yaklaşımda

önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlamaktadır. Bununla birlikte, PET perfüzyon görüntüleme ile miyokardiyal kan akımının ölçülmesi ve her gram doku başına dakikadaki kan akımının mililitre olarak gösterilebilmesi gibi kantitatif verilerin de sağlanabilmesi, anatomik bilgiler veren ve invaziv

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

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



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

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

bir yöntem olan anjiyografinin yanında fonksiyonel görüntülemeye olan eğilimi artırmıştır (1). Miyokart PET perfüzyon görüntüleme ile ateroskleroz veya mikrovasküler dolaşım bozukluğunun erken safhalardan itibaren tespiti ve üç damar hastalığındaki dengeli kan akımı azalmasının gösterilmesi de mümkün olabilmektedir (2). Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografik görüntülemeye (SPECT) göre rezolüsyon ve duyarlılığının daha yüksek olması, daha düşük radyasyon maruziyeti ve daha doğru atenüasyon düzeltmesi gibi pek çok avantaja sahiptir (3).

Amaç

Bu kılavuzun amacı, kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntüleme protokollerinin standardizasyonunu sağlamak, görüntülerin yorumlanması için güncel tanı kriterleri önermek ve klinik uygulamalarına ilişkin bazı bilgileri uluslararası kılavuzlar ve güncel literatür eşliğinde sunmaktadır.

Genel Bilgiler ve Tanımlamalar

PET Görüntüleme Sistemleri

PET, harici bir dedektör kullanılarak *in vivo* radyonüklid dağılımını gösteren, fonksiyonel ve fizyolojik bilgiler sağlayan, kesitsel ve üç boyutlu görüntüleme imkanı tanıyan bir yöntemdir. SPECT sistemleri ile karşılaştırıldığında uzaysal rezolüsyonu daha iyi (4-6 mm), yüksek sayımlar elde edildiği için daha duyarlı ve atenüasyon düzeltmesi de daha doğrudur (4). Bu avantajlarından dolayı PET görüntüleme ile daha iyi bir kantitasyon sağlanabilmektedir (5). Miyokardiyal kan akımı hakkında non-invaziv olarak kantitatif bilgiler edinilebilmesini sağlayan PET radyofarmasötiklerinin genelde yarı ömürleri çok kısadır ve siklotron veya jeneratör ürünüdürler (6).

Dinamik kardiyak PET görüntülemede, enjekte edilen radyoaktivitenin tamamı, kalpten ilk geçiş sırasında tarayıcının görüş alanı içinde olduğu için çok yüksek sayım oranlarına elde edilir. Fakat birkaç dakika sonra özellikle Oksijen-15 su (O-15 su) ve Rubidyum-82'nin (Rb-82) hem kısa yarı ömürleri hem de radyoaktivitenin tüm vücuda dağılımı nedeniyle sayım oranları oldukça düşer (7). Dinamik bir taramada ilk geçiş sırasında tarayıcının görüş alanı içindeki radyofarmasötik miktarı, tipik bir F-18 florodeoksiglukoz (FDG) tüm vücut taramasına göre 20-40 kat daha yüksektir.

PET tarayıcıları iki boyutlu (2D) veya üç boyutlu (3D) olarak üretilebilmektedir. Dedektör halkaları bölmelerle (septalarla) ayrılmışsa 2D tarayıcı, bölmelerle ayrılmamışsa 3D tarayıcı olarak adlandırılır. Bu bölmeler, bir halkadaki dedektörler ile bitişik veya daha uzak halkalardaki dedektörler arasında meydana gelen tesadüfi olayları ve saçılımları azaltır. Bölmesiz 3D tarayıcılar, mevcut halkalar arasında meydana gelen tüm tesadüfi olaylara izin vererek dedektör başına hassasiyeti ve sayım oranını önemli ölçüde artırır, ancak diğer yandan saçılım ve tesadüfi olayları da artırır. Bununla birlikte, geliştirilmiş hassasiyetten kaynaklanan avantajlar, artan saçılım ve tesadüfi olaylardan kaynaklanan dezavantajlardan çok daha ağır basmaktadır. En yeni nesil PET/bilgisayarlı tomografi (BT) tarayıcıları artık septa ile donatılmamaktadır, çünkü gelişmiş dedektör teknolojisi, artan bilgi işlem gücü, güncel yeniden yapılandırma algoritmaları ve yazılım programları 3D PET tarayıcıda üretilen yüksek sayım oranlarının daha iyi yönetilmesine olanak tanır (5). Time of flight (TOF) teknolojisine sahip tarayıcılarda ise sinyal/gürültü oranı daha yüksek olacağı için, kardiyak perfüzyon görüntülemede görüntü kalitesinde artışı da beraberinde getirecektir (8).

PET tarayıcılarda en yaygın olarak bizmut germanyum oksit (BGO), gadolinyum oksitortosilikat, lutesyum oksitortosilikat (LSO) ve lutesyum-yitrium oksitortosilikat (LYSO) gibi kristaller kullanılmaktadır. Dinamik kardiyak görüntüleme için BGO kristalleri kullanıldığında, radyoaktivitenin ilk geçişi sırasında 3D tarayıcıya göre daha yüksek sayımlar elde edilebildiği için 2D tarayıcılar tercih edilirdi. Günümüzde LSO ve LYSO dedektörleri ve silikon foton çoğaltıcı tüpler ve TOF teknolojisi ile donatılmış 3D tarayıcı PET sistemleri, hızlı elektronik devreler sayesinde daha da yüksek sayım oranları elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Yakın zamana kadar kristale düşen fotonları elektrik sinyallerine çevirmek için foton çoğaltıcı tüpler kullanılan PET cihazlarında, PET/manyetik rezonans (MR) sistemlerinin de ortaya çıkması ve manyetik alanda foton çoğaltıcı tüplerden yüksek verim alınamaması nedeniyle, silikon foton çoğaltıcı tüpler kullanılmaya başlanmıştır (9,10). Dijital PET sistemleri de voksel düzeyinde daha iyi sayım oranları ve kantitatif veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (11).

Hibrit PET/BT ve PET/MR Sistemleri

Günümüzde yaygın olarak kullanılan PET/BT sistemlerinde, bir PET tarayıcı ile birlikte 16, 32, 64

veya daha fazla kesitli BT cihazının eklenmiş hali bulunmaktadır. Bu birleşik portala eklenen iş istasyonu ve yazılım programları sayesinde hem anatomik korelasyon hem de atenüasyon düzeltmesi yapılabilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen cihazlarda koroner kalsiyum skoru, BT anjiyografi vb. işlemleri de yapabilen teşhis amaçlı BT tarayıcıları bulunmaktadır (12).

PET tarayıcılarında BT yerine MR tarayıcının eklenmesi ile PET/MR sistemleri geliştirilmiştir. PET/BT sistemindeki gibi iki modalitenin aynı gövdede birleştirilmesiyle veya simultane sistem olarak adlandırılan eş zamanlı görüntüleme yapabilen, son teknolojiye sahip, birbiri içinde yerleşik bir şekilde tasarlanmış cihazlar mevcuttur (10). PET/MR sistemlerinde yüksek manyetik alandan dolayı PET cihazlarının konfigürasyonlarında bazı değişiklikler ve performans kısıtlılıkları olabilmektedir. Atenüasyon düzeltmesi her iki PET/MR cihaz türünde de PET/BT cihazlarındaki kadar iyi yapılamaz. Fakat MR görüntülemenin kardiyoloji alanında değerli veriler sunması sebebiyle bu yeni birleşik PET/MR modalitesinin de yeni ilgi çekici klinik sonuçlar çıkarma potansiyeli mevcuttur.

Miyokart PET Perfüzyon Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler (Tablo 1)

O-15 Su

O-15 su, metabolik olarak stabil olması, serbestçe yayılabilmesi ve ekstraksiyon fraksiyonu bire yakın olması (%100) nedeniyle miyokardiyal kan akımının non-invaziv *in vivo* ölçümü için referans kabul edilir (13). Yarı ömrünün 122 sn olması nedeniyle yalnızca bünyesinde siklotron bulunan merkezlerde kullanılabilir (7). O-15 su, N-15'in protonlarla ışınlanması veya doğal Nitrojen 14'ün

döteronlarla ışınlanması ile üretilir. İkinci üretim yöntemi, hedef malzemenin hava olması nedeniyle ucuz olması, gerekli döteron enerjisinin sadece 3 MeV olması ve üretim için küçük, sınırlı koruma gerektiren özel siklotronların normalden daha az maliyetli olması nedeniyle diğer perfüzyon ajanlarına göre daha avantajlıdır. O-15 su'nun maksimum pozitron enerjisi 1,7 MeV olup ve N-13 amonyak'tan daha yüksek fakat Rb-82'den daha düşük; uzaysal rezolüsyonu da ikisi arasındadır (14).

O-15 su'nun serbestçe yayılabilir özellikte olması ve miyokart dokusunda tutulmaması nedeniyle perfüzyon defektlerini veya miyokardiyal canlılığını gösteren statik görüntüler elde edilemez. Mutlak perfüzyon değerlerinin elde edilebilmesi için kinetik modellemeye ihtiyaç vardır ve anlamlı perfüzyon görüntüleri ancak bu modellemenin voksel düzeyinde yapılmasıyla elde edilebilir. O-15 su'nun serbest yayılabilme özelliği, bir intrinsik kısmi hacim düzeltmesi olan perfüze olabilen doku fraksiyonu (PTF) kavramını ortaya çıkarmıştır. Diğer perfüzyon ajanları PET'in sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle parsiyel volüm etkisine maruz kalmaktadır. Bu durum O-15 su'da görülmez ve diğer perfüzyon ajanlarından önemli bir farklılığıdır (15). Ayrıca PTF, doku canlılığının bir belirteci olduğu gösterilen perfüze edilebilir doku indeksini (PTI) tahmin etmek için kullanılabilir. Böylelikle iskemiye enfarktüstün ayıran perfüzyon ve canlılık tek bir taramada değerlendirilebilir. O-15 su'nun kinetik analizinde, geliştirilen otomatik yazılım paketleri sayesinde dinamik kan akımı görüntülerinden PTF, kan hacmi, sol ventrikül hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir.

O-15 su'nun kısa yarı ömürlü olması, dinlenme-stres protokolünün 30 dakika içinde tamamlanmasına imkan sağlar. 400 mega bekerel'lik (MBq) iki enjeksiyondan

Tablo 1. Miyokart PET perfüzyon görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler

	O-15 su	N-13 amonyak	Rb-82	F-18 flurpiridaz
Yarı ömür	122 sn	9,96 dk	75 sn	109,8 dk
Üretim	Tesis içi siklotron	Tesis içi siklotron	Jeneratör	Siklotron
Ortalama pozitron menzili (suda)	1,02	0,57	2,6	0,2
İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu (%)	100	>80	65	>90
Uygulama dozu (MBq/mCi)	700-900/19-24	370-550/10-15	750-1500/20-40	150-300/4-8
Kan akımı ile ilişkisi	Doğrusal	Doğrusal olmayan	Doğrusal olmayan	Doğrusal
Egzersiz stress test	-	+	-	+
Gated görüntüleme	İlk geçişte (kan havuzu)	Yüksek kalite	İyi kalite	Yüksek kalite
İstirahat-stres arası zaman (dk)	-	20-40	0	Ayrı enjeksiyon

PET: Pozitron emisyon tomografisi

oluşan tipik bir protokolda maruz kalınan doz 0,8 miliSievert'tir (mSv) (1 mSv/GBq) (16).

Rb-82

Rb-82, kalitatif ve kantitatif miyokardiyal PET perfüzyon ajanı olarak uzun yıllardır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Rb-82'nin yarı ömrü 75 saniye olup büyük oranda (%95,5) maksimum 3,15 MeV enerjiye sahip bir pozitronun emisyonu ile, %4,5 oranında elektron yakalama ve gama emisyonu ile bozunur (17). Bozunma sırasındaki pozitronların yüksek enerji aralığı, PET görüntülerinin N-13 ve F-18'e göre daha düşük intrinsik uzaysal çözünürlüğüne neden olur. Rb-82, potasyum (K) ile aynı biyolojik özelliklere sahiptir ve Na-K-ATPaz pompası yoluyla miyokart hücreleri tarafından tutulur. Rb-82 canlı miyokart hücrelerine alınırken, fibrotik dokudan hızla temizlenir. Ekstraksiyonu ilk geçiş sırasında yüksektir (%65) ancak artan kan akışıyla doğrusal olmayan bir şekilde azalır (18). KAH tespitinde Rb-82 PET, Talyum-201 ile SPECT kıyasla daha yüksek tanısal performans göstermiştir (19).

Rb-82, Stronsiyum-82 (Sr-82)/Rb-82 jeneratöründen üretilir. Bu jeneratörden elde edilen sağımda Sr-82 ve Sr-85 oluşma riski mevcuttur. Bu risk jeneratörün yaşı ve sayımın total hacimiyle artmakla birlikte yeni geliştirilen jeneratör sistemlerinde ikinci bir enjektör yardımıyla otomatik olarak kontrol altına alınmaya çalışılmıştır.

Rb-82'nin 3D modunda PET görüntüleme için hastalara verilecek önerilen dozu 10 MBq/kg'dır (minimum doz 740 MBq ve maksimum doz 1480 MBq). 2D modunda PET için bu enjekte edilen aktivitelerin iki katına çıkarılması gerektiğinden, 3D modunda PET görüntüleme önerilmektedir (20). Maruz kalınan radyasyon dozu kullanılan protokole bağlı olmakla birlikte 10 MBq/kg'lık iki enjeksiyonda yaklaşık 1,5 mSv'dir (16).

Rb-82, PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme için oldukça uygundur. Jeneratörden elde edilmesi, kısa yarılanma ömrü sayesinde miyokartta rezidüel aktivite kalmadan 30 dakika içinde istirahat ve stres PET görüntülemelerinin yapılabilmesi ve miyokardiyal canlılık ve kontraktilitenin değerlendirilmesine imkan tanınması önemli avantajlarıdır. Bununla birlikte yayılan pozitronun yüksek enerjisi nedeniyle uzaysal çözünürlük ve görüntü kalitesinin kötüleşmesi ve miyokardiyal dokudaki tutulumunun kan akışı ile doğrusal olmaması nedeniyle kantitasyonun etkilenmesi dezavantajlarıdır.

N-13 Amonyak

N-13 amonyak, uzun yıllardır miyokardiyal kan akımı çalışmalarında kullanılmaktadır. Bir siklotron ürünüdür

ve O-16 (p,α) N-13 nükleer reaksiyonu yolu ile elde edilir. Nispeten düşük bir pozitron enerjisine (1,19 MeV) ve 9,96 dakikalık bir yarı ömre sahiptir (6). N-13, kanda temelde amonyum iyonu şeklinde bulunsa da indirgenerek amonyağa dönüştürülür. N-13 amonyak lipofilik özelliğinden dolayı hücre membranından pasif difüzyonla geçiş gösterdiğinden ilk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu oldukça yüksektir (>%80). Miyokart hücresi içinde ya N-13 glutamin sentezine katılır (metabolik yol) ya da vasküler alana geri difüze olur. Miyokardiyal tutulumu, kan akımı artışı, ekstraksiyon fraksiyonu ve metabolik durum gibi çeşitli değişkenlerden etkilenir. N-13'ün ekstraksiyonu kan akışıyla ters ve doğrusal olmayan bir şekilde ilişkili olup metabolik durum daha az etkilidir (21). Elektrokardiyografi (EKG)-gated PET çalışmaları yüksek kalitededir ancak stres görüntüleme çalışması N-13'ün enjeksiyonundan sonra biraz gecikmeli yapıldığından dolayı stres anındaki gerçek fonksiyonel durumu tam olarak yansıtamayabilir.

N-13, yüksek ekstraksiyon fraksiyonu, uzun yarı ömrü ve düşük pozitron enerjisi nedeniyle miyokardiyal kan akışının mutlak kantitatif ölçümü için oldukça değerlidir, diğer perfüzyon ajanlarına göre daha yüksek kaliteli görüntüler elde edilmesine imkan sağlar. Fakat bir istirahat-stres çalışması süresi diğerlerine göre hafifçe daha uzundur (yaklaşık 1 saat). 400 MBq'lık iki enjeksiyondan oluşan tipik bir protokolda, 1,8 mSv'den daha düşük bir doz maruziyeti bulunmaktadır.

F-18 Flurpiridaz

F-18 Flurpiridaz, elektron taşıma zincirindeki mitokondrial kompleks(MC)-1'in bilinen bir inhibitörü olan piridabenin yapısal bir türevidir. Deneysel çalışmalarda, F-18-flurpiridaz'ın miyokardiyal dokudan hızlı bir şekilde alınması fakat yavaşça temizlenmesi oldukça uygun kinetik özellikler sağlamaktadır (22). Sonuç olarak, miyokardiyal tutulumu diğer perfüzyon ajanlarıyla karşılaştırıldığında gerçek mutlak miyokardiyal kan akımına oldukça yakındır ve bu da yüksek akış hızlarında kan akımı ölçümünde değişkenliğini azaltır. Daha da önemlisi, kan akımından bağımsız yüksek miyokardiyal ekstraksiyon oranı (ilk geçiş ekstraksiyonu >%90), minimum akciğer tutulumu ve hızlı hepatik klirens özelliklerine sahiptir ve çok iyi düzeyde kalp-akciğer (14,1) ve kalp-karaciğer (8,3) oranları göstermektedir (23).

Diğer miyokart PET perfüzyon ajanlarına göre uzun yarı ömürlü olması (110 dk) nedeniyle hemen yakınında siklotron bulundurulması gerekmez, bu önemli bir avantajdır. Düşük pozitron menziline (<1 mm) sahip

olduğu için hem daha yüksek kalitede görüntüler elde edilir hem de radyasyon maruziyeti düşüktür. Ayrıca fiziksel egzersiz ile miyokart görüntüleme protokollerinde olduğu gibi geç görüntüleme yapılabilmesi miyokardiyal canlılık değerlendirilmesine de imkan sağlar (23).

Miyokart PET Perfüzyon Görüntüleme Protokolleri

Stres Protokolü

Kantitatif miyokardiyal kan akımı ölçümünde kantitatif değerlendirmenin dinamik fazda yapılması gerektiğinden farmakolojik stres mümkün olan tek seçenektir. Stres protokolleri genellikle tüm perfüzyon ajanları için benzerdir ve SPECT miyokart perfüzyon görüntüleme ile aynıdır (20,24). Yaygın olarak kullanılan stres ajanları dipiridamol, adenozin ve son zamanlarda regadenozondur. Ancak dipiridamol birçok Avrupa ülkesinde bu endikasyon için onaylanmamıştır ve artık tavsiye edilmemektedir. Yaygın olarak kullanılan vazodilatörler, özellikle astım bileşenlerinin eşlik ettiği şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı durumunda kontrendike olabilir. Alternatif bir stres testi, atropin ile kombine edilmiş dobutamin olabilir, ancak maksimum kan akımına ulaşıp ulaşılamadığı hala tartışılmaktadır.

Hastaların en az 6 saat aç kalmaları ve en az 12 saat kafeinli içecek, yiyecek ve kafein içeren analjeziklerden, 48 saat ise ksantin içeren ilaçlardan uzak durmaları gerekmektedir. Dipiridamol/persantin, vazodilatör infüzyonundan 24 saat önce kullanımı bırakılmalıdır.

İskemik EKG değişikliklerini ve potansiyel indüklenen aritmileri belirlemek için stres sırasında arteriyel kan basıncının izlenmesi ve 12 derivasyonlu EKG kaydı yapılması önerilir. Hastalara, semptom varlığı durumunda bile rahat olmaları ve hareketten kaçınmaları gerektiği konusunda ayrıntılı bir şekilde bilgi verilmesi tavsiye edilir. Regadenozonun yarı ömrü adenoziinden daha uzundur ve daha tolere edilebilir yan etki profili nedeniyle, hastanın hareket etme olasılığını azaltarak, stres çalışmasını önemli ölçüde kolaylaştıracağı için en avantajlı seçenek olarak görünmektedir. Ek olarak, dipiridamol ile karşılaştırıldığında benzer stres miyokardiyal kan akımı değerleri rapor edilmiştir (25).

En iyi hasta pozisyonu sırt üstü, kolların başın üzerinde olduğu pozisyonudur. Bu pozisyonun nispeten uzun bir süre korunması gerektiğinden, hastanın rahat etmesi ve gereksiz çaba harcamadan hareketsiz kalabilmesi için mümkün olan tüm özen gösterilmelidir. Kol dayanakları

veya diğer destekleyici önlemler bu amaç için faydalı olabilir.

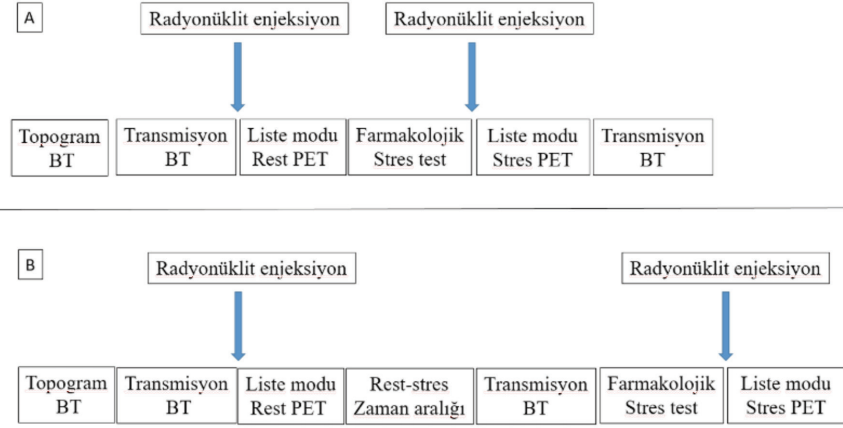
Görüntüleme Protokolleri

PET/BT sistemlerinin çoğunda, atenüasyon düzeltmesi için BT görüntüleme, PET görüntümeden önce yapılır. BT görüntüleme sırasında hastalara düzenli nefes almaları, PET görüntülemeye geçiş ve görüntüleme sırasında hareketten kaçınmaları söylenmelidir. Solunum gatingi eşliğinde düşük doz BT, PET görüntülerine en yakın eşleşmeli bir atenüasyon haritası sağlar, fakat tüm solunum döngüsünü kapsadığında yüksek radyasyon dozu kaçınılmaz olur. Bu nedenle düzenli serbest nefes alınan nispeten yavaş bir BT görüntüleme ikinci en iyi seçenektir. Düşük doz BT ile alınan radyasyon dozu <1 mSv, en son nesil ultra düşük doz BT olan PET/BT tarayıcılarda ise $0,1$ mSv'tir (26).

Miyokardiyal perfüzyon PET görüntülemenin standart protokolü istirahat-stres şeklindedir. Her iki çalışma aynı seansta gerçekleştirildiğinden, stres farmasötik ajanının istirahat perfüzyon çalışması üzerindeki olası kalıntı etkilerinden kaçınılmış olur. Kullanılan radyofarmasötüğün yarı ömrüne ve kinetik özelliklerine göre protokol tercihi yapılabilir (Şekil 1).

O-15 Su

Miyokartla sınırlı kalan diğer perfüzyon ajanlarının aksine O-15 serbestçe difüze olur. Bu nedenle çekim protokolleri tam bir kantitasyon sağlamak için arteriyel girdi fonksiyonu elde etme üzerine odaklanmıştır. Stres görüntüleme O-15 su, maksimum vazodilatasyon elde edildikten sonra bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ardından ikinci bir intravenöz yoldan serum fizyolojik ile yıkama yapılır. Tercihen uygulama, sabit bir bolus sağlamak için hız kontrollü otomatik bir enjeksiyon sistemi kullanılarak yapılmalıdır. Örneğin 5 mL O-15 su 1 mL/s, takiben 35 mL serum fizyolojik 2 mL/s şeklinde ayarlanabilir. O-15 su enjeksiyonuyla birlikte dört dakikalık bir süre boyunca dinamik görüntüleme başlatılır; bu süre, kan ve doku arasındaki dengeye daha öncesinden ulaşıldığı için yeterlidir (15). Adenozin infüzyonunun tüm stres taraması boyunca sürdürülmesi önemlidir. Adenozinin biyolojik yarı ömrünün nispeten kısa olması, dört dakikadan daha uzun süreli tarama yapılamamasının başka bir nedenidir. Radyofarmasötik uygulaması yapan kişi ile görüntüleme odasındaki teknisyen arasında iyi bir iletişimin olması önemlidir. Stres görüntüleme, O-15 su'nun kısa fiziksel yarılanma ömrü göz önüne alındığında, istirahat görüntümeden 10 dakika kadar



Şekil 1. Kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntüleme protokolleri. A) O-15 su ve Rb-82 gibi kısa yarı ömürlü radyofarmasötikler için protokol, B) N-13 amonyak ve F-18 flurpiridaz gibi uzun yarı ömürlü radyofarmasötikler için protokol

PET: Pozitron emisyon tomografisi

kısa bir süre sonra elde edilebilir. Atenüasyon düzeltmesi için kalbin stres anındaki hareketi (myokardiyal creep) gözönünde bulundurulduğunda solunum gated düşük doz BT, ideal olarak istirahat ve stres için ayrı ayrı elde edilir. Şunu vurgulamak gerekir ki perfüzyon miktarının kantitatif belirlenmesi O-15 su'nun alım oranından ziyade temizlenme oranına dayanmaktadır. Atenüasyon düzeltmesi zaman-aktivite eğrilerinin genliğini etkileyip şeklini pek fazla değiştirmedeğinden, hatalı bir atenüasyon düzeltmesi miyokardiyal kan akımı değerlerini çok etkilemez. O-15 su ile yapılan atenüasyon düzeltmesiz çalışmaların, miyokardiyal kan akımı değerleri üzerine çok az etkili olduğu gösterilmiştir (15).

Rb-82

Rb-82 ile görüntüleme çalışması genellikle stres ile meydana gelen etkileri (iskemi sonrası miyokardiyal sersemleme) azaltmak için istirahat görüntüleri ile başlar. PET görüntülerinin atenüasyon düzeltmesi için; istirahat çalışmasından önce, stres çalışmasından sonra düşük doz BT görüntüleri elde edilmelidir. Stres çalışması sonrası alınan BT görüntülerinin, radyasyon dozunu azaltmak amacıyla hem istirahat hem de stres çalışmalarının atenüasyon düzeltmesi için kullanılması önerilebilir fakat kalbin hareketine bağlı olası etkiler de düşünülmelidir.

Jeneratörün tamamen yenilenebilmesi için istirahat ve stres enjeksiyonları arasında minimum 10 dakikalık bir süre gereklidir. Hem istirahat hem de stres PET çekimleri için aynı protokol izlenir. PET verileri en az 5 dakika boyunca, miyokardiyal kan akımı (MKA) hesaplamaları için

gated ve dinamik veri kümelerinin yeniden gruplanmasına izin veren liste modunda alınır. Sr-82/Rb-82 jeneratöründe sağımı başlatmak için düğmeye basıldığında, PET sisteminde görüntüleme işlemi de başlatılmaya hazır olmalıdır. Daha sonra PET dedektörlerinde aktivite tespit edildiği anda dinamik görüntüleme başlatılır (17).

N-13 Amonyak

N-13 Amonyak ile yapılan istirahat ve stres çalışmaları arasında en az 5 yarılanma ömrü (en az 30 dakika) bırakılmalıdır. Kısaltılmış protokoller istirahat halinde enjekte edilen dozun rezidüel aktivitesine göre ayarlama yapılmasını önermiştir, ancak düzeltme yöntemlerinin etkinliği henüz kesin olarak belirlenememiştir. Stres çalışması için hastaların muayene yatağında yeniden konumlandırılması gerektiğinden, atenüasyon için genellikle ikinci bir BT görüntüleme gerekir. Enjeksiyon ideal olarak otomatik bir enjeksiyon sistemi kullanılarak yapılmalıdır ve görüntü işlemi, enjeksiyonun başlamasından hemen veya birkaç saniye önce başlatılmalıdır. Optimum görüntüleme protokolü, yaklaşık 10 dakika boyunca liste modunda olmalıdır. Veriler daha sonra MKA ölçümü için gerekli dinamik görüntü dizisini ve görsel değerlendirme ve hacim hesaplamaları için gated görüntülerini elde etmek üzere yeniden gruplandırılır. Alternatif olarak kantitatif MKA ölçümü için 10 dakikalık bir liste modu veya çerçeve modunda görüntüleme ve ardından 5-10 dakikalık statik istirahat ve stres gated görüntüleme yapılabilir (21).

Görüntü Rekonstrüksiyonu

Tüm Perfüzyon Ajanları İçin Ortak Öneriler

Görüntüleme sırasında elde edilen veriler geometri, rastlantısallık, saçılım, normalizasyon ve ölü zaman kayıpları açısından düzeltilir. Genel öneri 2-3 mm'lik bir piksel boyutunun kullanılmasıdır, ancak kantitasyonu etkilemeyen biraz daha büyük boyutlar da kullanılabilir. İteratif rekonstrüksiyon yöntemleri günümüzde 3D görüntüleme gerçekleştiren çoğu tarayıcıda standart olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bu algoritmalar, standart filtreli geri projeksiyon yöntemi ile karşılaştırıldığında hem görüntü kalitesini hem de sinyal/gürültü oranını iyileştirir, ancak tarayıcının özelliklerine de bağlı olarak mümkün olan en iyi yöntem konusunda hala belirsizlikler vardır (27). Ayrıca, rekonstrüksiyon algoritmasının tipinin değiştirilmesinin MKA ölçümünü etkileyebileceği de dikkate alınmalıdır.

Atenüasyon Düzeltmesi

Atenüasyon düzeltmesi için kullanılan BT gibi yüksek çözünürlüklü görüntüler ile birden fazla kalp döngüsü ve solunum fazını içeren bulanık PET görüntüleri arasındaki tam örtüşememe durumu, kardiyak PET için temel bir sorun olmaya devam etmektedir. Tercihen, solunum gated için kullanılan benzer bir protokol olan solunuma duyarlı düşük dozlu BT kullanılmalıdır. Bu seçenek mümkün değilse, düzenli yüzeysel nefes alma, en etkili şekilde üst üste binebilecek bir BT ve PET görüntüsü elde etmek için tercih edilen koşuldur. Bununla birlikte, görüntüler PET ve BT arasındaki doğru hizalama açısından her zaman kontrol edilmeli ve yanlış hizalama, rekonstrüksiyon öncesinde düzeltilmelidir. Metal artefaktlar, rekonstrüksiyon algoritmaları için zorluk teşkil edebilir ve doğru atenüasyon haritaları üretmek için bunların ekarte edilmesi gerekir. Şu anda, modern BT sistemlerinde çeşitli metal artefakt azaltma yöntemleri uygulamaya konmuştur (26).

Solunum ve Hasta Hareketi Düzeltmesi

Solunumun ve hasta hareketinin kardiyak görüntüler üzerindeki olumsuz etkisi açık bir şekilde gösterilmiştir. Rekonstrüksiyon algoritmasında, solunum ve hasta hareketi artefaktlarının düzeltilmesi için, solunum hareketinin bir karın kemeri ile sınırlandırılması da dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (28). Bununla birlikte oldukça karmaşık olan bu yöntemlerin hiçbir yaygın olarak uygulanmamaktadır.

Dinamik Görüntüler

Radyoaktivitenin kalpten ilk geçişi sırasındaki görüntü karesi (frame) süresi genellikle 5 saniyeden az değildir. Daha sonra görüntü karesi süresi kademeli olarak artırılabilir. MKA ölçümünün gerçekleştirileceği dinamik görüntülerin dizisi, olası hareket artefaktları açısından kontrol edilmelidir. Kantitatif ölçümler üzerine etkisi büyük olan, zaman aktivite eğrilerini elde etmek için gereken hızlı görüntü alımı sırasındaki görüntü kareleri arası hareket oldukça önemlidir ve düzeltilmesi zordur. Nispeten sınırlı solunum veya hasta hareketi bile sol ventrikülün ve miyokart duvarının konumunu etkileyebilir. Bazı yazılım paketleri, hareket düzeltme özelliğine sahiptir. Eğer bu mümkün değilse tek tek bazı framelerin silinmesi düşünülebilir (20).

Her Bir Radyofarmasötik İçin Özel Öneriler

O-15 su

O-15 su ile statik görüntüleme yapılamaz ancak gated görüntüleme ile hacimler ve EF, ilk geçiş kan hacmi görüntüleri kullanılarak tespit edilebilir. Bunun için, verilerin liste modunda alınması gerekir. Böylece hem dinamik hem de gated görüntüler (enjeksiyon hızına bağlı olarak enjeksiyondan yaklaşık 10-50 saniye boyunca) yeniden oluşturulabilir. Görsel olarak yorumlanabilir durumdaki görüntüler, dokudan kan hacminin dijital olarak çıkarılması teknikleri yanı sıra miyokardiyal kan akımının voksel düzeyinde otomatik parametrik görüntüleri kullanılarak oluşturulabilir fakat 3D perfüzyon görüntülerinden hesaplanması tercih edilmektedir ve bunu yapabilen yazılım programları ticari olarak temin edilebilmektedir (15). Bu programlar rutin olarak 3D perfüzyon görüntülerinden Amerika Kalp Topluluğu (American Heart Association, AHA) standart 17 segmentli modeline göre bölgesel MKA ve bölgesel miyokardiyal akım rezervini (MAR, yani stres ve istirahat MKA oranı) göstermektedirler (29). Büyük ölçekli klinik çalışmalarda doğrulanmış olmasına rağmen, O-15 su için tıbbi uygulamada kullanımında henüz The Food and Drug Administration (FDA) onayı yoktur, ancak birçok Avrupa ülkesinde onaylanmıştır.

Rb-82

Rb-82 ile görüntüleme işleminin sonunda, kalbin PET ve BT çekimlerindeki konumu, özel yazılım kullanılarak atenüasyon düzeltmesi için görsel olarak eşleştirilir. Liste modunda görüntü elde edimlerinden, hem istirahat hem de stres çalışmaları için üç farklı PET rekonstrüksiyon

veri seti elde edilebilir: Statik (non-gated) görüntüler, enjeksiyondan sonra 90-120 saniye ve 5-8 dakika arasında, kandaki sinyal düştüğünde elde edilen; enjeksiyondan sonra aynı zaman aralığında elde edilen PET verilerinin yeniden yapılanması ile oluşturulan görüntüler; genellikle 8'e (gürültü azaltmak için en iyi seçim) veya 16'ya (daha iyi eğri elde edilen) bölünen gated görüntüleri ve dinamik PET görüntüleridir. Dinamik PET edinimi için çeşitli zaman çerçevesi şemaları önerilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) $<30\%$ olan hastalarda, statik ve gated çekimlerin yeniden yapılandırılması işlemine, rezidüel kan sinyali düzeyini azaltmak ve miyokart ile sol ventrikül (SV) boşluğu arasındaki kontrastı iyileştirmek için enjeksiyondan 150-180 saniye sonra başlanmalıdır (17).

N-13 Amonyak

N-13 amonyak için liste modu veri elde edilmesi şu anda tercih edilen yöntemdir. Mutlak kantitasyon için dinamik görüntüleme, giriş işlevi ve radyofarmasötik alım aşamaları için kısa süreli framelerle başlayarak (ilk 2-3 dakika) ardından 30 saniyelik veya 1 dakikalık artan süreli framelerle devam eden veri elde edilmesi şeklinde yapılır. Gated görüntüleme 8 bölmeli veya 16 bölmeli olarak elde edilebilir (21).

Miyokardiyal Perfüzyon PET Görüntülerinin Yorumlanması

Perfüzyon Görüntüleri (Rb-82 ve N-13 Amonyak)

Elde edilen görüntülerin, atenüasyon düzeltmesi ve rekonstrüksiyonu sonrası miyokart perfüzyon görüntüleme olduğu kalp eksenine göre yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Halihazırda çoğu cihazda, SPECT miyokart perfüzyon görüntüleme için kullanılan yazılım programlarının aynısı bulunmaktadır. Perfüzyon görüntülerini işlemlerken fizyolojik tutulum yerlerini ve görüntü kalitesini kontrol etmek önemlidir. Verilerin normalizasyonu ve üç eksen (kısa eksen, dikey eksen ve yatay uzun eksen) yan yana görselleştirilmesi yapılır. Kantitatif miyokardiyal PET çalışmasında, radyofarmasötüğün miyokardiyal tutulumunun kalitatif açıdan da yorumlanması ve raporlanması gereklidir. Mevcut yazılım programlarının çoğu miyokardiyal tutulumun polar harita görüntülerini sunmakta ve bireysel hasta sonuçlarının bir referans veritabanıyla karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır (veya kullanıcının kendi normal veri tabanını oluşturmasına olanak sağlamaktadır). Bu nedenle miyokardiyal kan

akımının kantitatif ölçümünü, radyofarmasötüğün dağılım durumuyla entegre etmek ve normal referans değerler ile karşılaştırmak mümkündür ve yapılması tavsiye edilmektedir. Görsel-yarı kantitatif görüntü analizi, 17 segment (AHA modeli) kullanılarak bölgesel bazda gerçekleştirilir ve her bir segment, 0 (normal perfüzyon), 1 (hafif derecede azalmış perfüzyon), 2 (orta derecede azalmış perfüzyon), 3 (ciddi derecede azalmış perfüzyon), 4 (perfüzyon yok) arasında değişen 5 puanlık bir ölçek kullanılarak derecelendirilir. Bu derecelendirme, hem stres hem de istirahat miyokardiyal perfüzyon görüntüleri için toplam bir perfüzyon puanı sağlar. Anormal PET miyokardiyal perfüzyonu normal PET miyokardiyal perfüzyonundan ayırmak için belirlenen eşik değerleri çeşitlilik göstermektedir. En yaygın kabul gören eşik değer, toplam stres puanının (SSS) dikkate alınmasıdır ve ≥ 4 anormal olarak değerlendirilmiştir (30). Ancak daha kısıtlayıcı eşik değerler de önerilmiştir. Örneğin, Hsiao ve ark. (31) SSS >0 'ı anormal olarak sınıflandırmıştır. Benzer şekilde Dorbala ve ark. (32) puanların yüzdelerle ifade edilmesini ve $\%SSS >1$ 'in anormal olarak değerlendirilmesini önermiştir. Resim 1'de mikrovasküler hastalık lehine yorulan bir N-13 amonyak PET miyokart perfüzyon çalışması görülmektedir.

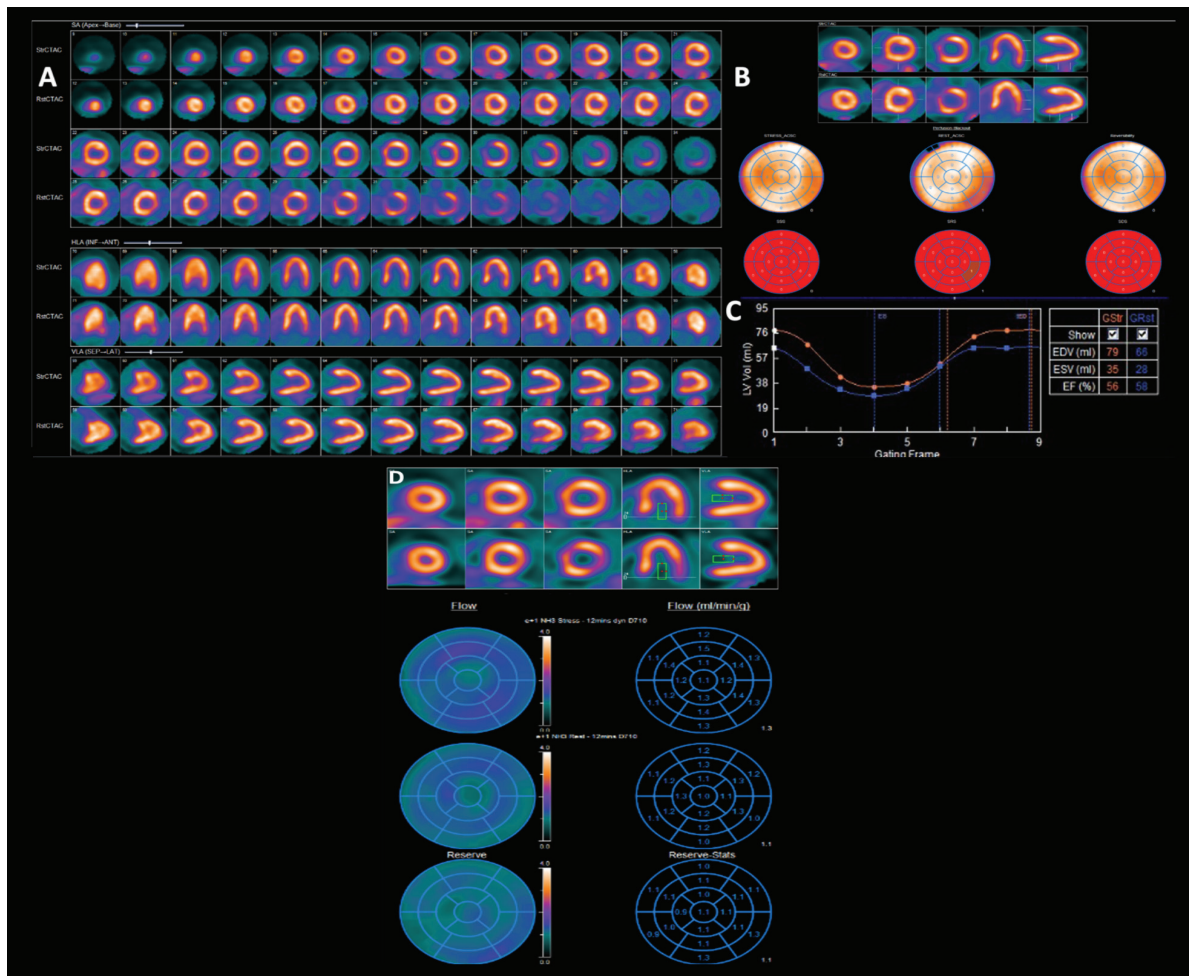
Gated Çalışmaları

Çoğu yazılım programı, hem gated görüntüleri hem de toplam statik görüntüleri aynı anda işlemler ve analiz eder. SPECT miyokart perfüzyon görüntüleme için kullanılan programlar genellikle gated PET çalışmalarında da kullanılır. Gated çalışmalarla SV hacimleri ve SVEF hesaplanabilir ve senkronizasyonu değerlendirilebilir. Gated çalışmaların bir sine döngü fonksiyonu kullanılarak görsel olarak görüntülenmesi, bölgesel SV duvar hareketinin değerlendirilmesine olanak tanır. Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu perfüzyon polar haritaları ile birlikte duvar hareketi ve kalınlaşmasının da polar haritaları elde edilebilir (33). Yukarıda belirtildiği gibi, Gated PET'te fonksiyon değerlendirmesini yapan programlar, Gated SPECT için halihazırda yaygın olarak kullanılan ve doğrulanmış programlardan farklı olmadığından, ayrı bir normallik değeri belirlenmemiştir. Ancak çeşitli yazılım paketleri arasında farklılıklar rapor edilmiştir. İstirahat ve stres gated görüntülerin yan yana görüntülenmesi, SV duvar hareketi ve global fonksiyondaki değişiklikleri tanımlamak için faydalıdır. SVEF değişikliğinin değerlendirilmesi (yani istirahat ve stres çalışmaları arasındaki SVEF'deki değişiklik) ile ilgili olarak, $<5\%$ birim değişikliğin şiddetli

KAH'yi dışlamak için çok yüksek bir tahmin değerine sahip olduğu ve buna karşılık, $>5\%$ birim değişikliğin, şiddetli KAH için çok yüksek bir pozitif öngörü değerine sahip olduğu belirtilmiştir (34). N-13 amonyak protokolünde, Rb-82'ye göre stres ve gated PET görüntüleme arasında hafifçe daha uzun bir süre olduğu ve daha doğru sonuç verdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan gated SPECT çalışmalarına göre zaman aralığı yine de çok kısadır fakat N-13 amonyak ile sol ventrikül fonksiyonları üzerinde stresle indüklenen değişikliklerin gösterilebileceğini öne süren çalışmalar vardır (35).

0-15 Su için Özel Öneriler

Daha önce bildirildiği gibi, 0-15 su perfüzyon PET, iyi bir kantitasyon sağlar ve akım değerlerinin derecelendirilmesinin, görsel perfüzyon derecelendirilmesinin tanınal doğruluğundan daha iyi performans gösterir. Bu nedenle, 0-15 su PET'in geleneksel toplam stres puanı (SSS), toplam istirahat puanı (SRS) ve toplam fark puanı (SDS) terimleriyle ifade edilmesi nadir bir durumdur. Parametrik görüntüler iskemik alanı ve yaygınlığını görsel olarak tanımlamak için kullanılmaktadır; MKA ve MAR'ın belirlenen eşik değerleri de normal ve anormal perfüzyonu ayırmak için kullanılmaktadır. En çok



Resim 1. Yetmiş üç yaşında hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanım öyküsü olan erkek hastada anjina benzeri semptomlar nedeniyle yapılan anjiyografide RCA plaklı, proksimalde ve gövdede %30 darlık, LMCA plaklı, gövdede %40 darlık ve LAD'de yaygın plaklar izlenmesi üzerine koroner kan akım hızının değerlendirilmesi amacıyla yapılan Rest-Stres N-13 amonyak PET görüntüleme, non-gated statik perfüzyon PET görüntüleri (A) ve skor haritası (B) normal sınırlarda değerlendirilmiş olup, gated PET görüntülerinin incelenmesinde (C) Rest EF: %58, stres EF: %56 olarak hesaplanmıştır. Dinamik kan akımı verileri değerlendirildiğinde (D) Rest global MKA 1,1, stres global MKA 1,3 ve global MAR 1,1 olarak hesaplanmıştır. Bulgular normal perfüzyon bulgularına eşlik eden mikrovasküler hastalık lehine yorumlanmış olup, hasta medikal tedavi altında izleme alınmıştır

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MAR: Miyokardiyal akım rezervi, MKA: Miyokardiyal kan akımı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

kullanılan yaklaşım, yakın zamanda PACIFIC çalışmasında da doğrulanan eşik değere dayanmaktadır ve kan akımının 2,30 mL/dakika/gram veya daha az olduğu en az iki bitişik miyokart segmentinin varlığı bulgusunu anormal olarak sınıflandırmaktadır. Radyofarmasötik görüntülerine dayanan gated PET'in standart değerlendirilmesi O-15 su için yapılamaz fakat SVEF, enjeksiyon sonrası ilk dakikalarda alınan gated ilk geçiş veya parametrik kan hacmi görüntüleri kullanılarak belirlenebilir (36).

Miyokardiyal Kan Akımının Ölçülmesi

Genel İlkeler

Miyokardiyal kan akımı kantitasyonu için kompartman modeli kullanılabilir. Tek kompartman modelinde k1 sabiti kandan dokuya gram doku başına mL cinsinden radyofarmasötik taşınma oranını, k2 sabiti ise dakikadaki temizlenme oranını gösterir. Bu basit modelleme, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalarda hem O-15 su hem de Rb-82'nin kinetiğini tanımlayabilir. N-13 amonyağın kinetiğini doğru bir şekilde tanımlamak için, glutamin havuzuna difüzyonu tanımlayan k3 hız sabitini içeren ikinci bir kompartman eklenmelidir. Ancak analizi ilk dört dakikayla, dolayısıyla metabolik süreç başlamadan önceki zamana sınırlandırarak bu bölümün göz ardı edilmesi önerilmiştir (37). O-15 su için K1, miyokardiyal kan akımı ile aynıdır ve k2 de miyokardiyal kan akımı ile orantılıdır çünkü su serbestçe yayılabilir ve dokuya giren suyun kütle dengesini sağlamak için dokudan benzer bir miktarda temizlenmesi gereklidir (38). Kompartman modelini açıklayan denklem aşağıdaki gibidir:

$$C_T(t) = K_1 C_A(t) \otimes e^{-k_2 t}$$

Burada, $C_A(t)$ tarama sırasında zaman içinde arteriyel kandaki radyoaktivite konsantrasyonudur, $C_T(t)$ zaman içinde dokudaki radyoaktivite konsantrasyonudur. Miyokardiyal duvardaki ilgi alanı hacmi (VOI) veya voksel içinde ölçülen radyoaktivite konsantrasyonu kandaki aktiviteyi ve kalp hareketi nedeniyle sol ve sağ ventriküler boşluklardan yayılan aktiviteleri de içerdiğinden ve PET'in sınırlı uzaysal çözünürlüğü de düşünüldüğünde, toplam PET sinyali $[C_{PET}(t)]$ şu şekilde tarif edilebilir:

$$C_{PET}(t) = (1 - V_{LV} - V_{RV}) K_1 C_A(t) \otimes e^{-k_2 t} + V_{LV} C_A(t) + V_{RV} C_{RV}(t)$$

V = hacim fraksiyonu

O-15 Su

Miyokardiyal kan akımı kantitasyonu için tek kompartman modelini kullanan O-15 su PET, kinetik özellikleri sayesinde mükemmel bir kan akımı kantitasyonu sağlamak ve referans standart olmaya devam etmektedir. Model, kısmi hacim düzeltilmesinin yanı sıra sağ ventrikül (RV) ve SV kan havuzundan gelen radyoaktivitenin yayılma etkileri için de içsel bir düzeltme sağlar. PTF değerleri VOI veya voksel içindeki skar dokusu gibi perfüze edilemeyen dokuların neden olduğu, O-15 su'nun akımı ve temizlenme oranı arasındaki tutarsızlıklar için bir ölçü olarak görülebilir. Bu nedenle, O-15 su için MKA, transmural MKA'yı ölçen diğer PET radyofarmasötiklerinin aksine yalnızca perfüze edilebilir dokuda ölçülür. Transmural MKA daha sonra dolaylı olarak sol ventrikül hacmi (VSV) ve sağ ventrikül hacmi (VRV) de dahil edilip, $MKA \times PTF / (1 + VSV + VRV)$ formülü kullanılarak hesaplanabilir. PTF'nin anatomik doku fraksiyonuna (ATF) bölünmesi, miyokardiyal doku canlılığının bir belirteci olan PTI'nın (perfüze doku indeksi) hesaplanmasına olanak sağlar. PTI, modern bir PET/BT tarayıcısı kullanıldığında, kan hacmi görüntüsü denklemdeki VSV ve VRV'den elde edilir. Dolayısıyla O-15 su kullanılarak hem MKA hem de canlılık tek bir tarama kullanılarak değerlendirilebilir. O-15 su ana kadar esas olarak seçili araştırma merkezlerinde kullanılmasına rağmen, klinik uygulamalarda kullanılan MKA ve MAR anomalileri için referans değerler tanımlanmıştır (39). Özellikle hiperemik MKA'nın KAH'yi tanımlamada kanıtlanmış etkinliği hibrit görüntüleme ve stres kantitatif PET çalışmaları için avantaj olmuştur.

Rb-82

Rb-82'nin kullanımı, miyokart perfüzyon görüntülemesi için PET'in yaygın olarak uygulanmasını mümkün kılmıştır. Yoshida ve ark. (40) radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra iki dakikalık bir görüntünün elde edilmesine dayanan, retansiyon modeli olarak adlandırılan MKA kantitasyonu için basitleştirilmiş bir yaklaşım geliştirdiler. Son zamanlarda ise kompartman modelleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu radyofarmasötik yaygın kullanımı nedeniyle hesaplanan değerlerin tekrarlanabilirliğine özellikle önem verilmiştir. Ancak normal deneklerde ölçülen değerler arasında farklılıklar vardır ve bu da farklı platformlar kullanılarak elde edilen verilerin karşılaştırılmasında biraz daha dikkatli olunmasını gerektirmektedir (20).

N-13 Amonyak

Miyokardiyal kan akımının kantitatif hesaplanmasında N-13 amonyak'ın retansiyonuna dayalı yaklaşımlar kullanılmış olmasına rağmen esas olarak kompartman modelleri tercih edilmektedir. Retansiyona dayalı yaklaşımda, miyokardiyal duvardaki sinyal, retansiyon hızı K_1 ve N-13 amonyağın zaman içindeki plazma aktivitesinin integralinin, yani zaman içindeki değişim miktarının çarpımıyla ilişkilidir.

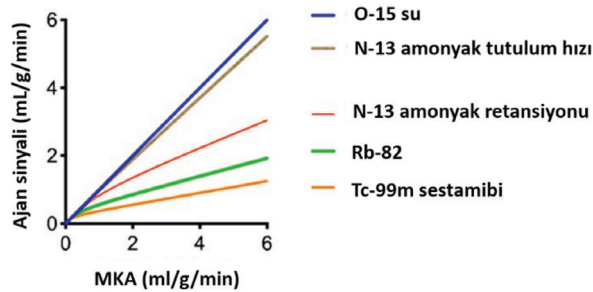
$$C_{PET}(t) = K_1 \int_0^t C_A(\tau) d\tau$$

Her ne kadar K_1 , miyokardiyal kan akışını K_1 'e göre daha az öngörse de, Şekil 2'deki kırmızı eğride görüldüğü gibi yine de miyokardiyal kan akımı ile orantılıdır. Önerilen kompartman modelleri, daha önce sözü edilen tek doku kompartman modeline benzeyen iki kompartmanlı model ve metabolizmayı hesaba katan üç kompartmanlı modeldir. İkinci modelde analiz, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki ilk dört dakika ile sınırlandırılarak ve metabolik yol ihmal edilerek basitleştirilmiştir. Bu farklı kompartman modelleri ile elde edilen sonuçların birbiriyle yakından ilişkili olduğu kabul edilmiştir, ancak yine de önemli farklılıklar göstermektedirler. Son zamanlarda analizler kompartman modeli ve yazılım programlarının kombinasyonunu kapsayacak şekilde genişletilmiş ve MKA ölçümlerinde kısmen hasta özelliklerine de bağlı ortaya çıkan değişiklikler açısından bir uyum sağlanmaya çalışılmıştır (41).

Tuzaklar ve Artefaktlar

Genel Değerlendirme

Kantitatif PET'in ilk ve maalesef kaçınılmaz problemi, miyokart akım rezervinin (MAR) değerlendirilmesinde



Şekil 2. 0-15 su, N-13 amonyak ve Rb-82'nin plazmadan dokuya taşınma hız sabitlerinin SPECT ajanı Tc-99m sestamibi ile karşılaştırılması ve N-13 amonyak tutulum hızı ve retansiyon eğrileri SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografik görüntüleme

dinamik egzersiz stres testi gibi fiziksel stres uygulanamamasıdır. Yukarıda bahsedildiği gibi, bu kısıtlama, enjeksiyon esnasında dinamik görüntüleme elde edilme gereksinimi ile ilgilidir ve daha uzun yarı ömürlü F-18 flurpiridaz gibi perfüzyon ajanları klinik kullanıma girse dahi engellenemeyecektir. F-18 flurpiridaz'ın standart tutulum değerine dayalı basitleştirilmiş bir yaklaşımın MAR'nin değerlendirilmesi için yeterli olup olmayacağı belirsizliğini korumaktadır (42). Ayrıca kantitatif PET'in olası bir diğer problemi de çekim esnasında hastaya sırtüstü yatan pozisyon verilme gereksinimidir.

Tüm kardiyak PET çalışmalarında problem olan atenüasyon düzeltilmesi için gereken PET ve BT görüntülerinin hizalanması kantitatif çalışmalarda özellikle sorun olmaktadır (43). Ayrıca kantitatif çalışmalarda, çekim esnasında hareket artefaktı için tek kesit düzeltme yapmayı gerektiren işlemci yazılıma ihtiyaç duyulmaktadır (28,44). Bu konu muhtemelen kantitatif kardiyak PET için en büyük zorluktur. Özellikle farmakolojik stres nedeni ile gelişen kardiyak tırmanma ("myocardial creep") varlığında önlenmesi ve düzeltilmesi zor bir durumdur (45). Kantitatif PET'te diğer bir majör durum detektör yoğunluğu olmadan tek pik gösteren kaliteli enjeksiyon bolusudur (46). Çekimin geç başlatılması gibi olası karıştırıcı durumlar için zaman-aktivite eğrisi incelenmelidir. Miyokardiyal zaman-aktivite eğrisi geç fazında hasta hareketi anormal tepe olarak belirebilir (46). Girdi fonksiyonu ve miyokardiyal şekil çizimi yapmak için Rb-82 ve N-13 amonyak ajanlarının kullanımında genel problem geç tutulum görüntülerinden değerlendirmenin yapıp sonrasında erken dinamik görüntülere transfer edilmesidir. Bu yaklaşım özellikle kardiyak tırmanma durumunda, çalışmanın erken ve geç fazlarındaki VOI'lerin farklı olabilmesi nedeni ile artefakta sebep olmaktadır. O-15 su için tutulum görüntüleri yoktur ve O-15 su kardiyak tırmanma kaynaklı artefaktlara daha az duyarlı olduğu için VOI'nin dinamik verilerde tanımlanması gereklidir. Her durumda hasta hareketini efektif olarak tanımlamak için çekim esnasında VOI'nin kalp üzerindeki konumuna bakmak gerekmektedir.

Yukarıda bahsedilen muhtemel tuzaklardan bağımsız olarak, direkt olarak epikardiyal KAH'ın neden olduğu miyokardiyal iskemi anlamına gelmeyen anormal MKA pik'i veya daha sık olarak anormal MAR gibi kantitatif verilerin yorumu bazı durumlardan etkilenebilir. Özellikle, koroner bypass geçirmiş hastalarda greftler

açık olmasına rağmen normal olmayan MKA görülebilir ve ancak işlemten aylar sonra normale dönebilir (47). Benzer olarak, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya ağır böbrek hastalığında epikardiyal hastalığı olmadan ve normal perfüzyon bulguları ile normal olmayan değerler görülebilir (48). Tersine, daha önce miyokardiyal enfarktüs geçirmiş skar dokulu hastalarda pik MKA normal olmasına rağmen normal olmayan derecede düşük istirahat MKA nedeni ile yalancı normal MAR değeri saptanabilir. Tüm bu durumlarda, kantitatif PET veriler dikkatlice değerlendirilmelidir. Görüntü sayım dansitesi çalışmanın tanısal kalitesini ve güvenilirliğini etkilemektedir. Vücut kitle indeksi, radyonüklit dozu, tarayıcı performansı, görüntüleme zamanı gibi ek faktörlerin PET görüntülerinin son sayım yoğunluğunu etkileyebileceği dikkate alınmalıdır.

O-15 su

O-15 su ile ilgili tuzaklar, enjeksiyon bolusu, PET rezolüsyonu, rölatif sayım hızı istatistiği, pozitronun orta derecede dağılımı, hasta hareketi ve yetersiz kan akımı ile ilgilidir. O-15 su için tutulum görüntüsü yoktur. O-15 su kardiyak tırmanma nedeni artefakta daha az duyarlı olduğu için, VOI dinamik veriler üzerinden tanımlanır. Tutulum görüntüsü yokluğuna ek olarak O-15 su analizinin başlıca limitasyonları yüksek kan akımı aktivitesi ve sağ ve sol ventrikülden dağılım için düzeltme gerektirmesidir (42). Bu düzeltme kinetik modelleme ile yapılmaktadır ve O-15 su verisi analiz edecek tüm sistemlere uygulanır. O-15 su için PET'te kullanılabilecek özel ticari kantitatif yazılım programı şu ana kadar üretilmemiştir, bu nedenle analiz için kurum içi kinetik model bilgisine gereksinim bulunmaktadır. Bununla beraber O-15 su ile SVEF ölçümü yapan bazı paket programlar vardır ancak şu anda bunlar geniş olarak kabul görmemiştir (49). O-15 su miyokardiyal perfüzyon görüntüleme birçok Avrupa ülkesinde onaylanmıştır ve geri ödeme kapsamındadır.

Rb-82

Rb-82'ye spesifik tuzaklar, ajanın ilk geçişi sırasındaki detektör yoğunluğu ve jeneratörün eskimesi nedeni ile volümdeki Rb-82 aktivitesinin azalması ve bu nedenle kan ilk geçiş eğrisinin düzleşmesidir. İlk tuzağa ilişkin olarak, detektör doygunluğu riski ile ilk geçiş fazı ve sonraki kesitlerde yeterli aktivite ihtiyacını iyi dengeleyecek, gelişmiş tarayıcıları hesaba katan, optimize edilmiş enjeksiyon protokolleri önerilmektedir (50). İkinci noktayı ele alırsak, sabit infüzyon hız kapasiteli yeni gelişen enjektörler günümüzde kullanılabilmektedir (51). Görüntü

kalitesine etki eden Rb-82'ye özel bir diğer problem, %13 oranında meydana gelen gama emisyonun bozunma olayı ve özel düzeltme gerektirmesidir (52). Son olarak, yüksek enerjili Rb-82 pozitronlarının, PET ajanları içerisinde en uzun menzile sahip olduğu akılda tutulmalıdır (14,23). Yüksek akım değerinde düşük ekstraksiyon, stres esnasında normal perfüze ve hafif hipoperfüze miyokart ayırımını zorlaştırır (23). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan ve SV disfonksiyonu olan hastalarda akciğerde normal olmayan tutulum görülebilir (53). Yüzde on düzeyinde hastada gastrik Rb-82 tutulumu ve saçılımı görülebilir, bu nedenle miyokardiyal perfüzyon görüntüleme inferior duvar analizi etkilenebilir (53). Proton pompa inhibitör tedavisinin Rb-82 gastrik tutulumun yoğunluğunu artırdığı görülmektedir (54). Ek olarak, obezite ve geniş mide volümü PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme gastrik sinyalde bir artış etkisine neden olmaktadır, bu nedenle Rb-82 PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme öncesi obez hastalarda uygun açlık önermek görüntü kalitesini artıracaktır (55).

N-13 Amonyak

N-13 amonyak genel PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme tuzaklarına ek olarak daha özgül sorunlara sahiptir. Özellikle, esas olarak normal sol ventrikül fonksiyonlu kişilerde yan (lateral) duvarda bölgesel olarak tutulumda rölatif azalma görülebilir (56). Birçok güncel çalışma solunum hareketinin neden olduğu atenüasyon artefaktının bu bulguda majör rol oynadığını göstermektedir (56). PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme apikal inceliğin genellikle N-13 amonyak ve TOF kamera ile daha belirgin izlendiği saptanmıştır (57). Rb-82 gibi, KOA olan ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda normal olmayan akciğer tutulumu görülebilir. Dahası, ağır sigara içicilerinde de artmış akciğer tutulumu görülmektedir (58). Diğer tüm perfüzyon ajanlarında olduğu gibi (PET ve SPECT) normal olmayan sağ ventrikül tutulumu hipertrofi veya KOA nedeni ile izlenebilir. Eğer sağ ventrikül duvarında tutulum sadece stres altında izlenir ise, bu durum sol ventrikülün diffüz iskemili ağır KAH durumunda ajanın miyokartta rölatif düşük tutulumu nedeni olabilir. Kantitatif perfüzyon ölçümüne özel tuzaklar, dinamik görüntüleme esnasında hareket artefaktı ve atenüasyon düzeltmede emisyon ve BT görüntülerinin yanlış hizalanmasından kaynaklanabilir. Başka bir açıdan, rölatif düşük aktiviteli N-13 amonyak Rb-82 ile karşılaştırıldığında, kalpten ilk faz bolus enjeksiyon esnasında ölü zaman riski azalır, ve N-13 amonyak ile

alınan tutulum görüntülerinin kaliteli olması, kantitatif görüntüleme için gerekli olan VOI tanımlanmasını kolaylaştırır. Daha uzun yarılanma zamanı olduğu için, N-13 amonyak protokolü daha çok zaman gerektirir. Birden çok hastaya istirahat görüntülemesi yapıp sonra ilk hastaya dönülerek stres çalışmasının yapılması bu kısıtlılığın üstesinden gelinmesini sağlar. Ancak, bu yaklaşım hasta açısından iş-zaman oranını iyileştirse bile, dezavantaj olarak her hasta için cihazda iki ayrı zaman ayrılmasına ve hasta pozisyonu ve emisyon ve BT görüntülerinin eşleştirilmesinde sıkıntıya sebep olur. Bu nedenle, kalan aktivitenin düzeltilmesi ile kısaltılmış protokol önerilmektedir (59,60). Gated PET değerlendirmesi için stres çalışması protokolü dikkate alınmalıdır.

Klinik Kanıtlar

O-15 Su

O-15 su, miyokardiyal kan akımı ölçümü için karakteri nedeni ile ideal ajan olarak kabul edilsede, KAH tanısı için etraflıca valide edilmelidir. Çünkü erken dönemde görsel parametrik görüntülerin elde edilmesi zordur ve validasyon çalışmalarının büyük çoğunluğu sağlıklı kişiler ve KAH hastaları arasında hiperemik MKA ve MAR değerlerinin optimal eşik değeri üzerine odaklanmıştır (61). İnvaziv koroner anjiyografi ve fraksiyonel akım rezervi (FAR) referans olarak kullanılarak hiperemik MKA 2,5 mL/dk/gr eşik değeri olarak alındığında KAH tanısı koymada %92 doğruluk oranına sahip olduğu bulunmuştur (62). Ek olarak, KAH tanısında hiperemik MKA (1,86 mL/dk/gr eşik), MAR'ye (2,3 eşik, %74) göre daha çok doğruluk (%84) oranına sahiptir. Hiperemik MKA'nın üstünlüğü, hafifçe farklı eşik değerler ile yakın zamanda yapılan çalışmalarda ispatlanmıştır (63,64). Bu çalışmalarda, FAR ile tanımlanan obstrüktif KAH'yi tespit eden optimal eşik değerler, hiperemik MKA için 2,3 ve 2,4 mL/dk/gr arası ve MAR için 2,5 bulunmuştur. Hiperemik MKA'nın MAR'ye göre yüksek tanı doğruluğu tek stres protokolü yolunu açmaktadır. Ek olarak, PACIFIC çalışması O-15 su'nun SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme veya kardiyak BT anjiyografiye (KBTA) göre yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu göstermektedir (65). Diğer PET perfüzyon ajanları ile bu tarz prospektif çalışmalar henüz yeterli olmadığı için birebir karşılaştırma şimdilik yapmak mümkün değildir. Ek olarak, bu sonuçların daha önce KAH hikayesi olmayan ve normal SVEF'si olan hastalardan elde edildiği akılda tutulmalıdır.

Diğer hasta gruplarında PACIFIC II gibi çalışmalar devam etmektedir. Diğer PET perfüzyon ajanlarının yanında, O-15 su PET güçlü prognostik bilgiler içerir ve KBTA ile gösterilebilen anatomik olarak anormal koroner yapıların tanısına katkıda bulunmaktadır.

Rb-82

Anjiyografide >%50 koroner darlık saptama özgüllük ve duyarlılığı için karşılaştırma yapıldığında, SPECT ile %87 ve %73, Rb-82 PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile %91 ve %89 olarak saptanmıştır (66). Obstrüktif KAH tanısında Rb-82 ile miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ve SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin karşılaştırıldığı sistemik bir derleme ve meta-analizde, onbeş Rb-82 PET ve sekiz kardiyak SPECT çalışması dahil edilmiştir (67). Koroner anjiyografide obstrüktif KAH tanısında Rb-82 PET ile tanı özgüllüğü ve doğruluğu sırası ile %90 ve %88, buna karşılık Teknesyum (Tc)-99m işaretli ajanlar ile gated-EKG ve atenüasyon düzeltilmeli SPECT görüntülemeye göre tanı özgüllüğü ve doğruluğu sırası ile %85 ve %85 olarak bulunmuştur. Düşük prevalanslı KAH hastaları dışlandığında, Rb-82 ile miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye göre tanısal doğruluk SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye göre daha yüksek (eğri altındaki alan 0,95 vs. 0,90; $p < 0,0001$), özgüllükte ise SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye göre belirgin düşüklük (%70) saptanmıştır (19,68,69). Ayrıca, Rb-82 miyokardiyal perfüzyon görüntüleme SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme sonuçlarından bağımsız olarak efektif prognostik risk değerlendirmesi imkanı tanımaktadır (70). Yakın zamanlı prospektif kadın ve obez hastalarda yapılan bir çalışmada Rb-82 miyokardiyal perfüzyon görüntüleme kadmiyum çinko tellerüdü kamera ile alınan SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye göre yüksek duyarlılık göstermiştir (%85 vs. %57, $p < 0,05$) (71). Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme değerlendirmesinde MKA kantifikasyonu özellikle dengeli iskemi hastalarında kinik olarak yararlıdır (72). Görsel olarak normal PET miyokardiyal perfüzyon görüntülemeli semptomatik hastalarda MKA'da bozulma kötü prognoz ile ilişkilidir (73). Global MAR >1,9 değeri, yüksek riskli KAH'yi %97 negatif prediktif değeri ile dışlar (74). Tersine, global MAR <1,5 ise çok damar hastalığı prevalansı yüksektir, global akış rezerv değeri 1,5 ve 2,0 arasında ise mikrovasküler hastalık ile örtüşerek orta riskli seviyesindedir (75). Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile orta seviye ölüm riski olan hastalarda, değerlendirmeye MAR eklenmesi, tekrar

sınıflandırma yapılmasına sebep olup, bu hasta grubunun %17'sinin yüksek risk ve %34'ünün düşük risk grubuna dahil edilmesini sağlamıştır. Rb-82 PET MAR değerinde azalmanın miyokardiyal iskemi yaygınlığında güçlü ve artan prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (76). Bilinen veya şüpheli KAH olan hastalarda, çok merkezli gözlemsel bir PET miyokardiyal perfüzyon görüntüleme çalışmasında iskemi ve skar genişliğinin ve şiddetinin, kardiyak ölüm ve tüm ölüm nedenlerinin tahmininde geleneksel koroner risk faktörlerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (77). Kardiyak SPECT'in aksine, Rb-82 PET'te görüntüler farmakolojik stres esnasında alınmaktadır. KAH olmayan olgularda SVEF'de farmakolojik adenozin stres ile artış saptanır, oysa koroner anjiyografide çok damar hastalığı olanlarda artış olmadığı veya SVEF'de düşüş bile olduğu görülebilir (34).

N-13 Amonyak

Görsel ve semi-kantitatif analizlere dayalı çalışmalar N-13 amonyak PET'in, miyokardiyal iskemi saptamada TI-201 miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye göre üstün olduğunu göstermiştir ve bu sonuçlar Tc-99m işaretli ajanlar kullanılarak da ispatlanmıştır (1,78). Kantitatif PET perfüzyon verilerini içeren sonraki çalışmalar, KAH tanısı koymada mükemmel tanısal performansa sahip olduğunu ve MKA ve MAR'nin görsel değerlendirmeye değer kattığı gözlenmiştir (79). Kantitatif N-13 amonyak PET ile yapılan çalışmalarda, yüksek risk profilli semptomatik olmayan olguları tespit etmede etkili olduğu ve risk faktörlerinin kontrolü ile MKA'da düzelme elde edildiği gösterilmiştir (80,81,82). Yakın zamanlı birçok çalışma çok damar KAH tanısına kantitatif N-13 amonyak PET'in katkıda bulunduğunu göstermiştir (83). Perfüzyon ve kantitatif verileri karşılaştırdığımızda, normal olmayan perfüzyonun prognostik değeri doğrulanmıştır. Bununla birlikte normal perfüzyon izlenen düşük MAR bulunan hastalarda da yüksek kardiyak olay riski saptanmıştır. Benzer şekilde, kronik KAH olan hastalarda, MAR'de azalmanın kardiyak ölüm riski açısından SVEF'den daha duyarlı bir belirteç olduğu bulunmuştur (84,85). N-13 amonyak PET için normal ve normal olmayan MKA ve MAR değerlerini ayırt etmede eşik değerleri için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hiperemik MKA (eşik 1,52 mL/dk/gr) ve MAR (eşik 2,74) karşılaştırıldığında, MAR koroner stenoz tespitinde anlamlı tanısal üstünlüğe sahiptir (79). Sonraki çalışmalar, hiperemik MKA için eşik değer 1,85 mL/dk/gr ve MAR için eşik değer 2,0 olarak belirtmiştir. Ancak, son

bir çalışmada, KAH tespitinde MKA, MAR'ye göre daha etkili bulunmuştur (86). Öte yandan, MAR için eşik 2,0 değeri sonradan doğrulanmıştır (87). Değişik kantitatif metodlar kullanılarak yapılan başka çalışmalarda, MAR eşik değeri daha düşük (1,4) bulunmuştur (88).

Klinik Endikasyonlar

KAH tanı ve prognozunda kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntülemenin değeri geniş ölçüde kabul görmüştür. Ancak, tüm PET çalışmalarında olduğu gibi SPECT çalışmaları ile karşılaştırıldığında maliyet, üretim ve taşıma problemi, PET sistemlerinin daha çok onkolojik olgular için kullanılması, PET miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin ise daha çok yarar sağlayacak özel hasta grubunda tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Tanı

- Tanısal amaçla, kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntülemenin kullanımının en geniş kabul edilen endikasyonu diffüz çok damar KAH şüphesi durumunda gözden kaçırılabilir olan dengeli iskemidir.

- Kalp yetmezliği, aritmi ve kardiyomyopati hastalarda iskemi araştırılmasında kullanılabilir.

- Genellikle, kantitatif PET'in değer kattığı klinik durumlar, bilinen KAH olan, hastalığın daha derin patofizyolojik nedenlerinin anlaşılması gereken olgular veya karmaşık çok damar hastalığı şüphesidir (89,90).

- Kantitatif PET, semptomları miyokardiyal iskemi ile uyumlu olup, koroner anjiyografide anlamlı lezyon olmayan durumlarda da mikrovasküler hastalığı tespit edebilmektedir. Bu özellikle kadın hastalarda daha çok görülmektedir (91,92).

- Kardiyak BT anjiyografinin kullanımının artması ile, iskeminin varlığının belirlenmesi gereken, arada kalınan lezyonu olan çok sayıda hasta ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda iskemi değerlendirmesinde de kantitatif miyokart PET perfüzyon görüntüleme kullanılabilir.

- Yüksek enerjili fotonlar, yüksek sinyalli ajanlar ve PET için uygun atenüasyon düzeltme tekniklerinin gelişmesi ile vücut kitle endeksi yüksek ve göğüs deformitesine sahip hastalarda PET kullanımı diğer bir endikasyon haline gelmektedir (93).

- Kalp transplantasyonu sonrası hem perfüzyon değerlendirmesi hem de yaygın nakil vaskülopatisini belirlemede kullanılabilir.

- Sarkoidoz şüphesi ile gelen hastalarda, metabolizma ve perfüzyonun doğru değerlendirilebilmesi amacıyla önerilmektedir.

- Daha tercih edilebilir bir dozimetre profili nedeniyle PET, özellikle genç yaşta ve konjenital kalp hastalığı olanlarda tercih edilmelidir.

Prognoz

Yapılan çeşitli çalışmalar, risk değerlendirmede MKA ve MAR kantifikasyonunun değerli olduğunu göstermektedir (93). Bölgesel tutulum bozukluğu genişliği, pik MKA, MAR ve SVEF rezervi gibi birkaç önemli prognostik parametreyi bir arada sunması nedeni ile kantitatif PET, KAH hastalarında risk değerlendirme aracı olarak oldukça önemli hale gelmiştir. Ancak, yukarıda bahsedilen ulaşım ve ekonomik sınırlandırmalar nedeni ile göğüs ağrılı hastalarda Gated SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin de benzer risk sınıflamasını yapabildiği düşünüldüğünde kantitatif PET tercih edilmeyebilmektedir.

- Koroner dolaşımı etkileyen kardiyomyopatiler ve en önemlisi hipertrofik kardiyomyopatilerde kantitatif PET mikrovasküler hastalık risk sınıflamasında en etkin yöntemdir (94,95).

- Kantitatif PET, diyabetik hastalarda, son dönem böbrek yetmezliğinde, mikrovasküler hastalık nedeni ile göğüs ağrılı fakat normal koroner arterli hastalar gibi yüksek riskli grupta prognostik sınıflamaya katkıda bulunmaktadır (96,97,98).

- Kalp nakli yapılmış hastalarda vaskülopati tanısında kantitatif PET en etkili yoldur (99).

Tedavi Değerlendirme

- Koroner rezervdeki rölatif azalmayı atlama, birçok ciddi darlık ve diğer lezyonları ayırt edebilmesi nedeni ile, kantitatif perfüzyon PET özellikle kompleks KAH hastalarına yaklaşımda gerekli bir yöntemdir (100,101).

- Kantitatif PET verilerinin asemptomatik KAH ve bu olguların risk faktörlerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

- Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda, kantitatif PET ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde hiperemik MKA ve MAR farkı gösterilmiştir (102).

PET Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme Raporlama Önerileri

Kardiyak PET gibi kompleks bir çalışma için doğru bir rapor formatı gerekmektedir. Tablo 2'de raporun içermesi gereken bulgular özetlenmiştir. Çalışma endikasyonunun, çalışmadan elde edilen çeşitli verilerin etkisini vurgulamak için raporda bulunmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Kantitatif PET verilerine verilen önem, radyofarmsötüğün tutulumunun görsel olarak değerlendirilmesinin önemini düşürmemektedir. AHA 17 segment sınıflamasına göre iskemik veya nekrotik segment sayısı, SRS, SSS ve SDS skorları ve iskemi yüzdesi detaylı olarak verilmelidir. Benzer şekilde, duvar hareket bozukluğu, istirahat ve stres SVEF değerleri raporlanmalıdır. Kantitatif PET verilerinde olduğu gibi, önceki raporlar ile karşılaştırma için, özellikle başka merkezli çalışma durumunda, kullanılan yazılım ve model gibi çalışmanın teknik yöntemleri elden geldiğince raporlamada belirtilmelidir. Yukarıda daha önce bahsedildiği gibi ve 0-15 su dışında, hiperemik MKA ve MAR için farklı ajanlar ile sınır değerleri belirlenemediği için uygun referans verilerek dikkate alınan değerler belirtilmelidir. 0-15 su çalışmalarında, görsel değerlendirmeye ilaveten yarı kantitatif skorlar ve Gated PET verileri eklenmelidir. 0-15 su kullanan çeşitli gruplar, koroner alanda normal görsel perfüzyon görüntüleme verilerini, ardışık en az iki segmentte, MKA değeri desteklemiyor ve <2,3 mL/gr/dk ise anormal olarak sınıflamaktadır (65). Rapor, hibrit görüntüleme kullanılan merkezlerde kalsiyum skoru ve kardiyak BT anjiyografi ile ilgili verileri de içermelidir. Raporun sonuç kısmında tüm veriler, en önemlisi, klinik soruların cevaplanması için ilgili özel veriler belirtilmelidir. Özellikle en önemli nokta, dengeli üç damar miyokardiyal iskemi ve diffüz mikrovasküler hastalık ayırımını yapmaktır. Muhtemel kriterler arasında, perfüzyon defekti olmadan MKA'da homojen azalma daha çok mikrovasküler hastalığı işaret etmekte iken daha heterojen azalma KAH nedeni ile dengeli iskemiye hatırlatıcı olarak görülmektedir.

PET Miyokardiyal Perfüzyon Görüntüleme için Ek Bilgiler

Hibrit Görüntüleme

Kardiyak hibrit görüntüleme, KAH tanısında anatomik ve fonksiyonel durumun birlikte değerlendirilmesi için değişik görüntüleme yöntemlerinin güçlü taraflarını birleştirme imkanı vermektedir (100,101,103). Bu işlev, hibrit tarayıcı veya farklı görüntüleme sistemlerinin yazılım tabanlı görüntülerinin birleştirilmesi ile yapılabilmektedir. Koroner anatomisinin BT değerlendirmesini yapan çok detektörlü BT ile PET birleşimli hibrit tarayıcılar ticari olarak standart cihazlar olmaya başlamıştır. BT'ye ek olarak, yeni nesil tarayıcılarda PET ve MR birleşimini de görebilmekteyiz (103). Kardiyak BT anjiyografi (KBTA), birçok şüpheli KAH hastasında tanısız invaziv koroner anjiyografiye

Tablo 2. Kantitatif kardiyak PET rapor örneği

Giriş bilgileri
• Hastanesi, bölüm adı, adres iletişim bilgileri,
• Hasta bilgileri (Ad-soyad, cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo, dosya numarası...)
• Hastanın hikayesi (Risk faktörleri, önceki kardiyak olayları, semptomları, revaskularizasyon öyküsü, kullandığı ilaçlar)
• Çalışmanın endikasyonu
Çalışma ile ilgili veriler
• Çalışmanın adı
• Çalışmanın yapıma tarihi
• Çalışmanın yorumlanma tarihi
• Kullanılan radyofarmasötik, istirahat ve strese verilen doz, stres ajanı
• Çekim protokolü (Gated çalışması kesit ve dinamik parametreleri içerecek şekilde)
• İstirahat kan basıncı ve kalp hızı
• Bazal EKG
• Pik kan basıncı ve kalp hızı
• Stress esnasında EKG değişikliği ve semptomları
• Alınan görüntünün kalitesi
• Kantitasyon için kullanılan proses programı ve kompartman modeli
Görüntü raporu
• İstirahat ve stress görüntülerinin görsel değerlendirilmesi (mümkün ise 17 segment modeline atıfta bulunulması)
• 17 segment model skoru, SSR, SSS, SDR hesaplaması (0-15 su hariç)
• Perfüzyonun değerlendirilmesi (perfüzyon bozukluğunun standart koroner bölgesi veya hastanın koroner dağılımı biliniyor ise ona uygun verimesi)
• Normal SSS = 0-3 (<5 miyokardiyum); hafif anormal SSS = 4-7 (5-10 miyokardiyum); orta veya ağır anormal SSS > 8 (>10 miyokardiyum) (0-15 su için kullanılamaz)
• SV boyutunun ve geçici iskemik dilatasyonun görsel değerlendirmesi
• Sağ ventrikül anormal görülmesi ve genişlemesi
• Kalp dışı bulgular (akciğer tutulumu gibi) (0-15 su için kullanılamaz)
Kantitatif analiz
• İstirahat MKA (eğer istirahat kalp hızı ve/veya bazal kan basıncı anormal derecede yüksek ise düzeltilmiş oran ile) segmental, tek bölge değeri ve global SV değeri ile
• Stres MAR, yukardaki gibi tanımlanarak
• MAR yukarıdaki gibi tanımlanarak
• Bulguların normal değer altındaki segment/bölge bazlı pik MKA/MAR değerlerinin belirtilmesi (kullanılan ajan ve modele uygun olarak)
Gated PET çekimi
• İstirahat SV volümleri, EF, duvar hareket bozukluğu 17 segment modeline uygun olarak hareket ve kalınlaşma skorlarına uygun olarak raporlanmalı
• Stres SV volümleri, EF, duvar hareket bozukluğu 17 segment modeline uygun olarak hareket ve kalınlaşma skorlarına uygun olarak raporlanmalı
• SVEF rezerv BT (görüntü kalitesi yeterli ise)
• Koroner kalsiyum skor ve Agatston skor; Hibrit PET/KBTA da BT'de izlenen anormal ekstrakardiyak bulguların tariflenmesi
• MKA ve KBTA daki bulguların korelasyonu (MKA'da düşüş ile anlamlı koroner obstrüktif hastalık uyumu gibi)
Sonuç
• Görsel bulguların, MKA, MAR, Gated PET verilerinin klinik değerlendirmesi (yapılabilir ise)
• Klinik soruya özel cevap ve gerekli ise diğer görüntüleme yöntem önerisi
EKG: Elektrokardiyografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MKA: Miyokardiyal kan akımı, KBTA: Kardiyak BT anjiyografiye, SV: Sol ventrikül, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MAR: Miyokardiyal akım rezervi, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

alternatif haline gelmiştir. Bu görüntüleme yöntemi koroner arter darlığını belirlemede invaziv koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında yüksek duyarlılığa (>%95) ve obstrüktif KAH dışlamada yüksek güvenilirliğe sahiptir (104). Ancak KBTA, koroner arter stenozunun hemodinamik sonuçları hakkında bilgi sağlayamayan morfolojik bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle, KBTA ve miyokardiyal perfüzyon görüntülemeyi birleştiren hibrit görüntüleme, hemodinamik olarak anlamlı darlığı, anlamlı olmayan darlıktan ayırt etmede yardımcıdır. Ayrıca, BT ile KAH sınırlarının belirlenmesi miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin tanısal ve prognostik değerini artırmaktadır (105,106,107). Hibrit görüntüleme miyokardiyal perfüzyon anormalliklerinin ve karşılık gelen koroner arterlerin belirlenebilmesi için BT ve miyokardiyal perfüzyon görüntüleme verilerinin doğru uzaysal hizalanmasını sağlamaktadır. Hibrit görüntüleme çalışmalarında ancak %50-60 olguda gerçek koroner arter anatomisi ile uyumlu standart miyokardiyal bölgesel dağılım olduğu görülmüş olup bu durumun değerlendirmede yanılgıya sebep olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (108).

Hibrit Görüntüleme Protokolleri

Hibrit görüntüleme oldukça yeni bir teknoloji olup hala hibrit görüntülemeyen hangi hastaların yararlanacağı, farklı çalışma usullerinin en iyi şekilde nasıl birleştirilebileceği ve hibrit görüntülemenin maliyet analizinin netleşmesi gerekmektedir. Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ve KBTA, en az 64 detektörlü PET/BT tarayıcı ile tek seansta yapılmalıdır. Farklı olarak, elektron ışınlı BT veya BT ile elde edilen kontrastsız koroner kalsiyum skorlama perfüzyon görüntüleme ile birlikte elde edilebilir. Ardışık testlerde, perfüzyon görüntüleme sonrası KBTA veya KBTA sonrası perfüzyon görüntüleme, ilk testte kesin olmayan veya belirsiz bulgularda, bir seçenektir. Obstrüktif KAH ve mikrovasküler disfonksiyon ayırımının yapılabilmesi için perfüzyon görüntüleme ve KBTA'nın beraber yapılması gereklidir. Düşük KAH olasılıklı hastalarda ilk önce için KBTA önerilir, Yüksek KAH olasılıklı veya KAH olduğu bilinen hastalar ise miyokardiyal perfüzyon değerlendirmeden daha çok yararlanacaktır (109). Hasta hazırlığı KBTA, koroner kalsiyum görüntüleme, miyokardiyal perfüzyon görüntülemelerin her biri için aynıdır (110). Beta (β)-bloker kullanımı, perfüzyon anormalliğinin yaygınlık ve şiddetini değiştirirse de, bir çalışmada KBTA öncesi kalp

hızını yavaşlatmak için β -bloker alan hastalarda PET perfüzyon görüntülemenin tanısal doğruluğunu koruduğu gözlenmiştir (111,112). Uygun endikasyon ve muhtemel kontrendikasyonlar, ilaç alerjisi gibi, BT ve PET çalışmaları için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Birleşmiş görüntüyü ve verileri incelemek için bağımsız anatomik ve fonksiyonel görüntü analizinden ayrı olarak analiz yapacak yazılım gerekmektedir. Hibrit görüntülerde, gözlemciler arası iyi bir uyum, tekrarlanabilirlik ve kısa işleme zamanı sağlayan bu konuya özgü kardiyak bileştirme yazılım paketleri ticari olarak hazır bulunmaktadır (113,114). Bu yazılım paketleri, otomatik/yarı otomatik olarak, koroner anatomi verileri ile miyokardiyal perfüzyon verilerini üç boyutlu yapılandırmakta, sonuç olarak hibrit üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. İki veri arasında solunuma bağlı uyumsuzlukları gidermek ve kalp pozisyonuna bağlı olarak veya EKG-gated ve gated olmayan verilerde ufak atım farkı nedeni ile oluşan yanlış hizalamalara engel olmak için kesitsel görüntülerin yeterli oranda üst üste binmesi ve bazen elle düzeltilmesi gerekmektedir (115).

Radyasyon Maruziyeti

Her iki tekniğin de iyonizan radyasyon kullanması nedeni ile hibrit PET/KBTA görüntüleme hasta radyasyon dozunu artırmaktadır. Step-and shoot protokolü EKG tetiklemeli tek kaynak 64 kesit BT tarayıcı ile, KBTA için alınan radyasyon dozu 2-5 mSv olarak hesaplanmıştır (116). Koroner kalsiyum görüntüleme KBTA'ya göre hastaya daha az radyasyon eklemektedir (yaklaşık 1 mSv) (100,101). Genç hastalarda ve/veya tetkik tekrarı gerektiren hastalarda, hibrit PET/MR görüntüleme PET/BT'ye göre daha az radyasyon dozu vereceği için tercih edilebilir (103).

Klinik Çalışmalar

Yapılan validasyon çalışmaları obstrüktif KAH'ı tespit için kardiyak hibrit PET/BT görüntülemenin uygulanabilir ve yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu göstermektedir. Bir meta-analizde (12 tanısal çalışma ve toplamda 951 hasta) KAH tanısı için yapılan koroner anjiyografide en az %50 lüminal çap azalmasında hibrit KBTA ve SPECT, PET perfüzyon görüntüleme, veya MR ile tek başına KBTA ile karşılaştırılmıştır (117). Bu meta-analizde hibrit görüntüleme ile KBTA arasında hasta bazında toplam duyarlılık %91 ve %90; damar bazında %84 ve %89 bulunmuştur. Ancak, özgüllük açısından hibrit görüntüleme ile KBTA hasta bazında karşılaştırıldığında,

hibrit görüntülemenin açıkça daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (%93 ve %66, damar bazında %95 ve %83). Damar bazında tam tanı koyma açısından da ılımlı bir iyileşme (AUC 0,97 vs. 0,92) bulunmuştur. Bu meta-analiz ve güncel çalışmaların kısıtlılığı, birçoğunun referans olarak invaziv FAR yerine anjiyografik darlık çapını kullanmasıdır. Yakın zamanda tek merkezli prospektif PACIFIC çalışmasında 208 hastada hibrit görüntüleme ile KBTA, SPECT perfüzyon görüntüleme, O-15 PET perfüzyon görüntüleme ve tüm damarlar için FAR ölçümü ile yapılan koroner anjiyografi karşılaştırılmıştır (118). Bu çalışmada, KBTA'ya fonksiyonel görüntüleme eklemenin özgüllüğü artırdığı, ancak yüksek yalancı negatifliğin tek tek görüntüleme yöntemlerine göre toplamda tanısız kazanç getirmediği saptanmıştır. Bununla birlikte şüpheli obstrüktif KAH için yapılan hibrit çalışmanın, görüntüleme yöntemlerinin hem tek tek yapılan hem de yan yana verilerinin değerlendirilmesini inceleyen çalışmalarda, yaklaşık üçte bir hastada sonucu değiştirdiği gözlenmiştir (119,120). Hibrit görüntülemenin tamamlayıcı bilgi sağladığı bir diğer hasta grubu konjenital koroner anomalidir ve koroner anjiyografi by-pass greft sonrası tekrarlayan göğüs ağrısı olan hastalardır (121,122). Ayrıca, hibrit görüntüleme obstrüktif KAH olmadan mikrovasküler disfonksiyonlu hastaları belirleyebilir (123). Bu çalışmalar hibrit görüntülemenin en büyük değerinin, KBTA'da görülen koroner anormalliğin hemodinamik anlamını değerlendirme, epikardiyal ve mikrovasküler hastalığın ayırımı yapma ve aynı zamanda iskemiye sebep olan lezyonu doğru tespit etmekte olduğunu göstermektedir. Daralmış koroner arter tarafından beslenen bölge ile uyumlu miyokardiyal iskemi, darlık olan damarla uyumlu olmayan iskemiye göre daha yüksek ölüm ve miyokardiyal enfarktüs riski taşımaktadır. Bir diğer çalışmada, O-15 su PET ile izlenen anormal stres MKA, KBTA'da izlenen stenoz ile uyum gösterdiği durumda yüksek ölüm riski, miyokardiyal enfarktüs veya unstabil anjina ile ilişkili bulunmuştur (124).

Koroner arter kalsiyum görüntüleme, ateroskleroz yükünü belirleyebilmesi nedeni ile, miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye ek bilgi sağlamaktadır (125). Normal miyokardiyal perfüzyon görüntüleme bulgusu olan hastalarda yüksek ateroskleroz yükü, artmış obstrüktif KAH olasılığı ve ciddi kardiyak olay geçirme riski ile ilişkili bulunmuş olup sıfır koroner kalsiyum skoru, düşük risk grubundaki hastayı göstermektedir. Koroner arter

kalsiyum skoru, bilinen KAH risk faktörlerine ek olarak koroner vasküler bozukluğu tahmin etmede, hiperemik MKA ve MAR ile ters ilişkilidir (126).

Hibrit PET/MR tarayıcılar teknik nedenlerden dolayı kısa süre önce kullanıma girmiştir. Farklı F-18 FDG uygulama protokolleri ile multimodalite PET/MR'nin, çoklu organ hastalığında kardiyak infiltrasyonun değerlendirilmesi, miyokardiyal canlılık tespiti ve enflamasyonun gösterilmesinde potansiyel rolü bulunmaktadır (127,128). Ancak, PET/MR tarayıcıları ile miyokardiyal perfüzyon görüntüleme ile ilgili deneyim sınırlıdır. Rb-82'nin PET/MR protokolü için kullanımı zordur, çünkü Rb-82 jeneratörü MR görüntüleme ile uyumlu değildir. F-18 flurpiridaz, miyokardiyal enfarktüsli bölgenin genişliğini tespit etmede, uzun yarı ömrü nedeniyle MR ve PET miyokardiyal perfüzyon çalışması için daha uygundur (129,130).

Yeni Ajan (F-18 Flurpiridaz)

Mitokondrial kompleks-1'e bağlanan F-18 flurpiridaz ile yapılan Faz 1 çalışmaları, bu ajanın klinik olarak güvenli ve kabul edilebilir dozimetrisi olduğunu; hem egzersiz treadmill testi ile hem de farmakolojik koroner vazodilatör stres testi ile yüksek kalitede görüntü sağladığını göstermektedir (131,132). Ön veriler MKA ve MAR'yi de içeren kantitatif değerlendirme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir (133). Bilinen veya şüpheli KAH olan hastalarda, tek gün istirahat/stres PET miyokart perfüzyon görüntüleme protokolünün etkinliğini geliştirmek ve değerlendirmek için bir Faz 2 çalışma (BMS747158-201) yapılmış ve PET miyokart perfüzyon görüntülemenin duyarlılığı %76, özgüllüğü %74-87,7, SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme duyarlılığı %59,6-71,2, özgüllüğü %76,7-89 olarak bulunmuştur (134).

KAH hastası veya şüphesi olan, koroner anjiyografi için gönderilen hastalarda F-18 flurpiridaz PET miyokart perfüzyon görüntüleme ile SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin karşılaştırıldığı, intrakoroner anjiyografinin altın standart olarak kabul edildiği Faz 3 (BMS747158-301 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01347710) çalışmada; hastalara tek gün istirahat/stres protokolü uygulanmış ve F-18 flurpiridaz PET miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin SPECT miyokardiyal perfüzyon görüntülemeye duyarlılıkta ($p < 0,001$) anlamlı üstünlüğü gösterilmiş olmasına rağmen özgüllük açısından %76,2'ye %86,8 olarak bulunmuştur. F-18 flurpiridazın klinik kullanımı için yapılan başka bir faz 3 kohort çalışmasında

(AURORA, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03354273), bulunan kantitatif stres MKA değerlerinin, hasta bazlı ve damar bazlı KAH tanısını doğru olarak belirleyebildiği gösterilmiştir (135).

Sonuç

PET miyokart perfüzyon sintigrafisi, KAH olan hastalarda hemodinamik açıdan önemli koroner arter darlığının değerlendirilmesinde yüksek tanısal performansı sayesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Uzun yıllardır anlamlı koroner arter darlığının neden olduğu miyokart iskemisinin varlığını tespit etmek için SPECT miyokart perfüzyon sintigrafisi önemli bir yöntem olmuştur. Ancak, dengeli hipoperfüzyonun varlığını ve ciddiyetini belirlemede yetersiz kalmıştır. PET miyokart perfüzyon sintigrafisi, MKA'yı kantitatif olarak ölçebilme yeteneği sayesinde mikrovasküler dolaşım bozukluğunu erken safhalardan itibaren tespit edebilir. Bu sayede tanı alamadıkları veya yetersiz tedavi gördükleri için prognozu kötü seyreden hastaların tespitine yardımcı olabilir. Günümüzde, gelişen teknolojiye paralel olarak kullanıma giren PET/BT ve PET/MR gibi hibrit görüntüleme modaliteleri, hem anatomik hem fonksiyonel bilgilerin birarada elde edilebilmesine olanak sağlamakta, böylece yöntemin tanısal doğruluğunu ve prognostik değerini de artırmaktadır. Ayrıca yeni geliştirilen uzun ömürlü, kolay ulaşılabilir PET radyofarmasötikleri sayesinde de yakın gelecekte PET miyokart perfüzyon sintigrafisinin klinik pratikte yerini alması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Husmann L, Wiegand M, Valenta I, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging with single photon emission computed tomography and positron emission tomography: a comparison with coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:511-518.
- 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.
- Case JA, deKemp RA, Slomka PJ, Smith MF, Heller GV, Cerqueira MD. Status of cardiovascular PET radiation exposure and strategies for reduction: an information statement from the Cardiovascular PET Task Force. *J Nucl Cardiol* 2017;24:1427-1439.
- Brunken RC, Schelbert HR. Positron emission tomography in clinical cardiology. *Cardiol Clin* 1989;7:607-629.
- Renaud JM, Yip K, Guimond J, et al. Characterization of 3-dimensional PET systems for accurate quantification of myocardial blood flow. *J Nucl Med* 2017;58:103-109.
- Maddahi J, Packard RRS. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med* 2014;44:333-343.
- Hsu B. PET tracers and techniques for measuring myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *J Biomed Res* 2013;27:452-459.
- Armstrong IS, Tonge CM, Arumugam P. Assessing time-of-flight signal-to-noise ratio gains within the myocardium and subsequent reductions in administered activity in cardiac PET studies. *J Nucl Cardiol* 2019;26:405-412.
- Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, Uribe J, Lubberink M, Levin CS. Studies of a next-generation silicon-photomultiplier-based time-of-flight PET/CT system. *J Nucl Med* 2017;58:1511-1518.
- Barbosa Fde G, von Schulthess G, Veit-Haibach P. Workflow in Simultaneous PET/MRI. *Semin Nucl Med* 2015;45:332-344.
- van Sluis J, de Jong J, Schaar J, et al. Performance characteristics of the digital biograph vision PET/CT system. *J Nucl Med* 2019;60:1031-1036.
- Shaw LJ, Blankstein R. Next Step for Hybrid PET-CT Imaging: Automation of CAC Scores. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:688-690.
- Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, et al. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H₂ 15O. *Circulation* 1984;70:724-733.
- Sánchez-Crespo A, Andreo P, Larsson SA. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:44-51.
- Yamamoto Y, De SiVa R, Rhodes CG, et al. A new strategy assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using 15O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992;86:167-178.
- Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al. Radiation to patients from radiopharmaceuticals: a compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP* 2015;44(Suppl 2):7-321.
- Goldstein RA, Mullani NA, Marani SK, Fisher DJ, Gould KL, O'Brien HA Jr. Myocardial perfusion with rubidium-82. II. Effects of metabolic and pharmacologic interventions. *J Nucl Med* 1983;24:907-915.
- Selwyn AP, Allan RM, L'Abbate A, et al. Relation between regional myocardial uptake of rubidium-82 and perfusion: absolute reduction of cation uptake in ischemia. *Am J Cardiol* 1982;50:112-121.
- Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1990;31:1899-1905.
- Sciagrà R, Lubberink M, Hyafil F, et al. EANM procedural guidelines for PET/CT quantitative myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1040-1069.
- Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and

- dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1032-1042.
22. Dilsizian V, Taillefer R. Journey in evolution of nuclear cardiology: Will there be another quantum leap with the F-18 labeled myocardial perfusion tracers? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1269-1284.
 23. Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer: new PET tracer cases and data. *J Nucl Cardiol* 2012;19(Suppl 1):S30-S37.
 24. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016;23:606-639.
 25. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a quantitative analysis in patients referred for clinical 82Rb myocardial perfusion PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1908-1916.
 26. Souvatzoglou M, Bengel F, Busch R, et al. Attenuation correction in cardiac PET/CT with three different CT protocols: a comparison with conventional PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1991-2000.
 27. Søndergaard HM, Madsen MM, Boisen K, et al. Evaluation of iterative reconstruction (OSEM) versus filtered back-projection omogra assessment of myocardial glucose uptake and myocardial perfusion using dynamic PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:320-329.
 28. Hunter CRRN, Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Patient motion effects on the quantification of regional myocardial blood flow with dynamic PET imaging. *Med Phys* 2016;43:1829.
 29. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-542.
 30. Brophy MD, Farukhi IM, Castanon R, DeLaPena R, Bradshaw L, Banerjee S. Accuracy of 82Rb PET/CT myocardial perfusion imaging with regadenoson stress, including 3-year clinical outcomes. *J Nucl Med Technol* 2017;45:75-81.
 31. Hsiao E, Ali B, Blankstein R, et al. Detection of obstructive coronary artery disease using regadenoson stress and 82Rb PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2013;54:1748-1754.
 32. 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 SVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:846-854.
 33. Bravo PE, Chien D, Javadi M, Merrill J, Bengel FM. Reference ranges for SVEF and SV volumes from electrocardiographically gated 82Rb cardiac PET/CT using commercially available software. *J Nucl Med* 2010;51:898-905.
 34. Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: an 82Rb PET/CT study. *J Nucl Med* 2007;48:349-358.
 35. Yalçın H, Valenta I, Yalçın F, et al. Effect of diffuse subendocardial hypoperfusion on left ventricular cavity size by 13N-ammonia perfusion PET in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:1908-1915.
 36. Danad I, Uusitalo V, Kero T, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H2O PET imaging. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1464-1475.
 37. El Fakhri G, Sitek A, Guerin B, Kijewski MF, Di Carli MF, Moore SC. Quantitative dynamic cardiac 82Rb PET using generalized factor and compartment analyses. *J Nucl Med* 2005;46:1264-1271.
 38. Harms HJ, Knaapen P, de Haan S, Halbmeijer R, Lammertsma AA, Lubberink M. Automatic generation of absolute myocardial blood flow images using [15O]H2O and a clinical PET/CT scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:930-939.
 39. Harms HJ, De Haan S, Knaapen P, Allaart CP, Lammertsma AA, Lubberink M. Parametric images of myocardial viability using a single 15O-H2O PET/CT scan. *J Nucl Med* 2011;52:745-749.
 40. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med* 1996;37:1701-1712.
 41. Monroy-Gonzalez AG, Juarez-Orozco LE, Han C, et al. Software reproducibility of myocardial blood flow and flow reserve quantification in ischemic heart disease: A 13N-ammonia PET study. *J Nucl Cardiol* 2020;27:1225-1233.
 42. 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.
 43. Rajaram M, Tahari AK, Lee AH, et al. Cardiac PET/CT misregistration causes significant changes in estimated myocardial blood flow. *J Nucl Med* 2013;54:50-54.
 44. Piccinelli M, Votaw JR, Garcia EV. Motion correction and its impact on absolute myocardial blood flow measures with PET. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:34.
 45. Koenders SS, van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, Slump CH, van Dalen JA. Impact of regadenoson-induced myocardial creep on dynamic rubidium-82 PET myocardial blood flow quantification. *J Nucl Cardiol* 2019;26:719-728.
 46. Votaw JR, Packard RRS. Technical aspects of acquiring and measuring myocardial blood flow: method, technique, and QA. *J Nucl Cardiol* 2018;25:665-670.
 47. Campisi R, Czernin J, Karpman HL, Schelbert HR. Coronary vasodilatory capacity and flow reserve in normal myocardium supplied by bypass grafts late after surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:27-31.
 48. Paz Y, Morgenstern R, Weinberg R, et al. Relation of coronary flow reserve to other findings on positron emission tomography myocardial perfusion imaging and left heart catheterization in patients with end-stage renal disease being

- evaluated for kidney transplant. *Am J Cardiol* 2017;120:1909-1912.
49. Driessen RS, van Timmeren JE, Stuijzfand WJ, et al. Measurement of SV volumes and function using oxygen-15 water-gated PET and comparison with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1472-1474.
 50. Tout D, Tonge C, Muthu S, Arumugam P. Assessment of a pro- tocol for routine simultaneous myocardial blood flow measurement and standard myocardial perfusion imaging with rubidium- 82 on a high-count rate positron emission tomography system. *Nucl Med Commun* 2012;33:1202-1211.
 51. Klein R, Adler A, Beanlands RS, deKemp RA. Precision-controlled elution of a ⁸²Sr/⁸²Rb generator for cardiac perfusion imaging with positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2007;52:659-673.
 52. Armstrong IS, Memmott MJ, Tonge CM, Arumugam P. The impact of prompt gamma compensation on myocardial blood flow measurements with rubidium-82 dynamic PET. *J Nucl Cardiol* 2018;25:596-605.
 53. Brown TL, Voicu C, Merrill J, Bengel FM. Pathophysiologic correlates of ⁸²Rb biodistribution in cardiac PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:479-484.
 54. Alzahrani AH, Arasaratnam P, Massalha S, et al. Effect of proton pump inhibitors on Rubidium-82 gastric uptake using positron emission tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2020;27:1443-1451.
 55. Rasmussen T, Kjær A, Hasbak P. Stomach interference in ⁸²Rb- PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1934-1942.
 56. Klingensmith WC 3rd, Noonan C, Goldberg JH, Buchwald D, Kimball JT, Manson SM. Decreased perfusion in the lateral wall of the left ventricle in PET/CT studies with ¹³N-ammonia: evaluation in healthy adults. *J Nucl Med Technol* 2009;37:215-219.
 57. Steffen DA, Giannopoulos AA, Grossmann M, et al. "Apical thinning": Relations between myocardial wall thickness and apical left ventricular tracer uptake as assessed with positron emission tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2020;27:452-460.
 58. Kagaya A, Fukuda H, Yoshida K, et al. Pulmonary kinetics of ¹³N-ammonia in smoking subjects – a quantitative study using dynamic PET. *Kaku Igaku* 1992;29:1099-1106.
 59. Markousis-Mavrogenis G, Juárez-Orozco LE, Alexanderson E. Residual activity correction in quantitative myocardial perfusion ¹³N-ammonia PET imaging: a study in post-MI patients. *Hell J Cardiol* 2017;58:245-249.
 60. Opstal TSJ, Knol RJJ, Cornel JH, Wondergem M, van der Zant FM. Myocardial blood flow and myocardial flow reserve values in ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET/CT using a time-efficient protocol in patients without coronary artery disease. *Eur J Hybrid Imaging* 2018;2:11.
 61. Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE, et al. Coronary risk factors and myocardial blood flow in patients evaluated for coronary artery disease: a quantitative [¹⁵O]H₂O PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:102-112.
 62. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603-613.
 63. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, et al. Prognostic value of [¹⁵O]H₂O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:777-786.
 64. Joutsiniemi E, Saraste A, Pietilä M, et al. Absolute flow or myocardial flow reserve for the detection of significant coronary artery disease? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:659-665.
 65. Berti V, Sciagrà R, Neglia D, et al. Segmental quantitative myocardial perfusion with PET for the detection of significant coronary artery disease in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1522-1529.
 66. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ ASNC Committee to revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318-1333.
 67. 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.
 68. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG- gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG- gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
 69. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1303-1310.
 70. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, et al. What is the prognostic value of myocardial per- fusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1029-1039.
 71. Hyafil F, Chequer R, Sorbets E, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals. *J Nucl Cardiol* 2020;27:755-768.
 72. Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakhri G, et al. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by ⁸²Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1593-1601.
 73. Parkash R, deKemp RA, Ruddy TD, et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;11:440-449.

74. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high- risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med* 2014;55:248-255.
75. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124:2215-2224.
76. 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.
77. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176-184.
78. Nohara R, Kambara H, Kawai C, et al. Exercise ¹³NH₃- positron emission computed tomography (PET) versus exercise single photon emission computed tomography (SPECT). *J Cardiogr Suppl* 1987;12:107-116.
79. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:534-540.
80. Schindler TH, Campisi R, Dorsey D, et al. Effect of hormone replacement therapy on vasomotor function of the coronary microcirculation in post-menopausal women with medically treated cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2009;30:978-986.
81. Quercioli A, Pataky Z, Vincenti G, et al. Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity. *Eur Heart J* 2011;32:1369-1378.
82. 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.
83. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:150-156.
84. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med* 2009;50:214-219.
85. Slart RH, Zeebregts CJ, Hillege HL, et al. Myocardial perfusion reserve after a PET- driven revascularization procedure: a strong prognostic factor. *J Nucl Med* 2011;52:873-879.
86. 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.
87. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med* 2012;53:1230-1234.
88. Morton G, Chiribiri A, Ishida M, et al. Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1546-1555.
89. Sciagrà R, Passeri A, Bucnerius J, et al. Clinical use of quantitative cardiac perfusion PET: rationale, modalities and possible indications. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1530-1545.
90. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012;19:670-680.
91. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518-2527.
92. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation* 2017;135:566-577.
93. Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med* 2014;44:344-357.
94. 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.
95. Castagnoli H, Ferrantini C, Coppini R, et al. Role of quantitative myocardial positron emission tomography for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a 2016 reappraisal. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2413-2422.
96. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858-1868.
97. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1025-1034.
98. Monroy-Gonzalez AG, Tio RA, de Groot JC, et al. Long-term prognostic value of quantitative myocardial perfusion in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1844-1852.
99. Gould KL, Johnson NP, Kaul S, et al. Patient selection for elective revascularization to reduce myocardial infarction and mortality: new lessons from randomized trials, coronary physiology, and statistics. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.

100. 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;38:201-221.
101. 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.
102. Gaudieri V, Acampa W, Rozza F, et al. Coronary vascular function in patients with resistant hypertension and normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:949-958.
103. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol* 2018;28:4086-4101.
104. Menke J, Kowalski J. Diagnostic accuracy and utility of coronary CT angiography with consideration of unevaluable results: a systematic review and multivariate Bayesian random-effects meta-analysis with intention to diagnose. *Eur Radiol* 2016;26:451-458.
105. Cheruvu C, Precious B, Naoum C, et al. Long term prognostic utility of coronary CT angiography in patients with no modifiable coronary artery disease risk factors: results from the 5 year follow-up of the CONFIRM International Multicenter Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:22-27.
106. Nielsen LH, Bøtker HE, Sørensen HT, et al. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2016;ehw548.
107. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993-2005.
108. Thomassen A, Petersen H, Johansen A, et al. Quantitative myocardial perfusion by O-15- water PET: individualized vs. standardized vascular territories. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:970-976.
109. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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.
110. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Thorac Imaging* 2017;32:W54-W66.
111. Reyes E, Stirrup J, Roughton M, D'Souza S, Underwood SR, Anagnostopoulos C. Attenuation of adenosine-induced myocardial perfusion heterogeneity by atenolol and other cardioselective beta-adrenoceptor blockers: a crossover myocardial perfusion imaging study. *J Nucl Med* 2010;51:1036-1043.
112. Kassamali RH, Kim DH, Patel H, et al. Safety of an i.v. β -adrenergic blockade protocol for heart rate optimization before coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:759-762.
113. Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1097-1106.
114. Manka R, Kuhn FP, Kuest SM, Gaemperli O, Kozerke S, Kaufmann PA. Hybrid cardiac magnetic resonance/computed tomographic imaging: first fusion of three-dimensional magnetic resonance perfusion and low-dose coronary computed tomographic angiography. *Eur Heart J* 2011;32:2625.
115. Gould KL, Pan T, Loghin C, Johnson NP, Guha A, Sdringola S. Frequent diagnostic errors in cardiac PET/CT due to misregistration of CT attenuation and emission PET images: a definitive analysis of causes, consequences, and corrections. *J Nucl Med* 2007;48:1112-1121.
116. 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.
117. Rizvi A, Han D, Danad I, et al. Diagnostic performance of hybrid cardiac imaging methods for assessment of obstructive coronary artery disease compared with stand-alone coronary computed tomography angiography: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:589-599.
118. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol* 2017;2:1100-1107.
119. Santana CA, Garcia EV, Faber TL, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2009;16:201-211.
120. Liga R, Vontobel J, Rovai D, et al. Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the Evaluation of Integrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:951-960.
121. Gräni C, Benz DC, Possner M, et al. Fused cardiac hybrid imaging with coronary computed tomography angiography and positron emission tomography in patients with complex coronary artery anomalies. *Congenit Heart Dis* 2017;12:49-57.
122. Maaniitty T, Jaakkola S, Saraste A, Knuuti J. Hybrid coronary computed tomography angiography and positron emission

- tomography myocardial perfusion imaging in evaluation of recurrent symptoms after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1298-1304.
123. Stenström I, Maaniitty T, Uusitalo V, et al. Frequency and angiographic characteristics of coronary microvascular dysfunction in stable angina: a hybrid imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1206-1213.
124. Maaniitty T, Stenström I, Bax JJ, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1361-1370.
125. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med* 2007;48:1424-1430.
126. Assante R, Zampella E, Arumugam P, et al. Quantitative relationship between coronary artery calcium and myocardial blood flow by hybrid rubidium-82 PET/ CT imaging in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2017;24:494-501.
127. Imbriaco M, Nappi C, Ponsiglione A, et al. Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance imaging for assessing different stages of cardiac impairment in patients with Anderson-Fabry disease: AFFINITY study group. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1004-1011.
128. Nappi C, Altiero M, Imbriaco M, et al. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1025-1031.
129. Nensa F, Poeppel TD, Beiderwellen K, et al. Hybrid PET/MR imaging of the heart: feasibility and initial results. *Radiology* 2013;268:366-373.
130. Rischpler C, Langwieser N, Souvatzoglou M, et al. PET/MRI early after myocardial infarction: evaluation of viability with late gadolinium enhancement transmurality vs. 18F-FDG uptake. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:661-669.
131. Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, et al. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel F-18 labeled tracer for myocardial perfusion PET imaging: dosimetry, biodistribution, safety, and imaging characteristics after a single injection at rest. *J Nucl Med* 2011;52:1490-1498.
132. Maddahi J, Bengel F, Czernin J, et al. Dosimetry, biodistribution, and safety of flurpiridaz F 18 in healthy subjects undergoing rest and exercise or pharmacological stress PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2018-2030.
133. Sherif HM, Nekolla SG, Saraste A, et al. Simplified quantification of myocardial flow reserve with flurpiridaz F 18: validation with microspheres in a pig model. *J Nucl Med* 2011;52:617-624.
134. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:469-477.
135. Moody JB, Poitrasson-Rivière A, Hagio T, et al. Added value of myocardial blood flow using 18F-flurpiridaz PET to diagnose coronary artery disease: The flurpiridaz 301 trial. *J Nucl Cardiol* 2021;28:2313-2329.