



Nükleer Kardiyolojide Yenilikler: Cihaz, Yazılım ve Radyofarmasötikler

Advances in Nuclear Cardiology: Instrumentation, Software and Radiopharmaceuticals

Elif Özdemir¹, Deniz Bedel²

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

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Öz

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

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

Abstract

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

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

Giriş

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

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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

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

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

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

SPECT Görüntüleme Yarımları

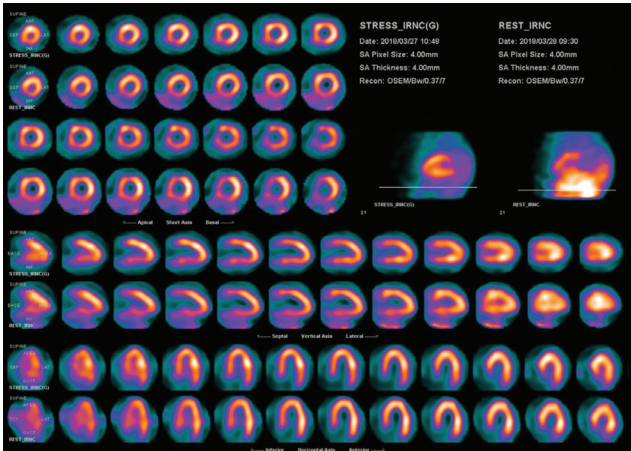
Kardiyak CZT Kameralar

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

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

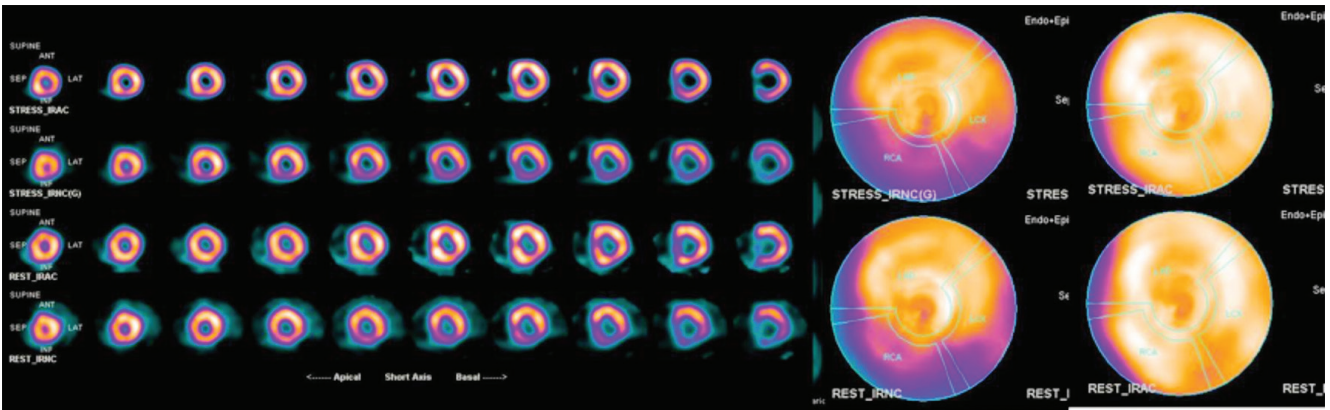
Hibrid SPECT/BT Sistemleri

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



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

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



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

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

Dinamik SPECT Görüntüleme ve Kantitatif Değerlendirme

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

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

SPECT Görüntüleme Rekonstrüksiyonu

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

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

Yerçekimsiz Koşu Bantları (Antigravity Treadmills)

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

PET Görüntüleme Yeniilikler

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

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

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

Otomatik İşleme ve Değerlendirme

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

Kardiyak Görüntülemeye Kullanılan Yeni Radyofarmasötikler

SPECT MPS Radyofarmasötikleri

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

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

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

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

Miyokard Perfüzyon PET Görüntülemeye Kullanılan Yeni Radyofarmasötikler

SPECT görüntüleme, kullanılan radyofarmasötiklerin ekonomik ve kolay temin edilebilir olması nedeniyle yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak PET perfüzyon radyofarmasötikleri ile yapılan MPG'nin SPECT'e belirgin üstünlüğü bulunmaktadır. PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötiklerin kısa ömürlü olması, hastaya daha yüksek doz verilebilmesine imkan sağlayarak görüntü kalitesinin artmasına yardımcı olur. Elde edilen yüksek kaliteli görüntülerle şüpheli iskemik olarak raporlanan olgu sayısı azalmaktadır (52). PET perfüzyon radyofarmasötiklerinin diğer bir önemli avantajı MKA ve MAR hesaplanabilmesidir. Normal ve iskemik miyokarda stres sırasında kan akımı ve akım hızındaki artış farklılık göstermektedir. KAH tanısında önemli parametreler olan bölgesel MKA ve kan akım hızı iskemik miyokard segmentlerinde azalmaktadır. MKA ve MAR özellikle multidamar hastalığında, endotelial ve mikrovasküler disfonksiyonların varlığında tanısız doğruluğu artırmaktadır (53). Rb-82 klorid, N-13 NH₃ ve O-15 H₂O, klinik kullanımda olan PET MPG radyofarmasötikleridir. O-15 H₂O yarı ömrü (2 dk), çok kısa olup on-site siklotron gereklidir. Miyokard/zemin aktivite oranının düşük olmasına bağlı olarak perfüzyon defektlerindeki kontrast iyi değildir.

N-13 NH₃ fiziksel yarı ömrü 10 dakikadır. Üretimi için on-site siklotron gerektiğinden farmakokinetik özellikleri Rb-82'den üstün olmasına rağmen kullanımı yaygın değildir. Kapillerlerden ve hücre membranlarından başlıca pasif difüzyonla geçer. Miyositlerde glutamin

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

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

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

Miyokard Metabolizma ve Canlılığını Değerlendirmede Kullanılan SPECT ve PET Radyofarmasötikleri

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

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

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

Hassas Aterosklerotik Plakların Görüntülemesinde Kullanılan Radyofarmasötikler

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

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

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

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

Miyokard İnnervasyon Görüntülemesinde Kullanılan Radyofarmasötikler

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

Sonuç

Gerek SPECT, gerekse PET görüntülemesinde cihaz teknolojisindeki gelişmeler yazılımsal gelişmelerle

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

Teşekkür

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

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

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

8. Palyo RJ, Sinusas AJ, Liu YH. High-Sensitivity and High-Resolution SPECT/CT Systems Provide Substantial Dose Reduction Without Compromising Quantitative Precision for Assessment of Myocardial Perfusion and Function. *J Nucl Med* 2016;57:893-899.
9. Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, et al. Impact of a new ultrafast CZT SPECT camera for myocardial perfusion imaging: fewer equivocal results and lower radiation dose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1048-1055.
10. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: First clinical validation *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:773-778.
11. Ben-Haim S, Kennedy J, Keidar Z. Novel Cadmium Zinc Telluride Devices for Myocardial Perfusion Imaging-Technological Aspects and Clinical Applications. *Semin Nucl Med* 2016;46:273-285.
12. Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional anger camera. *J Nucl Cardiol* 2017;24:245-251.
13. Engbers EM, Timmer JR, Mouden M, Knollema S, Jager PL, Ottervanger JP. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Imaging with a Cadmium-Zinc-Telluride SPECT Camera in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2017;58:1459-1463.
14. Yokota S, Mouden M, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of normal stress-only myocardial perfusion imaging: a comparison between conventional and CZT-based SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:296-301.
15. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012;53:1897-1903.
16. Kincl V, Dnozdova A, Vasina J, Panovsky R, Kaminek M. Cadmium-zinc-telluride SPECT scanners-New perspectives in nuclear cardiology. *Cor et Vasa* 2015;57:214-218.
17. Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J Nucl Med Technol* 2008;36:1-10.
18. Slomka PJ, Dey D, Duvall WL, Henzlova MJ, Berman DS, Germano G. Advances in nuclear cardiac instrumentation with a view towards reduced radiation exposure. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:208-216.
19. Heller GV, Bateman TM, Johnson LL, et al. Clinical value of attenuation correction in stress-only Tc-99 m sestamibi SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004;11:273-281.
20. Tragardh E, Valind S, Edenbrandt L. Adding attenuation corrected images in myocardial perfusion imaging reduces the need for a rest study. *BMC Med Imaging*. 2013;13:14.
21. Huang JY, Huang CK, Yen RF, et al. Diagnostic Performance of Attenuation-Corrected Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1893-1898.
22. Mouden M, Ottervanger JP, Timmer JR, et al. The influence of coronary calcium score on the interpretation of myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:368-374.
23. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Cardiovascular Committee of the EANM, the ESCR and the ECNC. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:201-212.
24. Klein R, Hung GU, Wu TC, et al. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with 99mTc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1075-2088.
25. Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: A comparative study with 13N-ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:117-128.
26. Ben Bouallègue F, Roubille F, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med* 2015;56:1712-1717.
27. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med* 2013;54:873-879.
28. Fang YD, Liu YC, Ho KC, et al. Single-scan rest/stress imaging with 99mTc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2017;12:e0183402.
29. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol* 2017;244:347-353.
30. Piccinelli M, Garcia EV. Advances in Single-Photon Emission Computed Tomography Hardware and Software. *Cardiol Clin* 2016;34:1-11.
31. James, O, Pagnanelli R, Neto SB. Resolution recovery and noise regularization in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2017;24:138-141.
32. Borges-Neto S, Pagnanelli RA, Shaw LK, et al. Clinical results of a novel wide beam reconstruction method for shortening scan time of Tc-99 m cardiac SPECT perfusion studies. *J Nucl Cardiol* 2007;14:555-565.
33. Knoll P, Kotalova D, Köchle G, et al. Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. *Z Med Phys* 2012;22:58-69.
34. Marcassa C, Zoccarato O. Advances in image reconstruction software in nuclear cardiology: Is all that glitters gold? *J Nucl Cardiol* 2017;24:142-144.
35. Dendy JM, Tilkemeier P. Successful innovation: A time for change? *J Nucl Cardiol* 2017;24:134-137.

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

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