

Günümüzden geleceğe nükleer kardiyoloji

Berna Okudan, F. Meltem Özbek

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Isparta

Özet

Günümüzde gelişmiş toplumlar yanısıra gelişmekte olan ülkelerde de kardiovasküler hastalıklar en sık ölüm sebebidir. Kardiovasküler hastalıklar arasında en sık görülen ise koroner arter hastalığıdır (KAH). KAH insidansı gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. KAH'ın değerlendirilmesinde nükleer kardiyoloji prosedürleri dünyada önemli bir yere sahiptir. Nükleer kardiyoloji rutinde KAH'ın tanı ve prognozu, enfarktüs tanısı, büyüklüğü, prognoz ve risk belirlenmesi, ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesi, konjestif kalp yetmezliği, miyokard hibernasyonu (kış uykusu), "stunning" (sersemlemiş miyokard) belirlenmesi, viyabilite (canlılık) değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Miyokard SPECT için literatürde ortalama %89- 92 sensitivite ve %78 spesifisite bildirilmektedir. Standart Tl-201, Tc-99m sestamibi protokolu rutinde en sık kullanılan yöntemler olmasına karşın, uzun ve zahmetlidir. Bu yüzden, dual izotop istirahat talyum- 201/stres teknesyum-99m sestamibi gated single-photon emission tomografi protokolu giderek artan bir popularite kazanmaktadır. Günümüzde revaskülarizasyon sonrası geriye dönüşümlü kardiyak disfonksiyonlu hastaların belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu bakımdan nükleer kardiyoloji sürekli gelişmekte olan bir disiplindir. Yeni ajanlar ve yeni işaretleyiciler geliştirildikçe, miyokard hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: Miyokard perfüzyon SPECT, Talyum- 201, Tc-99m MIBI

Abstract

Nuclear cardiology in future and today

Cardiovascular diseases are the most frequent cause of death in Western industrialized nations, as well as in the developing countries. Among the cardiovascular diseases, coronary artery disease (CAD) is the number one culprit. Although the incidence of CAD continues to decrease in many industrialized nations, it may be on the rise in developing countries if this is a price to pay for achieving a more affluent status. Since so many refinements and technical advices have focused on myocardial perfusion imaging, it is not surprising that nuclear cardiology procedures have played a major role in the evaluation patients with suspected or documented CAD.

The information about of diagnosis and prognosis of CAD include the infarct diagnosis, sizing, and prognosis, risk stratification, evaluation of ventricular function, congestive heart failure and myocardial hibernation, stunning, and viability. At the present time, SPECT has an average sensitivity of 89%-92% with a specificity of approxi-mately 78%. Available techniques are useful for assessing myocardial viability and the likelihood that ventricular dysfunction is reversible. New instrumentation will be developed and tailored to novel tracers. So, the work ahead appears to be plentiful and potentially rewarding.

Key words: Myocardial perfusion SPECT, Thallium-201, Tc-99m MIBI

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere kardiovasküler hastalıklar en sık ölüm sebebidir. Kardiovasküler hastalıklar arasında en sık görülen ise koroner arter hastalığıdır (KAH). KAH insidansı, gelişmiş ülkelere alınan önlemlerle giderek azalmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere giderek artmaktadır.

KAH'ın değerlendirilmesinde nükleer kardiyoloji prosedürleri tüm dünyada önemli bir yere sahiptir. Örneğin Amerika'da 1 yılda yaklaşık 4,2 milyon hastaya miyokardial perfüzyon sintigrafisi yapılmaktadır. Altmış beş yaş üstü hastalarda, en sık kullanılan tanısal yöntem "single photon emission tomography" (SPECT) miyokardial perfüzyon görüntülemesidir ve bisiklet egzersiz, EKG, stres ekokardiografi ya da koroner anjiyografiden daha sık kullanılmaktadır (1). Diğer ülkelere ise, daha zor ulaşılabilirliği, maliyeti ve nükleer tıp'ın yaygın olmaması gibi nedenlerle rutinde benimsenmesi daha

Yazışma Adresi: Dr. Berna Okudan
İstek Lojmanları 19 Mayıs Mah. Hilmipaşa Cad.
Uzay Sokak No: 10/7 Kozyatağı-Kadıköy, İstanbul
Tel: 0532 364 90 24 Faks: +90 216 416 3335
E-mail:okudan@yahoo.com

yavaştır.

Nükleer kardiyolojinin rutinde kullanımı; KAH tanı ve prognozu, enfarktüs tanısı, büyüklüğü, prognoz ve risk belirlenmesi, ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesi, konjestif kalp yetmezliği, miyokard hibernasyonu (kış uykusu), “stunning” (sersemlemiş miyokard) belirlenmesi ve viyabilite (canlılık) değerlendirilmesinde önemli rol oynar ve yaygındır.

Koroner Arter Hastalığının Tanı ve Prognozu

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, KAH tanı ve değerlendirilmesinde yaygın kullanılan bir yöntemdir. Tl-201 ve Tc-99m sestamibi miyokard perfüzyon görüntülemesinde en sık kullanılan ajanlardır (2). Talyum-201 özellikle minyon hastalarda kullanışlıdır; ancak teknesyum ajanları ile yapılan gated SPECT’in duvar hareketi ve kalınlığı, gerçek defekt veya artefaktların ayırd edilmesindeki üstünlüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir. Teknesyum ajanları kullanılarak yapılan gated SPECT ile miyokardial perfüzyonun yanı sıra, ventriküler volüm, ejeksiyon fraksiyonu, komşu duvar hareketi ve kalınlığı gibi ventriküler fonksiyon parametreleri aynı anda değerlendirilebilir (3). Bu nedenle rutinde Tc-99m işaretli radyofarmasötik kullanımı öne geçmiştir. Tanıda kullanılan nükleer tıp yöntemleri, genel olarak;

1. Miyokard perfüzyon sintigrafisi
2. Radyonüklid ventrikülografi
3. Miyokard enfarktüs sintigrafisi
4. Kardiyak PET gruplarına ayrılarak incelenebilir.

1. Miyokard Perfüzyon sintigrafisi

Miyokard perfüzyon SPECT için literatürde ortalama %89- 92 sensitivite ve %78 spesifisite bildirilmektedir (4). Miyokard perfüzyonunda, beklenen %10’luk yalancı negatiflik ve % 20’nin üzerinde yalancı pozitiflik oranı, klinisyeni kuşkuya düşürebilir. Ancak prognoz çalışmalarında, miyokard perfüzyonunun normal olması iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Miyokard perfüzyonunun normal olduğu durumlarda, bir yıllık ölüm ya da miyokard enfarktüsü ihtimali, koroner darlık olan hastalarda bile %1’in altındadır (5,6). Erkeklerde diyafragma, kadınlarda meme dokusu atenuasyonuna bağlı yanılgılar; yalancı pozitif ya da negatif oranı düzeltici tekniklerdeki ilerlemelerle (atenuasyon düzeltme programları) oldukça azaltılmıştır (7,8).

Miyokard sintigrafisi için öncelikle yürüme bantı olmak üzere adenosin, dipiridamol ya da dobutamin ile farmakolojik stres testi kullanılabilir Submaksimal

egzersiz veya farmakolojik stres miyokard perfüzyon sintigrafisi, akut miyokardial enfarktüsli hastaların kardiyak olay riski belirlenmesinde kullanılabilir (9). Miyokard perfüzyon sintigrafisinin bu aşamada daha sık kullanılması, yüksek ve düşük riskli hastaların ayrımını sağlayarak revaskülarizasyon ve koroner anjiyografi işlemlerinin sayısını azaltabilir; düşük riskli olanların konservatif tedavi ile takibine şans tanır. Standart Tl-201 redistribüsyon ve aynı gün veya 2 gün istirahat/stres sestamibi protokolu rutinde en sık kullanılan yöntemler olmasına karşın, uzun ve zahmetlidir. Bu yüzden, dual izotop istirahat talyum-201/stres teknesyum-99m sestamibi gated SPECT protokolu giderek artan bir popülarite kazanmaktadır (10). Tl-201 ve Tc-99m’in birlikte kullanılması, en uygun görüntüleme rezolüsyonu yanı sıra, miyokard canlılığının aynı anda değerlendirilebilmesini sağlar. Dual-izotop görüntüleme, her iki radyofarmasötüğün ayrı enjeksiyonu ve akuzisyonu ile veya aynı anda enjeksiyonu ve akuzisyonu ile (simultane akuzisyon) iki ayrı protokolda olabilir. Her iki protokolün daha hızlı olması, hasta, teknisyen, kardiyolog nükleer tıp uzmanı, hemşire ve hastane yönetimi tarafından memnuniyetle karşılanmaktadır. Simultane görüntüleme, hem Tl-201 hem de sestamibi, tek bir akuzisyon işlemi ile görüntülenir ve hareket artefaktının ekarte edilmesini sağlar (11). Günümüzde Tc-99m’un, Tl-201 enerji penceresi üzerindeki saçılım dezavantajı da, teknik olarak düzeltilebilmektedir (12). Ayrı akuzisyon dual izotop protokolu ise farklı dezavantajlara sahiptir. Tl-201 and Tc-99m sestamibi arasındaki atenuasyon, saçılım ve defekt rezolüsyonu farkı yorumlama problemlerine neden olabilir (13). Dual izotop görüntüleme, bazı seçilmiş hastalarda (test öncesi olasılığı düşük grupta) istirahat görüntüleme elimine edilebilir. Bu özellik, sağlık sisteminde maliyet azaltılması çalışmalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Elektrokardiogramın, non-diagnostik olduğu veya enfarktüsün başlamasından sonra geç kalınmış hastalarda enfarktüs tanısı koymak için alternatif bir teknik olarak günümüzde, akut miyokardial enfarktüsün belirlenmesi ve enfarktün yayılımının ölçülmesi için Talyum-201 ve Tc-99m ile işaretli ajanlarla yapılan miyokardial perfüzyon görüntülemesi, enfarktün ayrımı ve nicelik olarak değerlendirilmesinde başarılı olarak kullanılmaktadır (14). Ancak, tedaviden sonra miyokardial iyileşmenin değerlendirilmesi için oldukça faydalı olmasına rağmen akut miyokard enfarktüsünde hastanın nükleer

tıp bölümüne taşınma zorluğu yaygın kullanımını engellemektedir (15).

2. Radyonüklid Ventrikülografi (MUGA)

Kan havuzu (Blood-Pool) radyonüklid anjiyografisi sol ventriküler fonksiyonunu değerlendirmede ilk seçilebilecek tekniklerden biridir. Bilgisayar işlemlerine daha uygun olduğu için 2D ekokardiografiye kıyasla daha çok tekrarlanabilir ve çoğaltılabilir sonuçlar elde edilebilir. Kardiyak fonksiyon değerlendirilmede radyonüklid anjiyografi, 2D ekokardiyografi ile birlikte tamamlayıcı bir rol oynar. Sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonun değerlendirilmesi de aynı test ile yapılabilir. (16).

3. Miyokard İnfarktüs Sintigrafisi

Günümüzde medikal tedavi, özellikle ACE inhibitör ve beta bloker gibi ilaçlar, KAH ve konjestif kalp yetmezlikli hastaların prognozunu oldukça düzeltmiştir. Koroner arter by-pass graft sonrası çok damarlı KAH'lı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bozuk olan hastalarda yaşam süresi oldukça iyileşmektedir. Bu nedenle, miyokard infarktüsü tanısı ve canlı doku araştırması oldukça önemlidir. Diğer tanı yöntemleri yanı sıra, Tc-99m PYP ve İn- 111 veya Tc-99m antimiyozin antikorları direkt olarak infarktüsü gösterdiğinden ayrı bir yere sahiptir. Ancak rutin kullanımda, pratik olmamaları nedeni ile geniş kullanım alanı bulamamışlardır.

4. Kardiyak PET

Revaskülarizasyon sonrası geriye dönebilen kardiyak disfonksiyonun belirlenmesi oldukça önemlidir. (17). Bu aşamada pozitron emisyon tomografi (PET) canlı miyokardı değerlendirmede gold standarttır. Miyokardial kan akımındaki azalma (^{13}N NH₃, ^{15}O -H₂O veya Rubidyum-82 ile değerlendirilen) ve korunmuş glukoz kullanımı (^{18}F -FDG ile değerlendirilen) arasındaki eşleşmeyi göstermek gereklidir. Pahalı bir teknoloji olup ülkemizde altı merkezde uygulanabilmektedir. Miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan PET ajanlarından K38, O15 su ve N13 amonyak yine pahalı bir teknoloji olan siklotron ürünlerdir. Ayrıca çok kısa yarı ömre sahiptirler. Jeneratörden üretilen PET ajanı olan Rubidyum-82 (Rb82) de 75 saniye gibi çok kısa yarı ömre sahiptir. Kısa yarı ömürleri nedeniyle laboratuvarında siklotron bulunması, ayrıca egzersiz ve istirahat görüntülerinin süratle kaydedilmesi gerekmektedir. Bu nedenle miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi için PET ajanları henüz yaygın kullanılmamaktadır. PET'in KAH'da diyagnostik amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmalar az

sayıda olup kısıtlı sayıda hasta içermektedir. Rubidyum-82 veya N-13 amonyak kullanılan bu çalışmalarda %87- 97 arasında duyarlılık ve %78-100 arasında özgüllük bildirilmektedir. PET'i SPECT ile karşılaştıran az sayıda çalışmada PET'in SPECT'e göre daha yüksek tanı değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların önemli kısıtlılıkları da söz konusudur. PET'in foton atenuasyonunu düzeltme özelliği nedeniyle talyum-201 ile kuşkulu sonuç alınan vakalarda PET tanısız yarar sağlayabilir (18). Ancak ülkemiz koşullarında, miyokard canlılığını belirleme ve ventrikül disfonksiyonunun by-pass sonrası iyileşme olasılığını değerlendirmede, daha kolay uygulanabilir teknikler rest-redistribution TI-201 SPECT, stres-redistribution-reinjeksiyon TI-201 SPECT ve Tc-99m sestamibi ya da Tc-99m tetrafosmin SPECT kullanılabilir (19). Radyoaktif madde enjeksiyonu öncesi, nitrogliserin uygulanması testlerin duyarlılığını artırır (20). Yeni ajanlar ve yeni işaretleyiciler geliştirildikçe, miyokard hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak mümkün olacaktır (21). Yağ asitleri olarak I-123-BIMIPP ve IPA, 11C-palmitate; glukoz olarak 18F- florodeoksiglukoz; oksidatif metabolizma için 11C-asetat; hipoksi: 13F-misonidazol, 99mTc-HL-91; nöronal görüntüleme presinaptik sempatik nöron terminalinde Tc-99m MIBG 11C-hidroksiefedrin, Beta adrenoseptör'de CGP12177; ateroskleroz görüntülenmesinde İn- 111-monoklonal düz kas proliferasyonuna spesifik ZD3 antikorları; trombüs görüntülenmesinde GPIIb/IIIa reseptörleri için Tc-99m işaretli RGD-peptidleri; apoptosiz görüntülenmesinde 99mTc-annexin gelecek vaad eden ajanlardır (Tablo 1) (22).

Sonuç olarak nükleer kardiyolojinin gerek yeni geliştirilen radyofarmasötikler, gerekse de görüntüleme cihazlarındaki yeniliklere bağlı olarak sürekli gelişmekte olan bir disiplin olduğu, miyokard perfüzyon sintigrafisinin de -en azından yakın gelecek için- kardiyak hastayı değerlendirmede tanının önemli bir parçası olarak kullanılmaya devam edeceği görülmektedir.

Tablo 1: Miyokart görüntülenmesinde gelecek vaat eden ajanlar

Görüntüleme alanları	Radyofarmasötik Ajanlar
Yağ asitleri	I-123-BIMIPP IPA, 11C-palmitate
Glukoz	18F- florodeoksiglukoz
Oksidatif metabolizma	11C-asetat
Hipoksi	13F-misonidazol Tc-99m HL-91
Nöronal görüntüleme	Tc-99m MIBG 11C-hidroksiefedrin
Beta adrenoseptör	CGP12177
Ateroskleroz	In-111-monoklonal düz kas proliferasyonuna spesifik ZD3 antikorları
Trombüs	GPIIb/IIIa reseptörleri için Tc-99m işaretli RGD-peptidleri
Apoptosis	Tc-99m annexin

Kaynaklar

- Gibbons RJ, Chatterjee K, Dalcy J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999; 99: 2829-48.
- Mannting F, Morgan-Mannting MG. Gated SPECT with technetium-99m-sestamibi for assessment of myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Med* 1993; 34: 601-8
- Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPET. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138-47.
- Iskandrian AS, Verani MS. Nuclear cardiac imaging. Principles and applications. Philadelphia: F.A. Davis; 1996: pp 110-18.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPET in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-11
- Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 93: 463-73
- Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected ^{99m}Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996; 93: 463-73
- Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPET myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1999; 99: 2742-49.
- Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and Tl-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990; 82: 80-07
- Hachamovitch R. Clinical application of rest thallium-201/ Stress technetium-99m sestamibi dual isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Cardiol Rev* 1999; 7: 83-91.
- Kwok CG, Wu S, Tsang HP, Strauss HW. Feasibility of simultaneous dual-isotope myocardial perfusion acquisition using a lower dose of sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 281-85
- Knesarek K, Machac J. Enhanced cross-talk correction technique for simultaneous dual-isotope imaging: a TL-201/ Tc-99m myocardial perfusion SPECT dog study. *Med Phys* 1997; 24:1914-23.
- Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, van Train K, Matzer L, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1455-64.
- Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T. Et al. Feasibility of tomographic technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assesment of myocardial area at risk and the effect of acute treatment in myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1277-86.
- Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 685-91
- Van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJ. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left

- ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996; 77: 843-850
17. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimble LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800
 18. Schelbert H: The usefulness of positron emission tomography. *Curr Probl Cardiol* 1998;23: 69-120
 19. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-60.
 20. He ZX, Verani MS. Evaluation of myocardial viability by myocardial perfusion imaging: should nitrates be used? *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 527-32
 21. Verani MS, Willerson JT. Impact of Nuclear Cardiac Imaging on the present future practice of the cardiology. *Eur J. Nucl Med.* 2000; 27: 21-6
 22. Strauss HW, Grewal RK, Pandit-Taskar N. Molecular imaging in nuclear cardiology *Semin Nucl Med.* 2004 Jan;34(1): 47-55