



Sarkoidoz ve Amiloidozda Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Sarcoidosis and Amyloidosis

✉ Koray Demirel, ✉ Meliha Korkmaz

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

Öz

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

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

Abstract

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

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

Giriş

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

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kardiyak Sarkoidozda F-18 FDG PET Görüntüleme

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

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

Hasta Hazırlığı

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

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

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

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

Görüntü Alımı

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

Yorumlama ve Raporlama

Genellikle dört görüntüleme paterni izlenir (28):

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

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

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

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

Kantifikasyon

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

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

COV

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

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

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

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

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

Tanısal Doğruluk

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

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

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

FDG: Florodeoksiglukoz

Prognoz Belirleme ve Risk Değerlendirmesinde Kullanımı

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

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

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

Tedavi İzleminde Kullanımı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Somatostatin reseptör görüntülemenin FDG görüntülemesine göre avantajları; miyokarda fizyolojik

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

Kardiyak Sarkoidozda Eşzamanlı PET/MR Hibrid Görüntüleme

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

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

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

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

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

Kardiyak Amiloidozda Radionüklid Moleküler Görüntüleme

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

Kemik Görüntüleme Radyonüklidleri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

F-18 NaF Görüntüleme

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

Sempatik İnnervasyon

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

olarak bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (28).

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

Antimiyosin Sintigrafisi

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

Amiloid Spesifik Olanlar

Thioflavin-T ve Stilbene Derivelere

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

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

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

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

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

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

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

Proteaz İnhibitörleri

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

Serum Amiloid P Bileşeni

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

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

Hafif Zincir Amiloid Sintigrafisi

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

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

Sonuç

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

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

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

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

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

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