

Kalp dokusuna kök hücre naklinin etkinliğinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri

Noninvasive cardiac imaging techniques in evaluating the efficiency of cardiac stem cell therapy

Dr. Yelda Tayyareci, Dr. Yılmaz Nişancı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin, kök hücrelerin kardiyak rejeneratif tedavideki etkinliğinin araştırılmasında önemli bir rolü vardır. Hayvan deneyleriyle elde edilen doku örneklerinden hücrelerin karakterleri hakkında ayrıntılı bilgi edinilebilirken, insan çalışmalarında bunun mümkün olmayışı, hücresel kardiyomyoplastinin miyokard perfüzyonu ve fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmede invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanımını gerekli kılmaktadır. Hücresel kardiyomyoplasti çalışmalarında, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografinin; miyokard canlılığının ve perfüzyonunun değerlendirilmesinde de nükleer tanı yöntemlerinin (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi) önemi belirlenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ise, seri görüntüleme avantajı ve kardiyak anatominin değerlendirilmesinde altın standart olması nedeniyle, günümüzde kök hücre çalışmalarında daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca, kök hücrelerin işaretlenerek vücut içindeki davranış ve etkinliklerinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tanısal görüntüleme; hematopoietik kök hücre transplantasyonu/radyografi; manyetik rezonans görüntüleme/yöntem; miyokard infarktüsü; miyokard reperfüzyonu; radionüklid görüntüleme; rejenerasyon; ventrikül fonksiyonu, sol.

Hücresel kardiyomyoplasti olarak anılan kök hücre nakli çalışmaları son yıllarda tıbbın en ilgi çekici konularından biri haline gelmiştir. Temel farmakolojik ve girişimsel tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı akut ve kronik iskemik kalp hastalığında meydana gelen geri dönüşümsüz hücre hasarını en aza indirmeyi

Noninvasive imaging techniques play an important role in assessing the efficacy of stem cells in cardiac regenerative medicine. Tissue samples from experimental studies provide detailed information on cellular characteristics, but, similar analyses cannot be performed in humans, necessitating the utilization of noninvasive imaging techniques to evaluate the beneficial effects of cellular cardiomyoplasty on myocardial function and perfusion. The roles of echocardiography in the assessment of left ventricular functions and nuclear diagnostic techniques such as single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) in determining myocardial viability and perfusion are well established. On the other hand, magnetic resonance imaging (MRI) with the advantage of serial imaging is considered to be the gold standard in the evaluation of cardiac anatomy and is particularly preferred in cellular cardiomyoplasty studies. In addition, further studies are needed to evaluate the utility of noninvasive imaging techniques in assessing the efficacy of labeled stem cells in the myocardium and to monitor their behaviors over time.

Key words: Diagnostic imaging; hematopoietic stem cell transplantation/radiography; magnetic resonance imaging/methods; myocardial infarction; myocardial reperfusion; radionuclide imaging; regeneration; ventricular function, left.

hedefleyen bu yöntemle ilgili çalışmalar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hız kazanmaktadır. Bugüne kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, kök hücre tedavisiyle kalp kasının kontraksiyonlarında iyileşme, nekroz alanında daralma ve neovaskülarizasyonda artış sağlandığını göstermiştir.^[1-6]

Geliş tarihi: 20.07.2005 Kabul tarihi: 13.12.2005

Yazışma adresi: Dr. Yelda Tayyareci, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34270 Çapa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 20 00 / 31422 Faks: 0212 - 534 07 68 e-posta: yeldatayyareci@hotmail.com

Hücrel kardiyomiyoplasti, kalp dokusunda miyogenez ve anjiyogenez olmak üzere iki temel mekanizmayla etki göstermektedir. Miyogenez, yeni kalp kası hücre oluşumu, buna bağlı kasılma fonksiyonlarında iyileşme, böylece, duvar hareketlerinde düzelme olarak ifade edilir. Anjiyogenez ise, iskemi sonucu fonksiyonları azalmış (hiberne) miyokard dokusunun kurtarılması, böylece, kompliyansın iyileşmesi ve duvar geriliminin azalması anlamını taşır. Kök hücre nakliyle oluşan anjiyogenez ve vaskülogenezin, hiberne kardiyomiyositlerin yeniden fonksiyon görmelerine imkan sağladığı, skar dokusuna elastisite kazandırarak ventrikül genişlemesini ve duvar incelmelerini önlediği saptanmıştır.^[7-9] Ayrıca, kök hücre nakliyle oluşan yeni kardiyomiyositler, hücrel *gap junction* aracılığıyla doğal kalp kası hücreleriyle ilişki kurarak elektromekanik devamlılığı sağlamaktadır.^[10]

Kök hücre tedavisinin miyogenez ve anjiyogenez üzerine etkisini belirlemek, bu yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesi ve artırılmasına yönelik yeni uygulamaların geliştirilmesinde temel amacı oluşturmaktadır. Deneysel çalışmalarda doğrudan doku örnekleri elde edilebildiğinden, hücre genetiği ve hücrel yüzey işaretleyicilerinin belirlenmesiyle ayrıntılı histopatolojik bilgi edinmek mümkündür. Klinik çalışmalarda ise, daha çok bu hücrelerin fonksiyonel etkinliği belirlenmektedir. Miyogenezin fonksiyonel karşılığı miyokard kontraksiyonlarında iyileşme; anjiyogenezin fonksiyonel karşılığı ise perfüzyonun iyileşmesi olarak kabul edilirse, kardiyolojide kök hücre tedavisinin etkinliğinin araştırılmasında temel olarak miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesi hedeflenmelidir. Miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografi, nükleer incelemeler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi invazif olmayan tekniklerle, anjiyografik ventrikülografi ve mikrovasküler perfüzyonun incelenmesinde çok değerli olan intrakoronar basınç ölçümleri (koroner akım rezervi ve miyokard fraksiyonel akım rezervi) gibi girişimsel tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, kalp dokusuna kök hücre naklinin etkinliğini değerlendirmenin (işlem başarısı ve klinik iyileşme) yanı sıra, kök hücre uygulama yollarının geliştirilmesinde (NOGA kateter – mapping sistemi, transaccess kateteri)^[5,11] ve uygulanan kök hücrelerin vücut içerisindeki durumunun incelenmesinde (MRG ve pozitron emisyon tomografi)^[12] kullanılmaktadır.

Günümüzde kalp dokusuna kök hücre naklinin fonksiyonel etkilerini değerlendirmede kullanılan invazif olmayan görüntüleme yöntemlerini üç grupta incelemek mümkündür. Bunlar sırasıyla transtorasik

ekokardiyografi, nükleer tanı yöntemleri ve kardiyak manyetik rezonans görüntülemesidir.

1. Transtorasik ekokardiyografi

Kök hücre nakli yapılan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan invazif olmayan görüntüleme yöntemidir. İkiboyutlu ekokardiyografi ve Doppler tekniği ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesi mümkündür. İnvazif olmaması, tedavi etkinliğinin takibinde seri görüntü kayıtlarının alınabilmesi tekniğin avantajlarıdır. Kök hücre tedavisinde kullanılan hücrelerin ortalama ne kadar zaman sonra fonksiyonellik kazandığına dair kesin bir bilgi yoktur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, etkinlik değerlendirmesi genel olarak en erken işlemden bir hafta sonra, ortalama olarak da altıncı ayda yapılmıştır. Tedaviye bağlı olduğu düşünülen olumlu etkiler ise en sık üçüncü ayda gösterilmiştir. Bir yıllık takip sonuçları olan az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[4,5,13] Ekokardiyografi, kardiyak kök hücre naklinin başarısını değerlendirmede klinikte kolaylıkla ve sık aralıklarla uygulanabilecek bir yöntemdir. Buradaki en büyük sorun, tekniğin subjektif oluşu nedeniyle her kayıta birden fazla ve her takipte aynı gözlemcilerin bulunması zorunluluğudur. Kardiyolojide kök hücre tedavisinin ana hedefi iskemi sonucu bozulmuş ventrikül fonksiyonlarının, dolayısıyla hastanın fonksiyonel kapasitesinin iyileşmesi olduğundan, sol ventrikül fonksiyonlarının ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Sol ventrikül fonksiyonunu tümüyle gösteren en iyi parametrelerden biri ejeksiyon fraksiyonudur (EF) ve diyastolik kan hacminin sistol sırasında atılma yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanabilmesi için klasik olarak diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri ölçülür. Ayrıca, hacim hesaplanmadan çap ölçümlerine dayanan (FS= çap kısalma oranı) yöntemler de vardır.^[14] Ejeksiyon fraksiyonu değerleri kalp hızından, kontraktileden, önyük ve ardyükten etkilenebilir. Bu nedenle, EF ölçümlerinin birkaç kez tekrarlanıp ortalama değerlerin alınması güvenilirliği artırır. Sol ventrikül genişlemesi olan ve ventrikül fonksiyonları bozuk kişilerde ise atım hacminin hesaplanması daha doğru olur. Atım hacmi, her bir ventrikül kasılmasında atılan kan hacmini ifade eder. Pratik olarak, ikiboyutlu ekokardiyografiyle sol ventrikül diyastol sonu hacminden sistol sonu hacminin çıkarılmasıyla hesaplanabilir. Sol ventrikülün genişlediği durumlarda ise, atım hacminin, Doppler ile sol ventrikül akım yolunun kesitsel alanının aort akım yolu hız zaman integrali ile çarpı-

mıyla hesaplanması (LVOT alan x VTI) daha doğrudur.^[15] Ancak, kapak regürjitasyonları varlığında bu yöntemle de tutarsız sonuçlar alınması olasıdır. Belirgin mitral yetersizliği olduğundan düşük, aort yetersizliği ise olduğundan yüksek sonuçlara yol açabilir.

Yakın zamanda geliştirilen *real-time* üçboyutlu ekokardiyografi yöntemleriyle ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonları hakkında daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.^[16]

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir diğer bir ekokardiyografik parametre, erken sistol sırasında sol ventrikül basıncında meydana gelen değişimin oranıdır (dP/dt). Bu parametre mitral regürjitasyon akım üzerinden alınan *continuous wave* Doppler kayıtlarından hesaplanır.^[17]

Sol ventrikül miyokard kontraktilitesini değerlendirmede kullanılabilir diğer bir parametre sistol sonu elastansıdır. Elastans, sistol sonu basınç volüm eğrisinin eğiminden hesaplanır. Ön ve ard hacim yüklerindeki değişimlerden etkilenmeyen ve gerçek miyokard kontraktilitesini yansıtan bir yöntemdir.^[18,19]

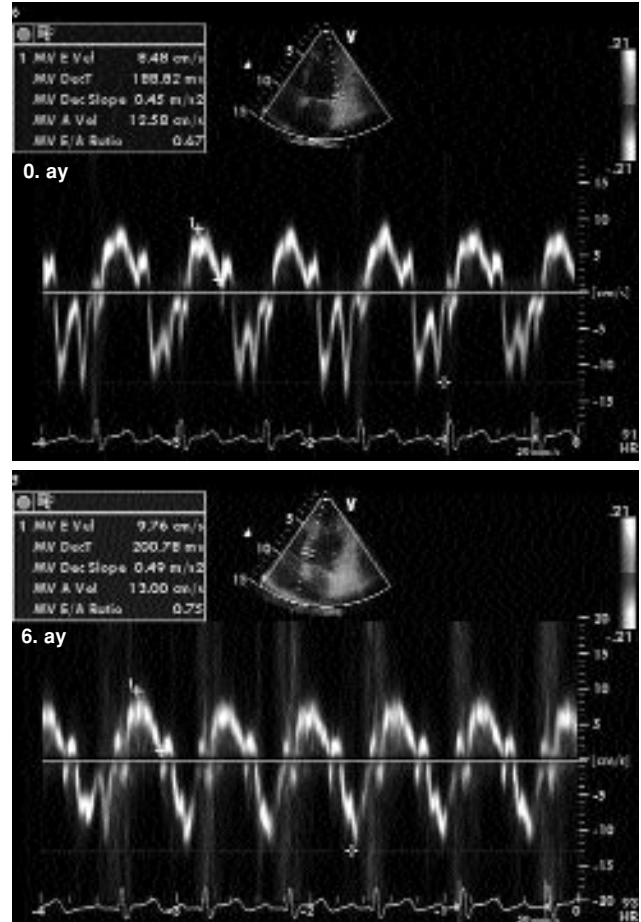
Doku Doppler görüntülemesi (DDG), miyokard dokusundan yansıyan Doppler sinyallerine dayanarak kalp siklusu sırasında miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirilmesi prensibine dayanır (Şekil 1). Genel olarak istirahat ve stres sırasında, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun, sağ ventrikül fonksiyonlarının ve sol atriyum fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılır.

Strain rate görüntüleme, doku Doppler görüntüleme tekniğinin yeni bir türevidir olup bölgesel miyokard fonksiyonlarının yüksek çözünürlüklü olarak değerlendirilmesini sağlar.^[20] Bu görüntüleme için DDG'de iki ardışık noktadaki akım hızları ve aralarındaki görece uzaklık belirlenir.^[21] *Strain rate*, iki nokta arasındaki anlık akım hızı değişiminin uzaklık değişimine oranıyla hesaplanmaktadır ($V_1 - V_2 / L - L_0$). Pozitif *strain rate* aktif miyokard kasılmasını, negatif değerler ise gevşeme ve uzamayı gösterir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, *strain rate* ile sol ventrikül kontraktilitesi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[22,23] Ayrıca, Ruan ve ark.^[24] kök hücre tedavisinde bölgesel miyokard kontraktilitesini değerlendirmede DDG ve *strain rate* parametrelerinin, özellikle iki yöntem birlikte kullanıldığında daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Stres ekokardiyografi, koroner arter hastalığının tanısında ve prognoz belirlemede kullanılır.^[25] Özellikle miyokard canlılığının değerlendirilmesinde ve

dilate kardiyomiyopatilerde kontraktıl rezervinin belirlenmesinde yararlıdır.^[26] Bugüne kadar yapılan kök hücre çalışmalarında bölgesel duvar hareketlerinin ve canlı miyokard dokusunun belirlenmesinde sık tercih edilen bir yöntemdir.^[4,6]

Kök hücre naklinin miyokard üzerinde beklenen önemli etkilerinden biri de neovaskülarizasyondur. Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde perfüzyon görüntüleme tekniklerinden (SPECT, PET gibi) yararlanılabileceği gibi, koroner mikrodolaşımın ve kollateral dolaşımın incelenmesi de büyük önem taşımaktadır. Koroner mikrovasküler dolaşımın değerlendirilmesinde en etkili yöntem intrakoroner basınç teli kullanılarak hesaplanan koroner damar içi basınç ölçümleridir. Yakın zamanlarda, invaziv olmayan bir yöntem olan kontrast ekokardiyografi mikrovasküler perfüzyonun değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Vogel ve ark.^[27] miyokard kontrast ekokardiyografisiyle kollateral kaynaklı miyokard akı-



Şekil 1. Anterior miyokard infarktüsü sonrası kök hücre nakli yapılan hastaya bazal ve altıncı ayda yapılan transtorasik ekokardiyografide diyastolik fonksiyonların doku Doppler görüntüleme ile değerlendirilmesi.

mını (MBF) değerlendirerek bu parametreyi invaziv basınç kaynaklı koroner kollateral akım indeksi (CFI_p) ile karşılaştırmışlar ve iki parametre arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Kök hücre tedavisinin değerlendirilmesinde oldukça yararlı olacağı düşünülen bu yöntemle yapılmış deneysel çalışmalarda, kök hücre nakli sonrası bölgesel miyokard kan akımındaki değişiklikler incelenmiştir.^[28,29]

2. Nükleer görüntüleme yöntemleri

Kök hücre tedavisinin kısa ve uzun dönemdeki etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılacak diğer yöntem nükleer görüntülemedir. Yöntemin avantajı invaziv olmaması ve kolay uygulanabilmesinden kaynaklanır. Nükleer görüntüleme başlıca bölgesel miyokard fonksiyonlarının, perfüzyonunun ve metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılır. Radyofarmasötikler kullanılarak kalp fonksiyonlarının incelenmesi “radyonüklid ventrikülografi” olarak adlandırılır. Bu amaçla en sık kullanılan “multigated acquisition” (MUGA) yöntemidir. Bu yöntemde radyonüklid ajan olarak teknesyum 99m (Tc-99) kullanılır ve sinus ritminde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun en güvenilir hesaplandığı yöntem olarak kabul edilir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografiye üstünlüğü de bilinmektedir.^[30]

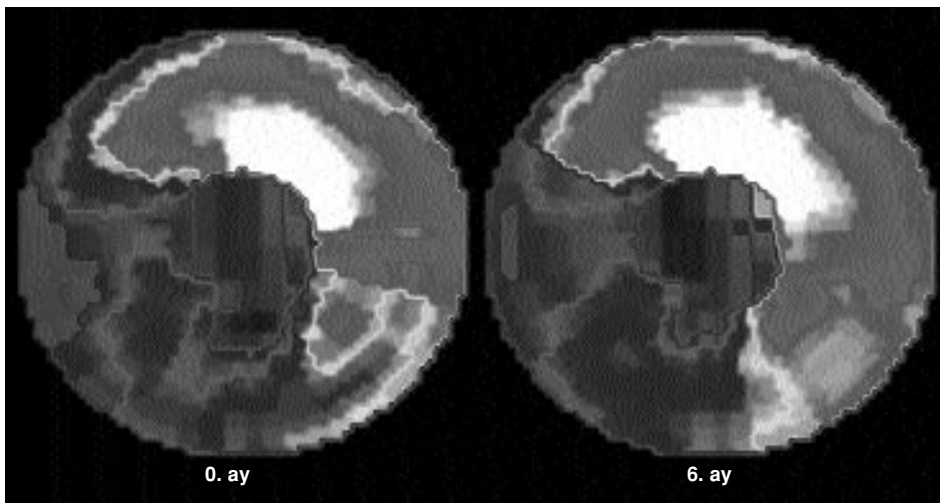
Miyokard görüntülemesinde kullanılan ajanlar başlıca tek foton ajanları ve pozitron yayıcı ajanlar olarak ikiye ayrılır. Tek foton ajanları içinde talyum-201, teknesyumla işaretlenmiş ajanlar sestamibi, teboroksım, tetrafosmin, furifosmindir. Pozitron yayıcı ajanlar içerisinde perfüzyon ajanları azot-13 amon-

yak, oksijen 15-su, potasyum-38 ile metabolizma ajanları flor-18 florodeoksiglukoz (F18-FDG), karbon palmitat, karbon 11-asetat yer almaktadır.^[31] Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi uyarımı olarak egzersiz ve ilaçlar (dipiridamol, adenozin, dobutamin) kullanılabilir. Yöntem olarak planar görüntüleme, tomografik görüntüleme (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi - SPECT), kalp vurularıyla senkronize SPECT (gated SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılır. Bunlar içerisinde PET, yağ asidi ve glukoz metabolizması başta olmak üzere miyokard metabolizmasını göstermektedir. Buradaki temel amaç perfüzyon bozukluğu olan bölgede metabolizmanın sürdüğünün gösterilmesidir. Günümüzde en sık kullanılan PET ajanı 18 FDG'dir. Pozitron emisyon tomografi canlılık araştırmasında altın standart kabul edilmektedir.^[32]

Ekokardiyografi ve MRG'de olduğu gibi, EKG ile *gating* yapılan SPECT çekimlerinde perfüzyon-fonksiyon karşılaştırılması da mümkün olmaktadır (Şekil 2).^[33]

Gated incelemelerde volüm, ejeksiyon fraksiyonu, bölgesel duvar kalınlıkları ve hareketleri açısından MRG ile benzer bulgular elde edilmektedir.^[34]

Klinik kök hücre çalışmalarında anjiyogenezin değerlendirilmesinde, miyokard perfüzyonundaki değişikliklerin belirlenmesi büyük önem taşır. Bu nedenle, SPECT ve PET yöntemleri kök hücre etkinliğinin incelenmesinde sık olarak tercih edilmektedir. Herreros ve ark.^[35] koroner arter baypas greft ameliyatına ek olarak miyoblast transplantasyonu yaptıkları bir grup hastada metabolik aktivitenin değeren-



Şekil 2. İntrakoronar kök hücre nakli yapılan iskemik kardiyomiyopati bir hastada Teknesyum 99 MIBI SPECT ile bazal ve altıncı ay perfüzyon değerlendirmesi (İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı).

dirilmesinde PET kullanmışlar ve çalışma sonucunda ekokardiyografik olarak fonksiyonel iyileşmeye eşit derecede metabolik aktivitesi artmış miyokard görüntülerini ortaya koymuşlardır. Perin ve ark.nın^[36] çalışmasında, kronik iskemik kalp hastalığı olan bir grup hastaya otolog kemik iliği kaynaklı mononükleer kök hücreler transendokardiyal injeksiyonla uygulanmış ve altıncı ay sonunda SPECT ile infarkt alanında küçülme ve global sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir. Strauer ve ark.^[2] kemik iliği kaynaklı mononükleer hücreleri akut miyokard infarktüsü sonrası hastalara intrakoronar infüzyonla uygulamışlardır. Etkinlik değerlendirilmesinde SPECT, dobutamin stres ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu ve radyonüklid anjiyografiyle desteklenmiş ve tüm bu yöntemlerle infarktüs sahasında neovaskülarizasyon ve perfüzyon artışı gösterilmiştir. Cerrahi yöntemle yapılan diğer bir çalışmada, *gated* SPECT yöntemiyle bir aylık takip sonucunda canlı dokuyla çevrili küçük infarkt alanlarının, geniş infarkt alanlarına oranla hücre tedavisinden daha çok yarar gördüğü saptanmıştır.^[37] Bu çalışmalarda ortaya çıkan sonuçların güvenilirliğini etkileyen temel sorunlar, olgu sayılarının az, takip sürelerinin kısa olması yanında, eşlik eden koroner revaskülarizasyona yönelik invaziv girişimler ve tıbbi tedavinin bu sonuçlara etkisinin kontrol grupları yardımıyla dışlanmamış olmasıdır.

Genel olarak, klinik kök hücre çalışmalarında tedavinin etkinliğini değerlendirmede SPECT ile görüntülemenin, PET ile görüntülemeye oranla daha sık kullanıldığını görmekteyiz. Bu tercihin nedeni, SPECT'in birçok merkezde uygulanabilir olması ve maliyetinin daha düşük olması olabilir. Her iki tekniğin bir arada kullanıldığı 26 hastalık bir çalışma grubunda, kök hücre nakli öncesi ve dördüncü ayda perfüzyon ve canlılık değerlendirmeleri yapılmış, sonuçta her iki yöntemle de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna dayanarak iki yöntemin de kök hücre tedavisinin etkinliğini değerlendirmede eşdeğer güvenilirlikte olduğu ileri sürülmüştür.^[38] Özellikle ülkemizde PET incelemesi yapabilen merkez sayısının az olması ve maliyet karşılaştırılması göz önüne alınır-sa, kök hücre çalışmalarının takibinde SPECT kullanımını kaçınılmazdır. Ancak, kısa bir süre önce Hofmann ve ark.^[39] tarafından yayınlanan bir hücre işaretleme tekniği, PET ile görüntülemeyi kök hücre tedavisinde kullanım alanı açısından üstün kılmaktadır. Dokuz hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, değişik oranlarda FDG ile işaretlenen ve intrakoronar ve intravenöz yolla hastalara verilen kemik iliği kaynaklı

kök hücrelerin, ilk defa insan vücudu içerisindeki dağılımı takip edilmiş ve farklı organlara değişik yüzdelerde dağıldığı gösterilmiştir. Bu çalışma, kardiyak kök hücre tedavisinin etkinliğini değerlendirmede son derece önemli ve daha geniş olgu gruplarını içeren çalışmaların yapılmasını gerektiren bir adım olarak kabul edilebilir.

3. Kardiyovasküler MRG

Manyetik rezonans görüntüleme, son yıllarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmede güvenilir ve tercih edilir bir yöntem haline gelmiştir. Özellikle ventrikül hacim ve kitlelerinin değerlendirilmesinde, üçboyutlu doğası nedeniyle diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında altın standart olma noktasına gelmiştir.^[40] Kök hücre tedavisinde MRG, miyokard fonksiyonları, miyokard perfüzyonu ve hücre işaretlemesi olmak üzere üç aşamada kullanılır.

Ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

Ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sine kardiyak MR görüntüleri iki boşluk (sağ anterior oblik), dört boşluk ve kısa eksende elde edilir. Hem statik spin ekolu (siyah kan) hem de dinamik sine MR (beyaz kan) görüntülemeleri kardiyak boyutların ve hacimlerin ayrıntılı olarak incelenmesini sağlar. Ayrıca, MRG ile endokardiyal sınırlar mükemmel bir netlikte görülebildiğinden, sol ve sağ ventriküllerin diyastol sonu ve sistol sonu boyutları ölçülebilir; böylece, ortogonal uzun ve kısa eksendeki dilimler için alan-uzunluk (area-length) formülü kullanılarak sistol sonu, diyastol sonu hacimler ve atım hacmi hesaplanabilir.^[41] Bu hacimsel parametreler diğer görüntüleme yöntemleriyle uyumludur.^[42,43]

Manyetik rezonans görüntülemeyle klasik yöntem olarak kabul edilen, standart görüntüleme planlarındaki sine görüntülerin gözle değerlendirilmesi bölgesel duvar hareketleri hakkında bilgi verebilir. Ancak, duvar hareket skorunun niceliksel hesabı ve duvar kalınlıklarının ölçümü için klasik yöntemler nadiren kullanılmaktadır. Bunun yerine *tagging* olarak adlandırılan ve doğrudan miyokard strain ve deformasyonunu belirlediği yöntem kullanılmaktadır. *Tagging* yöntemiyle miyokardın üçboyutlu tam analizi mümkündür ve görüntü çözünürlüğü çok yüksektir.

Miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi.

Manyetik rezonans görüntüleme ile kök hücre tedavisinin etkinliğinin takibinde kullanılacak diğer bir parametre perfüzyon değerlendirmesidir. Paramanyetik kontrast ajanlar kullanılarak infarkt ve sağlam miyokard alanlarının ayrımı yapılabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan paramanyetik kontrast

Gd-DTPA'dır (gadolinium diethylenetriamine penta acetic acid).^[44] Kısaca, gadoliniumun intravenöz yolla uygulanmasından sonra geç dönemde MR görüntülerinin kaydı esasına dayanır. Ekstrasellüler özellikte bir kontrast madde olan gadolinium, normal miyokard dokusuna, kas liflerinin sıkı biçimde diziliminden ötürü çok az bir miktarda penetre olabilirken, infarktüsli alanlarda meydana gelen hücre yırtılmaları nedeniyle geniş ekstrasellüler alanlar meydana gelir ve gadolinium bu alanlarda kolaylıkla birikir. Gadoliniumun infarktüsli alana girip yayılması yaklaşık 3-15 dakikalık bir zaman alacağından, bu süre sonunda alınan MR görüntülerinde infarktüs alanı beyaz renkte görülür hale gelecektir. Bu görüntülere temel olarak geç belirginleşme (late enhancement) adı verilir ve geri dönüşümsüz doku hasarını gösterir.^[45] Bu görüntülemeyle, nükleer görüntüleme yöntemlerinin ayırt edemediği transmural ve subendokardiyal infarktüslerin ayrımı da mümkündür.^[46] Günümüzde ilgi çekici hale gelen diğer bir konu, kronik iskemik kalp hastalığında kök hücre uygulamalarıdır. Burada infarktüs alanının değerlendirilmesinin yanı sıra canlılık değerlendirmesi de büyük önem taşır. Bu konuda MRG'nin avantajı yüksek çözünürlük kapasitesi sayesinde miyokard duvar kalınlığı ölçümünde çok güvenilir sonuçlar elde edilebilmesidir. Patoloji çalışmalarından öğrenildiği kadarıyla, 5 mm'den fazla duvar kalınlığı canlı miyokard dokusu lehinedir. Kronik transmural infarktüsü olan hastalarda, MRG ile bu ölçüte dayanarak yapılan canlılık tayini sonuçları, FDG-PET ile yapılan çalışma sonuçlarıyla iyi bir korelasyon göstermektedir.^[47] Duvar kalınlığı ölçümü sadece kronik infarktüsli hastalarda değerliken, geç belirginleşme yöntemi aynı zamanda akut miyokard infarktüsli hastalarda fonksiyonel toparlanmanın değerlendirilmesinde de önemlidir. Akut miyokard infarktüsünde MRG ile yapılan canlılık çalışmalarının, FDG-PET ile yapılan canlılık çalışmalarıyla iyi bir korelasyon gösterdiği,^[48] talyum 201 SPECT analizlerine göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.^[49]

Kök hücrelerin işaretlenmesi. Manyetik rezonansla *real-time* görüntüleme olanağı, infarktüsli alanların belirlenmesi ve terapötik ajanların bu bölgelere MRG klavuzluğunda verilebilmesini de mümkün kılmaktadır. Klinik öncesi çalışmalarda, özel kontrast ajanlar kullanılarak injeksiyon yapılacak bölgelerin belirlenebileceği gösterilmiştir.^[50] Hayvanlarda, hücreler demir partikülleriyle işaretlenerek vücut içerisindeki dağılımları MRG ile gösterilebilmiştir.^[51] Kontrast ajanlarla işaretlenmiş apoptotik hücrelerde MRG ile gösterilebilmiştir.^[52] *İn vivo* koşullar

da, kök hücreleri işaretlemek ve vücuttaki dağılımını incelemek de MRG ile mümkündür.^[53] Hill ve ark.^[54] domuzlardan elde ettikleri mezenkimal hücreleri, "iron fluorophour" partikülleriyle işaretleyerek, mezenkimal hücrelerin migrasyonunu MRG ile izlemişlerdir. Tüm bu deneysel çalışmalar kardiyak MRG tekniğinin, kök hücrelerin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek umut verici bir yöntem olduğunu göstermekle birlikte, bu konuda yapılacak insan çalışmalarına da ihtiyaç vardır.

Bugüne kadar yapılan klinik kök hücre çalışmalarında, başlangıçta MRG diğer görüntüleme yöntemleri kadar kullanılmamışken, son zamanlarda gerek sol ventrikül fonksiyonlarının gerekse miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde nükleer tanı yöntemlerine tercih edilmeye başlanmıştır. Bu konuda yapılmış en büyük hasta sayısını içeren çalışma BO-OST (intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction) çalışmasıdır.^[3] Burada sol ventrikül fonksiyonları, geometrisi ve infarktüs alanındaki iyileşme MRG ile değerlendirilmiştir. Randomize olması ve diğer çalışmalara oranla daha geniş hasta grupları içermesi nedeniyle önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Wang ve ark.^[55] da granülosit koloni stimüle edici faktör kullanarak yaptıkları hücre stimülasyon çalışmasında, SPECT ve MRG'yi birlikte kullanmışlar ve iki yöntemde de benzer klinik sonuçlar elde etmişlerdir. Smits ve ark.^[56] direkt injeksiyon tekniğiyle miyoblast nakli yaptıkları hastaların sol ventrikül hacimlerini, duvar kalınlıklarını ve geç belirginleşme yöntemiyle infarkt alanını değerlendirmişlerdir. Etkinliğinin yeni çalışmalarla kuvvetlendirilmesi ve hücrelerin kontrast ajanlarla işaretlenebilmesiyle, MRG, hücresel kardiyomiyoplasti çalışmalarında gün geçtikçe daha da tercih edilen bir yöntem haline gelmektedir.

Sonuç olarak, invaziv olmayan görüntüleme teknikleriyle kök hücrelerin fonksiyonel etkinliğini değerlendirmek mümkündür. Ekokardiyografi, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede hücresel kardiyomiyoplasti çalışmalarında sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak, subjektif bir yöntem olduğundan tek başına kullanımından çok, hem ventrikül fonksiyonları hem de miyokard perfüzyonu hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilen nükleer tanı yöntemleri ve MRG yöntemleriyle birlikte kullanımı tercih edilmelidir. Nükleer tanı yöntemlerinin kök hücre çalışmalarındaki sonuçları karşılaştırıldığında PET ile SPECT görüntülemeleri arasında önemli farklar olmadığı; ancak, gelişime açık bir yöntem olan PET ile hücre işaretleme tekniğinin, kök hücrelerin vücut içe-

risindeki akibetini anlamamızda büyük rol oynayacağı düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan prekli-nik çalışmalarda, özellikle kardiyak MRG ve PET teknikleriyle önemli bir yol alınmış, kök hücrelerin vücuttaki davranışları ve etkinlikleri konusunda temel bilgiler edinmek mümkün olmuştur. Ancak, bu etkinliğin insan çalışmalarıyla da desteklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, özellikle kök hücrelerin kontrast ajanlarla işaretlenerek vücut içerisindeki davranışlarını belirleyebilecek yeni görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi başlıca hedefler arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

- Atkins BZ, Hueman MT, Meuchel JM, Cottman MJ, Hutcheson KA, Taylor DA. Myogenic cell transplantation improves in vivo regional performance in infarcted rabbit myocardium. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:1173-80.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:932-8. [Abstract]
- Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1690-9.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Silva GV, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II213-8.
- Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
- Sakai T, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Tomita S, et al. Autologous heart cell transplantation improves cardiac function after myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2074-80.
- Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
- Suzuki K, Murtuza B, Fukushima S, Smolenski RT, Varela-Carver A, Coppen SR, et al. Targeted cell delivery into infarcted rat hearts by retrograde intracoronary infusion: distribution, dynamics, and influence on cardiac function. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II225-30.
- Soonpaa MH, Koh GY, Klug MG, Field LJ. Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science* 1994; 264:98-101.
- Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Grygielska B, Rozwadowska N, Kalmucki P, et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. *Eur Heart J* 2005;26:1188-95.
- Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005;111:2198-202.
- Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J* 2004; 148:531-7.
- William F. Armstrong. Echocardiography. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 160-221.
- Dubin J, Wallerson DC, Cody RJ, Devereux RB. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J* 1990;120:116-23.
- Shiota T, McCarthy PM, White RD, Qin JX, Greenberg NL, Flamm SD, et al. Initial clinical experience of real-time three-dimensional echocardiography in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;84:1068-73.
- Chung N, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Measurement of left ventricular dp/dt by simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:147-52.
- Gorcsan J 3rd, Denault A, Gasiar TA, Mandarino WA, Kancel MJ, Deneault LG, et al. Rapid estimation of left ventricular contractility from end-systolic relations by echocardiographic automated border detection and femoral arterial pressure. *Anesthesiology* 1994;81: 553-62.
- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, editors. Evaluation of systolic and diastolic functions of the left ventricle. In: *Feigenbaum's echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 138-80.
- Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M,

- Travaglini A, Odabashian JA, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002;105:99-105.
21. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, editors. Coronary artery disease. In: Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 426-65.
22. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
23. Abraham TP, Laskowski C, Zhan WZ, Belohlavek M, Martin EA, Greenleaf JF, et al. Myocardial contractility by strain echocardiography: comparison with physiological measurements in an in vitro model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2599-604.
24. Ruan W, Pan CZ, Huang GQ, Li YL, Ge JB, Shu XH. Assessment of left ventricular segmental function after autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with acute myocardial infarction by tissue tracking and strain imaging. *Chin Med J* 2005;118:1175-81.
25. Aldrich HR, Reichek N. Stress echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1993;8:978-87.
26. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104.
27. Vogel R, Zbinden R, Indermuhle A, Windecker S, Meier B, Seiler C. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment. *Eur Heart J* 2006;27:157-65.
28. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y, Ozono R, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001;104:1046-52.
29. Fujii H, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hanatani A, Ohtsu Y, et al. A novel application of myocardial contrast echocardiography to evaluate angiogenesis by autologous bone marrow cell transplantation in chronic ischemic pig model. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1299-305.
30. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521-47.
31. Wackers FJ, Soufer R, Zaret BL. Nuclear imaging techniques. In: Braunwald E, editor. Nuclear cardiology in heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 273-316.
32. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991;83:26-37.
33. Najm YC, Timmis AD, Maisey MN, Ellam SV, Mistry R, Curry PV, et al. The evaluation of ventricular function using gated myocardial imaging with Tc-99m MIBI. *Eur Heart J* 1989;10:142-8.
34. Germano G, Berman DS, editors. Acquisition and processing for gated perfusion SPECT: technical aspects. In: Clinical gated cardiac SPECT. Armonk, NY: Futura Publishing; 1999. p. 93-114.
35. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
36. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
37. Schluter M, Sambucetti G, Limbruno U, Mariani M, Favre C, Di Quirico S, et al. Scintigraphic evaluation of bone marrow cells implantation in patients with previous myocardial infarction and dominance of scar. *J Nucl Cardiol* 2003;10:S35.
38. Dobert N, Britten M, Assmus B, Berner U, Menzel C, Lehmann R, et al. Transplantation of progenitor cells after reperfused acute myocardial infarction: evaluation of perfusion and myocardial viability with FDG-PET and thallium SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1146-51.
39. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005;111:2198-202.
40. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by two-dimensional echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
41. Dilworth LR, Aisen AM, Mancini GB, Lande I, Buda AJ. Determination of left ventricular volumes and ejection fraction by nuclear magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1987;113:24-32.
42. Van Rossum AC, Visser FC, Sprenger M, Van Eenige

- MJ, Valk J, Roos JP. Evaluation of magnetic resonance imaging for determination of left ventricular ejection fraction and comparison with angiography. *Am J Cardiol* 1988;62:628-33.
43. Matsuoka H, Hamada M, Honda T, Kobayashi T, Suzuki M, Ohtani T, et al. Measurement of cardiac chamber volumes by cine magnetic resonance imaging. *Angiology* 1993;44:321-7.
44. Brown JJ, Higgins CB. Myocardial paramagnetic contrast agents for MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:865-71.
45. Pennell D. Cardiovascular magnetic resonance. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 324-58.
46. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-8.
47. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995;91:1006-15.
48. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-7.
49. Kitagawa K, Sakuma H, Hirano T, Okamoto S, Makino K, Takeda K. Acute myocardial infarction: myocardial viability assessment in patients early thereafter comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting (201) Tl SPECT. Single photon emission computed tomography. *Radiology* 2003;226:138-44.
50. Lederman RJ, Guttman MA, Peters DC, Thompson RB, Sorger JM, Dick AJ, et al. Catheter-based endomyocardial injection with real-time magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;105:1282-4.
51. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103:415-22.
52. Zhao M, Beauregard DA, Loizou L, Davletov B, Brindle KM. Non-invasive detection of apoptosis using magnetic resonance imaging and a targeted contrast agent. *Nat Med* 2001;7:1241-4.
53. Bulte JW, Zhang S, van Gelderen P, Herynek V, Jordan EK, Duncan ID, et al. Neurotransplantation of magnetically labeled oligodendrocyte progenitors: magnetic resonance tracking of cell migration and myelination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15256-61.
54. Hill JM, Dick AJ, Raman VK, Thompson RB, Yu ZX, Hinds KA, et al. Serial cardiac magnetic resonance imaging of injected mesenchymal stem cells. *Circulation* 2003;108:1009-14.
55. Wang Y, Tagil K, Ripa RS, Nilsson JC, Carstensen S, Jorgensen E, et al. Effect of mobilization of bone marrow stem cells by granulocyte colony stimulating factor on clinical symptoms, left ventricular perfusion and function in patients with severe chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2005;100:477-83.
56. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiukos M, Onderwater EE, Lee CH, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2063-9.