



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Temmuz 2016

Cilt 2

Sayı 2

www.nukleertipseminerleri.org

 galenos
yayınevi



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Zehra Özcan

Editör / Editor

Zeynep Burak

Editör Yardımcısı / Associate Editor

Tevfik Fikret Çermik

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayıt Bilgi

Murat Fani Bozkurt

Gamze Çapa Kaya

Gülin Uçmak

Doğangün Yüksel

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



Yayıncı/Publisher
Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Ebru Boz

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Eren Arsel
Turgay Akpınar

Proje Asistanları/Project Assistants
Hatice Balta
Eda Kolukisa
Zeynep Altındağ

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Büşrah Toparslan

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul-Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

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

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4.Levent-İstanbul-Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Ekim 2016/October 2016

ISSN: 2148-1504

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıpın çalışma konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir Konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri Konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerinin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Dergi <http://nukleertipseminerleri.org> web sayfasında Nükleer Tıp Derneği üyelerinin ücretsiz erişimine açıktır. Nükleer Tıp Derneği'ne üye olmayanlar ise arzu ettikleri yayınları Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulunun belirlediği bir ücret karşılığında indirebilirler.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a Guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the Guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the Guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the Guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A Guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

The journal is open for free-access to the members of Turkish Nuclear Medicine Society at the web page <http://nukleertipseminerleri.org>. The non-members can download the preferred content by paying a fee that determined by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazılar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlık Derleme, İlginc Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıların derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderilir (www.nukleertipseminerleri.org). Yazıların telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial,Calibri veya timesnew roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmasıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir. Giriş; Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginc Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet

hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Peší M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougall JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitabı: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler/"Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır. Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Instructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

"Nükleer Tıp Seminerleri" dergisinin 2016 yılı 2. sayısı "Enfeksiyon ve Enflamasyonda Nükleer Tıp Uygulamaları" konusuna adanmıştır.

Nükleer Tıp'ta enfeksiyon görüntüleme tarihsel olarak üç fazlı kemik sintigrafisi ve Ga-67 sitrat ile başlamış; 1970'li yıllarda In-111 işaretli lökosit sintigrafisi ile spesifik ve hayli ilgi çekici bir modalite haline gelmiş; 1980'li yıllarda da Tc-99m ile işaretli "hexamethypropyleneamine oxime" (HMPAO) lökosit sintigrafisi ile ivmelenmiştir. Daha sonra PET ajanlarının da kullanıma girmesiyle enfeksiyon ve enflamasyonun moleküler görüntülemesi ile ilgili klinik uygulamalar ve akademik çalışmalar sayıca belirgin artış göstermiştir. FDG dışındaki PET ajanları ile ilgili olarak dergi içeriğinde de detaylı bilgileneceğimiz ajanlarla deneysel çalışmalar hala günümüzde de devam etmektedir. Diğer taraftan, uluslar arası rehberlerde "nedeni bilinmeyen ateş" durumunda FDG PET/BT ilk basamak görüntüleme protokolü olarak önerilen bir modalite durumuna gelmiştir. "European Medicines Agency (EMA) ve onun bir alt yapılanması olan "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) komitesi, Avrupa Birliği ülkelerinde FDG PET/BT'nin enfeksiyon ve enflamasyonda kullanılabileceğini resmi olarak önermişler ve 2010 yılında yayınladıkları raporda belirtmişlerdir.

Bu sayıda, sizlerin de ilgi ile okuyacağınızı, yararlı olacağını ve klinik çalışmalarınıza ışık tutacağını ümit ettiğimiz enfeksiyon ve enflamasyonun moleküler görüntülemesinde kullanılan gama kamera SPECT ajanları, PET ajanları ve en sık karşılaşılan klinik durumlar (ortopedik protezler, diyabetik ayak, nedeni bilinmeyen ateş) konuları, alanlarında uzman ve deneyimli yurt içi ve yurt dışından nükleer tıp ve ortopedi camiasından değerli meslektaşlarımız tarafından hazırlanmıştır. Kendilerine en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. A. Fırat Güngör

Emsey Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial



Değerli meslektaşlarım,

"Kalor" "Dolor" "Tümör" ve "Rubor"; yani ateş ve ağrının eşlik ettiği kızarıklık ve şişlik. Romalı hekim ve filozof Cornelius Celsus, günümüzden 2000 yıl önce "Yangı" tablosunu bu belirtiler ile tanımlamıştır. Günümüzde de halen geçerli olan bu klasik dörtlüye Alman bilim adamı Rudolf Virchow, 19. Yüzyılda "işlev bozukluğu" (functio laesa) tanımını da eklemiştir. İster vücuda yabancı ve patojen özellikteki etkenler yoluyla, ister travma veya immünolojik nedenlerle ortaya çıksın yangı, vücudun savunma sisteminin bir sonucu olarak organizmayı korumaya yönelik gelişir. Enfeksiyon ise patojen mikroorganizmaların vücuda girmeleri sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur.

Tarihte salgın hastalıklar kavimlerin dağılmasına, bazı medeniyetlerin ortadan kalkmasına yol açmış, dünya coğrafyasının değişmesinde önemli rol oynamışlardır. Enfeksiyona neden olan patojenlerin keşfedilmesi, bunlara yönelik tedavilerin geliştirilmesini sağlamış, eskiden binlerce insanı yok eden hastalıklar yeryüzünden silinmiştir. Ne var ki, insanoğlu enfeksiyon hastalıkları ile sürdürdüğü savaşı kazanmış değildir. Günümüzde halen milyonlarca insanı etkileyen, bazıları ölümcül, bulaşıcı hastalıklar, gerek iş gücü kaybı, gerekse artan maliyet nedeniyle toplum sağlığı açısından en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Özellikle klinik tablo komplike ise, örneğin; hastada diyabet varsa veya cerrahi bir girişim sonrasında enfeksiyon tablosu ortaya çıkmış ise standart tanı ve tedavi protokolleri yetersiz kalabilmektedir. Bu açıdan nükleer tıp görüntüleme yöntemleri fizyolojik ve fonksiyonel olmaları nedeniyle, bir çok enfeksiyöz tabloda tanıya gidilmesine yardımcı olmaktadır.

Nükleer Tıp pratiğinde ağırlıklı yere sahip onkolojik ve nörolojik görüntüleme uygulamaları arasında enfeksiyon görüntülemenin hak ettiği yere sahip olamadığını düşünmekteyim. Klinisyenlerden talep geldiği halde pratik uygulamalardaki zorluklar, maliyetlerin yüksek oluşu, geri ödemelerdeki sorunlar gibi nedenlerle enfeksiyon/enflamasyon görüntüleme çalışmaları bir çok merkezde yeterli sayıda yapılamamaktadır. Genç meslektaşlarımızın bu konudaki gelişmelerden haberdar olabilmeleri için Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında ana tema "Enfeksiyon ve Enflamasyonda Kullanılan Nükleer Tıp Yöntemleri" olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon görüntüleme konusunda deneyimli bir bilim adamı olan Dr. Fırat Güngör davetimizi kabul ederek bu sayıda Konuk editör olarak görev almıştır. Sayın Güngör ve birbirinden değerli yazarlarımız nedeni bilinmeyen ateş, diyabetik ayak, ortopedik enfeksiyonlar gibi komplike konularda deneyimlerini bizimle paylaştılar. Kendilerine çok teşekkür ediyoruz. Dünyada enfeksiyon görüntüleme konusunda saygın otoritelerden biri olan Christopher Palestro'nun bu sayıya iki yazı göndermesi de bizleri ayrıca gururlandırdı. Palestro'nun yazılarını tercüme eden Dr. Evrim Sürer Budak'a da ayrıca teşekkür ediyoruz.

Enflamasyon görüntülemeye geliştirilen yeni moleküller, PET radyofarmasötikleri, SPECT-BT uygulamaları gibi konuların ilginiz çekeceğini umar saygılarımı sunarım.

Dr. Zeynep Burak
Editör

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Enfeksiyon-Enflamasyon: Moleküler Görüntülemeye Kullanılan SPECT Radyofarmasötikleri

Infection-Inflammation: SPECT Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging

Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Nükleer Tıp, fonksiyonel ve metabolik görüntüleme teknikleri ile enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının anatomik değişikliklere yol açmadan önce saptanmasına olanak sağlar. Yarım yüzyıldan fazla zamandır birçok radyofarmasötik kullanılarak hem klinik öncesi hemde klinik sintigrafik çalışmalarla enfeksiyon ve enflamasyonu görüntülemek mümkün olmuştur. Radyofarmasötiklerle görüntülemeye spesifik ve nonspesifik ajanlar kullanılmaktadır. Nonspesifik ajanların tutulumunda ajan ile enfeksiyon odağı arasında herhangi bir etkileşim yoktur, vasküler permeabiliteye bağlı olarak enfeksiyon odağında tutulum olur. Nonspesifik ajanlar enfeksiyon ve enflamasyonu ayırt edemez. Ga-67 sitrat birçok patolojik durumla birlikte enfeksiyonda da kullanılmaktadır. Enfeksiyonda tutulumu kanda sirküle eden tranferine bağlanmasıyla olur, In-111 ya da Tc-99m'ye bağlı immüoglobulinler lökosit infiltratındaki Fc-γ reseptörleriyle etkileşime girerek enfeksiyonda tutulur.

In-111 ve Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi 1970'lerde geliştirildiği halde hala altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Lökosit işaretlemenin kandan izolasyon ve işaretleme aşamaları zaman alıcı ve işlem gerektiren riskli bir süreç olmasından dolayı araştırmacılar in vivo olarak lökositleri bağlayan spesifik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. In vivo olarak lökosit reseptörlerini hedefleyen antigranülosit antikolar, peptidler, sitokinler Tc-99m ve I-123 ile işaretlenerek enfeksiyon görüntüleme için kullanılmıştır ve arayışlar devam etmektedir. Antibiyotikler ve antimikrobiyel peptidler de radyonüklidlerle işaretlenerek in vivo olarak spesifik enfeksiyonun görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Son zamanlarda pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme alanındaki gelişmelerle F-18

Abstract

Functional and metabolic Nuclear medicine imaging techniques demonstrate infectious as well as inflamed foci before the presence of any anatomical sign. Numerous techniques have been developed for scintigraphic visualisation of infection and inflammation for a period of more than a half century. Specific as well as nonspecific radiopharmaceuticals have been utilised. The uptake mechanisms of non-specific agents are mostly dependant on changes in vascular permeability. That's why it is not possible to distinguish infection and inflammation using non-specific agents. Ga-67 citrate can also be used for diagnosis of infection in several pathological cases. The uptake mechanism of Ga-67 citrate in infectious foci is dependent on many factors but binding to transferrin in the circulating blood is the initial step. On the other hand In-111 oxin or Tc-99m labelled immunoglobulin are accumulated at the infection site with the activation of Fc-γ receptors in the leukocytes. Although In-111 and Tc-99m labelled leukocyte scintigraphy have been developed in the 1970s, this method has been still a golden one. As the isolation and labelling process of leukocytes is time consuming and involved some risk factors, the researches have been investigating ways to develop specific agents which will trap in leukocyte in vivo. Tc-99m and I-123 labelled antigranulocyte antibodies, peptides, cytokines, all of which will target and bind leukocyte receptors have been used to visualise infections. Additionally antibiotics and antimicrobial peptides have been labelled with radionuclides in vivo, in order to carry out specific visualisation techniques.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

florodeoksiglikoz yanında Ga-68, Cu-64, C-11, I-124 gibi PET radyonüklidleri ile işaretli moleküllerle enfeksiyon ve enflamasyon araştırmaları sürmektedir.

Bu bölümde enfeksiyon ve enflamasyonda kullanılan ve geleceği işaret edecek olan araştırma aşamasındaki tek foton emisyonu/bilgisayarlı radyofarmasötiklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon, enflamasyon, radyofarmasötikler

Most recently surveys have been carried out to investigate infection and inflammation with molecules labelled with F-18 fluorodeoxyglucose, Ga-68, Cu-64, Zr-89 as well as other PET radionuclides. Here we aimed to carry out a survey on SPECT radiopharmaceuticals and to reflect a view for future studies.

Keywords: Infection, inflammation, radiopharmaceuticals

Giriş

Enfeksiyon ve enflamasyonun varlığı ve yerinin belirlenmesi, doğru tedavinin başlanması ve devam ettirilmesi için birincil öneme sahiptir (1,2,3,4,5,6). Bu açıdan nükleer tıp görüntüleme yöntemleri enfeksiyon ve enflamasyonu göstermede önemli bir role sahiptir (7,8). Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme tekniklerinin çoğu klinik koşullarda anatomik değişiklikler oluşmadan hastalığın tespit edilmesine olanak sağlar. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri non-invaziv özellikte olup tüm vücut görüntüleme olanağı sayesinde enfeksiyöz odakların lokalizasyonunu ve dağılımını tespit etmektedir. Enflamatuvar yanıtın farklı aşamalarını gösteren çok çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda enfeksiyon odağının tespit edilmesinde potansiyel diagnostik maddeler olarak bir çok radyofarmasötik üzerinde çalışılmıştır. Bununla birlikte, bu konuda araştırılan bir çok görüntüleme ajanından klinik uygulamada sadece bir kaçı kendine yer bulabilmiştir (9,10,11). Enfeksiyon ve enflamasyon görüntülemede kullanılan çok sayıda ajan temelde spesifik veya nonspecific ajanlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Tc-99m, In-111, I-123 gibi tek foton emisyonu/bilgisayarlı tomografi (SPECT) radyonüklidleri ile ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme alanındaki gelişmelerle F-18, Ga-68, I-124, Cu-64 gibi PET radyonüklidleri ile peptidler, antibiyotikler, antigranülosit antikorlar, sitokinler işaretlenmiş, enfeksiyon/enflamasyon ayırımında uygunlukları klinik öncesi ve klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Ga-67 sitrat ve radyonüklid işaretli poliklonal insan immünooglobulin gibi spesifik olmayan radyonüklid bağlı bileşikler artmış permeabiliteye bağlı olarak enflamatuvar odaklarda toplanır. Spesifik olmayan bileşikler bir çok patolojik durumda olduğu gibi enfeksiyon odağında da

tutulurlar. Enfeksiyon ve enflamasyon odağında biriken bu bileşikler, aktive olmuş endotelyuma bağlanmak, lökosit akımı olması, mikroorganizmalar ya da glikoz tarafından tutulması gibi çeşitli yollar kullanırlar (5,7,12).

Enfeksiyon ve enflamasyon görüntüleme nükleer tıpta başlıca araştırma alanı olmasına rağmen bu güne kadar enfeksiyon ve enflamasyon ayırımını net olarak ortaya koyacak bir radyofarmasötik geliştirilememiştir.

Enfeksiyon ve Enflamasyon Alanında Kullanılan Radyofarmasötikler

Galyum-67 Sitrat

1970'lerin başlarından 1980'lerin ortalarına kadar Ga-67 sitrat kas-iskelet sistemi enfeksiyon ve enflamasyonlarını görüntülemede tercih edilen başlıca radyofarmasötik olmuştur (13,14).

Ga-67 elektron yakalama ile bozunur ve 93 keV (%40), 184 keV (%20), 300 keV (%17), 393 keV (%5) olmak üzere gama enerjileri vardır. Yarı ömrü 78 saattir. Zenginleştirilmiş Zn-68'den siklotronda üretilen Ga-67 Ga-67 sitrat olarak sentezlenir.

Ga-67 Sitrat Biyodağılımı ve Tutulum Mekanizması

Enjeksiyondan sonra Ga-67 sitrat dozunun %10-25 kadarı 24 saat içinde böbreklerden atılır. Yirmi dört saat sonra başlıca atılma yolu barsaktır. Enjekte edilen dozun geri kalan kısmı vücutta en yüksek oranda karaciğerde, kemik iliği, dalak, tükrük bezi, nazofarinks, gözyaşı bezleri, özellikle emzirenlerde ve hamilelerde meme, ilk 24 saatte böbrek ve safrada ve sonrasında 72 saate kadar görülen azalan aktivite ile birlikte 24 saate kadar hafif diffüz akciğer tutulumu izlenir. Doku dağılımı çocuklarda yetişkinlerden farklıdır, büyüme plakları, dalak ve timusta tutulum görülür (15,16). Enflamasyonda galyumun tutulumu birkaç faktörden etkilenir. Ga-67

iyonik formda ya da transferin reseptörleri CD71'e bağlı formda enfeksiyon bölgesindeki vasküler epitelden sızarak abse sıvısı ve nötrofillerde çok miktarda bulunan laktoferrine yüksek affinite ile bağlanır. Ga-67, tıpkı analoğu olduğu demir gibi sideroforlara yoğun bağlanma gösterir. Ga-67 enfekte dokularda düşük demir seviyeli ortamlarda mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforlar tarafından tıpkı demirmiş gibi alınır ve hücre içine taşınır (13,16,17,18). Biyolojik yarı ömrü transferin, haptoglobulin, albumin ve globulin gibi serum proteinlerine bağlandığından 2-3 haftayı bulur. Ayrıca Ga-67 laktoferrin aracılığı ile lenfositler ve makrofajlarla dokuya tutunur (19).

Sınırlamalarına rağmen geçmişte SPECT uygulamalarında başarılı bir şekilde kullanılan Ga-67 sitratın yerine aynı kimyasal özellikleri olan PET ajanı Ga-68 sitrat ile çalışmalar sürmektedir. Ga-68 sitrat PET görüntüleme daha kısa sürede ve daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler sunarak enfeksiyon görüntülemeye ümit vaat etmektedir (19,14).

Ga-67 ile görüntülemeye enjeksiyondan sonra 48 saat beklemek gerekirken, Ga-68 ile enjeksiyondan sonra 30-60 dakika içinde görüntülemek mümkündür (20,21).

İşaretli Lökositler

Vücuttaki lökositler gibi radyonüklid işaretli lökositlerin de enfeksiyon odağında toplanmasıyla gerçekleştirilen enfeksiyon görüntüleme nükleer tıp tarihinde önemli bir adımdır. İlk kez 1970'lerde Thakur ve ark. tarafından otolog lökositler In-111 ile işaretlenmiş ve insanda enfeksiyon enflamasyon tanısında kullanılmıştır (22). Bugün hala işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyon enflamasyon tanısında altın standart kabul edilen radyonüklid görüntüleme yöntemidir. Yöntemde genellikle In-111 ve Tc-99m izotopları ile işaretli In-111 8-hidroksikolin (oksin) ve Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim (HMPAO) gibi lipofilik bileşikler ile in vitro olarak lökositler işaretlenmektedir. İşaretlenen hücrelerin çoğu nötrofillerdir ve bakteriyel enfeksiyon gibi nötrofil ağırlıklı enflamasyonların tanısında daha yararlıdır. Lenfositler radyasyona karşı daha duyarlıdır ve işaretlemeden sonra bozulabilir. Bu yüzden hücresel yanıtın ağırlıklı olarak nötrofillerden gelmediği tuberküloz gibi hastalık durumlarında yararı daha azdır.

Akut kas-iskelet enfeksiyonları için özellikle çocuklarda düşük radyasyon dozundan dolayı Tc-99m-HMPAO işaretli lökosit kullanımı daha uygundur. In-111 işaretli lökosit ise özellikle genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları için tercih edilir. Yağda çözünen molekül hücre zarından geçer ve sitoplazmik bileşenlere bağlanarak hücrede kalır.

Kullanılan lipofilik ajanlar diğer hücre tiplerini de bağlayacağı için tam kandan lökositler ayrılmalıdır. Lökosit işaretleme işlemi yaklaşık 3 saat zaman alır, hastadan 40-60 mL kan alınması gerekir ve görüntülemenin tamamlanması için Tc-99m ile 24 saati, In-111 ile 72 saati bulmaktadır (4).

Radyo-İşaretli Lökositlerin Biyodağılımı ve Tutulum Mekanizması

In-111 oksin bağlı lökositlerin normal dağılımı karaciğer, dalak ve kemik iliğidir. Enjeksiyondan sonra işaretli bileşiklerin yaklaşık %60'ı karaciğer dalak, kemik iliği ve diğer dokular tarafından alınır. Karaciğer ve dalaktan temizlenmesi çok yavaştır ve idrar ve feçes ile atılması çok düşüktür. Akciğerlerde uzamış tutulum akciğer patolojisi yoksa hücrelerin hasar gördüğünü gösterir. In-111, 67 saatlik yarı ömür ile birçok durumda gerekli olan geç görüntülemeye olanak sağlar. Dezavantajı çok uygun olmayan foton enerjisi [173 keV (%89), 247 keV (%94)] nedeniyle görüntülerin düşük rezolüsyonlu olması ve enjeksiyondan sonra görüntüleme için 18-30 saat beklenmesidir (23).

Tutulum kemotaksise, işaretli hücre sayısına, hücre tipine ve belirli özellikteki inflamatuvar yanıtla bağlıdır. In-111 oksin yağda çözünen nötral yapıdadır, hücre zarını kolaylıkla geçer ve hücre içinde laktoferrin gibi stoplazmik bileşenlere sıkıca bağlanır ve 8-hidroksikolinin hücreden ayrılır. Tc-99m işaretli lökosit biyodağılımı In-111 bağlı lökosit biyodağılımından değişkenlik gösterir. Normal dağılımında retikuloendotelial sisteme ilaveten üriner sistemde, enjeksiyondan dört saat sonra kalın barsakta ve safra kesesinde tutulum görülür. Bu durum işaretli lökosit birikimine değil düşük stabiliteli Tc-99m-HMPAO molekülünün kısa sürede bozulmasına bağlıdır ve geç görüntüleme gerektiğinde bu özellik dezavantajdır. Tc-99m işaretli lökosit görüntülemenin avantajı optimal foton enerjisi olması ve anormalitenin birkaç saat içinde tespit edilebilmesidir (24).

Tc-99m-HMPAO'nun hücre içinde kalmasıyla ilgili iki görüş ortaya konmuştur; lipofilik Tc-99m-HMPAO hücre içine girer, glutatyon gibi bir indirgeyici ajanla hidrofilik yapıya dönüşerek hücre içinde kalır. Diğer bir görüş Tc-99m-HMPAO'nun diffüze olmayan proteinlere ve hücre organellerine bağlanarak hücre içinde tutulmasıdır. Tüm lökositler işaretlendiğinde aktivitenin %80-90'ı granülositlere bağlanır. İzole granülositler yerine tüm lökositler işaretlendiğinde lenfositlere ve eritrositlere bağlanmadan dolayı özellikle erken görüntülerde kan havuzu aktivitesi daha çok görülür (25).

İyi bir işaretleme verimi için işaretlenecek lökosit sayısının (en az 2×10^8 lökosit) yeterli olması dolayısı ile hastadan alınan kan miktarı önemlidir. Yetişkinlerden 80 mL, çocuklardan ise minimum 10-15 mL venöz kan alınır. 18-20 gauge iğne kullanılır, işaretli lökositler 1-2 saat içinde hastaya geri enjekte edilmelidir, 3 saat sonra önemli oranda hücre canlılığında azalma olur. Lökositleri hazırlama sıcaklığı 22 dereceyi geçmemelidir (26). İn vitro metodun zahmetli ve zaman alıcı uzun bir prosedür olması, özel koşullarda çalışılması, kanla uğraşmayı gerektirmesi gibi sınırlayıcı nedenler araştırmacıları in vivo olarak lökositlere bağlanabilecek yeni yöntem arayışlarına itmiştir. Peptidler, antigranülosit antikorlar/antikor fragmanları kullanılarak in vivo lökosit işaretleme amacıyla önemli oranda çaba sarfedilmiştir (18,27).

Radyo-ışaretli Antibiyotikler

Antibiyotiklerin spesifik mekanizmalar kullanarak enfeksiyon odağında bulunan bakteriler ile birleşip metabolize olmaları konusu enfeksiyon görüntüleme çalışmalarında geniş yer almıştır. Bugüne kadar enfeksiyon görüntüleme için radyonüklidle işaretli bir çok antibiyotik çalışmaları vardır. İşaretli antibiyotiklerde in vitro lökosit işaretleme prosedüründe bulunan dezavantajların hiçbir yoktur (18). Antibiyotik işaretleme çalışmaları içinde en çok çalışılanı, Tc-99m işaretli siprofloksasin (infekton) Vinjamuri ve ark. tarafından işaretlenmiş ve ilk kez klinik olarak işaretli lökositlerle karşılaştırılmıştır (28). Florokinolin antibiyotiklerin canlı olmayan bakteriye bağlanmadığı ve mikrobiyal olmayan enflamasyonda tutulmadığı ve bu yüzden enfeksiyon ile enflamasyonun ayrılmasında kullanılabilceği belirtilmiştir (18,28,29,30).

Radyo-ışaretli Antibiyotik Örnekleri ve Etki Mekanizmaları

Siprofloksasin sentetik bir florokinolon türevi olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, etki mekanizması bakterilerin DNA giraz (topoizomeraz II) enzimine bağlanıp inhibe etmesi yoluyla (31). Florokinolon türevi siprofloksasin moleküldeki flor içeriğinden dolayı PET radyonüklidi F-18 ile de işaretlenerek PET görüntüleme çalışmalarında da kullanılmıştır (32). Siprofloksasinin güçlü bir DNA giraz inhibitörü olması, molekül yapısında bulunan aminoasitin C-5 pozisyonundan kaynaklanır. Karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır (33,34). Diğer kinolon grubu antibiyotikler sparfloksasin, enrofloksasin, levofloksasin, norfloksasin ve ofloksazin moksifloksasin, nitrofurantoin, sefoperazon, alafosfalin, pefloksasin,

rifampisin, seftizoksım, seftriakzon, sitafloksasin, izoniazid, lomefloksasin, sefuroksim, kanamisin ile de radyonüklid işaretleme çalışmaları yapılmış ve enfeksiyon görüntüleme için kullanılmıştır (33,34).

Gemifloksasin enfeksiyon yerinde bakterilerde tutulur bakteri gelişiminde önemli olan DNA giraz ve topoizomeraz IV yavaşlatılarak bakteri gelişimini yavaşlatır (35,36).

Tc-99m amoksisilin, penisilin türevi bir antibiyotik, *Streptococcus pnömanide* çalışılmıştır (37). Seftizoksım sefalosporin grubu antibiyotiktir, beta laktamaz aktivitesi ile bakteri membranına bağlanarak glikan peptidin oluşumunu yavaşlatır, hücresel duvar oluşumu yavaşlar hücreyi ölüme götürür. Kimyasal yapısındaki elektron verici grupların bulunmasından dolayı kolaylıkla bağlanabilir. Enflamasyonda aktivite zamanla azalırken enfeksiyonda artar (38). Anti-fungal ajanlar Tc-99m-fluconazolent (39), Tc-99m izoniazid enfeksiyonda kullanılan ajanlardır (40,41).

Tc-99m-ethambutol tuberküloz tedavisinde kullanılan güçlü bir antibiyotiktir. Antitüberkülen ajan ethambutol tüberkül basilinin hücre duvarına mikolik asit transferini inhibe eder, bu da mikobakteride spermidin sentezini yavaşlatır. Hücre duvarını geçerek hücreye öldürücü etki yapar (42,43,44).

Radyo-ışaretli Antikorlar

İnsan poliklonal immünglobulin G'nin (İPiG) ilk çalışmalarda lökositten salınan Fc-γ reseptörleriyle etkileşim yoluyla enfeksiyonda tutulduğu belirtilmiştir. Daha sonraki araştırmalarda ise işaretli İPiG'in vasküler permeabilite artışına bağlı olarak enfeksiyon odağında non-spesifik mekanizma ile biriktiği gösterilmiştir. İn-111 ve Tc-99m ile işaretlenmiştir ve her iki ajanla işaretli molekül yavaş kan klirensi göstermiş ve karaciğer, dalak ve böbreklerde fizyolojik tutulum izlenmiştir. İn-111 İPiG ve Tc-99m İPiG kapsamlı olarak birçok klinik çalışmada test edilmiştir. Kas-iskelet enfeksiyon ve enflamasyonunda, pulmoner enfeksiyonda, abdominal enfeksiyonlarda iyi sonuçlar vermiştir. Uzun süreli sirküle eden aktiviteye bağlı olarak endokardit ve vasküler lezyonlarda düşük sensivite göstermiştir (45).

Radyo-ışaretli Antikor Örnekleri ve Etki Mekanizmaları

Murine anti-CD4 monoklonal antikorları (mAbs) romatoid artrit enflamasyonunda çokça bulunan yardımcı T hücrelerinde ve makrofajlarda açığa çıkar. Tc-99m ile işaretli mAbs romatoid artrit görüntülemesi

için kullanılmıştır. Hastadan izole edilen lenfositler in vitro olarak monoklonal antikor ile işaretlenmiş ve hastaya enjekte edilerek enjeksiyondan 1,5 saat sonra alınan görüntüler, Tc-99m İPİG ile karşılaştırılmıştır. Tc-99m ile işaretli mAbs'in hasta eklemlerde daha yoğun kullanılabilceği belirtilmiştir (46).

Birçok araştırmacı immünoglobulinlerle karşılaştırmalı prelinik çalışmalar da gerçekleştirmiştir. Tsopelas ve ark. Tc-99m işaretli İPİG, rat immünoglobulin (RİG) ve infliksimab ile ratlarda enfeksiyon çalışmış ve 1. ve 4. saat görüntülerinde enfeksiyon yerinde en yüksek tutulumun Tc-99m RİG ile olduğunu rapor etmiştir (47).

Granülosit yüzey antijenine bağlandığı kabul edilen Mab fragmanları Fab' ve Fab'2, Tc-99m ile işaretlenerek özellikle eklem protez enfeksiyonlarında kullanılmıştır.

Tc-99m ile işaretli antigranülosit monoklonal antikor fragmanı Fab'2 akut osteomyelitte ve eklem protez enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Eklem protez enfeksiyonlarında sensitivite %81, spesifisite %86 oranında bildirilmiştir (48,49,50).

İşaretli antigranülosit antikorların enfeksiyonda tutulum mekanizması artmış permeabiliteye bağlı olarak odakta toplanması ve ardından granülositlere bağlanmasıyla açıklanır.

Besilesomab: (BW250/183), Tc-besilesomab Nonspesifik Cross Reacting Antijen 95 tarafından (NCA95) tanınır, sitoplazmada granülositin ve granülosit prekürsör hücrelerin membranında bulunur (51).

Fanolesomab, bir fare M sınıfı anti granülosit antikorunu olup Tc-99m ile işaretlenmiştir. Enfeksiyonda birikimi iki mekanizmayla olur, kanda dolaşan nötrofillere bağlanır, bunlar enfeksiyon bölgesine göç eder, nötrofillerin içerdiği CD15 reseptörlerine bağlanır. Atipik apandisit yüksek sensitivite ve spesifisite rapor edilmiştir. 2004 yılında Amerika'da apandisit hastalarında kullanımına izin verilmiş, çok sayıda advers reaksiyondan dolayı 2005 yılında piyasadan çekilmiştir (52).

Tc-99m ile işaretli sulesomab fare monoklonal antikor fragmanı granülositlerdeki anti-NCA-90 Fab' fragmanına bağlanır. Sulesomab enflamasyon görüntüleme kullanılmaktadır. Granülosit yüzeyindeki CD66 C olarak da bilinen NCA-90 granülosit yüzey antijenlerine bağlanır.

Tc-99m ile işaretli anti-NCA-95 antigranülosit antikorun subakut enfektif endokarditte değerli sonuçlar verdiği bildirilmiştir (53).

Enfeksiyon görüntüleme için kullanılan diğer bir Tc-99m ile işaretli monoklonal antikor olan anti-CD15 immünoglobulin M granülosit CD15 antijenine bağlanır. Enjeksiyondan bir saat sonra görüntüleme alınabilir.

Apandisit, iskemik barsak, ameliyat sonrası enfeksiyon ve hastane enfeksiyonlarında kullanılmıştır (54). Nötrofillerin yüzey antijenine bağlanan Tc-99m işaretli monoklonal antikorun apandisit şüphesi olan hastalarda yüksek sensitivite ve spesifisite ile kullanılabilceği gösterilmiştir (55). Radyo-ışaretli antigranülosit antikorların in vivo davranışları radyo-ışaretli lökosit davranışı gibi değildir. Kandan temizlenmesi daha yavaştır. Azalması çok yavaş olan yüksek zemin aktivite vardır. Bu yüzden iyi bir hedef/zemin aktivite oranı için enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki zamanın uzun tutulması gerekmektedir. Tam antikor molekülü yerine antikor fragmanları kullanılması daha avantajlıdır. Tc-99m işaretli Fab' kandan daha hızlı temizlenir ve daha az immünojenik özellik gösterir.

Radyo-ışareli Peptidler

Antigranülosit antikorlar gibi peptidler de yüksek affinite ile granülosit reseptörlerine bağlandığından in vivo olarak granülositler hedeflenir. Granülosit ve monosit yüzey reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırlar. Enfeksiyonda çok çeşitli peptidler beyaz kan hücrelerinde bulunan reseptörler için test edilmiştir.

Radyo-ışaretili Peptid Çalışmaları ve Etki Mekanizmaları

İlk olarak 1981 yılında Zoghbi ve ark. tarafından kemotaktik peptid f-Met-Leu-Phe (fMLP) tripeptid bakteri tarafından üretilen kemotaktik faktöre uygun olarak formüle edilmiş ve Tc-99m ve In-111 ile işaretlenmiştir. Hayvan çalışmalarında Tc-99m f-Met-Leu-Phe'nin In-111 lökositte göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiş ve işaretli moleküllerin selektif olarak nötrofillere bağlandığını belirtilmiştir (56). Daha sonraki çalışmalarda geliştirilen antagonistler enfeksiyon odağında reseptör afinitesinin azalmasına bağlı olarak daha az tutulum göstermiştir. Enfeksiyon ve enflamasyonda hızlı görüntüleme avantajına rağmen istenmeyen yan etkileri nedeniyle daha ileri çalışmalara sekte vurulmuştur.

Üzerinde en çok çalışılan diğer bir antimikrobiyel peptid fragmanı ubikuitin, katyonik molekül yapısıyla, anyonik mikrobiyel hücre zarına tutunur. Antimikrobiyal peptid ubikuitin (29-41) Tc-99m ile işaretlenerek [Tc-99m ubikuitin (29-41)] *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* enfeksiyonlu ve enflamasyonlu tavşanlarda çalışılmıştır. *Escherichia coli*'de daha düşük tutulum gösterdiği tespit edilmiş ve bu peptidin *Escherichia coli* mikrobiyal membranına afinitesinin daha düşük olmasıyla açıklanmıştır. Enfeksiyon enflamasyon ayırımında kullanılabilceği rapor edilmiştir (57,58,59,60).

Tc-99m işaretli insan nötrofil peptid-1'in bakteriye tutunmasıyla enfeksiyon bölgesinde toplandığı farelerde

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Antibakteriyel ve antifungal özellikli fosfonodipeptid Alafosfalin Tc-99m ile işaretlenerek abdominal enfeksiyonlarda faydalı olabileceği ratlarda gösterilmiştir (61). Peptidlerin antikollara göre avantajları vardır: Daha küçük moleküller olduğundan ekstravasküler boşluğa difüzyonu daha iyidir, kandan temizlenmesi daha hızlıdır, buna bağlı olarak daha düşük zemin aktivite görülür. Uygun peptid molekülü için doku hücrelerinde bulunan reseptör sistemlerinin iyi bilinmesi gerekir. Diğer bir avantajı da peptid analoglarının çeşitli boyutta, yükte ve özellikte optimal görüntüleme özelliklerinin seçilerek sentezlenebilmesidir (62).

Radyoışaretli Sitokinler

Radyonüklid işaretli sitokinler küçük moleküllü protein radyofarmasötikleridir (<20 kDa). Hücre popülasyonu üzerinde özel hücre yüzeyi reseptörleri sitokinler ile etkileşime girerler. Düşük düzeyde bulunurlar fakat enflamasyon ya da enfeksiyon gibi patolojik durumlarda artarlar (63).

Radyoışaretli Sitokin Çalışmaları ve Etki Mekanizmaları

İnterlukin-1 (IL-1) granulosit lenfosit monosit reseptörlerine yüksek oranda bağlanır. Farede yapılan çalışmada *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunda IL-1'in spesifik olarak bağlandığı gösterilmiştir (64).

IL-2, lenfosit infiltrasyonu ile karakterize olan kronik enflamasyonda I-123 ile işaretlenmiştir. IL-2'nin T lenfositleri tarafından aktive edilen IL-2 reseptörlerine spesifik olarak bağlandığı belirtilmiştir. Daha sonra Tc-99m ile bağlanarak yüksek spesifik aktiviteli Tc-99m IL-2 geliştirilmiştir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda, insulin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroidi, Graves hastalığı, kron hastalığı, çölyak ve diğer otoimmün hastalıklarda I-123 ya da Tc-99m işaretli IL-2'nin lenfosit infiltrasyonu olan yerlerde lokalize olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklarda, mononükleer hücre infiltrasyonunun radyoışaretli IL-2 görüntüleme ile gösterilebileceği bildirilmiştir (65).

IL-8 küçük protein molekülüdür (8.5 kDa), kemotaktik sitokindir ve nötrofillerdeki CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanır. I-123 ve Tc-99m ile işaretlenmiştir. Osteomyelitte, barsak enfeksiyonunda in vivo ve in vitro yöntemle çalışılmıştır (66). Tc-99m IL-8 vertebral enfeksiyonda çalışılmış, enjeksiyondan 4 saat sonra enfeksiyon yerinde biriktiği görülmüştür (67).

Diğer Nötrofil Bağlayıcı Mediatörler

Nötrofil bağlayıcı peptid NAP-2 nötrofillerdeki CXCR2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanır. Diğer nötrofil bağlayıcı mediatör, ENA-78, GCP-2, IP-10, GRO proteinleri

(GROalfa, GRObeta, GROgamma) ve MCP proteinleri (MCP 1, 2, 3, 4) Tc-99m ile işaretlenerek IL-8 ile karşılaştırılmış, Tc-99m IL-8 in CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine daha yüksek spesifite ile bağlandığını gösterilmiştir (67).

Sonuç

Eğer radyofarmasötüğün belli bir hücre tipine in vivo bağlanması hedefleniyorsa in vivo bağlama düzeyi, hedef hücrede in vitro bağlanma deneyleri ile gösterilebilmelidir. Kandan veya hücre hattından izole edilen orijinal hücrelerden reseptörler ayrılarak ajanın hedef hücreye affinitesi ve spesifitesi reseptör bağlanma deneyleri ile kesinleştirilmelidir. Daha sonra yeni ajan enfeksiyon oluşturulmuş hayvan modellerinde test edilmelidir. Hedef/hedef olmayan oranları, kandan temizlenmesi ve başlıca atılım yolu belirlenmelidir.

İdeal enfeksiyon ajanından beklenen özellikler; enfeksiyon odağında ve enfeksiyonun bulunduğu yerlerde hızlı tutulması ve uygun sürede retansiyon göstermesi, enfekte olmayan dokudan hızlı temizlenme (yüksek hedef/hedef olmayan oranı), kanda ve karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, kemik, kemik iliği, böbrek gibi organlarda ve kaslarda önemli miktarda fizyolojik tutulum göstermemesidir. Bununla birlikte enfeksiyon ve nonmikrobiyel enflamasyonu ayırmada spesifik olması, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonu ayırt etmesi, tutulumun enfeksiyon derecesi ile orantılı olması beklenirken, farmakolojik etki/immünolojik cevap olmamalıdır. Tekrarında değişken olmayan sonuçlar elde edilmeli, düşük toksisite, düşük radyasyon dozu beklenen özelliklerdir. Düşük maliyet; radyofarmasötüğün yaygın kullanılan radyonüklidlerle ve kolay hazırlanması radyofarmasötüğün etkin kullanılabilirliği açısından önemli özelliklerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavai A. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clinical Microbiology Rev* 2008;21:209-224.
2. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med* 2010; 51:1937-1949.
3. Petrucci N, Shanthly N, Thakur M. Recent trends in soft tissue infection imaging. *Semin Nucl Med* 2009;39:115-123.
4. Vangu MW. Infection imaging in nuclear medicine Nuclear medicine has a role to play in investigating patients with suspected infection. *CME* 2013;31:295-297.

5. Mahfouz T, Miceli MH, Saghafifar F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to the diagnosis and management of infections in patients with multiple myeloma: a study of 165 infectious episodes. *J Clin Oncol* 2005;23:7857-7863.
6. Rakesh Kumar, Murali R Nadig, V Balakrishnan, Chandershekar Bal, Arun Malhotra. FDG-PET imaging in infection and inflammation. *IJNM* 2006;21:104-113.
7. Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Corstens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:2935-2950.
8. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol* 2004;32:47-57.
9. Goldsmith SJ, Vallabhajosula S. Clinically proven radiopharmaceuticals for infection imaging: Mechanisms and applications. *Semin Nucl Med* 2009;39:2-10.
10. Truluck CA. Nuclear Medicine Technology: Inflammation And Infection Imaging. *J Radiol Nurs* 2007;26:77-85.
11. Laverman P, Rovers CPB, Corstens FHM, Oyen WJG. Development of Infection and Inflammation Targeting Compounds. *Current. Radiopharmaceuticals* 2008;1:42-48.
12. Welling M, Feitsma HI, Calame W, Paulwels EK. Detection of experimental infections with 99mTc-labeled monoclonal antibodies against Tnf-alpha and interleukin-8. *Nucl Med Biol* 1997;24:649-655.
13. Das SS, Hal AV, Wareham DW, Britton KE. Infection imaging with Radiopharmaceuticals in the 21st Century. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2002;45:23-37.
14. Kumar V, Boddeti DK. (68)Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:189-219.
15. http://www.med.harvard.edu/jpnm/tf03_04/jan6/writeup.html,
16. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2001;1:326-333.
17. Auler MA, Bagg S, Gordon L. The role of nuclear medicine in imaging infection. *Semin Roentgenol* 2007;117-121.
18. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of infection: what the future holds. *Braz Arch Biol Technol* 2008;51:1-5.
19. Salouti M, Fazli A. Infectious Foci Imaging with Targeting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *INTECH* 2013;9:193-229.
20. Kumar V, Boddeti DK, Evans SG, Angelides S. (68)Ga-Citrate-PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intraabdominal infection in a patient. *Curr Radiopharm* 2012;5:71-75.
21. Kumar V, Boddeti DK. (68)Ga-radiopharmaceuticals for PET Imaging of infection and inflammation. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:189-219.
22. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. Indium-111 labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 1977;18:1012-1019.
23. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. *Inflammation/ Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
24. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of inflammation and infection in the acute care setting. *Semin Nucl Med* 2013;43:102-113.
25. Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. *Inflammation/ Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
26. Palestro CJ, Brown ML, Lee A, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 111In-Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation. *J Nucl Med* 2004;2:1-6.
27. Palestro CJ. In vivo leukocyte labeling: the quest continues. *J Nucl Med* 2007;48:332-334.
28. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al. Comparison of 99mTc infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996;27:233-235.
29. Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M, et al. Usefulness of 99mTc-Ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001;42:567-574.
30. Sharma R, Tewari KN, Bhatnagar A, et al. Tc-99m ciprofloxacin scans for detection of tubercular bone infection. *Clin Nucl Med* 2007;32:367-370.
31. Sierra JM, Rodriguez-Puig D, Soriano A, Mensa J, Pira C, Vila J. Accumulation of 99mTc-ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2691-2692.
32. Stanek J, Mairinger S, Wanek T, Kuntner C, Müller M, Langer O. Automated radiosynthesis of [18F]ciprofloxacin. *Appl Radiat Isot* 2015;99:133-137.
33. Benitez A, Roca M, Martin-Comin J. Labeling of antibiotics for infection diagnosis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:147-152.
34. Singh AK, Verma J, Bhatnagar A, Ali A. Tc-99m labelled sparfloxacin: A specific infection imaging agent. *W J Nucl Med* 2003;2:103-109.
35. Erfani M, Rekabgardan M, Mortazavi P, Shafiei M. Radiocomplexation and evaluation of the 99mTc-Gemifloxacin in artificially *Escherichia coli* infected mice. *J Radioanal Nucl Chem* 2016;3:825-833.
36. Shahzada S, Qadira MAI, Rasheed R, et al. Synthesis of 99mTc-gemifloxacin freeze dried kits and their biodistribution in *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, *Arabian Journal of Chemistry*, (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535215002981>) 2015.
37. Shahzadi SK, Qadir MA, Shabnam S, Javed M. 99mTc-amoxicillin: A novel radiopharmaceutical for infection imaging. *Arabian Journal of Chemistry* 2015.
38. Benitez A, Roca M, Martin-Comin J. Labeling of antibiotics for infection diagnosis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:147-152.
39. de Assis DN, Mosqueira VC, Vilela JM, Andrade MS, Cardoso VN. Release profiles and morphological characterization by

- atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy of 99mTechnetium-fluconazole nanocapsules. *Int J Pharm* 2008;12;349:152-160.
40. Singh AK, Verma J, Bhatnagar A, Sen S. Tc-99 Isoniazid: a specific agent for diagnosis of tuberculosis. *W J Nucl Med* 2003;2:292-305.
 41. Singh N, Bhatnagar A. Clinical evaluation of 99mTc-2IT-INH in normal subjects and patients with tubercular lesions. *Afr J Pharm Pharmacol* 2009;3:110-119.
 42. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00330>
 43. Causse JE, Pasqualini R, Cypriani B, et al. Labelling of ethambutol with 99mTc; using a new reduction procedure. Pharmacokinetic study in the mouse and rat. *Int J Rad Appl Instrum A* 1990;41:493-496.
 44. Nayak DP, Baishya R, Halder KK, et al. Evaluation of (99m) Tc(I)-tricarbonyl complexes of fluoroquinolones for targeting bacterial infection. *Metallomics* 2012;4:1197-1208.
 45. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Imaging infection/inflammation in the new millennium. *Eur J Nucl Med* 2001;28:241-252.
 46. Becker W, Emmrich F, Horneff G, et al. Imaging rheumatoid arthritis specifically with technetium 99m CD4-specific (T-helper lymphocytes) antibodies. *Eur J Nucl Med* 1990;17:156-159.
 47. Tsopelas C, Penglis S, Miller D, Rischmueller M, Bartholomeusz FDL. Evaluation of 99mTc-immunoglobulins for imaging infection in the rat. *J Label Compd Radiopharm* 2006;49:915-928.
 48. Vicente AG, Almoguera M, Alonso JC, et al. Diagnosis of orthopedic infection in clinical practice using Tc-99m sulesomab (antigranulocyte monoclonal antibody fragment Fab'2). *Clin Nucl Med* 2004;29:781-785.
 49. Jiménez Heffernan A, Contreras Puertas PI, Rebollo Aguirre AC. 99mTc-labelled antigranulocyte antibody fragment Fab scintigraphy (sulesomab, leukoscan) and three-phase bone scintigraphy in the study of painful hip and knee prosthesis. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:286-293.
 50. Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y. Use of anti-granulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. *PLoS One* 2013;8: e69857.
 51. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, et al. 99mTc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with 99mTc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:899-910.
 52. Love C, Tronco GG, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with 99mTc-Fanolesomab. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:113-120.
 53. Skehan SJ, White JF, Evans JW, et al. Mechanism of accumulation of 99mTc-sulesomab in inflammation. *J Nucl Med* 2003;44:11-18.
 54. Rypins EB, Kipper SL, Weiland F, et al. 99mTc Anti-CD 15 monoclonal antibody (LeuTech) imaging improves diagnostic accuracy and clinical management in patients with equivocal presentation of appendicitis. *Ann Surg* 2002;235:232-239.
 55. Babich JW, Graham W, Barrow SA, et al. Technetium-99m-labeled chemotactic peptides: comparison with indium-111-labeled white blood cells for localizing acute bacterial infection in the rabbit. *J Nucl Med* 1993;34:2176-2181.
 56. Akhtar MS, Iqbal J, Khan MA, et al. 99mTc-labeled antimicrobial peptide ubiquicidin (29-41) accumulates less in *Escherichia coli* infection than in *Staphylococcus aureus* infection. *J Nucl Med* 2004;45:849-856.
 57. Beiki D, Yousefi G, Fallahi B, et al. (99m)tc-Ubiquicidin [29-41], a Promising Radiopharmaceutical to Differentiate Orthopedic Implant Infections from Sterile Inflammation. *Iran J Pharm Res* 2013;12:347-353.
 58. Saeed S, Zafar J, Khan B, et al. Utility of 99mTc-labelled antimicrobial peptide ubiquicidin (29-41) in the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:737-743.
 59. Welling MM, Nibbering PH, Paulusma-Annema A, Hiemstra PS, Pauwels EK, Calame W. Imaging of bacterial infections with 99mTc-labeled human neutrophil peptide-1. *J Nucl Med* 1999;40:2073-2080.
 60. Tsopelas C, Penglis S, Ruszkiewicz A, Bartholomeusz FD. 99mTc-alfosofalin: an antibiotic peptide infection imaging agent. *Nucl Med Biol* 2003;30:169-175.
 61. Corstens FH, van der Meer JW. Chemotactic peptides: new locomotion for imaging of infection? *J Nucl Med* 1991;32:491-494.
 62. Signore A, Glaudemans AW. The molecular imaging approach to image infections and inflammation by nuclear medicine techniques. *Ann Nucl Med* 2011;25:681-700.
 63. van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Specific targeting of infectious foci with radioiodinated human recombinant interleukin-1 in an experimental model. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1249-1255.
 64. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care* 2015;38:652-658.
 65. Rennen HJ, Bleeker-Rovers PC, van Eerd JE, et al. 99mTc-labeled interleukin-8 for scintigraphic detection of pulmonary infections. *Chest* 2004;126:1954-1961.
 66. Bleeker-Rovers CP, Rennen HJ, Boerman OC, et al. 99mTc-labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. *J Nucl Med* 2007;48:337-343.
 67. Rennen HJ, Frielink C, Brandt E, et al. Relationship between neutrophil-binding affinity and suitability for infection imaging: comparison of 99mTc-labeled NAP-2 (CXCL-7) and 3 C-terminally truncated isoforms. *J Nucl Med* 2004;45:1217-1223.



Molecular Imaging of Infection with Positron Emission Tomography: Beyond Fluorodeoxyglucose

Enfeksiyonun Pozitron Emisyon Tomografi ile Moleküler Görüntülemesi: Florodeoksiglikoz Dışındaki Ajanlar

Christopher J. Palestro

Hofstra Northwell Faculty of Medicine, Department of Radiology Hempstead, New York, USA

Abstract

Positron emission tomography (PET) with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) is an invaluable tool in the diagnostic workup of inflammatory and infectious diseases. FDG, however, is nonspecific, and is concentrated by malignant and benign neoplasm, as well as a variety of noninfectious inflammatory conditions. PET studies have important advantages over studies performed with single photon emitting radiopharmaceuticals and considerable effort has been devoted to the development of PET radiopharmaceuticals that are specific, or at least more specific than FDG, for infection. An early attempt at creating a more specific PET radiopharmaceutical was the development of a procedure for labeling autologous leukocytes with FDG. Although investigations have demonstrated improved specificity of FDG labeled leukocytes compared to FDG alone, with results comparable to those obtained with In-111 labeled leukocytes, there are issues with this test. Variability of labeling efficiency and stability of the FDG label, the short (110 minute) half-life of F-18, and the in vitro labeling procedure itself are obstacles to the widespread adoption of this procedure. The use of Cu-64 as the radiolabel improves labeling efficiency and label stability, in vitro, but no clinical investigations have been conducted. The Cu-64 neutrophil specific peptide, has shown promise in preclinical studies, but there have not been any clinical investigations of this agent. The radioiodinated thymidine analogue fialuridine (FIAU) has been investigated as an infection specific imaging radiopharmaceutical. Preclinical investigations were very promising, and an early pilot study using I-124 FIAU PET/

Öz

F-18 florodeoksiglikoz (FDG) işaretli pozitron emisyon tomografi (PET) enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tanısında çok değerli bir yöntemdir. FDG, malign ve benign neoplazilerde olduğu kadar pek çok nonenfeksiyöz enflamatuvar durumda da tutulum gösterebildiğinden nonspesifik bir ajandır. PET ile yapılan çalışmaların tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklerle yapılanlara oranla pek çok avantajı vardır. Enfeksiyon görüntülemeye spesifik ya da en azından FDG'den daha spesifik PET radyofarmasötikleri geliştirmek için yoğun çabalar sarf edilmiştir. Bunlardan ilki FDG ile otolog lökositleri işaretlemeyle dayalı prosedürdür. Araştırmalar FDG ile işaretli lökositlerin tek başına FDG'ye oranla spesifitelerinin daha yüksek ve sonuçlarının In-111 işaretli lökositlerle benzer olduğunu gösterse de bu testle ilgili sıkıntılar bulunmaktadır. İşaretleme etkinliğindeki ve FDG stabilitesindeki değişkenlikler, F-18'in kısa yarılanma ömrü (110 dakika) ve in vitro işaretleme prosedürünün kendisi bu prosedürün limitasyonlarıdır. İşaretleyici olarak Cu-64 kullanılması işaretleme etkinliğini ve stabilitesini iyileştirse de bununla ilgili yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Cu-64 nötrofil spesifik peptid ile klinik öncesi çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmış olsa da bu ajanla yapılmış klinik çalışmalar yoktur. Radioiyodize timidin analogu olan fialuridin (FIAU) ile ilgili spesifik bir enfeksiyon görüntüleme ajanı olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır; prelinik veriler ve I-124 FIAU PET/bilgisayarlı tomografi ile yapılan pilot çalışmanın sonuçları oldukça umut verici olmuştur. Ancak devamında protez enfeksiyonları ve diyabetik ayak osteomyeliti ile ilgili çalışmalarının sonuçları hayal kırıklığı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Christopher J. Palestro MD, Hofstra Northwell Faculty of Medicine, Department of Radiology, New York, USA

Phone: 718 470-7081 E-mail: palestro@northwell.edu

© Copyright 2016 by Nuclear Medicine Association / Nuclear Medicine Seminars published by Galenos Yayınevi.

CT yielded very encouraging results. Results of subsequent investigations for diagnosing prosthetic joint infection and diabetic pedal osteomyelitis were disappointing and the future of this agent is uncertain. The role of Ga-68 for imaging infection also is under investigation. Ga-68 citrate overcomes many of the disadvantages of Ga-67, but still suffers from a lack of specificity, and investigators have begun to focus their attention on complexing Ga-68 with siderophores and peptides in attempts to develop a more specific imaging agent. Preliminary results with these agents are very encouraging, but clinical trials are needed before their value can truly be ascertained.

Keywords: Fluorodeoxyglucose, fialuridine, Ga-68, leukocytes, peptides, positron emission tomography

yaratmıştır, bu nedenle bu ajanın geleceği belirsizdir. Ga-68'in enfeksiyon görüntüleme rolü de araştırılan bir diğer konudur. Ga-68 sitrat, Ga-67'nin pek çok dezavantajının üstesinden gelse de spesifitesi oldukça düşüktür. Bu nedenle araştırmacılar Ga-68'i sideroforlar ve peptidler ile birleştirerek bu ajanı daha spesifik hale getirmeye çalışmaktadırlar. Bu ajanlarla yapılmış klinik öncesi çalışmaların sonuçları umut verici olmakla birlikte enfeksiyon görüntüleme rolünü ispatlayacak klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Florodeoksiglikoz, fialuridin, Ga-68, lökositler, peptidler, pozitron emisyon tomografi

Introduction

Positron emission tomography (PET) with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) has become an invaluable tool in the diagnostic workup of patients with a variety of inflammatory and infectious diseases. In spite of its usefulness, however, FDG is a nonspecific radiopharmaceutical that is concentrated by noninfectious conditions, including malignant and benign neoplasms, and a variety of noninfectious inflammatory conditions.

PET studies have important advantages over studies performed with single photon emitting radiopharmaceuticals. PET resolution is superior, which facilitates precise localization of abnormalities. Semi quantitative analysis, which is readily available with PET, but less feasible with conventional gamma camera imaging, potentially could be used to differentiating infectious from non-infectious conditions and for monitoring response to treatment. It is not surprising, therefore, that a considerable amount of effort has been devoted to the investigation and development of PET radiopharmaceuticals that are specific, or at least more specific than FDG, for infection.

Fluorodeoxyglucose Labeled Leukocytes

Perhaps the earliest attempt at creating a PET radiopharmaceutical more specific than FDG was the development of an in-vitro method for labeling autologous leukocytes. Nearly 25 years ago, Osman and Danpure demonstrated the feasibility of in vitro labeling of human leukocytes with FDG (1). They observed that

FDG uptake was dependent on the concentration of glucose in the labeling medium. Labeling efficiency decreased from 80%, when the glucose concentration was 15 ug/mL to 2% when the glucose concentration was 1 mg/mL. Cellular glucose retention depended on the extracellular concentration of glucose. In the absence of extracellular glucose, 91% of the FDG remained in the leukocytes at one hour. When the extracellular glucose concentration was 1 mg/mL, however, only 73% of the FDG remained in the cells at one hour.

Forstrom et al. reported their results for in vitro FDG labeling of human leukocytes (2). The labeling efficiency, approximately 80%, was similar to what Osman and Danpure had reported (1). Eighty percent of the activity was in the granulocyte fraction, 14% in the mixed lymphocyte-plasma fraction and 6% was in plasma. FDG labeled leukocytes were stable in platelet-poor plasma for up to four hours. The trypan blue dye test indicated excellent cell viability after labeling. Forstrom et al. subsequently reported the results of biodistribution and dosimetry studies performed on four normal volunteers (3). The FDG-labeled leukocytes, as expected, were distributed primarily in the reticuloendothelial system. Cerebral and urinary tract activity also were present, however, presumably due to elution of FDG from the leukocytes. Whole body and major organ dosimetry estimates for FDG labeled leukocytes, with administered activity between 222- 252 MBq (6-6.8 mCi) were comparable to the reported results for In-111 labeled leukocytes.

Pellegrino et al. compared the uptakes of FDG labeled leukocytes and FDG in a rodent model of acute inflammation, with sterile turpentine, and bacterial infection, with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (4). They found markedly higher uptake of both radiopharmaceuticals in infected muscle compared to uninfected muscle. The average FDG labeled leukocyte infected to uninfected muscle ratios were approximately twice as high as the FDG ratios and FDG labeled leukocytes was superior to FDG for differentiating inflamed from normal tissue. The investigators concluded that FDG labeled leukocyte accumulation at sites of inflammation is not due only to accumulation of free FDG released from leukocytes.

Pio et al. compared FDG and FDG labeled leukocytes in mice and human subjects and found that the normal distribution pattern of the two radiopharmaceuticals was different (5). They demonstrated that FDG labeled leukocyte PET could serve as a quantitative marker for identifying both the presence and the severity of intestinal inflammation. In both murine and human subjects, they reported that there was little accumulation of FDG labeled leukocytes in the normal healthy gastrointestinal and urinary tracts. Intestinal foci of FDG-labeled leukocyte accumulation corresponded to areas of histopathologically or colonoscopically confirmed areas of inflamed bowel. Intensity of uptake correlated well with the degree of inflammation. These investigators concluded that FDG labeled leukocytes could provide noninvasive quantitative assessment of bowel inflammation quickly and accurately.

Dumarey et al. prospectively investigated 21 patients with FDG labeled leukocyte PET/computed tomography (CT) (6). The mean labeling efficiency was $75\pm 21\%$ (range 24-96%). The mean stability of the label, in vitro, up to about four hours post labeling was 90%. Imaging was performed approximately three hours after reinfusion of labeled cells. The FDG labeled leukocytes accumulated primarily in the reticuloendothelial system, which is similar to the distribution of other radiolabeled leukocytes. Sensitivity, specificity, and accuracy of FDG labeled leukocytes all were 86%.

Rini et al. compared FDG labeled leukocyte imaging, using a gamma camera coincidence detection system, to In-111 labeled leukocyte imaging in 43 patients. Imaging was performed approximately two to six hours after reinfusion of 196-315 MBq FDG labeled leukocytes and approximately 24 hours after reinfusion of 17-25 MBq In-111 labeled leukocytes (7). The mean FDG labeling efficiency among the 43 patients, was $75\pm 21\%$,

significantly lower ($p < 0.0001$) than the mean labeling efficiency for In-111, which was $90\pm 5\%$. Six additional patients were excluded from reinfusion of FDG labeled leukocytes because the labeling efficiency was less than 35%. In contrast, the labeling efficiencies for In-111 in these six patients ranged from 89-93% (mean $90\pm 2\%$). Mean cell viability of FDG-labeled leukocytes was 98%, which was comparable to the mean cell viability of 97% for In-111 labeled leukocytes. The accuracy of FDG labeled leukocytes (84% [36/43]) was similar to that of In-111 labeled leukocytes (81% [35/43]) and there was a high degree of concordance between the two tests.

Aksoy et al. investigated the role of FDG-labeled leukocyte PET/CT for diagnosing prosthetic joint infection (8). These investigators performed FDG labeled leukocyte PET/CT on 46 patients with positive FDG PET/CT studies. The mean labeling efficiency was $75\pm 17\%$. Labeled leukocyte viability testing was not performed. Patients underwent imaging 60-90 minutes after reinfusion of 296-703 MBq (8-19 mCi) FDG labeled leukocytes. Since only patients with periprosthetic FDG uptake were included in the investigation, only the positive predictive value of the test, which was 27%, could be calculated. In contrast, the positive predictive value of FDG labeled leukocyte PET/CT was 93.3%. The sensitivity, specificity, and negative predictive values of FDG-labeled leukocyte PET/CT were 93.3%, 97.4%, and 97.4%, respectively.

Bhattacharya et al. studied the role of FDG labeled leukocyte PET/CT for diagnosing infected fluid collections in patients with acute pancreatitis (9). The mean labeling efficiency was $81\pm 10\%$ (range: 31-97%). Labeled leukocyte viability was more than 99% in all patients. Imaging was performed about two hours after reinfusion of the labeled cells. They reported that the test was 100% accurate for diagnosing infected fluid collections.

While the published results suggest that FDG labeled leukocytes is a useful infection imaging radiopharmaceutical, there are issues that need to be addressed if this procedure is to be incorporated into routine clinical use. One important issue is the variability of labeling efficiency for FDG labeled leukocytes, which has ranged from less than 25% to more than 90% (6,7,8,9,10). Given this variability, how much activity should be used to label the cells? Does one assume a worst-case scenario, for example, a 25% labeling efficiency? What happens if the labeling efficiency is 90%? Is the amount of activity reinfused reduced

accordingly, and if so will the number of labeled cells reinfused be sufficient to provide diagnostically useful data?

Another issue is the stability of the FDG label. Published results vary. Dumarey et al. reported a mean stability of 90% up to about 4 hours after labeling (6). Bhargava et al. in contrast, reported a mean stability of $85\pm 4\%$ at one hour, which decreased to $68\pm 7\%$ at four hours (10). In comparison, the stability of In-111 labeled leukocytes, in the same subjects, was significantly higher at both time points, $94\pm 2\%$ at one hour and $91\pm 3\%$ at four hours.

Even assuming that the issues of labeling efficiency and label stability can be overcome, the 110-minute half-life of F-18 presents logistical problems, not easily overcome. The in vitro labeling process takes approximately two three hours, so this time needs to be accounted for when determining the amount of activity used to label the cells. The 110-minute half-life of F-18 makes it impractical for labeling to be performed off-site, which means that the test would be limited to those sites capable of performing labeling. This is a significant limitation in the United States where the vast majority of leukocyte labeling procedures are performed in outside radiopharmacies. Delayed (e.g. 24 hours post injection) imaging may occasionally be desirable. The short half-life of F-18, however, precludes imaging much later than 4-5 hours after injection.

Cu-64 Labeled Leukocytes

The ideal radionuclide for labeling leukocytes should have a consistently high labeling efficiency while preserving cell viability. The radiolabel should be stable, with as little elution of radioactivity from the cells as possible. The physical half-life of the radionuclide should be sufficiently long to make the in vitro labeling procedure practical and to allow for delayed imaging. Cu-64 is an intermediate half-lived positron emitting radionuclide with a half-life of approximately 13 hours. Bhargava et al. investigated the potential of this radionuclide for labeling leukocytes in vitro (10). They labeled human leukocytes in vitro with Cu-64 and compared labeling efficiency, cell viability and stability of Cu labeled leukocytes with those of In-111 labeled leukocytes and FDG labeled leukocytes in the same subjects. The mean labeling efficiency for Cu-64 labeled leukocytes, $87\pm 4\%$, was similar to that for In-111 labeled leukocytes ($86\pm 4\%$). Labeling efficiencies for both were significantly higher than the labeling efficiency for FDG labeled leukocytes ($60\pm 19\%$). Cell viabilities for all three were similar at 1 hour, and

significantly higher for Cu labeled leukocytes at three and 24 hours. Label stability was always significantly higher for In-111 labeled leukocytes than for Cu-64 and FDG labeled leukocytes. These results suggest that Cu-64 labeled leukocytes might be useful for imaging infection, but there have been no clinical investigations to date.

Regardless of the radionuclide used, the in-vitro labeling procedure is labor intensive, technically demanding, requires skilled personnel, not always available, and requires direct contact with blood. It is not always possible to label enough leukocytes to obtain diagnostically useful images in the profoundly leukopenic or very young patient. Locke et al. labeled a neutrophil specific peptide, cFLFLFK-PEG, with Cu-64 (11). This peptide is an antagonist to the neutrophil formyl peptide receptor. In vitro, the radiolabeled peptide had a high binding affinity for human neutrophils and, importantly, did not exert any biologic effects on the cells themselves. They also studied this agent in a murine model of *Klebsiella pneumoniae*. Imaging was performed approximately 18 hours after injection of the labeled peptide. Average lung SUV for *Klebsiella*-infected mice was 0.142 ± 0.054 versus 0.028 ± 0.003 for controls ($p<0.003$). Although the preclinical data were encouraging, to date no human studies with this agent have been conducted.

I-124 Fialuridine

The radioiodinated thymidine analogue fialuridine (FIAU) was developed for reporter genes, for cells that were transfected with herpes simplex virus thymidine kinase (TK). This enzyme transfers a phosphate group from ATP to pyrimidine deoxynucleoside. The lipophilic agent diffuses into the cell where it is trapped with the TK activity, because the phosphorylated tracer cannot pass the plasma membrane (12). Bettgowda et al. demonstrated that the TK gene of bacteria was sufficiently similar to that of the viral TK and that FIAU could also be phosphorylated by endogenous bacterial TK (13). In their investigation, FIAU inhibited wild-type bacterial growth, but had no effect on TK-deficient bacterial growth. Using the single photon emitting I-125 labeled FIAU, they successfully imaged bacterial infections in mice. Uptake in foci of infection was identified within four hours after radiopharmaceutical administration. The authors speculated that activity remained in infected tissues because I-125 FIAU was incorporated into the bacterial DNA. Activity in uninfected tissue, however, decreased over time, resulting in high target to background ratios by 48 hours after radiopharmaceutical administration.

Pullambhatla et al. investigated the role of I-125 FIAU imaging in murine bacterial pulmonary infection (14). Uptake in infected lungs was present at two hours post injection and was significantly higher than uptake in infected than inflamed uninfected and control lungs. There was a significant decrease in pulmonary uptake following antibiotic treatment. The investigators suggested that radiolabeled FIAU bacterial imaging might be useful to facilitate the development of new antibiotics in preclinical models.

Diaz et al. conducted a pilot investigation of I-124 FIAU PET/CT for diagnosing musculoskeletal infection in nine subjects including eight with suspected infection and one healthy control (15). None of the subjects received antibiotic treatment for at least three weeks prior to imaging. All seven patients with musculoskeletal infection demonstrated radiopharmaceutical uptake at the site of infection within two hours after injection. There was no abnormal uptake in one subject without infection or in the one control. There were no adverse reactions among any of the nine subjects.

Results of subsequent investigations of I-124 FIAU for diagnosing musculoskeletal infection, however, have been disappointing. Zhang et al. prospectively investigated the role of I-124 FIAU for diagnosing lower extremity joint arthroplasty infection in 19 subjects, all of whom underwent surgery within thirty days after imaging (16). Three of the 19 had a final diagnosis of infection. Imaging was performed at two and twenty fours after radiopharmaceutical administration. Interpretation of the PET/CT images was hampered by metal induced attenuation correction artifacts. On the uncorrected PET images, there was diffuse, pronounced muscle uptake. None of the semiquantitative measures used, which included target-to-background ratio SUV_{max} , SUV_{mean} and SUV_{peak} , were useful for differentiating infected from uninfected prostheses. The authors concluded that the utility of I-124 FIAU in the detection of prosthetic joint infection is limited by suboptimal image quality due to metal artifact and high nonspecific muscle uptake. The results of an investigation of I-124 FIAU for diagnosing pedal osteomyelitis in diabetics also were disappointing. The study was terminated because of a lack of correlation between I-124 FIAU uptake and bone biopsy results (17).

Ga-68

For nearly fifty years, Ga-67 citrate has been used for imaging infection. There are, however, significant disadvantages to this radiopharmaceutical, which include

nonspecific uptake in aseptic inflammation, tumors, and trauma. Image quality, even when performed as a single-photon emission computed tomography/CT study is suboptimal and the interval between administration and imaging usually is 48 to 72 hours. Now that the positron emitter Ga-68 is more widely available, investigators are studying the role of this radionuclide for diagnosing infection. Kumar et al. studied the role of Ga-68 citrate in the diagnosis of a *Staphylococcus aureus* infection in rodents (18). Moderate radiopharmaceutical uptake was present within five minutes after injection. There was intense focal uptake from thirty minutes to six hours post injection. They also studied one patient with a postoperative intraabdominal infection and observed that the test was positive within thirty minutes after injection. In a pilot study of patients with tuberculosis, Ga-68 accumulated in pulmonary and extra-pulmonary tuberculous lesions and was superior to CT for detecting extra-pulmonary disease. The authors concluded that Ga-68 might be useful for differentiating active from inactive disease and for monitoring treatment response (19).

Nanni et al. performed 40 Ga-68 citrate PET/CT on 31 patients suspected of having musculoskeletal infection (20). Imaging was performed approximately one hour after radiopharmaceutical administration. All 23 cases of musculoskeletal infection were positive. Four of 17 cases without infection also were positive. All four false positive results were due to tumor. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive and negative predictive value were 100%, 76%, 90%, 85%, and 100%, respectively.

Although Ga-68 citrate reduces or eliminates some of the disadvantages of Ga-67 citrate, such as poor image quality and the long interval between administration and imaging, it still suffers from limited specificity (20,21). As a result, other investigators have turned their attention to complexing Ga-68 with peptides in attempts to develop more specific imaging agents (22). Vascular adhesion protein 1 (VAP-1) is a human endothelial protein that is expressed on cell surfaces under inflammatory conditions. Lankinen et al. postulated that Ga-68 labeled 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N', N'', N''', N''''-tetraacetic acid-peptide targeted to VAP-1 (Ga-68 DOTAVAP-P1) could be useful for imaging early inflammation and infection in healing bones (23). These investigators compared Ga-68 DOTAVAP-P1 PET in 68 rats, including 34 with uninfected healing cortical bone defects and 34 with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. There was no significant difference in

the mean grade of VAP-1 expression at 24 hours and seven days (1.10 ± 0.39 and 1.00 ± 0.47 , respectively) in animals with healing cortical bone defects. The mean grade of VAP-1 expression in osteomyelitic animals was significantly higher ($p=0.0330$) at seven days (2.85 ± 0.34) than at 24 hours (2.39 ± 0.49). VAP-1 expression levels were significantly higher ($p < 0.0001$) in infected animals than in the animals with healing bone defects at both time points. Ga-68 DOTAVAP-P1 uptake was similar in osteomyelitis and the healing cortical bone defects during the first 36 hours after surgery. Beyond 36 hours, uptake was observed only in infected bones. Ga-68 DOTAVAP-P1 uptake was significantly higher ($p < 0.0001$) in the infected bones at 7 days. The authors concluded that Ga-68 DOTAVAP-P1 accurately demonstrates the inflammatory phase in healing bones and the progress of infection in osteomyelitic bones, facilitating the differentiation of bone infection due to *Staphylococcus aureus* and normal bone healing within seven days after onset. Ujula et al. performed Ga-68 DOTAVAP-P1 PET on healthy rats and rats with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis of the tibia (24). Radiopharmaceutical uptake in osteomyelitis was compared with negative control peptide and competition with an excess of unlabeled DOTAVAP-P1. Ga-68 DOTAVAP-P1 was more efficiently bound to VAP-1-transfected cells than to controls. The agent was rapidly cleared from the circulation, excreted quickly in urine and had an in vivo half-life of 26 ± 2.3 minute. Infected bones demonstrated a modest target-to-background ratio. Compared to Ga-68 DOTAVAP-P1, studies with the negative control peptide and competitors revealed significantly lower uptake at the site of infection. The authors concluded that the results of this investigation represented a proof-of-concept that infection-induced VAP-1 can be targeted by Ga-68 DOTA peptide.

The uptake mechanisms of Ga-67 in infection are complex and not well understood. It is believed that siderophores, which are gallium avid low molecular weight chelating agents produced by bacteria, are involved (25). The potential of Ga-68 labeled siderophores for imaging infection has been investigated (26,27,28). Petrik et al. conducted in vitro and in vivo investigations of several Ga-68 labeled siderophores using *Aspergillus fumigatus* cultures (26). Uptake in the cultures depended on iron load and siderophore type. In mice, there was rapid blood clearance and renal excretion of Ga-68 triacetylfusarinine C (TAFC) and Ga-68 ferrioxamine E (FOXE). Furthermore these two agents bound Ga-68 with high affinity and stability, low protein

binding and high affinity and specificity for *Aspergillus fumigatus*. These results suggest that these two agents may be useful for imaging *Aspergillus* infection. In a rat model of *Aspergillus* lung infection, Petrik et al. demonstrated highly selective uptake of both Ga-68 TAFC and Ga-68 FOXE in infected lung tissue and good correlation with disease severity (27).

Petrik et al. investigated the specificity of Ga-68 TAFC and Ga-68 FOXE. In vitro uptake of these two radiopharmaceuticals was examined in various fungal, bacterial and yeast cultures and human lung cancer (H1299) cells (28). In vivo imaging was performed in fungal and bacterial rat infection and inflammation models. There was rapid accumulation of Ga-68 TAFC and Ga-68 FOXE in *A. fumigatus* cultures, with significantly less uptake in other fungal species and minimal uptake in other microorganisms and H1299 cells, with the exception of Ga-68-FOXE uptake in *Staphylococcus aureus*. There was rapid uptake of both agents in the lungs of *A. fumigatus*-infected rats, low accumulation in sterile inflammation and no uptake in bacterial abscesses. Ga-68 FOXE was more sensitive, while Ga-68 TAFC was more specific.

Antimicrobial peptides are an important component of the natural defenses of most living organisms. Most are small, cationic and amphipathic (hydrophilic and hydrophobic) and attack pathogens by multiple mechanisms. They exhibit broad-spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, yeasts, fungi and enveloped viruses. They also are involved in apoptosis, wound healing, and immune modulation (29). While most investigations of antimicrobial peptides have used Tc-99m as the radiolabel, the potential of Ga-68 labeled antimicrobial peptides as infection specific imaging compounds is now being investigated (30,31,32). Ebenhan et al. labeled the UBI29-41 fragment of ubiquicidin with Ga-68, and compared uptake of this agent in staph aureus muscle infection, turpentine induced muscle inflammation, and ovalbumin induced lung inflammation in rabbits (31). PET/CT was performed at intervals up to two hours post injection. Infected thigh muscle could be clearly differentiated from sterile inflamed thigh muscle. Uptake in the ovalbumin-induced inflammation of the lungs was insignificant. These results suggest that Ga-68 labeled UBI29-41 potentially could differentiate infection from sterile inflammation.

Recently, Mokaleng et al. investigated the potential of an antimicrobial peptide derivative, TBIA101 that was conjugated to DOTA and radiolabeled with Ga-68

for imaging infection (32). Ga-68 DOTA-TBIA101 micro-PET/CT was performed on *E. coli* muscle infection in mice. Radiopharmaceutical uptake was significantly higher ($p=0.333$) in infected thigh muscle compared to uninfected thigh muscle, forearm muscle ($p=0.092$), and background ($p=0.021$). Ga-68 DOTA-TBIA101 clearly localized the infection site, with no notable uptake in the contralateral muscle.

Conclusion

The value of FDG-PET in the diagnostic workup of patients with infection and inflammation is now well established. The most significant limitation to this radiopharmaceutical is lack of specificity. Investigators have sought both to capitalize on the advantages that PET offers compared to single photon emitting radiopharmaceuticals, and to develop PET radiopharmaceuticals with improved specificity for infection. Initial investigations focused on in-vitro labeling of leukocytes with PET radionuclides. Although published results have been encouraging, these agents, for a variety of reasons, have not enjoyed widespread use, nor is it likely that they will. Furthermore, while labeled leukocytes are specific for leukocyte migration, they are not truly specific for infection. Initial results with I-124 FIAU, thought to be infection specific, were encouraging, but more recent data have dampened enthusiasm for this agent. Preliminary results with Ga-68 labeled siderophores and antimicrobial peptides are exciting, but clinical trials are needed before their value can truly be ascertained.

References

- Osman S, Danpure HJ. The use of 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1992;19:183-190.
- Forstrom LA, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. 18-FDG labeling of human leukocytes. *Nucl Med Commun* 2000;21:691-694.
- Forstrom LA, Dunn WL, Mullan BP, Hung JC, Lowe, VJ, Thorson LM. Biodistribution and dosimetry of 18Ffluorodeoxyglucose labeled leukocytes in normal human subjects. *Nucl Med Commun* 2002;23:721-725.
- Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, Pitman JT, Mariani G, Carter EA. Inflammation and infection: Imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005;46:1522-1530.
- Pio BS, Byrne FR, Aranda R, et al. Noninvasive quantification of bowel inflammation through positron emission tomography imaging of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-labeled white blood cells. *Mol Imaging Biol* 2003;5:271-277.
- Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, et al. Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. *J Nucl Med* 2006;47:625-632.
- Rini JN, Bhargava KK, Tronco GG, et al. PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with 111In-oxine-labeled leukocytes for detection of infection. *Radiology* 2006;238:978-987.
- Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:556-564.
- Bhattacharya A, Kochhar R, Sharma S, et al. PET/CT with 18F-FDG-labeled autologous leukocytes for the diagnosis of infected fluid collections in acute pancreatitis. *J Nucl Med* 2014;55:1267-1272.
- Bhargava KK, Gupta RK, Nichols KJ, Palestro CJ. In-vitro human leukocyte labeling with (64)Cu: an intraindividual comparison with (111)In-oxine and 18F-FDG. *Nucl Med Biol* 2009;36:545-549.
- Locke LW, Chordia MD, Zhang Y, et al. A novel neutrophil-specific PET imaging agent: cFLFLFK-PEG-64Cu. *J Nucl Med* 2009;50:790-797.
- Boerman OC, Laverman P, Oyen WJ. FIAU: from reporter gene imaging to imaging of bacterial proliferation. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012;2:271-272.
- Bettegowda C, Foss CA, Cheong I, et al. Imaging bacterial infections with radiolabelled 1-(2'-deoxy-2'-fluoro- β -D-arabinofurasonyl)-5-iodouracil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1145-1150.
- Pullambhatla M, Tessier J, Beck G, Jedynek B, Wurthner JU, Pomper MG. [125I]FIAU imaging in a preclinical model of lung infection : quantification of bacterial load. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012;2:260-270.
- Diaz LA Jr, Foss CA, Thornton K, et al. Imaging of musculoskeletal bacterial infections by [124I]FIAU-PET/CT. *PLoS One* 2007;10:e1007.
- Zhang XM, Zhang HH, McLeroth P, et al. [124I]FIAU: Human dosimetry and infection imaging in patients with suspected prosthetic joint infection. *Nucl Med Biol* 2016;43:273-279.
- [124I]FIAU-PET/CT scanning in diagnosing osteomyelitis in patients with diabetic foot infection. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764919. Updated April 6, 2016. Accessed August 13, 2016.
- Kumar V, Boddeti DK, Evans SG, Angelides S. (68)Ga-citrate-PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intra-abdominal infection in a patient. *Curr Radiopharm* 2012;5:71-75.
- Vorster M, Maes A, Van de Wiele C, Sathekege MM. 68Ga-citrate PET/CT in Tuberculosis: A pilot study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Mar 20. [Epub ahead of print]
- Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. 68Ga-citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1932-1936.

21. Vorster M, Maes A, Jacobs A, et al. Evaluating the possible role of ⁶⁸Ga-citrate PET/CT in the characterization of indeterminate lung lesions. *Ann Nucl Med* 2014;28:523-530.
22. Roivainen A, Jalkanen S, Nanni C. Gallium-labelled peptides for imaging of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl 1):68-77.
23. Lankinen P, Mäkinen TJ, Pöyhönen TA, et al. (⁶⁸Ga-DOTAVAP-P1 PET imaging capable of demonstrating the phase of inflammation in healing bones and the progress of infection in osteomyelitic bones. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:352-364.
24. Ujula T, Salomäki S, Virsua P, et al. Synthesis, ⁶⁸Ga labeling and preliminary evaluation of DOTA peptide binding vascular adhesion protein-1: a potential PET imaging agent for diagnosing osteomyelitis. *Nucl Med Biol* 2009;36:631-641.
25. Palestro CJ. Continuing education on radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nucl Med* 2016.
26. Petrik M, Haas H, Schrettl M, Helbok A, Blatzer M, Decristoforo C. In vitro and in vivo evaluation of selected ⁶⁸Ga-siderophores for infection imaging. *Nucl Med Biol* 2012;39:361-369.
27. Petrik M, Franssen GM, Haas H, et al. Preclinical evaluation of two ⁶⁸Ga-siderophores as potential radiopharmaceuticals for *Aspergillus fumigatus* infection imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1175-1183.
28. Petrik M, Haas H, Laverman P, et al. ⁶⁸Ga-triacetylfusarinine C and ⁶⁸Ga-ferrioxamine E for *Aspergillus* infection imaging: uptake specificity in various microorganisms. *Mol Imaging Biol* 2014;16:102-108.
29. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7:545-594.
30. Ebenhan T, Chadwick N, Sathekge MM, et al. Peptide synthesis, characterization and ⁶⁸Ga-radiolabeling of NOTA-conjugated ubiquicidin fragments for prospective infection imaging with PET/CT. *Nucl Med Biol* 2014;41:390-400.
31. Ebenhan T, Zeevaart JR, Venter JD, et al. Preclinical evaluation of ⁶⁸Ga-labeled 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-ubiquicidin as a radioligand for PET infection imaging. *J Nucl Med* 2014;55:308-314.
32. Mokaleng BB, Ebenhan T, Ramesh S, et al. Synthesis, ⁶⁸Ga-radiolabeling, and preliminary in vivo assessment of a depsipeptide-derived compound as a potential PET/CT infection imaging agent. *Biomed Res Int* 2015;2015:284354.



Enfeksiyonun Pozitron Emisyon Tomografi ile Moleküler Görüntülemesi: Florodeoksiglikoz Dışındaki Ajanlar

Molecular Imaging of Infection with Positron Emission Tomography: Beyond Fluorodeoxyglucose

Christopher J. Palestro

Hofstra Northwell Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, ABD

Çevirmen: Evrim Sürer Budak

Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

F-18 florodeoksiglikoz (FDG) işaretli pozitron emisyon tomografi (PET) enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tanısında çok değerli bir yöntemdir. FDG, malign ve benign neoplazilerde olduğu kadar pek çok nonenfeksiyöz enflamatuvar durumda da tutulum gösterebildiğinden nonspesifik bir ajandır. PET ile yapılan çalışmaların tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklerle yapılanlara oranla pek çok avantajı vardır. Enfeksiyon görüntülemesinde spesifik ya da en azından FDG'den daha spesifik PET radyofarmasötikleri geliştirmek için yoğun çabalar sarf edilmiştir. Bunlardan ilki FDG ile otolog lökositleri işaretlemeye dayalı prosedürdür. Araştırmalar FDG ile işaretli lökositlerin tek başına FDG'ye oranla spesifitelerinin daha yüksek ve sonuçlarının In-111 işaretli lökositlerle benzer olduğunu gösterse de bu testle ilgili sıkıntılar bulunmaktadır. İşaretleme etkinliğindeki ve FDG stabilitesindeki değişkenlikler, F-18'in kısa yarılanma ömrü (110 dakika) ve in vitro işaretleme prosedürünün kendisi bu prosedürün limitasyonlarıdır. İşaretleyici olarak Cu-64 kullanılması işaretleme etkinliğini ve stabilitesini iyileştirse de bununla ilgili yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Cu-64 nötrofil spesifik peptid ile klinik öncesi çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmış olsa da bu ajanla yapılmış klinik çalışmalar yoktur. Radioiyodinize timidin analogu olan fialuridin (FIAU) ile ilgili spesifik bir enfeksiyon görüntüleme ajanı olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır; preklinik veriler ve I-124 FIAU PET/bilgisayarlı tomografi ile yapılan pilot çalışmanın sonuçları oldukça umut verici olmuştur.

Abstract

Positron emission tomography (PET) with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) is an invaluable tool in the diagnostic workup of inflammatory and infectious diseases. FDG, however, is nonspecific, and is concentrated by malignant and benign neoplasm, as well as a variety of noninfectious inflammatory conditions. PET studies have important advantages over studies performed with single photon emitting radiopharmaceuticals and considerable effort has been devoted to the development of PET radiopharmaceuticals that are specific, or at least more specific than FDG, for infection. An early attempt at creating a more specific PET radiopharmaceutical was the development of a procedure for labeling autologous leukocytes with FDG. Although investigations have demonstrated improved specificity of FDG labeled leukocytes compared to FDG alone, with results comparable to those obtained with In-111 labeled leukocytes, there are issues with this test. Variability of labeling efficiency and stability of the FDG label, the short (110 minute) half -life of F-18, and the in vitro labeling procedure itself are obstacles to the widespread adoption of this procedure. The use of Cu-64 as the radiolabel improves labeling efficiency and label stability, in vitro, but no clinical investigations have been conducted. The Cu-64 neutrophil specific peptide, has shown promise in preclinical studies, but there have not been any clinical investigations of this agent. The radioiodinated thymidine analogue fialuridine (FIAU) has been investigated as an infection specific imaging

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Christopher J. Palestro, MD, Hofstra Northwell Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, ABD

Tel.: 718 470-7081 E-posta: palestro@northwell.edu

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Ancak devamında protez enfeksiyonları ve diyabetik ayak osteomyeliti ile ilgili çalışmalarının sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır, bu nedenle bu ajanın geleceği belirsizdir. Ga-68'in enfeksiyon görüntüleme rolü de araştırılan bir diğer konudur. Ga-68 sitrat, Ga-67'nin pek çok dezavantajının üstesinden gelse de spesifitesi oldukça düşüktür. Bu nedenle araştırmacılar Ga-68'i sideroforlar ve peptidler ile birleştirerek bu ajani daha spesifik hale getirmeye çalışmaktadırlar. Bu ajanlarla yapılmış klinik öncesi çalışmaların sonuçları umut verici olmakla birlikte enfeksiyon görüntüleme rolünü ispatlayacak klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Florodeoksiglikoz, fialuridin, Ga-68, lökositler, peptidler, pozitron emisyon tomografi

radiopharmaceutical. Preclinical investigations were very promising, and an early pilot study using I-124 FIAU PET/CT yielded very encouraging results. Results of subsequent investigations for diagnosing prosthetic joint infection and diabetic pedal osteomyelitis were disappointing and the future of this agent is uncertain. The role of Ga-68 for imaging infection also is under investigation. Ga-68 citrate overcomes many of the disadvantages of Ga-67, but still suffers from a lack of specificity, and investigators have begun to focus their attention on complexing Ga-68 with siderophores and peptides in attempts to develop a more specific imaging agent. Preliminary results with these agents are very encouraging, but clinical trials are needed before their value can truly be ascertained.

Keywords: Fluorodeoxyglucose, fialuridine, Ga-68, leukocytes, peptides, positron emission tomography

Giriş

F-18 flurodeoxyglucose (FDG) işaretli pozitron emisyon tomografi (PET), pek çok enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığın tanısında kullanılan çok değerli bir yöntem haline gelmiştir. FDG yararlı olmakla birlikte, malign ve benign neoplaziler de dahil çok çeşitli nonenfeksiyöz enflamatuvar durumda tutulum gösterebildiğinden nonspesifik bir ajandır. PET ile yapılan çalışmaların, tek foton emisyonunu yapan radyofarmasötiklerle yapılanlara oranla pek çok avantajı vardır. PET'in rezolüsyonu daha yüksektir, böylece izlenen tutulumlar net bir şekilde lokalize edilebilir. Ayrıca PET ile semikantitatif analiz yapılabilmesi, enfeksiyöz/nonenfeksiyöz proseslerin ayırımına ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu nedenlerden dolayı, enfeksiyon görüntüleme spesifik ya da en azından FDG'den daha spesifik PET radyofarmasötikleri geliştirmek için yoğun çabalar sarf edilmesi şaşırtıcı değildir.

Flurodeoxyglucose İşaretli Lökositler

FDG'ye oranla daha spesifik bir PET ajani geliştirmedeki ilk girişim otolog lökositlerin in vitro olarak işaretlenmesi yöntemidir. Yaklaşık 25 yıl önce Osman ve Danpure, insan lökositlerini FDG ile in vitro işaretleyerek bu yöntemi geliştirmişlerdir (1). FDG tutulumunun işaretleme ortamındaki glikoza bağlı olduğunu göstermişlerdir. Ortamdaki glikoz konsantrasyonu 15 µg/mL iken %80 olan işaretleme etkinliği, glikoz konsantrasyonu 1 mg/mL olduğunda

%2'ye düşmektedir. Hücre içi glikoz retansiyonu glikozun ekstraselüler konsantrasyonuna bağlıdır. Ekstraselüler glikoz yokluğunda ilk 1 saatte FDG'nin %92'si lökositlerce tutulmaktadır. Ekstraselüler glikoz konsantrasyonunun 1 mg/mL olması halinde ise bu oran %73'e düşmektedir. Forstrom ve ark.'da insan lökositlerinin in vitro FDG işaretlemesi hakkındaki çalışmalarında Osman ve Danpure ile benzer şekilde işaretleme etkinliğini %80 olarak bulmuşlardır (1,2). Aktivitenin %80'inin granülosit fraksiyonunda, %14'ünün miks lenfosit-plazma fraksiyonunda ve %6'sının plazma fraksiyonunda olduğu gösterilmiştir. FDG işaretli lökositler trombositlerden fakir plazmada 4 saate kadar stabil kalabilmişlerdir. Tripan mavi boya testi ile işaretleme sonrası hücre canlılığı mükemmel şekilde gösterilmiştir. Forstrom ve ark. bu çalışmayı takiben, 4 normal gönüllüden oluşan çalışmalarında biyodistribüsyon ve dozimetri sonuçlarını değerlendirmişlerdir (3). Buna göre; beklendiği üzere FDG işaretli lökositler primer olarak retikuloendotelial sistemde dağılım göstermişlerdir. Ayrıca, büyük ihtimalle FDG'nin lökositlerden elüsyonuna bağlı olarak serebral ve üriner sistem aktivitesi de gözlenmiştir. FDG işaretli lökositler ile 222-252 MBq (6-6,8 mCi) aktivite uygulanması sonucu tüm vücut ve major organ dozimetre sonuçları In-111 ile elde edilen sonuçlarla benzer bulunmuştur (3).

Pellegrino ve ark. FDG işaretli lökosit ve FDG'ye ait tutulumları kemirgenlerde steril terebentin ile oluşturulan akut enflamasyon ve *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşturulan bakteriyel

enfeksiyon modelinde karşılaştırmışlardır. Her iki radyofarmasötüğün tutulumu da enfekte kas dokusunda enfekte olmayana oranla belirgin artmış olarak bulunmuştur. Ortalama enfekte kas/enfekte olmayan kas tutulum oranı FDG işaretli lökosit ile FDG'ye oranla yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca FDG işaretli lökositlerin enflame dokuyu normal dokudan ayırmada FDG'ye oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar; enflamasyon alanındaki FDG işaretli lökosit akümülesyonunun sadece lökositlerden salınan serbest FDG'ye bağlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Pio ve ark. FDG işaretli lökositler ile FDG'yi insan ve fare modelinde karşılaştırmışlar ve bu iki radyofarmasötüğün normal dağılım paterninin farklı olduğu sonucunu bulmuşlardır (5). FDG işaretli lökosit PET'in intestinal enflamasyon varlığını ve ciddiyetini saptamada kantitatif bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır. Hem farelerde hem de insanlarda normal sağlıklı gastrointestinal ve üriner traktta az miktarda FDG işaretli lökosit akümülesyonu olabileceğini ve FDG işaretli lökosit ile saptanan fokal intestinal odakların histopatolojik olarak veya kolonoskopik olarak konfirme edilen enflame barsak alanlarına karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Tutulumun intensitesi de enflamasyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Araştırmacılar FDG işaretli lökositler ile barsak enflamasyonunun hızlı ve doğru bir şekilde, noninvaziv ve kantitatif olarak değerlendirilebileceği sonucuna varmışlardır.

Dumarey ve ark. FDG işaretli lökosit yöntemi ile 21 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve ortalama işaretleme etkinliğini 75 ± 21 (%24-96) olarak bulmuşlardır (6). Ortalama in vitro stabilite işaretlemeden sonraki 4 saate kadar %90 olarak saptanmıştır. Görüntüleme, işaretlenen hücrelerin tekrar enjeksiyonundan yaklaşık 3 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Diğer radyo işaretli lökositlerde olduğu gibi FDG işaretli lökositler de primer olarak retiküloendotelial sistemde akümüle olmuşlardır. FDG işaretli lökositlerin sensitivite, spesifite ve doğruluğu %86 olarak bulunmuştur.

Rini ve ark. 43 hastada, FDG işaretli lökosit görüntülemeyi bir gama kamera koincidans sistemi kullanarak In-111 işaretli lökosit görüntüleme yöntemi ile karşılaştırmışlardır (7). Görüntülemeye 196-315 MBq FDG işaretli lökosit enjeksiyonundan yaklaşık 2 ile 6 saat; 17-25 MBq In-111 işaretli lökosit enjeksiyonundan yaklaşık 24 saat sonra başlanmıştır. Kırk üç hastada, ortalama FDG işaretleme etkinliği 75 ± 21 ile ortalama işaretlenme etkinliği 90 ± 5 olan In-111'e oranla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$). FDG işaretli lökosit grubundan altı hasta işaretlenme etkinliğinin

%35'in altında olmasından dolayı çalışma dışı bırakılmıştır. Tersine bu altı hastada In-111 işaretleme etkinliği %89-93 (ortalama 90 ± 2) arasında bulunmuştur. FDG işaretli lökositler için ortalama hücre canlılığı %98 ile ortalama hücre canlılığı %81 (5/43) olan In-111 işaretli lökositler ile benzer bulunmuş ve bu iki test arasında yüksek ölçüde uyum saptanmıştır.

Aksoy ve ark. protez enfeksiyonlarında FDG işaretli lökosit PET/bilgisayarlı tomografinin (BT) tanısal rolünü araştırmışlardır (8). Pozitif FDG PET/BT çalışması olan 46 hastaya FDG işaretli lökosit PET/BT yapmışlardır. Ortalama işaretleme etkinliği 75 ± 17 olarak saptanmıştır. İşaretli lökosit canlılık testi ise yapılmamıştır. 296-703 MBq (8-19 mCi) FDG işaretli lökosit enjeksiyonundan yaklaşık 60-90 dakika sonra görüntüleme yapılmıştır. Çalışmaya sadece periprotetik FDG tutulumu olan hastalar dahil edildiğinden testin sadece pozitif öngörü değeri hesaplanabilmiş ve %27 olarak bulunmuştur. Tersine FDG işaretli lökosit PET/BT'nin pozitif öngörü değeri %93,3 olarak bulunmuştur. FDG işaretli lökosit PET/BT için sensitivite, spesifite ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %93,3, %97,4 ve %97,4 olarak bildirilmiştir.

Bhattacharya ve ark. akut pankreatitli hastaların enfekte sıvı koleksiyonlarında FDG işaretli lökosit PET/BT'nin tanısal rolünü araştırmışlardır (9). Ortalama işaretleme etkinliği 81 ± 10 (%31-97) olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda işaretli lökosit canlılık oranı %99'un üzerindedir. İşaretli hücrelerin enjeksiyonundan yaklaşık iki saat sonra görüntüleme yapılmış ve testin enfekte sıvı koleksiyonlarını saptamadaki doğruluk oranı %100 olarak raporlanmıştır.

Yayınlarında FDG işaretli lökositlerin yararlı bir enfeksiyon görüntüleme ajanı olduğu belirtilse de bu prosedürün rutin klinik kullanıma geçirilmesi halinde yanıtlanması gereken sorular bulunmaktadır. Bunlardan ilki, FDG işaretli lökositlerin %25'in altı ile %90'ın üzerinde bir aralıkta değişen işaretleme etkinliğidir (6,7,8,9,10). Bu değişkenlik göz önünde bulundurularak hücreleri işaretlemede ne kadar aktivite kullanılmalıdır? En kötü senaryoyu düşünürsek örneğin %25 işaretleme etkinliği yeterli midir? Ya da işaretlenme etkinliği %90'ın üzerinde ise neler olmaktadır? Enjekte edilecek aktivite de orantılı olarak azaltılmalı mıdır, eğer öyleyse tanısal veri elde edebilmek için enjekte edilen hücrelerin sayısı yeterli olacak mıdır?

Bir diğer konu da FDG'nin stabilitesidir. Yayınlarla ait sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Dumarey ve ark. işaretlemeden yaklaşık dört saat sonra %90'lara varan bir ortalama stabilite değeri verirken Bhargava

ve ark. tersine ilk bir saatte 85 ± 4 , dört saatte ise 68 ± 7 'ye düşen bir ortalama stabilite değerinden söz etmektedirler (6,10). Kıyaslandığında, In-111 işaretli lökositlerin ortalama stabilitesi ise birinci saate 94 ± 2 ; dördüncü saatte 91 ± 3 ile her iki zaman diliminde de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

İşaretleme etkinliği ve stabilite gibi sorunların üstesinden gelindiğini farz etsek de, F-18'in 110 dakika olan yarılanma ömrü kolayca çözülemeyecek lojistik problemlere neden olmaktadır. İn vitro işaretleme prosedürü yaklaşık 2 ile 3 saat sürmektedir. Bu nedenle hücreleri işaretlemede kullanılacak aktivite miktarını belirlerken bu süre de göz önünde bulundurulmalıdır. F-18'in 110 dakikalık yarılanma ömrü, metodu tesis dışında uygulanmaya elverişsiz hale getirerek işaretleme sadece belirli alanlarla sınırlandırmaktadır. Bu; lökosit işaretleme prosedürlerinin çok büyük kısmının dış radyofarması laboratuvarlarında yapıldığı Birleşik Devletler'de çok önemli bir limitasyondur. Bazı durumlarda geç görüntü (örneğin; 24. saat gibi) alınması gerekebilmektedir. Böyle durumlarda F-18'in kısa yarılanma süresi enjeksiyondan 4-5 saat sonrası için görüntü alınabilmesini imkansız hale getirmektedir.

Cu-64 İşaretleme Lökositleri

Lökosit işaretleme için ideal bir radyonüklid, hücre canlılığını korurken aynı zamanda yüksek işaretleme etkinliğine sahip olmalıdır. İşaretleyici, hücrelerden olabildiğince az radyoaktivite elüsyonuna neden olarak stabil kalmalıdır. Ayrıca radyonüklidin yarılanma ömrü in vitro işaretleme pratiği olarak gerçekleştirilebilecek ve geç görüntülemeye olanak sağlayacak kadar da uzun olmalıdır. Cu-64 yaklaşık 13 saatlik yarılanma ömrüne sahip orta yarı ömürlü bir pozitron yayıcı radyonükliddir. Bhargava ve ark. bu radyonüklidin in vitro olarak lökosit işaretleme etkinliğini değerlendirmişlerdir (10). İnsan lökositlerini Cu-64 ile in vitro olarak işaretlemişler ve işaretleme etkinliğini, hücre canlılığını ve bakır işaretli lökositlerin stabilitesini In-111 işaretli ve FDG işaretli lökositlerinki ile karşılaştırmışlardır. Cu-64 işaretli lökositlerin ortalama işaretleme etkinliği 87 ± 4 ile In-111 işaretli lökositler (86 ± 4) ile benzer ve her ikisinin de işaretleme etkinliği FDG işaretli lökositlere (60 ± 19) oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Birinci saatte her üçünün de hücre canlılığı benzer iken üçüncü ve yirmi dördüncü saatte Cu-64'ün hücre canlılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İşaretleme stabilitesi ise In-111 için her seferinde Cu-64 ve FDG'ye oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler ışığında Cu-64 işaretli lökositlerin enfeksiyon görüntülemesinde yararlı

olabileceği sonucuna varılabilir ancak bu konuyla ilgili bugüne kadar yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. Kullanılan radyonüklid türüne bakılmaksızın, in vitro işaretleme prosedürü emeğe, teknik donanım ve kalifiye personele ihtiyaç duyulan, kanla doğrudan temas gerektiren ve her zaman el altında bulundurulamayan bir yöntemdir. Özellikle ciddi lökopenisi olan veya çok genç hastalarda tanısal optimal görüntülemeye olanak sağlayacak yeterli lökosit işaretleme mümkün olmayabilir. Locke ve ark. cFLFLFK-PEG isimli nötrofil spesifik bir peptidi Cu-64 ile işaretlemişlerdir (11). Bu peptid, nötrofil formil peptid reseptörünün antagonistidir. İn vitro olarak işaretleme peptid, insan nötrofillerine yüksek bağlanma afinitesi göstermiş ve daha önemlisi de hücreler üzerinde herhangi bir biyolojik etkiye neden olmamıştır. Locke ve ark. bu ajanı ayrıca *Klebsiella pnömania* ile oluşturulan sıçan modelinde de çalışmışlar ve işaretli peptidin enjeksiyonundan yaklaşık 18 saat sonra görüntüleme yapmışlardır (11). *Klebsiella pnömania* ile enfekte farelerde ortalama akciğer SUV değeri $0,142 \pm 0,054$ iken bu değer kontrol grubunda $0,028 \pm 0,003$ olarak bulunmuştur ($p < 0,003$). Preklinik veriler umut verici olsa da bu ajan ile yapılmış insan çalışması bulunmamaktadır.

I-124 Fialuridin

Radioiyodine edilmiş timidin analogu olan fialuridin (FIAU) herpes simpleks virüs timidin kinaz (TK) ile transfekte edilmiş hücreler ve reporter genler için geliştirilmiştir. Bu enzim primidin deoksineüksoside adenosin trifosfattan bir fosfat grubu transfer eder. Lipofilik ajan hücre içine diffüzyonla girer ve burada TK aktivitesi sonucu oluşan fosforile form plazma membranından geçemediğinden hapsedilir (12). Bettgowda ve ark. bakterinin TK geni ile viral TK'nın birbirine son derece benzer olduğunu bu nedenle FIAU nun endojen bakteriyel TK tarafından da fosforile edilebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında, FIAU'nun "wild" tip bakteri büyümesini inhibe ederken, TK yetmezliği olan bakteri büyümesi üzerine hiç etki göstermediği sonucunu bulmuşlardır. Tek foton emisyonu yapan I-125 ile işaretli FIAU'yu kullanarak farelerde bakteriyel enfeksiyonu başarılı bir şekilde göstermişlerdir. Enfeksiyon odağında tutulum radyofarmasötik uygulanmasından dört saat sonra saptanmıştır. Araştırmacılar, FIAU'nun bakteriyel DNA'ya entegre olmasına bağlı olarak aktivitenin enfekte dokuda kaldığı sonucuna varmışlardır. Radyofarmasötik uygulanmasından sonraki 48 saat içerisinde enfekte

olmayan dokudaki aktivite giderek azalarak hedef/geri plan aktivitesinin de artışa neden olmaktadır.

Pullambhatla ve ark. farelerde bakteriyel pulmoner enfeksiyon görüntülemesinde I-125 FIAU'nun rolünü araştırmışlardır (14). Enfekte akciğerlerde enjeksiyondan iki saat sonra tutulum saptanmış ve bu tutulum enfekte olmayan enflame akciğerlere ve kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Antibiyotik tedavisi sonrası ise tutulumda anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Araştırmacılar, radyoişaretli FIAU bakteriyel görüntülemenin yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Diaz ve ark. sekiz adet enfeksiyon şüphesi olan ve bir adet de sağlıklı kontrolden oluşan dokuz olgulu pilot çalışmalarında kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında I-124 FIAU PET/BT'nin tanısal rolünü araştırmışlardır (15). Görüntüleme öncesi en az üç hafta boyunca olguların hiçbir antibiyotik tedavisi almamıştır. Enjeksiyondan iki saat sonra kas iskelet sistemi enfeksiyonu olan yedi olguda enfeksiyon alanında radyofarmasötik tutulumu gözlenmiştir. Enfeksiyonu olmayan bir olgu ile kontrol olgusunda ise anormal tutulum saptanmamıştır. Ayrıca dokuz olgunun hiçbirinde yan etkiye rastlanmamıştır.

Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında I-124 FIAU ile yapılan sonraki çalışmaların sonuçları ise hayal kırıklığı yaratmıştır. Zhang ve ark. görüntülemeyen sonraki 30 gün içerisinde tamamı cerrahi yapılan alt ekstremitte eklem artroplastisi enfeksiyonu olan 19 hastada I-124 FIAU'nun tanısal rolünü retrospektif olarak araştırmışlardır (16). On dokuz hastanın sadece üç tanesi sonuçta enfeksiyon tanısı almıştır. Radyofarmasötik uygulamasından sonraki ikinci ve yirmi dördüncü saatlerde görüntüleme yapılmıştır. PET/BT görüntülerinin değerlendirmesinde metale bağlı atenüasyon düzeltme artefaktlarına bağlı sıkıntılar yaşanmıştır. Atenüasyon düzeltmesi yapılmamış PET görüntülerinde ise diffüz, çok yoğun kas tutulumları izlenmiştir. Hedef/zemin " SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} " gibi enfekte protezleri enfekte olmayanlardan ayırmaya yarayan semikantitatif parametrelerden hiçbirisi kullanılmamıştır. Araştırmacılar sonuç olarak I-124 FIAU'nun prostetik eklem enfeksiyonlarındaki rolünün metal artefaktlarından kaynaklanan suboptimal görüntü kalitesi ve yüksek nonspesifik kas tutulumuna bağlı olarak oldukça sınırlı olduğu sonucuna varmışlardır. I-124 FIAU'nun diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki tanısal rolünü değerlendiren bir diğer çalışmanın sonuçları da yine hayal kırıklığı yaratmıştır. Çalışma I-124 FIAU tutulumu ile kemik biyopsi sonuçlarının korelasyon göstermemesi nedeniyle sonlandırılmıştır (17).

Ga-68

Ga-67 sitrat yaklaşık 50 yıldır enfeksiyon görüntülemesinde kullanılmaktadır. Ancak bu radyofarmasötüğün aseptik enflamasyon, tümör ve travma durumlarında nonspesifik tutulum göstermesi, ayrıca SPECT/BT ile çalışılmış olsa da görüntü kalitesinin suboptimal olması ve enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen sürenin 48 ile 72 saat gibi uzun süre gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ancak günümüzde pozitron emisyonu yapan Ga-68'in güncel kullanımı ile bu ajanın enfeksiyon görüntülemesindeki rolünü araştıran çalışmalar yaygınlaşmıştır. Kumar ve ark. kemirgenlerde *Stafilokokus aureus* enfeksiyonlarını saptamada Ga-68 sitratın tanısal rolünü araştırmışlardır. Enjeksiyondan sonraki beş dakika içerisinde ortalama bir radyofarmasötik tutulumu gözlenmiş; 30 dakika ile altı saat içerisinde ise tutulum yoğun ve fokal hale gelmiştir. Ayrıca postoperatif intraabdominal enfeksiyonu olan bir hastada enjeksiyon sonrasında 30 dakika içerisinde testin pozitifleştiğini gözlemlemişlerdir. Tüberkülozlu hastalarla yapılan bir pilot çalışmada Ga-68'in pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz lezyonlarında tutulum gösterdiği ve ekstrapulmoner hastalığı saptamada BT'den üstün olduğu sonucu bulunmuştur. Araştırmacılar Ga-68'in aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırmada ve tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır (19).

Nanni ve ark. kas iskelet sistemi enfeksiyonu olan 31 hastaya 40 adet Ga-68 sitrat PET/BT çekimi gerçekleştirmişlerdir (20). Görüntülemeye radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık bir saat sonra başlanmıştır. Kas iskelet sistemi enfeksiyonu olan 23 hastanın tamamında pozitif sonuçlar alınırken enfeksiyonu olmayan 17 hastanın dört tanesi de pozitif olarak saptanmıştır. Bu yalancı pozitifliğin dört olgunun tamamında tümöre bağlı olduğu bulunmuştur. Sensitifite, spesifite, doğruluk, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %100, %76, %90, %85 ve %100 olarak bulunmuştur.

Her ne kadar Ga-68 sitrat kullanımı ile Ga-67 sitratın düşük görüntü kalitesi, uygulama ile görüntüleme arasındaki uzun interval gibi dezavantajlarının üstesinden gelinmiş olsa da halen spesifitesinin sınırlı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (20,21). Bunun sonucunda diğer araştırmacılar daha spesifik görüntüleme ajanları geliştirebilmek için dikkatlerini Ga-68 ile peptidleri kompleks haline getirme konusuna yönlendirmişlerdir (22). Vasküler adezyon protein 1 (VAP-1) enflamatuvar durumlarda hücre yüzeyinden eksprese edilen bir

yüzey proteinidir. Lankinen ve ark. VAP-1'i hedef alan Ga-68 işaretli 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N',N'',N''',N''''-tetraacetic asit-peptidin (Ga-68 DOTAVAP-P1) iyileşmekte olan kemiklerde erken enflamasyon ve enfeksiyonu göstermede faydalı olabileceği fikrini ortaya koymuşlardır (23). Araştırmacılar, 34'ünde enfekte olmayıp da iyileşmekte olan kortikal kemik defekti bulunan, 34'ünde ise *Stafilokokus aureus* osteomiyeliti olan toplam 68 farede Ga-68 DOTAVAP-P1 PET'i karşılaştırmışlardır. İyileşmekte olan kortikal kemik defekti bulunan hayvanlarda ortalama VAP-1 ekspresyon düzeyi açısından 24. saatte ve 7 günde anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $1,10 \pm 0,39$ ve $1,00 \pm 0,47$). Osteomiyeliti olan hayvanlarda ise ortalama VAP-1 ekspresyon düzeyi 7. günde ($2,85 \pm 0,34$) 24. saate ($2,39 \pm 0,49$) oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0330$). VAP-1 ekspresyon düzeyleri her iki zaman değerinde de enfekte hayvanlarda iyileşmekte olan kortikal kemik defekti olanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$). Ga-68 DOTAVAP-P1 tutulumu ise cerrahiden sonraki ilk 36 saat boyunca her iki grupta benzer olarak gözlenmiştir. İlk 36 saatten sonra ise tutulum sadece enfekte kemiklerde izlenmeye devam etmiştir. Yedinci günde Ga-68 DOTAVAP-P1 tutulumu enfekte kemiklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Araştırmacılar Ga-68 DOTAVAP-P1'in iyileşmekte olan kemiklerdeki enflamatuvar fazı ve osteomiyelitli kemiklerde enfeksiyonun progresyonunu doğru şekilde gösterdiğini ve başlangıçtan sonraki 7 gün boyunca *Stafilokokus aureus* bağlı kemik enfeksiyonu gelişimi ile normal kemik iyileşmesi ayrımını kolaylaştırdığını belirtmişlerdir. Ujula ve ark. sağlıklı ve tibial *Stafilokokus aureus* enfeksiyonu olan sıçanlarda Ga-68 DOTAVAP-P1 PET görüntüleme yapmışlardır (24). Osteomiyelitteki radyofarmasötik tutulumu negatif kontrol peptid grubu ile kıyaslanmış ayrıca işaretlenmiş peptid ve işaretlenmemiş peptid kompetisyonu karşılaştırılmıştır. Ga-68 DOTAVAP-P1, VAP-1 ile transfekte olmuş hücrelere kontrollere oranla daha verimli bağlanma göstermiştir. Ajan dolaşımdan hızla temizlenmiş ve $26 \pm 2,3$ dakika gibi bir in vivo yarılanma süresi ile hızlıca idrar yoluyla atılmıştır. Enfekte kemiklerde orta derecede hedef/zemin oranı izlenmiştir. Ga-68 DOTAVAP-P1 ile kıyaslandığında negatif kontrol peptidi ve kompetitör ile olan çalışmalarda enfeksiyon alanında anlamlı olarak daha düşük tutulum gözlenmiştir. Araştırmacılar, bu çalışmanın Ga-68 DOTA peptid ile enfeksiyonun indüklediği VAP-1 ekspresyonunun gösterilebileceğini kanıtladığını belirtmişlerdir.

Ga-67'nin enfeksiyondaki tutulum mekanizması karmaşık olup halen anlaşılabilmiş değildir. Ancak bakteri tarafından üretilen galyum avid düşük molekül ağırlıklı selasyon ajanları olan sideroforlarla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (25). Ga-68 işaretli sideroforların enfeksiyon görüntülemedeki potansiyeli araştırılmıştır (26,27,28). Petrik ve ark. *Aspergillus fumigatus* kültürü kullanarak Ga-68 işaretli sideroforlar ile in vivo ve in vitro pek çok çalışma yapmışlardır (26). Kültürlerdeki tutulum demir yükü ve siderofor tipi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Farelerde, Ga-68 triacetylfulsarinine C (TAFC) ve Ga-68 ferrioxamine E (FOXE) hızlı kan klirensi ve renal ekskresyon göstermiştir. Ayrıca bu iki ajan Ga-68'e yüksek afinite ve stabilite ile bağlanmakta olup proteine bağlanma oranları düşüktür ve *Aspergillus fumigatus* için yüksek afinite ve spesifite göstermektedirler. Bu bulgular ışığında bu iki ajanın *Aspergillus* enfeksiyonlarını göstermede yararlı olabileceği düşünülmektedir. *Aspergillus* akciğer enfeksiyonu oluşturulan bir sıçan modelinde, Petrik ve ark. Ga-68 TAFC ve Ga-68 FOXE'in her ikisinin de enfekte akciğer dokusunda oldukça yüksek selektif tutulum gösterdiğini ve tutulumun hastalığın ciddiyeti ile iyi korele olduğunu belirtmişlerdir (27). Petrik ve ark. Ga-68 TAFC ve Ga-68 FOXE'nin spesifitesini de araştırmışlardır (28). Bu amaçla çeşitli mantar, bakteri ve maya kültürleri ile insan akciğer kanseri hücrelerinde (H1299) bu 2 radyofarmasötüğün in vitro tutulumunu değerlendirmişlerdir. İn vivo görüntülemeyi de fungal ve bakteriyel enfeksiyon ve enflamasyon oluşturulan sıçan modelleri ile değerlendirmişlerdir. Ga-68 TAFC ve Ga-68 FOXE, *Aspergillus fumigatus* kültürlerinde hızlıca akümüle olmuş, ancak diğer mantar türlerinde tutulum anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer mikroorganizmalar ile H1299 hücrelerinde minimal tutulum gözlenmiş olup bunun tek istisnası *Stafilokokus aureus*'ta izlenen Ga-68 FOXE tutulumudur. *Aspergillus fumigatus* ile enfekte olmuş sıçan akciğerlerinde her iki ajan da hızlıca tutulum göstermiş olup steril enflamasyonda düşük tutulum saptanmış, bakteriyel abselerde ise hiç tutulum saptanmamıştır. Ga-68 FOXE daha sensitif iken Ga-68 TAFC daha spesifik olarak değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal peptidler çoğu canlı organizmanın doğal savunma sisteminin önemli bir parçasıdır. Çoğu küçük, katyonik ve amfipatik (hidrofilik ve hidrofobik) olup patojenlerle çeşitli mekanizmalar üzerinden mücadele ederler. Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, mayalar, mantarlar ve zarflı virüslere karşı geniş bir spektrumda aktivite gösterirler. Ayrıca apoptozis, yara iyileşmesi ve immün modülasyon ile de

ilişkilidirler (29). Antimikrobiyal peptidlerle yapılmış pek çok çalışmada radyoişaretleyici olarak Tc-99m kullanılmış olsa da son dönemde Ga-68 işaretli antimikrobiyal peptidlerin enfeksiyon spesifik görüntüleme bileşikleri olarak kullanımı üzerine araştırmalar yaygınlaşmaktadır (30,31,32). Ebenhan ve ark. ubiquisitinin UBI29-41 fragmanını Ga-68 ile işaretleyerek bu ajanın tutulumunu tavşanlarda oluşturulan *Stafilococcus aureus* kas enfeksiyonu, terebentin ile indüklenmiş kas enflamasyonu ve yumurta albümini ile indüklenmiş akciğer enflamasyonlarında karşılaştırmışlardır (31). Enjeksiyon sonrası iki saate kadar olan intervallerde de PET/BT çekimini gerçekleştirmişlerdir. Enfekte uyluk kası steril enflamasyon gösteren uyluk kasından net bir şekilde ayırt edilebilmiştir. Akciğerlerde yumurta albümini ile indüklenerek oluşturulan enflamasyonda belirgin, anlamlı bir tutulum saptanmamıştır. Elde edilen sonuçlar Ga-68 işaretli UBI29-41 ile enfeksiyon ile steril enflamasyon ayırımının potansiyel olarak yapılabileceği yönündedir. Son dönemde Mokaleng ve ark. bir antimikrobiyal peptid derivesi olan TBIA 101'i DOTA ile bağlayıp Ga-68 ile işaretleyerek enfeksiyon görüntülemesindeki potansiyelini araştırmışlardır (32). Ga-68 DOTA-TBIA 101 mikro PET/BT farelerde *Escherichia coli* ile oluşturulan kas enfeksiyonlarının görüntülemesinde kullanılmıştır. Radyofarmasötik tutulumu enfekte uyluk kasında ($p=0,333$) enfekte olmayan uyluk, ön kol ($p=0,092$) kasına ve geri plan aktivitesine ($p=0,021$) oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ga-68 DOTA-TBIA 101 ile enfeksiyon alanı net bir şekilde lokalize edilirken karşı taraf kaslarda belirgin bir tutulum saptanmamıştır.

Sonuç

FDG PET'in enfeksiyon ve enflamasyon tanısındaki değeri iyi bilinmektedir. Bu radyofarmasötüğün en önemli limitasyonu spesifitesinin düşük olmasıdır. Araştırmacılar PET'in tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklere göre avantajından da yararlanarak enfeksiyon için spesifitesi yüksek PET ajanları geliştirmeye çalışmışlardır. Bu amaçla yapılan ilk çalışmalarda lökositlerin PET radyonüklidleri ile in vitro işaretlenmesi üzerine odaklanılmıştır. Her ne kadar bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları umut verici olsa da pek çok nedenden dolayı kullanımı yaygınlaşmamıştır ve yaygınlaşacak gibi de görünmemektedir. Dahası, işaretli lökositler lökosit migrasyonunu göstermede spesifik olsalar da enfeksiyon için gerçek anlamda spesifik değildir. I-124 FIAU ile yapılan ilk çalışmaların sonuçları

bu ajanın enfeksiyona spesifik olduğunu düşündürecek şekilde umut verici olsa da son veriler bu ajan için duyulan heyecanı azaltır niteliktedir. Ga-68 ile işaretli sideroforlar ve antimikrobiyal peptidler ile yapılan son çalışmaların ön verileri heyecan uyandırmakla birlikte bu verileri destekleyecek, kesinleştirecek klinik çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Osman S, Danpure HJ. The use of 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. Nucl Med Biol 1992;19:183-190.
2. Forstrom LA, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. 18-FDG labeling of human leukocytes. Nucl Med Commun 2000;21:691-694.
3. Forstrom LA, Dunn WL, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. Biodistribution and dosimetry of 18F-fluorodeoxyglucose labeled leukocytes in normal human subjects. Nucl Med Commun 2002;23:721-725.
4. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, Pitman JT, Mariani G, Carter EA. Inflammation and infection: Imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. J Nucl Med 2005;46:1522-1530.
5. Pio BS, Byrne FR, Aranda R, et al. Noninvasive quantification of bowel inflammation through positron emission tomography imaging of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-labeled white blood cells. Mol Imaging Biol 2003;5:271-277.
6. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, et al. Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. J Nucl Med 2006;47:625-632.
7. Rini JN, Bhargava KK, Tronco GG, et al. PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with 111In-oxine-labeled leukocytes for detection of infection. Radiology 2006;238:978-987.
8. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:556-564.
9. Bhattacharya A, Kochhar R, Sharma S, et al. PET/CT with 18F-FDG-labeled autologous leukocytes for the diagnosis of infected fluid collections in acute pancreatitis. J Nucl Med 2014;55:1267-1272.
10. Bhargava KK, Gupta RK, Nichols KJ, Palestro CJ. In-vitro human leukocyte labeling with (64)Cu: an intraindividual comparison with (111)In-oxine and 18F-FDG. Nucl Med Biol 2009;36:545-549.
11. Locke LW, Chordia MD, Zhang Y, et al. A novel neutrophil-specific PET imaging agent: cFLFLFK-PEG-64Cu. J Nucl Med 2009;50:790-797.
12. Boerman OC, Laverman P, Oyen WJ. FIAU: from reporter gene imaging to imaging of bacterial proliferation. Am J Nucl Med Mol Imaging 2012;2:271-272.

13. Bettegowda C, Foss CA, Cheong I, et al. Imaging bacterial infections with radiolabelled 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-arabinofurasonyl)-5-iodouracil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1145-1150.
14. Pullambhatla M, Tessier J, Beck G, Jedynak B, Wurthner JU, Pomper MG. [125I]FIAU imaging in a preclinical model of lung infection : quantification of bacterial load. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012;2:260-270.
15. Diaz LA Jr, Foss CA, Thornton K, et al. Imaging of musculoskeletal bacterial infections by [124I]FIAU-PET/CT. *PLoS One* 2007;10:e1007.
16. Zhang XM, Zhang HH, McLeroth P, et al. [124I]FIAU: Human dosimetry and infection imaging in patients with suspected prosthetic joint infection. *Nucl Med Biol* 2016;43:273-279.
17. [124I]FIAU-PET/CT scanning in diagnosing osteomyelitis in patients with diabetic foot infection. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764919. Updated April 6, 2016. Accessed August 13, 2016.
18. Kumar V, Boddeti DK, Evans SG, Angelides S. (68)Ga-citrate-PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intra-abdominal infection in a patient. *Curr Radiopharm* 2012;5:71-75.
19. Vorster M, Maes A, Van de Wiele C, Sathekge MM. 68Ga-citrate PET/CT in Tuberculosis: A pilot study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 Mar 20. [Epub ahead of print]
20. Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. 68Ga-citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1932-1936.
21. Vorster M, Maes A, Jacobs A, et al. Evaluating the possible role of 68Ga-citrate PET/CT in the characterization of indeterminate lung lesions. *Ann Nucl Med* 2014;28:523-530.
22. Roivainen A, Jalkanen S, Nanni C. Gallium-labelled peptides for imaging of inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl 1):68-77.
23. Lankinen P, Mäkinen TJ, Pöyhönen TA, et al. (68)Ga-DOTAVAP-P1 PET imaging capable of demonstrating the phase of inflammation in healing bones and the progress of infection in osteomyelitic bones. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:352-364.
24. Ujula T, Salomäki S, Virsua P, et al. Synthesis, 68Ga labeling and preliminary evaluation of DOTA peptide binding vascular adhesion protein-1: a potential PET imaging agent for diagnosing osteomyelitis. *Nucl Med Biol* 2009;36:631-641.
25. Palestro CJ. Continuing education on radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nucl Med* 2016.
26. Petrik M, Haas H, Schrettl M, Helbok A, Blatzer M, Decristoforo C. In vitro and in vivo evaluation of selected 68Ga-siderophores for infection imaging. *Nucl Med Biol* 2012;39:361-369.
27. Petrik M, Franssen GM, Haas H, et al. Preclinical evaluation of two 68Ga-siderophores as potential radiopharmaceuticals for *Aspergillus fumigatus* infection imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1175-1183.
28. Petrik M, Haas H, Laverman P, et al. 68Ga-triacetylfusarinine C and 68Ga-ferrioxamine E for *Aspergillus* infection imaging: uptake specificity in various microorganisms. *Mol Imaging Biol* 2014;16:102-108.
29. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7:545-594.
30. Ebenhan T, Chadwick N, Sathekge MM, et al. Peptide synthesis, characterization and ⁶⁸Ga-radiolabeling of NOTA-conjugated ubiquicidin fragments for prospective infection imaging with PET/CT. *Nucl Med Biol* 2014;41:390-400.
31. Ebenhan T, Zeevaart JR, Venter JD, et al. Preclinical evaluation of 68Ga-labeled 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-ubiquicidin as a radioligand for PET infection imaging. *J Nucl Med* 2014;55:308-314.
32. Mokaleng BB, Ebenhan T, Ramesh S, et al. Synthesis, 68Ga-radiolabeling, and preliminary in vivo assessment of a depsipeptide-derived compound as a potential PET/CT infection imaging agent. *Biomed Res Int* 2015;2015:284354.



Enfeksiyon ve Enflamasyon Görüntülemesinde F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

F-18 Fluorodeoxy Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Infection and Inflammation

Tansel Çakır, Tamer Atasever

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

Öz

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), artmış metabolik aktivite gösteren bir alanın tespit edilmesine olanak sağlayan non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG PET/BT kanser hastalarının takibinde kullanılmakla birlikte, bu amaçla kullanımda karşılaştığımız en sık en problemlili durum enfeksiyon ve enflamasyondur. Yapılan çalışmalar enfeksiyon ve enflamasyondan sorumlu hücrelerden özellikle nötrofil ve monosit/makrofajların yüksek oranda F-18 FDG tutulumuna sahip olduğu göstermiştir. Enfeksiyon ve enflamasyonun görüntülenebilmesi birçok klinik durumun tanısında kullanılabilir. Enfeksiyon ve enflamasyonda F-18 FDG PET/BT'nin kullanılmasının endikasyonları arasında; sarkoidoz, periferik osteomyelit, spinal enfeksiyonlar (spondilodiskit), sebebi bilinmeyen ateş, bakteriyemi riski yüksek hastalar - metastatik enfeksiyon tayini ve vaskulitin primer evrelemesi yer almaktadır. Polikistik hastalarda potansiyel olarak enfekte karaciğer ve böbrek kistlerinin tespiti, intravasküler cihaz, kalp pili ve kateter enfeksiyonlarının tayini, AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyonların tayininde, tüberküloz lezyonlarında metabolik aktivite tayini potansiyel olarak faydalı olabileceği diğer klinik durumlardır. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, ortopedik ve vasküler protez enfeksiyonlarında, enflamatuvar barsak hastalıkları ve endokarditte F-18 FDG PET/BT'nin potansiyel rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma planlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: F-18 florodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, enfeksiyon, enflamasyon

Abstract

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a non-invasive diagnostic imaging tool allowing to determinate the localization of increased metabolic activity. F-18 FDG has been used as an universal tool to monitor cancer patients; however infection/inflammation has been the main problem in the diagnosis and follow up of those patients due to FDG uptake in infectious tissues. Further studies showed that the cells involved in the infection and inflammation, especially neutrophils and monocytes/macrophages, have demonstrated levels of F-18 FDG uptake. PET imaging of infection and inflammation can be used in the diagnosis of various clinical situations. Indications for F-18 FDG PET/CT imaging of infection and inflammation include sarcoidosis, peripheral bone osteomyelitis, suspected spinal infection (spondylodicitis), fever of unknown origin, evaluation of metastatic infection and of high-risk patients with bacteremia, primary evaluation of vasculitis. It is possibly helpful in these situations: evaluation of potentially infected liver and kidney cysts in polycystic disease, suspected infection of intravascular devices, pacemakers, and catheters, AIDS-associated opportunistic infections, assessment of metabolic activity in tuberculosis lesions. Further studies are needed to better understand the potential of the F-18 FDG PET/CT in the role of diabetic foot infections, joint and vascular prosthetic infections, inflammatory bowel diseases, and endocarditis.

Keywords: F-18 fluorodeoxyglucose, positron emission tomography/computed tomography, infection, inflammation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tamer Atasever, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: tamerata@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

F-18 florodeoksiglukozun (FDG) neoplazilerdeki klinik kullanımları konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Neoplazilerin tanı ve evrelemesinde, yanlış pozitifliklere sebep olan durumların başında enfeksiyonlar ve enflamatuvar süreçler geldiği birçok yayında bahsedilmektedir. Malign hastalıklarda sorun teşkil eden bu durumun, uygun non-neoplastik endikasyonlarda fayda sağladığı anlaşılmaktadır (1).

Enfeksiyon ve enflamasyon halinde salınan sitokinler ile nötrofil ve makrofajlar başta olmak üzere enflamatuvar hücrelerin aktive olduğu bilinmektedir. Aktive olan hematopoetik hücrelerde glikoz taşıyıcılarının ekspresyonu artmakta ve hücre içerisinde F-18 FDG girişinde artış olmaktadır (Tablo 1) (2,3,4).

Klinik Uygulamalar

Osteomyelit

Osteomyelitin erken tanısı ve tedavisi hastanın iyileşmesi için önemlidir. Primer osteomyelit tanısında F-18 FDG pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), yüksek duyarlılık (>%95) ve özgüllük (>87) değerleri ile manyetik rezonans (MR) ve konvansiyonel görüntülemelerden başarılı bulunmuştur (5). Ancak F-18 FDG PET/BT'nin, diğer görüntüleme yöntemlerinin başarısız olduğu kronik osteomyelitteki (rekürren osteomyelit kuşkusu ve altı haftadan uzun süren semptomlar) faydası daha belirgindir (6). Ayrıca her ne kadar pediatrik radyasyon dozu nedeniyle tüm vücut MR görüntülemeyi tercih etse de çocuklarda dissemine osteomyelit olabileceğinden F-18 FDG PET/BT ümit vaat eden bir yöntemdir.

Kronik osteomyelitlerde F-18 FDG PET/BT'nin antibiyotik tedavisinin sonlandırılması ve tedavi yanıtını tayininde rolü ile ilgili yeterli yayın bulunmamaktadır. Chatzioannou ve ark. gerçekleştirdikleri deneyde enfektif ve nonenfektif yabancı cisim yerleştirilen tavşanlarda F-18-FDG PET/BT'nin doğruluk değerini %93 bulmuşlardır (7). İki, üç ve altı hafta antibiyotik tedavisi uygulanan farklı gruplardaki tavşanlarda otopsi öncesi alınan PET/BT görüntülerinde tedavi sonucu kültür negatif olan tüm tavşanlarda F-18 FDG negatif, persistan hastalığı olanlarda ise F-18 FDG pozitif olarak saptanmıştır (7). Riccio ve ark.'nın çalışmalarında 20 piyojenik vertebra enfeksiyonu bulunan hastadan klinik tedavi yanıtı kötü olanların takip görüntülemelerinde yüksek F-18 FDG tutulumu gösterdiği, klinik cevabı iyi seyredenlerin ise sadece destrükte diskin sınırlarında çevresel tutulum gösterdiği ve bu grupta antibiyotik tedavisi sonlandırıldığında rekürren hastalık izlenmediği belirtilmektedir (8).

Diyabetik Ayak

Diyabetik hastalarda ayaklarda gözlenen spesifik osteomyelitlerin tanısında altın standart tetkik işaretli lökosit sintigrafisidir. Tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT uygulanması tetkikin doğruluk oranını arttırmaktadır (9). Ancak farklı grupların yaptıkları çalışmalarda F-18 FDG PET/BT'nin osteomyelit tanısında işaretli lökosit sintigrafisi ile karşılaştırılabilecek oranda başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Basu ve ark. 63 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; komplike olmamış Charcot nöroartropatisi ile osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonunu ayırımında F-18 FDG'nin rolünü araştırmıştır (10). Normal kontrol grubu ve komplike olmamış diyabetik ayak hastalarında eklemde SUV_{maks}

Tablo 1. Avrupa Nükleer Tıp Derneği/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği F-18 florodeoksiglukoz PET/BT enfeksiyon ve enflamasyonda kullanımı konulu ortak kılavuzunda yer alan endikasyonlar (4)

Major Endikasyonlar

- Sarkoidoz
- Periferik kemiklerde osteomyelit (postoperatif hasta veya diyabetik ayak harici)
- Spinal enfeksiyon kuşkusu (postoperatif harici spondilodiskit veya vertebral osteomyelit)
- Sebebi bilinmeyen ateş, postoperatif ateş ve tekrarlayan sepsis, yaratılan veya kazanılmış immün yetmezlikte ateş, nötropenik ateş, izole C reaktif protein veya sedimentasyon yüksekliği
- Metastatik enfeksiyon değerlendirilmesi, bakteriyemi riski yüksek hastalar
- Vaskülitin primer değerlendirilmesinde

Minör Endikasyonlar

- Polikistik hastalarda potansiyel olarak enfekte olan karaciğer ve böbrek kistlerinin değerlendirilmesi
- İntravasküler cihaz, pacemaker veya kateterde enfeksiyon kuşkusu
- AIDS ilişkili oportünistik enfeksiyonlar
- Tüberküloz lezyonlarının metabolik aktivitesinin değerlendirilmesi

0,2-0,7 (0,42±0,12) olarak saptanmış, Charcot eklemine SUV_{maks} 0,7-2,4 (1,3±0,4), osteomyelitte SUV_{maks} 2,9-6,2 (4,38±1,39) olarak hesaplanmış olup, fark anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık (%77-100) ve doğruluk (%75-94) oranları MR'dan yüksek bulunmuştur (10). Nawaz ve ark. 110 hasta ile yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT ve MR'ın diyabetik ayak olgularında osteomyelit tanısında; duyarlılığı %81-91, özgüllüğü %78-93, Pozitif Öngörü Değeri (PÖD) %56-78, Negatif Öngörü Değeri (NÖD) %94-97 ve doğruluğu %81-90 olarak bulunmuştur (11). Yang ve ark. 48 diyabetik ayak kuşku olguda yaptıkları çalışmada F-18 FDG enjeksiyonu sırasındaki glukoz düzeylerinin 150 mg/dL'nin üzerinde ve altında olmasının tetkikin duyarlılığını etkilemediğini bulmuşlardır (12). Treglia ve ark. dokuz yayın ve 299 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin diyabetik ayakta osteomyelit tayinindeki duyarlılığı %74 (%60-85) ve özgüllüğü %91 (%85-96) olarak bulunmuş olup, MR veya işaretli lökosit sintigrafisi ile kombine edilmesinin faydalı olacağı vurgulamışlardır (13).

Protez Enfeksiyonları

En sık gözlenen protez komplikasyonu olan aseptik gevşeme ile en ciddi komplikasyon olan protez enfeksiyonunun ayırımı hasta tedavi yaklaşımlarında ciddi farklar olması nedeniyle önem arz etmektedir. Protez enfeksiyonları primer operasyonlarda %1-2, revizyon artroplastilerde %5 oranında gözlenmekte olup, olguların 1/3'ünde ilk 3 ayda, 1/3'ünde ise ilk yılda gözlenmektedir. Nötrofil infiltrasyonu septik vs. aseptik gevşeme ayırımındaki en önemli histopatolojik farklılıktır. En özgül tanılmal yöntem aspirasyondan kültür çalışılması olmakla birlikte, duyarlılığı uygulayana bağlı olarak değişmektedir. En yüksek doğruluk oranı %90 ile işaretli lökosit sintigrafisidir. SPECT/BT ile görüntü almak, kemik iliği sintigrafisi yapmak veya semikantitatif yöntemler kullanmak doğruluk oranlarını %95'e kadar arttırmaktadır (14,15).

F-18 FDG PET/BT'nin protez enfeksiyonundaki yerine dair çalışmalarda değişken sonuçlar izlenmektedir. Van der Bruggen ve ark. 44 makale ve 1934 hasta ile yaptıkları bir meta-analizde, F-18 FDG PET/BT osteomyelit tanısında %95'in üzerinde duyarlılık ve özgüllük gösterirken, protez enfeksiyonlarında duyarlılık (%28-91) ve özgüllük (%9-97) değerlerinde belirgin varyasyonlar gösterdiğini belirtmektedir (15). 2014 yılında 14 yayın ve 838 hastada yapılan meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %86 (%82-90) ve özgüllüğü %86 (%83-89) olarak bulunmuştur (16). Zhuang ve ark.

asemptomatik protez hastalarının %81'inde (ortalama 71 ay boyunca) femur başı ve boynu çevresinde fizyolojik F-18 FDG tutulumu gözleendiğini bulmuşlardır (17). Yapılan çalışmalarda F-18 FDG PET/BT'nin kalça protez enfeksiyonlarının tanısında, diz protezlerinden görece başarılı olduğu söylenmektedir.

F-18 FDG işaretli lökosit görüntüleme ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Yüksek uzaysal çözünürlüğü ve lökosit-kemik iliği kombine görüntülemesinden kısa sürede tamamlanması genel olarak avantajları olmakla birlikte, F-18 FDG lökosit bağlanma oranlarındaki değişkenlik ve bağlayan kişinin maruz kalacağı radyasyon dozu nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir (Şekil 1) (18,19).

Spondilodiskit

Spondilodiskit hematojen olarak eksternal inokülasyon ile oluşur, direkt invazyon ile yayılım göstermektedir. Sıklıkla vertebraları tutar. Tüberküloz enfeksiyonlarında torasik vertebralarda ikiden fazla tutulum sıktır.

Yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle tercih edilen MR incelemesine, radyonüklid görüntülemenin belirgin katkısı mevcuttur. Yanlış negatif sonuçlar izlenebilmekle birlikte, ulaşım kolaylığı nedeniyle tarama testi olarak

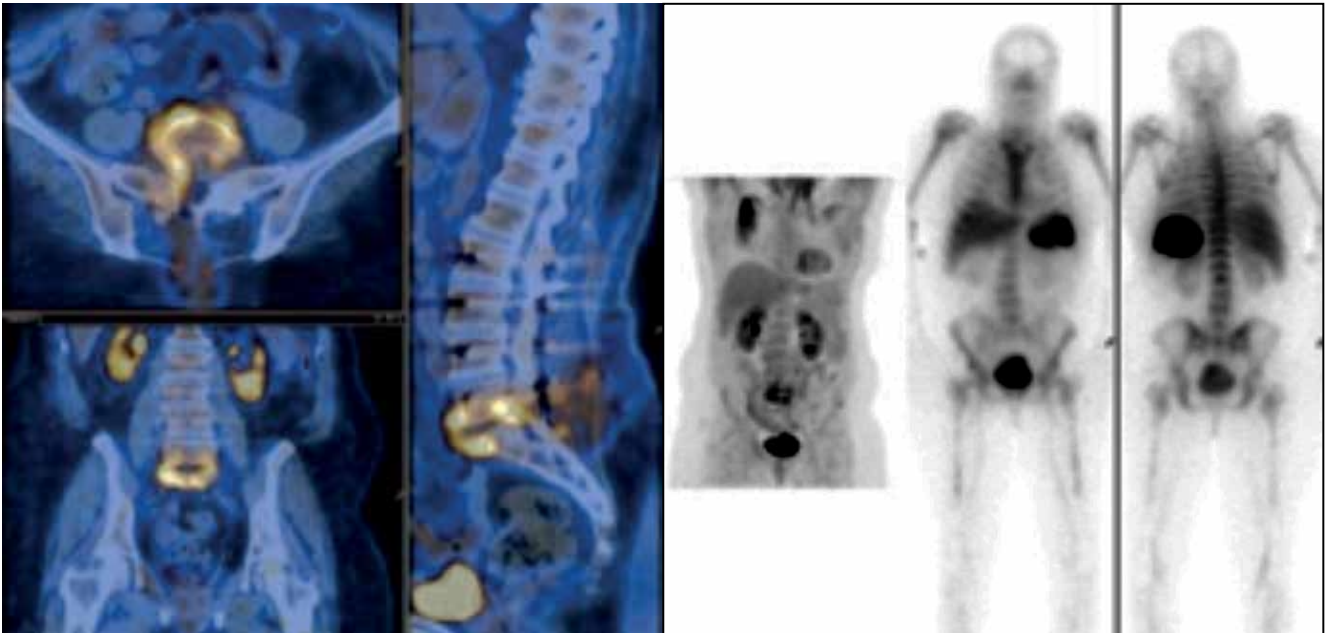


Şekil 1. Nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinin araştırılması amacıyla yapılan F-18 florodeoksiglukoz PET/BT görüntülemesinde sağ diz eklem protezi çevresinde yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumu saptanmış olup, alınan kültürler ile protez enfeksiyon tanısı doğrulanmıştır

kemik sintigrafisi tercih edilebilmektedir. Kemik sintigrafisi eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonlarının gösterilmesinde yetersizdir. Ayrıca enfeksiyonlar iyileştikten sonra kemik sintigrafisinde bir müddet daha anormal görüntü vermeye devam etmektedir. İşaretili lökosit sintigrafisi diyabetik ayak veya prostetik eklem enfeksiyonları gibi komplite osteomyelitlerde tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, yaklaşık %50 olguda non-spesifik azalmış lökosit tutulumu izlenmesi nedeniyle, spondilodiskit tanısında faydasızdır (20).

F-18 FDG PET/BT görüntüleme birçok yayında spondilodiskit tanısında kemik sintigrafisinden, lökosit ve antigranülosit antikör görüntülemesinden faydalı bulunmuş ve MR'a yakın doğruluk oranları göstermektedir. F-18 FDG'nin MR ve BT'ye üstün olduğu noktalardan biri metalik implantlardan kaynaklanan artefaktların gözlenmemesidir. Gratz ve ark. yaptıkları bir çalışmada 16 spondilodiskit kuşkulu olguda MR, F-18 FDG PET/BT, MDP ve Ga-67 görüntülemelerini karşılaştırmıştır (21). On iki olgunun histopatolojik olarak pozitif bulunduğu çalışmada tüm pozitif olguların F-18 FDG ile tespit edildiği gösterilmiştir. Lezyon/zemin aktivite oranında kesim değeri $1,45 \pm 0,05$ bulunmuştur. Özellikle cerrahi öyküsü olan olgularda

ve paravertebral absenin eşlik ettiği yüksek dereceli enfeksiyon olgularında F-18 FDG'nin MR'dan üstün olduğu gözlenmiştir. Ga-67 ve MDP ile yanlış pozitif olan olgular hem F-18 FDG PET/BT ile hem de MR ile eş düzeyde ekarte edilebilmiştir (21). Fuster ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 18'i pozitif/34 spondilodiskit kuşkulu hastada F-18 FDG PET/BT incelemesinin duyarlılığını %89, özgüllüğünü %88 bulmuşlar ve 12/18 olguda yumuşak doku enfeksiyonunu gösterebildiğini belirtmişlerdir (22). Aynı grubun 2014 yılında 26 hastada F-18 FDG ile MR'ın spondilodiskit tanısında etkinliğini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada; F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD sırası ile %83, %88, %94 ve %70 ve MR'ın %94, %38, %77 ve %75 bulunmuştur. Doğruluk değerleri benzer olmakla birlikte F-18 FDG PET/BT daha özgül, MR ise daha duyarlıdır (23). Stumpe ve ark.'nın uç plakası anormalliklerinde dejeneratif değişikliklerin enfeksiyondan ayırımında MR ile PET/BT'yi karşılaştırdıkları 30 hastalık çalışmalarında; MR Modic tip 1 anormali gözlenen bir olguda yalnızca pozitif ve tip 2 anormali gözlenen iki olguda yalnızca negatif sonuç vermektedir. F-18 FDG PET/BT ise hiç yalnızca pozitif veya negatif sonuç vermemiştir (24). Seifen ve ark. 38 spondilodiskit kuşkulu olgunun 22'sinde F-18 FDG PET/BT'yi pozitif bulmuşlardır ve PET/



Şekil 2. Lumbar vertebralarında internal fiksator olan hastada enfeksiyonundan kuşulanılması üzerine uygulanan lökosit sintigrafisi negatif gelmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları enfeksiyonu destekleyen hastada F-18 florodeoksiglukoz PET/BT ile görüntüleme yapılmış olup, F-18 florodeoksiglukoz PET/BT görüntülerinde internal fiksatöre komşu kemik ve disk alanlarında enfeksiyon ile uyumlu yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumları saptanmıştır

BT görüntülemenin duyarlılığını %82, özgüllüğünü %100 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada MR'ın duyarlılığı %75, özgüllüğü %71 olarak bulunmuştur (25). Fahnert ve ark. spondilodiskit tanısından bir biri ile yarışan iki görüntüleme modalitesi olan PET/BT ve MR'ın PET/MR cihazında birlikte kullanılmasının tanıda faydasını araştırdıklarında; MR ile tanı konulamayan 30 olgu, F-18 FDG PET/MR ile değerlendirilmiştir. MR'ın tek başına duyarlılığı %50, özgüllüğü %71, PÖD %54, NÖD %67 bulunmuş, PET/BT eklendiğinde bu değerlerin sırası ile %100, %88, %86 ve %100'e yükseldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada spondilodiskit/normal disk SUV_{maks} oranında kesim değeri 2,1 olarak tespit edilmiştir (ROC 0,95) (26). Yapılan farklı çalışmalarda erken tedavi cevabında F-18 FDG PET/BT'nin, geç dönemde ise MR'ın tercih edilebileceği belirtilmekte ve etkilenen diskin kenarlarında izlenen tutulumun enfeksiyon lehine değerlendirilmemesi gerektiği söylenmektedir (8,27). Tüberküloz ve brusella gibi kronik enfeksiyonlarda da F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını göstermede başarısı gösterilmiştir (28,29). Otuz sekiz hematogen enfektif diskit olgusu ile yapılan bir çalışmada tedavi yanıtını tespitinde SUV_{maks} değerinde izlenen azalmanın (Cut-off: %34 azalma) tedavi yanıtını tayindeki duyarlılığı %82, özgüllüğü %82 olarak bulunmuş olup, c-reaktif proteinde izlenen azalmanın tedavi yanıtını tayindeki duyarlılığı ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 2) (30).

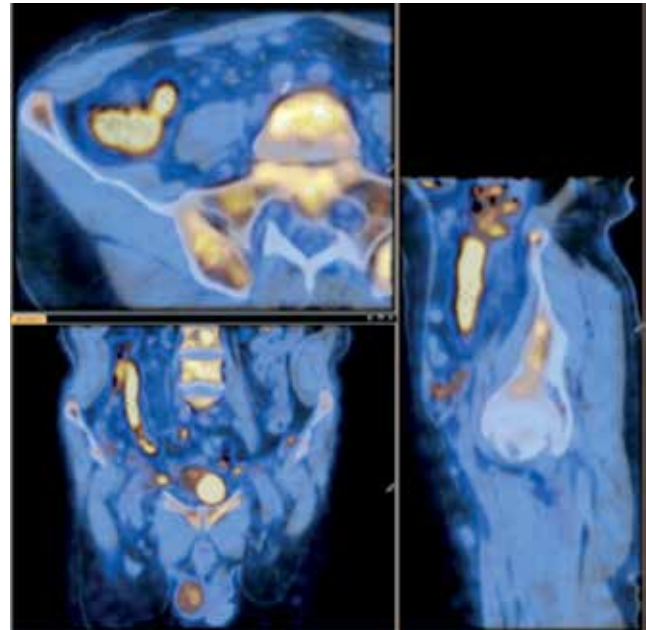
Sebebi Bilinmeyen Ateş

Sebebi bilinmeyen ateşin (SBA) klasik tanımı; en az iki farklı zamanda 38,3'den yüksek ateş, en az 3 hafta süren veya bu süre zarfında multiple ateş atakları, immün yetmezliğin olmaması ve çeşitli klinik, laboratuvar ve radyolojik testlere rağmen sebebin bulunamamasıdır. Genel olarak SBA'nın dört ana nedeni; enfeksiyon, malignite, non-enfeksiyon enflamatuvar patolojiler veya sebebi bilinmeyen diğer patolojiler olarak gruplanmaktadır. F-18 FDG PET/BT, malignitelerin, enfeksiyon ve enflamasyonun gösterilmesinde bilinen etkinliği nedeniyle SBA değerlendirmesinde önemli rol oynamaktadır. Besson ve ark.'nın yeni meta-analizinde SBA'nın en sık nedeni (%42) enfeksiyon olup, non-enfeksiyon enflamatuvar süreçler %33, maligniteler %17 ve diğer sebepler %8 oranındadır (31). Hao ve ark. 595 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin SBA'daki duyarlılığını %85 (%81-88) olarak saptanmıştır (32). Takeuchi ve ark. 42 çalışma ve 2058 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin çalışmalar arası heterojenite gözlemlendiği belirtilmekte ve havuz duyarlılık ve özgüllük değerleri

%86 (%81-90) ve %52 (%36-67) olarak saptanmaktadır. Yapılan alt grup analizlerinde özet duyarlılık ve özgüllük değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. F-18 FDG PET/BT'nin tanılal değerleri de çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Ortalama tanılal doğruluk oranı %58 (%51-64) bulunmuş olup, neoplazi ve enfeksiyon kaynaklı SBA oranları yüksek olan çalışmalarda tanılal doğruluğun daha yüksek olduğu söylenmektedir (p=0,003). F-18 FDG PET/BT'nin tanıda negatif olduğu en sık sebepler; erişkin başlangıçlı still hastalığı, tüberküloz, polimiyalgiya romatikadır. Aynı çalışmada BT'siz F-18 FDG PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları %76, %50, %44; galyum sintigrafisinin %60, %63, %35; işaretli lökosit sintigrafisinin %33, %83, %20 bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT genel olarak olguların %44'ünde tanıyı, %36'sında tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (33). Becerra ve ark. yaptıkları bir çalışmada SBA'da PET/BT'nin tanıda daha erken basamaklarda kullanılmasının hasta başı maliyeti %49 oranında azaltacağını belirtilmektedir. Aynı çalışmada duyarlılık ve özgüllük değerleri %78 ve %83 olarak bulunmuştur (Şekil 3) (34).

Enfektif Endokardit

Kardiyak enfeksiyonların insidansı düşük olmakla birlikte, yüksek morbidite ve mortalite gösterirler.



Şekil 3. Akciğer kanseri nedeniyle karın ağrısı ve ateş gelişmesi üzerine yapılan görüntülemelerde apendikte yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumu ve periautiküler F-18 florodeoksiglukoz tutulumu gösteren lenfadenopatiler izlenmektedir

Son yıllarda protez kapak ve kardiyovasküler elektronik cihazların kullanımının artması ile kardiyak enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. SPECT/BT ve PET/BT gibi hibrid cihazların gelişmesi ile endokarditler ve kardiyak elektronik cihazlara ait enfeksiyonların görüntülemesinde nükleer tıp yöntemlerinin kullanımı artmıştır.

Enfektif endokardit (EE), kalbin endokardiyal yüzeyinin enfeksiyonudur. Sıklıkla kalp kapaklarına yerleşmekle birlikte, septal defektleri veya mural endokardi de tutabilir. Arteriyo-venöz şantlarda gelişen enfeksiyonlar da aynı klinik tabloya neden olur. Nadir görülmekle birlikte tanı ve tedavisinin güçlüğü ile morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sıklığı gelişmiş ülkelerde, 3-9 olgu/100,000 kişi veya 30-100 atak/1,000,000 hasta yıldır (35,36). Gelişmiş ülkelerde mortalite oranı %20, gelişmekte olan ülkelerde ise %30 düzeyindedir. Batı toplumlarında EE'nin klinik görünümü 40-50 yıl öncesine göre değişiklik göstermiştir. Uyuşturucu bağımlılarının intravenöz uygulamaları, protez kapaklar, implante kardiyovasküler elektronik cihazlara bağlı enfeksiyonlar, nozokomial enfektif endokarditler artış göstermiştir (37).

Romatizmal kapak hastalıklarına bağlı EE, halen gelişmekte olan ülkelerde genç nüfusu etkileyen EE'nin başlıca nedenidir. Batı toplumlarında yaşlı popülasyonda kalsifik aort stenozlarında gelişen enfeksiyonlar artmıştır. Diğer taraftan, mitral valv prolapsusu EE'nin önemli predispozisyon faktörüdür. Daha az sıklıkla, hemodializ için uygulanan arteriyovenöz fistül, santral venöz kateterler, asitli hastalarda uygulanan peritoneal-venöz şantlar ve organ transplantasyonları enfektif endokardit için predispozan faktörlerdir.

Nedeni izah edilemeyen ateşli hastalarda EE'den şüphelenilmelidir. Ayrıca, anemi, mikroskobik hematüri, septik embolik bulguları mevcut ise EE ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İmmünitesi bozulmuş hastalarda atipik klinik görünüm olabilir. EE'li hastalarda görülen en önemli kardiyak bulgular üfürüm ve progresif kalp yetmezliğidir. EE'lerin %80'inin etkeni, streptokok ve stafilokok türleridir. Bunların dışında, enterokoklar, *Brucella*, *Coxiella* ve fungal enfeksiyonlar EE'ye neden olabilir. Günümüzde,

EE tanısında temel olarak mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ve ekokardiyografide vejetasyon ve eşlik eden diğer bulguları içeren modifiye Duke kriterleri kullanılır (38). EE tanısında Duke kriterlerinin duyarlılığı %80 düzeyindedir (39). Birçok olguda kan kültüründe üreme olmamakta ve ekokardiyografide tipik bulgular izlenmemektedir. Kan kültürü öncesi uygulanan antibiyotik tedavileri, mantar enfeksiyonları ve diğer sinsi ve atipik enfeksiyonlar negatif kan kültürünün başlıca sebebidir. Ekokardiyografi, EE tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Vejetasyon, apse ve protez kapakta yeni gelişen ayrışma başlıca bulgulardır. Düşük riskli hastada normal transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulgusu, tanıyı invazif olmayan bir yöntemle ekarte ettirebilir. Transözofajial ekokardiyografinin (TÖE) vejetasyonları gösterme duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. TTE ve TÖE'nin her ikisi de yapıldığında negatif öngörü %95 düzeyindedir (40). Klinik EE şüphesi yüksek, TTE/TÖE incelemesi negatif olan hastalarda, 5-7 gün sonra incelemenin tekrarlanması faydalıdır. Erken dönemde küçük kapak vejetasyonları, vejetasyon olmayan hastalar, yapay kalp kapakları ve önceden mevcut olan önemli anatomik distorsiyonlar ise TTE/TÖE'nin duyarlılığını azaltır (41). Diğer tarafta, dejeneratif kapak hastalıkları, romatizmal kapak hastalıkları, kapakta trombus, kord rüptürü ve küçük intrakardiyak tümörler vejetasyonları taklit edebilirler (42). Son yıllarda, kardiyak yapıların farklı planlarda değerlendirilmesini sağlayan üç boyutlu ekokardiyografi incelemesi konvansiyonel ekokardiografiye göre ilave bilgiler verebilir.

Üç boyutlu görüntüleme, embolik risk, enfeksiyonun perivasküler yayılımı, kapak perforasyonu ve protez kapağın ayrışması konularında daha iyi bilgi verebilir (43). BT'nin, apse ve yalancı anevrizma belirleme duyarlılığı TÖE ile benzerdir. Perivalvüler yayılım, yalancı anevrizma, apse ve fistül anatomisine yönelik daha iyi bilgi verebilir. Aortik EE'de, BT ile aort kapağı, aort kökü, asendan aorta boyutu, anatomisi ve kalsifikasyonuna yönelik elde edilen bilgiler, cerrahi planlanan hastalar için oldukça önemlidir (44,45). Kontrastlı BT, splenik ve diğer organ apselerinin belirlenmesinde de önemlidir. Multiplanar

Tablo 2. Avrupa İlaç Ajansı F-18 florodeoksiglukoz PET/BT enfeksiyöz hastalıklarda kullanım endikasyonları (6)

1. Sebebi bilinmeyen ateş olgusunda odak tayini
2. Kemik ve kemiğe komşu yumuşak dokuda (osteomyelit, spondilit, diskrit, metalik implantlar dahil osteit) kronik enfeksiyon kuşkusu, Charcot nöroartropati kuşkulu diyabet hastası, osteomyelit ve/veya yumuşak doku enfeksiyonu, ağırlı kalça protezi, vasküler protez, AIDS olgularında ateş
3. Sarkoidoz, enflamatuvar barsak hastalığı, büyük damarları tutan vaskülitlerde uzamış enflamasyonunun tespiti
4. Unrezeke tabl ekinokokus olgularında tıbbi tedavi sırasında ve tedavi sonrası takiplerde parazitik aktif lokalizasyonlarının araştırılmasında

ve üç boyutlu kontrastlı anjiyografik rekonstrüksiyon ile EE'nin vasküler komplikasyonları belirlenebilir ve takibi yapılabilir. MR, EE'nin serebral problemlerine yönelik detaylı bilgiler verir. EE'li hastalarda rutin serebral MR ile hastaların yaklaşık %50'sinde subklinik serebrovasküler komplikasyonlar belirlenmiştir (46).

Son yıllarda, nükleer tıp bölümlerinde SPECT/BT ve PET/BT gibi cihazların yaygınlaşması ile EE'li hastalarda yapılan radyonüklid görüntülemeler artmıştır. Enfeksiyon görüntülemesinde önemli bir yeri olan işaretli lökosit sintigrafisinin SPECT/BT ile yapılması inceleme duyarlılığını artırmıştır. İşaretli lökosit sintigrafisi, özgüllüğü yüksek bir yöntem olmakla birlikte, kanın işleme sürecinin zahmeti, işlemin tabiatı gereği 4-6 saat ile 18-24 saat sonra yapılan geç görüntülemeler ve görüntü rezolüsyonun göreceli düşük olması, daha hızlı sonuç verebilecek, hastayı daha kısa süre işlemde tutan, yüksek görüntüleme rezolüsyonuna sahip yöntemlerin arayışına yöneltmiştir. EE'li hastalarda, F-18 FDG, PET/BT ile yapılan olgu sunumları ve klinik çalışmalar ümit verici sonuçlar göstermiş ve kullanımı artırmıştır. F-18 FDG, aktive olmuş lökositlerde, monosit-makrofajlarda ve CD4+ T lenfositlerde tutulur (47,48). F-18 FDG PET/BT ekstrakardiyak enfeksiyon odağının belirlenmesi yanı sıra nativ ve protez kapak enfeksiyonunu gösterebilir. Saby ve ark., protez kapak endokardit şüphesi olan 72 hastanın %50'sinde protez kapak çevresinde F-18 FDG tutulumunu göstermiştir. Tetkikin duyarlılığı %73, özgüllüğü %80, pozitif öngörüsü %85, negatif öngörüsü %76 olarak bildirilmiştir (49). Bu çerçevede, F-18 FDG PET/BT ile EE'nin kardiyak komplikasyonlarının, aort kök apselerinin belirlenebileceği, özellikle yapay kapak endokarditlerinde valvüler tutulumun değerlendirilerek tanıya katkı sağlanabileceği bildirilmiştir. EE şüphesi olan 23 hastanın (16 protez kapak, yedi nativ kapak) değerlendirildiği diğer bir çalışmada, protez kapak enfeksiyonu kesinleşen altı hastanın hepsinde, protez kapak alanında F-18 FDG tutulumu belirlenmiştir. Protez kapak enfeksiyonu olasılığı olan beş hastanın üçünde F-18 FDG tutulumu saptanmıştır. Diğer tarafta EE'li yedi nativ kapak hastasından sadece paravalvüler apsesi olan bir hastada F-18 FDG tutulumu izlenirken, F-18 FDG tutulumu göstermeyen, ekokardiyografide belirgin vejetasyonu olan diğer altı hastada tutulum saptanmamıştır. Yazarlar, paravalvüler tutulum olmayan hastalarda F-18 FDG'nin duyarlılığının düşük olduğunu, paravalvüler tutulumun erken belirlenmesinde faydalı olabileceği sonucuna varmıştır (50). Diğer olgu sunumları da bu bulguları desteklemektedir. Enfekte kapak vejetasyonlarında F-18 FDG tutulumunun izlenmemesi,

lezyonların küçüklüğü ve sürekli hareket ile açıklanmıştır. Hastaların yakın zamanda aldığı antimikrobiyal tedaviler de F-18 FDG duyarlılığını düşürebilir. EE'li hastaların tedavi cevabı değerlendirilmesinde de F-18 FDG PET/BT faydalı olabilir.

EE şüphesi olan hastalarda henüz standardize edilmiş bir görüntüleme protokolü yoktur. Kan glukoz düzeyi normal bireylerde miyokarda fokal veya diffüz olarak değişken F-18 FDG tutulumu görülmektedir. F-18 FDG'nin miyokard tutulumunu etkileyebilecek faktörler, açlık süresi, kan glukoz düzeyi ve düşük karbonhidratlı beslenmedir. Düşük karbonhidratlı ve yağdan zengin beslenme veya düşük karbonhidratlı ve proteinden zengin beslenmeyi takiben 3-6 saatlik açlık miyokard tutulumunu azaltabilir. Bazen interatriyal septumda lipomatöz hipertofi ile fokal F-18 FDG tutulumu yalancı pozitif sonuca neden olabilir. Yalancı pozitif F-18 FDG tutulumuna neden olabilecek başlıca nedenler; aktif trombüs, yumuşak aterosklerotik plaklar, vaskulit, primer kardiyak tümörler ve kardiyak metastazlar, cerrahi sonrası enflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonlarıdır. F-18 FDG PET/BT, EE'nin septik emboli gibi ekstrakardiyak tutulumlarının belirlenmesinde de yardımcı olur. Bir prospektif çalışmada, EE'li, 24 hastanın 11'inde (%44), akciğer, kemik ve dalakta septik emboli odakları belirlenmiştir. Septik emboli saptanan 7 (%28) hastada klinik şüphe olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT endokardit odağını hastaların sadece üç (%12)'ünde belirlemiştir (51).

Son yıllarda, implante kardiovasküler elektronik cihaz (pacemaker, defibrilitör vb.) uygulamalarının artışı ile cihazlara sekonder gelişen enfeksiyon sıklığı da artmıştır. Günümüzde tüm EE olgularının %10'unun bu cihazlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde de EE olgularının %6'sı bu araçlarla ilişkilidir (52). İnvasküler ve ekstravasküler komponentleri olan bu cihazlar için oluşturulan deri altı ceplerde enfeksiyon gelişebileceği gibi cihazların jeneratörlerinde, tellerinde ve tellerin komşuluğundaki kalp dokularında enfeksiyon gelişebilir. Özellikle transvers veya epikardiyal tellerde gelişen enfeksiyon ile perikardit, mediastinit ve sağ taraflı endokardit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu enfeksiyonların tanı ve tedavisi güçtür; endokardit varlığında mortalite %25-30 düzeyindedir. İmplant cihaz varlığında enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, F-18 FDG PET/BT ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (53). F-18 FDG PET/BT görüntülerinde non-atenüye PET imajlarının değerlendirilmesi de önemlidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2015 yılında yayınlanan kılavuzda, protez kapak EE şüphesi olan hastalarda BT,

MR ve F-18 FDG PET/BT gibi görüntülemelerin, Duke kriterleri duyarlılığını artırdığı belirtilmiştir. Yapay kapak operasyonu geçiren, EE şüphesi olan hastalarda, operasyondan 3 ay sonra F-18 FDG'nin çevresel tarzda metabolik tutulumu, EE'nin major görüntüleme kriterleri arasında yer almıştır. Beyin dışı periferik septik emboli odaklarının belirlenmesinde de F-18 FDG PET/BT önerilmektedir. Kılavuzda, işaretli lökosit sintigrafisinin de gerekli durumlarda özgüllüğü artırmak için kullanılması önerilmektedir (54). Yan ve ark. yayınladıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin IE'de duyarlılığı %61 (%52-88) ve özgüllüğü %88 (%80-93) olarak bulunmuş olup, düşük duyarlılığı nedeniyle EE tanısından kullanılması önerilmemektedir (55).

Vasküler Greft Enfeksiyonları

Yapay vasküler greftler biyolojik, sentetik ve biyosentetik materyallerden yapılır. Sentetik greftlerden Dakron, aort cerrahisi ve aorta iliak bypass gibi büyük damar cerrahilerinde, polietrafloroetilen ise femoral ve popliteal damarlar gibi orta boyutta damarların cerrahisinde kullanılır. Dakron greftler enfeksiyona daha duyarlıdır. Tüm vasküler greft çeşitlerinde oklüzyon, distal emboli, enfeksiyon ve anevrizma gibi önemli problemler gelişebilir. Greft enfeksiyonlarının insidansı %1-6 oranında bildirilmiştir. Enfeksiyon nedenleri hastaya ve yapılan işleme bağlı olarak değişkendir. Greft enfeksiyonları sıklıkla cerrahiden 4 ay sonra gelişir. Tanı ve tedavide gecikme ciddi komplikasyonlar ve ölüme neden olabilir (56). Tanıda, klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra görüntüleme sıklıkla BT kullanılır. Enfekte greftlerin BT görüntülemesinde, greft etrafında sıvı koleksiyonu, hava habbecikleri, greft duvarında kalınlaşma ve yumuşak dokuda şişlik gibi bulgular izlenebilir. Yıllardır kullanılan işaretli lökosit sintigrafisi yanı sıra F-18 FDG PET/BT ile görüntülemeler yapılmıştır. Vasküler greft enfeksiyonu şüphesi olan 33 hastalık bir seride F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %64 olarak bildirilmiştir (57). Yetmiş altı hastalık diğer bir seride ise doğruluk %94 olarak bildirilmiştir (58). Ayrıca, vasküler greft enfeksiyonu takibinde de F-18 FDG PET/BT'nin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Cerrahi sonrası enflamatuvar değişiklikler, skar dokusu gibi enfeksiyon olmayan süreçlerde görülebilen F-18 FDG tutulumu, yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Vaskülit

Sistemik vaskülitler, damar duvarlarında enflamasyon ile seyreden multisistem hastalıklarıdır. Yapısal vasküler anomalileri göstermede MR en başarılı yöntemdir. Ancak enflamasyonu göstermede yetersizdir. Uzaysal

çözünürlüğü nedeniyle F-18 FDG PET/BT sadece aorta ve büyük damarlarda enflamasyonun gösterilmesinde başarılıdır. Dev hücreli arterit (temporal arterit, DHA), polimiyalji romatika (PAN), takayasu (aortik ark sendromu, TA) arteritine bağlı periaortit, sınıflanamayan büyük damar vaskülitleri ve enfeksiyöz vaskülitlerde F-18 FDG tutulumu gösterilmiştir. DHA'da aorta, subklavian, karotid ve iliak arterlerde tutulum gözlenir. Eklemlerde enflamasyon izlenebilir. Temporal arterde tutulum uzaysal çözünürlük nedeniyle çoğunlukla gösterilemez. Takayasu arteritis daha merkezi yerleşimlidir. Toraksta; aorta ve dallarının yanı sıra pulmoner arteri tutar. PAN'da orta ve küçük boyutlu arterler tutulmakta olup, en iyi tutulum ekstremitelerde damarlarında gösterilebilmektedir (6). DHA'da duyarlılık ve özgüllük değerleri %77-92 ve %89-100 iken, TA'da %92 ve %100 olarak bulunmuştur (59,60). PET/BT incelemesi ayrıca biyopsi yerinin lokalize edilmesinde ve hastalık yaygınlığının tayininde de kullanılabilir. Blockmans ve ark. DHA olgularında F-18 FDG'nin üçüncü ayda tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olduğunu, ancak relaps tayininde faydasız olduğunu belirtmektedir (61).

Aterosklerotik Plaklarda Enflamasyon

Enflame aterosklerotik plakların belirlenmesi akut kardiovasküler hastalıklar yönünden önemlidir. F-18 FDG enflame plakları göstermede başarılıdır. Bu amaçla yapılacak değerlendirmede F-18 FDG enjeksiyonu sonrası üçüncü saatte alınan geç görüntülerin daha başarılı olduğu bildirilmiştir (62).

Sarkoidoz

Sarkoidoz birçok organ sistemini tutan genellikle 20-40 yaşlar arasında başlayan, nedeni bilinmeyen non-kazefiy granülatöz bir hastalıktır. Akciğer ve torasik lenf nodlarının tutulumu siktir. Hastaların %30-50'sinde torasik tutulumun yanı sıra ekstratorasik tutulum görülür. F-18 FDG PET/BT'nin sarkoidozda yüksek duyarlılığı bilinmektedir, ancak F-18 FDG PET/BT ile sarkoidozun lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıklardan ayırt edilmesi mümkün değildir.

F-18 FDG PET/BT, kronik sarkoidozda gelişen yeni enflamatuvar alevlenmeyi belirlemede, serolojik incelemeleri negatif fakat semptomları pozitif hastalarda, radyolojik bulguları itibari ile akciğerde fibrozis gelişmiş evre dört hastada enflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Ayrıca, ekstratorasik aktif enflamatuvar bölgelerin değerlendirilmesi, biyopsi yapılacak bölgenin belirlenmesi ve tedavi cevabının

değerlendirilmesinde de faydalı sonuçlar verir (63).

Tüberküloz ve HIV

Gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun prevalansı yüksektir. Onkolojik amaçlı F-18 FDG PET/BT değerlendirmelerinde yalancı pozitif sonuçlara neden olur. F-18 FDG tutulumu enflamatuvar aktivite derecesine göre değişken olup belirli karakteristik özelliği yoktur. F-18 FDG PET/BT, tüberkülozun beklenmedik uzak tutulum alanlarını gösterebilir. Metabolik tutulum alanları biyopsi ve histopatolojik inceleme için kılavuzluk yapar. Seçilmiş hastalarda tedavi cevabı değerlendirmesinde kullanılabilir.

HIV ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonların en sık görüleni tüberkülozdur. Ayrıca HIV hastalarında virüsün CD4+ T lenfositlere bağlanmasıyla gelişen enflamasyon ve yaygın lenfadenopatilerde yoğun F-18 FDG tutulumu izlenebilir (64). Hastalığın immünovirolojik durumunu non-invazif olarak değerlendirilmesine katkıda bulunabilir. F-18 FDG PET/BT, HIV enfeksiyonu ile ilişkili malignitelerden, Kaposi sarkom, non-Hodgkin lenfoma ve invaziv serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde de önemlidir.

Enflamatuvar Barsak Hastalıkları

Enflamatuvar barsak hastalıklarında F-18 FDG'nin tutulumu ile aktif hastalığı göstermede başarılı olduğu ve işaretli lökosit sintigrafisi ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (65). Erişkinlerde F-18 FDG'nin barsak tutulumu oldukça farklılık gösterebilir. Çocuklarda öncelikle hastalığı değerlendirmede MR tercih edilmekle birlikte, F-18 FDG PET/BT pediatrik popülasyonda hastalığın erken tanısı ve yaygınlığının belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile faydalı olabilir (66). Tetkikin majör limitasyonları; fizyolojik barsak tutulumları, antidiyabetik ilaç kullanan hastalar ve çekim süresince devam eden barsak hareketlerine bağlı registrasyon hatalarıdır.

Tedavi Yanıtı Takipte F-18 Florodeoksiglukoz PET/BT

Enfeksiyöz hastalıklarda tedavi yanıtını takipte kabul edilmiş tek endikasyon unrezektabl ekinokokus olgularıdır (Tablo 2). Ancak vaskülitlerde, sarkoidozda, otoimmün hastalıklarda (romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün pankreatit), osteomyelitte ve fungal enfeksiyonlarda da tedavi yanıtını takipte faydaları çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (Tablo 2) (6).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol* 2006;7:57-69.
2. Hakim G, Fiorentini D, Maraldi T, Landi L. Acute regulation of the facilitative glucose transporter GLUT1 in a hematopoietic cell line. *Ital J Biochem* 2004;53:135-140.
3. Ahmed N, Kansarave M, Berridge MV. Acute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line: Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst. *Biochem J* 1997;327:369-375.
4. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647-658.
5. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med Technol* 2013;41:157-169.
6. Glaudemans AW, Signore A. FDG-PET/CT in infections: the imaging method of choice? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1986-1991.
7. Chatziioannou S, Papamichos O, Gamaletsou MN, et al. 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan for monitoring the therapeutic response in experimental *Staphylococcus aureus* foreign-body osteomyelitis. *J Orthop Surg Res* 2015;10:132.
8. Riccio SA, Chu AK, Rabin HR, Kloiber R. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Interpretation Criteria for Assessment of Antibiotic Treatment Response in Pyogenic Spine Infection. *Can Assoc Radiol J* 2015;66:145-152.
9. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med* 2009;50:1042-1046.
10. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and soft-tissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
11. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A, et al. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010;12:335-342.
12. Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2016;37:259-262.
13. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.

14. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol* 2014;6:446-458.
15. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med* 2010;40:3-15.
16. Jin H, Yuan L, Li C, Kan Y, Hao R, Yang J. Diagnostic performance of FDG PET or PET/CT in prosthetic infection after arthroplasty: a meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:85-93.
17. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 2002;32:47-59.
18. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:556-564.
19. Lazzeri E, Israel O, Erba PA, et al. Comment on Aksoy et al.: FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1811-1812.
20. Palestro CJ, Loveve C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:105-123.
21. Gratz S, Dörner J, Fischer U, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:516-524.
22. Fuster D, Solà O, Soriano A, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with 67Ga SPECT/CT in the Diagnosis of Spondylodiskitis. *Clin Nucl Med* 2012;37:827-832.
23. Fuster D, Tomás X, Mayoral M, et al. Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:264-271.
24. Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1151-1157.
25. Seifen T, Rettenbacher L, Thaler C, Holzmannhofer J, Mc Coy M, Pirich C. Prolonged back pain attributed to suspected spondylodiscitis. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in the diagnostic work-up of patients. *Nuklearmedizin* 2012;51:194-200.
26. Fahnert J, Purz S, Javers JS, et al. The use of simultaneous 18F-FDG-PET/MRI for the detection of spondylodiscitis. *J Nucl Med* 2016.
27. Niccoli Asabella A, luele F, Simone F, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of response to antibiotic therapy in patients affected by infectious spondylodiscitis. *Hell J Nucl Med* 2015;18(Suppl 1):17-22.
28. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumaticos SG, Zormpala A, Sipsas NV. Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiskitis. *BMC Infect Dis* 2013;13:73.
29. Ozmen O, Gökçek A, Tatçı E, Biner I, Akkalyoncu B. Integration of PET/CT in Current Diagnostic and Response Evaluation Methods in Patients with Tuberculosis. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48:75-78.
30. Nanni C, Boriani L, Salvadori C, et al. FDG PET/CT is useful for the interim evaluation of response to therapy in patients affected by haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1538-1544.
31. Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, et al. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1887-1895.
32. Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:682-688.
33. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016.
34. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, et al. [Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:178-186.
35. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
36. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965-975.
37. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
38. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
39. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.
40. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
41. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993;17:321-322.
42. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.

43. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:318-323.
44. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22:2407-2414.
45. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436-444.
46. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
47. Ishimori T, Saga T, Mamede M, et al. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002;43:658-663.
48. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
49. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374-2382.
50. Salomäki SP, Saraste A, Kemppainen J, et al. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2015.
51. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1189-1197.
52. Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis* 2015;30:106-114.
53. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;8:1478-1481.
54. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
55. Yan J, Zhang C, Niu Y, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in infectious endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:337-342.
56. Saleem BR, Meerwaldt R, Tielliu IF, Verhoeven EL, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg* 2010;200:47-52.
57. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg* 2005;42:919-925.
58. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:850-858.
59. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol* 2010;73:504-509.
60. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:627-634.
61. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-137.
62. Blomberg BA, Akers SR, Saboury B, et al. Delayed time-point 18F-FDG PET CT imaging enhances assessment of atherosclerotic plaque inflammation. *Nucl Med Commun* 2013;34:860-867.
63. Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V. FDG PET imaging in sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 2013;43:404-411.
64. Sathekge M, Maes A, Kgomo M, Van de Wiele C. Fluorodeoxyglucose uptake by lymph nodes of HIV patients is inversely related to CD4 cell count. *Nucl Med Commun* 2010;31:137-140.
65. Pio BS, Byrne FR, Aranda R, et al. Noninvasive quantification of bowel inflammation through positron emission tomography imaging of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-labeled white blood cells. *Mol Imaging Biol* 2003;5:271-277.
66. Däbritz J, Jasper N, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Noninvasive assessment of pediatric inflammatory bowel disease with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:81-89.



Diyabetik Ayakta Osteomyelit Ayırıcı Tanısındaki Klinik ve Laboratuvar Güçlükler, Nükleer Tıptan Beklentiler

Difficulties in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis on Behalf of Clinical and Laboratory Findings and Expectations from Nuclear Medicine

Murat Oto

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Hastaneye yatan ayak enfeksiyonlarının ve alt ekstremitte amputasyonlarının en önemli nedeni diyabet hastalığına bağlı olarak gelişmektedir. Enfeksiyon, genellikle yumuşak doku ülserleri olarak başlar ve alttaki kemik dokuya ulaşır. Osteomyelit gelişimi ekstremitte amputasyon oranını ciddi olarak artırır. Osteomyelitin kesin tanısını koymakta, kemikten alınan örneklerin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemelerinin yanında görüntüleme yöntemleri de kritik bir role sahiptir. Diyabetik ayakta görüntüleme yöntemleri, anatomik deformasyonun evrelemesini, düzeyini ve enfeksiyon varlığını araştırmaya yönelik olarak kullanılır. Görüntüleme en önemli amaç, nöro-artropati ve enfeksiyonun ayırımıdır. Nöro-artropati, öncelikle kemikte sinyal ve şekil değişiklikleri, periartiküler değişiklikler ve deformite ile seyrederken; enfeksiyon, genellikle bir kallus veya ülser ile ilişkili olarak eklem ve yumuşak doku ağırlıklı tutulumu neden olur. Direkt grafiler, temel ve en yaygın inceleme yöntemidir; ancak, yumuşak doku çözünürlüğünün yüksekliği ve ayrıca nekrotik kemik fragmanları ile abse ve fistül traktuslarının saptanması gibi anatomik ayrıntıları göstermedeki becerisi nedeniyle, manyetik rezonans görüntüleme giderek daha sık kullanılmaktadır. Bu derleme yazıda, diyabetik ayakta enfeksiyon sonrası gelişen osteomyelitin, klinik-laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanısı ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin çözüme katkısı tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik ayak, osteomyelit, görüntüleme, nükleer tıp, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Diabetes is the leading cause of hospitalized foot infections and lower extremity amputations. The infection usually shows up as an ulcer in the soft tissue and invades to the bone underneath. Development of osteomyelitis significantly increases the rate of extremity amputation. A definite diagnosis of osteomyelitis can be withheld by histopathological, microbiological and radiological investigation of affected body part. Imaging of the diabetic foot aims primarily to define and grade the anatomical deformity, and to rule out the infection. Main purpose of imaging is to differentiate neuropathic arthropathy from infection. Neuropathic arthropathy causes magnetic resonance imaging signal changes and deformities initially in bony structures, and progress with periarticular inflammation; while infection requires the presence of a callus or ulcer that causes loss of skin integrity. Direct radiographs are the basis of preliminary imaging; however, magnetic resonance imaging has proved to be a better modality due to its high resolution for soft-tissues and also illustrating necrotic bony fragments as well as abscesses and fistulous tracts. In this review the clinical, laboratory and imaging methods in the diagnosis and particularly the contribution of nuclear imaging modalities are discussed.

Keywords: Diabetic foot, osteomyelitis, imaging, nuclear medicine, magnetic resonance imaging

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Oto, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: muratoto@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Diyabetik ayak (DA); diyabetin neden olduğu patolojik değişikliklerin bir parçası olarak ayakta ortaya çıkan, birbiriyle hem ilişkili hem de etkileşimli bir seri problemi ifade eden, ortak bir terimdir. DA enfeksiyonları, hastaneye başvurunun en sık nedenlerinden olup, çoğu hastada mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir (1). Vasküler ve nörolojik komplikasyonlara ikincil olarak ayakta gelişen enfektif süreçte olguların %72'si osteomyelit tanısı almaktadır (2). Bu süreç, kemik rezorpsiyonlarından kas atrofilerine dek değişik bir patoloji spektrumunu içerebileceği gibi; küçük bir ülserden alt ekstremitayı, hatta yaşamı tehdit edecek ciddiyete de ulaşabilmektedir.

Tanı

Diyabetik hastalarda var olan nöropati, vaskülopati ve immün sistemde oluşan defektler, bu hastalarda oluşan ayak enfeksiyonunun ve özellikle de osteomyelit tanısı ve tedavisinde bazı zorlukları beraberinde getirmektedir (3). Enfeksiyonda lokal bulgular olan eritem, ağrı, ısı artışı ve hassasiyet, abse ve osteomyelit varlığında saptanamayabilir. Sık karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen, tanı ve tedavi konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur (4,5,6).

Diyabetik hastalarda osteomyelit, hemen her zaman, bir ülser ile devamlılığı olacak şekilde, komşuluk yoluyla ortaya çıkar (7,8,9). Osteomyelit tanısında altın standart yöntem, kemik biyopsisidir (7). Bir meta-analizde, ülser boyutlarının 2 cm²'den daha büyük ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 70 mm/saat üzerinde olmasının, osteomyelit olasılığını arttırdığı belirtilmiştir (10). DA osteomyelitine özgü klinik semptom olmadığında, parmakta şişlik ve eritematöz görüntünün olduğu "sosis parmak" deformitesi varlığı, şüphe uyandıran bir bulgudur. Eğer bu, lokal ülserasyon ile ilişkili ise de, altta yatan bir osteomyelite işaret eder (11). Ancak, belirsizliğin yüksek olması nedeniyle, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulması gereklidir (7).

Laboratuvar

Tüm hastalarda; tam kan sayımı, beyaz küre sayısı ve kan glukoz seviyesi öncelikli olarak belirlenmelidir. Lökositoz, osteomyelit için zayıf bir belirteç olup, daha çok sistemik enfeksiyon veya yumuşak doku enfeksiyonunda görülür (12). Hem metabolik durumunun hem de karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, hastanın biyokimya testlerinin yapılması gerekir.

ESH'nin 70 mm/saat üzerinde olması, osteomyelit ihtimalini düşündürür (13,14).

Osteomyelit olgularında ESH'nin, üç ay ve daha üzeri yüksek kalması nedeniyle, osteomyelitli hastalarda takip için kullanması önerilmemektedir (15). C-reaktif proteinin (CRP) yüksek olması yumuşak doku enfeksiyonunu osteomyelitinden ayırt etme kriteri olarak kullanılsa da, bazı yazarlar, nötrofil sayısı ve CRP'nin yumuşak doku enfeksiyonunda osteomyelite göre daha yüksek olduğunu belirtmektedirler (16,17). Sürüntü ile alınan yüzeyel doku örneği ve artmış lökosit sayısının, DA osteomyeliti tanısı için kullanılabilirliği konusunda ise kesin bir bilgi yoktur (18).

DA enfeksiyonları, eğer uzun süreli ve komplike ise veya antibiyotik tedavisi uygulanmışsa, genellikle çoklu organizmalar tarafından oluşturulmuştur. Bunun dışındaki hastalarda etken mikroorganizmalar ise, stafilkok veya streptokoklardır (14). Osteomyelit şüphesinde, kemik biyopsisi etken mikroorganizmanın tanımlanmasında daha güvenilirdir (4). DA enfeksiyonlarında en sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur. Ancak, hastaneye yatırılması gereken ciddi hastalarda, aerob ve anaerob bakteriler birlikte bulunur.

Histolojik değerlendirmenin, kültürden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (19). Osteomyelit tanısında, mikrobiyolojik değerlendirmenin %92 duyarlılık ve %60 özgüllüğü mevcuttur. Ancak, bakteriyel kontaminasyon nedeniyle, kültürün cerrahi sırasında alınması gereklidir (20).

Radyolojik Değerlendirme

Diyabetik hastaların ayaklarında çeşitli patolojiler görülebilir; ancak klinikte temel amaç, enfeksiyon ile nöropatiye sekonder gelişen değişikliklerin birbirinden ayırt edilebilmesi ve dolayısıyla da, gecikmiş osteomyelite sekonder amputasyonların engellenmesidir. Görüntüleme yöntemlerinin uzun zamandan beri üzerinde yoğunlaştığı ve çözmeye çalıştığı konu da, bu iki patolojinin ayrımıdır.

Direkt Grafiler

Direkt grafi, Amerikan Radyoloji Koleji'nin Uygunluk Kriterleri (21) listesine göre en uygun yöntem olarak kabul görse de, osteomyelit tanısında düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, tutulum direkt grafi ile iki hafta sonra görülebilmektedir (13,22). Kemik demineralizasyonu, periost reaksiyonu ve kortikal destrüksiyonu tespit edebilir; ancak, bu bulguların direkt grafide görülebilmesi için, enfeksiyonun başlangıcından sonra 14 günlük bir süre geçmesi gereklidir. Bu nedenle,

erken tanıdaki duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %80 civarındadır (18,23,24,25). Dolayısıyla, osteomyelit tanısı kesin değilse, diğer ek radyolojik tetkiklere başlamadan önce, ilk grafiden 2-4 hafta sonra direkt grafi tekrarlanmalıdır (26).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İyonizan radyasyon kullanan yöntemlerden BT, birden fazla planda, anatomik ayrıntıları oldukça yüksek çözünürlükle gösterebilen, ince kesitlerin alınmasını sağlayan ve bu sebeplerle kullanımı artmaya başlamış bir yöntemdir. BT, kronik osteomyelitte kortikal değişikliklerin belirlenmesinde ve sekestr tespitinde tercih edilebilecek bir yöntemdir (27). Yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olmasına karşın eklem ilişkileri ve kemik yapılarıdaki yüksek çözünürlüğü kullanımını arttırmaktadır.

Manyetik Rezonans (MR)

MR, iyonizan radyasyon kullanmaz ve diğer tüm yöntemlerden daha üstün olan yumuşak doku rezolüsyonu ile birçok hastalıkta kesin tanı sağlar. DA'da saptanan patolojilerde duyarlılık ve özgüllük oranı, sırasıyla, %90 ve %83 olup diğer yöntemlere oranla oldukça yüksektir (21,28). Osteomyelit açısından, direkt grafi ve şüpheli durumlarda, MR görüntüleme önerilmektedir (13,29,30). Ancak, kemik ödeme neden olan cerrahi durumlarda özgüllüğü etkilenir (31). MR, radyolojik tetkikler içinde en doğrulayıcı tetkik olarak bilinmektedir, ancak osteomyelitin tanısında altın standart, biyopsi ve histopatolojik tanıdır (2,32,33).

Nükleer Tıp Tanı Yöntemleri

DA osteomyeliti tanısında en sık kullanılan nükleer görüntüleme modaliteleri:

- Tc-99m metilen difosfonat (MDP) üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi,
- Tc-99m HMPAO işaretli lökosit/kemik sintigrafisi,
- İşaretli lökosit/Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi olarak sıralanabilir.

Bu yöntemlere sırasıyla baktığımızda hepsinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunduğunu görmekteyiz.

Tc-99m MDP üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi yöntemi; DA osteomyelitin tanısında sık başvurulan, uygulanması kolay olan, hazırlık gerektirmeyen bir yöntemdir. İlk üç faz sırasıyla; perfüzyon, hiperemi ve kemik tutulumu fazlarıdır. Dördüncü faz ise geç kemik fazı olup, artropati ile osteomyelit ayırıcı tanısını koyduran fazdır.

Bu bilgilere dayanarak 3 fazlı kemik sintigrafisinin avantajlarına baktığımızda; kemik anormalliklerini düz grafiden daha erken gösterdiğini ve duyarlılığının ortalama %90 olduğunu görmekteyiz. Ancak nöropatik osteoartropati, iyileşen enfeksiyon, Gut hastalığı, stres kırığı, cerrahi girişim ve travmada da aynı bulguların görülmesi özgüllüğünü %50 civarına düşürmektedir (34).

Dört fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisinin avantajına baktığımızda; osteoartropati ile birlikte bulunan osteomyelitin tanısında sintigrafinin doğruluğunun %92'ye yükseldiğini ve 4 fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisinin özgüllüğünün MRG'den daha yüksek olduğunu görüyoruz (35).

İşaretli lökosit sintigrafisi (Tc-99m HMPAO işaretli veya In-111 işaretli lökosit); genelde enfeksiyon odağında tutulur, iyileşen kemikte tutulmaz, duyarlılığı (%72-100), özgüllüğü yüksektir (%67-100) (ortalama %80). Enfeksiyonun iyileşmesi durumunda aktivite tutulumu azalır ve kaybolur. Tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. Dezavantajlarına baktığımızda; anatomik rezolüsyonu düşük bir yöntemdir. Diyabetik osteoartropatide ve antibiyotik tedavisinde doğruluğu etkilenir ve zaman alıcı bir tetkiktir. Bu nedenle osteomyelit ile nöropatik osteoartropatiyi birbirinden ayırabilmesi için kemik sintigrafisi ile birlikte yapılması gerekir, bu takdirde duyarlılığı %100, özgüllüğü %83'e yükselir (34,36).

İşaretli lökosit/kemik iliği sintigrafileri kullanıldığında; işaretli lökosit sintigrafisi her iki durumda pozitif bulgu verdiği için özgüllüğü düşüktür. İşaretli lökosit/Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi nöropatik eklem/enfeksiyon ayırıcı tanısını kolaylıkla yapabilir (37).

Sonuç

DA'da, enfeksiyon ve ülserlerinin en yaygın komplikasyonu, kronik osteomyelittir. Klinik tanıyı koyma aşamasında esas olan osteomyelitten şüphelenmek olmalıdır. Diyabetik hastalarda, laboratuvar testleri yeterli sonuç vermemektedir. Kemik dokudan alınan uygun örnekler ile yapılan kültür ve histolojik incelemeler, altın standart olarak kabul edilmektedir. Görüntüleme yöntemi olarak direkt grafi ve MR görüntüleme, günümüz pratiğinde en çok kullanılan yöntemlerdir.

Üç fazlı kemik sintigrafisi, duyarlılığı yüksek olmakla birlikte, özgüllüğü düşük bir testtir (22,38). Dolayısıyla, değerlendirme negatif ise muhtemel bir osteomyelit dışlanır. Ancak, yalancı pozitif oranın yüksek olması, özgüllüğünü azaltmaktadır ve bu nedenle, osteomyelit

tanısında kullanımı sınırlıdır; özellikle nöropatik ayak, kırık, tümör, artrit ve cerrahi sonrası değişiklikler ile karışır. Ayrıca, başarılı tedavi sonrası dahi aylarca pozitif kalabildiği için, enfeksiyonun devam edip etmediği konusunda doğru bilgi vermeme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (39). Bunun yanı sıra, pahalı olması, deneyimli personele ihtiyaç duyulması ve zaman alması nedeniyle rutin kullanımı zordur.

Diyabete bağlı kronik osteomyelit tedavisinde; enfekte bölgenin debridmanı, nekrotik dokuların temizlenmesi ve sistemik antibiyotik tedavisi, en geçerli yöntem olarak görünmekle birlikte, günümüzde bu hastaların takip ve bakımları halen sorun olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51:1962-1970.
3. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-1326.
4. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 2):115-122.
5. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:341-347.
6. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, et al. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006;23:348-359.
7. Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics* 2012;32:1959-1974.
8. Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis. *Radiology* 2002;223:747-755.
9. Donovan A, Schweitzer ME. Use of MR imaging in diagnosing diabetes-related pedal osteomyelitis. *Radiographics* 2010;30:723-736.
10. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008;299:806-813.
11. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med* 2000;17:74-77.
12. Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:280-283.
13. Zgonis T, Stapleton JJ, Roukis TS. A stepwise approach to the surgical management of severe diabetic foot infections. *Foot Ankle Spec* 2008;1:46-53.
14. Lipsky BA. Infectious problems of the foot in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The diabetic foot* 6th Edition. St. Louis, MO: Mosby; 2001. p. 467-480.
15. Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2013;12:94-99.
16. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, Burns SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:39-46.
17. Enoth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999;13:254-263.
18. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-1251.
19. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 1995;197:840-842.
20. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23:649-653.
21. Schweitzer ME, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR Appropriateness Criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Radiol* 2008;5:881-886.
22. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-527.
23. Levine SE, Neagle CE, Esterhai JL, Wright DG, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic patient with a foot ulcer. *Foot Ankle Int* 1994;15:151-156.
24. Shults DW, Hunter GC, McIntyre KE, Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Am J Surg* 1989;158:529-530.
25. Enderle MD, Coerper S, Schweizer HP, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999;22:294-299.

26. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
27. Tehranzadeh J, Wong E, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Radiol Clin North Am* 2001;39:223-250.
28. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis. *Arch Intern Med* 2007;167:125-132.
29. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-173.
30. Guyton GP, Saltzman CL. The diabetic foot: basic mechanisms of disease. *Instr Course Lect* 2002;51:169-181.
31. Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:060.
32. Khatri G, Wagner DK, Sohnle PG. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001;321:367-371.
33. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):145-161.
34. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
35. Unal SN, Birinci H, Baktiroğlu S, Cantez S. Comparison of Tc-99m methylene diphosphonate, Tc-99m human immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. *Clin Nucl Med* 2001;26:1016-1021.
36. Schauwecker DS, Park HM, Burt RW, Mock BH, Wellman HN. Combined bone scintigraphy and indium-111 leukocyte scans in neuropathic foot disease. *J Nucl Med* 1988;29:1651-1655.
37. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-350.
38. Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27:757-764.
39. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34:87-95.



Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Moleküler Görüntüleme

Christopher J. Palestro

Hofstra Northwell Faculty of Medicine, Department of Radiology, New York, USA

*This article is reproduced from "Palestro JC, Love C, Nuclear Medicine and Diabetic Foot Infections. Semin Nucl Med 2009 Jan;39(1):52-65" as a new article.

Abstract

Diabetic foot infection, which is defined as an infection of the soft tissues or bone below the malleoli, is a common clinical problem. Diabetic patients can have a significant foot infection with few or no signs or symptoms and the diagnosis of osteomyelitis can easily be overlooked. As a result, imaging studies have become an integral part of the diagnostic workup of these patients. Although not especially sensitive or specific radiographs are routinely performed because they provide an anatomic overview of the area of interest and any pre-existing conditions that could potentially influence the selection and interpretation of subsequent procedures. Bone scintigraphy is sensitive but not specific, and if used at all, should be used as a screening procedure. In-vitro labeled leukocyte scintigraphy is, at the moment, the nuclear medicine gold standard for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis, with sensitivity and specificity ranging from 72% to 100% and 67% to 100%, respectively for In-111 labeled leukocytes and 86% to 93% and 80% to 98%, respectively, for Tc-99m labeled leukocytes. Results obtained with leukocytes labeled in-vitro with antigranulocyte antibodies and antibody fragments, have been more variable. Furthermore, these agents are not widely available. In-vitro and in-vivo labeled leukocyte imaging studies are limited by a combination of poor image resolution and the small size of the structures being evaluated. Incorporating single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) into the procedure improves the accuracy of the test by precisely localizing foci of labeled leukocyte accumulation, facilitating the differentiation of soft tissue and bone infection, and improving confidence of interpretation. Furthermore, the CT component of the examination may have prognostic

Öz

Malleol altından itibaren kemik veya yumuşak dokuların enfeksiyonu olarak tanımlanan diyabetik ayak enfeksiyonu sık görülen bir klinik problemdir. Diyabetik hastalar ciddi bir enfeksiyon geçiriyor oldukları halde çok az belirti gösterebilirler veya hiç belirti vermeyebilirler ve osteomyelit tanısı kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle, görüntüleme çalışmaları bu hastalarda tanısız işleyişin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Çok spesifik veya sensitif olmamalarına rağmen direkt grafiler tanıda rutin olarak kullanılmaktadır. İlgili alanın anatomik değerlendirmesine ve takip eden prosedürün seçimini ve değerlendirmesine etkileyebilecek, önceden var olan durumların belirlenmesine olanak sağlarlar. Kemik sintigrafisi, sensitif olmasına rağmen spesifik değildir ve eğer kullanılacaksa tarama testi olarak kullanılmalıdır. Günümüzde, in-vitro işaretli lökosit sintigrafisi, diyabetik pedal osteomyelitinin tanısında nükleer tıbbın altın standart yöntemidir. In-111 işaretli lökositlerin sensitivitesi %72-100, spesifitesi %67-100 arasında, Tc-99m işaretli lökositlerin ise sensitivitesi %86-93, spesifitesi %80-98 aralığında değişmektedir. İn-vivo olarak antigranulosit antikorları ve antikor fragmanları ile işaretlenen lökositlerle yapılmış çalışmaların sonuçları ise oldukça değişkendir. Ayrıca bu ajanlar her yerde bulunmamaktadır. İn-vitro ve in-vivo işaretli lökosit çalışmalarının, görüntü rezolüsyonunun kötü olması ve değerlendirilen yapıların küçük olması gibi kısıtlılıkları vardır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografinin (SPECT/BT) prosedüre dahil edilmesi ile işaretli lökosit tutulum odağı kesin bir şekilde lokalize edilmekte, yumuşak doku ve kemik enfeksiyon ayrımı kolaylaşmakta ve değerlendirmenin güvenilirliği ve testin doğruluğu artmaktadır. Ayrıca yöntemin BT komponentinin

Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Christopher J. Palestro MD, Hofstra Northwell Faculty of Medicine, Department of Radiology Hempstead, New York, USA

Phone.: 718 470-7081 E-mail: palestro@northwell.edu

©Copyright 2016 by Turkish Society of Nuclear Medicine / Nuclear Medicine Seminars published by Galenos Yayınevi.

value. Recent developments suggest that SPECT/CT also may be useful for determining the success of antibiotic treatment in diabetic patients with pedal osteomyelitis. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) has several advantages over single photon emitting radiopharmaceuticals. PET is a high resolution tomographic technique. FDG is a small molecule that enters poorly perfused areas quickly. The procedure is completed in hours rather than days and no laborious labeling procedures are involved. Unfortunately, the available literature on the role of FDG-PET and PET/CT in the diagnostic workup of diabetic foot infections is inconclusive and at times contradictory. Large multicenter trials, including a uniform reference standard and more extensive comparison with labeled leukocyte imaging are needed to establish the role of this test in diabetic foot infections.

Keywords: Diabetes, fluorodeoxyglucose, labeled leukocytes, osteomyelitis, PET/CT, SPECT/CT

prognostik değeri de vardır. Yakın zamandaki gelişmeler, pedal osteomyeliti olan diyabetik hastalarda antibiyotik tedavisinin başarısını değerlendirmede SPECT/BT'nin yararlı olabileceğini göstermiştir. F-18 florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografinin (PET) tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklere oranla pek çok avantajı bulunmaktadır. PET, yüksek rezolüsyonlu tomografik bir tekniktir. FDG, perfüzyonu kötü alanlara bile hızlıca girebilen küçük bir moleküldür. İşlem günler yerine saatler içinde tamamlanır ve zahmetli bir işaretleme prosedürü gerektirmez. Maalesef, FDG-PET ve PET/BT'nin diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanılmasındaki rolü ile ilgili veriler yetersiz ve zaman zaman da çelişkilidir. Bu testin diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki rolünü değerlendirmek için uniform bir referans standardı ve işaretli lökosit görüntüleme ile daha kapsamlı karşılaştırmalar içeren geniş, çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, florodeoksiglikoz, lökosit işaretli, osteomyelit, PET/BT, SPECT/BT

Introduction

Diabetic foot infection, which is defined as an infection of the soft tissues or bone below the malleoli, is a common clinical problem. Most of these infections occur at a site of skin trauma or ulceration. The estimated lifetime risk of a person with diabetes mellitus developing a foot ulcer is 15% to 25%, with an annual incidence of 3% to 10%. Major predisposing factors include peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, and compromised immunity. More than 50% of all nontraumatic lower extremity amputations are related to diabetic foot infections, and 85% of all lower extremity amputations in patients with diabetes are preceded by an ulcer (1,2,3).

Any breach in the cutaneous integument of the foot in a person with diabetes has the potential to develop into severe soft-tissue and/or osseous infection. Osteomyelitis should be considered in all patients with a chronic non healing wound, especially when the wound extends beyond the dermis. The exposed bone or probe to bone test, which is easy to perform, has a sensitivity and specificity of 60% and 91%, respectively, for diagnosing osteomyelitis underlying an open wound (4). Diabetic patients, however, can have a significant foot infection with few or no signs or symptoms and without mounting a systemic inflammatory response and the diagnosis of osteomyelitis in these individuals can easily be overlooked (5). As a result, imaging studies

have become an integral part of the diagnostic workup of the diabetic patient with a foot infection.

In spite of a sensitivity of only about 54% and a specificity of about 68%, radiographs, which are nearly universally available and relatively inexpensive, should be the first imaging test performed. Even when not diagnostic, radiographs provide an anatomic overview of the area of interest and any pre-existing conditions that could influence both the selection and interpretation of subsequent procedures (4). Although magnetic resonance imaging plays an important role in the diagnostic evaluation of the diabetic patient with a foot infection, a discussion of this technique is beyond the scope of this review, which will focus on molecular imaging studies.

Molecular Imaging

Bone Scintigraphy

Focal hyperperfusion, focal hyperemia, and focal bony uptake are the classic presentation of osteomyelitis on three phase bone scintigraphy. Many of the conditions to which the diabetic patient with foot problems is prone, however, including fracture, the neuropathic joint, and even the pedal ulcer, can mimic osteomyelitis (Figure 1, 2) (6). Sensitivity and specificity of the three phase bone scan range from 75% to 100% and 0% to 59%, respectively (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18). Attempts at improving the specificity of the three phase

bone scan, including differentiating arterial from venous hyperperfusion on the flow phase of the study and the addition of delayed, next day, imaging, the so called four phase bone scan, have yielded mixed results and are not widely used (19,20,21,22,23).

Labeled Leukocyte Imaging

In-vitro labeled leukocyte scintigraphy has long been considered the molecular imaging gold standard for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis. The sensitivity of the test, using In-111 labeled leukocytes with planar imaging, has ranged from 72% to 100% and the specificity from 67% to 100% [7-10,14,20,21] (Figure 3). The sensitivity and specificity of technetium-99m exametazime labeled leukocyte planar imaging for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis range from 86% to 93% and from 80% to 98%, respectively (11,12,13,17,24).

The limitations to in-vitro labeled leukocyte imaging are well known. The labeling procedure requires skilled personnel, is laborious, not always available, and involves direct contact with blood. Considerable effort, therefore, has been devoted to the development of in-vivo leukocyte labeling methods. Most of these investigations have focused on the use of antigranulocyte antibodies and antibody fragments.



Figure 1. Osteomyelitis right great toe. There is focal hyperperfusion, focal hyperemia, and focally increased bone activity in the right great toe on the three phase bone scan. (Reproduced with permission from Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. Semin Nucl Med. 2009;39:52-65.)



Figure 2. Reactive bone left great toe. There is focal hyperperfusion, focal hyperemia, and focally increased bone activity in the left great toe, indistinguishable from osteomyelitis. Compare with Figure 1. (Reproduced with permission from Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. Semin Nucl Med. 2009;39:52-65.)

Besilesomab is a murine monoclonal immunoglobulin G1 (IgG1) antibody that binds to the nonspecific cross-reacting antigen-95, which is expressed on granulocyte and granulocyte precursor cell membranes. About 10% of Tc-99m besilesomab is neutrophil bound within 45 minutes after administration. Another 20% circulates freely and presumably localizes in infection through nonspecific mechanisms (25). Dominguez-Gadea et al. reported that Tc-99m besilesomab was 93% sensitive, 78% specific, and 84% accurate for diagnosing pedal osteomyelitis in diabetics (26). Schwegler et al. reported sensitivity, specificity and accuracy of 29%, 85% and 65%, respectively, for diabetic pedal osteomyelitis (27). The incidence of human antimurine antibody (HAMA) response in patients receiving Tc-99m besilesomab, which ranges from less than 5% in patients receiving a single dose of 125 ug of the antibody to more than 30% in individuals receiving repeated injections is a significant disadvantage to the test. Consequently, patients should be prescreened for HAMA, should not be injected with more than 250 ug antibody and should not undergo repeat administration (25).

Antibody fragments do not induce a HAMA response. Sulesomab is a 50 kDa fragment antigen binding (Fab') portion of an IgG1 class murine monoclonal antibody that binds to normal cross-reactive antigen-90 present on leukocytes. Approximately 3-6% of the Tc-99m sulesomab injected is associated with circulating neutrophils; by 24 hours after injection, about 35% of the remaining activity is in the bone marrow. Initial investigations suggested that sulesomab uptake in infection includes binding to circulating neutrophils that subsequently migrate to foci of infection and binding to leukocytes already present at the site of infection. There are other data, however, that suggest that sulesomab does not bind to circulating leukocytes, and that it accumulates in infection nonspecifically through increased capillary membrane

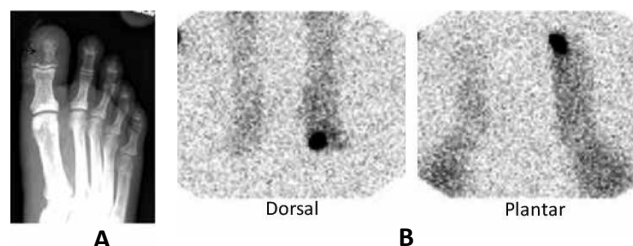


Figure 3. Osteomyelitis left great toe. Radiograph (A) demonstrates soft tissue swelling, skin ulceration medially, and irregular osteolysis of the distal phalanx. There is focally increased activity on the dorsal and plantar In-111 labeled leukocyte images (B)

permeability (25). In a prospective investigation, Delcourt et al. compared combined Tc-99m sulesomab/bone imaging to combined bone/gallium imaging in 25 diabetic patients. The sensitivity, specificity, and accuracy of Tc-99m sulesomab/bone imaging were 67%, 85%, and 74% versus 44%, 77%, and 58%, respectively for bone/gallium imaging (28). Harwood et al. studied 122 diabetic patients with foot ulcers and reported that Tc-99m sulesomab had 91% sensitivity, 56% specificity, and 80% accuracy for diagnosing pedal osteomyelitis (29). The test was significantly more sensitive (92% vs. 79% $p < 0.05$), and slightly less specific (58% vs. 67%) than in-vitro labeled leukocyte imaging and significantly more specific than bone scintigraphy (50% vs. 21%; $p < 0.05$).

The accuracy of both in-vitro and in-vivo labeled leukocyte imaging is limited by a combination of poor image resolution and the small size of the structures being evaluated. Several investigators have used single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) to improve the accuracy of the test. Heiba et al. observed that, even when performed as a SPECT/CT study, it was not always possible to differentiate between soft tissue infection and osteomyelitis on indium labeled leukocyte studies (30). They investigated simultaneous dual isotope labeled leukocyte/ bone SPECT/CT, and when necessary, bone marrow SPECT/CT, in 213 diabetic patients. They found that simultaneous dual isotope SPECT/CT was significantly more accurate than planar imaging and single isotope bone and In-WBC SPECT/CT. Performing simultaneous dual isotope labeled leukocyte/bone SPECT/CT facilitated precise localization of labeled leukocyte accumulation, thereby improving confidence of interpretation and test accuracy. In another investigation, Heiba et al. compared simultaneous dual isotope, labeled leukocyte/bone SPECT/CT to conventional imaging for diagnosing and managing foot infections in diabetic patients (31).

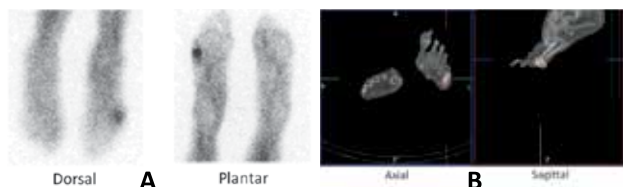


Figure 4. Osteomyelitis left fifth metatarsal/phalanx. On the planar In-111 labeled leukocyte images there is a focus of increased activity overlying the lateral aspect of the distal left foot. On the single photon emission computed tomography/computed tomography images it can be seen that this focus involves both soft tissue and bone

Compared to conventional imaging studies, dual isotope SPECT/CT resulted in higher reader confidence and more accurate diagnosis of soft-tissue infection, osteomyelitis and other bony abnormalities. Dual isotope SPECT/CT also provided clear guidance on patient management and resulted in more limb salvage procedures instead of amputations. Equally important, from an economic standpoint, compared to conventional imaging, the use of dual isotope SPECT/CT resulted in considerably decreased length of hospitalization.

An alternative to dual isotope SPECT/CT is to use technetium rather than indium labeled leukocytes. Technetium offers superior resolution and labeling and imaging both can be performed on the same day. Filippi et al. performed planar and SPECT/CT technetium labeled leukocyte imaging on seventeen diabetic patients with 19 suspected sites of infection. SPECT/CT was performed six hours after reinfusion of labeled cells (32). Labeled leukocyte imaging was positive in 16 of the 19 sites. SPECT/CT changed the interpretation of planar and SPECT images in 10 (53%) of the sites, by excluding osteomyelitis in six sites, identifying bone and soft tissue

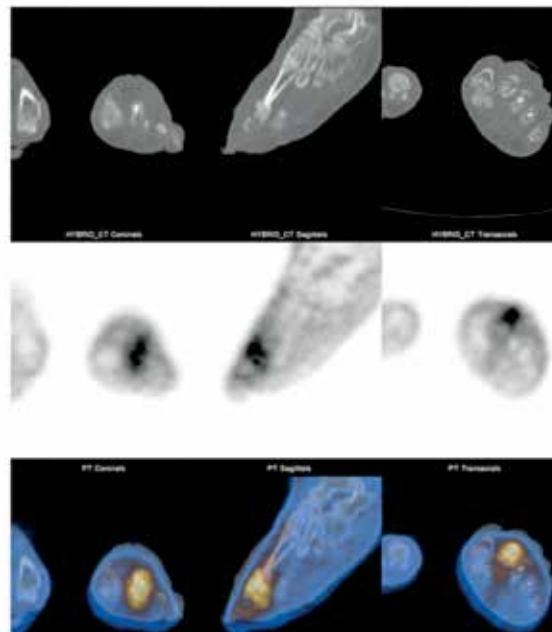


Figure 5. Osteomyelitis/septic arthritis left forefoot. On the fluorodeoxyglucose positron emission tomography image there is increased activity in the left forefoot, but it is difficult to determine whether the activity involves the bone. The positron emission tomography/computed tomography images show that the activity involves the distal left second metatarsal, the proximal second left phalanx and the metatarsal phalangeal joint space. (Courtesy of O. Israel, M.D.)

infection in three sites and identifying osteomyelitis in one site. These investigators concluded that the accuracy of diagnosing diabetic pedal osteomyelitis with technetium labeled leukocyte imaging is improved by incorporating SPECT/CT into the imaging protocol. Przybylski et al. retrospectively reviewed the results of technetium labeled leukocyte SPECT/CT performed on 14 diabetic patients, all of whom had pedal ulcers (33). Five of the patients also had peripheral arterial disease. Imaging was performed about three hours after labeled leukocyte reinjection. The sensitivity, specificity, and accuracy of the test were 87.5%, 71.4%, and 80%, respectively.

Erdman et al. in an effort to classify the severity of diabetic foot infections for prognostic purposes, developed a scoring system, the Composite Severity Index (CSI) for technetium labeled leukocyte SPECT/CT (34). They hypothesized that analyzing certain key anatomic and molecular imaging parameters on the SPECT/CT images could provide both diagnostic and prognostic information. They retrospectively analyzed and graded the intensity of labeled leukocyte uptake, the number and anatomic location of the lesions, and on the CT component of the test, the presence or absence of adjacent disrupted bone architecture. The CSI was derived from these data and was compared to a binary interpretation (positive or negative for osteomyelitis), of the images. These investigators observed that the likelihood of a favorable outcome varied inversely with the CSI score. As the CSI score increased, the likelihood of a favorable outcome decreased and the likelihood of treatment failure increased. The CSI was significantly

more accurate ($p=0.016$) than binary interpretation for predicting therapeutic outcome.

Over the years, the vast majority of the investigations have focused on the role of labeled leukocyte imaging for diagnosing diabetic foot infections, with scant attention paid to monitoring response to treatment.

Newman et al. studied serial planar indium labeled leukocyte imaging in 35 diabetic patients with 41 pedal ulcers, including 28 with biopsy proven underlying osteomyelitis (20). They observed that the intensity of labeled leukocyte activity decreased by 16 to 34 days and normalized by 36 to 54 days of appropriate antibiotic treatment. They did not, however, use this information for prognostic purposes. More recently, data are emerging that suggest that technetium labeled leukocyte SPECT/CT may be useful for monitoring treatment response in diabetics with pedal osteomyelitis. Vouillarmet et al. compared radiographs, three phase bone scintigraphy, and technetium labeled leukocyte SPECT/CT for assessing pedal osteomyelitis remission, which was defined as an absence of relapsed osteomyelitis after one year follow up, in 29 patients (35). Radiographs showed no improvement or progression from baseline in 20 patients, 16 of whom had relapsed osteomyelitis. There was radiographic improvement in nine patients, including one with relapsed osteomyelitis. Three phase bone scintigraphy was positive in 26 patients; only five developed relapsed osteomyelitis. The test was negative in three patients, none of whom developed relapsed osteomyelitis. Technetium labeled leukocyte SPECT/CT, performed 20 hours after reinjection of labeled leukocytes, was negative in 22 patients, none of whom developed relapsed osteomyelitis. Seven studies were positive for osteomyelitis, including five with relapsed infection. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for predicting osteomyelitis relapse after completion of antibiotic treatment were 80%, 33%, 20% and 89%, respectively for radiographs; 100%, 12.5%, 15.5% and 100%, respectively for three-phase bone scintigraphy; and 100%, 91.5%, 71.5% and 100%, respectively, for technetium labeled leukocyte SPECT/CT. The authors concluded that a negative test reliably identifies diabetic foot osteomyelitis remission and potentially could be very useful for guiding antibiotic therapy.

Lazaga et al. retrospectively reviewed pre- and post treatment technetium labeled leukocyte SPECT/CT in 20 diabetic patients with pedal osteomyelitis to assess the value of this test for monitoring response to treatment (36). Successful treatment of osteomyelitis was defined

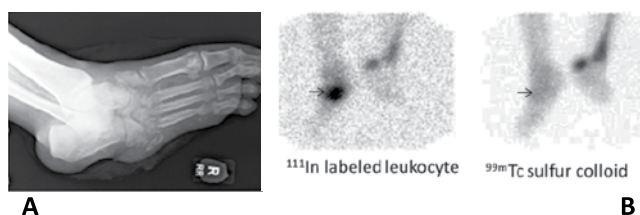


Figure 6. Osteomyelitis of a neuropathic joint. (A) The radiograph demonstrates midfoot joint derangement with extensive osseous erosions, increased bony fragmentation, and debris formation consistent with a neuropathic joint. It is difficult to exclude superimposed osteomyelitis. (B) On the In-111 labeled leukocyte image (left), there is intensely increased activity in the right mid foot (arrow). On the bone marrow image (right) there is no corresponding activity (arrow), and the combined study is positive for osteomyelitis. Note also the increased activity in the left hind foot on both the labeled leukocyte and bone marrow images. This indicates the presence of functioning bone marrow, not infection

as wound healing or lack of re-admission for bone infection at the same site within 1 year. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values for determining success of treatment were 90%, 56%, 69% and 83%, respectively.

These preliminary results suggest that technetium labeled leukocyte SPECT/CT may be useful for monitoring response to treatment in diabetic patients with pedal osteomyelitis. The test appears to be especially valuable when it is negative, making relapsed infection very unlikely.

F-18 Fluorodeoxyglucose

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) has several advantages over single photon emitting radiopharmaceuticals. PET intrinsically is a high resolution tomographic technique that enables precise localization of radiopharmaceutical accumulation. FDG is a small molecule that enters poorly perfused areas quickly. The procedure is completed in hours rather than in days, and in contrast to in-vitro labeled leukocytes, no laborious labeling procedures are required. FDG uptake in traumatized bone usually normalizes within three to four months and degenerative bone changes usually show only mildly increased uptake (6).

Several groups have investigated the role of FDG-PET and PET/CT in the evaluation of diabetic foot infections. Nawaz et al. prospectively compared FDG-PET, plain radiography, and magnetic resonance imaging (MRI) for diagnosing pedal osteomyelitis in 110 diabetic patients, although not all patients underwent all three studies (37). All patients had a blood glucose level below 200 mg/dL. Images were interpreted visually; SUV was not used. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy of FDG-PET were 81%, 93%, 78%, 94%, and 90%, respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy of MRI were 91%, 78%, 56%, 97%, and 81%, respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy of radiographs were 63%, 87%, 60%, 88%, and 81%, respectively. The authors concluded that FDG-PET is highly specific for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis and is a useful compliment to MRI. The authors also suggested that when MRI cannot be performed FDG-PET can be used after negative or inconclusive radiographs. The vast majority of diabetic patients with pedal osteomyelitis present with ulcers involving the distal forefoot; pedal osteomyelitis in the absence of an ulcer is uncommon. Unfortunately data

about the areas of interest (forefoot, mid foot, hind foot) and the number of patients with soft tissue ulcers were not provided, which makes it difficult to assess the significance of the findings in this investigation. The results obtained by Schwegler et al. were very different (27). These investigators, who also used only visual image analysis, prospectively evaluated FDG-PET for diagnosing clinically unsuspected osteomyelitis in 20 diabetic patients with nonhealing pedal ulcers. The ulcers were located in the forefoot in 18 patients and in the hind foot in two patients. Information on blood glucose levels at the time of imaging was not provided. Sensitivity, specificity and accuracy were 29%, 92% and 70%, respectively, for FDG PET and 86%, 92% and 90%, respectively, for MRI. The investigators speculated that the low sensitivity of the test may have been related to a diminished inflammatory response in the study population and/or to impaired bony uptake of FDG, because of insulin resistance. Motion artifacts and limited spatial resolution may have been additional contributing factors. The authors concluded MRI might be the preferred imaging modality for diagnosing osteomyelitis in diabetic patients with non healing pedal ulcers.

Yang et al. studied 48 diabetic patients with suspected pedal osteomyelitis, including 27 with serum glucose levels above 150 mg/dL (38). The accuracy of FDG-PET was 93.8%. Sensitivity was 88.9% for patients with serum glucose levels above 150 mg/dL and 88.3% for patients with serum glucose levels below 150 mg/dL. They concluded that a mildly to moderately elevated serum glucose level does not affect FDG-PET accuracy for detecting pedal osteomyelitis in diabetic patients.

Keidar et al. compared FDG-PET and PET/CT in 14 diabetic patients with 18 clinically suspected sites of infection, including seven in the forefoot, one in the mid foot, and ten in the hind foot (39). Blood glucose levels ranged from 84 mg/dL to 330 mg/dL. Seven patients had blood glucose levels in excess of 200 mg/dL. There were 14 foci of abnormal uptake on the PET images consistent with infection. PET/CT confirmed the diagnosis in 13 of the 14 sites, correctly localizing the abnormalities to bone in 8 sites to bone and to the soft-tissues in five sites. One site, thought to be infection on PET images, was identified as diabetic osteoarthropathy on PET/CT images. Maximum SUV in the sites of abnormal FDG uptake ranged from 1.4 to 11.1. There was no relationship between the patients' blood glucose level and degree of FDG uptake. The authors concluded that FDG can be used for diagnosing diabetes-related foot

infection and that by performing PET/CT it is possible to accurately differentiate osteomyelitis from soft-tissue infection (Figure 5). Kagna et al. in an expansion of this investigation reported sensitivity, specificity, and accuracy of 100%, 93%, and 96%, respectively for the diagnosis of diabetic pedal osteomyelitis (40).

Familiari et al. compared FDG-PET/CT to planar Tc-WBC imaging in 13 diabetic patients with a high pretest likelihood of foot infection (41). All 13 patients had a blood glucose level of less than 160 mg/dL. Histopathologic confirmation of the final diagnosis was available for all cases. Both FDG-PET/CT and technetium labeled leukocyte planar imaging were performed at multiple time points. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of technetium labeled leukocyte imaging for diagnosing osteomyelitis were 86%, 100%, 100%, 86%, and 92%, respectively. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of FDG PET/CT for diagnosing osteomyelitis were 43%, 67%, 60%, 50%, and 54%, respectively. Accuracy of FDG PET/CT improved to 62%, when CT findings were incorporated into the image interpretation. The investigators concluded that FDG PET/CT has a low diagnostic accuracy and cannot replace labeled leukocyte imaging for diagnosing pedal osteomyelitis in diabetics.

The majority of diabetic patients with diabetic foot infections present with an ulcer in the distal forefoot. The neuropathic, or Charcot, joint, which is much less common than, and not always associated with, an ulcer, usually develops in the diabetic mid or hind foot. The tarsal and tarsometatarsal or Lisfranc joints are the most frequently involved locations (60%) followed by the metatarsophalangeal joints (30%) and the tibiotalar joint (10%). Differentiating infection from the neuropathic joint or diagnosing infection superimposed on the neuropathic joint is challenging. Three-phase bone scintigraphy invariably is positive in both conditions. Labeled leukocytes accumulate in both the infected and the uninfected neuropathic joint. Accumulation in the uninfected neuropathic joint is due, at least in part, to hematopoietically active marrow in the involved bones. Performing complementary bone marrow imaging accurately differentiates labeled leukocyte uptake due to bone marrow from that due to infection (Figure 6) (42). Palestro et al. reported an accuracy of 95% for planar In-WBC/bone marrow imaging. Heiba et al. reported similar results using dual isotope SPECT/CT (30,43).

Data on the role of FDG PET and PET/CT in the evaluation of the neuropathic joint are limited. Höpfner

et al. performed FDG-PET on 16 diabetic patients to determine the value of the test in the preoperative evaluation of the neuropathic joint (44). None of the patients in this investigation had osteomyelitis. The investigators suggested that, even though none of the patients studied had diabetic foot infection, because of the relatively low uptake in the uninfected neuropathic joint, FDG-PET could be useful for differentiating osteomyelitis from neuropathic lesions. Shagos et al. compared FDG-PET to three phase bone scintigraphy in the evaluation of diabetic foot complications including osteomyelitis (n=36) and the neuropathic joint (n=43) (15). They reported that FDG-PET was more specific than bone scintigraphy for osteomyelitis, while bone scintigraphy was more sensitive than FDG-PET for the neuropathic joint. Basu et al. investigated the ability of FDG-PET to differentiate pedal osteomyelitis and soft tissue infection from the uninfected neuropathic joint (45). The sensitivity and accuracy of FDG-PET for diagnosing osteomyelitis were 100% and 94%. The investigators concluded that FDG-PET had a high negative predictive value for excluding osteomyelitis in the presence of the neuropathic joint. Unfortunately only one patient in this investigation had osteomyelitis superimposed on the neuropathic joint.

Based on available evidence it is not possible to conclude that FDG PET or even PET/CT should be the molecular imaging test of choice for diabetic pedal osteomyelitis. The limitations of the available data include variable methodology, different patient populations, variable image interpretation, (visual versus SUV), lack of information about the presence or absence of vascular insufficiency, inconsistent correlation with MRI, a paucity of comparative studies with labeled leukocyte imaging, and lack of a uniform standard of truth (46,47). Treglia et al. in a meta-analysis, reported a sensitivity and specificity of 74% and 91%, respectively for FDG for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis and commented that the literature on FDG imaging in suspected diabetic pedal osteomyelitis remains limited and large multicenter studies using bone biopsy as the reference standard are needed (47).

Conclusion

The diagnosis of pedal osteomyelitis in a diabetic patient with a foot infection is often overlooked and imaging studies have become an integral part of the diagnostic workup of these patients. At the present time, in-vitro labeled leukocyte imaging is the molecular imaging test of choice for this population. Published data

suggest that either In-111 or Tc-99m labeled leukocytes can be used, with comparable results. Regardless of the radiolabel used, however, SPECT/CT should routinely be performed. Incorporating SPECT/CT into the procedure improves both reader confidence and test accuracy. SPECT/CT may also have prognostic value and be useful for monitoring response to treatment. The concept of using FDG PET and PET/CT in the diagnostic evaluation of the diabetic foot infection is exciting, but more extensive investigations are needed before any conclusions about its role can be drawn.

References

- Gemechu FW, Seemant F, Curley CA. Diabetic foot infections. *Am Fam Physician*. 2013;88:177-184.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-173.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-1724.
- Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-527.
- Anderson CA, Roukis TS. The diabetic foot. *Surg Clin N Am* 2007;87:1149-1177.
- Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Sem Nucl Med* 2015;45:32-46.
- Keenan AM, Tindel NL, Alavi A. Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques. *Arch Intern Med* 1989;149:2262-2266.
- Larcos G, Brown ML, Sutton R. Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: value of 111In-leukocyte scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:527-531.
- Maurer AH, Millmond SH, Knight LC, et al. Infection in diabetic osteoarthropathy: Use of indium-labeled leukocytes for diagnosis. *Radiology* 1986;151: 221-225.
- Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
- Devillers A, Moissan A, Hennion F, Garin E, Poirier JY, Bourguet P. Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labeled leucocyte scintigraphy to the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med* 1998;25:132-138.
- Harvey J, Cohen MM. Technetium-99-labeled leukocytes in diagnosing diabetic osteomyelitis in the foot. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:209-214.
- Blume PA, Dey HM, Dailey LJ, Arrighi JA, Soufer R, Gorecki GA. Diagnosis of pedal osteomyelitis with Tc-99m HMPAO labeled leukocytes. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:120-126.
- Palestro CJ, Caprioli R, Love C, et al. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m labeled monoclonal antigranulocyte antibody. *J Foot Ankle Surg* 2003;42:2-8.
- Shagos GS, Shanmugasundaram P, Varma AK, Padma S, Sarma M. 18-F flourodeoxy glucose positron emission tomography-computed tomography imaging: A viable alternative to three phase bone scan in evaluating diabetic foot complications? *Indian J Nucl Med* 2015;30:97-103.
- Sarikaya A, Aygit AC, Pekindil G. Utility of 99mTc dextran scintigraphy in diabetic patients with suspected osteomyelitis of the foot. *Ann Nucl Med* 2003;17:669-676.
- Scheidler J, Leinsinger G, Pfahler M, Kirsch CM. Diagnosis of osteomyelitis. Accuracy and limitations of antigranulocyte antibody imaging compared to three-phase bone scan. *Clin Nucl Med* 1994;19:731-737.
- Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, 99mTc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:795-800.
- Seldin DW, Heiken J, Feldman F, Alderson PO. Effect of soft tissue pathology on detection of pedal osteomyelitis in diabetics. *J Nucl Med* 1985;26:988-993.
- Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium In 111 oxyquinoline. *J Am Med Assoc* 1991;266:1246-1251.
- Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
- Alazraki N, Dries D, Datz F, Lawrence P, Greenberg E, Taylor A Jr. Value of a 24-hour image (four-phase bone scan) in assessing osteomyelitis in patients with peripheral vascular disease. *J Nucl Med* 1985;26:711-717.
- Israel O, Gips S, Jerushalmi J, Frenkel A, Front D. Osteomyelitis and soft-tissue infection: differential diagnosis with 24 hour/4 hour ratio of Tc-99m MDP uptake. *Radiology* 1987;163:725-726.
- Poirier JY, Garin E, Derrien C, et al. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy combined with a 99mTc-MDP bone scintigraphy. *Diabetes Metab* 2002;28:485-490.
- Palestro CJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO. Multiagent imaging of inflammation and infection with radionuclides. *Clin Transl Imaging* 2013;1:385-396.
- Dominguez-Gadea L, Martin-Curto LM, de la Calle H, Crespo A. Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with 99Tcm-labelled anti-granulocyte antibodies. *Nucl Med Commun* 1993;14:212-218.

27. Schwegler B, Stumpe KD, Weishaupt D, et al. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or 99mTc-MOAB. *J Intern Med* 2008;263:99-106.
28. Delcourt A, Huglo D, Prangere T, et al. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab* 2005;31:125-133.
29. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer, RW. Use of sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1200-1205.
30. Heiba SI, Kolker D, Mocherla B, et al. The optimized evaluation of diabetic foot infection by dual isotope SPECT/CT imaging protocol. *J Foot Ankle Surg* 2010;49:529-536.
31. Heiba S, Kolker D, Ong L, et al. Dual-isotope SPECT/CT impact on hospitalized patients with suspected diabetic foot infection: saving limbs, lives, and resources. *Nucl Med Commun* 2013;34:877-884.
32. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med* 2009;50:1042-1046.
33. Przybylski MM, Holloway S, Vyce SD, Obando A. Diagnosing osteomyelitis in the diabetic foot: a pilot study to examine the sensitivity and specificity of Tc(99m) white blood cell-labelled single photon emission computed tomography/computed tomography. *Int Wound J* 2016;13:382-389.
34. Erdman WA, Buethe J, Bhore R, et al. Indexing severity of diabetic foot infection with 99mTc-WBC SPECT/CT hybrid imaging. *Diabetes Care* 2012;35:1826-1831.
35. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med* 2014;31:1093-1099.
36. Lazaga F, Van Asten SA, Nichols A, et al. Hybrid imaging with 99mTc-WBC SPECT/CT to monitor the effect of therapy in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2015.
37. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010;12:335-342.
38. Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2016;37:259-262.
39. Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG-PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:444-449.
40. Kagna O, Srour S, Melamed E, Militianu D, Keidar Z. FDG PET/CT imaging in the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1545-1550.
41. Familiari D, Glaudemans AW, Vitale V, et al. Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? *J Nucl Med* 2011;52:1012-1019.
42. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009;39:52-65.
43. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-350.
44. Höpfner S, Krolak C, Kessler S, et al. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: comparison of ring PET, hybrid PET, and magnetic resonance imaging. *Foot Ankle Int* 2004;25:890-895.
45. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG-PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuropathy from osteomyelitis and soft tissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
46. Palestro CJ. 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is. *J Nucl Med*. 2011;52:1009-1011.
47. Treglia G, Sadeghib R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.



Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections

Christopher J. Palestro

Hofstra Northwell Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, ABD

Çevirmen: Evrim Sürer Budak

Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Malleol altından itibaren kemik veya yumuşak dokuların enfeksiyonu olarak tanımlanan diyabetik ayak enfeksiyonu sık görülen bir klinik problemdir. Diyabetik hastalar ciddi bir enfeksiyon geçiriyor oldukları halde çok az belirti gösterebilirler veya hiç belirti vermeyebilirler ve osteomyelit tanısı kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle, görüntüleme çalışmaları bu hastalarda tanısız işleyişin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Çok spesifik veya sensitif olmamalarına rağmen direkt grafiler tanıda rutin olarak kullanılmaktadır. İlgili alanın anatomik değerlendirmesine ve takip eden prosedürün seçimini ve değerlendirmesine etkileyebilecek, önceden var olan durumların belirlenmesine olanak sağlarlar. Kemik sintigrafisi, sensitif olmasına rağmen spesifik değildir ve eğer kullanılacaksa tarama testi olarak kullanılmalıdır. Günümüzde, in-vitro işaretli lökosit sintigrafisi, diyabetik pedal osteomyelitinin tanısında nükleer tıbbın altın standart yöntemidir. In-111 işaretli lökositlerin sensitivitesi %72-100, spesifitesi %67-100 arasında, Tc-99m işaretli lökositlerin ise sensitivitesi %86-93, spesifitesi %80-98 aralığında değişmektedir. İn-vivo olarak antigranülosit antikoları ve antikor fragmanları ile işaretlenen lökositlerle yapılmış çalışmaların sonuçları ise oldukça değişkendir. Ayrıca bu ajanlar her yerde bulunmamaktadır. İn-vitro ve in-vivo işaretli lökosit çalışmalarının, görüntü rezolüsyonunun kötü olması ve değerlendirilen yapıların küçük olması gibi kısıtlılıkları vardır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) prosedüre dahil edilmesi ile işaretli lökosit tutulum odağı kesin bir şekilde lokalize edilmekte, yumuşak doku ve kemik enfeksiyon ayrımı kolaylaşmakta ve değerlendirmenin güvenilirliği ve testin

Abstract

Diabetic foot infection, which is defined as an infection of the soft tissues or bone below the malleoli, is a common clinical problem. Diabetic patients can have a significant foot infection with few or no signs or symptoms and the diagnosis of osteomyelitis can easily be overlooked. As a result, imaging studies have become an integral part of the diagnostic workup of these patients. Although not especially sensitive or specific radiographs are routinely performed because they provide an anatomic overview of the area of interest and any pre-existing conditions that could potentially influence the selection and interpretation of subsequent procedures. Bone scintigraphy is sensitive but not specific, and if used at all, should be used as a screening procedure. In-vitro labeled leukocyte scintigraphy is, at the moment, the nuclear medicine gold standard for diagnosing diabetic pedal osteomyelitis, with sensitivity and specificity ranging from 72% to 100% and 67% to 100%, respectively for In-111 labeled leukocytes and 86% to 93% and 80% to 98%, respectively, for Tc-99m labeled leukocytes. Results obtained with leukocytes labeled in-vivo with antigranulocyte antibodies and antibody fragments, have been more variable. Furthermore, these agents are not widely available. In-vitro and in-vivo labeled leukocyte imaging studies are limited by a combination of poor image resolution and the small size of the structures being evaluated. Incorporating single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) into the procedure improves the accuracy of the test by precisely localizing foci of labeled leukocyte accumulation, facilitating the differentiation of soft tissue and bone infection, and improving confidence of interpretation. Furthermore, the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Christopher J. Palestro, Hofstra Northwell Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, New York, ABD

Tel.: 718 470-7081 E-posta: palestro@northwell.edu

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

doğruluğu artmaktadır. Ayrıca yöntemin BT komponentinin prognostik değeri de vardır. Yakın zamandaki gelişmeler, pedal osteomyeliti olan diyabetik hastalarda antibiyotik tedavisinin başarısını değerlendirmede SPECT/BT'nin yararlı olabileceğini göstermiştir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografinin (PET) tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklere oranla pek çok avantajı bulunmaktadır. PET, yüksek rezolüsyonlu tomografik bir tekniktir. FDG, perfüzyonu kötü alanlara bile hızlıca girebilen küçük bir moleküldür. İşlem günler yerine saatler içinde tamamlanır ve zahmetli bir işaretleme prosedürü gerektirmez. Maalesef, FDG-PET ve PET/BT'nin diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanısı işleyişindeki rolü ile ilgili veriler yetersiz ve zaman zaman da çelişkilidir. Bu testin diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki rolünü değerlendirmek için uniform bir referans standardı ve işaretli lökosit görüntüleme ile daha kapsamlı karşılaştırmalar içeren geniş, çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, florodeoksiglukoz, lökosit işaretli, osteomyelit, PET/BT, SPECT/BT

CT component of the examination may have prognostic value. Recent developments suggest that SPECT/CT also may be useful for determining the success of antibiotic treatment in diabetic patients with pedal osteomyelitis. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) has several advantages over single photon emitting radiopharmaceuticals. PET is a high resolution tomographic technique. FDG is a small molecule that enters poorly perfused areas quickly. The procedure is completed in hours rather than days and no laborious labeling procedures are involved. Unfortunately, the available literature on the role of FDG-PET and PET/CT in the diagnostic workup of diabetic foot infections is inconclusive and at times contradictory. Large multicenter trials, including a uniform reference standard and more extensive comparison with labeled leukocyte imaging are needed to establish the role of this test in diabetic foot infections.

Keywords: Diabetes, fluorodeoxyglucose, labeled leukocytes, osteomyelitis, PET/CT, SPECT/CT

Giriş

Malleol altından itibaren kemik veya yumuşak dokuların enfeksiyonu olarak tanımlanan diyabetik ayak enfeksiyonu sık görülen bir klinik problemdir. Bu enfeksiyonların çoğu travmatik veya ülsere olmuş deri alanından kaynaklanır. Tahmini olarak, diyabetik bir hastada hayatı boyunca ayak ülseri gelişme riski %15-25 arasındadır, yıllık oran ise %3-10 arasında değişmektedir. Diyabetik ayak enfeksiyonuna neden olan predispozan faktörlerin başında periferik arter hastalığı, periferik nöropati ve immün bozukluklar gelmektedir. Tüm nontravmatik alt ekstremite amputasyonlarının %50'sinden fazlası diyabetik ayak enfeksiyonlarına bağlıdır ve diyabetli hastalardaki alt ekstremite amputasyonuna giden süreçte %85'inde öncesinde ülser öyküsü bulunmaktadır (1,2,3).

Diyabetik bir hastada ayak derisinin bütünlüğünün bozulduğu her durumda, pek çok ciddi yumuşak doku ve/veya kemik enfeksiyonu gelişme riski bulunmaktadır. Genel olarak hastalarda kronik, iyileşmeyen özellikle de dermisin ötesine geçen enfeksiyonlarda osteomyelit akla gelmelidir. "Exposed bone" veya "probe to bone" testinin uygulanması kolay olup, açık bir yarada gelişen osteomyeliti tanımda sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %60 ve %91'dir (4). Diyabetli hastalarda ciddi

bir ayak enfeksiyonu hiçbir semptom vermeyebilir ya da çok az bulgu verebilir, sistemik bir enflamatuvar yanıt da oluşturamadıklarından bu hastalarda osteomyelit tanısı kolayca gözden kaçabilir (5). Bu nedenlerle, görüntüleme yöntemleri ayak enfeksiyonu olan diyabetik hastalarda tanısı işleyişin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Direkt grafiler, sensitifiteleri yaklaşık %54, spesifiteleri yaklaşık %68 oranında olmasına rağmen kolay uygulanabilir ve nispeten ucuz olmalarından dolayı seçilecek ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Tanı koydurucu olmasalar da ilgili alanın anatomik değerlendirmesine ve önceden var olan durumların tespitine olanak sağlayarak bir sonraki görüntüleme prosedürünün seçiminde ve değerlendirilmesinde yol gösterici olurlar (4). Her ne kadar manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) ayak enfeksiyonu olan diyabetik hastaların tanısında çok önemli bir role sahip olsa da konu bu derlemenin kapsamının dışındadır, bu yazıda moleküler görüntüleme yöntemleri üzerinde durulacaktır.

Moleküler Görüntüleme

Kemik Sintigrafisi

Üç fazlı kemik sintigrafisinde osteomyelit klasik olarak fokal hiperperfüzyon, fokal hiperemi ve fokal

kemik tutulumu şeklinde gözlenir. Diyabetik bir hastada sıklıkla görülebilecek fraktür, nöropatik eklem ve hatta pedal ülseri gibi durumlar osteomyeliti taklit edebilir (6) (Şekil 1, 2). Üç fazlı kemik sintigrafisinin sensitivitesi %75-100, spesifitesi %0-59 arasında değişmektedir (7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17,18). Üç fazlı kemik sintigrafisinin spesifitesini arttırmak için akış fazında arteriyel ve venöz hiperperfüzyonu ayırmak veya çalışmaya geç görüntü/2. gün görüntülemenin eklenmesi (bu durumda dört fazlı kemik sintigrafisi adını almaktadır) gibi yöntemler denenmiştir, ancak bunların da sonuçları oldukça karmaşık olup rutin kullanıma geçmemiştir (19,20,22,23).

İşaretli Lökosit Görüntüleme

İn-vitro işaretli lökosit sintigrafisi, diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında uzun zamandır altın standart moleküler yöntem olarak kullanılmaktadır. İndium-111 işaretli lökositler kullanılarak yapılan planar görüntülemenin diyabetik ayak osteomyeliti tanısında sensitivitesi %72-100, spesifitesi %67-100 arasında değişmektedir (Şekil 3) (7,8,9,10,14,20,21). Tc-99m eksametazime işaretli lökosit planar görüntülemenin ise sensitivitesi %86-93, spesifitesi %80-98 arasında değişmektedir (11,12,13,17,24). İn-vitro işaretli lökosit görüntülemenin yetmişmiş donanımlı personel



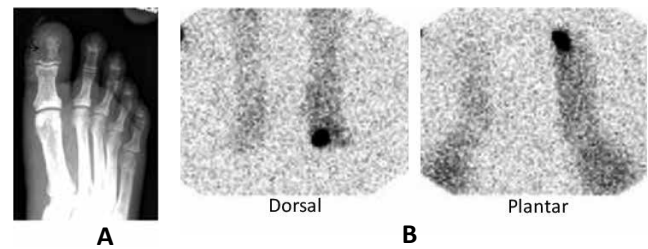
Şekil 1. Sağ ayak baş parmağında osteomyelit: Üç fazlı kemik sintigrafisinde sağ ayak baş parmağında fokal hiperperfüzyon, fokal hiperemi ve kemikte fokal aktivite artışı dikkati çekmektedir. (Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. Semin Nucl Med. 2009;39:52-65)



Şekil 2. Sol ayak baş parmağında reaktif değişiklikler. Sol ayak baş parmağında Şekil 1 ile karşılaştırıldığında- osteomyelit ile benzer şekilde fokal hiperperfüzyon, fokal hiperemi ve kemikte fokal aktivite artışı dikkati çekmektedir. (Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. Semin Nucl Med. 2009;39:52-65)

gerektirmesi, zahmetli olması, her zaman uygulanabilir olmaması ve kan ile doğrudan temas gerektirmesi gibi bilinen pek çok limitasyonu vardır. Bu nedenlerle, in-vivo lökosit işaretleme metodları geliştirmek için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu antigranülosit antikoları ve antikor fragmanları üzerine odaklanmıştır. Besilesomab, çapraz reaksiyon antijen-90'a bağlanan bir fare monoklonal immünooglobulin G 1 (IgG1) antikorudur. Bu antijen, granülosit ve granülosit öncüllerinin hücre membranından eksprese edilir. Uygulamadan 45 dakika sonra Tc-99m besilesomabın %10'u nötrofillere bağlanmaktadır. Diğer %20'si dolaşımda serbest kalır ve non-spesifik mekanizmalar üzerinden enfeksiyon alanında tutulur (25). Dominguez-Gadea ve ark., Tc-99m besilesomabın diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında sensitivitesinin %93, spesifitesinin %78, ve doğruluğunun %84 olduğunu belirtmişlerdir (26). Schwegler ve ark.'ın çalışmasında ise sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları sırasıyla %29, %85 ve %65 olarak bulunmuştur (27). Tc-99m besilesomab verilen hastalarda "insan anti-fare antikor" (HAMA) yanıtının gelişme oranı 125 µg tek doz antikor uygulaması sonrası %5, tekrarlayan dozlarda ise %30 olarak bildirilmiştir, bu da testin önemli bir dezavantajıdır. Sonuç olarak, hastalar öncesinde HAMA açısından değerlendirilmeli, 250 µg'dan fazla antikor enjekte edilmemeli ve tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (25).

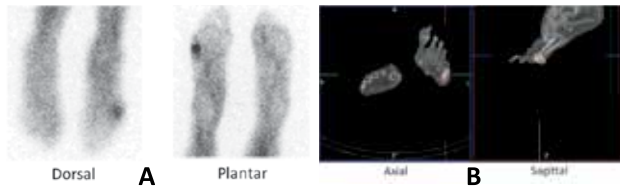
Antikor fragmanları ise bir HAMA yanıtı oluşturmazlar. Sulesomab, lökositlerde bulunan normal, çapraz reaksiyon-90'a bağlanan IgG1 sınıfı murin monoklonal antikorunun 50 kDa'luk antijen bağlayan (Fab') bölümüdür. Enjekte edilen Tc-99m sulesomabın yaklaşık %3-6'sı dolaşımdaki nötrofillere bağlanırken, enjeksiyondan 24 saat sonra kalan aktivitenin %35'i kemik iliğinde toplanmaktadır. İlk çalışmaların sonuçları



Şekil 3. Sol ayak baş parmağında osteomyelit. (A): Direkt grafide yumuşak dokuda şişlik, medialde deride ülserasyon ve distal falanklarda düzensiz osteolizis ve (B) dorsal ve plantar İn-111 işaretli lökosit görüntülerinde fokal artmış aktivite tutulumu gözlenmektedir

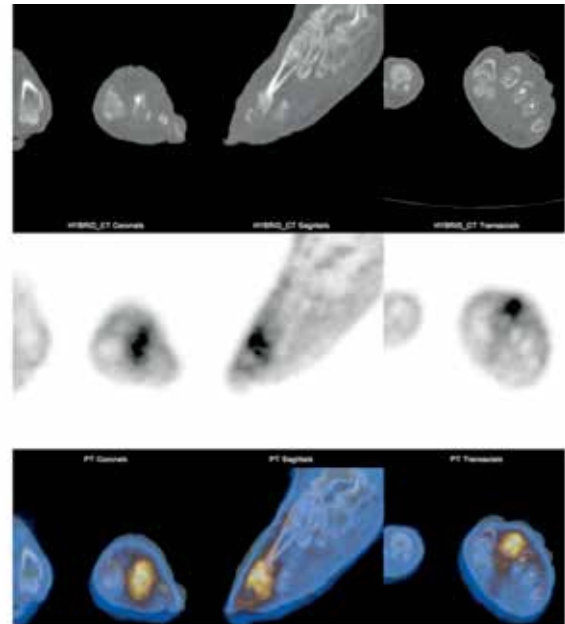
enfeksiyondaki sulesomab tutulumunun, dolaşımdan enfeksiyon odağına göç eden nötrofillere ve zaten enfeksiyon odağında bulunan lökositlere bağlanma üzerinde olduğu yönündedir. Bir diğer görüş ise, sulesomabın dolaşımdaki lökositlere bağlanmadığı, enfeksiyon alanındaki tutulumun bu alandaki artmış kapiller permeabiliteye bağlı non-spesifik olarak gerçekleştiği yönündedir (25). Delcourt ve ark. 25 diyabetik hastadan oluşan prospektif çalışmalarında, kombine Tc-99m sulesomab/kemik görüntüleme ile kemik/galyum görüntülemeyi karşılaştırmışlardır (28). Tc-99m sulesomab/kemik görüntülemenin sensitivitesi %67, spesifitesi %85 ve doğruluk oranı %74 bulunurken kemik/galyum görüntüleme için bu oranlar sırasıyla %44, %77 ve %58 olarak bulunmuştur. Harwood ve ark. ayak ülseri bulunan 122 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmalarında Tc-99m sulesomabın pedal osteomyelit tanısındaki sensitivitesini %91, spesifitesini %56 ve doğruluğunu %80 olarak bulmuşlardır (29). Test in-vitro lökosit işaretleme yöntemine oranla anlamlı olarak daha sensitif (%92 vs. %79, $p<0,05$), hafifçe daha az spesifik (%58 vs. %67), kemik sintigrafisine oranla ise anlamlı olarak daha spesifik (%50 vs. %21, $p<0,05$) bulunmuştur.

Hem in-vitro hem de in-vivo işaretli lökosit görüntülemenin doğruluk oranı, zayıf görüntü rezolüsyonu ve değerlendirilen yapıların boyutunun küçük olması nedeniyle oldukça sınırlıdır. Bazı araştırmacılar bu yöntemin doğruluk oranını arttırmak için tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografiyi (SPECT/BT) kullanmışlardır. Heiba ve ark., indium işaretli lökosit çalışmalarında SPECT/BT kullanılarak yapılsa bile, yumuşak doku enfeksiyonu ile osteomyelit ayrımı yapmanın her zaman mümkün olmadığını belirtmişlerdir (30). İki yüz on üç diyabetik hastada dual izotop işaretli lökosit/kemik SPECT/BT'yi eş zamanlı gerçekleştirmişler, gereklilik halinde ise kemik



Şekil 4. Sol 5. metatars/falanksta osteomyelit. Planar In-111 işaretli lökosit görüntülerinde sol ayak distal kesim lateralde artmış aktivite odağı izlenmektedir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi görüntülerinde bu odağın kemik ve yumuşak dokuyu içerdiği dikkati çekmektedir

iliği SPECT/BT yapmışlardır. Sonuç olarak, eş zamanlı dual izotop SPECT/BT'nin planar görüntülemeye ve tek izotop kemik ve In-111 lökosit SPECT/BT'ye oranla doğruluk oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dual izotop işaretli lökosit/kemik SPECT/BT'yi eş zamanlı gerçekleştirmek, işaretli lökosit akümüasyonunun kesin şekilde lokalize edilmesini sağlamış böylece sonucun güvenilirliğini ve testin doğruluğunu iyileştirmiştir. Bir diğer çalışmada Heiba ve ark. diyabetik hastalarda ayak enfeksiyonlarının tanısında eş zamanlı dual izotop işaretli lökosit/kemik SPECT/BT'yi konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırmışlardır (31). Konvansiyonel görüntülemeye oranla dual izotop SPECT/BT, yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit ve diğer kemik anormalliklerinin tanısında daha yüksek "reader confidence" ve daha yüksek doğruluk göstermiştir. Bunun neticesi olarak dual izotop SPECT/BT kullanımı ile gereksiz amputasyonlar azalmış, organ koruyucu yaklaşımlar artmıştır. Bir diğer önemli nokta da ekonomik getirisidir, dual izotop SPECT/BT kullanımı ile konvansiyonel yöntemlere oranla hastanede kalış süreleri kısalmıştır.

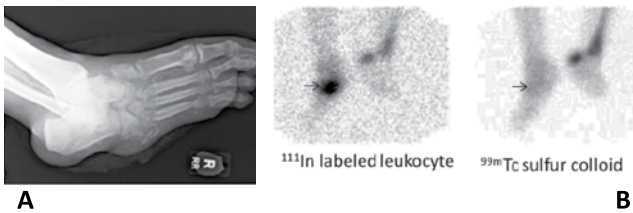


Şekil 5. Sol ayak ön kesimde osteomyelit/septik artrit. Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi görüntüsünde sol ayak ön kesimde artmış aktivite tutulumu izlenmekle beraber bu alanda kemik tutulumu açısından yorum yapmak oldukça güçtür; pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi görüntüsünde aktivite tutulumunun sol 2. distal metatars ve 2. proksimal falanks ile metatarsofalangeal eklemler aralığına karşılık geldiği dikkati çekmektedir. (O. Israel, M.D. izniyle)

Dual izotop SPECT/BT'de bir diğer alternatif indium işaretli lökositler yerine teknesyum kullanılmasıdır. Teknesyumun rezolüsyonu daha yüksektir ve işaretleme ile görüntülemenin aynı gün yapılabilmesine olanak sağlar. Filippi ve ark. 19 şüpheli enfeksiyon alanı olan 17 diyabetik hastaya planar ve SPECT/BT teknesyum işaretli lökosit görüntüleme yapmışlardır. SPECT/BT görüntüleme işaretli hücrelerin enjeksiyonundan 6 saat sonra yapılmıştır (32). On dokuz alanın 16'sında işaretli lökosit görüntüleme pozitif olarak bulunmuştur. SPECT/BT, planar ve SPECT görüntüleme sonuçlarını 10 tutulum alanında (%53) değiştirmiştir, buna göre altı alanda osteomyelit tanısı dışlanmış, üç alanda yumuşak doku ve kemik enfeksiyonu tanımlanmış ve bir alanda osteomyelit tanısı konmuştur. Araştırmacılar, teknesyum işaretli lökosit görüntüleme protokolüne SPECT/BT eklenmesinin diyabetik ayak enfeksiyonunda tanısallığı doğruluğu arttırdığı sonucuna varmışlardır. Przybylski ve ark. tamamında ayak ülseri olan 14 diyabetik hastaya ait teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT görüntülerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (33). Bu 14 hastanın beş tanesinde aynı zamanda periferik damar hastalığı da bulunmaktaydı. Görüntüleme işaretli lökosit enjeksiyonundan yaklaşık 3 saat sonra gerçekleştirildi. Testin sensitivitesi %87,5; spesifitesi %71,4 ve doğruluğu %80 olarak bulundu. Erdman ve ark. diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda prognozu öngörebilmek amacıyla hastalığın ciddiyetini sınıflandırmaya çalıştılar ve bu amaçla teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT görüntülerinde Composite Severity Index (CSI) skora

sistemini geliştirdiler (34). SPECT/BT görüntülerinde anahtar anatomik ve moleküler parametreler kullanılması tanısallık ve prognostik bilgi sağlayabileceği hipotezini ortaya koydular. Bu amaçla işaretli lökosit tutulumunu retrospektif olarak değerlendirdiler ve derecelendirdiler, lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonu ile BT görüntüleri üzerinden tutulum komşuluğunda bozulmuş/düzensiz kemik yapının varlığını/yokluğunu not ettiler. CSI skoru bu veriler üzerinden elde edildi ve görüntülerin ikili değerlendirme sonuçları (osteomyelit açısından pozitif veya negatif) ile karşılaştırıldı. Araştırmacılar olası olumlu prognostik sonuçların CSI skorları ile ters şekilde ilişki gösterdiğini gözlemlediler. CSI skoru arttıkça olumlu sonuç ihtimalinin azaldığını ve tedavi başarısızlık ihtimalinin arttığını buldular. Tedavi sonuçlarını öngörmeye CSI, ikili değerlendirmeye oranla anlamlı olarak daha yüksek doğruluk oranına sahip bulundu ($p=0,016$).

Yıllardır, araştırmacıların çok büyük kısmı işaretli lökosit görüntülemenin diyabetik ayak enfeksiyonundaki tanısallık rolüne odaklanmış ancak tedavi yanıtı değerlendirmesi üzerinde çok durulmamıştır. Newman ve ark. 28'inde osteomyelit tanısı biyopsi ile kanıtlanmış 41 adet pedal ülseri olan 35 diyabetik hastada seri planar indium işaretli lökosit görüntüleme yapmışlardır (20). İşaretli lökosit aktivitesinin yoğunluğunun, uygun antibiyotik tedavi sonrası 16-34. günlerde azaldığını ve 36-54. günlerde normale döndüğünü bildirmişlerdir. Ancak bu verileri prognostik değerlendirme amacıyla kullanmamışlardır. Son dönemlerde, teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT'nin diyabetik pedal osteomyeliti olan hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceğine dair veriler vardır. Vouillarmet ve ark. 29 hastada, 1 yıllık takip sonrasında pedal osteomyelit remisyonunu değerlendirmek amacıyla direkt grafi, üç fazlı kemik sintigrafisi ve teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT'yi karşılaştırdılar (35). Direkt grafiler 16'sında relaps gelişen bazal 20 hastada hastalık kötüleşmesi ya da progresyonu göstermedi. Dokuz hastada radyolojik kötüleşme gösterilirken bunların bir tanesinde relaps gelişti. Üç fazlı kemik sintigrafisi pozitif olan 26 hastadan sadece beş tanesinde relaps gelişti. Üç fazlı kemik sintigrafisi negatif olan üç hastanın hiçbirinde ise relaps gözlenmedi. Teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT görüntüleme işaretli lökositlerin enjeksiyonundan 20 saat sonra gerçekleştirildi, 22 hastada negatif olarak izlendi ve bu hastaların hiçbirinde relaps gelişmedi. Yedi çalışma pozitif olarak değerlendirilirken bunlardan beş tanesinde



Şekil 6. Nöropatik eklem osteomyeliti. (A): Direkt grafide ayak orta kesimde yoğun kemik erozyonunun eşlik ettiği düzensizlik, kemikte parçalanma ve debris formasyonu ile karakterli nöropatik eklem görünümü izlenmekte olup bu tabloya eşlik eden bir osteomyeliti dışlamak oldukça zordur. (B): İndium-işaretli lökosit görüntüsünde (solda) sağ ayak orta kesimde yoğun artmış aktivite tutulumu (ok) izlenmektedir. Kemik iliği görüntülemesinde (sağda) bu alanda tutulum gözlenmemesi ile çalışma osteomyelit açısından pozitif olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca sol ayak arka kesimde de hem işaretli lökosit hem kemik iliği çalışmasında artmış aktivite tutulumu dikkati çekmekte olup bu fonksiyonel kemik iliği aktivitesini göstermektedir

relaps gelişti. Antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından sonra osteomyelit relapsını öngörmedeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değerleri direkt grafiler için sırasıyla %80, %33, %20 ve %89 olarak bulunurken üç fazlı kemik sintigrafisi için sırasıyla %100, %12,5, %15,5 ve %100, teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT için %100, %91,5, %71,5 ve %100 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar negatif bir çalışmanın güvenilir bir şekilde diyabetik ayak osteomyelit remisyonunu gösterdiği ve antibiyotik tedavisine yol göstermesi açısından potansiyel olarak çok faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.

Lazaga ve ark. diyabetik ayak osteomyeliti olan 20 hastanın tedavi öncesi ve sonrası teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT görüntülerini tedavi yanıtını değerlendirmek için retrospektif olarak yeniden gözden geçirdiler (36). Tedavi başarısı, yarada iyileşme veya son 1 yıl içerisinde aynı alanda enfeksiyonun tekrarlamaması olarak tanımlandı. Tedavi başarısını belirlemede sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değeri sırasıyla %90, %56, %69 ve %83 olarak bulundu.

Bu ilk sonuçlar, teknesyum işaretli lökosit SPECT/BT'nin diyabetik pedal osteomyeliti olan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede yararlı bir tetkik olabileceği yönündedir. Test, negatif olduğu durumlarda enfeksiyon relaps ihtimalini belirgin oranda dışlaması açısından özellikle değerlidir.

F-18 Florodeoksiglukoz

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografinin (PET) tek foton emisyonu yapan radyofarmasötiklere oranla pek çok avantajı bulunmaktadır. PET, esasen radyofarmasötik akümülyasyonunun kesin şekilde lokalizasyonuna olanak sağlayan yüksek rezolüsyonlu tomografik bir tekniktir. FDG, perfüzyonu kötü alanlara bile hızlıca girebilen küçük bir moleküldür. İşlem günler yerine saatler içinde tamamlanır ve in-vitro lökosit işaretleme tersine zahmetli bir işaretleme prosedürü gerektirmez. Travmatik kemikteki FDG tutulumu genellikle 3-4 ayda normale döner ve dejeneratif değişikliklerde hafifçe artmış bir tutulum gözlenir (6).

Pek çok araştırmacı, FDG-PET ve PET/BT'nin diyabetik ayak enfeksiyonlarını değerlendirmedeki rolünü araştırmışlardır. Nawaz ve ark. 110 diyabetik hastada pedal osteomyelit tanısında FDG-PET, direkt grafi ve MRG'nin rolünü hastaların tümüne bu üç prosedürün hepsi uygulanmamış olsa da- prospektif olarak karşılaştırmışlardır (37). Hastaların tamamında

kan şeker düzeyi 200 mg/dL'nin altındaydı. Hastalar görsel olarak değerlendirilmiş olup SUV değerlendirmesi yapılmamıştır. FDG-PET için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değeri ile doğruluk değerleri sırasıyla %81, %93, %78, %94 ve %90 olarak bulunmuştur. MRG için bu değerler sırasıyla %91, %78, %56, %97 ve %81; direkt grafi içinse %63, %87, %60, %88 ve %81 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak FDG-PET'in diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında oldukça spesifik ve MRG'yi tamamlayıcı faydalı bir tetkik olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar ayrıca MRG'nin yapılamadığı zamanlarda FDG-PET'in direkt grafilerin negatif veya sonuçsuz olduğu durumlardan sonra kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Pedal osteomyeliti olan diyabetik hastaların çok büyük kısmı distal ön ayakta ülserler ile presente olur, ülser olmaksızın pedal osteomyeliti çok nadirdir. Maalesef ilgili alanlarla (ön ayak, orta ayak, arka ayak) ait bilgiler ve yumuşak doku ülseri olan hasta sayısı bilinemediğinden bu bulguların önemi değerlendirilememiştir.

Schwegler ve ark.'nın çalışmasının sonuçları oldukça farklıdır (27). Bu araştırmacılar klinik olarak şüphe götürmeyen, iyileşmeyen pedal ülseri olan 20 diyabetik hastada prospektif olarak FDG-PET'in tanısal rolünü sadece görsel olarak değerlendirmişlerdir. Pedal ülserler 18 hastada ön ayakta, iki hastada ise arka ayakta lokalizedirler. Görüntüleme sırasındaki kan glukoz değerleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. FDG-PET için sensitivite, spesifite ve doğruluk değeri sırasıyla %29, %92 ve %70 olarak bulunurken MRG için bu değerler sırasıyla %86, %92 ve %90 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar testin düşük sensitivitesinin çalışma popülasyonundaki azalmış enflamatuvar yanıt ve/veya insülin direncine sekonder FDG'nin bozulmuş kemik tutulumuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Hareket artefaktları ve uzaysal rezolüsyonun sınırlı olması da bu duruma katkıda bulunmuş olabilir. Araştırmacılar iyileşmeyen pedal ülseri olan diyabetik hastalarda osteomyelit tanısında MRG'nin tercih edilecek görüntüleme yöntemi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Yang ve ark. şüpheli pedal osteomyeliti olan 48 diyabet hastası ile çalışmışlardır, bunların 27 tanesinde kan glukoz düzeyi 150 mg/dL'nin üstündedir (28). FDG-PET'in doğruluk oranı %93,8 olarak bulunmuştur. Serum glukoz değeri 150 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda sensitivite %88,9; 150 mg/dL'nin altında olan hastalarda %88,3 olarak bulunmuştur. Çalışmada hafif-orta düzeyli

artmış serum glukoz düzeylerinin diyabetik hastalarda pedal osteomyelit tanısında FDG-PET'in doğruluğunu etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Keidar ve ark. 14 diyabetik hastaya ait 18 klinik olarak şüpheli enfeksiyon alanında FDG-PET ile PET/BT'yi karşılaştırmışlardır (39). On sekiz şüpheli enfeksiyon alanından yedi tanesi ayak ön kesimde, bir tanesi orta kesimde ve kalan 10 tanesi arka kesimde yer almaktaydı. Kan glukoz düzeyleri 84-330 mg/dL arasında değişmekte olup yedi hastada 200 mg/dL'nin üzerindeydi. PET görüntülerinde enfeksiyon ile uyumlu 14 anormal tutulum alanı saptanırken PET/BT ile bu 14 alandan 13 tanesi konfirme edildi. On üç tutulum alanından sekiz tanesi kemik, beş tanesi kemik ve yumuşak dokuda olacak şekilde doğru bir şekilde lokalize edildi. PET görüntülerinde bir tutulum alanı enfeksiyon olarak değerlendirilmiş olsa da bu alan PET/BT'de diyabetik osteoartropati olarak olarak tanımlandı. Anormal FDG tutulum alanlarındaki maksimum SUV değerleri 1,4-11,1 arasında ölçüldü. Hastaların kan glukoz düzeyleri ile FDG tutulum dereceleri arasında ilişki saptanmadı. Araştırmacılar FDG'nin diyabete bağlı ayak enfeksiyonlarının tanısında kullanılabileceği ve PET/BT şeklinde yapılması durumunda ise osteomyelit yumuşak doku enfeksiyonundan doğru bir şekilde ayırt edilebileceği sonucuna varmışlardır (Şekil 5). Kagna ve ark. bu araştırmayı genişleterek diyabetik pedal osteomyelitinde sensitivite, spesifite ve doğruluk değerlerini sırasıyla %100, %93 ve %96 olarak rapor etmişlerdir (40).

Familiari ve ark. yüksek pretest enfeksiyon olasılığı olan 13 diyabetik hastada FDG-PET/BT ile planar Tc-WBC görüntüleme yöntemini karşılaştırmışlardır (41). Tüm hastaların kan glukoz düzeyi 160 mg/dL'nin altında ölçülmüştür. Tüm olgularda kesin tanı histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Osteomyelit tanısında teknesyum işaretli lökosit planar görüntülemenin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değeri ile doğruluk değerleri sırasıyla %86, %100, %100, %86 ve %92 olarak bulunmuştur. FDG-PET/BT için bu değerler sırasıyla %43, %67, %60, %50 ve %54 olarak bulunmuştur. Görüntüler değerlendirilirken BT bulgularının da göz önünde bulundurulması ile FDG-PET/BT'nin doğruluk oranı %62'ye yükselmiştir. Araştırmacılar, FDG-PET/BT'nin tanısal doğruluğunun düşük olduğu

ve diyabetik pedal osteomyelitinin tanısında işaretli lökosit görüntülemenin yerini alamayacağı sonucuna varmışlardır.

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların çoğunluğu distal ön ayak ülseri ile presente olur. Nöropatik/Charcot eklemi ise daha az görülmekle birlikte çoğunlukla ülser ile ilişkili değildir ve ayağın orta veya arka kısmında görülür. En sık tarsal ve tarsometatarsal (Lisfranc) eklem (%60) tutulurken, bunu metatarsofalangeal (%30) ve tibiotalar eklem (%10) takip eder. Enfeksiyon/nöropatik eklem ayrımı veya nöropatik bir eklemde superempose olan enfeksiyon durumunda tanı zorlayıcıdır. Üç fazlı kemik sintigrafisi her iki durumda da pozitifdir. İşaretli lökositler hem enfekte hem de enfekte olmayan nöropatik eklemde akümüle olurlar. Enfekte olmayan nöropatik eklemdeki akümülyasyon, çoğu durumda etkilenen kemikteki hematopoetik olarak aktif kemik iliğine bağlıdır. Tamamlayıcı olarak kemik iliği görüntülemesi yapılması ile işaretli lökosit akümülyasyonunun kemik iliği aktivitesine mi yoksa enfeksiyona mı sekonder olduğunun ayrımı doğru bir şekilde yapılır (Şekil 6) (42). Palestro ve ark. planar In-WBC/kemik iliği görüntülemesi için %95 bir doğruluk oranı belirtmişler, Heibe ve ark.'da dual izotop SPECT/BT kullanarak benzer sonuçlara ulaşmışlardır (30,43).

Nöropatik eklem değerlendirmesinde FDG-PET ve PET/BT'nin rolü ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Höpfner ve ark. nöropatik eklem preoperatif değerlendirmesinde FDG PET'in rolünü 16 hastalık çalışmalarında değerlendirmişlerdir (44). Bu araştırmadaki hiçbir hastada osteomyelit yoktu. Araştırmacılar her ne kadar çalışmaya alınan hastaların hiçbirisinde diyabetik ayak enfeksiyonu olmasa da enfekte olmayan nöropatik eklemde izlenen rölatif düşük tutulum nedeniyle FDG PET'in osteomyeliti nöropatik eklem lezyonlarından ayırmada faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Shagos ve ark. osteomyelit (n=36) ve nöropatik eklem (n=43) gibi diyabetik ayak komplikasyonlarının değerlendirilmesinde FDG PET ile üç fazlı kemik sintigrafisini karşılaştırdılar (15). Buna göre osteomyelit tanısında FDG PET'in üç fazlı kemik sintigrafisine oranla daha spesifik, nöropatik eklem tanısında ise üç fazlı kemik sintigrafisinin FDG PET'e orana daha sensitif olduğu sonucuna vardılar. Basu ve ark. FDG PET'in pedal osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonunu enfekte olmayan nöropatik eklemden ayırmadaki etkinliğini

araştırdılar (45). FDG PET'in osteomyelit tanısında sensitifitesi %100, doğruluğu %94 olarak bulundu. Araştırmacılar FDG PET'in nöropatik eklem varlığında osteomyeliti ekarte edici yüksek negatif öngörü değeri olduğunu belirttiler. Maalesef bu çalışmada, sadece bir hastada nöropatik eklem üzerine süperempoze olmuş osteomyelit tablosu söz konusuydu.

Mevcut kanıtlara dayanarak FDG PET veya PET/BT'nin diyabetik ayak osteomyeliti tanısında seçilecek moleküler görüntüleme yöntemi olduğunu söylemek mümkün değildir. Mevcut verilerin, metodoloji ve hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, görüntü değerlendirmesindeki farklılıklar (görsel vs. SUV), vasküler yetmezlik olup olmadığı ile ilgili bilgi eksikliği, MRG ile olan tutarsız korelasyonlar, işaretli lökosit görüntüleme ile karşılaştırmalı yapılan çalışmaların az olması ve uniform bir doğruluk standardının olmaması gibi limitasyonları bulunmaktadır (46,47). Treglia ve ark. meta-analiz çalışmalarında FDG'nin diyabetik ayak osteomyelitini tanımda sensitifitesini %74, spesifitesini %91 olarak belirttiler (47). Ayrıca şüpheli diyabetik ayak osteomyelitinde FDG görüntüleme ile ilgili literatürün sınırlı olduğu ve referans standart olarak kemik biyopsisi kullanılarak yapılmış çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu yorumunda bulundular.

Sonuç

Ayak enfeksiyonu olan bir diyabetik hastada pedal osteomyelit tanısı sıklıkla gözden kaçmaktadır ve bu hastalarda görüntüleme çalışmaları tanısal işleyişin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Şu anda, in-vitro işaretli lökosit görüntüleme bu hasta popülasyonunda seçilecek moleküler görüntüleme yöntemidir. Yayımlanan veriler In-111 ve Tc-99m işaretli lökositlerin her ikisinin de kullanılabilmesi ve sonuçlarının benzer olduğu yönündedir. Kullanılan radyo-ışaretleyiciden bağımsız olarak, SPECT/BT rutin olarak kullanılmalıdır. SPECT/BT'nin prosedüre dahil edilmesi ile "reader confidence" ve testin doğruluğu artmaktadır. SPECT/BT'nin aynı zamanda prognostik değeri de bulunabilmektedir ve tedavi yanıtını değerlendirmeye yardımcı olabilir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanısal değerlendirilmesinde FDG-PET ve PET/BT'nin kullanılması heyecan uyandırır da bununla ilgili herhangi bir sonuca varmadan önce daha kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Gemechu FW, Seemant F, Curley CA. Diabetic foot infections. *Am Fam Physician*. 2013;88:177-184.
2. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:132-173.
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-1724.
4. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-527.
5. Anderson CA, Roukis TS. The diabetic foot. *Surg Clin N Am* 2007;87:1149-1177.
6. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Sem Nucl Med* 2015;45:32-46.
7. Keenan AM, Tindel NL, Alavi A. Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques. *Arch Intern Med* 1989;149:2262-2266.
8. Larcos G, Brown ML, Sutton R. Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: value of 111In-leukocyte scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:527-531.
9. Maurer AH, Millmond SH, Knight LC, et al. Infection in diabetic osteoarthropathy: Use of indium-labeled leukocytes for diagnosis. *Radiology* 1986;151: 221-225.
10. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17;10-16.
11. Devillers A, Moissan A, Hennion F, Garin E, Poirier JY, Bourguet P. Contribution of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labeled leukocyte scintigraphy to the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med* 1998;25:132-138.
12. Harvey J, Cohen MM. Technetium-99m-labeled leukocytes in diagnosing diabetic osteomyelitis in the foot. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:209-214.
13. Blume PA, Dey HM, Dailey LJ, Arrighi JA, Soufer R, Gorecki GA. Diagnosis of pedal osteomyelitis with Tc-99m HMPAO labeled leukocytes. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:120-126.
14. Palestro CJ, Caprioli R, Love C, et al. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m labeled monoclonal antigranulocyte antibody. *J Foot Ankle Surg* 2003;42:2-8.
15. Shagos GS, Shanmugasundaram P, Varma AK, Padma S, Sarma M. 18-F flourodeoxy glucose positron emission tomography-computed tomography imaging: A viable alternative to three phase bone scan in evaluating diabetic foot complications? *Indian J Nucl Med* 2015;30:97-103.

16. Sarikaya A, Aygit AC, Pekindil G. Utility of ^{99m}Tc dextran scintigraphy in diabetic patients with suspected osteomyelitis of the foot. *Ann Nucl Med* 2003;17:669-676.
17. Scheidler J, Leinsinger G, Pfahler M, Kirsch CM. Diagnosis of osteomyelitis. Accuracy and limitations of antigranulocyte antibody imaging compared to three-phase bone scan. *Clin Nucl Med* 1994;19:731-737.
18. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:795-800.
19. Seldin DW, Heiken J, Feldman F, Alderson PO. Effect of soft tissue pathology on detection of pedal osteomyelitis in diabetics. *J Nucl Med* 1985;26:988-993.
20. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium 111 oxyquinoline. *J Am Med Assoc* 1991;266:1246-1251.
21. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
22. Alazraki N, Dries D, Datz F, Lawrence P, Greenberg E, Taylor A Jr. Value of a 24-hour image (four-phase bone scan) in assessing osteomyelitis in patients with peripheral vascular disease. *J Nucl Med* 1985;26:711-717.
23. Israel O, Gips S, Jerushalmi J, Frenkel A, Front D. Osteomyelitis and soft-tissue infection: differential diagnosis with 24 hour/4 hour ratio of Tc-^{99m}MDP uptake. *Radiology* 1987;163:725-726.
24. Poirier JY, Garin E, Derrien C, et al. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy combined with a ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy. *Diabetes Metab* 2002;28:485-490.
25. Palestro CJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO. Multiagent imaging of inflammation and infection with radionuclides. *Clin Transl Imaging* 2013;1:385-396.
26. Dominguez-Gadea L, Martin-Curto LM, de la Calle H, Crespo A. Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with ^{99m}Tc-labelled anti-granulocyte antibodies. *Nucl Med Commun* 1993;14:212-218.
27. Schwegler B, Stumpe KD, Weishaupt D, et al. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by ^{18F}-FDG PET or ^{99m}Tc-MOAB. *J Intern Med* 2008;263:99-106.
28. Delcourt A, Huglo D, Prangere T, et al. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab* 2005;31:125-133.
29. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer, RW. Use of sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1200-1205.
30. Heiba SI, Kolker D, Mocherla B, et al. The optimized evaluation of diabetic foot infection by dual isotope SPECT/CT imaging protocol. *J Foot Ankle Surg* 2010;49:529-536.
31. Heiba S, Kolker D, Ong L, et al. Dual-isotope SPECT/CT impact on hospitalized patients with suspected diabetic foot infection: saving limbs, lives, and resources. *Nucl Med Commun* 2013;34:877-884.
32. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med* 2009;50:1042-1046.
33. Przybylski MM, Holloway S, Vyce SD, Obando A. Diagnosing osteomyelitis in the diabetic foot: a pilot study to examine the sensitivity and specificity of Tc(^{99m}) white blood cell-labelled single photon emission computed tomography/computed tomography. *Int Wound J* 2016;13:382-389.
34. Erdman WA, Buethel J, Bhoore R, et al. Indexing severity of diabetic foot infection with ^{99m}Tc-WBC SPECT/CT hybrid imaging. *Diabetes Care* 2012;35:1826-1831.
35. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med* 2014;31:1093-1099.
36. Lazaga F, Van Asten SA, Nichols A, et al. Hybrid imaging with ^{99m}Tc-WBC SPECT/CT to monitor the effect of therapy in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2015.
37. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010;12:335-342.
38. Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of ^{18F}-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2016;37:259-262.
39. Keidar Z, Militianu D, Melamed E, Bar-Shalom R, Israel O. The diabetic foot: initial experience with ^{18F}-FDG-PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:444-449.
40. Kagna O, Srour S, Melamed E, Militianu D, Keidar Z. FDG PET/CT imaging in the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1545-1550.
41. Familiari D, Glaudemans AW, Vitale V, et al. Can sequential ^{18F}-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? *J Nucl Med* 2011;52:1012-1019.
42. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009;39:52-65.
43. Palestro CJ, Mehta HH, Patel M, et al. Marrow versus infection in the Charcot joint: indium-111 leukocyte and technetium-

- 99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-350.
44. Höpfner S, Krolak C, Kessler S, et al. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: comparison of ring PET, hybrid PET, and magnetic resonance imaging. *Foot Ankle Int* 2004;25:890-895.
45. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG-PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuropathy from osteomyelitis and soft tissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
46. Palestro CJ. 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is. *J Nucl Med*. 2011;52:1009-1011.
47. Treglia G, Sadeghib R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.



Ortopedik Protez Gevşeme-Enfeksiyon Ayırıcı Tanısındaki Klinik ve Laboratuvar Güçlükler ve Nükleer Tıptan Beklentiler

Difficulties in Differential Diagnosis of Septic-Aseptic Loosening of Periprosthetic Joint Arthroplasties on Behalf of Clinical and Laboratory Findings and Expectations from Nuclear Medicine

Murat Oto

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Artan artroplasti uygulamaları ile birlikte enfekte artroplasti olgu sayısının artması, tanıya yönelik daha sistematik bir yaklaşımı gerektirmiştir. Periprostetik enfeksiyon ve aseptik gevşeme total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisi olgularının en sık görülen ve en ciddi komplikasyonları olmaya devam etmektedir. Septik gevşemeyi, aseptik gevşemeden ayırmak, her iki durumun tedavileri birbirinden tamamiyle farklı olduğu için büyük önem taşımaktadır. Mevcut birçok teste rağmen, periprostetik eklem enfeksiyonunun (PEE) kesin tanısını koymak sorun olmaya devam etmektedir. Enfeksiyon açısından hastaya ait risk faktörlerini sorgulayacak kapsamlı öykü ve fizik muayene, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein ve uygun radyografiler, tanıya yönelik ilk basamak yaklaşımlar olmalıdır. İlgili eklem ponksiyonu ve sinoviyal sıvı aspirasyonu, PEE tanısında yüksek değere sahiptir. Alınan sıvıda, eklem sıvısı lökosit sayısı, polimorfonükleer hücre oranı ve mikrobiyolojik (aerobik-anaerobik) kültüre bakılmalıdır. Kültür için alınan örnek, pediatrik kan kültürü şişeleri içerisine hemen ekilmelidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, eklem sıvısındaki bazı biyolojik moleküllerin, sistemik enflamatuvar hastalıklara ve antibiyotik kullanımına rağmen, yüksek tanı değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tanı sırasında karşılaşılan zorluğun, sinoviyal sıvıdaki bu biyolojik moleküllerin miktarının değerlendirilmesiyle çözülebileceği bildirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin

Abstract

Increasing number of periprosthetic joint infections (PJI) are seen in correlation with the frequency of the surgeries performed and acquired a systematic approach to diagnosis. PJI and aseptic prosthesis loosening remain the most common and serious complications of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. The differentiation of septic from aseptic prosthetic loosening is of great importance because the treatment of these two conditions are vastly different. Despite many tests available, diagnosis of PJI remains a challenge. A comprehensive medical history including risk factors for infection, physical examination, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels, and also appropriate radiographs are the first line screening tests. Joint aspiration has a high value in the diagnosis of PJI. Aspirates which should be immediately transferred into pediatric blood culture bottles for cultures, should also be sent for synovial leukocyte count and polymorphonuclear percentage. Recently, it has been shown that some biomarkers in the synovial fluid exhibit a higher accuracy in diagnosis of PJI despite patients with the systemic inflammatory diseases and those receiving antibiotic treatment. These synovial fluid biomarkers are expected to overcome the challenges in diagnosis of PJI. On behalf of the radiological screening; anatomical imaging procedures such as conventional radiography, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging are unable to differentiate

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Oto, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: muratoto@hotmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

çözümüne katkısı değerlendirildiğinde; anatomik görüntülemeye müsaade eden konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), veya manyetik rezonans görüntüleme implant kaynaklı artefaktlardan etkilendiği için septik ve aseptik gevşemeyi birbirinden ayırmak konusunda yetersiz kalmaktadırlar. Nükleer görüntüleme yöntemleri ise anatomik değişiklikleri değil fonksiyonel değişiklikleri yansıtmakta ve metalik protezlerin varlığından etkilenmemektedir. Sıklıkla kullanılan nükleer görüntüleme yöntemleri üç fazlı kemik sintigrafisi, Ga-67 sitrat, lökosit sintigrafisi, lökosit/kemik iliği sintigrafisi, monoklonal antikör parçaları, işaretli siprofloksasin vs şeklinde sıralanabilir. Enfeksiyonu tespit etmenin yanında, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bu yöntemlerin eşliğinde kullanılan (SPECT/BT ve PET/BT), enfeksiyon odağının lokalizasyonu hakkında ek bilgiler verebilmekte ve cerrahın ameliyat sırasında enfeksiyon odağını temizleyebilmesine rehberlik etmekte ve bu sayede en uygun tedavinin yapılabilmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Periprostetik eklem enfeksiyonu, tanı, eklem sıvısı aspirasyonu, artroplasti, nükleer tıp, radyoloji

septic and aseptic loosening, mainly because of hardware-induced artifacts. Nuclear medicine imaging, however, reflects functional rather than anatomical changes and also is not hampered by the presence of a metallic prosthesis. The commonly used nuclear imaging techniques include triple-phase bone scintigraphy, Ga-67, leukocyte scintigraphy, leukocyte/bone marrow scintigraphy, monoclonal antibodies/antibody fragments, radiolabeled ciprofloxacin, antimicrobial peptides, etc. Besides infection detection, single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with CT provide additional information on the location of the infection foci, which is clinically important for surgeons to select the most appropriate treatment and guide the intraoperative clearance of the infection foci. The current review will describe the working mechanism, clinical practice, and pros and cons of these techniques in the evaluation of periprosthetic infection.

Keywords: Periprosthetic joint infection, diagnosis, synovial fluid aspiration, arthroplasty, nuclear medicine, radiology

Giriş

Artan total kalça artroplastisi ve total diz artroplastisi uygulamaları ile birlikte septik/aseptik gevşeme sayısının artması tanıya yönelik daha sistematik bir yaklaşım ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Septik ve aseptik gevşemeyi birbirinden ayırmak, her iki problemin birbirinden tamamıyla farklı tedavi yöntemleri gerektirmesi sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Aseptik gevşemede, tek basamaklı revizyon cerrahisi olguların çoğunluğunda başarılı sonuçlar almak için yeterliyken, septik gevşemede tedavi rejimi çok daha kompleksdir. Protez genellikle çıkarılıp, eklem temizlenmeli, antimikrobiyal tedaviye başlanmalı, ve sonrasında eklem enfeksiyondan erediği edildikten emin olduktan sonra revizyon protezi yerleştirilmelidir. Ancak, septik-aseptik ayrımını yapmak hemen her zaman, klinik bulguların ve histopatolojik değişikliklerin benzerliği nedeniyle çok güç olmaktadır (1,2).

An itibarıyla, ameliyat öncesi periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) tanısını koyduracak tek bir test bulunmamaktadır. Bu amaçla, 2011 yılında Amerikan Kas-İskelet Enfeksiyon Derneği tarafından PEE tanımlaması yapılmıştır (3). Tanı sırasında altın standart olmaması nedeni ile, Amerikan Ulusal Ortopedi Derneği (AAOS) tarafından 2010 yılında bir PEE tanı kılavuzu düzenlenmiştir (4). 2013 yılında uluslararası PEE ortak

görüş toplantısı yapılmış ve enfeksiyonun tanı, tedavi ve önlenmesi konusunda ortak görüşler sunulmuştur (5).

Bu derlemede özellikle septik gevşeme (PEE) durumlarında tanıyı netleştirmekte çekilen klinik, laboratuvar güçlükler ve en sık kullanılan nükleer görüntüleme yöntemlerinin çalışma mekanizması, klinik kullanım pratiği, ve avantaj-dezavantajları detaylandırılmaya çalışılacaktır.

Tanıya ulaşma çabasında ilk yapılması gereken detaylı hikaye alınması ve risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çoklu veya yüksek risk faktörü olan hastalarda, tanı amaçlı tetkiklerin derinleştirilmesi veya tekrarı gerekir.

Yüzeysel ameliyat yeri enfeksiyonu öyküsü (6,7), ameliyat öncesi eklem enfeksiyon öyküsü (8), obezite (9,10,11,12), immün yetmezlik durumları (romatoid artrit (8), diyabet (12), immünsüpresif tedavi) gibi kanıtlanmış risk faktörlerinin yanında; hematoma oluşumu (6,13,14), gecikmiş yara iyileşmesi (6,14), uzun süren yara yeri akıntısı (6,14) gibi potansiyel risk faktörleri gözden kaçırılmamalıdır.

Kanıtı dayalı yeterli çalışma olmasa da AAOS kılavuzu komitesi tarafından ortak görüş olarak; son bir yıl içerisinde gelişen bakteriyemi (15), metakron protez eklem enfeksiyonu (16), deri rahatsızlıkları (psoriasis, lenfödem, kronik selülit, kronik venöz staz), intravenöz ilaç kullanımı, son üç yıl içerisinde metisiline dirençli

Staphylococcus aureus enfeksiyonu veya kolonizasyonu, sigara kullanımı (17), önceki açık cerrahi girişim (18), uzamış hastanede yatış süresi, kan transfüzyonu ve medikal morbiditeler (19,20), PEE için risk faktörleri olarak sunulmuştur.

Serolojik Tanı Yöntemleri

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) laboratuvar testleri, PEE için ilk tarama testleri olarak kabul görmüştür. Bunlar, protez ameliyatı sonrası ağrı şikayeti olan veya revizyon artroplastisi planlanan hastalarda alınması gereken ilk testlerdir. Bu testler, ekonomik, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir yöntemlerdir (21,22). ESH ve CRP testlerinin herhangi birinin tek kullanılması, sırası ile %94,5 ve %94,3 duyarlılık oranlarına sahipken, birlikte kullanımı duyarlılık oranını %97,5'e çıkarmaktadır (23). Serum lökosit ve nötrofil sayısının (sola kayma) tanısal değeri arttırmadığı gösterilmiştir (24). Serum interlökin-6 seviyesinin, enfeksiyon tanısında kullanıldığında, 10 pg/mL üzerindeki değerde duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %95 olduğu belirtilmiştir (25). Bir başka çalışmada ise, 12 pg/mL değerinde duyarlılığın %95, özgünlüğün ise %87 olduğu belirtilmiştir (26). Fakat, maliyet ve erişebilirliği açısından kullanışlı değildir. Klinik çalışmalar, enfeksiyon varlığında iki testin çok nadir normal olduğunu göstermiştir. Enflamatuvar artrit, ESH ve CRP değerlerini etkilediği ve sonucun güvenilirliğini azalttığı düşünülmektedir. Ancak, 60 enflamatuvar artrit hastasının dahil olduğu 871 artroplastisi olgusu içeren bir çalışmada, ESH ve CRP değerlerinin enflamatuvar ve non-enflamatuvar artritte benzer eşik değerleri ve test sonuçları gösterdiği ve bunun enfeksiyon tanısı için değerli olduğu gösterilmiştir (27). ESH ve CRP, PEE için mükemmel bir tarama testi olup, AAOS tarafından oluşturulan kılavuzda kuvvetle önerilmiştir. Enfeksiyon şüphelenilen veya herhangi bir revizyon artroplastisi öncesi mutlaka bakılmalıdır.

Sinoviyal Sıvı Analizi

Eklem sinoviyal sıvı aspirasyonu, PEE tanısında yüksek değere sahiptir. Alınan sıvıda, eklem sıvısı lökosit sayımı ve hücre tipi [polimorfonükleer hücre (PMN)] oranına, mikrobiyolojik (aerobik-anaerobik) kültüre bakılmalıdır (28). Kültür için alınan örnek, sıvı pediatrik kan kültürü şişeleri içerisine hemen ekilmelidir. AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre, enfeksiyon tanısı için diz eklem sıvısı aspirasyonu, anormal CRP ve/veya ESH değerleri durumunda önerilir. Aspirasyonun tekrarı, üremenin olmadığı durumlarda, ilk kültür ile enfeksiyon olasılığı arasında çelişki bulunuyorsa önerilir. Kalça eklem

aspirasyonu, AAOS 2010 yılı kılavuzuna göre, yüksek risk taşıyan hasta grubunda, CRP veya ESH'nin yüksek olduğu durumlarda önerilir. Hasta, enfeksiyon açısından yüksek risk grubunda değil ise, CRP ve ESH'nin beraber yüksek olduğu durumlarda aspirasyon önerilir. Revizyon ameliyatı planlanan hastalara, yüksek risk grubunda olsun veya olmasın, CRP ve ESH değerleri normal ise ameliyat öncesi kalça aspirasyonu önerilmez. Revizyon ameliyatı planlanmayan düşük riskli hastalarda, CRP veya ESH'nin yüksek olması durumunda, enfeksiyon üç ay içerisinde tekrar değerlendirilmelidir. Revizyon ameliyatı planlanan düşük riskli hasta grubunda ise, ameliyat sırasında eklem sıvı aspirasyonu veya doku örnekleme ile kesitlerin incelenmesi (donmuş kesi) önerilir (28).

Eklem içinden alınan örnekleme için, en az iki hafta önceden antibiyotik alımının kesilmesi gereklidir. Bu süre içerisinde, antibiyotik tedavisi almış hasta grubunda yalancı-negatif kültür sonucu oranları yüksek çıkabilir (29). Sinoviyal sıvıda artmış lökosit sayısı, PEE lehine bir bulgudur. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı, birçok çalışmada PEE tanısı için mükemmel duyarlılık (sensitivite) ve özgünlük (spesifisite) değerleri göstermiştir. Çalışmalarda, hücre sayımında farklılaşmaya bakıldığında, PMN oranı %65 (aralık, %64-80) üzeri yüksek oranda enfeksiyonu işaret eder (21,22,24,29). Akut ve kronik enfeksiyon ayrımı için, uluslararası PEE konsensusunun güçlü görüşü ise, ameliyattan sonra en az altı hafta sonrasında alınan örnekte, lökosit >3,000 hücre/mL ve PMN hücre >%80 olarak belirlenmiştir (5). Aspirasyon sıvısı kültürünün, diz protezi PEE tanısında yüksek özgünlüğe (0,93-0,98) sahip olsa da, duyarlılığı (0,78-0,80) daha düşüktür. Dolayısı ile, bu test PEE olmadığını göstermekten ziyade, varlığını araştırmada kullanılmalıdır (21,30). Benzer şekilde, kalça aspirasyonu, kültürü, yüksek pozitif olabilirlik değeri (pozitif prediktif değer: 9,8) ile PEE tanısı için kullanılsa da, düşük negatif olabilirlik değeri (negatif prediktif değer: 0,33) ile enfeksiyonun olmadığını aynı güvenilirlikte kanıtlayamaz (31,32,33). Sinoviyal sıvıda lökosit esterase seviyesi, rutinde idrar tahlilinde kullanılan reaktif lökosit esterase şeritleri ile ölçülerek, eklem enfeksiyonu tanısında denenmiş ve etkili bulunmuştur (34,35). Fakat, enfeksiyon tanısında daha yüksek kesinlikte tanının, eklem sıvısı a-defensin seviyesi ile sağlandığı bildirilmiştir (36). Son dönemde yapılan bir çalışmada ise, Deirmengian ve ark. tarafından, eklem sıvısındaki bazı biyolojik moleküllerin (a-defensin, 1-3 nötrofil elastaz 2, bakterisidal/geçirgenlik arttırıcı protein, nötrofil jelatinaz bağlı lipokalin, ve laktoferrin), sistemik enflamatuvar hastalıklara ve antibiyotik kullanımına rağmen yüksek tanı değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Tanı

sırasında karşılaşılan zorluğun, sıvıdaki bu biyolojik moleküllerin eşik değerleri yardımı ile çözülebileceği bildirilmiştir (37). Özet olarak, ameliyat öncesi PEE tanısı ve etkenin belirlenmesi, tedavinin planlanması ve başarısı için anahtardır. Yakın zamana kadar enfeksiyona spesifik bir tanı testi yok iken, yeni çalışmalar, enfeksiyon spesifik moleküllerin eşik değerlerini bildirmeye başlamıştır (38). Yakın bir gelecekte bu testlerin ticari olarak yaygın kullanımıyla, ameliyat öncesi PEE tanısı çok daha kolaylaşacaktır.

Görüntüleme Yöntemleri

PEE'den şüphelenilen her hasta için direkt radyografi istenmelidir. Genellikle normal görünüm elde edilse de, erken dönem gevşeme ve osteoliz görüntüsü, diğer tetkikler öncesi enfeksiyon tanı olasılığını artırır (4). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemlerinin enfeksiyon tanısında rolü olmadığı, fakat yetersizlik ve ağrıya yol açabilecek diğer nedenlerin tespiti amaçlı kullanılacak tetkikler olduğu akılda tutulmalıdır (5).

PEE tanısında nükleer görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (20, 39,40,41,42,43,44,45,46,47,48). Nükleer görüntüleme tetkiklerinden lökosit işaretli çalışmalar, özellikle In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyonun olmadığını göstermek amaçlı kullanılabilir. Hatta, Tc-99m MDP kemik taramasının In-111 ile beraber kullanımının tanıda daha etkin olduğu belirtilmiştir. Ga-67 ile yapılan görüntüleme, yüksek özgünlük gösterse de düşük duyarlılığa sahiptir. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET), enfeksiyon tanısını dışlamada etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Protez etrafı enfeksiyonu uluslararası konsensusunun ileri görüntüleme konusundaki güçlü tavsiyesi; MRG, BT ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin enfeksiyon tanısında rolü olmadığı, fakat yetersizlik ve ağrıya yol açabilecek diğer nedenlerin tespiti amaçlı kullanılabilirliği yönündedir (5). Bu görüşe karşıt sonuç bildiren 2015 yılına ait radyolojik bir çalışmada şu an ki ortopedik konsensusun tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT-BT) sonuçlarına fazla yer vermediğini SPECT- BT yapılarak incelenecek hasta gruplarında daha olumlu sonuçların alınabileceğini bildirilmektedir (49).

Her ne kadar pek çok farklı nükleer görüntüleme tekniği test edilmiş ve PEE tanısı için etkin bulunmuşsa da, en doğru yöntemin hangisi olduğu aydınlatılamamıştır. Nükleer tetkikler, sonuçlarında çeşitlilik göstermesi, zaman ve maliyeti açısından avantajlı olmamaları nedeni ile, enfeksiyon ön tanısı ile revizyon planlanan

hastada kesin tanı için birinci planda düşünülmemelidir. Ancak, subklinik seyreden enfeksiyonda tanıya yardımcı olabilecek kıymetli bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(Suppl 3):144-151.
2. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2008;23:984-991.
3. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection:from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992-2994.
4. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013;95:1450-1452.
5. AAOS, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Guideline on the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee; 2010. [http://www.aaos.org/ CustomTemplates/ Content.aspx?id=22823&ssopc=1](http://www.aaos.org/CustomTemplates/Content.aspx?id=22823&ssopc=1)
6. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1247-1254.
7. Saleh K, Olson M, Resig S, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res* 2002;20:506-515.
8. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:38-47.
9. Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:153-158.
10. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1577-1581.
11. Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher L, Hoffmeyer P. Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2007;57:327-334.
12. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty* 2009;24(Suppl 6):84-88.
13. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:48-54.
14. Ritter MA, Keating EM, Faris PM. Closed wound drainage in total hip or total knee replacement. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:35-38.

15. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:647-649.
16. Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH Jr. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:1469-1474.
17. Khan LA, Cowie JG, Ballantyne JA, Brenkel IJ. The complication rate and medium-term functional outcome after total hip replacement in smokers. *Hip Int* 2009;19:47-51.
18. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peeterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:15-23.
19. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1710-1715.
20. Delank KS, Schmidt M, Michael JW, Dietlein M, Schicha H, Eysel P. The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:20.
21. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(6 Suppl 2):90-93.
22. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1869-1875.
23. Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis* 2009;13:444-449.
24. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:672-683.
25. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu CJ. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1921-1927.
26. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:94-99.
27. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:594-600.
28. Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:760-770.
29. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007;357:654-663.
30. Fink B, Grossmann A, Fuerst M, Schäfer P, Frommelt L. Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1848-1858.
31. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:66-76.
32. Glithero PR, Grigoris P, Harding LK, Hesselwood SR, McMinn DJ. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:371-374.
33. Williams JL, Norman P, Stockley I. The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2004;19:582-586.
34. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2242-2248.
35. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, et al. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2012;27(8 Suppl):8-11.
36. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, et al. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:4006-4009.
37. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:3254-3262.
38. Springer BD, Parvizi J. *Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee*. New York: Springer-Verlag; 2013.
39. Chryssikos T, Parvizi J, Ghanem E, Newberg A, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging can diagnose periprosthetic infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1338-1342.
40. Glithero PR, Grigoris P, Harding LK, Hesselwood SR, McMinn DJ. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:371-374.
41. Graute V, Feist M, Lehner S, et al. Detection of low-grade prosthetic joint infections using 99m Tc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1751-1759.
42. Love C, Marwin SE, Tomas MB, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1864.
43. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, Berquist TH, Fitzgerald RH Jr, Klee GG. In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology* 1988;168:235-239.
44. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:140-144.

45. Savarino L, Baldini N, Tarabusi C, Pellacani A, Giunti A. Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;70:139-145.
46. Scher DM, Pak K, Lonner JH, Finkel JE, Zuckerman JD, Di Cesare PE. The predictive value of indium-111 leukocyte scans in the diagnosis of infected total hip, knee, or resection arthroplasties. *J Arthroplasty* 2000;15:295-300.
47. Segura AB, Munoz A, Brulles YR, et al. What is the role of bone scintigraphy in the diagnosis of infected joint prostheses? *Nucl Med Commun* 2004;25:527-532.
48. Sousa R, Massada M, Pereira A, Fontes F, Amorim I, Oliveira A. Diagnostic accuracy of combined ^{99m}Tc-sulesomab and ^{99m}Tc-nanocolloid bone marrow imaging in detecting prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun* 2011;32:834-839.
49. Trevail C, Ravindranath-Reddy P, Sulkin T, Bartlett G. An evaluation of the role of nuclear medicine imaging in the diagnosis of periprosthetic infections of the hip. *Clin Radiol* 2016;71:211-219.



Ortopedik Protez Enfeksiyonlarında Moleküler Görüntüleme Yöntemlerinin Rolü

The Role of Molecular Imaging Methods in Orthopedic Prosthetic Infections

Olga Yaylalı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Protez eklem ameliyatlarının sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Çok sık görülmemekle birlikte en ciddi komplikasyonlar enfeksiyon eklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon tablosunu proteze bağlı sorunların en önemli nedeni olan aseptik protez gevşemesinden ayırtmak, tedavi tipleri tamamen farklı olduğu için özellikle önemlidir. Detaylı hasta hikayesi, fizik muayene, rutin tanısal testler yapılsa da kemik protez enfeksiyonunu aseptik gevşemeden ayırtmak güçtür. Görüntüleme yöntemleri içinde radyografi olduğu kadar bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri de cihaza bağlı artefaktlar nedeni ile hassas ve özgül değildir. Sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile anatomik değişikliklerden ziyade, metalik eklem protezinin varlığından etkilenmeyen fonksiyonel değişiklikler saptanır. Bu konuda altın standart görüntüleme yöntemi açısından her yöntemin kendine ait çeşitli sakıncalar ve kısıtlılıkları nedeni ile gerçek fikir birliğine varılamamıştır. Ortopedik protez enfeksiyonlarının tanısında en sık kullanılan nükleer tıp yöntemleri; Ga-67 görüntüleme, işaretli lökositler (in vitro ve in vivo) ve monoklonal antikor sintigrafileri (lökositte hedeflere özel) ve F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografidir (FDG PET/BT). Kemik sintigrafisi eklem protez yetersizliği ayırıcı tanısında sensitif iken enfeksiyon ve aseptik gevşemeyi birbirinden ayırt edemez. Kemik/Ga-67 sitrat sintigrafisi, kemik/işaretli lökosit sintigrafisi ve lökosit/kemik iliği sintigrafisi gibi kombine çalışmalar, tanıda daha üstünlük sağlarlar. Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafisi nötrofil aracılı altın standart tanı yöntemidir. İn vitro işaretlenmiş lökosit ve kemik iliği sintigrafisi birlikte kullanılması, %90 doğrulukla, eklem protez enfeksiyonlarının tanısında günümüzde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak, in vitro işaretli

Abstract

Prosthetic joint replacement surgery has become a more frequently used procedure worldwide. Although occurring infrequently, most serious complication of prosthetic joint replacement is infection. Differentiating prosthetic joint infection from aseptic loosening, which is the most common cause of prosthetic failure, is very important because the treatment of these two entities is different. Despite the detailed patient history, physical examination conventional diagnostic tests, differentiating prosthetic joint infection from aseptic loosening is difficult. The imaging modalities such as radiographs, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging are neither sensitive nor specific and because of hardware induced artefacts. Radionuclide imaging techniques display functional changes rather than anatomical changes, which is not obstructed by the presence of a metallic joint prosthesis. There is no consensus about the gold standard imaging technique since the presence of several drawbacks and limitations of conventional techniques. The mostly used radionuclide imaging modalities for diagnosis of joint prosthesis infection are gallium citrate scintigraphy, bone scintigraphy, radiolabelled leucocyte scintigraphy (in vitro and in vivo), monoclonal antibody scintigraphy (against specific targets on the leukocytes) and F-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) imaging. Bone scintigraphy is sensitive for the discrimination of aseptic loosening, however it can not distinguish prosthesis infection from other conditions such as post-surgical changes, aseptic loosening and healing fractures. The combined imaging modalities such as bone/gallium scintigraphy, bone/labelled leucocyte scintigraphy, or bone marrow/labelled leucocyte scintigraphy offers more information for diagnosing orthopedic prosthetic infections. Radiolabelled leucocyte scintigraphy is still the gold standard

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Olga Yaylalı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: olgataskaya@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

lökositlerin kullanılması ile ilgili önemli kısıtlamalar nedeni ile radyoaktif işaretli insan immünglobulinleri, lipozomlar, antigranülosit antikorları ve radyoaktif işaretli antikorlar, antimikrobiyal peptidler, bakteriyofajlar ve timidin kinaz gibi kullanılacak çeşitli alternatif radyonüklidler ile ilgili önemli araştırmalar yürütülmüştür. Diğer taraftan F-18 FDG, F-18 FDG işaretli lökosit ve F-18 florid gibi ajanlar ile PET protez enfeksiyon görüntüleme alanında halen araştırılmakta ve artarak kullanılmaktadır. Ancak, bu üstün tomografik teknik, ancak özgül ajanların geliştirilmesi ile tam kabul görecektir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve PET ile birlikte kullanılan hibrid görüntüleme, anatomik bilgi katkısı nedeniyle, eklem protez komplikasyonlarının daha doğru değerlendirilmesinde katkı sağlayıcı role sahiptir. Bu derleme yazısının amacı, ortopedik protez enfeksiyonlarında kullanılan nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin prensibini, ayrıca klinik uygulamada bu yöntemlerin rolünü belirtmektir.

Anahtar kelimeler: Ortopedik protez enfeksiyonu, hibrid görüntüleme, protez enfeksiyon sintigrafisi

technique for diagnosing neutrophil-mediated processes. Currently, combined in vitro labelled leucocyte/bone marrow scintigraphy, with an accuracy of about 90%, is the imaging method of choice for diagnosing orthopedic prosthetic infections. Significant limitations using in vitro labelled leucocytes led to noticeable trials to develop alternative radiopharmaceuticals, such as radiolabelled HIGs, liposomes, antigranulocyte antibodies and radiolabelled antibiotics, antimicrobial peptides, bacteriophages and thymidine kinase. On the other hand, positron imaging radiopharmaceuticals such as F-18 FDG, F-18 FDG labelled leucocyte and F-18 fluoride are still being investigated and used increasingly for diagnosis of orthopedic prosthetic infection. However, this excellent tomographic technique will receive full acceptance when specific PET radiopharmaceuticals are developed. The hybrid imaging modality consisting single-photon emission computed tomography and PET with CT may be useful for more accurate evaluation of orthopedic prosthesis complications. The aim of this review is to define the principles and the role of molecular imaging methods in the management of orthopedic prosthesis infections.

Keywords: Orthopedic prosthesis infection, hybrid imaging, prosthesis infection scintigraphy

Giriş

İnsanlarda yaşam süresinin uzaması son yıllarda ortopedik protez ameliyatlarında belirgin artışa neden olmuştur (Amerika'da yıllık bir milyonun üzerinde) (1). Kalça ve diz osteoartritlerinde, protez uygulamaları eklem fonksiyonlarını ve ağrıyı iyileştiren en güvenilir cerrahi uygulamalardandır (2,3). Sık olmamakla birlikte komplikasyonlar gözlenebilir. Ağrılı ortopedik protez, intra-artiküler (enfeksiyon, instabilite, aseptik gevşeme) veya ekstra-artiküler (tendinit, periprotetik kırık, dejeneratif eklem hastalığı, nörolojik problemler) nedenlerle oluşabilir. Aseptik protez gevşemesi ile protez enfeksiyonlarında oluşan enflamasyon benzer olup farkı nötrofillerin aseptik gevşemede nadiren, enfeksiyonda ise bol miktarda bulunmasıdır. Aseptik protez gevşemesinin en sık görülen nedeni protez bileşenlerine karşı oluşan, kıkırdak ve kemik harabiyeti yapan, aktif immün hücrelerdir. Protez enfeksiyonları, ilk cerrahi sonrası %1,5-2,5, revizyon cerrahilerinden sonra ise %20 insidans ile gözlenirler. Mortalite oranları %1-3 civarında olup enfeksiyonun tedavisi maliyeti arttıran nedenlerden biridir (1,4). Ağrıya yönelik tedavi etiyojolojiye göre değişecektir. Aseptik gevşeme tedavisinde tek bir seferde yapılan revizyon artroplastisi ile sorun çözülebilirken, enfeksiyon varlığı birden fazla

cerrahi girişimi ve antimikrobiyal tedaviyi içerecek şekilde daha komplikedir (1,5). Protez enfeksiyonları cerrahi sonrası geçen süreye göre erken (3 ay), geç (3 ay - 2 yıl) veya daha gecikmiş (>2 yıl) olarak sınıflandırılır (4). Hastada ileri yaş, nütrisyonel bozukluk, altta yatan eklem hastalığı, diabetes mellitus, immün süpresyon gibi durumlar enfeksiyona yatkınlığı artırır (1). Erken enfeksiyonlarda etkenler sıklıkla *Staphylococcus aureus*; geç enfeksiyonlarda ise koagülaz negatif stafilkoklar başta olmak üzere streptokoklar, enterokoklar ve anaeroblardır (6). Ortopedik protez enfeksiyonunun acil tanısını koymada, klinik önemine rağmen, güçlükler devam etmektedir ve kesin tanısal test halen yoktur. Tanıda, mikrobiyolojik araştırma için aspirasyon veya doku biyopsisi kültürleri altın standart olup özgülüğü %100, ancak hassasiyeti %12-100 gibi değişik aralıklarda bildirilmiştir (4,7).

Ortopedik protez enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde, direkt radyografi, kontrast arteriografi ve bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntülemeler yardımcı olabilir. Ancak bu yöntemler aseptik protez gevşemesi ile protez enfeksiyonunu her zaman ayırt edemedikleri gibi metal protezler MRG ile BT için ciddi artefakt oluşturarak görüntüleri

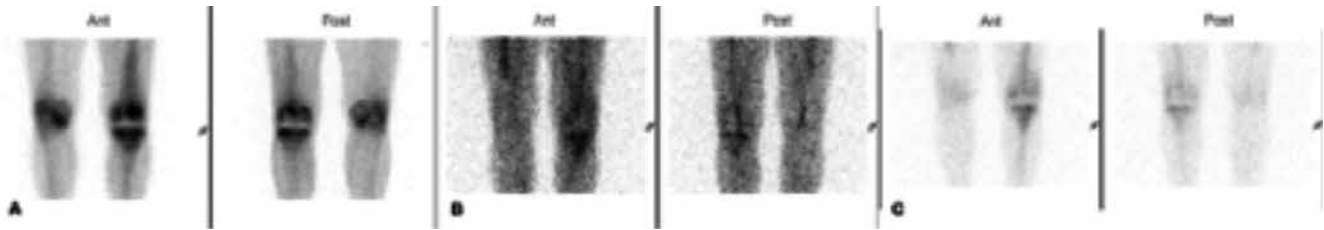
değerlendirmede sorun yaratırlar (1,8,9). Nükleer tıpta, radyonüklidler kullanılarak yapılan moleküler görüntüleme ile enfeksiyon şüphesi olan ortopedik protezler değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalar, şüpheli protez enfeksiyonlarının incelenmesinde nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin tercih edilebileceğini göstermektedir (8,9). En sık kullanılan yöntem olan kemik sintigrafisinin hassasiyeti yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Normal kemik sintigrafisi semptomların protez ile ilişkili olmadığını düşündürür, anormal çalışma olması durumunda ileri inceleme gerekir (1,10). Bunun yanında, çeşitli nükleer tıp yöntemleri ile direkt grafide değişiklikler oluşmadan, lökositler veya bakteriler görüntülenebilir, kemik enfeksiyonu saptanabilir (9,11). Ortopedik protez enfeksiyonlarının tanısında yardımcı nükleer tıp görüntüleme yöntemleri: Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafileri (in-vitro ve in-vivo), Ga-67 sitrat sintigrafisi, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ve işaretli monoklonal antikör sintigrafileri yanında, daha yeni dönemde geliştirilen, etken mikroorganizmaları hedef alan, selektif radyofarmasötikler (radyoaktif işaretli antibiyotikler, vitaminler ve antimikrobiyal peptidler) ile yapılan moleküler görüntülemeler sayılabilir. Bu yöntemlerin prensiplerini, yorumlama kriterlerini ve olası hatalarını anlamak için protez enfeksiyonlarının patofizyolojisini bilmek gerekir.

Ortopedik Protez Enfeksiyonlarında Patofizyoloji

Vücuda alet implante edildiğinde, cerrahi sırasında deriden taşınan bakterilerin ve mantar gibi patojenlerin kolonize olması ve implant enfeksiyonuna yol açma olasılığı yüksektir. İmplant etrafındaki granülositlerin yapısının değişmesi ile mikroorganizmaları öldürme

mekanizması bozulur (12). Çoğu mikroorganizma protez aletinin etrafında virulans faktörü olan ince bir biyolojik film tabakası oluşturmaktadırlar. Bakteriler bu tabakanın derinine yerleşerek fagositlerden korunur, antibiyotiklere dirençli hale gelirler. Bu nedenle oldukça yavaş seyirli olan ve fazla belirti vermeyen protez enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi, protez materyali çıkarılmadıkça, güçtür (13,14). Olumsuz koşullarda, mikroorganizmalar biyo-film tabakadan ayrılarak kana veya idrar yollarına yayılır, sepsis veya metastatik enfeksiyonlar oluşturabilirler (15). Bakterilerin salgıladığı kemotaktik faktörler protez çevresindeki nötrofillerin artışına yol açar, sonuçta; akut veya subakut enfeksiyon tablosu ortaya çıkar. Periferik kandaki lökositleri radyoaktif işaretleyerek görüntülemenin biyolojik temeli buna dayanır. Kronik enfeksiyonlarda nötrofil yoğunluğu daha azdır. İşaretli lökosit sintigrafisinde geç 24. saat görüntüsü şarttır, çünkü biyo-film, radyofarmasötiklerin ve işaretli hücrelerin enfekte protez alanına geçişini azaltır, lökosit akümüasyonu uzun sürer (16). Bu nedenle, lökosit görüntülemeye göre daha efektif, dokuya penetrasyonu ve infiltre nötrofillere bağlanması daha kolay olan radyoaktif işaretli antigranülosit monoklonal antikörler daha endikedir (17). Diğer taraftan proteze fizyolojik yanıt olarak nötrofil göçünün zayıf olduğu makrofaj-lenfosit infiltrasyonu ile karakterize steril enflamasyon veya protez gevşemesi olabilir. Zayıf akümüasyon veya periprotetik granülositlerin akümüasyonun zamanla azalması steril enflamasyonu gösterir.

Ortopedik protez enfeksiyonunda erken tanı konulamaması, antibiyotik ve cerrahi tedavisini geciktirerek protezin ve eklem fonksiyonunun korunma şansını etkiler. Günümüze kadar enfeksiyon



Şekil 1. Bir yıl önce sol diz eklemi gonartrozu nedeni ile protez operasyonu geçiren erkek hastanın (63 yaş), sol diz ekleminde ağrı ve hareket kısıtlılığı oluşmuş. Sol diz açıklığı ağrı nedeni ile değerlendirilememiştir. A: Kemik sintigrafisinde geç statik görüntüde, sol diz protezi femoral ve tibial bileşenlerde heterojen artmış aktivite tutulumu izlenmektedir. B: Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim lökosit sintigrafisinde, sol diz protezi tibial bileşeninde, giderek azalma eğiliminde olan, hafif artmış aktivite tutulumu saptanmış olup öncelikle aseptik protez gevşemesi lehine düşünülmüştür. C: Ek olarak çalışılan kemik iliği sintigrafisinde, sol diz protezi komşuluğunda sol femur distal ve sol tibia proksimalinde izlenen hafif artmış aktivite tutulumları, lökosit sintigrafisi görüntüleri ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuş olup öncelikle sol dizde aseptik protez gevşemesi ve beraberinde benign enflamatuvar patoloji tanısı konulmuştur. Doğrulama amacıyla yapılan aspirasyon sonrası mikrobiyolojik incelemesinde enfeksiyonu düşündüren mikroorganizma saptanmamış olup hasta izleme alınmıştır

görüntüleme çeşitli nükleer tıp yöntemleri kullanılmıştır (18,19,20). Görüntüleme için tüm merkezlerde takip edilen kesin, standart algoritma yoktur. Hatta, klinisyenler ve görüntüleme uzmanları arasında hangi tanısal basamakta nükleer tıp yönteminin gerektiği ile ilgili görüş birliği de yoktur. Enfeksiyon ve enflamasyon görüntüleme en sık SPECT radyofarmasötikleri ve F-18 FDG kullanılmaktadır.

Ga-67 Sitrata

Enfeksiyonun lokalizasyonunda, eski altın standart yöntem olan, Ga-67 sitratin enfeksiyon odağında tutulumu ile ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Demir analogu olarak dolaşımdaki transferrine bağlanır, transferrin reseptörü ile hücreye girer ve hücrede stabil hale gelir. Kan akımı ve vasküler permeabilite arttığında, enfekte bölgelerde, transferrine bağlı Ga-67 sitratin tutulumu artar. Ayrıca Ga-67 sitrat, enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonda bulunan laktoferrine de bağlanır. Bir kısım Ga-67 sitrat, lökositlere ve bazı özel bakterilere direkt bağlanarak taşınır. Ga-67 sitratin sideroforlara da afinitesi yüksektir. Siderofor Ga-67 kompleksi, bakteriye girer ve makrofajlarca fagosite edilene kadar orada kalır (21). İlk 24 saat, dozun %25'i böbreklerden, sonrasında barsaklardan atılır. Vücutta kalanlar kemik, kemik iliği, karaciğer ve yumuşak dokuda tutulur. En iyi hedef/zemin aktivite oranına 48-72 saatte ulaşılır. Düşük özgülüğü yanında, uzun fiziksel yarı ömrü, yüksek enerjili gama ışını, görüntüleme dezavantajları olup hasta ile personel yüksek radyasyon dozuna maruz kalır (22,23). Tanısal doğruluğu %60-80 civarındadır (1). Günümüzde ortopedik protez enfeksiyonlarında daha özgül radyofarmasötikler artık Ga-67 sitratin yerini almıştır. Sitrata, son zamanlarda, daha iyi özellikleri olan PET radyonüklidi Ga-68 ile işaretlenerek umut verici çalışmalar yapılmaktadır (24).

Tc-99m İşaretli Difosfonatlar (Kemik Sintigrafisi)

Üç fazlı kemik sintigrafisi ortopedik protez enfeksiyonu tanısında en çok kullanılan nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Özellikle diz ve kalça protez enfeksiyonlarında ameliyat üzerinden 2 yıldan fazla zaman geçiyse hassasiyet artmaktadır (25). Uygulama kan akımı veya perfüzyonu gösteren dinamik fazı (ilk faz) takiben ilgi alanına ait kan havuzu veya yumuşak doku fazını gösteren statik görüntüleri (ikinci faz) ve enjeksiyondan 2-4 saat sonra alınan planar statik geç görüntülerden (üçüncü faz) oluşur. Mümkünse lezyonun anatomik lokalizasyonunun daha iyi sağlanabilmesi için SPECT/BT uygulanır (21). Kemik sintigrafisinde, metabolik aktivitesi yüksek özellikteki kemik mineral matriksinin

yüzeyinde akümüle olan Tc-99m ile işaretli difosfonatlar (metilen difosfonat, hidroksi-etilen difosfonat vb.) kullanılır. Erken görüntülerde aktivite tutulumunun normal olması enfeksiyonu dışlasa da özgülüğü düşüktür. Protez implantasyonu sonrası kemiğin yeniden yapılanması veya septik ya da aseptik protez gevşemesi gibi patolojilerde kemik yapımı ve kanlanma arttığı için, protez çevresi dokularda difosfonatlar yoğun akümüle olurlar (26). Kemik sintigrafisi, ortopedik protez enfeksiyonu tanısında, yüksek hassasiyet ve düşük özgülüğe sahiptir. Tanıdaki doğruluğu ise %50-70 arasında olup, üç fazlı kemik sintigrafisinin, sadece geç statik kemik görüntüsüne göre tanısal doğrulukta ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir (1,10). Kemik sintigrafisini yorumlamada, radyofarmasötik tutulum özelliklerindeki değişkenlikler nedeni ile asemptomatik hastalarda ve özellikle diz protezlerinde sorunlar mevcuttur. Buna yönelik bazı araştırmacılar tarafından kantitatif analiz ve yorumlamada yardımcı olabilecek sınıflandırmalar denenmiş, ancak bu sorun çözülememiştir (9,10,25,26). Cerrahi sonrasındaki yıllarda aktivite tutulumları değişik oranlarda devam edebilir. Bu durum da enfeksiyon tanısında kemik sintigrafisinin güvenilirliğini azaltmaktadır (27). Kalça protezleri için, bazı araştırmacıların kabul ettiği Wilson'un tanı kriterlerinde üç farklı özellik tanımlanmıştır. Birincisi, gövdeye ait gevşemelerde, uç kısımda belirgin artmış aktivite tutulumu ile birlikte en azından trokantör minörde ikinci lezyon vardır. İkincisi asetabüler bölge gevşemesinde asetabüler çanak ve kemik aralığında belirgin artmış aktivite tutulumu; üçüncü olarak enfeksiyonda, kan havuzu ve geç görüntülerde protez yüzeyinde belirgin tutulum gözlenmesidir (28). Genel olarak kabul edilen görüşe göre, perfüzyon, kan havuzu ve geç fazda periprotetik bölgede artmış tutulum olmaması enfeksiyon olmadığının güçlü bir kanıtıdır. Enfeksiyon tanısı için erken arteriyel ve kan havuzu fazlarında patolojik tutulum olması pozitif bulgu iken, perfüzyonun artmadığı durumlarda aseptik gevşeme düşünülmelidir (29). Dinamik ve kan havuzu fazında artmış aktivite tutulumu ve geç görüntüde Tc-99m difosfonatın artmış metabolik aktivitesi ile uyumlu pozitif kemik sintigrafisi protez enfeksiyonunu düşündürür. Ancak, operasyon sonrası gelişen değişiklikler, aseptik gevşeme ve kırık iyileşmeleri gibi diğer durumlardan doğru ayırt edilemeyebilir. En önemli konu, protez yerleştirildikten sonra 2 yıl (diz protezinden sonra 5 yıl) kemik yapımının sürmesine bağlı kemik sintigrafisinin pozitif olabileceğidir (9). Bu hastalarda, kemik sintigrafine SPECT/BT'nin eklenmesi,

osteoartrit, heterotopik ossifikasyon veya periprotetik kırıklar gibi alternatif tanıların saptanmasında özellikle yardımcıdır (27).

In Vitro İşaretli Lökosit

In-111 oksin ve Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim (HMPAO) ile otolog periferik lökositlerin in vitro işaretlenmesi 1970 yıllarında geliştirilmiştir (30,31). İşaretli lökositler, kemiğin yeniden yapılanmasına bağlı metabolizmanın arttığı, enfeksiyonun olmadığı alanlarda, akümüle olmaz. En çok nötrofiller işaretlendiği ve enfekte protez bölgesinde ağırlıklı olarak nötrofiller bulunduğu için işaretli lökosit sintigrafisi günümüzde bu amaçla kullanılan altın standart moleküler görüntüleme yöntemidir. Son 30 yılda lökosit sintigrafisinin hassasiyet ve özgüllüğünün çok yüksek, doğruluğunun %90'larda olduğu bildirilmiştir (32,33). Otolog işaretli lökositler vasküler endotele yapıştıktan sonra bazal membrandan enfekte dokuya aktif migrasyon ile geçerek akümüle oldukları için çok özgüldürler (34). İşaretlemede yeterli lökosit olması için yaklaşık 50 mL kan alınır, kırmızı kürelerden ayrıldıktan sonra Tc-99m HMPAO veya In-111 oksin ile işaretlenip, intravenöz (IV) yolla enjekte edilirler. Lipofilik bir şelatör olan HMPAO, lökositleri Tc-99m ile yüksek işaretleme etkinliğine sahiptir. In-111 171 ve 245 keV'lik radyasyon enerjisi ile yüksek radyasyon maruziyeti ve uzun yarı ömrü (67 saat) göz önüne alındığında, Tc-99m işaretli lökositler kısa yarı ömür (6 saat) ve 140 keV'lik ideal gama enerjisi nedeni ile tercih edilirler. Diğer yandan, In-111 işaretli lökositlerin belirgin böbrek, mesane ve barsak atılımının olmaması avantajlarından. Tc-99m HMPAO, lökositten ayrıldıktan sonra serbestleşerek dakikalar içinde böbreklerden, saatler içinde karaciğer ve intestinal sistemden atılmaya başlar. Bu nedenle 3 saat sonraki abdominal görüntüler bozuktur. In-111 işaretli lökositler, abdominal bölgenin değerlendirilmesi istendiğinde veya kronik enfeksiyonlardaki gibi geç görüntülemeye ihtiyaç duyulduğunda kullanılabilir (31,33,34,35). Özellikle ortopedik protez enfeksiyonları başta olmak üzere diğer enfeksiyonlarda Tc-99m HMPAO lökositler tercih edilmektedir (16). İşaretli lökositlerin de bazı kısıtlılıkları vardır. En önemlisi laboratuvarında hazırlık aşamasında steril ortam gerekliliği ve yaklaşık 3 saat gibi çok zaman ve emek gerektirmesidir. Ayrıca, kontamine kanla çalışan teknisyenler içinde tehlikeli olabilir. Otolog lökositleri işaretlemedeki bu dezavantajlar, lökositin in vitro işaretlemede geliştirilen basit kapalı sistemler ile önlenebilir. Daha kolay ve kaliteli olan bu işaretleme yöntemi teknisyen ve hastaların korunmasını ve ardarda

birden fazla hastaya uygulanabilmesini sağlar (33,36). İşaretli lökositlerin normal biyolojik dağılımından dolayı lökosit sintigrafisinin yorumlanması karışıktır. Hücreler sadece enfeksiyon odağında tutulmazlar, fizyolojik olarak retikuloendotelial hücreler tarafından fagosite edilerek kemik iliğinde de tutulurlar. Kemik iliği tutulumu hematopoetik duruma göre kişiden kişiye değişmektedir. Bu nedenle aralıklı zamanlarda görüntüleme veya kemik iliği sintigrafisi ile karşılaştırma yapılabilir (9,37). Protez çevresi alan ve normal kemik iliği bölgesinde işaretli lökosit tutulumunun kantifikasyonunun kesin yapılabilmesi; kamera yapısı, hasta boyutu, hasta pozisyonu ve diğer özelliklerin görüntüyü etkilemesi nedeni ile zordur (38). Avrupa Nükleer Tıp Derneği Enfeksiyon Komitesi'nin güncel uygulama kılavuzu, endikasyonlar, pratik uygulamalar, kalite kontrol ve güvenlik yöntemleri ile ilgili bilgileri sağlamaktadır (39,40). İşaretli lökosit sintigrafisinde erken görüntü (enjeksiyondan 1 saat sonra) kemik iliği tutulumunu yansıtır. Bu nedenle, erken ve geç görüntüler, klasik işaretli kemik iliği ve lökosit çalışmalarını yansıttığı belirtilmiştir (41). İşaretli lökosit sintigrafisini yorumlarken tutulum özelliklerinin enfeksiyona mı, aktif kemik iliğine mi ait olduğunun belirlenmesinde güçlükler vardır. Protez çevresinde hemapoetik aktif kemik iliği gelişerek normal kemik iliği bozuktur. Buna ek olarak, anemi, tümörler, miyeloproliferatif patolojiler gibi sistemik hastalıklarda ve kırık, enflamasyon ve ortopedik cihaz gibi lokal uyarılar ile kemik iliği ekspansiyonu gözlenir. Yorumlamayı zorlaştıran bu sorunun üstesinden gelmek için, üç fazlı kemik sintigrafisi ve kemik iliği sintigrafisi ile karşılaştırma yapmak gereklidir (Şekil 1). Kemik iliği sintigrafisinde Tc-99m sülfür kolloid veya Tc-99m nanokolloid kullanılır. Nanokolloid daha küçük partiküllü olup kemik iliğinde sülfür kolloide göre daha fazla tutulmaktadır. İşaretli lökositler kemik mineralizasyonunun arttığı yerlerde tutulmayıp sadece enfeksiyonun olması durumunda tutulacaklardır. İşaretli kolloidler ve lökositler kemik iliğinde tutulur iken işaretli kolloidler enfeksiyon alanında tutulmaz. Bu nedenle, lökosit sintigrafisinde aktivite tutulumu mevcut iken kemik iliği görüntüsünde buna uyumlu aktivitenin olmaması enfeksiyonu gösterir. İki radyofarmasötik dağılımı benzer ise işaretli lökosit aktivitesi kemik iliğinde normal tutulumuna bağlıdır (26).

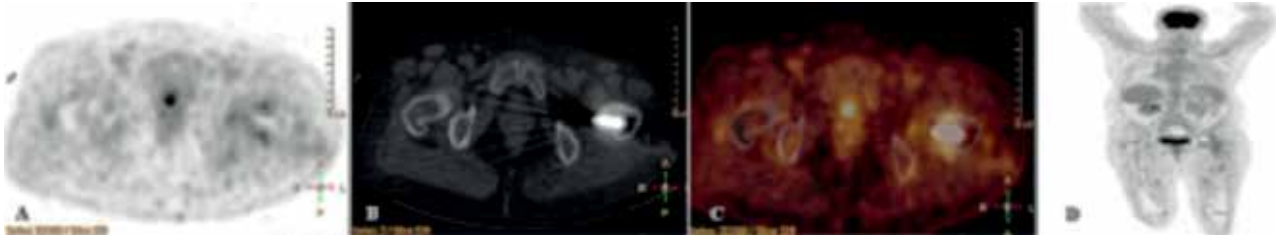
Buna ilaveten lökosit sintigrafisi görüntüleri BT veya MRG ile füzyon yapılarak, şüpheli enfeksiyon odağının net anatomik lokalizasyonunun sağlanması kemik ile yumuşak doku ayırımında faydalıdır (9). Lökosit sintigrafisinin doğru yorumlanabilmesi için normal (kemik, kemik iliği) ve farklı organ ile dokularda anormal

lökosit tutulumlarını, enfeksiyon ile enflamasyon durumlarında zamanla tutulum özelliklerinde oluşan değişiklikleri, bilmek gereklidir. Ortopedik protez enfeksiyonu tanısında, geç (3-4 saat) ve daha geç (20-24 saat) görüntülerin kalitatif ve semikantitatif karşılaştırmaları yapılır. Daha geç olan görüntüde aktivite tutulumu olmaması veya belirgin azalma olması durumunda enfeksiyon negatiftir. Her iki görüntüde artmış aktivite tutulumu var ve zamanla artıyorsa enfeksiyon pozitifdir. Her iki görüntüde aktivite tutulumu eşit veya giderek hafif azalıyorsa şüpheli enfeksiyon düşünülür. Bu kalitatif analiz, iki ayrı zamandaki görüntülerde kontrast, zemin aktivite ve işlemelemedeki farklılıklara (farklı teknisyen) bağımlı olabilir. Bu nedenle görüntülerin kemik iliği aktivitesi referans alınarak ayarlanması önerilir. Kemik iliği stimülasyon tedavisi, protez cihazı veya sadece postural kaynaklı kemik iliği stimülasyonu olan olgularda ilik aktivitesi zamanla değişeceğinden hatalı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle farklı saatlerdeki görüntülerin radyonüklidik bozunum düzeltilmesi yapılmalı, tüm görüntüler aynı kontrast ve zemin aktivite ile normalize edilmelidir. Bu sayede erken, geç ve daha geç görüntülerden aynı sayım istatistikleri sağlanır. Görsel değerlendirme sonrası, semptomatik protez enfeksiyonu ve özgül olmayan tutulumu ayırabilmek için, semikantitatif analiz de uygulanmalıdır. Enfeksiyon şüphesi olan protez kısmı üzerinden ilgi alanı çizilmeli ve normal kabul edilen referans doku ile (simetriğindeki sağlam kemik doku veya anterior superior iliak krest, vb.) karşılaştırılmalıdır. Bu ilgi alanlarındaki piksel başına ortalama sayım kaydedilerek lezyon/referans oranları erken ve geç görüntülerde hesaplanır. Zamanla lezyon/referans oranı azalıyorsa enfeksiyon negatif, artıyorsa pozitifdir. Bu oran değişmez veya hafifçe azalırsa şüpheli enfeksiyon kabul edilir (9,41). Şüpheli

planar görüntülerde hibrid (SPECT/BT) görüntüleme zorunludur. SPECT/BT görüntülerinde, artmış aktivite tutulum alanının sınırlarını belirlemede, en aktif olan alanı içeren tek trans-aksiyel kesit üzerinden ve referans dokudan hesaplanır. Semikantifikasyonda planar görüntüler ile aynı kriterler esas alınır. Şüpheli diz ve kalça protez enfeksiyonu olan 78 hasta ile yapılan çalışmada Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisinde geç ve daha geç görüntülere kalitatif değerlendirme yanında kantitatif analiz eklenirse yöntemin özgüllük ve doğruluğunun anlamlı şekilde arttığı belirtilmiştir (41). Enfeksiyon tanısı için Tc-99m metilendifosfonat (MDP) ve Tc-99m HMPAO lökosit tutulumlarının semikantitatif analizi ile MDP enjeksiyonu sonrası üçüncü saatte ve lökosit enjeksiyonu sonrası dördüncü saatte alınan anterior görüntüleri karşılaştırılmış, bulgular açıkça negatif ise enfeksiyonu dışlamada çok kullanışlı bulunmuştur (42).

F-18 Florodeoksiglikoz İşaretli Lökosit

Özgüllüğü daha yüksek olan pozitron emisyon radyofarmasötüğü ile PET/BT görüntüleme yapmak üzere lökositler F-18 FDG ile de işaretlenmiştir. Bu konu ile ilgili ilk çalışmalar umut verici olmuş, tüm vücut ve organ dozimetrisi In-111 lökosit sonuçları ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (43,44). Fizyolojik kemik iliği tutulumunun olmaması, ayrıca PET tekniğinin yüksek uzaysal rezolüsyon ile yüksek kalitede görüntüleri ve testin oldukça kısa sürede (2-3 saat) tamamlanması nedeni ile diğer konvansiyonel radyonüklidik görüntülemelere göre avantaj sağlamaktadır (45). Ancak, bu yöntemin de bazı kısıtlılıkları vardır. Lökositlerin F-18 FDG'e bağlanma etkinlikleri, kan glukoz düzeyi ve hücrenin metabolik yapısına bağlı olarak, Tc-99m HMPAO veya In-111 oksine göre belirginliği daha düşüktür. Bağlanma etkinliğinin düşük olması ve F-18 FDG'nin kısa



Şekil 2. Altı ay önce sol kalça eklemi protez operasyonu geçiren, kadın (62 yaş) hastanın sol kalçasında ağrı ve hareket kısıtlılığı oluşmuş. F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemesinde; A: PET, A: BT, füzyon C: PET/BT ve D: Maksimum yoğunluklu projeksiyon görüntülerinde sol protez çevresi komşuluğunda, femur boynu kemik dokuda patolojik artmış F-18 florodeoksiglikoz tutulumu (SUV_{max} : 4,07-3,90) izlenmekte olup femur shaftında ve asetabulumda F-18 florodeoksiglikoz metabolizmasında artış izlenmemiş, ayrıca komşuluğundaki yumuşak dokuda da artmış florodeoksiglikoz metabolizması saptanmamıştır. Operasyon sonrası kısa bir süre geçmiş olması nedeni ile de tanımlanan bulgular öncelikle operasyona sekonder benign enflamatuvar değişiklikleri düşündürmüştür. İstirahat sonrası fizik tedavi önerilen hastanın ağrıları hafiflemiş ve sol kalça mobilizasyonu sağlanmıştır

yarı ömrü (110 dakika) nedeni ile sonuçta hastaya yeterli dozu enjekte edebilmek için, işaretleme yapılırken 2-3 kat fazla radyoaktivite ile başlanır (46). Teknik olarak enjeksiyondan 4-6 saat sonra görüntüleme yapılamaz. Halbuki, ortopedik protez enfeksiyonlarında, enfeksiyon bölgesinde gözlenen yavaş lökosit akümülyasyonunun kemik iliği tutulumu ile karşılaştırılabilmesi için geç (20-24 saat) görüntü alınması zorunludur. F-18 FDG işaretli lökositte geç görüntü alma imkanı yoktur (9,20).

In Vivo İşaretli Lökosit

İşaretli Monoklonal Antikorlar

Hassasiyet ve özgüllüğü arttırabilmek ve in vitro işaretlemedeki kısıtlılıkların üstesinden gelmek için lökositleri in vivo işaretleyecek yöntemler geliştirilmiştir. Özellikle enflamasyonda aktive olan yüzey antijen reseptörlerine bağlanabilen özgül monoklonal antikorların (MoAb), işaretli otolog antikorlara göre, potansiyel biyolojik tehlikeli örneklerle uğraşmaksızın daha basit hazırlanma avantajı vardır. Buna karşılık, enflamasyon bölgesine yavaş difüzyonuna neden olan moleküler ağırlığı, uzun plazma yarı ömrü, etkilenen bölgede konsantrasyonunun düşük olması, retikuloendotelial sistemden klirensine bağlı karaciğer ve kemik iliğindeki yüksek tutulumu ise dezavantajlardır. İyi bir hedef/zemin aktivite oranı elde edebilmek için geç görüntüler (6-24 saat) gerekir. Ayrıca, enjekte edilen antikorların düşük bir yüzdesi hücrelere direkt bağlanır iken çoğu, enflamasyon bölgesine (enfeksiyon veya steril enflamasyon) artmış permeabiliteye sekonder sızıntı ile girer (9,20). Antikorlar yerine antikor fragmanlarının kullanılması ile düşük immünojenite, hızlı kan klirensi ve enfekte alanda daha yüksek tutulum sağlanır. Bu arada, protez gevşemesindeki steril enflamasyon alanına, özgül olmayan sızıntının da fazla olması, dezavantaja neden olabilir. İşaretli MoAb'lar veya fragmanları farmakolojik dozda enjekte edilmediklerinden klinik veya yan etkiye çok nadiren neden olurlar. Tekrarlanan mürin MoAb uygulanırsa, yabancı antikora yanıt olarak, insan anti-mürin antikor (HAMA) oluşabilir, bu durumda MoAb dağılımı, görüntü kalitesi, görüntünün klinik tanısı etkilenebilir. Ticari olarak mevcut Tc-99m işaretli anti-granülosit immünooglobulin G 1 mürin antikor BW 250/183 (besilesomab, scintimun, mol ağırlığı 150 kDa) antijen 95'e (NCA-95) bağlanır. Akciğer epiteli ile kolon ve makrofajlarda da bulunması nedeni ile bu antijen özgül değildir. Tekrarlı enjeksiyonlarda HAMA oluşabilmesi nedeni ile takipte bu radyofarmasötik kullanılması kısıtlıdır (47). Ortopedik protez enfeksiyonu tanısında

hassasiyeti %67 ve özgüllüğü %75 olup kemik sintigrafisi ile birlikte kullanılırsa özgüllüğü %84'e ve doğruluğu %89'a yükselmektedir (33,48). Diğer bir mürin MoAb, (anti-SSEA-1, mol ağırlığı 900 kDa) Tc-99m fanolesomab (LeuTech) embriyojen antijen-1'e özgü olup en çok nötrofil olmak üzere, eozinofil ve lenfositlerdeki CD15 reseptörüne yüksek afiniteye bağlanır (49). Polimorf nükleer hücrelere %50'nin üzerinde bağlanması ve enfeksiyon alanında daha özgül tutulması nedeni ile çok düşük dozlarda uygulandığından HAMA oluşturmaz. Net olmamakla birlikte ciddi kardiyopulmoner yan etkileri raporlanan bu ürün piyasadan çekilmiştir (46). Mürin immünooglobulin G 1 antikor Fab' fragmanı Tc-99m sulesomab (LeukoScan) granülositlerdeki NCA-90'a bağlanır. Permeabilite artışına bağlı enfeksiyon alanına sızıntı ve HAMA oluşturmaz. Yine de, enfeksiyon alanındaki tutulumu buradaki granülositlerin yanısıra bu alana göç eden ekstravasküler granülositlere de bağlanması ile olabilir (50).

İşaretli lökosit sintigrafisindeki gibi erken, geç ve hassasiyeti çok arttıran daha geç görüntüler (30 dak, 3-4. ve 20-24. saatler) alınabilir. Ayrıca görüntülemeye SPECT/BT eklenmesi ile tanıda hassasiyet, özgüllük ve doğruluğun artacağı ve bunun da ötesinde enfeksiyonun yaygınlığı hakkında ek bilgi elde edilebileceğinden, eklem aspirasyonu ve kültür örneği eş zamanlı yapılabilir (33,46). Ancak unutulmaması gereken bir konu; işaretli antikorların, işaretli lökositlere göre kemik iliğinde daha fazla tutulması ve bu durumun, kemik iliği sintigrafisinin referans zemin aktivite olarak kullanımını zorlaştırmasıdır. Diğer bir konu, anti-granülosit MoAb'ların dolaşımdaki granülositlere (daha sonra enfeksiyon odağına göçerler) ve granülosit infiltrasyonu olan dokulara bağlanması, böylece hem geç (3-4 saat) hem de daha gecikmiş (20-24 saat) görüntülerinde enfeksiyon alanında tutulum izlenebilmesidir. Antikorlar, antikor fragmanları (daha küçük molekül ağırlıklı) steril enflamasyon alanında akümüle olabilir, ödem ve ekstravasküler sızıntı nedeni ile yalancı pozitif sonuç verebilirler. Yine de, ortopedik protez enfeksiyonu hastalarında radyoaktif işaretli antikorların tanısız doğruluğu, radyoaktif işaretli lökositlere benzer olarak, yüksek bulunmuştur (17,51).

F-18 Florodeoksiglukoz

Uzun yıllardır onkolojik görüntülemelerde kullanılan F-18 FDG, enfeksiyon hastalıklarının tanısında, aktive lökositlerin glikozu enerji kaynağı olarak kullanması nedeni ile çalışılmaktadır. F-18 FDG, enfeksiyon görüntülemesinde artarak, konvansiyonel sintigrafik yöntemlerin yerini alacak şekilde kullanılmaktadır.

FDG'nin lökosit içindeki akümüasyonu tam açıklanamamakla birlikte hücrenin aktivasyonu ile metabolik yapısına ve fosfataz/hegzokinaz oranına bağlı olduğu; fosfataz FDG'yi fosforile ederek metabolizmasının durmasını ve hücrede kalmasını sağlarken, hegzokinazın ise fosforilasyonu tersine çevirerek FDG'nin hücreden çıkartabileceği belirtilmiştir. Nükleer tıp hekimleri, F-18 FDG PET görüntülerini yorumlamada, radyofarmasötüğün fizyolojik dağılımına, fizyolojik ve patolojik tutulumların ayırt edilmesine çok aşinadırlar. Normal dokularda FDG tutulumunu en aza indirmek için hastanın aç olması ve glukoz taşıyıcılarına bağlanmasındaki yarışın azaltılması sağlanır. Enjeksiyon sonrası kas dokuda tutulumun azaltılması için istirahat alınır. Enfekte lezyonun yüksek kontrastlı görüntüleri enjeksiyon sonrası 60. dakikada elde edilebilir. Kemik dokuda fizyolojik tutulum olmaz, ancak enfeksiyon veya enflamasyon durumunda kemik iliğinde değişen düzeylerde artmış aktivite tutulumu izlenebilir. Ortopedik protez enfeksiyonlarında, proteze komşu alanlarda, artefakt problemi nedeni ile yalancı artmış FDG tutulumları oluşur. Cerrahi sonrası altınca aya dek iyileşen dokularda, kırıklarda ve aterosklerotik alanlarda FDG tutulumu izlenebilir (52,53). Negatif olan çalışma gereksiz revizyon cerrahisinden koruyabilir, fakat pozitif görüntü olması durumunda uzun süreli, özgül olmayan aktivite artışları yalancı pozitiflik işareti olabileceğinden dikkatli yorumlanmalıdır (54). Görüntüleri hem kalitatif hem de semi-kantitatif yorumlanır. Kalitatif değerlendirmede lineer, fokal, diffüz FDG tutulum özelliklerine göre; fizyolojik tutulum alanları ile ilişkisi ve yoğunluğunun görsel analizi yapılır (Şekil 2). Fizyolojik FDG PET bulguları BT'deki morfolojik bilgiler ile karşılaştırılır. Enfeksiyon tanısında kesin hassasiyet olmadığı bilinmeli ve bu nedenle negatif PET olsa da BT görüntüleri dikkatle incelenmelidir. Ortopedik protez enfeksiyonunun kalitatif değerlendirilmesinde, halen tartışmalı, değişik tutulum kriterleri tanımlanmıştır. Toplam 92 kalça protezinin üç fazlı kemik sintigrafisi ve F-18 FDG PET/BT ile birlikte yapıldığı bir çalışmada, artmış aktivite tutulumunun olmaması, protez boynu çevresinde artmış tutulum olup buna protez başı ve/veya proksimal shaft çevresinin bir kısmının eşlik etmesi durumlarında protezde gevşeme olmadığı düşünülmüştür. Protezin boyun kısmında artmış tutulumla, tüm protez başı ve/veya tüm shaft çevresinin eşlik ederse aseptik protez gevşemesi ile uyumlu düşünülmüştür ve nihayet, yukarıda bahsi geçen tüm protez-kemik yüzeylerinde artmış tutulum ile beraber protez çevresi yumuşak dokuda artmış aktivite tutulumu olması enfeksiyonu düşündürmektedir. Ancak aktivite

tutulmuşluğunun protez enfeksiyonunu, aseptik gevşemeden ayırt edemeyeciğini belirtmişlerdir (10). Semi-kantitatif değerlendirmede, onkolojideki kadar olmasa da enflamasyon ve enfeksiyonda standardize tutulum değeri (SUV) dikkate alınmış, enfeksiyon ile enflamasyon ayırıcı tanısında faydalı bulunmamıştır (9,10). Yapılan bir metaanalizde FDG'nin ortopedik protez enfeksiyonları tanısında hassasiyet ve özgüllüğü %82 ve %87 olarak, işaretli lökosit/ kemik iliği çalışmasına göre düşük bulunmuştur (55). Ayrıca kalça-diz protez cerrahisi geçirenlerde, işaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisinin birlikte kullanılarak, enfeksiyon tanısında karşılaştırıldığı bir çalışmada FDG PET görüntülemenin doğruluğu daha az bulunmuştur (32).

Bakterinin İn-vivo Görüntülenmesi

Mikroorganizmaları, lökositler aracı olmadan, in-vivo olarak direkt hedef alan bu yöntemde SPECT veya PET izotopları ile çeşitli antibiyotikler, vitaminler, bakteriyofajlar ve antimikrobiyal peptidler kullanılarak yeni radyofarmasötikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Enfeksiyon tanısına olanak sağlayan bu radyofarmasötikler, anti-enflamatuvar tedavi takibinde de kullanılabilir. Ancak, ortopedik protez enfeksiyonu görüntülemeye esas engel olan biyo-film tabakayı geçemedikleri için bakteriye bağlanamamaktadırlar. Buna karşın, biyo-film tabaka altında büyümesine rağmen bakteriler lökositler için kemotaktik faktörler sekrete ettiklerinden radyoaktif işaretli lökositler kullanılarak biyo-film tabaka olsa da ortopedik protez enfeksiyon bölgesine göç eden lökositlerin görüntülenebildiği söylenmekte olup, bu konu halen tartışmalıdır. Direkt bakteriyi hedefleyen ve ortopedik protez enfeksiyonu tanısında potansiyeli olan çeşitli radyofarmasötikler, büyük popülasyonlarda bu amaçla çalışılmamışlardır.

Enfeksiyon görüntülemeye ilk kullanılan radyoaktif işaretli anti-biyotik siprofloksazindir. Bakterinin tuttuğu ancak memeli hücrelerinde tutulmayan, geniş spektrumlu antibiyotiktir. İçeri alınınca, DNA-giraz ve topoizomeras IV'e bağlanarak bakteri hücresinden ayrılmaz. Bu nedenle, Tc-99m siprofloksazin (infecton) canlı bakteri enfeksiyonunun ayırt edilmesinde kullanılabilir. Başlıca atılımı böbrekler olup düşük düzeyde karaciğerden metabolize edilir ve barsaklarda düşük düzeyde tutulur. İlk olarak, steril enflamasyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede kullanılabilirliği önerilmiş ancak doğrulanamamıştır. Enfeksiyon tanısında hassas olup özgüllüğünün oldukça yüksek bulunduğu çalışmalar vardır (56,57). Etkinliği ile ilgili tartışmalı sonuçlar ile ilgili olarak, siprofloksazine dirençli bakteri, biyo-film,

lezyon içinde yetersiz sayıda canlı bakteri bulunması, görüntüleme öncesi benzer antibiyotik ile tedavi görmüş olması ve farklı çalışmalarda radyo-siprofloksazin işaretlenmesinde farklı kitlerin kullanılması gibi olası nedenler sayılabilir (58,59). Başka antibiyotikler de Tc-99m ile işaretlenmiş olup, çoğu kinolon antibiyotikleridir. Bazıları da F-18 ile işaretlenmiştir. Yapılan ön çalışmalarda steril enflamatuvar alanda akümüasyonu kadar bakteride in vitro olarak belirgin tutulduğu gösterilmiştir. Ancak, bu bileşiklerin enfeksiyona özgü görüntüleme değerinin kanıtlanacağı ileri çalışmalar gerekmektedir (20,60).

Yağ asit sentezinin ilk basamağında kullanılan bakteriyel asetilk A karboksilaz ve ATP ile enerji elde edilmesi için metabolik yolda anahtar rol oynayan pirüvat karboksilaz, çoğu bakteri için büyüme faktörü içeren biyotin (vitamin H) bağımlı enzimlerdir. Avidin/In-111 biotin, lokal vasküler permeabilite artışına bağlı enfeksiyon görüntüleme geliştirilmiştir. İşaretli biyotinin İV enjeksiyonu sonrası dördüncü saatte akümüasyon belirginleşir. Avantajı iyi bir hedef/zemin aktivite oranı ve erken görüntülemeye olanak sağlamasıdır. Hızla böbreklerden atılır ve normal dokuda çok az tutulur. Biyotin In-111 ile kolay işaretlenmekte olup etkinliği ve stabilitesi yüksektir (24 saate kadar >%24). Asıl avantajları sağlıklı kemik iliğinde tutulum olmaması ve hastalar antibiyotik tedavisi altında iken, tedaviyi kesmeden görüntüleme yapılabilmesidir. Nadiren de olsa yoğun enflamasyon durumunda, kapiller permeabilitenin değişmesi nedeni ile radyofarmasötik sızıntısına sekonder yalancı pozitifliğin olması ve enfektif mikroorganizmanın kendi büyümesinde biyotini kullanmamasına bağlı yalancı negatiflik olması kısıtlılıklarındandır. Ayrıca üriner ekskresyon gösteren In-111 böbreklerde dozimetrisinin yükselmesine neden olur (61).

Bakteriyofajlar virüs olup, sadece enfekte bakterilere (yüzey reseptörlerine) doğal özgüllük göstermekte, memeli hücrelerine göstermemektedirler. M13 bakteriyofajı Tc-99m ile işaretlenmiş ve bakterilerde olduğu kadar fare modellerinde de hızlı tutulum gösterdiği saptanmıştır (62). Enfeksiyona özgül görüntüleme için potansiyel ajanlar geliştirmek üzere çeşitli radyoaktif bakteriyofajlar ile araştırmalar yapılmış ve sadece bir tanesi konak bakteriye özgüllük göstermiştir (63).

Doğal immün sistemde önemli rolleri olan antimikrobiyal peptidler, mikrobiyal ataklara karşı korunmayı sağlarlar. Fagositler, endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerce üretilirler. Antimikrobiyal aktiviteleri bakteri plazma membranı ile direkt ilişki halinde ortaya

çıkır. İnsan laktoferrini (hLF; Candida albicansa öncelikli bağlanır), ubiuisidin 29-41 sentetik peptid fragmanı (UBI 29-41), insan nötrofil peptidi 1-3, bakteriyofaj ve doğal peptidlerden üretilen sentetik peptid deriveleri gibi pek çok insan antimikrobiyal peptidleri, enfeksiyon görüntüleme radyofarmasötik olarak araştırılmıştır (64,65,66). Deneysel hayvan çalışmalarında, renal klirensi hızlı, hepatobiliyer atılımı çok az olan Tc-99m işaretli UBI 29-41, in vitro olarak bakteri ve funguslara bağlanmış ve enfeksiyon odağında tutulmuştur. Hakkında kısıtlı veri bulunmakla birlikte, enfeksiyon odağında tutulumu ve hedef/zemin aktivite oranının düşük olduğu bildirilmiştir. UBI 29-41 ile yapılan protez enfeksiyon çalışmasında enjeksiyon sonrası 30. dakikada alınan görüntülerde enfeksiyon tanısında doğruluğu %100 olarak bildirilmiştir (67).

Görüntüleme Zamanı

Ortopedik protezli hastaların semptomatik enfeksiyonlarında, geç (cerrahi sonrası 3 ay-2 yıl) veya daha geç dönem (cerrahi sonrası >2 yıl) şüpheli enfeksiyonlarında görüntüleme zorunludur (6). Ancak, erken dönem enfeksiyonlarda (cerrahi sonrası ilk 3 ay) genellikle klinik tanı konulduğundan, görüntüleme gerekmez. Antibiyotik tedavisi alan veya almayanlarda uygulanabilen işaretli lökosit sintigrafisinin, tam aydınlatılmamakla birlikte, tedaviye iki hafta ara verilmiş olmasının tanısız doğruluğu arttıracığı belirtilmiştir. Protezin yaşına ve enfeksiyon olasılığına bağlı olarak görüntüleme değişik yöntemler izlenebilir. En çok tartışılan konu antibiyotik tedavisi sonrası kontrol sintigrafisinde ve enfekte protez çıkartıldıktan sonra, yeni protezi implante etmeden önce, rezidü enfeksiyonun olmadığını göstermek için uygun kontrol sintigrafisinin ne zaman yapılması gerektiğidir. Bazı ortopedistler, yeni protez reimplantasyonunu, enfekte protez çıkartıldıktan sonra, hastaya hareketsizlik süresini kısaltmak için, kontrol sintigrafisi olmaksızın, hemen iki hafta içinde yapmaktadırlar. Daha sıkça da 2-4 haftalık standart antibiyotik tedavisini takiben bekleyip 2-4 hafta daha hastayı izleyerek, kontrol sintigrafisi olmadan, protez reimplantasyonu da yapılmaktadır. Diğer kalan grup da, reimplantasyon öncesi negatif kontrol sintigrafisini bekleyenlerdir. Ortopedik protez enfeksiyonlarında tedavi sonrası reimplantasyon yapılmadan önce negatif sintigrafinin görülmesinin önemi nükleer tıpçılar açısından bilinmektedir (9,20). Reimplantasyon sonrası protez enfeksiyon insidansı, ilk implanta göre, en az on kat daha fazla olup bu hastalar hem yeterli süre izlenmemiş hem de yeni protez reimplantasyonu öncesi lökosit sintigrafisi istenmemiştir (4). Bu konunun aydınlatılması

için birbirinden farklı uygulamaları karşılaştıran ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Bu derlemede, şüpheli ortopedik protez enfeksiyonlarının tanısında en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemlerini gözden geçirmeyi ve bu hastalar ile uğraşan klinisyenlere yardımcı olmayı amaçladık. Bu yöntemlerin kullanım gerekçeleri ve kısıtlılıklarını tanımladık. Semptomatik protezli hastalar için klinisyenler, nükleer tıpcılardan, birbirinden tamamen farklı tedavileri olması nedeni ile, septik veya aseptik protez gevşemesi ayırımının yapılmasını beklerler. Hangi sintigrafik çalışma olursa olsun doğru tanı için, standardize işaretleme yöntemi, görüntü çekim protokolü ve yorumlama kriterleri olmalıdır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği gibi bilimsel derneklerce çeşitli uygulama kılavuzları yayınlanmış ve yayınlanmaya devam etmektedir (39,40,68). Mevcut olan hiçbir radyofarmasötik her durumda eşit fayda sağlamamaktadır. Sonuçta, klinik duruma göre mevcut çeşitli radyofarmasötikler içinden uygun yöntem tercihi yapılacaktır. Ortopedik protez enfeksiyonu için yeni geliştirilmekte olan yöntemler enfeksiyöz patojenleri direkt hedef almaktadır. Ancak, bu yeni yöntemlerin gelecekte işaretli lökosit sintigrafisinin yerini almayacağını veya nötropenik hastalarda alternatif moleküler görüntüleme yöntemi olup olamayacağını yapılacak çalışmalar gösterecektir.

Kaynaklar

- Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med* 2009;39:66-78.
- Anguita-Alonso P, Hanssen AD, Patel R. Prosthetic joint infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:797-804.
- Brunenberg DE, van Steyn MJ, Sluimer JC, et al. Joint recovery programme versus usual care: An economic evaluation of a clinical pathway for joint replacement surgery. *Med Care* 2005;43:1018-1026.
- Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, et al. Prosthetic joint infection: Recent developments in diagnosis and management. *J Infect* 2010;61:443-448.
- Brown EC, Clarke HD, Scuderi GR. The painful total knee arthroplasty: Diagnosis and management. *Orthopedics* 2006;29:137-138.29-136
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-1654.
- Tomas X, Bori G, Garcia S, et al. Accuracy of CT guided joint aspiration in patients with suspected infection status post-total hip arthroplasty. *Skeletal Radiol* 2011;40:57-64.
- Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg* 2009;23:80-89.
- Glaudemans AW, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur Cell Mater* 2013;16:61-77.
- Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, et al. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission Tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:465-470.
- Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1410-1417.
- Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982;146:487-497.
- Götz F. Staphylococcus and biofilms. *Mol Microbiol* 2002;43:1367-1378.
- Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet* 1998;351:197-202.
- Von Eiff C, Jansen B, Kohnen W, Becker K. Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis. *Drugs* 2005;65:179-214.
- Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP. Extended combined ^{99m}Tc-white blood cell and bone imaging improves the diagnostic accuracy in the detection of hip replacement infections. *Eur J Nucl Med* 2001;28:288-293.
- Richter WS, Ivancevic V, Meller J, et al. ^{99m}Tc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with ^{99m}Tc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:899-910.
- Chianelli M, Boerman OC, Malviya G, Galli F, Oyen WJ, Signore A. Receptor binding ligands to image infection. *Curr Pharm Des* 2008;14:3316-3325.
- Signore A, Mather SJ, Piaggio G, Malviya G, Dierckx RA. Molecular imaging of inflammation/infection: nuclear medicine and optical imaging agents and methods. *Chem Rev* 2010;110:3112-3145.
- Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:892-909.
- Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol* 2004;32:58-59.
- Seabold JE, Palestro CJ, Brown ML, et al. Procedure guideline for gallium scintigraphy in inflammation. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1997;38:994-997.
- Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin Nucl Med* 1984;14:296-323.

24. Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. ⁶⁸Ga-Citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1932-1936.
25. Prandini N, Lazzeri E, Rossi B, Erba P, Parisella MG, Signore A. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nucl Med Commun* 2006;27:633-644.
26. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics* 2001;21:1229-1238.
27. Al-Nabhani K, Michopoulou S, Allie R, et al. Painful knee prosthesis: Can we help with bone SPECT/CT? *Nucl Med Commun* 2014;35:182-188.
28. Wilson MA. Musculoskeletal system. In: Wilson MA, editor. *Textbook of Nuclear Medicine*. Philadelphia: New York, Lippincott-Raven; 1997. p. 3-32.
29. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:140-144.
30. Thakur ML, Welch MJ, Joist JS, Coleman RE. Indium-111 labeled platelets: studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thromb Res* 1976;9:345-357.
31. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Imaging infection/inflammation in the new millennium. *Eur J Nucl Med* 2001;28:241-252.
32. Love C, Marwin SE, Tomas MB, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection ¹⁸F-FDG and ¹¹¹In-labeled leukocyte/^{99m}Tc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1864-1871.
33. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med* 2015;45:32-46.
34. Datz FL. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994;24:92-109.
35. Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994;24:110-127.
36. Signore A, Glaudemans AW, Malviya G, et al. Development and testing of a new disposable sterile device for labelling white blood cells. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:400-408.
37. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium-99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics* 2006;26:859-870.
38. Zhu X, Park MA, Gerbaudo VH, et al. Quantitative simultaneous In-111/Tc-99m planar imaging in a long-bone infection phantom. *Phys Med Biol* 2007;52:7353-7365.
39. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (^{99m}Tc)-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
40. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (¹¹¹In)-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
41. Pelosi E, Baiocco C, Pennone M, et al. ^{99m}Tc-HMPAO-leukocyte scintigraphy in patients with symptomatic total hip or knee arthroplasty: improved diagnostic accuracy by means of semiquantitative evaluation. *J Nucl Med* 2004;45:438-444.
42. Ballani NS, Al-Huda FA, Khan HA, Al-Mohannadi S, Mahmood H, Al-Enezi F. The value of quantitative uptake of (^{99m}Tc)-MDP and (^{99m}Tc)-HMPAO white blood cells in detecting osteomyelitis in violated peripheral bones. *J Nucl Med Technol* 2007;35:91-95.
43. Rini JN, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with ¹⁸F-FDG-labeled leukocytes. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:143-146.
44. Forstrom LA, Dunn WL, Mullan BP, Hung JC, Lowe VJ, Thorson LM. Biodistribution and dosimetry of [(¹⁸F)] fluorodeoxyglucose labelled leukocytes in normal human subjects. *Nucl Med Commun* 2002;23:721-725.
45. de Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-position emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:651-660.
46. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Diagnostic imaging test and microbial infections. *Cell Microbiol* 2007;9:2323-2333.
47. Kumar V. Radiolabeled white blood cells and direct targeting of micro-organisms for infection imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:325-338.
48. Gratz S, Höffken H, Kaiser JW, Behr TM, Strosche H, Reize P. Nuclear medical imaging in case of painful knee arthroplasty. *Radiologe* 2009;49:59-67.
49. Love C, Palestro CJ. ^{99m}Tc-fanolesomab palatin technologies. *IDrugs* 2003;6:1079-1085.
50. Skehan SJ, White JF, Evans JW, et al. Mechanism of accumulation of ^{99m}Tc-sulesomab in inflammation. *J Nucl Med* 2003;44:11-18.
51. Sousa R, Massada M, Pereira A, Fontes F, Amorim I, Oliveira A. Diagnostic accuracy of combined ^{99m}Tc-sulesomab and ^{99m}Tc-nanocolloid bone marrow imaging in detecting prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun* 2011;32:834-839.
52. Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology* 2003;226:577-584.
53. Jones-Jackson L, Walker R, Purnell G, et al. Early detection of bone infection and differentiation from post-surgical inflammation using 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in an animal model. *J Orthop Res* 2005;23:1484-1489.

54. Israel O, Keidar Z. PET/CT imaging in infectious conditions. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1228:150-166.
55. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2122-2132.
56. Britton KE, Wareham DW, Das SS, et al. Imaging bacterial infection with (99m)Tc-ciprofloxacin (Infecton). *J Clin Pathol* 2002;55:817-823.
57. Dumarey N, Blocklet D, Appelboom T, Tant L, Schoutens A. Infecton is not specific for bacterial osteo-articular infective pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:530-535.
58. Alexander K, Drost WT, Mattoon JS, Kowalski JJ, Funk JA, Crabtree AC. Binding of ciprofloxacin labelled with technetium-99m versus 99mTc-pertechnetate to a live and killed equine isolate of *Escherichia coli*. *Can J Vet Res* 2005;69:272-277.
59. Britton KE, Das SS, Solanki KK. Ability of (99m)Tc-ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. *J Nucl Med* 2004;45:922-923.
60. Gemmel F, Dumarey N, Welling M. Future diagnostic agents. *Semin Nucl Med* 2009;39: 11-26.
61. Lazzeri E, Erba P, Perri M, Doria R, Tascini C, Mariani G. Clinical impact of SPECT/CT with In-111 biotin on the management of patients with suspected spine infection. *Clin Nucl Med* 2010;35:12-17.
62. Rusckowski M, Gupta S, Liu G, Dou S, Hnatowich DJ. Investigations of a (99m)Tc-labeled bacteriophage as a potential infection-specific imaging agent. *J Nucl Med* 2004;45:1201-1208.
63. Rusckowski M, Gupta S, Liu G, Dou S, Hnatowich DJ. Investigation of four 99mTc-labeled bacteriophages for infection-specific imaging. *Nucl Med Biol* 2008;35:433-440.
64. Akhtar MS, Imran MB, Nadeem MA, Shahid A. Antimicrobial peptides as infection imaging agents: better than radiolabelled antibiotics. *Int J Pept* 2012: 965238.
65. Melendez-Alafort L, Rodriguez-Cortes J, Ferro-Flores G, et al. Biokinetics of 99mTc-UBI 29-41 in humans. *Nucl Med Biol* 2004;31:373-379.
66. Welling MM, Nibbering PH, Paulusma-Annema A, Hiemstra PS, Pauwels EK, Calame W. Imaging of bacterial infections with Tc-99m-labeled human neutrophil peptide-1. *J Nucl Med* 1999;40:2073-2080.
67. Aryana K, Hootkani A, Sadeghi R, et al. (99m)Tc-labeled ubiqaicin scintigraphy: a promising method in hip prosthesis infection diagnosis. *Nuklearmedizin* 2012;51:133-139.
68. Jamar F, Israel O, Martin-Comin J, et al. Guideline for [18F] FDG imaging in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2012;40:283-289.



Nedeni Bilinmeyen Ateşte F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Rolü

The Role of F-18 Fludeoxyglucose Positron Emission Tomograph/Computed Tomography in the Fever of Unknown Origin

Evrım Sürer Budak¹, Funda Aydın²

¹Antalya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), kendiliğinden geçmeyen ve ilk tanısıl çalışmalar sonucu etiyojisi aydınlatılmayan ateş durumunu tanımlar. İlk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından; tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'in (101 °F) üzerinde, bilinen bir nedeni olmaksızın üç haftadan fazla devam eden ve hastanede bir hafta süresince detaylı araştırıldıktan sonra halen etiyojisi aydınlatılmamış ateş olarak tanımlanmıştır. Sonrasında 1992 yılında Durak ve Street tarafından bu tanımlamada nazokomiyal enfeksiyonlar ve immünsüpresyona bağlı durumlar ayrılmış taniya ayaktan vizit kriteri eklenerek değişikliğe gidilmiştir. NBA'ya yol açan çok çeşitli nedenler olmakla birlikte 200'den fazla hastalığın NBA etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara ve malignitelere kadar pek çok klinik durum NBA'ya yol açabileceğinden ayırıcı tanı geniş bir spektrum içermektedir. Tanıda; detaylı klinik bilgi, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gerekmektedir. NBA'da en yeni ve güncel görüntüleme yöntemi olan F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) özellikle onkoloji alanında üstünlüğü kanıtlanmış hibrid bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte son dönemde enfeksiyon/enflamasyon görüntülemesinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Morfolojik görüntülemeye ilave olarak anatomik değerlendirmeye de olanak sağlaması önemli bir avantajdır. Her ne kadar F-18 FDG PET/BT ile malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayrımı yapılamasa da PET/BT'de izlenen tutulumlar son taniya ulaşmada uygulanacak ilave tanısıl testlere kılavuzluk etmektedir. Malignite, enfeksiyon

Abstract

Fever of unknown origin (FUO) is defined as a pattern of fever that does not resolve spontaneously and in which etiology remains unknown after initial diagnostic evaluation. FUO was originally defined in 1961 by Petersdorf and Beeson as an illness with recurrent fever of more than 38.3 °C (101 °F), lasting 3 weeks or more without a reason and remaining undiagnosed after 1 week of detailed clinical investigation in hospital. In 1992, Durak and Street have modified this definition by excluding nosocomial infections and immunocompromised patients and adding the criteria of outpatient visits. It was reported that the spectrum of FUO etiology may include more than 200 diseases. Differential diagnosis of FUO includes a wide spectrum of diseases as infections, autoimmune conditions and malignancies. The diagnostic workup of FUO needs a detailed clinical, laboratory and radiological investigations. F-18 fluoro-D-glucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (F-18 FDG PET/CT) is an established hybrid imaging technique especially in the field of oncology but recently it has been shown to be a useful modality in the evaluation of infectious and inflammatory conditions. It is an important advantage of F-18 FDG PET/CT to provide morphological information in addition to anatomical information. Although F-18 FDG PET/CT has limited value in differentiation of malignancy/infection-inflammation; positive findings detected in F-18 FDG PET/CT can be used to guide additional diagnostic tests that lead to the final diagnosis. F-18 FDG PET/CT has a great advantage in malignant pathologies, infectious and inflamed diseases

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Funda Aydın, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 64 90 E-posta: afunda@akdeniz.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ve enflamasyon alanlarında Ga-67 sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisine oranla daha geniş bir hastalık grubunu daha erken saptayabilmesi açısından F-18 FDG PET/BT'nin çok büyük avantajı bulunmaktadır. Çok önemli bir diğer avantajı da bu modalitenin negatif öngörü değerinin oldukça yüksek olmasıdır. Negatif F-18 FDG PET/BT bulguları; morfolojik olarak saptanabilecek bir ateş odağının, dolayısıyla lenfoma ya da vaskülit gibi potansiyel ciddi ve tehlikeli patolojilerin dışlanmasına olanak sağlamaktadır. Literatürde NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısıl etkinliğini ve diğer radyolojik/radyonüklid yöntemlere üstünlüğünü gösterir pek çok çalışma bulunmaktadır. F-18 FDG PET/BT halen diğer konvansiyonel sintigrafik yöntemlere ve BT'ye oranla pahalı ve pek çok ülkede ulaşılması güç bir tetkik olsa da; erken dönemde uygulanması, dolayısıyla erken dönemde tanıya varılması halinde hastanede kalış süresini ve rutin tanısıl tetkiklerin yapılması/tekrarlanmasını azaltacağından aslında oldukça uygun maliyetli bir yöntemdir. NBA'da yapılandırılmış bir protokol kullanılarak prospektif olarak planlanmış ve F-18 FDG PET/BT'nin rolünü değerlendirmek için; erken dönemde tanısıl yöntem olarak kullanıldığı daha geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş, F-18 florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

as it can detect a wider spectrum of diseases much earlier compared with Ga-67 citrate scintigraphy and labeled leukocyte scintigraphy. Another advantage of this technique is its high negative predictive value. Negative F-18 FDG PET/CT findings help to rule out morphologically detectable focus of fever and potentially serious and dangerous pathologies such as lymphoma or vasculitis. In the literature there are many publications indicating the diagnostic performance and also superiority to other radiological/radionuclide imaging techniques of F-18 FDG PET/CT in the management of FUO. Although F-18 FDG-PET/CT is an expensive technique and its availability is still limited in some countries as compared with CT and scintigraphy techniques, F-18 FDG-PET/CT can be cost effective in the FUO diagnostic workup if it is used at an early stage, leading to an early diagnosis. By this way hospitalization period as well as number of routine diagnostic procedures and repetition of unnecessary and unhelpful tests are reduced. As a result, prospective, structured multicentered studies involving F-18 FDG-PET/CT as first line tool in diagnosis in early stages of disease are required to investigate and improve the diagnostic performance of F-18 FDG-PET/CT in FUO management.

Keywords: Fever of unknown origin, F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography

Giriş

Tanım ve Tarihçe

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), kendiliğinden geçmeyen ve ilk tanısıl çalışmalar sonucu etiyolojisi aydınlatılamayan ateş durumunu tanımlar. NBA ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından; tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'ın (101 °F) üzerinde, bilinen bir nedeni olmaksızın üç haftadan fazla devam eden ve hastanede bir hafta süresince detaylı araştırıldıktan sonra halen etiyolojisi aydınlatılamamış ateş olarak tanımlanmıştır (1). İlk iki kriter ile viral enfeksiyonlar gibi çoğu akut ve kendi kendini sınırlayan hastalıkların dışlanması amaçlanmıştır. Sonrasında bu tanımlamada 1992 yılında Durak ve Street tarafından iki büyük değişikliğe gidilmiştir. Bunlardan ilkinde NBA; tanı ve tedavi yaklaşımları birbirinden oldukça farklı olan klasik ve diğer (bu da kendi içinde üç alt grupta incelenmiştir) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ayrıca bir haftalık hastanede yatış kriteri; üç günlük hastanede yatış veya klinikte ayaktan üç kez kontrol olarak güncellenmiştir (2).

Sınıflama

1991 Durak ve Street tarafından yapılan NBA sınıflamasına göre;

Klasik NBA: İmmün yetmezliği olmayan hastalarda üç haftadan uzun süre ile, tekrarlayan ölçümlerde 38,3 °C'ın üzerinde olan ve hastane dışında ayaktan üç vizit veya hastanede üç gün boyunca yatış sonrasında veya detaylı ve invaziv ayaktan araştırma sonucu tanı konamayan ateş olarak tanımlanmıştır (2,3).

Diğer NBA: Kendi arasında üç alt grupta incelenir;

Nazokomiyal NBA: Hastanede en az bir gündür yatmakta olan ve yatış esnasında herhangi bir enfeksiyonu olmayan veya enfeksiyonun kuluçka döneminde olmayan hastada birkaç ölçümden ateşin 38,3 °C'ın üzerinde olması ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Septik ve non-septik tromboflebitler, pulmoner emboli, ilaç ilişkili ateş, pnömoni gibi durumlara sekonder olabilmektedir.

Nötropenik NBA: Nötrofil sayısının <500/µL olması, ateşin 38,3 °C'ın üzerinde olması ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Çoğu olguda

etiolojide bakteriyel enfeksiyonlar ilk sırada yer alırken mantar enfeksiyonlarına (kandida, aspergillozis gibi) bağlı da gelişebilmektedir.

HIV ile ilişkili NBA: Hastane dışında dört haftadan uzun süredir veya hastanede yatan HIV enfeksiyonlu hastada üç günden fazla devam eden, 38,3 °C'in üzerinde ateş ve üç günlük araştırma sonucu tanı alamaması durumudur. Akut HIV enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar [sitomegalovirüs (CMV), pnömosistis karini gibi] veya maligniteye (Kaposi sarkomu, lenfoma gibi) bağlı gelişebilmektedir.

Etiyoloji

NBA'ya yol açan çok çeşitli nedenler olmakla birlikte 200'den fazla hastalığın NBA etiyojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (4).

NBA nedenleri 4 ana kategoride değerlendirilmektedir.

- Enfeksiyonlar (%30-40),
- Maligniteler (%20-30): Lenfoma, lösemi, renal hücreli karsinom, metastazlar,
- Non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar (%20-30): Kollajen doku, vasküler, granülamatöz hastalıklar, ilaç ilişkili ateş, serebrovasküler/tromboembolitik olaylar,
- Diğer durumlar (%5).

NBA'da sık görülen etiyojik nedenler;

Enfeksiyonlar: Tüberküloz (özellikle ekstrapulmoner), abdominal/pelvik/dental abseler, endokardit, osteomyelit, sinüzit, CMV/EBV/HIV enfeksiyonları, Lyme hastalığı, prostatit.

Maligniteler: Kronik lösemi, lenfoma, metastatik kanserler, renal hücreli karsinom, kolon karsinomu, hepatoma, miyelodisplastik sendrom, pankreatik karsinom, sarkomlar.

Otoimmün nedenler: Yetişkin başlangıçlı Still hastalığı, polimyaljia romatika, temporal arterit, romatoid artrit, romatizmal ateş, enflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu, sistemik lupus eritematozis, vaskülitler.

Diğer (miscellaneous): İlaç ilişkili ateş, tiroit komplikasyonlar, hileli ateş, hepatit (alkolik, granülamatöz veya lupoid), derin ven trombozu, sarkoidoz.

Ayrırcı tanıda hasta yaşı önemli bir belirteçtir. Geriatrik hasta grubunda temporal arterit ve derin ven trombozu daha sık görülmektedir (5). Pediatrik hasta grubunda ise ilk sırada enfeksiyonlar, ikinci sırada enflamatuvar nedenler ve daha az sıklıkta ise neoplaziler yer almaktadır.

Tanısız radyolojik yöntemlerin hızla gelişmesine rağmen NBA halen çözümü zor klinik bir problem olup modern tanısal yöntemlere ve takibe rağmen halen %10-60 oranında hastaya tanı konulamamaktadır (5,6,7,8).

Nedeni Bilinmeyen Ateşte Tanısal Yaklaşım

Enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara ve malignitelere kadar pek çok klinik durum NBA'ya yol açabileceğinden ayrırcı tanı geniş bir spektrum içermektedir. Tanıda; detaylı klinik bilgi, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gerekmektedir.

Tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen NBA'da mortalite yaklaşık %12-35 oranındadır (5). Ateş odağının hızlı ve doğru bir şekilde saptanması, uygun tedavinin başlanması ve sağkalım açısından çok önemlidir.

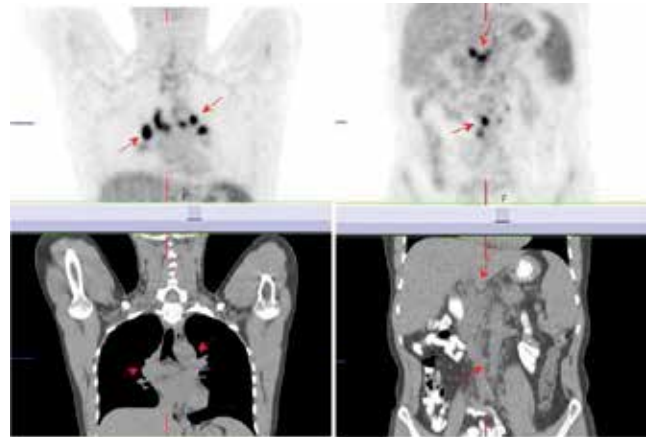
NBA ile Kendini Gösteren Hastada;

Detaylı anamnez: Meslek, yaşadığı çevre, yolculuk, kronik hastalık/ilaç kullanım öyküsü, hayvanlarla temas, benzer semptomları olan hastalarla temas öyküsü gibi.

Fizik muayene: Tek başına tanısal olmamakla birlikte detaylı bir şekilde yapılması ve gereklilik halinde tekrarlanması önerilmektedir. Ateş değişikliklerinin takibi ve paterninin belirlenmesi de tanıya yardımcı olacaktır.

Klinik, laboratuvar ve serolojik değerlendirme: PPD reaksiyonu, endoskopik prosedürler, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, romatoid faktör, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein vs.

Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme: Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nükleer tıp yöntemleri [Ga-67, In-111 işaretli lökosit sintigrafisi, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) vs.].



Şekil 1. Ateş ve kilo kaybı ile hastaneye başvuran, 45 yaşında erkek hasta. Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Mediastinal, intraabdominal multiple patolojik boyutlara ulaşmayan (büyüğü 1 cm) hipermetabolik lenf nodları (ok)
Tanı: Still hastalığı

Odak saptanması halinde doku örnekleme önerilmektedir.

Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Nükleer Tıp Yöntemleri

Akciğer grafisi ve batin USG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri NBA'da klinik ve laboratuvar inceleme ile birlikte ilk basamak değerlendirme yöntemleri arasındadır. Ancak bu yöntemler sınırlı bir alanı değerlendirmeye olanak sağlarlar ve kesitsel görüntüleme ile kıyaslandığında duyarlılıkları oldukça düşüktür. BT ve MRG ilk basamak yöntemlerle sonuç alınamayan durumlarda başvuru ikinci basamak kesitsel görüntüleme modalitelerindedir. Ancak NBA ile ortaya çıkan hastalıkların büyük kısmında erken dönemde henüz anatomik değişiklikler yerleşmediğinden, fonksiyonel görüntülemeye olanak sağlayan radyonüklid görüntüleme yöntemleri tanıya yönlendirici olmaktadır.

Radyonüklid görüntülemenin morfolojik görüntülemeye avantajları; hastalığın erken döneminde henüz morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan oluşan erken fokal patolojik değişikliklerin saptanmasına olanak sağlayabilmesidir.

Pek çok otoimmün hastalıkta sintigrafik görüntüleme, konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan pozitif bulguları saptayabilir.

Diğer yöntemlerle biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülen lezyonlardan, enflamatuvar/tümöre özgü "uptake" gösteren radyoaktif maddeler ile pozitif tutulum saptanarak aktivite değerlendirmesi yapılabilir.

Radyonüklid görüntüleme ile tüm vücut değerlendirilebildiğinden lezyon lokalizasyonunu, sayısını

ve hatta klinik olarak şüphelenilmeyen lezyonların bile saptanmasına olanak sağlayabilir.

F-18 FDG PET/BT özellikle onkoloji alanında üstünlüğü kanıtlanmış hibrid bir görüntüleme yöntemidir. Ancak onkolojik kullanımının yanı sıra son dönemde enfeksiyon/enflamasyon görüntülemesinde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Morfolojik görüntülemeye ilave olarak anatomik değerlendirmeye de olanak sağlaması önemli bir avantajdır.

F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Nedeni Bilinmeyen Ateş Değerlendirmesindeki Yeri

F-18 FDG PET/BT, NBA değerlendirmesinde kullanılan en yeni tanısal tetkiktir. Aerobik glikoliz üzerinden yüksek glukoz tüketimi (Warburg etkisi) tümör hücrelerinin karakteristik özelliğidir (9,10). Ancak nötrofil ve monosit gibi enflamatuvar hücrelerin de yüksek oranda glukoz tükettiği bilinmektedir (11,12,13,14). Nonspesifik bir glukoz analogu olan FDG bu mekanizma üzerinden malign ve enflamatuvar hücreler tarafından tutulum gösterir. Enflamatuvar hücreler ve tümör hücreleri glukoz transporter (GLUT-1, GLUT-3 ve/veya GLUT-5) overekspresyonu ve glikolitik enzimlerin (heksokinaz) up-regulasyonu gibi ortak bir yolak üzerinden FDG "uptake" gösterirler. Bu da FDG'yi; en sık nedenleri enfeksiyon/enflamasyon ve maligniteler olan NBA'da avantajlı bir görüntüleme ajanı haline getirmektedir (Şekil 1). Ayrıca SPECT/BT de dahil konvansiyel görüntüleme yöntemlerine oranla PET sistemlerinin uzaysal rezolüsyonu çok daha yüksektir. Radyofarmasötik enjeksiyonu ile görüntüleme prosedürü arasında geçen sürenin kısalığı, vasküler FDG tutulumunun klinik tanısı

Tablo 1. Qiu ve ark.'nın derleme sonuçları (18)

Yazar/yıl	Hasta sayısı	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	35	93	90	87	95
Bleeker-Rovers ve ark. (6)	70	88	77	70	92
Sheng ve ark. (39)	48	89	33	80	50
Buyschaert ve ark. (40)	74	-	-	-	-
Balink ve ark. (41)	68	-	-	-	-
Keidar ve ark. (42)	48	100	81	81	100
Federici ve ark. (29)	14	-	-	-	-
Lorenzen ve ark. (43)	16	-	-	-	-
Ferda ve ark. (44)	48	97	75	-	-
Meller ve ark. (24)	18	81	86	92	75
Kjaer ve ark. (27)	19	50	46	30	67

PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

güç olan vaskülit tanısında yönlendirici olması, kronik düşük düzeyli enfeksiyonlarda duyarlılığının yüksek olması ve santral iskelet sistemini değerlendirmede doğruluğunun yüksek olması gibi avantajları olmakla birlikte en büyük dezavantajı malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayırımının yapılamamasıdır (15,16). Bazı organlarda da normal fizyolojik tutulum patolojik odakları maskeleyebilmektedir. Menenjit gibi serebral hastalıklarda serebral kortekste izlenen fizyolojik uptake, ayrıca miyokard dokusunda izlenen yoğun fizyolojik tutulum nedeni ile bu alanlardaki patolojik odaklar F-18 FDG ile dışlanamamaktadır. Benzer durum atılım yolu üriner sistem olduğundan böbrekler, toplayıcı sistem ve mesane için de geçerlidir (17).

Her ne kadar F-18 FDG PET/BT ile malignite/enfeksiyon-enflamasyon ayırımı yapılamasa da PET/BT'de izlenen tutulumlar son taniya ulaşmada uygulanacak ilave tanısal testlere kılavuzluk etmektedir. Ayrıca

sistemin BT ile entegre olması da anatomik rezolüsyonu arttırarak tetkikin tanısal etkinliğini arttırmıştır. F-18 FDG PET/BT halen diğer konvansiyonel sintigrafik yöntemlere ve BT'ye oranla pahalı ve pek çok ülkede ulaşılması güç bir tetkik olsa da; hastalığın başlangıcında uygulanması durumunda tanıya erken varılması halinde hastanede kalış süresini ve rutin tanısal tetkiklerin yapılması/tekrarlanmasını azaltacağından aslında oldukça uygun maliyetli bir yöntemdir.

Bir tetkikin NBA'yı değerlendirmedeki etkinliği en iyi şekilde "Bu tetkik kullanılarak hangi oranlarda, hangi klinik taniya ulaşılmış?" sorusunu sormaktan ve tetkikin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) ve doğruluk değerlerini bilmekten geçmektedir (18).

Literatürdeki NBA ile ilgili derleme veya meta-analiz sonuçlarına bakacak olursak;

Tablo 2. Kouijzer ve ark.'nın F-18 florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi için derleme sonuçları (17)

Yazar/yıl	Çalışma tasarımı	Sonuç
Seshadri ve ark. (45)	Prospektif (n=23) / In-111 granülosit sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %52 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %86 NÖD: %78 Duyarlılık: %86 Özgüllük: %78
Kubota ve ark. (46)	Retrospektif (n=81)	FDG PET %51 oranında tanıya yardımcı; duyarlılık: %81 Özgüllük: %75
Bleeker-Rovers ve ark. (6)	Prospektif, çok merkezli (n=70)	FDG PET %33 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %70 NÖD: %92
Buysschaert ve ark. (40)	Prospektif, (n=74)	FDG PET %26 oranında tanıya yardımcı
Kjaer ve ark. (27)	Prospektif (n=19) / In-111 granülosit sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %16 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %30 NÖD: %67 In-111 granülosit sintigrafisi tanıya %26 oranında yardımcı
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	Retrospektif (n=35)	FDG PET %37 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %87 NÖD: %95
Lorenzen ve ark. (43)	Retrospektif (n=16)	FDG PET %69 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %92 NÖD: %100
Blockmans ve ark. (26)	Prospektif (n=58) / Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %41 oranında tanıya yardımcı ve Ga-67 sintigrafisine üstün
Meller ve ark. (28)	Prospektif (n=20) / Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırmalı	FDG PET %55 oranında tanıya yardımcı, PÖD: %92 NÖD: %75 ve Ga-67 sintigrafisine üstün

FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Besson ve ark.'nın 2000-Eylül 2015 tarihleri arasında 14 çalışmaya ve toplamda 712 hastaya ait verileri içeren meta-analizinde; NBA tanısıyla, immünsüprese/nazokomiyal durumların dışlandığı, son tanısı FDG PET-BT'ye dayandırılmayan, bir sürelik takip periyodu içeren, yetişkin popülasyonda yapılmış, istatistiksel değerlendirme için uygun ve yeterli veri bulunan 14 çalışma analiz edilmiştir (19). Yedi yüz on iki hastanın 446'sında FDG PET/BT'de anormal bulgular saptanmış (%43-84, ortalama %63,5) ve bu bulgulardan ortalama %48'i (%11-69) son tanıya yönlendiren sonuçlar vermiştir. Üç ile 29 aylık takip süresinin sonunda 446 hastanın 198'inde (%42) enfeksiyon, 153 hastada (%33) non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık, 80 hastada (%17) malignite ve 35 hastada (%8) diğer (miscellaneous) nedenler saptanmıştır. On dört çalışmadan 9'u retrospektif olarak planlanmıştır ve 7 tanesinde PET/BT kullanılmıştır (toplamda PET ve PET/BT miks grup). İstatistiksel analizler sonucunda PET bulguları normal ise son tanıya varma oranı %36; anormal ise %83 olarak bulunmuştur.

Dong ve ark.'nın meta-analizinde; 214 hastayı içeren FDG PET ile yapılan 5 çalışmadan elde edilen verilerde NBA'da FDG PET'in tanısallık performansına ait toplam duyarlılık %83 [%95 güven aralığı (GA) 0,73-0,90], toplam özgüllük %58 [%95 GA 0,49-0,67] olarak bulunmuştur. Yine aynı meta-analizde 174 hastadan oluşan FDG PET/BT ile yapılmış 4 çalışmanın analizinde FDG PET'in tanısallık performansına ait toplam duyarlılık %98 (%95 GA 0,936-0,998), toplam özgüllük %86 (%95 GA 0,750-0,934) ve eğri altında kalan (AUC): 0,947 olarak bulunmuştur (20).

Hao ve ark. yetişkin ve çocuklardan oluşan 595 hastalık seride NBA'da FDG-PET/BT'nin duyarlılığını araştırmışlar ve toplam duyarlılığını %85 (%95 GA %81-8, AUC: 0,88) olarak bulmuşlardır (21).

Pereira ve ark. NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısallık performansını değerlendirmek amacıyla 2006-2012 yıllarında Zürih Üniversitesi Hastanesi'nde NBA tanısıyla PET/BT çekilen 76 yetişkin hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bunlardan 56 hastada (%73,7) F-18 FDG PET/BT'de artmış tutulum saptanmıştır. F-18 FDG PET/BT ile 43 hastada şüphelenilen odak doğrulanmış (%56,6), 13 hastada ise (%17,1) şüphelenilen odak değişmiş ve alternatif bir tanıya yöneltmiştir (22). Yetmiş altı hastanın 20'sinde ise F-18 FDG PET/BT'de patolojik tutulum saptanmamıştır. Negatif sonuçlar PET/BT tetkiki öncesinde şüphelenilen bir odak saptanamayan hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT sonrasında

hastaların %21'i enfeksiyon, %22'si malignite, %12'si non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık ve %5 oranında diğer nedenler şeklinde tanı alırken %39 hastada etioloji aydınlatılamamıştır. Bu sonuçlarla F-18 FDG PET/BT'nin tanısallık başarıları %61, duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %31 olarak bulunmuştur. Duyarlılık en yüksek olarak maligniteden şüphelenilen hasta grubunda (%100, %95 GA %79-100) ve enfeksiyon/non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalık şüphesi olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca FDG PET/BT'nin tanısallık performansı, temel karakteristiklerden ve ateş süresinden de bağımsız olarak saptanmıştır. Bu bulgular ışığında F-18 FDG PET/BT'nin NBA'nın tanı prosedüründe erken evrede kullanılması; böylece de özellikle malignite ve enfeksiyon şüphesi olan durumlarda hastalık süresinin ve sağlık giderlerinin azaltılabileceği yorumuna varılmıştır.

Manohar ve ark. da NBA'da F-18 FDG PET/BT'nin tanısallık değerini araştırmışlardır (23). Bu amaçla NBA etiyojisi araştırılan 103 hastaya ait F-18 FDG PET/BT ve anatomik görüntüleme yöntemleri analiz edilmiş ve bu hastalarda serolojik yöntemler, kültür, biyopsi, cerrahi veya 6 aylık klinik takipler sonrası son tanıya ulaşılmıştır. Altmış üç hastada anormal FDG tutulumu saptanırken bunlardan 62'sinde son tanıya varılmıştır (%98,48).

NBA tanısında F-18 FDG PET/BT'nin tanısallık işleme katkısı Meller ve ark.'nın derleme çalışmasında %25-69 oranında bulunmuştur (24). Literatüre bakıldığında bu oran %16-89 aralığında değişmektedir (25). Ancak bu çalışmaları karşılaştırmanın, hasta popülasyonlarının heterojenitesi, olası etkenlerin çokluğu, PET tekniklerindeki farklılıklar ve tanı alamamış hasta sayılarının farklı olması gibi çeşitli zorlukları olmakla birlikte yine de F-18 FDG PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu rölatif olarak daha yüksek bulunmaktadır (18). Qiu ve ark.'nın derleme değerlendirmesinde bulunan sonuçlar tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1) (18).

Kouijzer ve ark. da NBA'da F-18 FDG PET ve F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini değerlendiren derleme çalışmalarında şu verilere ulaşılmışlardır (Tablo 2, Tablo 3) (17).

Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi ile Diğer Radyonüklid Görüntüleme Tekniklerinin Karşılaştırılması

Literatürde F-18 FDG PET/BT ile diğer nükleer tıp yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.

Meller ve ark.'nın NBA'lı 18 hastayı içeren prospektif çalışmasında; F-18 FDG PET/BT ile Ga-67 sitrat sintigrafisinin etkinliği karşılaştırılmış ve F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %81, özgüllüğü %86, PÖD %92 ve NÖD %75; Ga-67 sitrat sintigrafisinin ise duyarlılığı %67, özgüllüğü %78, PÖD %75, NÖD %70 olarak bulunmuştur. Sonuçlara göre F-18 FDG PET/BT belirgin şekilde Ga-67 sitrat sintigrafisine üstünlük göstermektedir (24).

Benzer şekilde Blockmans ve ark.'nın 40 NBA hastasını içeren çalışmasında F-18 FDG PET/BT ile %23; Ga-67 sitrat sintigrafisi ile %33 oranında hastada normal bulgular raporlanmıştır (26). Buna göre F-18 FDG PET/BT'nin tanıya katkısı %35, Ga-67 sitrat sintigrafisinin %25 olarak bulunmuş olup ilaveten Ga-67 sitrat sintigrafisi ile saptanan tüm patolojik odaklar F-18 FDG PET/BT ile de saptanmıştır.

Ayrıca her iki görüntüleme ajanı kıyaslandığında Ga-67 sitrat sintigrafisinin uzun fiziksel yarı ömrü, yüksek gama radyasyonu yayması, hastaya yüksek oranda radyasyon dozu verilmesi ve enjeksiyondan sonra optimal görüntü alınabilmesi için 72 saat kadar uzun süre beklenmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. F-18 FDG molekülü küçük yapısı ile rölatif olarak daha büyük Ga-67 transferrin kompleksine oranla daha tercih edilebilir kinetik özelliklere sahiptir. PET kamera sistemlerinin uzaysal rezolüsyonu da konvansiyonel gama kameralara oranla çok daha yüksektir. Bu da kronik düşük düzeyli enfeksiyonlarda daha yüksek duyarlılık ve özellikle aksiyel iskelette daha yüksek doğruluk oranları ile ilişkilidir.

Literatürde NBA tanısı için F-18 FDG PET/BT ile işaretli lökosit sintigrafisini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.

Tablo 3. Kouijzer ve ark.'nın F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi için derleme sonuçları (17)

Yazar/yıl	Çalışma tasarımı	Sonuç
Kim ve ark. (47)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %52 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %92 Özgüllük: %23
Crouzet ve ark. (48)	Retrospektif (n=79)	FDG PET %57 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %98 Özgüllük: %87
Pedersen ve ark. (49)	Retrospektif (n=22)	FDG PET %45 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %83 NÖD: %50
Pelosi ve ark. (50)	Retrospektif (n=24)	FDG PET %46 oranında tanıya yardımcı
Sheng ve ark. (39)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %67 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %80 NÖD: %50 Duyarlılık: %89 Özgüllük: %33
Kei ve ark. (51)	Retrospektif (n=12)	FDG PET %42 oranında tanıya yardımcı
Ferda ve ark. (44)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %54 oranında tanıya yardımcı; Duyarlılık: %97 Özgüllük: %75
Federici ve ark. (29)	Retrospektif (n=10)	FDG PET %50 oranında tanıya yardımcı
Balink ve ark. (41)	Retrospektif (n=68)	FDG PET %56 oranında tanıya yardımcı
Keidar ve ark. (42)	Retrospektif (n=48)	FDG PET %46 oranında tanıya yardımcı; PÖD: %81 NÖD: %100 Duyarlılık: %100 Özgüllük: %81

FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

Kjaer ve ark. tamamı enfeksiyöz ve enflamatuvar olaylarla ilişkili 19 NBA hastasında F-18 FDG PET/BT ile In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır (27). F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %50, özgüllüğü %46, PÖD %30 ve NÖD %67; In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin ise duyarlılığı %71, doğruluğu %92, PÖD %85, NÖD %85 olarak bulunmuştur. Kjaer ve ark. sonuç olarak In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında enfeksiyonları saptamada daha üstün bir modalite olduğunu belirtmiştir (27). Ancak çoğunluğu enfeksiyon ve enflamatuvar nedenlerden oluşan spesifik bir hasta grubunda yapılmış bu çalışmanın hasta grubu, NBA ile kendini gösteren normal popülasyonu yansıtmadığından sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir.

İşaretli lökosit sintigrafisinin, potansiyel olarak enfekte olmuş kan ürünleri ile çalışılması, işaretleme özellikle In-111 ile yapıldığında radyasyon maruziyetinin yüksek olması, işaretlemenin instabil olması (Tc-99m) ve enjeksiyon ile tanı arasında geçen sürenin uzun olması gibi dezavantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır (17).

Sonuç olarak ne Ga-67 sitrat sintigrafisi ne de işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyonu steril enflamasyondan ayırt edememektedir.

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Ortaya Çıkan Malign Hastalıklarda F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

Kronik lösemi, lenfoma, metastatik kanserler, renal hücreli karsinom, kolon karsinomu, hepatoma, miyelodisplastik sendrom, pankreatik karsinom, sarkomlar NBA tablosu ile ortaya çıkabilmektedirler.

Non-Hodgkin lenfoma NBA'nın en sık görülen malign nedenlerinden biridir ve kolaylıkla tanı konulabilir. Ancak tek bir organın intravasküler büyük B hücreli lenfoması veya multiple organ tutulumu ile karakterize intravasküler lenfomatozise bağlı NBA ile gözlenen durumlar son derece nadir olup tanı koymak oldukça zorlaşabilir. Literatürde NBA ile birlikte görülen malign durumlara ait çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 4) (18).

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile Ortaya Çıkan Benign Hastalıklarda F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

NBA tanısında özellikle de vaskülitleri saptamada F-18 FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28,29). Vaskülitlerin çoğunluğunu dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti gibi büyük damar vaskülitleri oluşturmaktadır. Özellikle dev hücreli vaskülit (polimyaljia romatika eşlik eden/etmeyen) olmak üzere büyük damar vaskülitleri, geriatrik hastalarda %17 lere varan oranlarda NBA ile ortaya çıkabilmektedir (30,31). Dev hücreli arteritlerde, Takayasu arteritinde, Wegener granülamatozuna bağlı vaskülitlerde, polimyaljia romatikada ve enfeksiyöz vaskülitlerde FDG tutulumu raporlanmıştır (32). F-18 FDG PET/BT'nin vaskülitleri saptamadaki duyarlılığı %77-100, özgüllüğü %89-100 oranında değişmektedir (33). Ayrıca pek çok çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin vaskülit tanısında BT ve MRG gibi konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü gösterilmiştir. Sadece temporal arterit gibi durumlarda arka plan yoğun serebral aktivite nedeniyle

Tablo 4. Nedeni bilinmeyen ateş ile görülen malign durumlara ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmaları

Yazar (yıl)	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş	PET veya PET/BT bulguları	Tanı
Yago ve ark. (52)	1	E	76	Renal korteks ve dalakta artmış F-18 FDG tutulumu	Böbreğin intravasküler büyük B hücreli lenfoması
Lannoo ve ark. (53)	1	K	-	Pelvik alanda anormal artmış F-18 FDG tutulumu	Uterin intravasküler büyük B hücreli lenfoması
Hoshino ve ark. (54)	1	-	-	Sternum, sağ/sol vertebra, humerus, femur ve özellikle iliumda artmış F-18 FDG tutulumu	Multiple organın intravasküler lenfomatozisi
Quarles van Ufford ve ark. (55)	1	K	71	Dalakta boyut artışına yol açan artmış F-18 FDG tutulumu	Splenik melanom metastazı
Castaigne ve ark. (56)	10	6 E, 4 K	24-28	9 hastada anormal artmış F-18 FDG tutulumu	HIV ilişkili NBA

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş

duyarlılığı düşük olabilmektedir. Ayrıca semikantitatif olarak skorlanan FDG tutulumunun özellikle dev hücreli vaskülit olmak üzere vaskülitlerde hastalık aktivitesini gösterir belirteçler ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (34,35,36,37). F-18 FDG PET/BT hastalık yayılımını, tedavi yanıtını ve prognozu değerlendirmede de oldukça etkili bir yöntemdir (38).

Literatürde NBA ile ortaya çıkan durumlara ait birkaç örnek Tablo 5'te belirtilmiştir (18).

Sonuç

- F-18 FDG PET/BT'nin malignite dışı alanlarda kullanımı yaygınlaşmaktadır.
- NBA'lı hastalarda F-18 FDG PET/BT muhtemel enfeksiyon odağını saptayarak ileri tanısal yöntemlere kılavuzluk etmektedir.
- Malignite, enfeksiyon ve enflamasyon alanlarında Ga-67 sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisine oranla daha geniş bir hastalık grubunu hedeflemesi ve hastalığı daha erken saptayabilmesi nedeniyle F-18 FDG PET/BT görüntüleme daha avantajlıdır (18).
- Çok önemli bir diğer avantajı da bu modalitenin NÖD'ün oldukça yüksek olmasıdır. Negatif F-18 FDG PET/BT bulguları; morfolojik olarak saptanabilecek bir ateş odağının dolayısıyla lenfoma ya da vaskülit gibi

potansiyel ciddi ve tehlikeli patolojilerin dışlanmasına olanak sağlamaktadır.

- Metabolik ve morfolojik görüntüleme modaliteleri (PET/BT veya SPECT/BT) ile özgüllük arttırılabilmektedir.

Gelecek Beklentiler

F-18 FDG PET/BT, NBA değerlendirmesinde duyarlı bir tekniktir. Ancak yüksek maliyeti ve ulaşılabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle NBA tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır.

- NBA'da; yapılandırılmış bir protokol kullanılarak prospektif olarak planlanmış ve F-18 FDG PET/BT'nin erken dönemde tanısal yöntem olarak kullanıldığı daha geniş hasta serileri ile yapılan çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

- F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin; enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz daha geniş hasta grubunu içeren serilerle retrospektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

- F-18 FDG ile işaretli lökosit ve F-18 FDG PET/BT ile yapılmış sınırlı çalışmaların sonuçları umut verici olup küçük hasta serilerinde özellikle yumuşak doku, kas/iskelet sistemi ve abdominal enfeksiyonlarda başarılı tanısal sonuçlar elde edilmiştir. F-18 FDG ile işaretli lökosit görüntülemenin; tanısı halen belirsiz olan NBA'lı hasta grubunda F-18 FDG PET/BT'ye avantajları olabilir, bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Tablo 5. Nedeni bilinmeyen ateş ile görülen benign durumlara ait pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmaları

Yazar (yılı)	Hasta sayısı	Cinsiyet	Yaş	PET veya PET/BT bulguları	Tanı
Belloli ve ark. (57), Turlakow ve ark. (58)	2	-	-	Çok sayıda büyük arter duvarında artmış F-18 FDG tutulumu	Dev hücreli arterit
Umekita ve ark. (59), Iwabu ve ark. (60) ve Skoura ve ark. (61)	3	3 K	-	Çok sayıda büyük arter duvarında artmış F-18 FDG tutulumu	Takayasu arteriti
Bleeker-Rovers ve ark. (15)	1	E	73	Pilefilebit tanısını destekler F-18 FDG PET bulguları	Portal venin septik tromboflebiti
Ruf ve ark. (62)	1	E	18 ay	İntestinal alanda artmış F-18 FDG tutulumu	Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyöz kolit
Nihashi ve ark. (63)	1	K	63	Dilate kolon segmentinde artmış F-18 FDG tutulumu	CMV enteriti
Choe ve ark. (64)	2	-	-	Multiple lenf nodu, dalak ve kemik iliğinde artmış F-18 FDG tutulumu	Yetişkin başlangıçlı Still hastalığı
Codreanu ve Zhuang (65)	1	K	20	Karaciğer sol lob lateral segmentte fokal artmış F-18 FDG tutulumu	İzole kolanjiolit
Hong (66)	3	-	-	Multiple lokalizasyonlarda ama özellikle femur ve tibia epifizinde simetrik artmış F-18 FDG tutulumu	Akut multifokal non-bakteriyel osteitis

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, CMV: Sitomegalovirüs

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Petersdorf RG, Beesson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
- Durak DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and refined. *Curr Clin Top Inf Dis* 1991;11:35-51.
- Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med* 1992;152:21-22.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006;27:205-211.
- Mourad o, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arnc Intern Med* 2003;163:545-551.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694-703.
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. Prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.
- de Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): report on 53 patients in a Dutch university hospital. *Neth J Med* 1995;47:54-60.
- Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49(Suppl 2):24-42.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-1033.
- Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;42:1551-1555.
- Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995;6:1301-1306.
- Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol* 1996;59:639-647.
- Fukuzumi M, Shinomiya H, Shimizu Y, Ohishi K, Utsumi S. Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT1. *Infect Immun* 1996;64:108-112.
- Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Cosrtens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:2935-2950.
- Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-249.
- Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. FDG-PET in fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2013;43:333-339.
- Qiu L, Chen Y. The role of 18F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2012;81:3524-3529.
- Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, et al. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1887-1895.
- Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, et al. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2011;80:834-844.
- Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:682-688.
- Pereira AM, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2016;37:57-65.
- Manohar K, Mittal BR, Jain S, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol* 2013;31:320-327.
- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48:35-45.
- Ergül N, Cermik TF. FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. *Int J Mol Imaging* 2011;318051.
- Blockmans D, Knockaert D, Maes A, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-196.
- Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:622-626.
- Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1617-1625.
- Federici L, Blondet C, Imperiale A, et al. Value of (18) F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract* 2010;64:55-60.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and

- survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:184-196.
31. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-275.
 32. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003;61:323-329.
 33. Otsuka H, Morita N, Yamashita K, Nishitani H. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of vasculitis. *J Med Invest* 2007;54:345-349.
 34. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730-736.
 35. Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R, et al. Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1507-1510.
 36. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, et al. The value of [18F] FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674-681.
 37. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1179-1184.
 38. Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:51-63.
 39. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2011;22:112-116.
 40. Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004;15:151-156.
 41. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34:862-868.
 42. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49:1980-1985.
 43. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2001;22:779-783.
 44. Ferda J, Ferdová E, Záhava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010;73:518-525.
 45. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect* 2012;65:71-79.
 46. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med* 2011;25:355-364.
 47. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J* 2012;42:834-837.
 48. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1727-1733.
 49. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis* 2012;44:18-23.
 50. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med* 2011;116:809-820.
 51. Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun* 2010;31:788-792.
 52. Yago K, Yanagita S, Aono M, Matsuo K, Shimada H. Usefulness of FDG-PET/CT for the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with fever of unknown origin and renal dysfunction. *Rinsho Ketsueki* 2009;50:499-502.
 53. Lannoo L, Smets S, Steenkiste E, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the uterus presenting as fever of unknown origin (FUO) and revealed by FDG-PET. *Acta Clin Belg* 2007;62:187-190.
 54. Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol* 2004;76:236-239.
 55. Quarles van Ufford HM, Zoon PJ, van Waes PF, van Herk G, de Klerk JM. Solitary splenic metastasis in a patient with a malignant melanoma diagnosed with F-18-FDG PET scanning. *Clin Nucl Med* 2005;30:582-583.
 56. Castaigne C, Tondeur M, de Wit S, Hildebrand M, Clumeck N, Dusart M. Clinical value of FDG-PET/CT for the diagnosis of human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a retrospective study. *Nucl Med Commun* 2009;30:41-47.
 57. Belloli L, Rodari M, Massarotti M, Conciato L, Chiti A, Marasini B. A case of atypical giant cell arteritis diagnosed by positron emission tomography (PET). *Clin Rheumatol* 2008;27:799-801.
 58. Turlakow A, Yeung HW, Pui J, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001;161:1003-1007.

59. Umekita K, Takajo I, Miyauchi S, et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a useful tool to diagnose the early stage of Takayasu's arteritis and to evaluate the activity of the disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:243-247.
60. Iwabu M, Yamamoto Y, Dobashi H, Kameda T, Kittaka K, Nishiyama Y. F-18 FDG PET findings of Takayasu arteritis before and after immunosuppressive therapy. *Clin Nucl Med* 2008;33:872-873.
61. Skoura E, Giannopoulou C, Keramida G, Skilakaki M, Datsaris I. A case of fever of unknown origin: (18)F-FDG-PET/CT findings in Takayasu's arteritis. *Hell J Nucl Med* 2008;11:172-174.
62. Ruf J, Griebenow B, Stiller B, Sarioglu N, Lange PE, Amthauer H. Detection of infectious colitis by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in a child receiving intensive care after cardiac surgery. *Pediatr Radiol* 2005;35:702-705.
63. Nihashi T, Ito K, Kato T, et al. An abnormal accumulation of fluorine-18-FDG PET in cytomegalovirus enteritis-a case report. *Ann Nucl Med* 2006;20:75-78.
64. Choe JY, Chung DS, Park SH, Kwon HH, Kim SK. Clinical significance of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatol Int* 2010;30:1673-1676.
65. Codreanu I, Zhuang H. Isolated cholangiolitis revealed by 18F-FDG-PET/CT in a patient with fever of unknown origin. *Hell J Nucl Med* 2011;14:60-61.
66. Hong YH. Three cases of fever of unknown origin (FUO) with acute multifocal non-bacterial osteitis (NBO) as reactive osteomyelitis. *Rheumatol Int* 2013;33:253-257.

ERRATUM

06-10 Nisan tarihleri arasında İzmir'de düzenlenen Nükleer Tıp Kongresi'nde sunulan, kongre kitabında yer alan bildiride yazar isimlerindeki düzenleme aşağıdaki gibidir;

PS-046:

Prostat Kanseri Tanısı Alan Olguların Takibinde Nükleer Tıp Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Yayınlanmış Olan Eski Yazarlar ve Kurum Bilgisi:

Aria Foruz, Reza Maleki, Tunç Öneş, Kevser Öksüzoğlu, Fuat Dede, Sabahat İnanır, Halil Turgut Turoğlu, Tanju Yusuf Erdil
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Bildirilen Düzeltilmiş Hali:

Aria Foruz¹, İlknur Alsan Çetin², Tunç Öneş¹, Tanju Yusuf Erdil¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul