



# 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 antikör 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

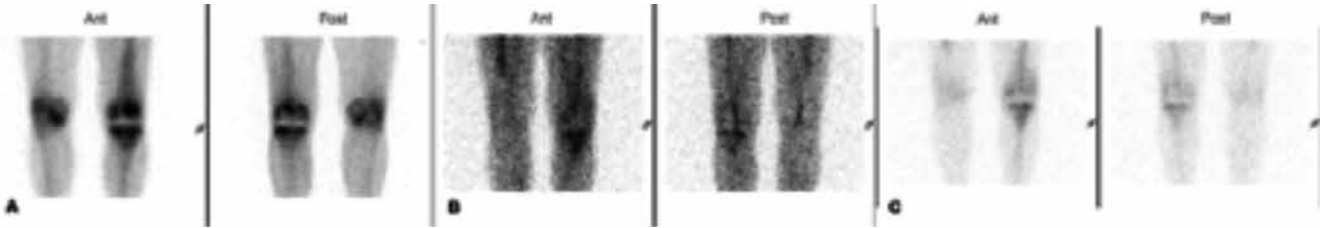
değerlendirmede sorun yaratırlar (1,8,9). Nükleer tıpta, radyonüklidler kullanılarak yapılan moleküler görüntüleme ile enfeksiyon şüphesi olan ortopedik protezler değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalar, şüpheli protez enfeksiyonlarının incelenmesinde nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin tercih edilebileceğini 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 düşündürülen 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 endikasyonlarda 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 önenebilir. 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).

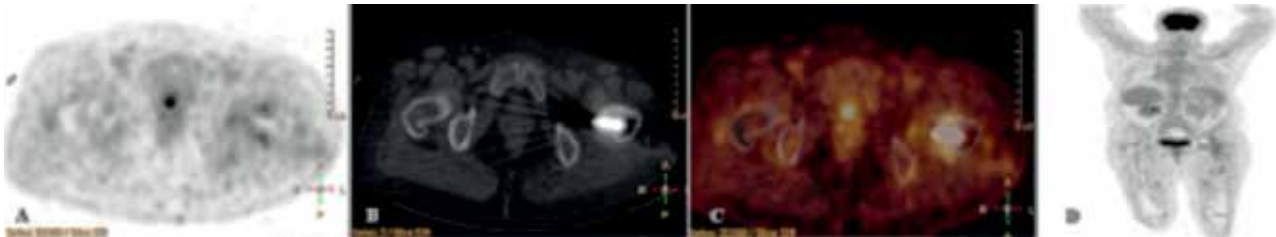
Buna ilaveten lökosit sintigrafisi görüntüleri BT veya MRG ile füzyon yapılarak, şüpheli enfeksiyon odağının net anatomik lokalizasyonunun sağlanması kemik ile yumuşak doku ayrımında faydalıdır (9). Lökosit sintigrafisinin doğru yorumlanabilmesi için normal (kemik, kemik iliği) ve farklı organ ile dokularda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

tutulum yoğunluğunun 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 bakteriyal 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 ayrımının 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 99mTc-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. 99mTc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with 99mTc-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. <sup>68</sup>Ga-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 <sup>18</sup>F-FDG and <sup>111</sup>In-labeled leukocyte/<sup>99m</sup>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 [<sup>99m</sup>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<sup>99m</sup> 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/<sup>99m</sup>Tc 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 (<sup>99m</sup>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 (<sup>111</sup>In)-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. <sup>99m</sup>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 (<sup>99m</sup>Tc)-MDP and (<sup>99m</sup>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 <sup>18</sup>F-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 [(<sup>18</sup>F)] 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. <sup>99m</sup>Tc-fanolesomab palatin technologies. *IDrugs* 2003;6:1079-1085.
50. Skehan SJ, White JF, Evans JW, et al. Mechanism of accumulation of <sup>99m</sup>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 <sup>99m</sup>Tc-sulesomab and <sup>99m</sup>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-[<sup>18</sup>F]-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 coil. *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.