



Kemik ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Nükleer Tıp: SPECT ve PET ile Güncel Durum

Nuclear Medicine in Bone and Soft Tissue Infections: Current Situation with SPECT and PET

© Evrim Süre Budak¹, © Funda Aydın²

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

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

Öz

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi diğer enfeksiyonlara oranla daha zordur. Spesifik tek bir tanısal yöntem bulunmadığından, klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik/histopatolojik ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanıldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda kullanılan radyolojik yöntemlerdir ve anatomik değişiklikler üzerinden tanısal fayda sağlar. Radyonüklit görüntüleme ise, anatomik değişiklikler henüz ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değerlendirme yapılabilmesine ve hastalığın daha erken dönemde tespit edilebilmesine olanak tanır. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında kullanılan başlıca nükleer tıp yöntemleri, üç fazlı kemik sintigrafisi (ÜFKs), Galyum-67 (Ga-67) sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisidir (İLs). Her testin birtakım limitasyonları bulunmaktadır. ÜFKs, duyarlı bir test olmasına rağmen, özellikle altta yatan kemik anomalileri varlığında düşük özgülüğe sahiptir. Ga-67 sitratın enjeksiyon-görüntüleme aralığı uzun olup, tümör, travma, aseptik enflamasyon durumlarında yalancı pozitif tutulum gösterebilir. Primer olarak vertebra enfeksiyonlarında tercih edilir. İLs, vertebra enfeksiyonları dışında komplike osteomyelit olgularında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak donanımlı personel-ortam ve sterilite gerektiren zahmetli bir işlemdir ve optimal tanı için kemik iliği sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. İşaretli antigranülosit antikörler ve antikör fragmanları gibi yeni alternatif *in vivo* işaretleme yöntemlerinin araştırılmasına rağmen, bunların da birtakım limitasyonları olduğundan rutin kullanıma girememişlerdir. Son yıllarda, bu konvansiyonel

Abstract

Diagnosis and treatment of bone and soft tissue infections are more difficult than other infections. Since there is no single specific diagnostic method, a multidisciplinary approach is required in which clinical, laboratory, microbiological/histopathological and imaging methods are used together. Direct radiographs, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging are radiological methods used in diagnosis and provide diagnostic benefit through anatomical changes. Radionuclide imaging, on the other hand, allows functional and metabolic evaluation and early detection of the disease before anatomical changes occur. The main nuclear medicine methods used in musculoskeletal infections are three-phase bone scintigraphy (TPBS), Gallium-67 (Ga-67) citrate scintigraphy, and labeled leukocyte scintigraphy (LLs). Each test has some limitations. Although TPBS is a sensitive test, it has low specificity, especially in the presence of underlying bone anomalies. Ga-67 citrate has a long injection-imaging interval and may show false positive uptake in cases of tumor, trauma, and aseptic inflammation. It is primarily preferred in spine infections. LLs is the first preferred imaging method in cases of complicated osteomyelitis except spinal infections. However, it is a laborious process that requires equipped personnel-environment and sterility, and it should be evaluated together with bone marrow scintigraphy for optimal diagnosis. Although new alternative *in vivo* labeling methods such as labeled antigranulocyte antibodies and antibody fragments have been investigated, they have not been used routinely due to some limitations. In recent years, with the combination of these conventional methods with

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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

E-posta: afunda12@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7110-549X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yöntemlerin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) ile kombinlenmesi ve 2-F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografinin (PET/BT) kullanıma girmesi ile tanısal doğruluk ve güvenilirlik oranlarında önemli gelişme sağlanmıştır. SPECT/BT, tutulum alanının doğru anatomik lokalizasyonuna, enfeksiyon yayılımının doğru şekilde saptanmasına ve özellikle kemik-yumuşak doku enfeksiyonlarının ayırımına olanak sağlar. FDG PET/BT'nin özellikle spinal enfeksiyonların tanısında duyarlılığı ve negatif öngörü değeri yüksektir. Metalik implantı olan hastalarda da tanısal duyarlılığı yüksektir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında da kullanılmakla birlikte, etkinliği daha düşüktür. Kafa tabanı osteomyelitinde de kullanımı artmaktadır. Ga-68 sitrat, 6"-F-18 fuoromaltotriose, F-18 F-p-Aminobenzoik asit (F-PABA) ve iyot-124 fialuridin (I-124 FIAU) gibi daha spesifik yeni PET farmasötikleri geliştirmeye yönelik çalışmalar halen sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, radyonüklit görüntüleme, SPECT/BT, FDG PET/BT

single photon emission computed tomography (SPECT/CT) and the introduction of 2-F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET/CT), significant improvements in diagnostic accuracy and reliability have been achieved. SPECT/CT allows the correct anatomical localization of the involvement area, accurate detection of the spread of infection, and especially the differentiation of bone-soft tissue infections. FDG PET/CT has high sensitivity and negative predictive value, especially in the diagnosis of spinal infections. It also has high diagnostic sensitivity in patients with metallic implants. Although it is also used in diabetic foot infections, its effectiveness is lower. Its use is also increasing in skull base osteomyelitis. Studies are still ongoing to develop more specific new PET pharmaceuticals such as Ga-68 citrate, 6"-F-18 fuoromaltotriose, F-18 F-p-Aminobenzoic acid (F-PABA) and iodine-124 fialuridine (I-124 FIAU).

Keywords: Bone and soft tissue infections, radionuclide imaging, SPECT/CT, FDG PET/CT

Giriş

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavi başarısı vücudun diğer enfeksiyonlarına oranla daha düşüktür. Ayrıca hematogen yayılım nedeniyle sepsis riski bulunduğundan enfeksiyon odağının doğru şekilde tespit edilip uygun tedaviye olabildiğince erken başlanması kritik öneme sahiptir. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tanı; klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik/histopatolojik ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılması ile konur. Kronik enfeksiyonlar, anatomik bölgeye ait tanısal güçlükler, post-operatif olarak bölge anatomisi ve fizyolojisinin değişmesi tanıya varmayı zorlaştıran önemli faktörlerdir. Direkt grafiler (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi radyolojik yöntemlerin pozitifleşmesi için anatomik değişikliklerin oluşması gerektiğinden erken dönemde tanısal performansları nispeten daha düşüktür. Ayrıca altta yatan/eşlik eden patofizyolojik değişiklikler tanısal zorluklara yol açabilmektedir. Radyonüklit görüntüleme ise, anatomik değişiklikler henüz ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değerlendirme yapılabilmesine ve hastalığın daha erken dönemde tanınabilmesine olanak sağlar. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında kullanılan başlıca nükleer tıp yöntemleri, üç fazlı kemik sintigrafisi (ÜFKs), Galyum-67 (Ga-67) sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisidir (İLs). Her testin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Son yıllarda, bu konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerinin, tek foton emisyon bilgisayarlı

tomografi (SPECT)/BT ile kombinlenmesi ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin kullanıma girmesi ve daha spesifik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile tanısal doğruluk ve güvenilirlik oranlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır (1).

Kemik ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Radyonüklit Görüntüleme: Radyofarmasötikler

Tek Foton Yayan Radyofarmasötikler

Tc-99m İşaretli Difosfanatlar (MDP/HDP)

Tutulum mekanizması, difosfanatların kemik mineral matriksindeki hidroksiapatit kristallerine adsorpsiyon ile bağlanması üzerindedir. Tutulum derecesi, bölgesel kan akımı ve osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. ÜFKs; dinamik perfüzyon fazı, bunu takip eden statik kan havuzu/yumuşak doku fazı ve enjeksiyondan 2-4 saat (s) sonra elde edilen kemik fazından oluşur. Osteomyelitte (OM), her üç fazda da artmış aktivite tutulumu izlenirken; yumuşak doku enfeksiyonlarında sadece ilk iki fazda aktivite tutulumu gözlenir, kemik fazında ise tutulum gözlenmez. ÜFK'nin kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarını göstermede duyarlılığı oldukça yüksektir; tutulum olmaması enfeksiyonu ekarte ettirir. Ancak osteoblastik aktivite artışına neden olan kırık, geçirilmiş cerrahi, metabolik kemik hastalığı gibi ek patolojiler, tetkikin özgüllüğünü düşürmektedir. Enfeksiyon riski düşük olan hastalarda tarama yöntemi olarak kullanılabilir (2).

Ga-67 Sitrat

Ga-67 sitrat, sideroforlara yüksek afinite ile bağlanan bir demir analogudur. Enfeksiyonda Ga-67 tutulum mekanizması pek çok faktöre bağlıdır. Enjekte edilen dozun %90'ı plazmadaki transferine bağlandığından, artmış kan akımı ve vasküler membran geçirgenliği nedeniyle enfeksiyon bölgesinde yüksek tutulum gösterir. Burada transferinden ayrılarak enflamatuvar eksüdalarda yüksek konsantrasyonda bulunan bir diğer plazma proteini olan laktoferrine bağlanır. Bakteriler tarafından üretilen sideroforlar ile kompleks oluşturarak bakteri içerisine girer ve hatta makrofajlarca fagosite edilir; bir kısmı da lökositlerce bağlanır (1). Yarı ömrü 78 saattir ve görüntüleme enjeksiyondan 48-72 s sonra yapılır. ÜFKs ile birlikte kullanımı özgüllüğünü artırır (3). Ga-67 sintigrafisinde tutulum ÜFKs'ye oranla daha fazla ise veya her iki tetkikte aktivite dağılım lokalizasyonları uyumsuz ise OM pozitifdir. Ga-67 sintigrafisi normale veya her iki tetkikte aktivite tutulumu lokalizasyon olarak uyumlu, fakat tutulum intensitesi ÜFKs'ye oranla daha düşüğe, OM negatiftir. Tutulum her iki tetkikte lokalizasyon olarak uyumlu ve eşit düzeyde ise OM şüphelidir (2,3). Primer olarak vertebra enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (2), nötropenik hastalarda da öncelikli olarak tercih edilebilir. Şüpheli OM olgularında başarılı tedavi sonrasında, kırık, protez gevşemesi veya ortopedik girişim alanlarında artmış Ga-67 tutulumu izlenmesi tanıyı zorlaştırabilir (4).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi (*in vitro*)

İşaretleme, *in vitro* olarak In-111 oxine (In) veya Tc-99m heksametil propilenamin oksim (HMPAO) kullanılarak yapılır. Tutulum kemotaksise, işaretlenen hücre tipine, sayısına ve enflamatuvar cevabın hücreyel komponentine bağlı olarak değişir. İşaretlenen hücrelerin çoğunu nötrofiller oluşturur ve sayı optimal bir görüntüleme için en az 2000/µl olmalıdır. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlarda tanısal başarı yükseken; tüberküloz (tbc) gibi lenfositik yanıtın baskın olduğu durumlarda, parazitik enfeksiyonlarda, diyabet gibi lökosit migrasyonunun bozulduğu durumlarda ve nötropenik hastalarda tanısal etkinliği düşüktür. Hastadan alınan kan işaretleme hastaya geri verildiğinden, sterilite gerektiren, zaman alıcı bir işlemdir. In-111 ile, işaretli hücrelerin re-infüzyonundan 18-30 s sonra görüntüleme yapılır. Avantajları; yarı ömrünün uzun olması (67 s) nedeniyle geç görüntüleme yapılabilmesi, biyodağılımının karaciğer, dalak ve kemik iliği (Kİ) yani retiküloendotelial sistem (RES) ile sınırlı olması, işaretleme stabilitesi ve tamamlayıcı Kİ sintigrafisi (Kİs) ile eş zamanlı

yapılabilmesidir. Dezavantajları ise; siklotron ürünü olması nedeniyle temininin zor olması, rezolüsyonunun düşük olması ve re-infüzyon-görüntüleme aralığının uzun olmasıdır (5). Tc-99m HMPAO ile, re-infüzyondan sonraki birkaç saat içerisinde görüntüleme yapılabilir, RES'ye ek olarak üriner sistem, kalın bağırsak ve safra kesesinde de tutulum olur. Re-infüzyon/görüntüleme aralığının kısa olması, rezolüsyonunun yüksek olması ve SPECT/BT ile görüntüleme yapılabilmesi önemli avantajlarıdır. Dezavantajları ise, düşük işaretleme stabilitesi, kısa yarı ömrü nedeniyle geç görüntüleme yapılamaması, RES'ye ek olarak üriner sistem ve bağırsak aktivitesinin olması, eş zamanlı Kİ sintigrafisi yapılamaması ve donanımlı personel-ortam gerektirmesidir. Tc-99m HMPAO'dan sonra, Kİs için 48-72 s beklenmesi gerekmektedir (5). Kİ aspirasyonundan sonra, kemik greftlerinde, travmatik-dejeneratif artrit, gut artritinde, fraktürlerde (ilk 2 aylık dönemde), akut kemik infarkt ve yabancı cisim reaksiyonlarında non-spesifik işaretli lökosit akümüasyonu saptanabilir (6). İLs öncesi antibiyotik tedavisinin kesilmesi tartışmalı bir konudur; gerek olmadığını savunan yazarlar yanında tetkikin doğruluğunu etkilediğini belirten, şüpheli sonuç durumunda iki hafta sonra tetkikin tekrarını öneren görüşler de mevcuttur (7). İLs, tedavi yanıt değerlendirilmede de kullanılabilir (8).

İLs, vertebral OM hariç komplike OM'lerin çoğunda ilk seçenek radyonükleer görüntüleme yöntemidir. Ancak tanısal doğruluğu artırmak için Kİs ile birlikte değerlendirilmelidir. Kİs, Tc-99m ile işaretli sülfür kolloid veya nanokolloid kullanılarak RES'in görüntülenmesi esasına dayanır. Biyodağılımı İLs'ye benzerdir. OM'de; İLs'de artmış tutulum izlenen alanda Kİs'de tutulum izlenmez. Bunun nedeni de lökosit migrasyonunun Kİ'yi baskılamasıdır. İLs ve Kİs birlikte yapılması ile tanısal doğruluk %90 civarına ulaşır (8). Ancak aplastik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar veya Kİ metastazlarının varlığında, Kİ'de artmış aktivite tutulumu yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (9).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi (*in vivo*)

In vitro lökosit işaretleme tekniğinin zahmetli olması, teknik donanım gerektirmesi, kontaminasyon riski bulunması ve lökopenik hastalarda uygulanamaması, Kİs gibi ek tetkikler gerektirmesi gibi limitasyonları bulunmaktadır. Bu nedenle antigranülosit antikoları veya antikor fragmanlarının işaretleme gibi alternatif *in vivo* yöntemler geliştirilmiştir.

*İnsan Poliklonal İmmünoglobulin-G Sintigrafisi (İPiGs): İnsan poliklonal immünoglobulin-G, antijen

spesifik bir antikor olmamasına rağmen enfeksiyon yerinde biriktiği gösterilmiştir. İPİGs, Tc-99m veya In-111 ile işaretlenerek yapılabilir. Tutulum mekanizması non-spesifik olup ekstrasvazasyon ve kapiller geçirgenlik artışına bağlı protein sızıntısı üzerinden olmaktadır.

*Antigranülosit Monoklonal Antikor Sintigrafisi (AMAs): Granülositlerin, yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorlar ile *in vivo* olarak işaretlenmesi esasına dayanır. AMAs, İLs'ye alternatif olarak kullanılabilir; tanısal doğruluk oranları benzer şekilde yüksektir (10). Ticari formlarından biri, fare murin IgG1 monoklonal antikor olan Besilesomab'dır (Scintimun) ve tüm granülosit ve prekürsörlerinin hücre duvarında bulunan NCA-95 antijenine bağlanır. Tc-99m ile yüksek verimle bağlanır. Enjekte edilen aktivitenin %10'u 45 dk içerisinde nötrofillerce bağlanır, %20'si serbest dolaşımda kalır ve non-spesifik mekanizmalarla enfeksiyon odağında tutulur. Tc-99m Besilesomab'ın önemli bir dezavantajı, HAMA (human anti-murine antibody) oluşumudur; rekürren enjeksiyonlarda hastaların %30'unda görülür ve anaflaksi riski oluşturur. Bunu önlemek için antikor dozu maksimum 250 mg'yi aşmamalı ve tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (11). Sulesomab (Leukocan), granülositlerdeki anti-NCA-90'a bağlanan murin IgG1 monoklonal antikorunun antijen bağlanan (Fab) parçasının fragmanıdır; antikor fragmanları HAMA reaksiyonu oluşturmaz. *In vivo* işaretlenen antigranülosit monoklonal antikorların yüksek molekül ağırlığı nedeniyle enflamasyon bölgesine difüzyonu ve kandan temizlenmesi yavaş olup zemin aktivite yüksektir; bu nedenle geç görüntüler alınmalıdır. Antikor fragmanlarının ise kan klirensi hızlı, hedef/zemin oranı yüksektir; ayrıca daha az immünojenlerdir (11).

İnterlökin-8 (İL-8), lökositlerdeki α kemokin veya CXC reseptör tip 1 ve 2'ye bağlanan kemotaktik bir sitokindir ve enfeksiyon alanında hızlıca akümüle olur. Bu ajanın kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında tanısal doğruluğunun yüksek olduğunu gösterir sınırlı veriler bulunmaktadır (11).

In-111 Biotin Sintigrafisi

Biyotin (vitamin 7), hücre büyümesi, yağ asit sentezi, yağ ve amino asitlerin metabolizmasında rol oynadığından bakteriler için bir büyüme faktörü gibi davranır. In-111 biyotin, tek başına veya streptavidin ile kombine şekilde, enfeksiyon görüntülemesinde primer olarak spinal enfeksiyonların görüntülenmesinde kullanılır. Kİ tutulumu yoktur ve antibiyotik tedavisi tetkik duyarlılığını etkilemez (11).

İşaretli Antimikrobiyal Peptid Sintigrafisi (AMPs)

Antimikrobiyal peptitler (AMP), genlerle kodlanan doğal proteinler olup bakteri, virüs, mantar hatta kanserleşmiş hücreleri öldürebilmektedirler. Tc-99m işaretli ubiquitin-29-41, en bilinen AMP'dir; kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında tanısal duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir; tedavi yanıtını belirlemede de veriler ümit vericidir (12). Ga-68 işaretli ubiquitin-29-41'in de bakteriyel enfeksiyonları saptamada başarılı olduğu gösterilmiştir (13).

İşaretli Antibiyotik Sintigrafisi

Tc-99m işaretli siprofloksasin en bilineni olup steril enflamasyon ile enfeksiyonu ayırmada duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Ancak antibiyotiklere karşı direncin zamanla artması, özgüllüğü ile ilgili kuşkuları artırmıştır. Ayrıca aseptik enflamasyonlarda da yalancı pozitiflikler bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14).

Pozitron Yayan Radyofarmasötikler

F-18 Florodeoksiglikoz PET/BT

Florodeoksiglikoz (FDG), glikoz transporterleri ile hücre içine alınır ve heksokinaz ile fosforillenecek daha ileri metabolizmaya uğramaz. Hemen hemen tüm lökositlerde akümüle olur; tutulumu glikoz transporterlerin sayısı ve metabolizması ile ilişkilidir. Aktive enflamatuvar hücrelerde, glukoz transporterlerinin sayısı ve FDG afinitesi artmıştır. FDG küçük bir molekül olduğundan perfüzyonu kötü olan alanlarda bile nötrofil ve aktive makrofajlarca hızlıca tutulur; akut bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra indolent, kronik enfeksiyonlarda ve non-piyojenik enfeksiyonlarda da tutulum gösterir. PET/BT, yüksek rezolüsyonlu tomografik değerlendirme ile radyofarmasötik tutulum alanının doğru lokalizasyonuna olanak sağlar. Sintigrafik yöntemlere oranla çözünürlüğünün yüksek olması, görüntüleme süresinin kısa olması, BT komponentinin kompleks anatomik alanların görüntülenmesine olanak sağlaması, kantitatif ve semikantitatif değerlendirme yapılabilmesi önemli avantajlarıdır. Ancak sadece enfeksiyonda değil aseptik enflamatuvar durumlarda, post-operatif alanlarda, dejeneratif patolojilerde ve malignitelerde de tutulum gösteren non-spesifik bir radyofarmasötiktir. Bu nedenlerle duyarlılığı ve negatif öngörü değeri (NÖD) yüksek; özgüllüğü düşük bir yöntemdir.

F-18 FDG İşaretli Lökosit PET

Enfeksiyon görüntülemesinde daha spesifik ajanlar geliştirmek amacıyla, lökositler *in vitro* olarak FDG ile işaretlenmiştir. Ancak F-18'in 110 dk olan yarı

ömrü, işaretleme performansını ciddi şekilde olumsuz etkilediğinden ve geç görüntüleme yapılamamasından dolayı güncel kullanıma geçilememiştir. İşaretleme etkinliği In-111'e oranla önemli ölçüde düşük ve değişkendir, daha önemlisi FDG'nin büyük kısmı lökositlerden hızlıca ayrılmaktadır (15,16).

Ga-68 Sitrat PET

Pozitron yayan ve PET radyofarmasötüğü olan Ga-68, enfeksiyon tanısında, SPECT radyofarmasötüğü olan Ga-67'ye oranla önemli avantajlara sahiptir. Enfeksiyonda tutulum mekanizmaları aynıdır. Yarı ömrünün daha kısa olması (68 dk karşı 78 s), daha yüksek radyoaktivitenin enjeksiyonuna olanak sağlar; ancak geç görüntü almayı zorlaştırır. Ayrıca enjeksiyondan 60 dk sonra görüntüleme yapılabilir ve görüntü kalitesi Ga-67'ye oranla çok daha iyidir (11). Enflamasyon, travma ve malignite gibi yanlış pozitiflikler her iki radyofarmasötik için de geçerlidir. Bu nedenle Ga-68 ile sideroforlar ve AMP'leri birleştirerek daha spesifik radyofarmasötikler geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir (17).

İyot-124 Fialuridin (I-124 FIAU) PET

Bakteriyel timidin kinazın (TK) substratı Fialuridin, spesifik olarak insan TK'sından farklıdır. Bundan yola çıkılarak; I-124 ile işaretlenerek canlı bakteri tespitinde kullanılması amaçlanmıştır. Şüpheli kas-iskelet sistemi enfeksiyonu olan 8 hasta ve 1 kontrolü içeren çalışmada, tüm hastalarda enfeksiyon sahasında I-124 FIAU tutulumu saptanırken kontrol grubunda tutulum gözlenmemiştir (18). Ancak sonraki çalışmalarda umut verici sonuçlar alınamamıştır (19).

Endikasyonlar

Hiçbir görüntüleme yöntemi, iskelet sisteminin tamamında eşit derecede etkili değildir. Enfeksiyon bölgesine ve hastanın klinik durumuna göre en uygun yöntem seçilmelidir.

1. Periferik Osteomyelit

OM, kortikal kemik ve çevre yumuşak doku (osteit) ile Kİ'nin (myeloid) enfeksiyonunu içeren geniş bir spektrumdur. Hematojen ve non-hematojen kaynaklı olabilmektedir. Çoğunlukla travma, cerrahi ve protez enfeksiyonlarına sekonder gelişir ve egzojen kaynaklıdır. İmmünoşüpresif olgularda hematojen yayılımla da oluşabilmektedir.

Radyolojik tanıda ilk kullanılan yöntem DG'lerdir. Erken dönemde tanısız duyarlılığı oldukça sınırlıdır, enfeksiyondan 10-21 gün sonra kemik dansitesinde azalma gibi morfolojik değişiklikler DG ile saptanabilir

(20). Tanısız olmasa da şüpheli enfeksiyon odağının anatomik değerlendirmesine olanak sağlayarak sonraki prosedürlerin seçimi açısından yol gösterici olabilir (21). BT, OM tanısında rutin olarak kullanılmazken kemik yıkımını değerlendirmek, biyopsi rehberliği ya da MR görüntülemenin yapılamadığı durumlarda fayda sağlayabilmektedir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ile OM şüphesi devam eden hastalarda ileri değerlendirmede MR görüntüleme ve nükleer tıp yöntemlerine başvurulmaktadır. MR görüntüleme; OM ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında öncelikli tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrastı çok iyidir; OM için tanısız duyarlılık ve özgüllüğü sırayla %82-100 ve %43-60 arasında değişmektedir (22). OM'yi dışlamada NÖD çok yüksektir. OM'yi anormal Kİ sinyaline yol açan diğer non-enfeksiyöz nedenlerden ayırmada pozitif öngörü değeri (PÖD) ise daha düşüktür (21). Travma zemininde gelişen şüpheli enfeksiyonlarda veya posttravmatik/enfeksiyona bağlı yumuşak doku değişikliklerinin olduğu durumlarda MR görüntüleme ile tanı zorlaşabilir; bu durumlarda fonksiyonel nükleer tıp görüntüleme yöntemleri daha yararlı olacaktır. Nükleer tıp yöntemleri ile radyasyon maruziyeti BT ile benzer şekilde 2-15 mSv arasında değişmektedir (23).

ÜFKs

OM tanısında kullanılan nükleer tıp yöntemleri ÜFKs, İLs/AGA ve FDG PET/BT'dir. İlk tercih nükleer tıp yöntemi; duyarlılığı yüksek, ucuz, ulaşılabilir ve basit bir yöntem olduğundan ÜFKs'dir. Enfeksiyonun, başlangıcından sonraki 2-3 gün içinde saptanmasına olanak sağlar. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ayırımında yararlıdır. Testin negatif olması OM'yi yüksek olasılıkla dışlar (24). Enfeksiyon ihtimali düşük olgularda duyarlılığı yüksektir (25). Akut ve komplike olmamış olgularda OM tanısı için uygundur; kronik patolojilerde çoğunlukla tanısız katkı sağlamaz. İyileşmekte olan fraktür, non-union gibi durumlarda özellikle ilk 2 yılda artmış tutulumlara bağlı yalancı pozitiflikler izlenebilir (1). Ortopedik implant ve nöropatik eklem gibi durumlarda özgüllük azalır; %30-50 civarındadır (3). Kemikte azalmış kan akımına bağlı yalancı negatiflik de görülebilmektedir. Planar görüntülerde rezolüsyonun düşük olması nedeniyle kemik-yumuşak doku ayırımı zordur. Pek çok meta-analizde duyarlılık %61-85; özgüllük %25-75 arasında bildirilmektedir (26,27). Özgüllüğü düşük olduğundan ÜFKs'nin pozitif olduğu durumlarda, daha spesifik bir radyofarmasötik ve mümkünse SPECT/BT, PET/BT ile ileri değerlendirme yapılmalıdır (28,29).

İLs

İLs, enfeksiyon ihtimali yüksek olgularda ilk seçenek; ÜFKs'nin pozitif olduğu durumlarda ise bir sonraki görüntüleme yöntemidir. Tanısal duyarlılığı %88; özgüllüğü %74 düzeyindedir (27). Lökositler hem enfeksiyon odağı hem de reaktif Kİ'de tutulum gösterdiğinden ayırım için, literatürde 2 yöntem önerilmektedir. Bunlardan ilki, İLs ve Kİs kombinasyonudur. Bu kombinasyon tanısal özgüllüğü belirgin olarak artırır; İL pozitif alanda, Kİs'de tutulum olmaması enfeksiyonu gösterir. İkinci yöntem ise, İLs veya AMAs'da seri-ardışık görüntüleme yapılmasıdır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) 2018'de yayınladığı kılavuzda, İLs için görüntü başına "sabit süre/sayım" alınması önerisini, radyoaktivitenin bozunumunu dikkate alarak "zamana göre düzeltilmiş sürelerde" görüntü alınması şeklinde güncelledi (7). Buna göre; görüntülerin erken (30 dk-1 s), gecikmiş (2-4 s) ve geç (20-24 s) olmak üzere üç zamanlı, görsel ve gerekli durumlarda semikantitatif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Erken görüntü (vasküler/Kİ fazı); kalite kontrol, Kİ ve vasküler dağılım hakkında bilgi verirken; gecikmiş görüntülerde enfeksiyon odağında İL tutulumu olması ve geç görüntüde zemin aktivite azalırken enfeksiyon odağında tutulumun artması beklenir. Ayrıca radyoaktivite tutulum alanında boyutsal artış veya şekil değişikliği de (fistül işareti olabilir) enfeksiyon olarak değerlendirilir. Görsel değerlendirme ile net karara varılamayan olgularda, gecikmiş ve geç görüntülerden, enfeksiyon düşünülen odak ile referans alandan (kontralateral Kİ) çizilen benzer büyüklükteki ilgi alanlarının (*region of interest coding - ROI*), radyoaktivite tutulum oranları ve aktivite tutulumundaki zamansal değişimi sayısal olarak karşılaştırılır. Bu orandaki artış enfeksiyon lehine değerlendirilirken; azalma enfeksiyondan uzaklaştırır (7,10).

SPECT/BT

Son dekatta konvansiyonel ve SPECT/BT, PET/BT ve PET/MR görüntüleme gibi hibrit kamera sistemlerinin birlikte kullanımı ile enfeksiyon alanında anatomik detay görüntüleme, doğru lokalizasyon ve sonuç olarak tanısal doğruluk oranları artmıştır. Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarını görüntülemeye sıklıkla kullanılan SPECT radyofarmasötikleri; Tc-99m işaretli difosfonatlar, Tc-99m HMPAO/In-111 işaretli lökositler, Ga-67 sitrattir. SPECT/BT'nin sağladığı başlıca tanısal katkılar; kemik-komşu yumuşak doku enfeksiyonunun ayırımı, travma/cerrahi sonrası şüpheli kemik enfeksiyonlarının doğru değerlendirilmesi ve kompleks anatomik bölgelerde

sağladığı kolaylıklardır. SPECT/BT ile yapılan ilk çalışmalardan birinde; periferik kemik enfeksiyon tanısında AMAs'da planar görüntüler ile %58 olan tanısal doğruluğun SPECT/BT ile %96'ya yükseldiği gösterilmiştir (30). Sonrasında pek çok yazar, ÜFKs veya İLs-AMAs'a SPECT/BT eklenmesinin, daha doğru anatomik detay ve kemik-yumuşak doku ayırımına olanak sağlayarak özgüllüğü %80'lere yükselttiğini belirtmiştir (29,31). Bu da dolayısıyla hasta yönetimi ve tedavisini iyileştirmiştir.

Literatürde, şüpheli komplike OM olgularında, periferik iskelette posttravmatik ve postoperatif kronik zeminli olgularda, İLs SPECT/BT'nin, ÜFKs SPECT/BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (32). Literatürde AMAs SPECT/BT ile de implant-fraktür nedenli periferik şüpheli enfeksiyonlarda yüksek tanısal doğruluk oranları bildirilmiştir (28,33). Fraktür ilişkili şüpheli enfeksiyonu olan 192 hastayı içeren bir çalışmada, İLs SPECT/BT görüntüleme, EANM kılavuzunda önerilen teknikle yapılmış ve yorumlanmıştır (7). Buna göre; İLs ile operasyon arasında geçen sürenin sonuçları etkilemediği (postoperatif 1. aydan önce bile doğru sonuçlar verebilen bir görüntüleme yöntemi olduğu), eş zamanlı kullanılan antibiyotiklerin tanısal doğruluğu etkilemediği ve İLs'de yalancı negatif sonuçlar elde edilen hastaların çoğunun aslında düşük dereceli bir non-union enfeksiyonundan muzdarip oldukları sonucuna varılmıştır (34). Sonuç olarak; İLs-AMAs SPECT/BT, komplike OM, fraktür-implant ilişkili enfeksiyonlarda kullanıldığında, duyarlılığı yaklaşık %80, özgüllüğü %94 civarındadır (35).

FDG PET/BT

Enfeksiyon/enflamasyonda FDG tutulumu; enflamatuvar lökositlerde artmış glikoz metabolizmasının bir yansıması olup semikantitatif olarak maksimum standart tutulum değeri (*maximum standardized uptake value - SUV_{maks}*) ile değerlendirilir. Aseptik durumlarda, aktive makrofaj ve çoğalan hücre sayısında artışa bağlı olarak; yine travmatik veya cerrahi fraktürler sonrasında kemik rejenerasyonu/yeni kemik formasyonuna bağlı olarak 4. aya kadar FDG tutulumu görülebilmekte, bu da yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (36).

Literatürde, FDG PET/BT'nin konvansiyonel radyonükleer yöntemlere üstünlüğünü gösteren meta-analizler bulunmaktadır (26,27). Metalik implantları ve rekürren OM'si olan ve operasyon ile arasında en az 6 ay geçmiş az sayıda hastayı içeren bir çalışmada, FDG PET/BT'nin tüm periferik kemik enfeksiyonlarını, 2 tanesi hariç doğru bir şekilde tanıdığı belirtilmiştir. Bu 2 hastada izlenen yalancı pozitiflik ise cerrahiden 9 ay sonra devam eden non-union alanındaki non-spesifik tutulumuna bağlı

bulunmuştur. FDG PET/BT'nin posttravmatik OM'lerde yüksek tanısal doğruluk gösterdiği ve cerrahi planı açısından enfeksiyon yayılımını doğru şekilde saptadığı sonucuna varılmıştır (37). Bir diğer çalışmada, alt ekstremitelerinde kronik OM şüphesi olan ve 1/3'ünde metalik implant bulunan 188 hastada, tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk PET için sırasıyla %74, %54, %71; PET/BT için %93, %77, %85 olarak bulunmuştur. Metalik implantı olan hastalarda PET ile elde edilen 15 yanlış pozitiflik PET/BT ile 2'ye düşmüştür. Böylece metalik implantı olan hastalarda komplike OM'yi dışlamada NÖD'si oldukça yüksek olarak bulunmuştur ve bu tür hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (38). Sonuç olarak; komplike OM, fraktür-implant ilişkili enfeksiyonlarda FDG PET/BT'nin duyarlılığı yaklaşık %86, özgüllüğü %79 civarındadır (35).

Özetle; periferik iskelet sistemi komplike OM olgularında, özellikle de yakın zamanda opere olmuşsa, en doğru görüntüleme yöntemi İLs-AMAs SPECT/BT'dir (35). FDG PET/BT, İLs'ye oranla özgüllüğü hafif daha düşük olsa da; daha kısa tetkik süresi, daha yüksek rezolüsyon/görüntü kalitesi ve tek çekim protokolü gibi lojistik avantajları ile İLs SPECT/BT'ye iyi bir alternatif görüntüleme yöntemidir (39).

2019 yılında EANM, Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyon Derneği ve Avrupa Radyoloji Derneği tarafından, Avrupa Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) onaylı, yetişkinlerde periferik kemik enfeksiyonlarının tanısı için ortak bir konsensus yayınlanmıştır (25). Buna göre periferik kemik enfeksiyonlarında;

- ÜFKs, özgüllüğü yüksek olmasa da duyarlı bir tetkiktir ve aktivite lokalizasyonu için geç fazda SPECT/BT ile birlikte kullanımı önerilmektedir (kanıt derecesi 2).
- İLs ve AMAs'ın tanısal doğrulukları benzerdir (kanıt derecesi 2).
- ÜFKs ve İLs tercihinde, enfeksiyon pre-test olasılığı değerlendirilmelidir. Buna göre cerrahi sonrası, metalik implant veya fraktür varlığında İLs; enfeksiyon olasılığı klinik ve biyokimyasal olarak düşük, bütünlüğü korunmuş kemiklerde ÜFKs tercih edilmelidir (kanıt derecesi 5).
- FDG PET/BT'nin, fraktür veya osteosentez olmayan periferik kemik enfeksiyonlarında tanısal doğruluğu yüksektir. Fraktür öyküsü veya ortopedik implant olan durumlarda İLs, FDG PET/BT'ye tercih edilmelidir (kanıt derecesi 2). FDG PET/BT'nin akut OM'de tanısal rolü, fazla literatür verisi olmadığından net olarak bilinmezken kronik OM'lerde başarısı gösterilmiştir;

ancak halen İLs'ye üstün olduğunu söyleyebilmek zordur. Bu noktada; fraktür ve/veya ortopedik implantı olmayan periferik kemik enfeksiyonlarında, İLs ile benzer düzeyde yüksek tanısal doğruluğa sahiptir ve her iki tetkik de kullanılabilir.

- SPECT/BT; enfeksiyon alanının doğru lokalizasyonu için kullanılmalıdır (kanıt derecesi 2).
- Enfeksiyonun hematogen yayılım şüphesi olduğu durumlarda ise ilk tercih FDG PET/BT'dir (kanıt derecesi 5).

Kısaca non-prostetik ortopedik implant enfeksiyonlarına da değinecek olursak; FDG PET/BT ile yapılan çalışmaların sonuçları memnuniyet vericidir. Literatürde, ortopedik implantı olan hastalarda FDG PET'in 10 enfekte implantın hepsinde gerçek pozitif (duyarlılık %100); enfekte olmayan 6/7 implantta gerçek negatif (özgüllük %86) olduğu gösterilmiştir (36). Bir diğer çalışmada, posttravmatik ortopedik implant ilişkili enfeksiyonların tanısında FDG PET'in duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 ve doğruluğu %97 olarak bulunmuş; olguların neredeyse 2/3'ünde tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (40). Ortopedik implantı olan 18 hastalık bir çalışmada ise FDG PET/BT'nin enfeksiyon tanısında duyarlılığı %91, özgüllüğü %71 olarak bulunmuş ve olguların yarısından fazlasında hasta yaklaşımı için faydalı bilgiler sağlamıştır (37).

2. Selülit

Selülit, dermis ve subkütan dokunun bakteriyel enfeksiyonudur. Tedavi edilmezse lenf nodlarına, kan dolaşımına yayılım gösterebilir ve altındaki kemik dokuya uzanarak OM'ye neden olabilir. ÜFKs, OM'yi selülitte yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırabilir (41). Selülitte, dinamik ve kan havuzu fazında artmış tutulum izlenirken geç kemik fazında tutulum gözlenmez. İn-111 İLs'de de, çevre kemik dokuya oranla yumuşak dokuda tutulum daha yüksektir. İn-111 İLs görüntülerinin anatomik rezolüsyonu düşük olduğundan, kemik-yumuşak doku ayrımı amacıyla ÜFKs ile birlikte değerlendirilmelidir (42). Benzer şekilde, Ga-67 sintigrafisi de ÜFKs ile birlikte yapılmalıdır (43). Ek olarak tüm bu sintigrafik yöntemlerin SPECT/BT ile kombinasyonu, daha iyi anatomik ve uzaysal rezolüsyon sağlayarak enfeksiyonun lokalizasyonunu en doğru şekilde gösterir.

3. Spondilodiskit

Vertebra enfeksiyonları, vertebranın izole enfeksiyonu (spondilit), intervertebral diskin enfeksiyonu (diskit) veya her ikisini içerecek şekilde (spondilodiskit) olabilir. Primer spondilodiskitte, patojenler en sık

hematojen yolla direkt veya nadiren komşu enfekte yumuşak dokudan (enfekte aort anevrizması, retrofaringeal apse gibi) vertebraya ulaşırlar. Sekonder spondilodiskit ise cerrahi/girişimsel işlemler sırasında direk kontaminasyon ile oluşur. Sıklıkla yumuşak doku abseleri eşlik eder. Spondilodiskit, çoğunlukla piyojenik kaynaklı olup etken %60 *Staphylococcus aureus*'tur. En sık lomber vertebralara (%45) etkilenirken bunu torakal (%35) ve servikal vertebralara (%20) takip eder (44). Non-piyojenik etiolojide tbc, brusella, mantar ve parazitler rol oynar. Enfeksiyon, vertebra korpusunun damardan zengin olan anterolateral kesiminde end plate'ye yakın başlar ve buradan komşu intervertebral disk ve vertebralara yayılabilir (45). Posterior eleman tutulumu %20 olarak bildirilmiştir (1) ve genellikle tbc ve mantar enfeksiyonlarında görülür. Piyojenik spondilodiskitlerin %95'i vertebra korpusunu tutar; posterior elemanlara uzanmaz. Tbc spondilodiskitinde sıklıkla torakal vertebralara ve çoğunlukla ikiden fazla vertebra tutulumu gözlenir (46). Çocuklarda ise enfeksiyon genellikle diskte sınırlıdır (47). Tanı; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur.

Radyolojik tanıda, MR görüntüleme en yararlı tetkiktir; spinal cerrahi geçirmeyen hastalarda tanısız duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %97, %93 ve %94'tür (48). Enfeksiyonu, hastaların yarısında ilk 2 haftada tespit edebilmesi diğer yöntemlere önemli bir avantajdır. Ancak tedavi takibinde, klinik iyileşmeye rağmen bulgular kötüleşebileceğinden uygun değildir (44). Spondilodiskit tanısında BT'nin rolü, perkütan biyopsi veya apse drenajı ile sınırlıdır; postoperatif dönemde implant değerlendirmede ise çok fayda sağlar. Spondilodiskit tanısında radyonüklit görüntüleme çoğunlukla MR görüntülemeye ek, yardımcı bir yöntemdir.

ÜFKs

Tarama yöntemi olarak sıklıkla kullanılsa da bu bölgeden geçen büyük damarlar nedeniyle spinal enfeksiyonların tanısında rolü sınırlıdır. Eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonlarını saptamada başarısızdır. Enfeksiyon iyileşse bile kemik remodellingi devam edeceğinden yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (49,50).

Ga-67 Sitrat Sintigrafisi

Spondilodiskit tanısında ÜFKs ile kombine kullanımı tanısız doğruluğu artırırken özgüllük artmaz (44). Ga-67, enfeksiyonu kemik sintigrafisinden daha erken saptayabilir; yine kemik sintigrafisinde saptanamayan eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonları da Ga-67 ile

saptanabilir (49,50). Ga-67 sintigrafisinde tutulum ÜFKs'den daha yüksek ise enfeksiyon; daha düşük ise dejeneratif patolojiler lehine değerlendirilir. ÜFKs/Ga-67 sintigrafi kombinasyonunun doğruluk oranı %65-80'dir (51). Literatürde, Ga-67 SPECT yapılması durumunda ÜFKs'ye gerek olmadığı belirtilmiştir. Ga-67 SPECT/BT, radyoaktivite tutulumunu doğru şekilde lokalize ederek hastalık tanısını ve yumuşak doku tutulumunu saptamaya yardımcı olur (51,52). Her ne kadar SPECT ve SPECT/BT ile kombine edilse de, fiziksel karakteristikleri ve biyodağılımı açısından Ga-67 ideal bir ajan değildir. Ayrıca enfeksiyona spesifik değildir; tümör, travma gibi diğer durumlarda da tutulum gösterir.

İls

Vertebral OM tanısında yararlı bir tetkik değildir. *In vivo/in vitro* olarak işaretleme yapılmış olsun, olguların yarısından fazlasında enfeksiyon alanı fotopenik olarak gözlenir. Fotopenik görünüm, enfeksiyonun enkapsülasyonu ve lökosit migrasyonunun rölaf azalmasına bağlıdır. Bu görünüm enfeksiyona özgü olmayıp tedavi olmuş spondilodiskit alanları, kompresyon fraktürü, kemik enfarktı, tümörler ve Paget hastalığında da görülebilir (44).

In-111 Biotin Sintigrafisi

Literatürde, spondilodiskit tanısında duyarlılığı %93, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur. SPECT/BT ile kombine edilmesi ile kemik-yumuşak doku enfeksiyon ayrımı doğru şekilde yapılabilir ve tedaviyi yönlendirebilir (53). Ki tutulumunun olmaması/çok az olması, düşük radyasyon maruziyeti, aynı gün görüntüleme yapılabilmesi, antibiyotik tedavisinden etkilenmemesi gibi pek çok avantajı olsa da temini çok sınırlı olduğundan güncel pratikte kullanılmamaktadır.

FDG PET/BT

Literatürde spondilodiskitte tanısız rolünü araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatür verileri FDG PET/BT'nin, ÜFKs, Ga-67 ve AMAs'a üstün olduğunu göstermektedir. ÜFKs ve Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin, bu iki tetkike üstün olduğu; tanısız duyarlılığı %89, özgüllüğü %88 olarak bulunmuştur (51,54,55). Düşük dereceli spondilit/diskit tanısında FDG PET/BT MR görüntülemeye üstün bulunmuştur (55). Bir meta-analizde FDG PET/BT ile MR görüntüleme karşılaştırılmış ve spondilodiskitte tanısız doğruluğunun MR görüntülemeye oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. FDG PET/BT ve MR görüntüleme için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %95 karşı %85; %88 karşı %66 olarak bulunmuştur (56). Lomber

vertebra end-plate anomalileri olan hastaları içeren bir çalışmada, FDG PET/BT ve MR görüntülemenin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 karşı %50 ve %100 karşı %96 olarak bulunmuştur (57). Bir diğer çalışmada, FDG tutulum lokalizasyonu/paterni/derecesine göre 0-4 arasında 5 skor belirlemişler; bunun spondilodiskit tanı-ekartasyonundaki rolünü incelemişlerdir. Bu çalışmada FDG PET/BT'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (58). Literatürde piyojenik/tbc spondilodiskit ayrımında FDG PET/BT'nin rolüne de bakılmış, özellikle dual görüntüleme üzerine yoğunlaşmış olsa da bu iki enfeksiyonun ayrımı FDG PET/BT ile yapılamamıştır (59). Brusella spondilodiskiti olan hastaları içeren bir çalışmada ise FDG PET/BT, MR görüntüleme ile saptanan odakların tümünü ayrıca 3 hastada bunlara ilaveten paravertebral ve epidural lezyonları saptamış; bu da tedavi yönetimini değiştirmiştir (60).

Literatürde vertebral implantı olan olgularla da çalışmalar yapılmıştır. İmplant varlığında birtakım tanısal zorluklar bulunmaktadır. Yabancı cisim etkisinin oluşturduğu immün yanıtın dolayı implant çevresinde enfeksiyon olmasa bile FDG tutulumu gözlenebilmektedir. Postoperatif non-spesifik FDG tutulumunun ortadan kalkması için en az 4 ay geçmesi gerekmektedir. Postoperatif enfeksiyon sonrası FDG PET'nin özgüllüğü, implant olanlarda %65; olmayanlarda ise %92 olarak bulunmuştur (61).

Enfeksiyon şüpheli 8 hasta ve 6 kontrol grubundan oluşan bir diğer çalışmada vertebral enstrümantasyonu olan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonunun tanısında FDG PET/BT'nin rolü araştırılmıştır. Sonuçta, enfeksiyon saptanan 6 hastada görsel değerlendirme ile FDG PET/BT'nin pozitif; enfeksiyon tespit edilemeyen hastaların tamamının ise negatif olduğu gösterilmiştir. Buna göre FDG PET/BT'nin doğruluğu %100 olarak bulunmuştur (62).

FDG PET/BT'nin en büyük katkılarından biri de çıkarılması gereken enfekte implantı doğru şekilde saptayabilmesi ve minimal invaziv cerrahi müdahaleye olanak sağlamasıdır. Literatür verileri sınırlı olsa da, cerrahi implant olsun olmasın; FDG PET/BT postoperatif enfeksiyonların tespitinde diğer tüm yöntemlerden daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (63).

FDG PET/BT, tedavi yanıt takibinde de kullanılabilir. Literatürde, tedavi yanıtı kötü olan hastalarda kemik ve yumuşak dokuda persistan FDG tutulumunun devam ettiği gösterilmiştir (64). Literatürde bu amaçla geliştirilmiş yorumlama kriterleri bulunmakta olup tedavi yönetiminde geçerli

bir yöntem olarak görünmektedir (64). Tedavi yanıt değerlendirmede FDG PET/BT ve MR görüntülemeyi karşılaştıran bir çalışmada ise FDG PET/BT'nin doğruluğu daha yüksek olarak (%90 karşı %61,5) bulunmuştur (65).

FDG PET/BT'nin tanısal dezavantajları; enfeksiyon-tümör-tümör üzerine gelişen enfeksiyon- dejenerasyon ayrımını, güvenli bir şekilde yapamamasıdır. Dejeneratif değişikliklerde FDG tutulumu genellikle düşük olsa da vertebralarda belirgin fokal tutulumlar izlenebilmektedir (2). Enfekte olmamış spinal implantların çevresinde oluşan yabancı cisim reaksiyonuna bağlı artmış FDG tutulumları görülebilmektedir; bu da testin özgüllüğünü düşürmektedir (61). Yine, postoperatif değişikliklere bağlı FDG tutulumları da tanısal sıkıntılara yol açabilmektedir.

Bu limitasyonların haricinde; literatür verileri FDG PET/BT'nin vertebral OM'yi (spondilodiskiti) doğru şekilde tanıyabildiğini göstermektedir. MR görüntüleme ile tamamlayıcı kullanımı desteklenmektedir. Tek bir seansta tamamlanan, duyarlı, görüntü kalitesi SPECT hatta SPECT/BT'ye oranla daha üstün, bir görüntüleme yöntemidir.

Spondilodiskitte tanısal yaklaşımı standardize edebilmek amacıyla 2019 yılında EANM, ESCMID ve Avrupa Nöroloji Derneği ortak bir tanı-tedavi rehberi yayınlamıştır (63). Buna göre, şüpheli spondilodiskit durumunda ve hematogen yayılım varlığında MR görüntülemenin; postoperatif olarak da FDG PET/BT'nin rolü vurgulanmıştır.

Ga-68

Ga-68'in spondilodiskit tanısındaki rolüne ilişkin veriler sınırlıdır. Bir çalışmada, 31 şüpheli spondilodiskit hastasına 40 Ga-68 PET/BT çekimi yapılmış; 23'ünde enfeksiyon saptanmıştır. Tanısal duyarlılığı %100, özgüllüğü %76, doğruluğu %90 olarak bulunmuştur. Yalancı pozitif sonuçlar tümör ile ilişkilidir (66). Spondilodiskitte In-111 biyotin ile alınan sonuçlardan sonra biyotin-Ga-68 kompleks oluşturma fikri ortaya atılmıştır. İlk çalışmalar, Ga-68 DOTA-biyotinin 3 saat sonunda hala stabilitesini koruduğunu göstermiş ve enfeksiyon tanısında potansiyel rolü olabileceğini düşündürmüştür (67).

4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Diyabetiklerde sistemik yanıt oluşmaksızın ciddi ayak enfeksiyonları görülebilir ve OM tanısı sıklıkla gözden kaçabilmektedir (68). Diyabetik ayak enfeksiyonunda (DAE) görüntüleme, tanının vazgeçilmez bir parçasıdır. Görüntülemeden temel beklenti, kemik-yumuşak doku enfeksiyon ayrımı ve tanısal doğruluktur. DAE'de tanısal

zorluğa neden olan durumlardan bir tanesi nöropatik osteoartropatidir (NPOAP/Charcot eklemi). Nöropatiye bağlı oluşan yumuşak doku enflamasyonu, kemik ve eklemde hızlı ve ilerleyici destrüksiyon oluşturarak ayak arkasında çökme, bazen de ülserlere yol açar; çoğunlukla ayağın orta ve arka kısmını etkiler. DAE, genellikle ayağın ön kısmında görülür ve ülser çok daha sıklıkla eşlik eder (44). İki klinik durum birlikte de görülebilir. Standart radyolojik tanıda; DG anatomik durum tespiti ve ileri prosedürler için yönlendirici olsa da en uygun radyolojik yöntem MR görüntülemesidir. Ancak NPOAP veya geçirilmiş cerrahi gibi Kİ ödemi oluşturan durumlarda özgülüğü azalmaktadır. Genel olarak MR görüntülemenin DAE tanısında duyarlılığı %82-95, özgülüğü %62-91, doğruluğu %57 civarındadır (69).

ÜFKs: DAE tanısında duyarlılığı %75-100 iken bu hastalara sıklıkla eşlik eden fraktür, NPOAP ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi nedenlerden özgülüğü %0-59 arasında değişmektedir (70).

İLs: Tanıda ilk seçenek "altın standart" testtir. Literatürde planar In-111 İLs'nin DAE tanısında duyarlılığı %72-100, özgülüğü %67-100 iken bu değerler planar Tc-99m İLs için sırasıyla %86-93 ve %80-98'dir (71). Diğer yöntemlerde olduğu gibi, SPECT/BT eklenmesi tanısal performansı iyileştirir. On yedi diyabet hastasını içeren bir çalışmada Tc-99m İLs SPECT/BT'nin, hastaların yarısından fazlasında tanıyı değiştirdiği gösterilmiştir (72). Literatürde tanısal performansı artırmak için Tc-99m/In-111 İL, ÜFKs ve gereklilik halinde bunlara ek Kİs ile yapılmış dual izotop görüntüleme örnekleri bulunmaktadır. In-111 İL/ÜFKs SPECT/BT ile yapılan dual görüntülemenin tanısal doğruluğunun, planar görüntülemeye ve tek başına ÜFKs veya In-111 İL SPECT/BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (73). Literatürde İLs+Kİs SPECT/BT ile yapılan görüntülemenin DAE tanısında duyarlılığı %97, özgülüğü %94, doğruluğu ise %97 bulunmuştur (74). Bu protokolün orta-arka ayakta OM'den şüphelenilen olgularda kullanılması, NPOAP'de görülen non-spesifik tutulumların ayırımında oldukça faydalıdır. Literatürde 459 hastalık bir çalışmada, dual izotop SPECT/BT kullanımının, konvansiyonel yöntemlere (DG, BT, MR görüntüleme, planar ÜFKs/İLs) oranla majör amputasyon oranlarında (%3,7 karşı %7) ve hastane yatış sürelerinde (%6,8 karşı %9,3 gün) önemli bir düşüş sağladığını göstermiştir (75).

İLs SPECT/BT'nin DAE'de tanıda olduğu kadar tedavi yanıt değerlendirilmede de önemli katkıları vardır. İL'nin negatif olmasının, remisyonu gösterdiği ve relaps ihtimalini büyük oranda dışladığı gösterilmiştir. Tc-99m İL ile yapılan bir çalışmada, relapsı öngörmede duyarlılığı

%100, özgülüğü %91,5, PÖD %71,5 ve NÖD %100 olarak bildirilmiştir (76). Bir diğer çalışmada Tc-99m İL'nin tedavi yanıtını göstermede duyarlılığı %90, özgülüğü %56 olarak bulunmuştur (77).

Ga-67 SPECT/BT: Diyabetik ayak OM'de duyarlılığı %88, özgülüğü %93,6 olarak bulunmuştur (78).

AMAs: Literatür sonuçları İLs ile benzerdir. Tc-99m besilesomab ile yapılan bir çalışmada DAE tanısında duyarlılık %93, özgülük %78, doğruluk %84 bulunmuştur (79).

FDG PET/BT: Literatür verileri değişkendir. Diyabetik hastalarda yüksek kan glikoz düzeylerinin FDG tutulumunu etkileyerek OM tanısını güçleştirebileceği düşüncesi olsa da literatürde bu konuda herhangi bir yanlış negatiflik bildirilmemiştir (80). FDG PET'in DAE tanısında duyarlılığının %93,8 bulunduğu bir çalışmada, kan şekerinin 150 mg/dL üzerinde ve altında olduğu durumlarda duyarlılığın neredeyse aynı olduğu (%88,9 karşı %88,3); kan şekerinde hafif-orta düzeyli artışların duyarlılığı olumsuz etkilemeyeceğini belirtilmiştir (81).

Bir meta-analiz sonucunda FDG PET/BT'nin DAE tanısında duyarlılığı %74 (%95 güven aralığında %60-85), özgülüğü %91 (%95 güven aralığında %85-96) olarak bulunmuştur (82). FDG PET/BT'nin tanısal performansını MR görüntüleme ile karşılaştıran bir çalışmada; FDG PET/BT ve MR görüntüleme için duyarlılık, özgülük ve doğruluk sırasıyla %81 karşı %91, %93 karşı %78 ve %90 karşı %81 olarak bildirilmiş ve FDG PET/BT'nin DAE tanısında oldukça spesifik ve MR görüntülemeye yararlı bir tamamlayıcı olduğu sonucuna varılmıştır (83).

Literatürde FDG PET/BT'nin DAE/NPOAP ayırımındaki rolünü araştırırken semikantitatif parametrelerin kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlardan birinde, FDG PET/BT'nin OM ve yumuşak doku enfeksiyonunu, enfekte olmamış nöropatik eklemde ayırmadaki performansı değerlendirilmiştir. Enfekte olmamış nöropatik eklem için ortalama SUV_{maks} değerleri 1,3±0,4 iken, bu değer OM için 4,38±1,39 olarak bulunmuştur. Bir hastada OM üzerine nöropatik eklem süperpoze olmuş olup SUV_{maks} değeri 6,5 ölçülmüştür. Buna göre OM tanısında FDG PET/BT'nin duyarlılığı %100, doğruluğu %94 olarak bildirilmiştir. Nöropatik eklemdeki FDG tutulumunun OM'dekinden farklı olduğu ve FDG PET'in nöropatik eklem varlığında OM'yi dışlamada NÖD'sinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (84). FDG PET'in NPOAP'deki rolünü araştıran bir çalışmada

FDG PET preoperatif tanıda kullanılmış ve lezyonların %95'ini (37/39) doğru şekilde saptamıştır. Hastaların hiçbirinde OM olmasa da, yazarlar enfekte olmamış nöropatik eklemlerde izlenen düşük (ortalama 1,8) ve OM'de beklenen yüksek SUV_{maks} değerleri nedeniyle FDG PET'in OM'yi nöropatik hastalıktan ayırt edebileceği sonucuna varmışlardır (85).

Schwegler ve ark. (86), FDG PET'in 2/7 hastada (duyarlılık %29) OM'yi saptayabildiğini; bu düşük duyarlılığın hasta popülasyonundaki azalmış enflamatuvar yanıt ve/veya insülin direnci nedeniyle bozulmuş kemik FDG tutulumuna, hatta hareket artefaktı-sınırlı uzaysal rezolüsyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. FDG PET/BT ile planar Tc-99m İLs'yi karşılaştıran 13 hastalık bir çalışmada; DAE'yi göstermede tanısallık FDG PET için %54, FDG PET/BT için %62, planar Tc-99m İLs için %92 olarak bulunmuş ve FDG PET/BT'nin DAE tanısında İLs'nin yerine geçemeyeceği sonucuna varılmıştır (87).

DAE tanısında FDG PET'in tanısallık rolü hala belirsizdir. Bu belirsizlik bir meta-analiz çalışmasında, mevcut literatür verilerinin, farklı metodolojiler kullanılması, hasta popülasyonlarının farklı olması (tip 1/2 DM gibi), MR görüntüleme ile tutarsız korelasyon göstermesi, uniform doğruluk standartının olmaması, İLs ile kıyaslandığı az çalışma olması gibi limitasyonları olmasına bağlanmıştır. Bu nedenle tanıda altın standart olarak kemik biyopsisinin kullanıldığı büyük çok merkezli çalışmalar gerekmektedir (82).

5. Septik Artrit

Enfeksiyöz artritlerde pyojenik (septik) veya non-pyojenik (aseptik) ayrımı yapılmalıdır. Septik artritler nativ eklemlerde hızla destrüksiyon oluşturup acil tedavi gerektirirken; osteoartrit gibi aseptik artritlerde süreç daha kronik olduğundan ayaktan tedavi edilebilirler (88). Tanısal yaklaşımda ilgili alandan aspirasyon ve MR görüntüleme öncelikli tetkikler iken kesin tanı pozitif aspirat kültürü ile konmaktadır. Ancak kültür negatifliği tanıyı kesin olarak dışlamaz. Nükleer tıp görüntülemenin, septik-aseptik artrit ayrımında rolü sınırlıdır; ÜFKs'de her ikisinde de 3 fazda pozitiflik izlenir. Galyum ve In-111 İLs ile de septik-aseptik ayrımı yapılamaz. Ga-67 sitrat, enfekte olmayan eflamatuvar eklemlerde yanlış pozitiflik gösterebilmektedir (89). Akut gut artrit, romatoid artrit ve psödogutta İLs'de tutulum izlenebilmektedir (70). FDG, enfeksiyöz ve enflamatuvar patolojilerde tutulum gösterdiğinden, septik artrit tanısında FDG PET/BT'nin rolü yoktur (24).

6. Kafa Tabanı Osteomyeliti

Kafa tabanı osteomyeliti (KTOM); otitis eksterna (OE) sonrası, sıklıkla yaşlı, diyabetik veya immün yetmezlikli hastalarda görülen, yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Enfeksiyonun dış kulak yolunun ötesine geçtiğini gösterir. Sıklıkla dış kulak yolunda yumuşak doku enfeksiyonu şeklinde başlar ve timpanomastoid süturu geçerek kafa tabanına uzanır. Çoğu olguda enfeksiyon orta hattı geçerek karşı temporal kemiğe ulaşır (90). Hızlı tanı, agresif tedavi ve yakın takip gerektirir. Tanı; klinik, laboratuvar ve görüntüleme ile konur; maligniteden ayırımında biyopsi de yardımcıdır. Radyolojik tanıda; BT erken dönemde negatifken tedavi sonrası pozitiflik devam edebilir. MR görüntülemenin yumuşak doku kontrastı çok iyidir ancak kemik yapıyı değerlendirmede performansı BT'ye oranla daha zayıftır. Ga-67 sitrat sintigrafisi, tanı ve tedavi yanıtı değerlendirilmede kullanılır ancak anatomik rezolüsyonu düşüktür (91). Tc-99m MDP sintigrafisi, radyolojik değişiklikler oluşmadan önce pozitifleşebilir ve erken tanıda yararlıdır; ancak özgüllüğü ve anatomik rezolüsyonu düşüktür. Ayrıca, tedavi yanıtı değerlendirilmede, kemik tutulumundaki değişiklikler klinik iyileşmenin gerisinden geldiğinden rolü tartışmalıdır. ÜFKs ve SPECT ile yumuşak doku-kemik yapı tutulumu daha iyi bir şekilde ayrılabilir; bu ayrım tek başına klinik değerlendirme ile yapılamaz. Hibrit SPECT/BT görüntüleme, doğru anatomik lokalizasyona ve dolayısıyla tedavi süresinin belirlenmesine olanak sağlar (92). Literatürde, KTOM'den şüphelenilen 23 OE hastasına ÜFKs, SPECT ve SPECT/BT yapılmış ve final tanı histopatolojik/mikrobiyolojik ve takip görüntüleme (BT, SPECT/BT) ile konmuştur. ÜFKs ile 11/23 hastada (%47,8) pozitiflik saptanmış; kafa tabanı lezyonların çoğu tanınamamıştır. SPECT ile 19/23 hasta (%82,6); SPECT/BT ile 22/23 hasta (%95,7) pozitif olarak saptanmıştır. KTOM tanısında SPECT/BT ve ÜFKs'nin duyarlılığı (%100 karşı %50) ve doğruluğu (%95,7 karşı %52,2) olarak bulunmuştur (93). Çalışmanın sonucunda, KTOM yayılımını değerlendirmede en iyi modalitenin SPECT/BT olduğu bunu BT'nin takip ettiği; SPECT ve planar görüntülerin ise doğruluğunun çok düşük olduğu bildirilmiştir.

KTOM tanısında FDG PET/BT'nin tanısallık rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 77 hastaya KTOM şüphesi ile cerrahi/antibiyotik tedavi öncesi FDG PET/BT çekilmiştir. 56/77 hastaya MR görüntüleme yapılmıştır. FDG PET/BT'nin KTOM tanısında duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %93,3, PÖD'si %98,3, NÖD'si %87,5 ve doğruluğu %96,1 bulunmuştur (94). FDG PET/BT, 1 hastada nazofaringeal kanseri yalancı pozitif olarak ve mantar enfeksiyonu

olan 2 hastayı da ($SUV_{maks} < 2,5$) yalnızca negatif olarak saptamıştır. Buradan; düşük dereceli enfeksiyonların FDG PET/BT ile kesin olarak dışlanamadığı sonucuna varılabilir. Kafa tabanı lezyonlarının ortalama SUV_{maks} değeri $5,9 \pm 3,5$ 'tir ve bakteriyel enfeksiyonlarda mantar enfeksiyonlarına oranla anlamlı olarak daha yüksektir. Yirmi üç hasta, 52 ± 9 gün boyunca takip edilmiş ve kontrol PET/BT ile tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. PET/BT tüm hastalarda tedavi yanıtını, regresyon ve progresyonu doğru şekilde saptamıştır. SUV_{maks} bir takip belirteci olarak kullanıldığında, KTOM için tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Elli altı/77 hastaya MR görüntüleme yapılmış; MR görüntüleme ile, 47/56 hastada (%83,9) yumuşak doku tutulumu, 37/56 hastada (%66) kemik tutulumu saptanmıştır. Kemik tutulumunu saptamada MR görüntüleme-PET/BT uyumu mükemmel olarak bulunmuştur. FDG PET/BT ile, MR görüntülemenin saptayamadığı 3 hastada kemik tutulumu saptanmış; MR görüntülemeye klivus invazyonu olan bir hastada ise BT'de kemik erozyonu izlenmezken FDG'nin bu alana uzanım gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu iki testin tanısal performansı arasında anlamlı fark izlenmemiştir (94).

Kafa tabanı, FDG için tanısal değerlendirmenin zor olduğu bir bölgedir. Beyindeki fizyolojik FDG tutulumu intrakraniyal yayılım/sinüs trombozu varlığını maskeleyebilir. Kemik erozyonlarının tespitinde BT'nin duyarlılığı MR görüntülemeye göre daha yüksektir (95). Hastalık yayılımını değerlendirmede mükemmel bir yöntem olan MR görüntüleme, tedavi takibinde, radyolojik değişikliklerin klinik düzelmeye gerisinden gelmesi ve anormal Ki sinyal değişikliklerinin 6-12 ay sürebilmesinden dolayı iyileşmekte olan hastalığı persistan hastalıktan ayırmada zorlanır.

Benzer şekilde Tc-99m MDP ile de etkilenen kemiklerde persistan osteoblastik aktiviteye sekonder uzamış aktivite tutulumu izlenebilir (96). Süregelen nötrofilik aktiviteyi ve enflamasyondaki erken düşüşü saptayabilmesi, FDG PET/BT'nin tedavi yanıt değerlendirmedeki başarısının en önemli nedenidir.

KTOM, neredeyse her zaman kontrolsüz diyabet ile yakın ilişki göstermektedir. Bu çalışmada da (95), hastaların neredeyse tamamı kontrolsüz diyabet hastası olup FDG tutulumu bu hiperglisemik durumdan olumsuz etkilenmemiştir. Bu bulgu, enfeksiyon görüntülemeye glisemik kontrolün zorunlu olmadığını belirtir literatür verileri ile de uyumludur (97). Bunun sebebi net olmamakla birlikte potansiyel açıklama, enflamatuvar ve tümöral hücrelerin intraselüler glikojen depolarındaki farklılık olabilir. Tümör hücrelerinin glikojen depolama

kapasiteleri düşük olduğundan ekstraselüler glikoz teminine bağımlıdır; tersine enflamatuvar hücreler ekstraselüler glikoz desteğine ihtiyaç duymadan düşük plazma glikoz seviyelerinde intraselüler glikojen mobilizasyonu yapabilirler (98).

Sonuç olarak; KTOM'de FDG PET/BT'nin, tanıda olduğu kadar tedavi yanıt değerlendirilmede de performansı oldukça iyidir. Ayrıca hastalık yayılımını değerlendirmede, MR görüntüleme ile çok iyi korelasyon gösterir.

Yeni Radyofarmasötikler

6''-[F-18]-fuoromaltotriose: Flor-18 ile işaretli maltoz derivativesidir. Gram-pozitif ve negatif bakteriyel enfeksiyonların tanısında umut veren bir radyofarmasötiktir (99).

F-18 F-p-Aminobenzoik asit (F-PABA): Bakteriyel enfeksiyonu steril enflamasyondan ayırmadaki rolü araştırılmaktadır. Bakteri hücrelerince selektif olarak tutulan, özgüllüğü yüksek bir ajan olduğu düşünülmektedir (100).

Sonuç

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında tek bir spesifik yöntem yoktur. Radyolojik ve radyonüklid tanısal yöntemler birbirini tamamlayıcı olarak, bazen de benzer tanısal duyarlılık ve özgüllükle kullanılabilir. Konvansiyonel radyonüklid görüntüleme yöntemlerinin, son zamanlarda SPECT/BT ile kombinlenmesi, FDG PET/BT'nin onkoloji dışında enfeksiyon görüntülemeye kullanımının artması ve enfeksiyon spesifik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile nükleer tıbbın kas iskelet sistemi enfeksiyonlarındaki kullanımı ve tanısal performansı giderek artacaktır.

Kaynaklar

1. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. Clin Radiol 2016;71:632-646.
2. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. Sem Nucl Med 2015;45:32-46.
3. Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine: The Requisites. 4th ed. Philadelphia, Elsevier 2014.
4. Hoffer P. Gallium and infection. J Nucl Med 1980;21:484-488.
5. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53:105e23.
6. Kim EE, Pjura GA, Lowry PA, Gobuty AH, Traina JE. Osteomyelitis complicating fracture: pitfalls of 111-In leukocyte scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1987;148:927-930.

7. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1816-1831.
8. 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.
9. Lazzeri E, Signore A, Erba PA, et al. Radionuclide imaging of infection and inflammation. A pictorial case-based atlas. Italy: SpringerVerlag Italia 2013; p. 7.
10. Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Vermeulen LEM, Slart RHJA, Dierckx RAJO, Signore A. A large retrospective single centre study to define best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with 99Tc- HMPAO labelled leukocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1760-1769.
11. Palestro CJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO. Multiagent imaging of inflammation and infection with radionuclides. *Clin Transl Imaging* 2013;1:385-396.
12. Kiamanesh Z, Ayati N, Alavi R, Gharehdaghi M, Aryana K. Application of 99mTc-UBI 29-41 scintigraphy in knee periprosthetic infection diagnosis. *Nuklearmedizin* 2019;58:301-308.
13. Vilche MB, Reyes AL, Vasilskis E, Oliver P, Balter HS, Engler HW. 68GaNOTA-UBI 29-41 as a PET tracer for detection of bacterial infection. *J Nucl Med* 2016;57:622-627.
14. Naqvi SAR, Roohi S, Sabir H, Shahzad SA, Aziz A, Rasheed R. Susceptibility of 99mTc-ciprofloxacin for common infection causing bacterial strains isolated from clinical samples: an in vitro and in vivo study. *Appl Biochem Biotechnol* 2019;188:424-435.
15. 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.
16. Yilmaz S, Aliyev A, Ekmekcioglu O, et al. Comparison of FDG and FDG-labeled leukocytes PET/CT in diagnosis of infection. *Nuklearmedizin* 2015;54:262-271.
17. Ebenhan T, Zeevaert JR, Venter JD, et al. Preclinical evaluation of 68Ga labeled 1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid ubiquickidin as a radioligand for PET infection imaging. *J Nucl Med* 2014;55:308-314.
18. Diaz LA, Foss CA, Thornton K, et al. Imaging of musculoskeletal bacterial infections by [124I]FIAU-PET/CT. *PLoS One* 2007;10:e1007.
19. 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.
20. 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.
21. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1197-1218.
22. Govaert GA, Ijpma FF, McNally M, McNally E, Reininga IH, Glaudemans AW. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral posttraumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1393-1407.
23. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254e263.
24. Beaman FD, von Herrmann PF, Kransdorf MJ, et al. ACR appropriateness criteria((R)) suspected osteomyelitis, septic arthritis, or soft tissue infection (excluding spine and diabetic foot). *J Am Coll Radiol* 2017;14:S326eS337.
25. Glaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:957-970.
26. 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.
27. Wang GL, Zhao K, Liu ZF, Dong MJ, Yang SY. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 2011;32:1134-1142.
28. Loessel C, Mai A, Starke M, Vogt D, Stichling M, Willy C. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combatrelated infections of the musculoskeletal system. *BMJ Mil Health* 2021;167:8-17.
29. Song Q, Long L, Cui S, et al. Utility of technetium99m-methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computed tomography fusion in detecting post-traumatic chronic-infected nonunion in the lower limb. *Nucl Med Commun* 2019;40:778-785.
30. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergl C, et al. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1665-1673.
31. Yang F, Yang Z, Feng J, Zhang L, Ma D, Yang J. Three phase bone scintigraphy with (99m)Tc-MDP and serological indices in detecting infection after internal fixation in malunion or nonunion traumatic fractures. *Hell J Nucl Med* 2016;19:130-134.
32. Kim C, Lee SJ, Kim JY, Hwang KT, Choi YY. Comparative analysis of 99mTc-MDP three-phase bone scan with SPECT/CT and 99mTcHMPAO-labeled WBC SPECT/CT in the differential diagnosis of clinically suspicious post-traumatic osteomyelitis. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:40-48.
33. Plate A, Weichselbaumer V, Schüpbach R, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-antigranulocyte SPECT/ CT in patients with osteomyelitis and orthopaedic device-related infections: a retrospective analysis. *Int J Infect Dis* 2020;91:79-86.

34. Govaert GAM, Bosch P, Ijpma FFA, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury* 2018;49:1085-1090.
35. Gemmel F, Van den Broeck B, Vanelstraete S, Van Innis B, Huysse W. Hybrid imaging of complicating osteomyelitis in the peripheral skeleton. *Nucl Med Commun* 2021;42:941-950.
36. 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.
37. Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, von Schulthess GK, Stumpe KDM. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:704-714.
38. Wenter V, Müller JP, Albert NL, et al. The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:749-761.
39. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, et al. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma* 2020;34:8-17.
40. Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, Kossmann T, Von Schulthess GK. Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 2003;226:391e8.
41. Connolly CM, Donohoe KJ. Nuclear medicine imaging of infection. *Semin Roentgenol* 2017;52:114e119.
42. Seltzer A, Xiao R, Fernandez M, Hasija R. Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10:721-732.
43. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 1997;27:334e345.
44. Şahin Ö, Serdengeçti M, Uğur Ö. Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında nükleer tıp ve görüntüleme. *Totbid Dergisi* 2020;19:713-731.
45. Glaudemans AW, Prandini N, DI Girolamo M, et al. Hybrid imaging of musculoskeletal infections. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:3-13.
46. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 3):iii11-iii24.
47. Raghavan M, Lazzeri E, Palestro CJ. Imaging of spondylodiscitis. *Semin Nucl Med* 2018;48:131-147.
48. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. Infectious Diseases Society of America 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61:e26-46.
49. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and gallium scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 2002;25:963e77.
50. Gemmel F, Dumarey N, Palestro CJ. Radionuclide imaging of spinal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1226e37.
51. 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 spondylodiscitis. *Clin Nucl Med* 2012;37:827-832.
52. Domínguez ML, Lorente R, Rayo JI, et al. SPECT-CT with (67) Ga-citrate in the management of spondylodiscitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:34e9.
53. Lazzeri E, Erba P, Perri M, et al. Scintigraphic imaging of vertebral osteomyelitis with 111 in-biotin. *Spine* 2008;33:E198204.
54. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39:2145-2152.
55. Gratz S, Dorner J, Fischer U, et al. F-18-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:516-524.
56. Kim SJ, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the Diagnostic Accuracies of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Spondylodiscitis: A Meta-analysis. *Spine* 2019;44:E414-22.
57. 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.
58. Hungenbach S, Delank KS, Dietlein M, Eysel P, Drzezga A, Schmidt MC. 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected spondylodiscitis. *Nucl Med Commun* 2013;34:1068-1074.
59. Gunes BY, Onsel C, Sonmezoglu K, et al. Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT in patients with spondylodiscitis: Is dual time point imaging time worthy? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85:381-385.
60. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumaticsos SG, Zorpala A, Sipsas NV. Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiscitis. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:73.
61. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine* 2003;28:1314-1319.
62. Inanami H, Oshima Y, Iwahori T, Takano Y, Koga H, Iwai H. Role of 18F-fluoro-deoxyglucose PET/CT in diagnosing surgical site infection after spine surgery with instrumentation. *Spine* 2015;40:109-113.

63. Lazzeri E, Bozzao A, Cataldo MA, et al. Joint EANM/ESNR and ESCMID-endorsed consensus document for the diagnosis of spine infection (spondylodiscitis) in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2464-2487.
64. 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.
65. Skanjeti A, Penna D, Douroukas A, et al. PET in the clinical work-up of patients with spondylodiscitis: a new tool for the clinician? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:569-576.
66. 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.
67. Asti M, Iori M, Erba P, et al. Radiosynthesis of 68Ga-labelled DOTAbiocytin (68Ga-r-BHD) and assessment of its pharmaceutical quality for clinical use. *Nucl Med Commun* 2012;33:1179-1187.
68. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009;39:52-65.
69. Donovan A, Schweitzer ME. Use of MR imaging in diagnosing diabetes-related pedal osteomyelitis. *Radiographics* 2010;30:723-736.
70. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A Review. *J Nucl Med* 2016;57:1406-1412.
71. Palestro CJ. Molecular imaging of diabetic foot infections. *Nucl Med Semin* 2016;2:95-103.
72. 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;50:1042e6.
73. 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;49:529e36.
74. Heiba S, Knešarek K. Evaluation of diabetic foot infection in nuclear medicine. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2017;61:283-291.
75. 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.
76. Vouillarmet J, Moret M, Morelec I, Michon P, Dubreuil J. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. *Diabetologia* 2017;60:2486-2494.
77. 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* 2016;13:1158-1160.
78. Aslangul E, M'bemba J, Caillat-Vigneron N, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 2013;36:2203-2210.
79. 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.
80. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med* 2010;51:1015-1020.
81. 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.
82. 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 metaanalysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.
83. 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 Imag Biol* 2010;12:335-342.
84. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuroosteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and softtissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
85. 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.
86. 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.
87. Familiari D, Glaudemans AWJM, Vitale V, et al. Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? *J Nucl Med* 2011;52:1012-1019.
88. Nunez-Atahualpa L. Septic Arthritis Imaging 2016 May 12; 2016. February 20, 2019.
89. 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.
90. Sreepada GS, Kwartler JA. Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:316-323.
91. Devaney KO, Boschman CR, Willard SC, Ferlito A, Rinaldo A. Tumours of the external ear and temporal bone. *Lancet Oncol* 2005;6:411-420.
92. Chakraborty D, Bhattacharya A, Kamaleshwaran KK, Agrawal K, Gupta AK, Mittal BR. Single photon emission computed

- tomography/computed tomography of the skull in malignant otitis externa. *Am J Otolaryngol* 2012;33:128-129.
93. Younis JA. Additive value of ^{99m}Techetium methylene diphosphonate hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of skull base osteomyelitis in otitis externa patients compared to planar bone scintigraphy. *World J Nucl Med* 2018;17:286-292.
94. Kulkarni SC, Padma S, Shanmuga Sundaram P. In the evaluation of patients with skull base osteomyelitis, does 18F-FDG PET CT have a role? *Nucl Med Commun* 2020;41:550-559.
95. Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S, Bottrill I. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol* 2017;137:818-822.
96. Driscoll CL, Lane JI. Advances in skull base imaging. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:439-454, vii.
97. Wong SSM, Wang K, Yuen EHY, Wong JKT, King A, Ahuja AT. Visual and quantitative analysis by gallium-67 single-photon emission computed tomography/computed tomography in the management of malignant otitis externa. *Hong Kong J Radiol* 2011;14:155-160.
98. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001;22:1123-1128.
99. Namavari M, Gowrishankar G, Srinivasan A, Gambhir SS, Haywood T, Beinat C. A novel synthesis of 6'-[¹⁸F]-fluoromaltotriose as a PET tracer for imaging bacterial infection. *J Labelled Comp Radiopharm* 2018;61:408-414.
100. Zhang Z, Ordonez AA, Wang H, et al. Positron Emission Tomography Imaging with 2-[¹⁸F]-p-Aminobenzoic Acid Detects Staphylococcus aureus Infections and Monitors Drug Response. *ACS Infect Dis* 2018;4:1635-1644.