

# İnfeksiyon Görüntülenmesinde Nükleer Tıp Yöntemleri

Meral Sönmezoğlu<sup>1</sup>, Kerim Sönmezoğlu<sup>2</sup>

## Giriş

Antimikrobiyal kemoterapide sağlanan gelişmelere rağmen, halen infeksiyon ile savaşımındaki en önemli zorluklardan biri infeksiyon yerinin belirlenmesidir. Özellikle drenaajla tedavi şansının yüksek olduğu ameliyat ve travma sonrası infeksiyonlarda lokalizasyon, etken patojenin tespit edilmesinden bile daha önemli olabilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde sağlanan başdöndürücü teknolojik ilerlemeler infeksiyon yerinin belirlenmesinde büyük kolaylıklar sağlamıştır. Lokalizasyonun yanı sıra, prognostik bilgi açısından infeksiyon yaygınlığının belirlenebilmesi ve ayrıca seri izlemelerle tedaviye yanıtın incelenebilmesi, kullanılan görüntüleme yöntemlerinde aranan diğer önemli özelliklerdir. Radyografi, X-ışın tomografisi (BT), ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi infeksiyon lokalizasyonunda ve izlenmesinde sıklıkla kullanılan morfolojik görüntüleme yöntemleri, doku dansitesi ve yapısında oluşan değişikliklere (nekroz, apse gibi) bağlı olarak pozitif sonuç verirler. Oysa, böyle değişikliklerin henüz oluşmadığı, ancak tedavinin belki de en faydalı olduğu erken dönemde bu yöntemler sonuç vermezler. Ayrıca, önceden geçirilmiş ameliyat, travma veya hastalık nedeniyle normal anatomik yapının bozulduğu durumlarda ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) gibi lokalizasyon bulgusu vermeyen durumlarda da bu yöntemlerin etkinliği sınırlı kalmaktadır (1,2).

Öte yandan, radyonüklid yöntemler infeksiyon yerinin belirlenmesinde önemli yer tutarlar. Radyonüklid ajanlar (radyofarmasötikler) genellikle yapısal değişikliklerden ve etyolojik etkenden bağımsız olarak inflamasyonda oluşan doku perfüzyon artışı, kapiler geçirgenlik artışı ve lökosit migrasyonu gibi patofizyolojik olayları kullanarak infeksiyonu lokalize ederler. Böylece henüz yapısal değişikliklerin oluşmadığı erken dönemlerde de inflamasyonu görüntüleyerek infeksiyon tanısına olanak sağlayabilirler. Ayrıca, bir defada hastaya ilave radyasyon ve maliyet getirmeden bütün vücudun görüntülenmesine olanak sağlarlar. Buna ek olarak hastalığın aktivitesinin takibinde ve tedaviye yanıtın araştırılmasında morfolojik yöntemlere üstünlük gösterirler (3). Bu alanda nükleer tıp yöntemleri 1970'li yıllarda galyum (Ga)-67 sintigrafisinin kullanıma girmesi ile söz sahibi olmuş, 1980'li yıllarda indiyum (In)-111-oksin ile işaretli lökosit sintigrafisinin geliştirilmesi ile ön plana geçmiştir. Son zamanlarda lökositlerin teknesyum (Tc)-99m-heksametilen propilen amin oksin (HMPAO) ile başarılı bir şekilde işaretlenebilmesinin yanı sıra, anti-granülösit antikolar, insan immünoglobulin G ve nanokoloidler gibi Tc-99m ile işaretlenebilen diğer ajanların kullanıma girmesi ile radyonüklid tetkiklerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Günümüzde kullanılan radyofarmasötiklerin esas olarak hem septik hem de aseptik inflamasyonda birikmeleri ve infeksiyona spesifik olmamaları ise nükleer tıp tekniklerinin bu konudaki en büyük dezavantajını oluşturmaktadır.

Bu yazıda infeksiyon ve inflamasyon yerinin belirlenmesin-

de rutin klinik kullanıma girmiş olan radyonüklid yöntemler özetlenmiş ve bu yöntemlerin kullanıldıkları çeşitli klinik durumlardaki etkinlikleri tartışılmıştır.

## İnfeksiyon Görüntülemesinde Kullanılan Radyonüklid Yöntemler

Birkaç yıl öncesine kadar infeksiyon araştırmasında sadece iki radyonüklid yöntem kullanılmaktaydı: Ga-67 sitrat sintigrafisi ve In-111 şelatlarla işaretli lökosit sintigrafisi. Ga-67 ve In-111'in fiziksel özelliklerinin gama kameralar için ideal olmamasının yanı sıra, bu yöntemlerin uygulanmasındaki bazı zorluklar nedeniyle son yıllarda Tc-99m ile uygulanabilen yeni metodlar geliştirilmiştir. Günümüzde infeksiyon görüntülenmesinde rutin olarak kullanılan radyonüklid yöntemler şu şekilde sıralanabilir: [1] Ga-67 sintigrafisi (GAs); [2] İşaretli lökosit sintigrafisi (İLs), (a) In-111 şelatlarla işaretli lökositler ve (b) Tc-99m HMPAO ile işaretli lökositler; [3] Radyoimmünosintigrafisi (Rİs), (a) Monoklonal antikor sintigrafisi (MoAs) ve (b) Poliklonal insan immünoglobulin G sintigrafisi (HIGs); [4] Tc-99m-nanokoloid sintigrafisi (NKs).

### Ga-67 Sintigrafisi (GAs)

Ga-67 sitrat, hem tümörlerde hem de infeksiyonlarda selektif olarak biriken bir radyofarmasötiktir ve bu nedenle 1970'li yıllardan beri tümör ve infeksiyon görüntülenmesinde kullanılmaktadır (4). Lökosit işaretleme tekniklerinin geliştirildiği 1980'li yılların ortasına kadar inflamasyon ve infeksiyon görüntülenmesinde temel nükleer tıp uygulaması olmuştur.

78 saatlik bir yarı ömür ile bozulan Ga-67, 93-880 keV aralığında geniş bir enerji aralığında düşük verimle ışın saçar (5). Siklotron ürünü olduğu için oldukça pahalıdır ve her an el altında hazır bulundurulamaz (Siklotronlar yapay radyonüklid üreten komplekse cihazlardır ve henüz ülkemizde bulunmamaktadır). Ga-67, biyolojik ortamda bir demir iyon analogu gibi davranır (6). Demirden farklı olarak in vivo indirgenmez ve hem oluşturmak için protoporfirin ile reaksiyona girmez. İntravenöz (İV) yoldan verildikten sonra büyük oranda başta transferrin olmak üzere plazmadaki demir bağlayıcı proteinlere bağlanır. Bu proteinlere bağlanmak için demirle yarıştığından doymamış demir bağlama kapasitesinin durumu Ga-67'nin bağlanmasına, plazmadan klirensine ve dokulardaki dağılımına oldukça etkilidir. Demir yüklenmesi gibi demir bağlama kapasitesini azaltan durumlarda dolaşımdaki serbest galyum miktarı artar; dokulardaki lokalizasyonu azalır ve idrarla atılımı artar. Transferrin dışındaki diğer demir/galyum bağlayan proteinler laktoferrin, ferritin ve sideroforlardır (4). Bu moleküllere galyumun afinitesi demire göre genellikle daha azdır; ancak bu durum ortam pH'sine ve bu moleküllerin rölatif konsantrasyonlarına göre değişebilmektedir. Proteinlere bağlandığı için galyumun plazmadan klirensi yavaştır. Verilen dozun yaklaşık % 10-25'i ilk 24 saatte böbreklerden, % 10'u ilk haftada barsaklar yoluyla atılır. Geri kalan % 65'i başlıca kemik, kemik iliği ve karaciğer olmak üzere vücut içerisinde dağılır (7). Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 25 gündür.

Tam olarak bilinmemekle birlikte Ga-67'nin inflamasyondaki lokalizasyon mekanizmasının multifaktöryel olduğu düşünül-

(1) Haseki Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Aksaray-İstanbul  
(2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

mektedir. Özette, Ga-67 artmış kan akımı ve vasküler permeabilite ile inflamasyon alanına sızarak, buradaki lökositlere ve inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulan galyum bağlayıcı proteinlere (başlıca laktoferrin) veya bakterilerin ürettiği sideroforlara bağlandığı düşünülmektedir (6). Diğer demir bağlayıcı proteinler de burada rol oynayabilir. Bu nedenle lökopenik hastalarda bile infeksiyon yerinde Ga-67 birikmektedir. İnflamasyon bölgesine difüze olduktan sonra galyum konsantrasyonu erken dönemlerde kan havuzu ile denge durumundadır. Ancak 12-24 saat sonra lezyon bölgesinde iyice yerleşir ve artık lezyon aktivitesi kan konsantrasyon değişikliklerinden etkilenmez (7).

**Yöntem:** GAs ile infeksiyon aramada yetişkinlere 5-6 mCi, çocuklara 0.04 mCi/kg Ga-67 sitrat İV yoldan verilir (8). İnjesiyondan 24, 48 ve 72 saat sonra (gerekirse bir haftaya kadar) geniş görüş alanlı bir gama kamerada planar veya tomografik (SPECT) görüntüler elde edilir. Genellikle şüphelenilen bölge ile birlikte göğüs, batın ve pelvisen anterior ve posterior pozisyonlarda (gerekirse lateral ve oblik) 200-500 bin sayımlık (veya 10-15 dakikalık) spot imajlar alınır veya önce 10 cm/dakika tarama hızında tüm vücut tarama (TVT) yapılır ve sonra gerekli görülen yerlerden spot imajlar alınabilir. Abdominal veya pelvik bölge araştırılıyorsa fizyolojik barsak aktivitesini temizlemek için lavman gerekir. Ancak Ga-67 barsak duvarlarında da tutulduğu için tam temizlik mümkün değildir ve bu nedenle abdomen değerlendirilmesinde en iyisi bir haftaya kadar geç imajlar almaktır. GAs'de en çok distal kolon ışınlanır (4.5 rad/5mCi). Vücudun aldığı total doz 1.3 rad/5 mCi ve efektif doz eşdeğeri (EDE) 27 mSv/6 mCi'dir (5).

48-72 saatlerde çekilen sintigrafilerde normalde Ga-67 başlıca kemikler, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde tutulur. Böbrekler, akciğer ve adrenal bezlerde ilk 24 saatte kısmen yüksek konsantrasyonda tutulur ve 48. saat imajlarına kadar bu organlar gözükmez, ancak daha sonra gözükmeleleri normal değildir. Kostalar, omurlar, sternum ve skapula uçları normalde daha belirgin görülür. Çocuklarda ekstremitelerde ve özellikle uzun kemiklerin epifiz bölgelerinde belirgin tutulum görülür. Asid pH'de laktoferrine güçlü afinite gösterdiği için bu proteini içeren sekresyonlar ve dokularda Ga-67 konsantrasyonu fazladır. Bunlar lakrimal bezler, tükürük bezleri, meme, nazofarinks, dalak, kemik iliği, barsak ve nötrofillerdir. Kadınlarda özellikle menarş, gebelik, laktasyon zamanı ve östrojen alımında meme tutulumu daha belirgindir. Çocuklarda timusta tutulur ve bu özellikle kemoterapiden sonraki timik hiperplazide yoğundur. Barsaklarda özellikle çıkan ve transvers kolonda belirgin aktivite birikimi görülür. Çocuklarda barsak aktivitesi azdır.

**Klinik Kullanım:** Kolay hazırlanması, in vitro işaretleme gerektirmemesi, nötropenik ve viral infeksiyonlarda etkin olması GAs'nin avantajlarıdır. Ancak pahalı olması, her an el altında hazır bulunmaması, fiziksel özelliklerinin iyi olmaması, he-

def/background oranının düşük olması, kesin tanı için genellikle 48-72 saatlik geç imajlar gerektirmesi, kısmen yüksek radyasyon dozu vermesi, barsaklardaki fizyolojik birikimi ve tümörlerde de tutulması (düşük özgüllük) dezavantajlarıdır.

İLs geliştirildikten sonra infeksiyon lokalizasyonunda GAs kullanımı oldukça azalmış olsa bile NBA, kronik omurga osteomyelitleri ve akciğer infeksiyonları (özellikle immün yetmezlikli hastalarda) gibi bazı indikasyonlarda değerini korumaktadır (4). Ayrıca İLs'nin yapılamadığı merkezlerde halen birinci seçenektir.

NBA, GAs'nin en önemli indikasyonlarından birisidir. Bu olguların sadece % 25-33'ünde altta yatan nedenin infeksiyon olduğu düşünülürse NBA araştırmasında kullanılan tekniğin infeksiyona özgü olması gerekir (4). Bu açıdan In-111-İLs, GAs'ne göre biraz daha avantajlı gözükse de özellikle semptomatolojisi iki haftadan uzun olan hastalarda GAs daha başarılı bulunmuştur (9). Buna karşın semptomatolojisi iki haftadan kısa süreli olanlarda İLs daha başarılıdır. Bu nedenle iki haftadan uzun süredir belirtileri olan bir hastada İLs negatif bulunsa bile GAs ile radyonüklid araştırma tekrar edilmelidir. Ayrıca aynı zamanda tümöre olan afinitesi nedeniyle NBA'nın nedeni olabilen sinsi bir neoplazm GAs ile ortaya konulabilir (1). Bu nedenle ateşli bir hastada İLs negatif ise GAs yapılması önerilmektedir.

Omurga osteomyelitleri, GAs'nin diğer önemli bir indikasyonudur. Gerek İLs gerekse MoAs ve HIGs'nin omurga osteomyelitlerinde başarıları belirgin olarak azalmaktadır. Halbuki bu tür vakalarda kemik sintigrafisi ile GAs kombinasyonunun doğruluğu yüksek (% 86) bulunmuştur (10).

Akciğer infeksiyonlarının tanısında radyonüklid metodlar pek kullanılmazlar. Çünkü kolayca yapılabilen balgam incelemeleri ve göğüs radyografisi genellikle tanı koydurucudur. Bununla beraber, GAs ile pnömoni ve akciğer apsesi, tüberküloz, sarkoidoz, pnömokonyoz, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, sitomegalovirus infeksiyonları, idiyopatik pulmoner fibroz, erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve bazı kemoterapötik ilaçlara bağlı pulmoner toksite gibi pek çok akciğer hastalığında patolojik galyum birikimi gösterilmiştir (8).

Günümüzde ancak göğüs radyografisinin yetersiz kaldığı durumlarda GAs kullanılmaktadır. Bunların başında AIDS'li ve diğer immün yetmezlikli hastalarda fırsatçı solunum yolu infeksiyonlarının radyografinin negatif olduğu erken dönemde tanınması veya elimine edilmesi gelmektedir (11). Bu tür hastalarda GAs'nin negatif olması yüksek doğrulukla infeksiyonu elimine eder, lenf düğümü birikimi daha çok mikobakteriyel infeksiyonlar ve lenfomada görülür; fokal akciğer tutulumu daha çok pnömonilere, yoğun ve difüz akciğer tutulumu da *P. carinii* pnömonisine özgüdür (Şekil 1). HIV-pozitif bir hastada GAs'nin negatif, röntgenin ise pozitif olması Kaposi sarkomunu düşündürür. Kaposi sarkomlu bir AIDS hastasında galyum tutulumu varsa beraberinde inflamasyon veya infeksiyon düşünülür. AIDS'li bir hastada belirgin klinik tabloya rağmen Ga-67 tutmayan infeksiyon tablosu kötü prognozun bir işaretidir.

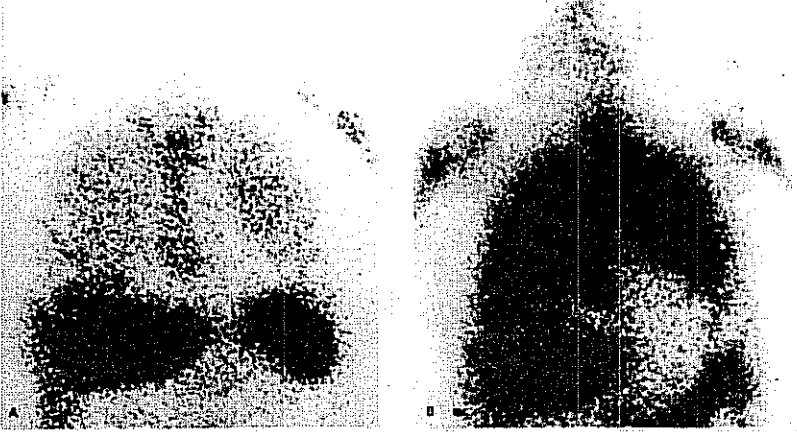
Genel popülasyonda kronik değişiklikler nedeniyle radyolojik olarak aktivasyon belirlenmesinin zor olduğu pulmoner sarkoidoz veya diğer kronik interstisyel inflamasyonların aktivasyonlarının belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde GAs son derece duyarlı bulunmuştur (7,12). Yine *P. carinii* pnömonisi gibi difüz pnömonilerin erken döneminde henüz radyoloji normal iken GAs ile tanı konulmaktadır (6).

#### İşaretli Lökosit Sintigrafisi (İLs)

İLs, lökositlerin radyonüklidlerle işaretlenerek, bunların kemotaksi ile inflamasyon yerinde birikme

**Tablo 1. İnfeksiyon/İnflamasyon Görüntülemesinde Radyofarmasötik Seçimi**

| İndikasyon                       | Radyofarmasötik  |
|----------------------------------|--|
| Nedeni bilinmeyen ateş           | Ga-67 sitrat, In-111-lökosit                                     |
| Periferik osteomyelit            | Tc-99m-nanokoloid, Tc-99m-antigranülosit antikor, Tc-99m-lökosit |
| Omurga osteomyeliti              | Ga-67 sitrat, Tc-99m/In-111-HIG                                  |
| Akciğer infeksiyonu/İnflamasyonu | Ga-67 sitrat   |
| Kalp kapak endokarditi           | Tc-99m-lökosit, Tc-99m-antigranülosit antikor                    |
| Vasküler protez infeksiyonu      | Tc-99m-lökosit, Tc-99m-antigranülosit antikor                    |
| Abdominal infeksiyon/İnflamasyon | Tc-99m-lökosit, Tc-99m-antigranülosit antikor                    |
| İnflamatuvar barsak hastalığı    | In-111/Tc-99m-lökosit  |
| Böbrek/transplant infeksiyonu    | In-111-lökosit   |



Şekil 1. *P.carinii* pnömonili HIV pozitif bir kadın hastadan In-111-lökosit (A) ve Ga-67 (B) ile elde edilen anterior toraks görüntüleri. In-111-lökosit sintigrafisinde akciğer alanlarında hafif bir tutulum varken, galyum sintigrafisinde çok yoğun (karaciğere eş yoğunlukta) diffüz akciğer tutulumu izlenmektedir.

özelliklerinden faydalanılarak infeksiyon yerinin saptanması prensibine dayanan bir yöntemdir.

Lökositlerin işaretlenmesinde radyonüklid olarak en fazla In-111 kullanılmaktadır. In-111 siklotronunda üretildiği için pahalıdır ve her zaman el altında bulundurulamayan bir radyonüklid-dir. 67 saatlik yarı ömrü lökosit migrasyonunun yavaş olduğu durumlarda bile duyarlılığın yüksek kalmasını sağlar. 173 keV ve 247 keV'de iki ana enerji (foton) piki bulunur (5). Bu enerji seviyelerinin gama kameralar için uygun olması ve ayrıca her bir enerji seviyesindeki yüksek verimi nedeniyle iyi sayım istatistiği ve imaj kalitesi sağlar.

In-111 hücre membranından geçemediği için direkt olarak tek başına lökositlere bağlanamaz. Oksin ve tropolon gibi bazı şelatlarla hücre membranından geçecek şekilde lipofilik hale getirildikten sonra lökositler etkin olarak işaretlenebilir (13). Hücre içine girdikten sonra şelat kısmı ayrılarak hücre dışına geri çıkar; radyonüklid kısım ise sitoplazmik komponentlere bağlanarak hücreyi işaretler. Bunlardan oksin daha stabil bağlanma sağlar ve hücreleri yüksek verimle (>% 95) işaretler. Ayrıca günümüze kadar en çok deneyim kazanılan ajandır. Ancak işaretleme esnasında hücrelerin plazmadan arındırılmasını gerektirir. Çünkü plazma varlığında büyük oranda (% 90) transferrine bağlanır. Plazma ayırma işlemi ise ilave manipülasyon gerektirir ve bu da hücre harabiyet riskini artırarak işaretleme verimini bozabilir. Tropolon ise hücreleri plazma ortamında da yüksek verimle işaretleyebilmektedir (14). Ayrıca hücre fonksiyonlarını oksine göre daha az bozduğu ve erken imajlarda apse göstermedeki duyarlılığın oksinden daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (7). Ancak bağlanma verimi oksinden daha azdır.

Son yıllarda lökositlerin bir lipofilik beyin perfüzyon ajanı olan HMPAO aracılığıyla Tc-99m ile kabul edilebilir bir verimle işaretlenebilmesi İLs için bir dönüm noktası olmuştur (15). Uygun fiziksel özellikleri (140 keV'lik monoenerji piki ve altı saatlik yarı ömür) nedeniyle Tc-99m gama kameralar için ideal bir ajandır. Haftalık ömürlü jeneratörler sayesinde her an el altında bulundurulabilen, ucuz ve her nükleer tıp laboratuvarında rutin olarak kullanılan bir radyonükliddir. HMPAO da biraz pahalı olmasına karşın lipofilize kitler halinde satılmaktadır. Böylece Tc-99m-HMPAO ile istenildiği an lökosit işaretleme yapılabilir. Tc-99m-HMPAO oldukça spesifik olarak granülositleri işaretler. Bu mononükleer hücre infiltrasyonunun ağırlıkta oldu-

ğu kronik infeksiyonların tespitinde dezavantaj oluşturur. Tc-99m-HMPAO ile işaretleme plazma ortamında yapılabilir. Tc-99m'in kısa yarı-ömrü, en fazla 24 saatlik görüntülemeye olanak tanır ki, bu her zaman yeterli olmaya-bilir. Ayrıca birinci saatten sonra oluşan fizyolojik barsak birikimi ve üriner sistem aktivitesi abdomen ve pelvis incelenmesinde zorluk oluşturur (16).

**Yöntem:** Gerek In-111 oksin veya tropolon, gerekse Tc-99m-HMPAO in vivo verildikleri takdirde başta lökosit ve trombositler olmak üzere bütün kan hücrelerini nonspesifik olarak işaretler. Bu nedenle lökosit işaretleme işlemi ancak hastadan kan alınarak, in vitro ortamda lökositlerin diğer kan hücrelerinden ayrılmasından sonra yapılabilir (7). Bu oldukça zahmetli, zaman alıcı ve tecrübeli kişilerin yapması gereken bir işlemdir. İşaretlenen hücreler hastaya geri verileceği için bütün bu işlemlerin son derece steril şartlarda ve güvenli bir biçimde yapılması gerekir. İşaret-

leme için yeterli sayıda hücre elde edilebilmesi için hastada lökopeni ( $<2 \times 10^9/\text{lt}$ ) olmamalıdır (17). İşaretleme için 0.5 mCi In-111 veya 5 mCi Tc-99m kullanılır. Radyasyon dozu açısından hedef organ dalaktır. 0.5 mCi In-111 verilmesi ile dalağın absorbe ettiği doz yaklaşık 20 rad'dır. Burada normal gama ışınlarından çok, vücut içerisinde oluşan düşük enerjili ve kısa mesafeli Auger elektronlarından (0.6-25.4 keV) alınan doz daha önemli rol oynar. Dalak dışındaki diğer organlar çok daha az ışınlanır. Total vücut dozu 0.3 rad/0.5mCi, EDE 15 mSv/0.5 mCi'dir. Yapılan araştırmalarda bu dozlarla herhangi bir risk olmadığı gösterilmiştir (9). 5 mCi Tc-99m ile işaretlemeye alınan radyasyon dozu In-111'in yaklaşık yarısı kadardır. Ayrıca Tc-99m ile Auger ışınlanması olmaz. Bu nedenle radyasyon açısından Tc-99m daha güvenlidir (EDE=4 mSv/5mCi).

İLs için genellikle 1, 3, ve 24 saatlik imajlar alınır. In-111 ile gerekirse daha geç imajlar da alınabilir. İnfeksiyon odağının gözükmeye hızı değişken olup, kimileri otuzuncu dakika imajlarında, diğer bir kısmı da 24 saatlik geç imajlarda görülebilmektedir. Erken tutulum inflamasyonun derecesine ve biraz da işaretlemeye kullanılan şelat türüne bağlıdır. In-111'de verilen dozun düşük olmasından dolayı imajlama zamanı uzundur. 10-15 dakikalık (200 bin sayım) süreli spot imajlar yeterlidir. Yavaş hızda TVT de yapılabilir. Tc-99m ile sayım istatistiği çok daha iyidir. Burada 500-750 bin sayımlık imajlar kısa zaman zarfında kolayca elde edilebilir.

Normal İLs'te karaciğer, dalak ve kemik iliği görülür (Şekil 2). İlk saatlerde alınan imajlarda geçici akciğer tutulumu da görülür. In-111 ile İLs'te barsak, mesane ve böbrek tutulumu olmaz. Tc-99m ile İLs'te ise hidrofilik Tc-99m komplekslerine bağlı olarak mesane ve böbrekler, birinci saatten sonra barsaklar ve bazen de safra kesesi normalde görülür (9).

**Klinik Kullanım:** İLs diğer radyonüklid yöntemler gibi bakteriyel kontaminasyona spesifik olmayıp, sadece lökosit infiltrasyonunu göstermektedir. Dolayısıyla infeksiyondan tümöre kadar birçok hastalıkta pozitif sonuç verebilmektedir. İnfeksiyonlarda duyarlılığı genel olarak % 90'ın üzerinde bildirilmekte, özgüllüğü ise çalışmadan çalışmaya çok değişkenlik göstermektedir (15). Nötropenik infeksiyonlarda İLs'in yeri yoktur. Kronik infeksiyonlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ağırlıkta olduğu için İLs duyarlılığının az olması beklenir. Bu ne-

denle bazı merkezler iki haftadan daha uzun süreli infeksiyonlarda GAs'ı tercih ederler. Ancak yapılan çalışmalar bu hipotezi doğrulamamış ve In-111-İLS'in kronik infeksiyonlarda da duyarlılığının yüksek (% 86) olduğunu ortaya koymuştur (15). Antibiyotik kullanımı İLS'in duyarlılığını önemli ölçüde etkilememektedir. Yine hemodiyaliz, hiperalbuminasyon, hiperglisemi, steroidler ve hatta kanser tedavisi gibi lökosit kemotaksisini etkileyen faktörler de duyarlılığı çok fazla etkilememiştir (15).

In-111'in pahalı olması ve hastaya kısmen yüksek radyasyon vermesi nedeniyle birçok indikasyonda Tc-99m-HMPAO-İLS, In-111-İLS'in yerini almıştır. Ancak Tc-99m-HMPAO ile işaretli lökositlerin üriner sistem, safra kesesi ve barsaklarda birikmesi nedeniyle bu bölgelerin araştırılmasında ve 24 saatten daha fazla imajlama gerektiren kronik infeksiyonlarda In-111-İLS tercih edilir.

NBA araştırılmasında özellikle semptomatolojisi iki haftadan kısa olan hastalarda İLS'in doğruluğu genellikle GAs'e göre daha yüksek (% 85-100) bulunmuştur (9). Bu tür infeksiyonların genellikle kronik olmalarından dolayı daha iyi in vivo stabilitesi ve uzun yarı ömrü nedeniyle In-111-İLS, Tc-99m-İLS'e tercih edilmektedir.

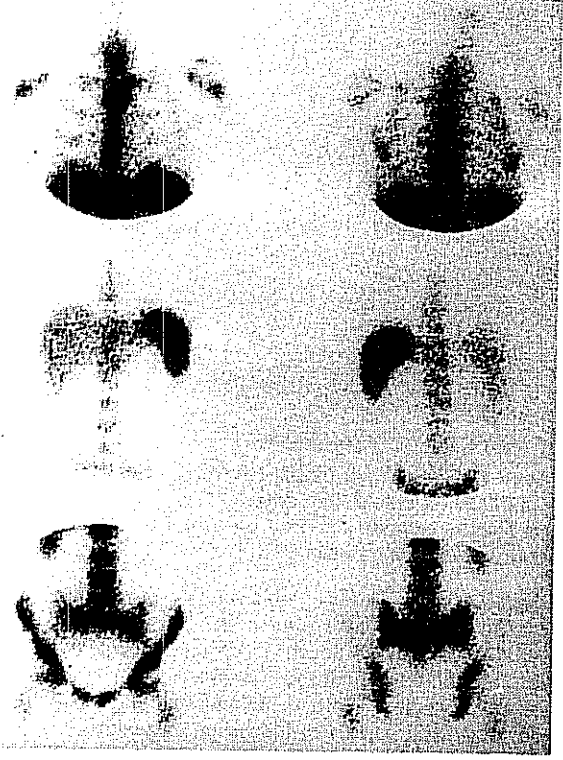
#### **Kemik İnfeksiyonları**

Eski araştırmaların aksine yeni çalışmalarda kemik sintigrafisi ile İLS'in kombinasyonu, osteomyelit tanısında GAs/kemik sintigrafisi kombinasyonuna göre daha üstün bulunmuş olup, % 83-100 arasında duyarlılık ve ortalama % 90'ın üzerinde doğruluk bildirilmektedir (15). Çok sayıda protez infeksiyonu da içeren bu çalışmalarda hastalığın kronikliğini İLS'in duyarlılığına önemli bir etkisi gösterilememiştir. Özellikle periferik iskelet ve eklemlerin protez infeksiyonlarında ve diyabetik osteoartropati-lerde İLS son derece başarılı sonuçlar verirken, aksiyal iskelet sistemi infeksiyonlarında kemik iliğindeki yoğun fizyolojik tutulum nedeniyle İLS'in yorumu zorlaşmakta ve yanlış sonuçlar verebilmektedir (17). Aksiyal iskelette omurga bölgesi infeksiyonları başlı başına bir problem oluşturmaktadır. Birçok araştırmada gösterildiği gibi omurga infeksiyonlarında İLS'in doğruluğu (% 66) belirgin olarak azalmaktadır (17). Hatta % 40 vakada omurga infeksiyonlarında işaretli lökosit birikimi normal kemik iliği tutulumundan bile daha az olabilmekte ve bu lezyonlar İLS'te soğuk (fotopenik) alanlar şeklinde görülebilmektedir.

#### **Abdomen İnfeksiyonları**

Abdominal apse araştırmasında daha çok BT, US ve MR gibi rezolüsyonu çok yüksek olan morfolojik yöntemler kullanılır. Radyonüklid tetkikler ise ancak infeksiyon şüphesine rağmen lokalizasyon bulgusu vermeyen olgularda (örneğin NBA araştırmasında) kullanılır. Ayrıca barsak lümenine fistülize olan apselerin tanınmasında In-111-İLS, BT ve US'ye göre daha üstün bulunmuştur (15). Abdominal apselerde GAs ile ortalama % 80 duyarlılık bildirilse de fizyolojik barsak tutulumu olması nedeniyle In-111-İLS tercih edilir. Çoğu radyonüklid yöntemde de olduğu gibi kesin sintigrafik sonuç için 24 saatlik zaman gereksinimi, akut apandisit gibi acil durumlarda İLS'i etkisiz kılar. In-111-İLS'in abdominal apse tespitindeki duyarlılığı % 73-86, özgüllüğü % 95-98 olarak bildirilmektedir (5,18). Antibiyotik kullanımının duyarlılığa etkisi yoktur, ancak hastalığın kronikleşmesi duyarlılığı kısmen azaltmaktadır.

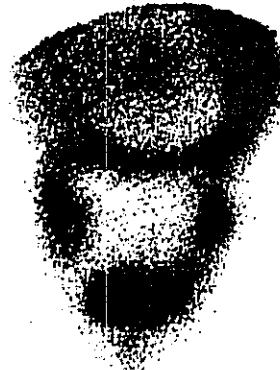
Sintigrafik imajlarda fokal, karaciğere eş veya daha fazla yoğunlukta ve geç imajlarda sebat eden aktivite birikimi abdominal apseler için, yaygın tutulum ise peritonitler için tipik görünümüdür. Ancak bu görünümün hiçbirisi spesifik olmayıp, ayırıcı tanı açısından BT, US veya MR gibi ileri morfolojik tetkiklerin yapılmasını gerektirirler. Cerrahi insizyonlar, dren yerleri



**Şekil 2.** Normal In-111-lökosit sintigrafisi görüntümü (24. saatte toraks, batin ve pelvisten anterior ve posterior pozisyon- da elde edilen spot görüntüler). Karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki fizyolojik birikim görülmektedir.

ve diğer tip doku hasarları da İLS'te tutulum (genellikle karaciğerden daha düşük yoğunlukta) göstererek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler. İnfeksiyöz enterit, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal kanal trasesine uyan aktivite birikimleri ile kendileri ni belli ederler (Şekil 3).

In-111-İLS'te üriner sistem tutulumu patolojiktir. Renal apseler ve fokal bakteriyel nefritler, böbrekte fokal aktivite; pyelonefritler ise difüz aktivite birikimi ile gözüktürler (5). Bütün radyonüklid tekniklerde olduğu gibi fizyolojik karaciğer-dalak tutulumu nedeniyle bu organların ve komşu bölge infeksiyonlarının In-111-İLS ile tespit edilmesi ve yorumlanması güçlük oluş-



**Şekil 3.** Aktif ülseratif kolitli bir hastada In-111 ile işaretli oto- log lökositlerle elde edilen anterior batin sintigrafisi. Bütün kolonun tutulduğu (total kolit) izlenmektedir.

turur. Şüphelenilen bir alanın aktivitesi seri imajlarda zamanla yoğunluk artışı gösterirse infeksiyon lehine yorumlanır. Diğer alternatif bir yaklaşım, İLs ile karaciğer-dalاک sintigrafisini beraber uygulamaktır. Karaciğer-dalاک sintigrafisinde görülen hi-poaktif bir alanın İLs'te aktivite tutması infeksiyonu düşündürür. Yine de bu tür infeksiyonlarda yanlış negatif sonuçlar sık görülebilmektedir (15). Komplike olmamış pankreatitler İLs'te genellikle negatiftir. Periton diyalizine bağlı infeksiyöz komplikasyonlar İLs'te kolayca görüntülenebilir (5).

Tc-99m-İLs fizyolojik barsak (birinci saatten sonra) ve üriner sistem aktivitesi nedeniyle abdominal apse ve böbrek infeksiyonu aranmasında tercih edilmez. Ancak, İBH, Tc-99m-İLs'nin başlıca indikasyonlarından biridir (17). Tc-99m'in daha iyi imaj kalitesi sağlaması nedeniyle hasta barsak segmentlerinin ve özellikle incebarsak tutulumunun belirlenmesinde İn-111-İLs'e üstünlük gösterir. Ayrıca Tc-99m-HMPAO ile işaretli lökositler iltihaplı barsak dokusunda çok hızlı biriktiğinden birinci saatten sonra oluşan fizyolojik barsak birikimi yanlış pozitif sonuçlara neden olmaz. Ancak, fizyolojik barsak birikimi nedeniyle geç imajlarda etkinliğini yitiren Tc-99m-İLs, Crohn hastalığı nedeniyle gelişen apselerin barsak lümenine fistülle olduğunu gösteremez. Halbuki İn-111-İLs erken imajlardaki apseye bağlı aktivite birikiminin geç imajlarda (24. saat) barsak lümenine boşaldığını göstererek bu durumu kolayca gösterir (17). Crohn hastalığı ile ülseratif kolit ayırıcı tanısında sintigrafik görünüm ipucu sağlar. Rektum tutulumu yokken incebarsak tutulumu ve kolonda aralıklı tutulum olması Crohn hastalığını düşündürür. İncebarsak tutulumu yokken rektumdan itibaren sürekli kolon tutulumu olması ülseratif kolit lehinedir (Şekil 3).

#### **Akciğer İnfeksiyonları**

İLs görüntüde çoğu tip infeksiyon aranmasında tercih edilen teknik olsa da toraks infeksiyonlarda GAs'e belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca pnömonilerin gösterilmesinde İLs, MoAs ve HIGs'lerin ümit edildiği kadar etkin olmadıkları gösterilmiştir (5,15,17). Yine de başka amaçla yapılan İLs'te özellikle dördüncü saatten sonraki imajlarda akciğerlerde karaciğere eş yoğunlukta fokal veya difüz aktivite artışı görülmesi kuvvetle infeksiyon lehinedir ve ayırıcı tanı için ileri tetkik gerektirir. Ayrıca, bronşektazik lobların cerrahi tedavi öncesi değerlendirilmesinde ve vaskülitli hastalarda İLs oldukça faydalı bulunmuştur (19,20). AIDS'li hastalardaki fırsatçı akciğer infeksiyonlardaki deneyimler kısıtlıdır.

#### **Kardiyovasküler İnfeksiyonlar**

Vasküler greft infeksiyonlarında İn-111-İLs'in duyarlılığı % 88, özgüllüğü % 90 olarak bildirilmektedir (5). Bu alanda radyonüklid yöntemler tanıdan daha çok infeksiyonun takibinde ve yaygınlığının belirlenmesinde kullanılırlar.

İLs'in kalp kapak protezlerinin infeksiyonlarının incelenmesinde kullanılabileceği, ancak subakut infektif endokarditte başarılı olmadığı öne sürülmektedir (21).

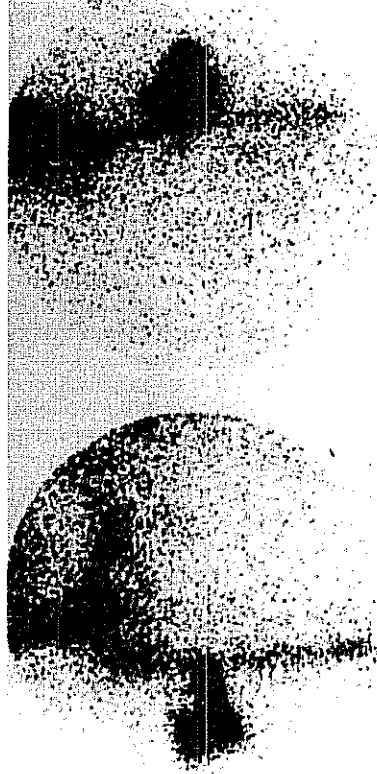
#### **Diğer İnfeksiyon ve İnflamasyonlar**

Yumuşak doku infeksiyonlarında düşük background aktivitesi nedeniyle İLs en çok tercih edilen ve etkili yöntemlerden birisidir (5,18) (Şekil 4).

Romatoid artritli hastalarda tutulan eklemlerin belirlenmesinde ve diğer septik artritlerin tanı ve takibinde de İLs kullanılmaktadır (5).

#### **Monoklonal Antikor Sintigrafisi (MoAs)**

Köhler ve Milstein tarafından geliştirilen hibridoma teknolojisi ile herhangi bir doku veya organizmada bulunan antijenlere karşı kolayca monoklonal antikorların geliştirilebilmesi radyonüklidosintigrafi alanında da büyük ümitler doğurmuştur



**Şekil 4.** İn-111-lökositlerle alınmış 24. saat anterior ve lateral kalça görüntüleri. Sık intramüsküler injeksiyona bağlı kalçadaki anormal lökosit birikimi görülmektedir.

(22). Bu çerçevede bakteri veya mantarların yüzey antijenlerine veya iç komponentlerine karşı pek çok antikor geliştirilmiş, ancak bunların radyoaktif işaretlenmesiyle yapılan çalışmalar pek başarılı olmamıştır. Buna karşılık granülosit yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorların işaretlenmesi ile yapılan görüntülemeler daha başarılı olmuştur (23). Böylece granülositleri in vitro izolasyona gerek kalmaksızın kendi doğal ortamında in vivo işaretleme olanağı doğmuştur.

Bu konuda kullanılan en popüler ajanlar nonspesifik çapraz antijen (NCA)-95'e karşı geliştirilen antikorlardır (23). NCA-95, karsinoembriyojenik antijende (CEA) bulunan bir antijen belirleyici protein komponenti olup, anti-CEA monoklonal antikor geliştirilmesi için yapılan çalışmalar esnasında bulunmuştur. NCA-95 antijeni matürasyon seviyesinden bağımsız olarak bütün granülositlerde bulunur (23). İn vivo kullanılan anti NCA-95 antikorları murin monoklonal IgG1 izotoplarıdır. Bunlar NCA-95 bulunan lökositlere bağlanırlar. Böylece periferik kandaki granülositlerin % 96'sı, monosit ve lenfositlerin ise % 5'ten azı işaretlenmiş olur. Granülositlerin yanı sıra gastrointestinal mukozaya ve pankreatik kanallardaki endotel hücrelerine de bağlanırlar. Anti-NCA-95 antikorları hem I-123 ile (anti-CEA MoA 47:AK-47), hem de Tc-99m ile (BW 250/183) yüksek verimle işaretlenebilmektedir (23). Tc-99m ilavesiyle kolayca işaretlenecek şekilde geliştirilen liyofilize kitler büyük bir kullanım kolaylığı sunmaktadır.

Granülosit yüzeyindeki diğer antijenik epitoplara karşı da monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Bunlardan IgM sınıfındaki Tc-99m ile işaretli anti-stage spesifik embriyojenik antijen-I (SSEA) (MCA-480) ve B37.2.1 en iyi sonuçları vermiştir (24). Bunlardan anti-SSEA-1 sadece insan granülositlerine bağlanır.

Molekül ağırlıklarının fazla olması nedeniyle bütün antikorların infeksiyon bölgesine difüzyonları yavaş olmakta ve bu da görüntüleme zamanının gecikmesine neden olmaktadır. Bu nedenle bütün antikor yerine aynı immün özelliği taşıyan, ancak moleküler ağırlığı daha az olan Fab' parçacıklarını kullanmaya yönelik çalışmalar oldukça popülar olmuştur (21). Becker ve arkadaşları (25) ilk kez diğer bir homotipik adezyon moleküllü olan NCA-90'a karşı oluşturulan antikorların Fab' parçacıklarını Tc-99m ile yüksek verimde işaretlemiş (IMMU-MN3) ve insan çalışmalarında kullanmışlardır. Ancak NCA-90 sadece myeloid hücrelerine spesifik değildir ve normal kolon mukozasında ve kolon adenokarsinomlarında da bulunmaktadır. IMMU-MN3 Fab' fragmanları da Tc-99m ile kolayca bağlanabilecek liyofilize kitler şeklinde bulunmaktadır.

Radyonüklidlerle işaretli antikorlar kompleman aktivasyonu göstermezler; granülosit fonksiyonlarında önemli bir bozukluk oluşturmazlar. En önemli yan etkileri, potansiyel HAMA (human antimouse antibody) oluşumudur. Özellikle büyük IgG<sub>1</sub> molekülleri kuvvetli HAMA oluşum uyarıcılarıdır. HAMA oluşumu ikinci kez antikorun kullanımında potansiyel anafilaksi tehlikesi oluşturur. Ayrıca, muhtemelen antikorun hızla metabolize ederek görüntü kalitesinin bozulmasına neden olur. Ancak bunlara rağmen HAMA varlığında yapılan çalışmalardan iyi sonuçlar alınmıştır (24). HAMA oluşum oranı, verilen antikor miktarı ile orantılı olup, % 2-30 arasında bildirilmektedir (24). Fab' parçacıklarının Fc kısmı olmadığı için HAMA oluşturma özelliği daha zayıftır (22).

İnjekte edilen antikorun yaklaşık % 10-20'si dolaşımdaki granülositlere bağlanır ve yaklaşık % 20'si serbest immünoglobulin olarak dolaşır (22). Fab' parçacıkları kullanıldığında muhtemelen düşük afinite nedeniyle granülositlere bağlanma oranı % 4'e düşer (26). Dolaşımdaki serbest antikor oranı da daha azdır. Bu nedenle tüm antikora göre daha az radyasyon verir. Küçük olması nedeniyle Fab' parçacıkları hedefe daha kolay ve hızlı ulaşır (erken deteksiyon) ve vücuttan daha hızlı atılır (21).

Antigranülosit antikorların infeksiyon odağındaki birikimi kısmen işaretli granülositlerin kemotaksisine ve kısmen de kanda serbest dolaşan (granülositlere bağlı olmayan) IgG'nin artmış kapiler permeabilite ile infeksiyon alanına geçerek orada kalması sonucu olmaktadır (23).

**Yöntem:** I-123 ile işaretli antikor kullanılıyorsa 4 mCi, Tc-99m ile işaretli MoA kullanılıyorsa 15 mCi İV yoldan injekte edilir. İmaj kalitesi yüksek, hastaya verilen radyasyon dozu düşüktür (EDE=3.9 mSv/10 mCi). Planar görüntüleme genellikle yeterlidir. Endokardit şüphesi ve kafatası infeksiyonlarında ise SPECT gereklidir. İmajlar genellikle İLs'te olduğu gibi 1, 3, ve 24. saatlerde alınır.

En yoğun olarak kemik iliği, karaciğer, dalak ve böbreklerde tutulur. Kemik iliği ve dalaktaki spesifik bağlanma bir çeşit endojen background çıkarılması gibidir. Böylece yüksek hedef/hedef-dışı oran sağlayarak küçük lezyonların tespitine ve mükemmel imaj kalitesine olanak verir. Kemik iliğindeki yoğun tutulum bu bölgedeki lezyonları maskeleyebilir.

**Klinik Kullanım:** Anti-NCA-95 ile yapılan insan çalışmalarında ciddi bir yan etki görülmemiştir. Kemik, yumuşak doku, abdomen ve damar infeksiyonlarında gerek tüm antikor gerekse parçacıkları iyi kalitede imajlar ve yüksek tanısal doğruluk sağlamaktadır (3,21,23,24). Moleküler boyutun küçük olmasından dolayı Fab' parçacıkları infeksiyonda daha erken lokalize olabilir ve keza kronik infeksiyonlarda daha başarılı olabilir. Osteomyelitlerde İLs'te olduğu gibi başarısı periferden santral bölgeye doğru azalmaktadır (26). Çünkü santral bölgelerde kemik

iliği tutulması fazladır ve bu da çok belirgin olmayan infeksiyon odaklarını maskeleyebilmektedir. Duyarlılığı ve özgüllüğü İLs gibidir. Omurga osteomyelitlerinde de İLs'te olduğu gibi başarısı azalmaktadır (27). Abdominal infeksiyonlarda fizyolojik barsak tutulumunun olmaması nedeniyle yüksek hedef/background oranı sağlamakta ve çok başarılı (en az İLs kadar) sonuçlar vermektedir (23). Vasküler greft ve kalp kapak protez infeksiyonlarında hızlı endojen background çıkarılması ve düşük vasküler aktivite nedeniyle MoAs özellikle tercih edilen metod olup, % 94 duyarlılık, % 85 özgüllük bildirilmektedir (23). Ekokardi-yografi ile birlikte uygulanan tomografik (SPECT) MoAs ile subakut infektif endokardit araştırmasında ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (23).

### Human İmmünoglobulin G Sintigrafisi (HIGs)

Çoğu Gram-negatif bakterinin içinde bulunan ve bir endotoksin komponenti olan lipid A'ya karşı monoklonal antikor geliştirme deneyleri esnasında kullanılan nonspesifik kontrol poliklonal antikorun (immünoglobulin G) da infeksiyon yerinde spesifik monoklonal antikor kadar biriktiği ve ona göre daha hızlı temizlendiği gözlenmiştir (28). Bu gözlem, radyonüklidlerle işaretli IgG ile inflamasyon sintigrafisi fikrini doğurmuştur. Nitekim, hayvan çalışmalarında In-111-IgG'nin, Tc-albumin ve Ga-67'e göre daha iyi lezyon ayırımı sağladığı ve steroid, indometasin veya siklofosfamid tedavisinden etkilenmediği tespit edilmiştir (29).

IgG, DTPA aracılığıyla In-111 ile ve bir hidrazino nikotinamid türevi vasıtasıyla (HYNIC metodu) Tc-99m ile kolayca işaretlenebilmektedir (29).

IgG'nin inflamasyon yerindeki tutulum mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, inflamasyon yerine protein sızıntısı sonucu IgG'nin de geçtiği ve orada IgG'den ayrılan In-111'in diğer inflamatuvar proteinlere bağlandığı düşünülmektedir. Tc-99m-IgG'nin ise bir önceki gibi inflamasyon alanında sabit kalmayıp, sadece IgG'nin polimerizasyonundan dolayı inflamasyon alanından dışarı yavaşça çıkabildiği (gecikmiş washout) ileri sürülmektedir (24).

**Yöntem:** Yetişkinler için In-111-IgG'nin dozu 1.5-2 mCi, Tc-99m-IgG'ninki ise 10-15 mCi'dir. Genellikle 24 saate kadar yapılan sintigrafik takip, değerlendirme için yeterlidir. Ancak bazen (özellikle vasküler infeksiyonlarda ve kronik osteomyelitlerde) 72 saate kadar uzun süreli takipler gerekebilir ki, bu ancak In-111-IgG ile mümkün olur. Planar imajlama çoğunlukla yeterlidir.

In-111-IgG normalde başlıca kalp, büyük damarlar, karaciğer ve dalakta tutulur. Böbrekler, kemik iliği, nazal ve genital mukozada daha az tutulur. Barsaklarda tutulmaz. Sintigrafilerde bu bölgelerin dışında herhangi bir fokal birikim olması ve özellikle de bunun geç imajlarda daha belirginleşmesi, anormal bir bulgu olarak değerlendirilir. In-111-IgG'nin biyolojik yarı-ömrü 72 saattir. Tc99m-IgG'nin biyodağılımı In-111-IgG'ye benzer. Ancak üriner sistem ve barsak aktivitesi daha belirgindir. Daha iyi imaj kalitesi ve yüksek foton verimi nedeniyle inflamasyonun daha hızlı tespiti gibi avantajları vardır; ancak henüz In-111-IgG kadar denenmemiştir.

HIGs güvenle kullanılabilir. Sintigrafisi için kullanılan IgG miktarı yaklaşık 0.025 mg/kg'dır. Aynı kişiye peş peşe injeksiyonlarda bile herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (29). Ancak IgA eksikliği olan hastalarda IgG injeksiyonunun yan etkileri olabileceğinden bu tür hastalarda kullanmaktan kaçınılmalıdır. Her bir sintigrafik çalışma için In-111-IgG'nin hastaya vereceği radyasyon dozu tüm vücut için 0.7 rad, böbrekler için 1.09 rad (EDE=15 mSv/2mCi) olup, bu dozlar baryumlu fluoroskopik

çalışmadan alınanın yaklaşık yarısı kadardır (27). Tc-99m-IgG'deki radyasyon dozu belirgin olarak azdır (efektif doz eşdeğeri 3 mSv) (24).

**Klinik Kullanım:** Kolay hazırlanma, kan ile çalışma riski olmayışı, daha iyi sayım istatistiği ve imaj kalitesi, HIGs'in İLs'e göre avantajlarıdır. Ayrıca, nötropenik infeksiyonlarda da başarıyla kullanılabilir (24). Ancak, yine de 12-24 saatlik imajlar gerekmesi apandisit gibi akut durumlarda klinik açıdan oldukça büyük bir eksiklik oluşturur.

In-111-IgG ile yapılan insan çalışmalarında intraabdominal, vasküler greft, kemik-elem ve akciğer infeksiyonları (özellikle AIDS'li hastalarda), İBH ve romatoid artrit gibi inflamasyonların tespit edilmesinde yüksek oranda duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir (3,24,29). Karşılaştırmalı çalışmalarda In-111-İLs'e eşdeğer sonuçlar elde edilmektedir. Hatta subakut ve kronik iskelet lezyonlarında İLs'ten üstün olduğuna dair bulgular vardır (30). Kısıtlı deneyimlere rağmen vertebral osteomyelitlerde başarılı sonuçlar vermesi diğer radyonüklid yöntemlere göre en önemli üstünlüğüdür (31). Karaciğer içi ve etrafındaki infeksiyonlar, taze ameliyat yaraları, aorto-duodenal fistüller ve granülomatöz akciğer hastalıklarında etkinliği azalmaktadır. İnflamasyon dışında hematoma, sinovit ve yeni kırıklar gibi steril inflamasyonlarda ve jinekolojik kanserler, melanom, lenfoma ve prostat kanserleri gibi bazı tümörlerde de tutulur. Ancak, tümörlerdeki bu tutulumun tümörün oluşturduğu inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (29).

Tc-99m-HIGs ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir (24). Ancak, altı saatlik kısa yarı ömür, inflamasyonda yavaş birikim ve kısmen hızlı temizlenme nedeniyle kronik infeksiyonlardaki başarısının düşük olabileceği düşünülmektedir. Yine Tc-99m-HIGs HIV-pozitif hastalarda fırsatçı akciğer infeksiyonlarının aranmasında GAs'e göre düşük duyarlılık göstermiştir (32). Ayrıca, barsaklardaki fizyolojik atılımı nedeniyle İBH'de etkinliği düşük olarak bildirilmektedir (24). Buna karşın osteomyelitlerde Tc-99m-BW 250/183 ile kıyaslamalı çalışmada periferik lezyonlarda eşdeğer sonuçlar alınırken, santral lezyonlarda Tc-99m-HIGs, infeksiyonu daha etkin olarak belirlediği (33).

#### Tc-99m-Nanokoloid Sintigrafisi (NKs)

İnfeksiyon lokalizasyonunda kullanılan ideal bir radyofarmasötik kan havuzundan hızlı temizlenirken aynı zamanda buna paralel olarak da hedef organda yeterince birikmelidir. Ga-67 sitrat ve In-111 ile işaretli lökositlerin kandan temizlenme zamanları uzundur ve bu nedenle bu ajanlarla infeksiyon/inflamasyon görüntülenmesi zaman alıcıdır. Yine Ga-67 sintigrafisinde olduğu gibi lezyonun maskelenmemesi için kan havuzundan temizlenme süresince radyofarmasötüğün yumuşak doku tutulumu az olmalı, yani intravasküler alanda kalmalıdır. Bu şarta uyması için radyofarmasötüğün normal vasküler endotelden geçmeyecek kadar büyük, ancak inflamasyon alanından perikapilere daha kolay geçmesi de mümkün olabildiğince küçük olmalıdır. Vasküler endotelin fizyolojik yapısı göz önüne alındığında 5 µm'den küçük partiküller intravasküler alanda kalır ve ancak retikuloendotelial sistem (RES) gibi vasküler endotelin izin verdiği yerde dolaşımı terk eder. Böylece RES koloidleri dolaşımından temizleyerek total vücut background'ını azaltmaktadır. Hücrelerarası aralık boyutu göz önüne alındığında ve histolojik araştırmalarda da görüldüğü gibi 50 nm'den küçük partiküller (nanokoloidler) özellikle bu amaca uygundur (34).

**Klinik Kullanım:** Nanokoloidlerin kan havuzundan kısa zamanda temizlenmeleri ve küçük moleküler yapılarından dolayı inflamasyon alanına hızlı difüzyonu görüntüleme zamanını 1

saate kadar kısaltmıştır. Ayrıca Tc-99m ile kolayca işaretlenebilmeleri de diğer büyük bir avantajdır.

Kısıtlı klinik tecrübeler Tc-99m nanokoloid sintigrafisinin özellikle akut kemik ve eklem infeksiyonlarının tespit edilmesinde etkin olduğunu göstermektedir (3,34). En büyük avantajı infeksiyon yerinde hızlı birikim (30-60 dakika) ve buna bağlı olarak da hızlı tanı olanağıdır. Ayrıca romatoid artritli hastalarda tutulan eklemlerin gösterilmesinde oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Yumuşak doku infeksiyonları ve özellikle gastrointestinal kanal infeksiyonlarında ise pek başarılı olmadığı ortaya konmuştur (3).

#### Yorum ve Sonuç

Klinisyen infeksiyon araştırmasında isteyeceği görüntüleme metodunu seçerken çoktan seçmeli bir problem ile karşı karşıya kalmaktadır. Şüphesiz bu seçim esnasında göz önüne alınacak esas faktör hastalığın tipidir. Ancak, hastanenin olanakları ve hatta hastanın ekonomik durumu bile yöntem seçiminde hekimin karşılaştacağı diğer etkenler olabilmektedir. Örneğin, MR veya İLs uygulama olanağı olmayan bir merkezde alternatif yöntemlerin seçilmesi gerekebilir veya sosyal güvencesi olmayan bir hastada değişik ve daha ekonomik bir yol izlemek zorunda kalınabilir.

Lokalizasyon belirtisi gösteren olgularda US, BT veya MR gibi morfolojik yöntemlerin, sistemik infeksiyon bulgularına rağmen lokalizasyon vermeyen olgularda da radyonüklid yöntemlerin öncelikle düşünülmesi genel bir kuraldır. Morfolojik yöntemler batın, toraks ve kafa içi infeksiyonların tespit edilmesinde oldukça başarılı sonuçlar verirken, cerrahi yara, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi infeksiyonları ve immün yetmezlikli hastalardaki fırsatçı infeksiyonların tanısında tatminkar olmaktan uzaktırlar (1,2). Ayrıca, önceden geçirilmiş travma, ameliyat veya bir hastalık nedeniyle normal anatomik yapının bozulduğu durumlarda da morfolojik yöntemlerin başarısı belirgin olarak azalmaktadır. Morfolojik yöntemlerin başarısız kaldığı durumlarda radyonüklid yöntemler devreye girmektedir.

Yukarıda özetlendiği gibi infeksiyon görüntüleme radyonüklid yöntem seçimi konusunda da karşımıza birden çok seçenek çıkmaktadır. Kullanılan radyofarmasötikler fiziksel özellik, vücuttaki dağılım, radyasyon dozu ve değişik klinik durumlardaki etkinlik açısından farklılıklar göstermektedirler. Bütün bunlara göre genel olarak hangi radyofarmasötüğün hangi infeksiyonda tercih edildiği Tablo1'de özetlenmiştir. Ancak, yine de olgunun durumuna göre bir nükleer tıp uzmanının görüşü alınarak radyofarmasötik seçiminin yapılması en isabetli yoldur. Ayrıca, bu konuda dikkate alınması gereken bir nokta da Ga-67 ve In-111 gibi siklotron ürünü radyonüklidlerin ülkemiz koşullarında en erken bir hafta sürede getirilebilmesidir.

Radyonüklid infeksiyon görüntüleme alanında bütün dezavantajlarına rağmen In-111-İLs halen standard metodudur. Diğer yöntemler bu yöntemin dezavantajlarını yok etmeye yönelik olarak geliştirilmiştir. Örneğin, Tc-99m'in fiziksel özelliklerinden yararlanmak için Tc-99m-HMPAO-İLs geliştirilmiştir. MoAs'inde sadece tek İV injeksiyonla kısmen de olsa lökositlerin in vitro ortam yerine in vivo ortamda işaretlenebilmesi önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Aynı şekilde Tc-99m-MoAs, Tc-99m-HIGs ve Tc-99m-NKs de Tc-99m'in ideal fiziksel özelliklerinin yanı sıra, her an el altında bulundurulabilen liyofilize kitler ile istenildiği anda uygulanabilmesi büyük bir uygulama kolaylığı getirmektedir. Tc-99m-NKs ile diğer yöntemlerin aksine 30-60 dakika içinde sonuç alınabilmesi ve çok ucuz olması bu yöntemin en büyük avantajlarıdır. Ancak, bütün avantajlarına ve alınan ümit verici sonuçlara rağmen MoAs, HIGs ve NKs gibi yeni radyonüklid yöntemler hakkında kesin yargıya varmak henüz

olması değildir. Bunu yapabilmek için çok daha geniş hasta gruplarını kapsayan ve yöntemleri birbiriyle kıyaslayan çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Genel olarak bakıldığında infeksiyon görüntülemesinde kullanılan radyonüklid yöntemlerin iki büyük dezavantajı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi ve en önemlisi aseptik bir inflamasyon ile infeksiyon ayırımının yapılamamasıdır. Bu konuda Tc-99m-siprofloksasin ile yapılan insan çalışmalarının sonuçları ümit vermiştir (35). İkinci büyük dezavantaj ise görüntüleme zamanının uzun olmasıdır. Dolayısıyla akut apandisit gibi acil durumlarda radyonüklid yöntemler kullanılamamaktadır. NKs için bu problem geçerli olmasa da bu yöntem yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonlarda başarılı değildir. Ancak, çok düşük molekül ağırlıkları nedeniyle infeksiyon odağında hızla birikebilen Tc-99m ile işaretlenebilen kemotaktik oligopeptidler ve lipozomlarla yapılan hayvan deneyleri bu problemin çözümünde oldukça ümit vericidir (36,37).

Sonuç olarak belli dezavantajlarına rağmen radyonüklid yöntemler infeksiyon lokalizasyonunda başarı ile kullanılmaktadır. Geliştirilmekte olan ve klasik radyofarmasötiklere göre daha iyi farmakobiyokinetik özelliklere sahip olan Tc-99m ile işaretli yeni ajanlar, gelecekte nükleer tıp yöntemlerinin bu konuda daha büyük roller üstleneceğine işaret etmektedir.

#### Kaynaklar

- Simon GL, Geelhoed GW. Diagnosis of intraabdominal abscesses: a review. *Am Surg* 1985; 51:431-6
- Gerzon SG, Oates ME. Imaging techniques for infection in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 147-65
- Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1195-211
- Palestro CJ. The current role of gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24 (2): 128-41
- Weaver GR, Sandler MP. Inflammatory imaging. In: Sandler MP, ed. *Correlative Imaging*. Baltimore:Williams & Wilkins, 1989:603-31
- Tsan MF. Mechanism of gallium-67 accumulation in inflammatory lesions. *J Nucl Med* 1985; 26:88-92
- Hoffer PB, Neumann RD. Gallium and infection. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Second ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1988:1111-24
- Neumann RD, Hoffer PB. Ga-67 scintigraphy for detection of inflammation and tumors. In: Freeman LM, ed. *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. Vol 2. 3rd ed. Orlando, Florida: Grune & Stratton, 1984:1319-64
- Sfakianakis GN, Al-Sheikh W, Heal A, et al. Comparisons of scintigraphy with In-111 leukocytes and Ga-67 in the diagnosis of occult sepsis. *J Nucl Med* 1982; 23:618-26
- Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 1985; 157:157-66
- Sönmezoğlu K, Sönmezoğlu M. AIDS ve nükleer tıp. *Klimik Derg* 1994; 7: 53-6
- Kahraman N. Sarkoidozda Ga-67 sintigrafisi ve serum anjiyotensin converting enzim değerleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 1991
- Mountford PJ, Coakley AJ. Radiolabelled agents for the localization of infection. In: Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Vol 1. London: Churchill Livingstone, 1994:129-40
- Datz FL. In-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994;24:92-109
- Peters AM, Danpure HJ, Osman S, et al. Clinical experience with Tc-99m-hexamethylpropyleneamineoxime for labeling leukocytes and imaging inflammation. *Lancet* 1986;2:946-9
- Peters AM. The utility of Tc-99m-HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24:110-27
- Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: Indium-111-leukocyte and Technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1861-5
- Gagliardi PD, Hoffer PB, Rosenfield AT. Correlative imaging in abdominal infection: an algorithmic approach using nuclear medicine, ultrasound, and computed tomography. *Semin Nucl Med* 1988;28:320-34
- Currie DC, Peters AM, Garbett ND, George P, Strickland B, Lavender JP, Cole PJ. In-111-labelled granulocyte scanning to detect inflammation in the lungs of patients with chronic sputum expectoration. *Thorax* 1990; 45:541-4
- Jonker N, Peters AM, Carpani de Kaski M, Hodgson HJ, Lavender JP. A retrospective study of granulocytic kinetics in patients with systemic vasculitis. *J Nucl Med* 1992; 33:491-7
- Becker W, Goldenberg DM, Wolf F. The use monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 142-53
- Kanmaz B, Önsel Ç, Uslu İ. Monoklonal antikorlar. *Bilim Dialog Derg* 1995; 10:8-15
- Corstens FHM, Oyen WJG, Becker WS. Radioimmunoconjugates in the detection of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 1993; 23:148-64
- Thakur ML, Richard MD, White FW III. Monoclonal antibodies as agents for selective radiolabeling of human neutrophils. *J Nucl Med* 1988; 29:1817-25
- Becker W, Lauer U, Marichenhagen J, et al. Comparison of Tc-99m-antigranulocyte (NCA-95) Fab' fragments and scintigraphy with In-111-oxin/Tc-99m-HMPAO-labelled leukocytes in infectious diseases. *J Nucl Med* 1992;33:903
- Reuland P, Winker K-H, Heuchert TH, et al. Detection of infection in postoperative orthopedic patients with Tc-99m-labeled monoclonal antibodies against granulocytes. *J Nucl Med* 1991; 32:2209-14
- Hotze A, Briele B, Overbeck B, et al. Tc-99m-labelled anti-granulocyte antibodies in suspected bone infections. *J Nucl Med* 1992; 33:526-31
- Rubin RH and Fischman AJ. The use of radiolabeled nonspecific immunoglobulin in the detection of focal inflammation. *Semin Nucl Med* 1994; 24:169-79
- Abrams MJ, Juweid M, Ien Kate CI, et al. Tc-99m human polyclonal IgG radiolabeled via hydrazino nicotinamide derivative for imaging focal sites of infection in rats. *J Nucl Med* 1990; 31:2022-8
- Oyen WJG, Claessens RAMJ, van der Meer JWM, Corstens FHM. Detection of subacute infectious foci with indium-111-labeled autologous leukocytes and indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: a prospective comparative study. *J Nucl Med* 1991;32:1854-60
- Oyen WJG, van Horn JR, Claessens RAMJ, et al. Diagnosis of bone, joint and joint prosthesis infections with indium-111 labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* 1992;182:195-9
- Buscombe JR, Miller RF, Lui D, et al. Combined Ga-67 citrate and Tc-99m-human immunoglobulin imaging in human immunodeficiency virus-positive patients with fever of undetermined origin. *Nucl Med Commun* 1991;12:583-92
- Sciuk J, Brandau W, Vollet B, et al. Comparison of technetium-99m polyclonal human immunoglobulin and technetium-99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1991;18:401-7
- De Schrijver M. Scintigraphy of inflammatory lesions with nanometer-sized inert colloids. Solco Basle Ltd, 1986
- Vinjamuri S, Hall A, Solanki K, Bomanji J, Siraj Q, O'Shaughnessy E, Das S, Britton KE. Comparison of Tc-99m-infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996; 27:233-5
- Fischman AJ, Babich JW, Rubin RH. Infection imaging with technetium-99m-labeled chemotactic peptide analogs. *Semin Nucl Med* 1994; 24:154-68
- Boerman O, Storm G, Oyen W, van Bloois L, van der Meer J, Claessens R, Crommelin D, Corstens F. Sterically stabilized liposomes labelled with indium-111 to image focal infection. *J Nucl Med* 1995; 36:1639-44