

T.C.
Marmara Üniversitesi
Hastanesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**AIDS HASTALARINDA
SEBEBİ BİLİNMEYEN ATEŞ ODAĞININ BELİRLENMESİNDE
F-18 FDG KOİNSİDANS GÖRÜNTÜLEME İLE
GALYUM-67 SİTRAT TÜM VÜCUT TARAMANIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

102703

Dr. Fuat DEDE

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

102703

İSTANBUL-2001

Nükleer Tıp eğitimim süresince, yanında çalışma olanağı bulduğum, bu süre içerisinde eğitimimde çok değerli katkılarını gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil Turgut TUROĞLU'na ve eğitimim süresince bana her zaman yardımcı olan, bilgi, enerji ve hoşgörülerini ile çalışma şevki veren Sayın Doç. Dr. Tanju Yusuf ERDİL ve Yard. Doç. Dr. Sabahat İNANIR'a, tezimin yürütülmesinde her türlü desteği esirgemeyen Saint Vincents Hastanesi Nükleer Tıp Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hussein M. ABDEL-DAYEM ve Doç. Dr. Serif HEIBA'ya, her anımda bana destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma, aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	2
GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	10
MATERYAL METOD.....	35
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	44

AIDS HASTALARINDA
SEBEBİ BİLİNMEYEN ATEŞ ODAĞININ BELİRLENMESİNDE
F-18 FDG KOINSIDANS GÖRÜNTÜLEME İLE
GALYUM-67 SİTRAT TÜM VÜCUT TARAMASININ
KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET:

Giriş: AIDS hastalarında; bir çok karmaşık ve farklı hastalığın ateş etyolojisinde yer alması ve tek, hassas ve etkin bir laboratuvar yöntemin olmayışı nedeni ile ateş odağının araştırılmasında bir çok problemle karşılaşmaktadır. AIDS hastalarında ateş etyolojisinde başlıca; *mycobacterium avium complex* (MAC), *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP), tüberküloz, Cytomegalovirus, lenfoma, Kaposi sarkomu, Castleman hastalığı ve diğer viral ve fungal enfeksiyonlar rol almaktadır. Bu hastalıkların tayini için yapılacak doku tanısından önce lokalizasyon amacı ile hassas, özgün ve hesaplı tüm vücut tarama görüntülemesi yararlı olacaktır.

Amaç: Bu retrospektif çalışmada F-18 FDG Çift Dedektörlü Koinsidans Görüntüleme (DHCI, Dual Head Coincidence Imaging) ile Ga-67 sitrat tüm vücut taramanın; AIDS hastalarında ateş odağını göstermedeki rolleri araştırıldı.

Metot: Bu çalışmaya St. Vincent Hastanesi Nükleer Tıp Bölümüne ateş odağının araştırılması için gönderilen ve ardışık F-18 FDG DHCI ve Ga-67 taraması yapılmış 51 AIDS hastası (5 kadın, 46 erkek; yaş 29-54 ortalama 41.2±6.9) dahil edildi. Her iki görüntüleme arasında geçen süre 2-10 (ortalama 2.45±1.91) gündü. Tüm görüntüler tecrübeli iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından diğer görüntüleme yöntemleri ile korele edilerek değerlendirildi.

Bulgular: F-18 FDG DHCI ve Ga-67 tüm vücut tarama görüntüleme yöntemleri ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarındaki sensitiviteyi sırasıyla %72,2, %80,6 ve %94,4 bulundu. F-18 FDG DHCI Kaposi sarkomu ve Castleman hastalığında daha hassasken, Ga-67 tüm vücut tarama yöntemi sistit, CMV ve kolitte daha hassastı. MAC enfeksiyonu, non-spesifik pnömoni ve PCP'de ise her ikisinin de benzer hassasiyete sahip olduğu hesaplandı.

Sonuç: AIDS hastalarında ateş odağının saptanmasındaki güçlükler nedeni ile her iki görüntüleme de tek başına kullanılıp, diğerini dışlayabilecek güce sahip değildir. Ancak her iki yöntemin kombinasyonu, klinisyeni sorunun doğru çözümüne yönlendirebilecek yüksek hassasiyeti sahiptir.



GİRİŞ:

AIDS Türkiye’de resmi verilere göre çok küçük bir popülasyona sahip olsa da (tablo 1.) Amerika Birleşik Devletlerinde özellikle 25-44 yaş gurubunda olmak üzere tüm ölüm nedenleri arasında sekizinci sıradadır.

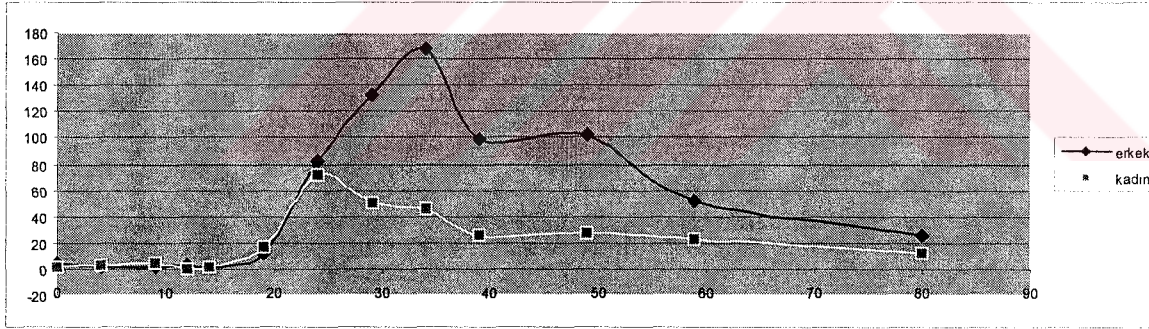
HIV için üç farklı tip bulaşma yolu (direkt cinsel temas, kontamine kan ve kan ürünlerine maruz kalmak ve perinatal bulaşma) tanımlanmıştır. AIDS için başlıca yüksek risk grupları tablo 2.’de sıralanmıştır.

Tablo 1.

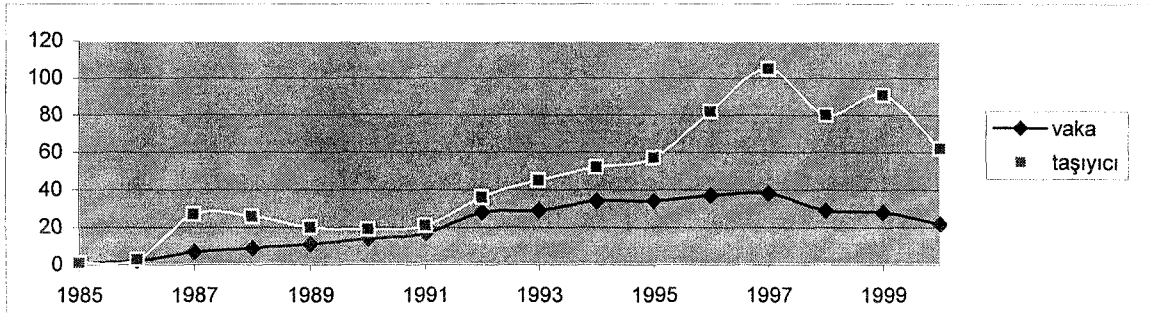
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TEMEL SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

30 Haziran 2000 verileri

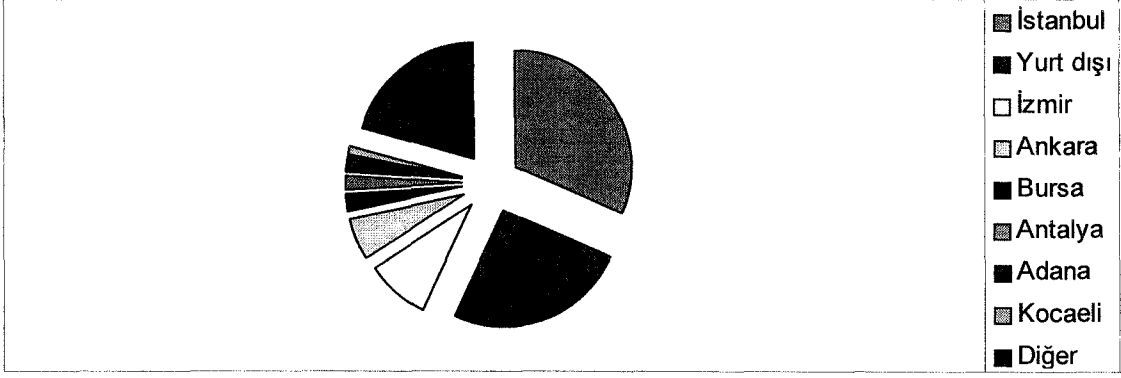
AIDS vaka ve taşıyıcılarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı



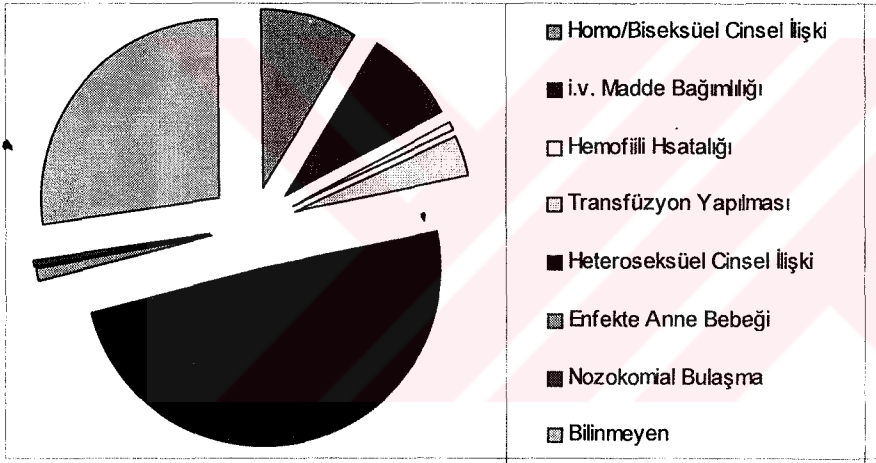
Türkiye’de AIDS vakaları ve taşıyıcılarının yıllara göre dağılımı



AIDS vaka ve taşıyıcılarının sürekli yaşadığı yere göre dağılımı



HIV enfeksiyonu risk gruplarına göre dağılımı



Tablo 2. AIDS'in Bulaşma Yolları ve Majör Risk Grupları (1);

Cinsel Bulaşma

Homoseksüel/biseksüel ilişki (Gelişmiş ülkelerde majör yol)
Heteroseksüel ilişki (gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde majör yol)

Kontamine Kan ve Kan Ürünlerine Maruz Kalmak

İntravenöz ilaç kullanıcıları (gelişmiş ülkelerde 2. en sık yol)
Kan ve organ alıcıları
Hemofili hastaları
Sağlık personeli

Perinatal Geçiş (HIV pozitif çocukların %80'inde anne ilaç bağımlısı)

Diğer Risk Altındaki gruplar

Hayat
Mahkumlar

Kanıtlanmamış Bulaşma Yolları

Günlük (non-seksüel) ilişki
İnsan ve böcek ısırması
Yiyecek ve su
Sivrisinek

Risk Faktörleri

Anal ilişki
Genital ülser
Non-ülseratif cinsel yolla bulaşan hastalıklar
Sünnetli olmamak

AIDS'li hastalarda fırsatçı (oportünist) enfeksiyonlardan, malignite ve diğer HIV ile ilişkili hastalıklara kadar pek çok hastalıkla karşılaşabilir. Neredeyse tüm organ sistemleri etkilenir. Hasta yönetimi ve tedavisi ise doğru tanı, hastalığın ciddiyeti ve agresif tedavi ile ilişkilidir. HIV'nin sık karşılaşılan sistemik semptomlardan biri olan ateş öncelikle enfeksiyöz nedeni olabileceği gibi Kaposi sarkomu, Castleman hastalığı, Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfomada da sıklıkla görülür (tablo 3). Ateş etyolojisinin tanısı için; tam kan sayımı, elektrolitler, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, serolojik testler, idrar analiz ve kültürü ile kan kültürü, akciğer radyografisi, gaita kültürü ile gaitanın direkt incelemesi balgam kültürü, CT ve

gerekirse lomber ponksiyon yapılmalıdır. Bu hastalarda ateş etyolojisinin tanısı için doku tayininden önce (biyopsi vb.) etiolojik odağın; hassas, özgül ve maliyet hesaplı (“cost effective”) tüm vücut taraması saptanması hasta ve klinisyeni için büyük kolaylık sağlayacaktır.

Ga-67 tüm vücut taraması AIDS hastalarında enfeksiyon ve malignite için standart bir tanı yöntemi olsa da tüm hastalarda etiolojii gösterememektedir. Fizyolojik olarak bağırsaklardan sekrete edildiğinden batin içi patolojilerini bu görüntüleme yöntemi ile dedekte etmek güçtür. Ayrıca beyin için de iyi bir görüntüleme ajanı değildir. Bu nedenle farklı tutulum mekanizmasına sahip bir tüm vücut görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak 24 saatten 72 saate kadar uzayan, uzun bir görüntüleme süresine ihtiyaç duyması da Ga-67'nin dezavantajlarındanıdır.

Tablo 3. AIDS'te sık rastlanılan bazı enfeksiyon ve diğer hastalıkların tutulum bölgeleri (2-8)

	Sistemik	Akciğer	Gastrointestinal	Nörolojik
Bakteriler				
Mycobacterium avium complex	+	+		
Mycobacterium tuberculosis	+	+		
Mycobacterium kansasii		+		
Staphylococcus aureus	+	+		
Streptococcus pneumonia	+	+		
Nocardia asteroides	+	+		
Treponema pallidum	+			+
Salmonella türleri				
Virüsler				
HIV	+			
Hepatit virüsleri	+			
EBV	+			
HSV	+	+	+	+
CMV	+	+	+	+
Mantarlar				
Aspergillus türleri	+			
Histoplasma capsulatum	+	+		
Candida türleri	+	+	+	
Cryptococcus neoformans	+	+		+
Parazitler				
Toxoplasma gondii	+	+		+
Pneumocystis carinii	+	+		
Maligniteler				
Kaposi sarkomu	+	+	+	
Lenfoma	+	+	+	+
Hodgkin hastalığı	+			

F-18 FDG PET daha az radyasyon dozu vererek Ga-67'ye göre çok daha iyi rezolüsyonlu görüntüler sunar. Üstelik Ga-67 gibi F-18 FDG de non-spesifik bir görüntüleme ajanı olduğundan gerek enfeksiyöz gerekse malign lezyonları gösterebilir (9).

Bu güne kadar F-18 FDG ile ilgili bildirilen çalışmaların çoğu ring dedektörlü Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) sistemler kullanılarak yapılmıştır. Ancak 511 KeV enerjiye sahip F-18 FDG'nin gama fotonları çift dedektörlü gama kamera koinsidans görüntüleme de (Dual Head Coincidence Imaging, DHCI) saptanmaktadır. Eski "dedicated" PET sistemlerine göre daha ucuz olan DHCI sistemleri ile rutin tek fotonlu bilgisayarlı emisyon tomografisi (SPECT) ve planar görüntüleme yapılabilirken bu melez (hibrit) sistemlerle; üç boyutlu görüntüleme, kalın kristal kullanımı, geniş görüş alanlı gama kameralar, çekim süresini uzatma ve foton azalımı (atenüasyon) düzeltilmesi teknikleri kullanılarak, "dedicated" PET sistemlerine yakın duyarlılık ve özgüllükte PET görüntülemesi de yapılabilir.

Bu retrospektif çalışmada; sebebi bilinmeyen ateşi olan AIDS'li hastalarda, yeni bir görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG DHCI ile Ga-67 sitrat tüm vücut tarama yöntemleri karşılaştırılarak, her iki tüm vücut tarama yönteminin ateş odağını saptamadaki başarıları kıyaslandı.

Çalışma ile ilgili bilgilere geçmeden önce, ülkemizdeki güncel hekimlik pratiğinde çok da sık rastlamadığımız bir problem olan "AIDS hastalarında ateş odağı saptanması" ve bu endikasyonla istenen Ga-67 tüm vücut tarama ve hem görüntüleme tekniğinin (F-18 FDG DHCI sistemi henüz Türkiye'de bulunmuyor) hem de kullanılan ajanın (F-18 FDG Türkiye'de 2000 yılı sonunda kullanıma ancak 1-2 merkezde girdi) yeni olduğu F-18 FDG DHCI hakkında özet bilgi verilmesi faydalı olacaktır. Bu nedenle Ga-67 tüm vücut tarama ve F-18 FDG DHCI hakkında özet bilgiler sunulmuştur.

Ga-67 SİTRAT TÜM VÜCUT TARAMA:

1969'ta Edward ve Heyes Galyum-67-sitrat'ın (Ga-67) malign tümörlerde konsantre olmasıyla ilgili ilk klinik çalışmayı yaptılar (10). Ancak kısa bir süre sonra Ga-67'nin enflamatuvar hastalıklarda da tutulduğu anlaşıldı. Ga-67 radyolojik (US, CT ve MRI) yöntemlerdeki gelişme sonucu geri planda kalmıştı ki 80'li yılların sonunda AIDS ile birlikte tekrar eski popülaritesini geri kazandı. Yeni görüntüleme teknikleri (US, CT ve MRI) halen daha Ga-67 sintigrafisinin uygulandığı tüm klinik problemleri çözmemekte yetersizdir.

Sonuç olarak 25 yıl sonra bile Ga-67 klinik kullanımdaki kritik yerini korumaktadır.

Ga-67'nin günümüzdeki klinik kullanım alanları

Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve takibi

AIDS hastalarında fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin araştırılması

Anatomik görüntüleme yöntemleri ile birlikte lenfoma hastalarında *

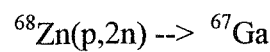
Sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıkların değerlendirilmesinde

Sebebi bilinmeyen ateş (FUO) odağının araştırılmasında **

* Ga-67 canlılığı gösterdiğinden; rezidüel kitle tahmini ve rekürens erken tanısında kullanılır.

** Bu zel durumda Ga-67'nin sınırlı spesifitesi; hem enfeksiyon/enflamasyon hem de malignitelerde tutulabilmesi nedeniyle avantaj haline gelir.

Ga-67; deutron, proton yada diğer parçacıklar ile kararlı inko (⁶⁸Zn) elementinin siklotronda bombardımanı sonucu oluşur(11).



78 saatlik fiziksel yarı ömre sahip Ga-67, elektron yakalayarak (“*electron capture*”) bozunur. 93, 184, 296 ve 396 keV olmak üzere dört farklı enerjide foton yayımlar. Nükleer tıp laboratuvarlarında ise genellikle sitrik asit ile tepkimeye girmiş **Ga-67 sitrat** formu kullanılır.

Ga-67 Sitratın tutulum (“*uptake*”) mekanizmaları:

Ga-67'nin gerek enflamasyon/enfeksiyon gerekse malignitelerde kesin tutulum mekanizması tam olarak netleşmemiştir

Eser miktarda verilen Ga-67 vücutta demir iyonu analogu gibi davranırsa da Ga-67'un bir çok demir bağlayan moleküle afinitesi, demir iyonundan daha düşüktür ve *invivo* indirgenemediğinden “hem” gibi diğer biyolojik önemi olan proteinlere bağlanamaz (12). Ga-67 intravenöz (i.v.) uygulandıktan sonra transferrin gibi plazma proteinlerine bağlanır. Buradan da dokularda bulunan laktoferrin ve polimorfonükleer lökositlere geçer. Laktoferrine bağlanma Ga-67'nin enflamatuvar hastalık ve apsedeki lokalizasyonu açıklamaktadır. (12). Nötropenik hastalarda da tutulumun gözlenmesi intrasellüler lökosit transportu dışında bir mekanizma varlığını da düşündürmektedir (13).

Diğer bir tutulum mekanizması ise enfektif organizmanın direkt Ga-67 tutması (14) yada ürettiği siderofor ile Ga-67'un bir kompleks oluşturarak, Ga-67'nin patojen içinde birikimidir (13).

Tümör tipine göre Ga-67 tutulum mekanizması değişiklik gösterirse de transferrin lokalizasyonda en önemli rolü oynar (14). Transferrin, Ga-67'yi enjeksiyon alanından lokalizasyon bölgesine taşıyarak intrasellüler alandaki lizozom/lizozom benzeri

granüllerde tutulmasını sağlar (15). Ga-67 tutulumunu etkileyen diğer faktörler ise tümör hücrelerinin kanlanması, artmış permeabilitesi, hücre proliferasyon hızı ile artmış glikolitik aktiviteye bağlı pH'daki düşüştür (11). Düşük pH'da Ga-67 sitrat disosiasyona uğrayarak Ga-67 iyonu oluşur bu iyonlar da tümördeki intrasellüler proteinlere bağlanır. Tutulumdaki diğer bir teori ise Ga-67'un hücre membranındaki spesifik transferrin reseptörlerine bağlanmasıdır.(16,17)

Ga-67'nin biyodağılımı:

Normal Ga-67 tarama görüntüleri enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki zamana göre belirgin farklılıklar gösterir. Bu nedenle her nükleer tıp bölümü kendi standart yöntemini belirlemeli ve buna sadık kalmalıdır. Görüntüleri doğru yorumlamada hastanın yaşı ve cinsiyeti de önemli rol oynar.

Ga-67'nin fizyolojik tutulum alanları

Böbrek ve mesane (ilk 24 saat)*

Bağırsaklar (ilk hafta)

Karaciğer **

Kemik iliğı

Dalak

Lakrimal ve tükürük bezleri

* karaciğer ve böbrek yetmezliğı olan hastalar ile parenteral demir iyonu alan hastalarda daha uzun süre böbrek ve mesanede Ga-67 tutulumu izlenebilir.

** laktoferrin/transferrin metabolizması nedeni ile karaciğerde fizyolojik Ga-67 tutulumu mevcuttur.

Ga-67 Sitratın Klinik Uygulamaları:

Enfeksiyonlar

- Osteomyelit
- Kardiak enfeksiyonlar
- Graft enfeksiyonu
- Apse
- Tüberküloz *
- Diğer enfeksiyonlar**

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Toraks

- *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP)
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)
- *Cytomegalovirus* (CMV)
- Bakteriyel enfeksiyonlar
- Tüberküloz ve diğer *mycobacteri* enfeksiyonları
- Kaposi sarkomu ve lenfomalar

Abdomen

Neoplaziler

- Lenfomalar
- Hepatoma
- Akciğer kanseri
- Malign melanom
- Diğer maligniteler

Sarkoidoz ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları**Sebebi bilinmeyen ateş (“fever of unknown origin”, FUO)**

* aktif tüberküloz varlığını göstermede Ga-67 görüntülemesi hassas bir yöntem olup direkt radyografinin yetersiz kaldığı akut yaygın (dissemine, milier) tüberkülozda ya da negatif balgam testlerinde başarı ile kullanılabilir. Ayrıca Ga-67, anti-tüberküloz tedaviye yanıtı da yüksek doğrulukla gösterir. Ga-67 çok nadir olarak inaktif tüberküloz da tutulum gösterdiğinden; bu ajanla yapılan görüntüleme hastalık reaktivasyonunu değerlendirmede konvansiyonel radyografiye göre çok daha üstündür(18). Bu nedenle yüksek risk grubu hastalarda Ga-67 rutin görüntüleme yöntemlerine kombine edilmelidir. Ekstrapulmoner yerleşimli tüberküloz; uzamış ve sebebi belirlenememiş ateş şeklinde ortaya çıkabildiğinden, Ga-67 tarama tanısal yöntemler arasında

kullanılmalıdır (19). Ayrıca ekstrapulmoner tüberkülozu dokümente edilmiş hastalarda takipte de bu yöntem kullanılabilir.

** AIDS hastaları ve solid organ transplantasyonunda sık bir komplikasyon olarak ortaya çıkan fungal enfeksiyonların (*paracoccidioidomycosis*, *blastomycosis*, *actinomycosis*, *histoplasmosis*, *aspergillosis* vb.) dedeksiyonunda Ga-67 başarı ile kullanılmıştır(20-24).

AIDS ve Ga-67

Virüsün primer hedefi olan CD4 lenfositler, AIDS hastalarında ilerleyici bir biçimde azaldığından bağışıklık sistemi baskılanır. Bu da fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin ortaya çıkmasına neden olur. Fırsatçı hastalıklar vücudun herhangi bir yerinde oluşabilirse de en sık; akciğer, gastro-intestinal sistem, nörolojik ve göz bulguları ile ortaya çıkar (25).

Ga-67; AIDS'te fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin erken tespitinde, tedavi öncesi/sonrası hastalık aktivitesi ile hastalığın yaygınlığını değerlendirmede kullanılır.

Toraks:

Fırsatçı akciğer hastalıkları, ileri HIV hastalarında akut hastalık ve ölümlerin en ciddi nedenidir.

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP):

PCP AIDS hastalarının 2/3'ünde ilk ortaya çıkan akciğer hastalığıdır ancak profilaktik ilaçların kullanılmasıyla gelişmiş ülkelerde yeni tanı konmuş AIDS hastalarında PCP'nin görülme sıklığı giderek azalmaktadır (26,27). Bununla birlikte PCP gelişmiş ülkelerde prevalansı azalsa dahi AIDS'in en sık göstergesi olmaya devam etmektedir.

Ga-67 görüntüleme PCP hastalarında akciğer radyografisi normal bile olsa, %85 sensitivite ile pozitif bulgu verir. (28-30).

Ga-67 görüntülemedeki karakteristik bulgu; karaciğerden daha yoğun, diffüz (homojen/heterojen), bilateral artmış akciğer tutulumudur. Tipik olarak lenf düğümleri ve parotis bezinde tutulum izlenmez. Bu bulguların PCP tanısındaki özgüllüğü %90'dır. Eğer akciğer radyografisi normal ise özgüllük %100'e ulaşır (31,32). Ga-67'nin akciğer tutulumu karaciğerden düşük ise özgüllük %50'lere iner. Bu bulgu daha çok CMV, LIP yada Ga-67 tutan diğer akciğer patolojilerinde izlenir. Genellikle başlangıç dönemi PCP'deki Ga-67 tutulumu tedavi sonrası dönem yada rekürrense göre daha yüksektir. Eğer akciğer radyografisi belirgin anormal ancak Ga-67 görüntülemesi normal yada düşük yoğunluklu tutulum gösteriyorsa bu anormal enflamatuvar cevabın eşlik ettiği kötü prognozun göstergesidir. Ancak akciğer radyografisi ve Ga-67 normal sınırlarda ise bu kez PCP varlığı yüksek doğrulukla dışlanır (13).

Unutulmamalıdır ki sıklıkla PCP tedaviye rağmen (yaklaşık 1/3 hastada) inatçı ve tekrarlayıcıdır, bu sebeple tedavi etkinliğinin ya da yeni çıkmış akciğere ait semptomların etyolojisinin belirlenmesinde biyopsi yapılmaksızın Ga-67 kullanılabilir (33).

Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP):

Bu enflamatuvar hastalığın etyolojisi kesin belli değildir. Daha sık pediatrik AIDS grubunda görülen bu hastalık yetişkinlerde nadirdir. Akciğer radyografisinde karakteristik bir görünümü yoktur. Ga-67 görüntüleme; lenf düğümü tutulumu olmaksızın simetrik parotis bezi tutulumu, ve düşük yoğunlukta diffüz akciğer tutulumudur (31,34).

Cytomegalovirus (CMV):

Pulmoner CMV enfeksiyonu nadirdir ve genellikle agresif PCP'ye eşlik eder. CMV'nin tanısı zor olduğundan tüm vücut tarama görüntülerindeki tutulum paterni önemlidir. Ga-67 görüntüleme; perihiler belirginleşen düşük yoğunluklu akciğer tutulumu, sıklıkla eşlik eden göz (CMV retinit), adrenal (adrenalit) tutulumu ile 48 saat sonra sebat eden böbrek ve/veya patojenin gösterilemeyen ishalin eşlik ettiği kolon tutulması CMV'yi düşündürür. Eğer yüksek yoğunlukta akciğer tutulumu varsa eşlik eden PCP akla gelmelidir.(31)

Bakteriyel/Fungal enfeksiyonlar:

HIV'li hastalarda geniş bir bakteri spektrumunda enfeksiyon hastalıkları görülür. Lenf düğümü ve parotis bezinde Ga-67 tutulumunun olmadığı yoğun, lobar konfigürasyonda tutulum bakteriyel pnömoniyi düşündürür.

Akciğer radyografisi ve balgam pozitifdir. Eğer Ga-67 tüm vücut tarama görüntülerinde akciğerde multiple loblarda ve kemiklerde tutulum varsa bu daha agresif seyreden enfeksiyonları (*actinomycosis, nocardia* vb.) akla getirmelidir (28,35). Yumuşak dokudaki agresif ve yaygın tutulumu paterni mantar enfeksiyonlarında da görülebilir.

Tüberküloz ve diğer *mycobacteri* enfeksiyonları:

Tüberküloz ve atipik mikobakteri hastalıkları özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülen hastalıklardandır. AIDS hastalarında tüberküloz en sık erken evrelerde görülür (CD4 hücre 200-400mm³) (36). HIV pozitif hastalarda; latent tüberküloz reaktivasyonu, primer tüberkülozun hızlı progresyonu yada *mycobacterium tuberculosis* bakteriemisi sıklıkla görülür (37). Daha az virülan olan non-tüberküloz mikobakterilerden *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) ve *Mycobacterium Kansasii* genellikle ciddi immün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar. MAC hastalığı insidansı HIV'de CD4 sayısının düşmesi ile ters orantılıdır ve AIDS hastalarının %25-50'sinde yaygın hastalığa neden olur (38,39). Mikobakteri enfeksiyonlarında Ga-67 tutulumunda tüberküloz plevral efüzyon ve tüberküloz lobar pnömoniye bağlı artış ya da hiler ve non-hiler lenf düğümü tutulumlarının eşlik ettiği akciğerde düşük yoğunlukta yamalı tutulum paterni gösterebilir (31). Atipik mikobakteri enfeksiyonları sıklıkla ekstra hiler (tüberkülozda sıklıkla hiler) lenf düğümlerinde tutulum gösterir. Ga-67 taramasında lenf düğümünde Ga-67 tutulumu pozitif ancak akciğer radyografisi normal ise bu bulgu daha çok lenfoma ya da AIDS ile ilişkili kompleks ("AIDS related complex") lenfadenopatisini düşündürmelidir (40)

Lenfomalar:

Ga-67 görüntülemenin hassasiyeti lezyonun; boyutu, yerleşimi ve histolojik tipine bağlıdır. Bir santimetreden küçük lezyonlar sıklıkla dedekte edilemez, eğer lezyon batın yada pelviste ise toraksa göre daha güç ayırt edilir. Tek fotonlu emisyon tomografisi (SPECT) kullanılarak anormal lenf düğümü tutulumları planar görüntülere göre başarıyla ayırt edilir (41,42).

Kaposi sarkomu

Kaposi AIDS'te en sık görülen malignitedir (31). Pulmoner kaposi çok nadir Ga-67 tutar (28,34,35). Bu nedenle akciğerde yada lenfatik zincirde Ga-67 tutmayan kitle öncelikle kaposi sarkomunu akla getirmelidir (31,43). Tanı kitlenin bir tümör görüntüleme ajanı olan Talyum-201'i (Tl-201) tutması ile konfirme edilir (44,45).

Kaposi sarkomu dört kategoride incelenir;

Klasik tip	Dermal tutulum sık, iç organ ve lenf düğümü tutulumu nadir.
Endemik Afrika tipi	Lenf düğümü tutulumu mevcuttur.
İyatrojenik tip	İmmünoşüpresif ilaç kullanan transplant hastalarında lenfomadan sonra en sık görülen malignitedir. Kutanöz tutulum ön plandadır, ancak organlara da yayılabilir.
AİDS'le ilişkili tipi	Klinik özellikleri diğer tüm tiplerden oldukça farklıdır. Multifokal, yaygın; cilt, mukokütanöz membranlar, lenf düğümleri, gastrointestinal sistem, akciğer ve diğer organ tutulumları ile seyreder.

Sonuç olarak Ga-67 AIDS ile ilişkili hastalıkların dedeksiyonunda önemli rol oynar. Negatif Ga-67 görüntüleme enfeksiyöz bir oluşumu yüksek doğrulukla ekarte eder. Lenf düğümü tutulumu sıklıkla tüberküloz ve lenfomada izlenirken akciğer parenkiminde

fokal aktivite tutulumu bakteriyel/fungal enfeksiyonu, diffüz akciğer tutulumu PCP'yi düşündürür. Genel olarak normal tüm vücut Ga-67 tarama, normal CT ve akciğer radyografisi ile HIV hastalarında enfeksiyon ve malignite varlığı dışlanmış olur (31).

Abdomen:

Toraksın aksine batında Ga-67'nin tanı koyduruculuğu sınırlıdır. Bununla birlikte bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda Ga-67 ile batın da incelenmelidir. Genel olarak kolonik aktivitenin izlenmemesi ciddi bir barsak patolojisinin olmadığını gösterir (13).

KOİNSİDANS GÖRÜNTÜLEME:

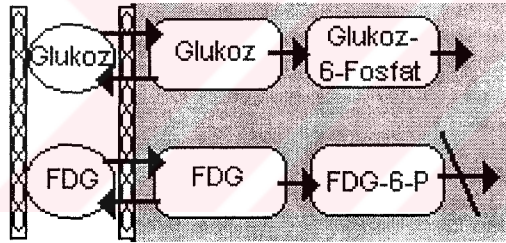
Bu güne kadar F-18 FDG'nin klinik değeri bir çok kez yayınlanmasına rağmen, siklotron ve PET kamerası sistemlerinin yaygın olmamasından dolayı, bu tanı yöntemi bir kaç merkezle sınırlı kalmıştır. Son yıllarda ise bölgesel radyofarmasi ağı ile F-18 FDG'nin kolay bulunması, görüntüleme yöntemi olarak resmen kabul edilip, sigorta şirketlerince ücretinin ödenmesi ve tek fotonlu görüntüleme ile koinsidans görüntüleme yapabilen çok fonksiyonlu çift kafalı hibrid gama kameraların geliştirilmesi gibi yeni gelişmeler nedeni ile daha yaygın kullanım alanı bulmuştur.

F-18 FDG koinsidans görüntüleme ile ilgili ilk klinik tecrübeler 23 ağustos 1996 yılında bildirilmeye başlanırken, mayıs 1998'de sistemlere foton azalımı düzeltmesi de eklendi (46)

F-18 FDG PET daha iyi görüntü kalitesi, daha iyi lezyon dedeksiyonu ve tedaviye yanıtın doğru değerlendirilebilmesi gibi özellikleri nedeni ile gelecekte Tl-201, Tc-99m MIBI-Tetrofosmin, Ga-67 sitrat ve I-131 tüm vücut tarama gibi rutin yöntemlerin yerini alacaktır (47,48).

F-18 FDG:

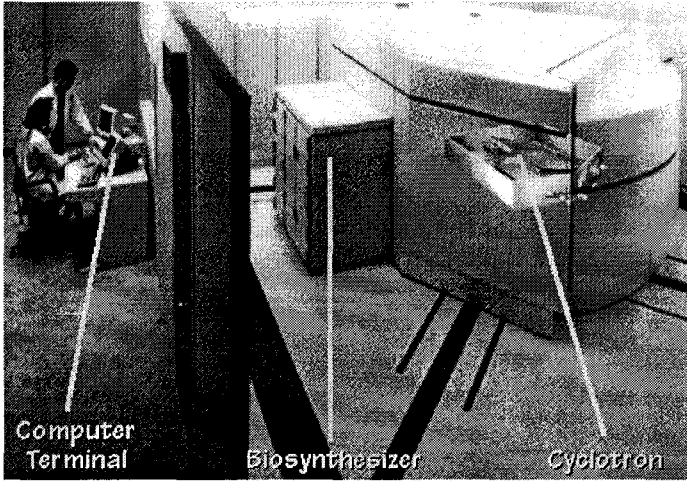
Glukoz vücuttaki bir çok sistemde majör metabolik substrat olarak kullanılmaktadır. Malignite gibi bazı patolojik durumlarda da bu bölgelerde vücudun geri kalan kesimlerine göre rölatif artmış anormal glukoz metabolizması mevcuttur. Bir glukoz analogu olan F-18 FDG vücuttaki rölatif glukoz metabolizmasını görüntüleme imkanı sağlar (şekil 1.)(49).



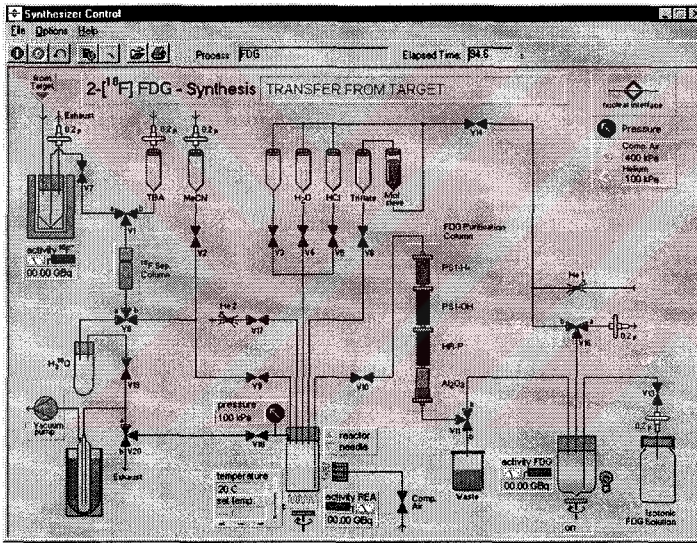
Şekil 1.

[18F]Florodeoksiglukoz nükleer onkolojide en yaygın kullanılan PET ajanlarından biridir. Ticari olarak tek kişilik (unit) yada çok hastalık (multi) dozlar şeklinde satılmaktadır. Kendinden zırlı düşük enerjili siklotronda (şekil 2.); pozitron yayımlayan radyonüklitlerin üretilmesi için yüklü parçacıklar (proton, deutron, alfa partikülü) hızlandırılarak, maksimum enerjiye ulaştığında küçük volümdeki hedef materyal olan ¹⁸O'e yönlendirilir, çekirdekte oluşan reaksiyon sonucu F-18 radyonüklidi oluşur. Bir sonraki işlemden ise tekniker kontrolündeki bilgisayar yardımıyla robotik

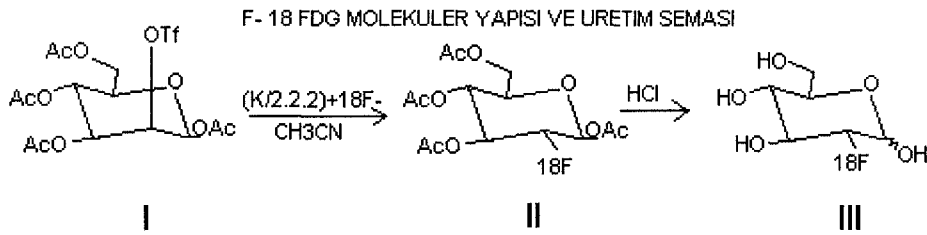
sistemli otomatik sentezleyicide (şekil 3.) F-18 FDG radyofarmasötiği (şekil 4.) üretilir (50,51)



Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.

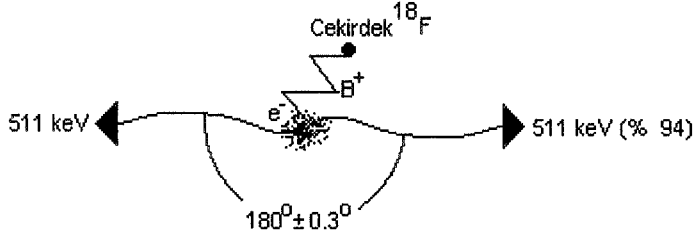
I.V. uygulanan birim F-18 FDG başına absorbe edilen doz miktarı
(mGy/MBq)(53)

Organ	
Böbrek	3.0×10^{-2}
Akciğer	1.0×10^{-2}
Karaciğer	2.3×10^{-2}
Dalak	2.2×10^{-2}
Kırmızı kemik iliği	1.2×10^{-2}
Testis	1.5×10^{-2}
Mesane duvarı	1.2×10^{-1}
Beyin	2.9×10^{-2}
Kalp	4.5×10^{-2}
Pankreas	2.0×10^{-2}

Fizik ve Teknik:

Koinsidans görüntülemeye sahip sistemlerde 110 dakika yarı ömre sahip F-18 FDG kullanılarak görüntüleme yapılabilirken, çok daha kısa yarı ömürlü, pozitron yayımlayan C-11 ve O-15 bu sistemler için uygun değildir (46).

F-18 FDG pozitron yayımlayan bir radyonüklittir. Pozitron annihilasyona uğrayarak 511 keV'lik foton çifti oluşturur (şekil 5.). Bu fotonlar ile planar ve SPECT görüntüleri elde edilebileceği gibi foton çiftlerinden (koinsidans fotonlar) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntüleri de elde edilebilir. PET ile SPECT arasındaki fark PET'de zaman ayarlı koinsidans dedeksiyonunun olmasıdır.



Şekil 5.

SPECT'te her fotonun algılanması bağımsız olup diğer bir fotonla ilişkili değildir. İstatistiksel olarak bağımsızdır ve pozisyonlama bilgisi kolimasyon ile sağlanır. Farklı olarak PET sistemlerinde kolimasyon yoktur. Buna karşılık koincidans devre (circuit) kullanılarak çok dar bir zaman aralığında (15 nanosaniye) çift oluşumu kaydedilerek foton çiftinin yayımlandığı yer belirlenir. Bu zaman aralığı dışına taşan, dedekte edilmiş fotonlar kabul edilmez. Kolimatörün kaldırılması ile dedeksiyon verimi ve uzaysal rezolüsyonu belirgin derecede artar. Burada elektronik kolimasyon görevini koincidans devre yapar.

Bir çok "dedicated" PET sisteminde, yüksek enerjili fotonlarda daha iyi fotopik dedeksiyon verimi sağladığından, bizmut germinat (BGO) kristali kullanılır. Talyum ile aktive edilmiş sodyum iyodür (NaI(Tl)) kristali ise PET'de maliyeti azaltmak için kullanılmıştır. Tüm BGO ve NaI(Tl) PET sistemleri sadece pozitron görüntüleme için kullanılır. Tek foton dedeksiyonu yapamadıklarında rutin nükleer tıp uygulamalarında kullanılamazlar.

Hem rutin SPECT hem de moleküler koincidans görüntüleme yapabilen çift dedektörlü gama kamera ilk kez 1995'te ADAC laboratuvarlarında (Vertex/MCD) geliştirildi. Günümüzde bu tip melez (hibrid) kameralar bir çok ticari firma tarafından satılmaktadır. Bu sistemlerin göreceli olarak daha düşük maliyetli olması pozitron görüntülemesinin kamu hastanelerine de girmesini sağlamıştır.

Koinsidans devresi çok kısa bir zaman periyodunda gerçekleşen olayı seçer ve iki ayrı foton bu zaman aralığında iki detektöre ulaşmışsa bunu bir sayım olarak kaydeder.

Koinsidans olayı üç farklı şekilde oluşabilir.

- Gerçek olay
- Rastlantısal (random) olay
- Compton saçılım olayı

Gerçek Olay: tek annihilasyon olayı sonucu oluşmuş ve birbirinden 180 derece açı ile uzaklaşan iki fotonun saptanmasıdır.

Rastlantısal Olay: iki farklı annihilasyon olayı sonucu oluşmuş ve rastlantı sonucu koinsidans aralığında saptanan fotonlardır. Bu olay tek bir gerçek olay gibi algılanır, sayım azalırsa kontrastı bozar. Rastlantısal olaylar görüntüdeki sabit backgroundu oluşturur.

Compton Saçılım olayı: saçılan tek bir annihilasyon olayı sonucu oluşur.

Bir koinsidans görüntüleme sistemi; çift dedektörlü kamera ile koinsidans elektronik devre diye tanımlanabilirse de, gerçekte sistem çok daha karmaşıktır. Bu sistemler 40-511 keV aralığında yüksek verimli ve iyi rezolüsyonlu olarak hem tek foton görüntülemesini planar ve SPECT olarak yapar hem de koinsidans görüntülemesini gerçekleştirir.

İnce NaI(Tl) kristalinin 511 keV'lik fotonlarda verimi düşüktür ve büyük bölümü kristalde durdurulamaz. Bu nedenle 511 keV'in dedeksiyon verimi Tc-99m'e göre daha düşüktür. Bu problem kısmen kristal kalınlığını arttırmak yolu ile çözülmeye çalışılmıştır. Ancak kalın kristalde de düşük enerjili fotonlar için uzaysal ayırma (rezolüsyon) gücü bozulmaktadır. Bu nedenle NaI(Tl) kristalinin optimum kalınlığı klasik 3/8'den 5/8 inç'e çıkartılmıştır. Kristalin kalınlaşması ile birlikte rutin

nükleer tip incelemelerinde görüntü kalitesinde bozulma ve uzaysal ayırma gücünde azalma meydana gelmiştir.

Şu an için “dedicated” PET, DHCI’ye göre daha iyi görüntü sağlamaktadır. PET’in yaygınlaşmasında sınırlayıcı faktör maliyetinin çok yüksek olmasıdır. Ayrıca tek foton görüntüleme yapamayışı da spesifik hasta sayısı az olan merkezlerde dezavantaj oluşturmaktadır.

DHCI sistemlerinin avantajları ise daha ucuz olması, rutin nükleer tip incelemelerinin yapılabilmesi, kullanım kolaylığı, SPECT modundan PET’e geçişin hızlı ve otomatik olması, daha az yer kaplaması ve 511 keV SPECT’e göre daha iyi kalitede görüntü vermesidir. Çözülme bekleyen en büyük problemi ise koincidans foton dedeksiyonundaki düşük verimin artırılmasıdır.

DHCI için optimum doz 5 mCi olup daha yüksek doz önerilmemektedir. 64 görüntü ve görüntü başına 40 sn 5 mCi için uygun olup matris boyutu 128x128x16 olarak ayarlanabilir. F-18 FDG’in yarı ömrü 110 dk. olduğundan bozunum düzeltmesi (“decay correction”) programı çalıştırılmalıdır.

Koincidans dedeksiyonunun doğasından ötürü en iyi uzaysal rezolüsyon görüş alanının merkezinde olduğundan merkezden uzak pozisyonlama uzaysal rezolüsyonu önemli ölçüde azaltır. DHCI sistemlerinde genellikle iki tip görüntü rekonstrüksiyon algoritması kullanılır.

- i. “*Filtered backprojection*”
- ii. İteratif rekonstrüksiyon

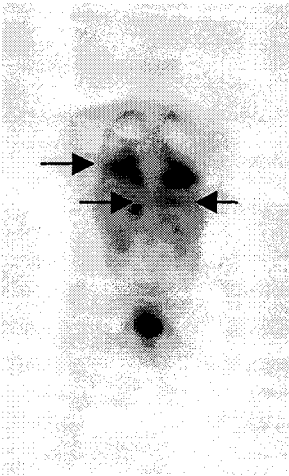
Genel olarak “*filtered backprojection*” beyin çalışmalarında kullanılırken sayım ve kontrastın düşük olduğu durumlarda iteratif rekonstrüksiyon kullanılır. Fantom çalışmalarında; “*filtered backprojection*” yönteminde, merkezi yerleşmemiş objelerde

distorsiyon izlenirken, iteratif rekonstrüksiyonda bu problem büyük ölçüde düzeltilmektedir.

“*Filtered backprojection*”da her kesitin komşu kesitler ile ortalaması alınır. Rekonstrüksiyonda uniform foton azalımı ile compton saçılım düzeltmesi kullanılabilir. Üretici firmalar uniform foton azalımı düzeltmesini beyin için önerirken tüm vücut taramasında ise tavsiye etmemektedirler.

İteratif rekonstrüksiyon geleneksel “*filtered backprojection*”dan daha iyi görüntü vermektedir.

Tek fotonlu dedeksiyonda gama ışını foton azalımı, görüntü kalitesini azaltan ana faktördür. İki fotonun dokuda aldığı yol tek fotonun aldığı yoldan fazla olduğundan koinsidans dedeksiyonda foton azalımı problemi daha büyük bir problemdir. Yakın zamanda sistemlere eklenen foton azalımı düzeltmesi donanım ve yazılımları ile dokuların foton azalımı haritası çıkartılarak bu problem en aza indirilmeye çalışılmıştır. Detektörlere bir çift *Cesium-137* (Ce-137) kaynağı eklenmesiyle transmisyon görüntüsü elde edilmiş. Bu da rekonstrüksiyonda, emisyon görüntüsüne foton azalımının etkisini ortadan kaldırmak için kullanılmıştır (bakınız şekil 6.).



Atenüasyon Düzeltmesi (+)
Şekil 6.



Atenüasyon Düzeltmesi (-)

Hasta Hazırlığı;

1. Bir gece önceden hasta aç bırakılır
2. Hasta çekim günü aşırı fiziksel aktivite göstermemelidir
3. Kapiller kan glukoz seviyesi <120 mg/dl olmalıdır
4. Diyabeti olan hastalara FDG enjeksiyonundan bir saat önce subkutan kristalize insülin (2-3 ünite) enjekte edilmelidir.
5. Hasta istirahatatta iken 5 mCi F-18 FDG daha önce açılmış damar yolundan enjekte edilir.
6. Enjeksiyon sonrası da hasta yemek yememeli, hareket etmemeli, konuşmamalıdır.
7. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 10 mg furosemid i.v. uygulanmalı ve hasta mümkünse kateterize edilerek mesane aktivitesi boşaltılmalıdır. Sonda takılamayan hastalar ise çekim öncesi mesaneleirini boşaltmalıdır.
8. Enjeksiyon ile çekim arası en az bir saat olmalıdır.
9. Akciğer lezyonları için 60 cm görüntüleme alanı yani 2 vücut bölümü (boyun alt kısım ile mid abdomen/üst pelvis arası), tüm gövdenin taranmasını gerektiren diğer durumlarda ise 3 vücut bölümü (89 cm görüntüleme alanı) kullanılmalıdır. Kateterize olmayan hastalarda taramaya pelvisten başlanması uygundur.
10. Detektör 1. vücut bölgesinde önce transmisyon sonra da emisyon görüntüsü alır ve sırasıyla aynı işlemleri otomatik olarak 2. ve 3. bölge için yapar. Daha sonra işleme sırasında 3 vücut bölgesi birleştirilerek tek bir görüntü olarak ekrana getirilir.
11. Veriler uygun rekonstrüksiyon parametreleri ile işlemlendikten sonra 1-2 piksel kalınlığında transvers, koronal ve transaksiyal kesitler ile 3 boyutlu volüm ile gösterilir.

12. Çalışmada; klinik, radyolojik ve histopatolojik bilgilerin eşliğinde fokal artmış aktivite alanları pozitif olarak değerlendirilir. Yüksek yoğunlukta tutulum maligniteyi düşündürürken, düşük yoğunluk genellikle selim hastalıklar ile uyumludur.

F-18 FDG'nin Biyodağılımı:

F-18 F-18 FDG DHCI'nin fizyolojik tutulum alanları

Beyin (glikolitik metabolizmaya bağlı çok yoğun)

Kalp (tokluk durumunda glikolitik metabolizmaya bağlı çok yoğun) (*1)

İntrarenal toplayıcı sistem, üreter ve mesane (idrar ile atıldığından yoğun) (*2)

Karaciğer (orta-düşük yoğunlukta)

Dalak (orta-düşük yoğunlukta)

Kemik iliği (orta-düşük yoğunlukta) (*3)

Adrenal korteks (orta-düşük yoğunlukta)

Mediasten (Enjeksiyondan 1 saat sonra, kan havuzu aktivitesine bağlı orta yoğunlukta background aktivitesi şeklinde)

Gastrointestinal Sistem (Mide, özofagus ve barsaklar. Aktivite özellikle sağ kolonda yoğun) (*4)

Tiroid glandı

İskelet kası (*5)

(*1) Yeterli açlık durumunda miyokard metabolizması glikolitik metabolizmadan yağ asidi metabolizmasına döner. Ancak 4-18 saat arası açlık durumunda miyokardın F-18 FDG tutulumu değişkenlik gösterir.

(*2) F-18 FDG'nin vücuttan normal atılım yolu idrar ile olduğundan intrarenal toplayıcı sistem, üreter ve mesanede yoğun aktivite izlenir. İyi bir hidrasyon ile enjeksiyondan 1 saat sonra bile F-18 FDG ekskresyonu devam eder. Bu nedenle böbrekteki aktivitenin hatalı raporlamaya neden olmaması için hidrasyon ile birlikte i.v. furosemide uygulanması uygun olur. Ayrıca özellikle pelvik lezyonları değerlendirirken hastaların kateterize olması da mesane aktivitesinin oluşturacağı problemleri ortadan kaldırır. Endometrium ve testis de fizyolojik F-18 FDG tutulumu göstererek hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir.

(*3) Normalde kemik iliğinde F-18 FDG tutulumu düşüktür ama granulosit koloni uyarıcı faktör tedavisi altındaki hastaların kemik iliğinde yoğun tutulum izlenir.

(*4) Etiyolojide aktif düz kas metabolizması, yutulan sekresyonlar ve kolonik mikrobiyal tutulum yatar. Bir gece önceden izoozmolar solüsyon ile yapılan barsak hazırlığı kolondaki artefakt aktiviteleri azaltır.

(*5) İskelet kasının majör enerji kaynağı glikolizdir. Özellikle ekstra oküler kaslarda rutin olarak artmış F-18 FDG tutulumu izlenir. Anksiyetesi olan kişilerde boyun, toraks ve paravertebral bölgelerde simetrik artmış aktivite tutulumu izlenir. Majör kas gruplarının kontraksiyonu enjeksiyon öncesi dahi olsa artmış aktivite tutulumuna neden olur. Enjeksiyon sırasında konuşmak da larengeal kaslarda ve dil kaslarında benzer bulguya neden olur. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi serum glukoz seviyesini düşürmek için yapılan insülin enjeksiyonu da çoğunlukla iskelet kasında F-18 FDG birikimi ile sonuçlanır (54).

Yeni bir tümör görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkan F-18 FDG PET; beyin tümörleri, baş-boyun, akciğer, kolorektal, renal hücreli, pankreas kanserleri, lenfoma ve melanoma gibi sık rastlanılan malignitelerde olduğu gibi nadir rastlanılan anaplastik tiroid kanseri., plevral mezotelyoma, liposarkom, miksoid liposarkom, malign fibröz histiyosarkom, uterin leiomyosarkom, pulmoner arter sarkomu, sinovyal hücreli sarkom, Kaposi sarkomu gibi tümörlerde de cerrahi öncesi evreleme ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanılmaktadır (55,56)

Maligniteler dışında F-18 FDG PET ile miyokard canlılığı ve beyin metabolizması ile ilgili rutin görüntülemeler yapılmaktadır. F-18 FDG PET'in diğer bir klinik kullanımı ise gerek malign tümörlerde gerekse enflamatuvar oluşumlarda tutulumu ile sebebi bilinmeyen ateşli (FUO) hastalardır (57,58,).

Diyabetik hastalarda tümör hücrelerinde F-18 FDG tutulumu normale göre belirgin azaldığından F-18 FDG ile tümör saptanmasının diyabetik hastalarda duyarlılığı (sensitivitesi) önemli derecede azalmıştır (59). Benzer durum non-diyabetik hastalarda, öglisemik (tok karınlı) şartlarda yapılan çalışmalarda da izlenmiştir (60).

F-18 FDG ve AIDS

F-18 FDG PET; ateşi olan AIDS hastalarında beyin de dahil tüm vücudun hızlı bir şekilde taranmasına fırsat tanıyarak etyolojiyi (enfeksiyon ve malignite) tanımlamada başarıyla kullanılmıştır (61). Ayrıca F-18 FDG ile yapılan görüntülemelerde HIV enfeksiyonu sırasında virüs ile enfekte lenfoid doku yüksek glikoz metabolizması gösterdiğinden etkilenmemiş diğer doku ve organlardan kolayca ayırt edilir. F-18 FDG PET daha CD4 lenfosit sayısı düşmeden dalakta büyüme ve aktivite artışı dedekte

edilebilir, akut enfeksiyon ile periferal generalize lenfadenopati/uzun süreli non-progresif enfeksiyon ayırımı yapılabilir. Bu nedenle F-18 FDG PET; HIV enfeksiyonunun dokulara etkisi, hastalık progresyonunun takibi ile tedavi ve aşılamanın değerlendirilmesini non-invazif yapılabilme fırsatını verir (62).

Ancak klasik “multi-kristal ring PET”e göre çok daha yeni bir görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG DHCI’de ise bu konu ile ilgili çok fazla çalışma henüz yoktur.

F-18 FDG tutulumu gösteren selim patolojiler

İyileşmekte olan kemik

Lenf düğümü; F-18 FDG PET çalışmalarının önde gelen endikasyonlarından biri de; bazen non-patolojik genişleme de gösterebilen, lenf düğümlerinde malignite araştırılmasıdır. Lenf düğümlerindeki yoğun F-18 FDG tutulumu genellikle malign neoplazi düşündürür. Ancak tüberküloz, sarkoidoz gibi aktif granülomatöz hastalıklarda da patolojik tutulum gözlenebilir. Enfeksiyonlarda da enflamatuvar cevap nedeni ile F-18 FDG tutulumu artmıştır.

Enjeksiyon esnasındaki ekstremitelerdeki ekstremitelerde da bölgesel lenfatiklerde F-18 FDG tutulumu olur. Bu artefaktı engellemek için dikkatli olmak ve gerektiğinde kontrateral üst ekstremiteden enjeksiyonu yapmak gerekir.

Eklemler Dejeneratif veya enflamatuvar eklem hastalıklarında da kemik sintigrafisinde olduğu gibi artmış F-18 FDG tutulumu izlenebilir.

Enfeksiyon ve enflamasyon alanları: Lökosit infiltrasyonu ile ilişkili olarak enflamasyon olayının olduğu alanda F-18 FDG tutulumunda artış meydana gelir (apse, pnömoni, sinüzit vb.) pnömonide tipik olarak kolaylıkla ayırt edilebilen diffüz, rölatif olarak uniform bir tutulum vardır. Ancak kavitasyon yada nekroz varlığında pnömoni ile kavite yapan maligniteleri (skuamöz hücreli kanser gibi) ayırt etmek güçleşir.

Lökosit infiltrasyonu; yara tamiri, nekrotik doku veya hematoma rezorpsiyonu gibi granülasyon dokusunun olduğu durumlarda izlenir. Bu nedenle enfeksiyon olmasa dahi enflamatuvar reaksiyon olduğundan iyileşen yaralara lökosit göçü olmakta bu da ostomi (trakeostomi, kolostomi, duoneostomi vb.) stent yada diğer bir çok yarada F-18 FDG tutulumuna neden olmaktadır.

SEBEBİ BİLİNMEYEN ATEŞ (“*fever of unknown origin*” FUE)

İlk kez 1961 yılında Petersdorf tarafından tanımlanan FUE ve tanı kriterleri uluslararası yaygın kullanım görmüş ancak zamanla klinik ihtiyaca göre çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. (63,64).

Etyolojide en sık enfeksiyon, malignite ve kollajen-vasküler hastalıklar rol oynar. Genel olarak ateş süresi uzadıkça etyolojide enfeksiyon olma ihtimali azalır. Enfeksiyon sıralamada ilk yeri almasına rağmen, son yıllarda malignitelerin de rolü giderek artmaktadır. Erişkin ve pediatrik yaş gruplarında maligniteler içinde ise en sık lenfoma ve lösemilere rastlanılır. 12 ayı aşan ateşlerde ise granümatöz hastalıklardan şüphelenilmelidir

FUE'ya neden olabilecek bir çok hastalık US, CT ve MR görüntüleme ile tanınabilirse de bu yöntemler ile tüm vücut taraması gerek zaman, gerekse radyasyon maruziyeti

nedeni ile pratik değildir. Enfeksiyon, malignite ve multisistem hastalıklar tüm FUO hastalarının 2/3'ünü oluşturduklarından özellikle bu gruptaki FUO hastalarında tüm vücut görüntüleme imkanı veren; Ga-67 tüm vücut tarama ve F-18 FDG DHCI kullanılan ajanların nonspesifik olmaları nedeni ile iyi sonuçlar vermektedir (65,66).

FUO nedenleri

Enfeksiyöz

- Apse
- Osteomyelit
- tüberküloz
- endokardit
- idrar yolu enfeksiyonu
- parazitik hastalıklar
- AIDS'te fırsatçı enfeksiyonlar

Neoplastik

- Hodgkin hastalığı
- Non- Hodgkin lenfoma
- Lösemiler
- Böbrek, akciğer, karaciğer Ca.
- Diğer

Non-enfeksiyöz enflamatuvar

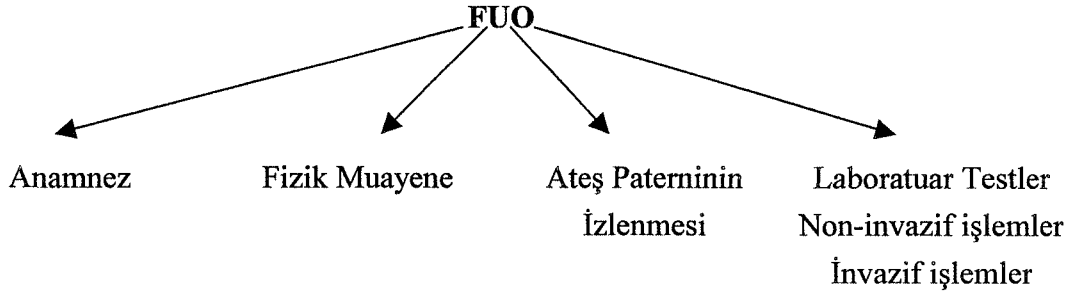
- Sarkoidoz
- Granülomatöz hepatit
- Crohn hastalığı
- Otoimmün-kollajen-vasküler hastalıklar

İlaç

- Sülfonamidler
- Penisilin
- Thiucil
- Barbitüratlar
- Kinidin
- Laksatifler

Diğer

- Ailevi Akdeniz ateşi
 - Fabry hastalığı
-



Ga-67'un, FUO hastalarında dedeksiyon başarısını arttırmak için (enfeksiyon odağını maskeleyememek için) ilaç tedavisi öncesi görüntüleme yapılmalıdır. F-18 FDG PET böyle durumlarda sensitivitesinin azalmayışı ile öne çıkmaktadır (67).

Enfeksiyon odağında gerek Ga-67 gerekse F-18 FDG yüksek yoğunlukta tutulmasına karşın, F-18 FDG nin hızlı tutulumu ve yüksek hedef/geri plan aktivite oranı olması enfeksiyon görüntülemede daha iyi bir ajan olacağına işaret etmektedir.(68)

MATERYAL METOD:

Temmuz.1998-Eylül.2000 tarihleri arasında AIDS tanısı almış ve Saint Vincents Hastanesi Nükleer Tıp Bölümüne (*Nuclear Medicine Section, Department of Radiology, Saint Vincents Hospital and Medical Center of New York and New York Medical College, Valhalla, NY, USA*) ateş etyolojisi araştırılmak üzere, ardışık F-18 FDG PET ve Ga-67 tüm vücut tarama için gönderilmiş beş kadın, kırk altı erkek, toplam elli bir hasta çalışmaya dahil edildi (tablo 5.). Hastaların yaşları 29-54 arasında değişmekte ve ortalama yaş $41,2\pm 6,9$ yıldır. F-18-FDG DHCI ile Ga-67 tüm vücut tarama arasında geçen süre ortalama 2.45 ± 1.91 (2-10 gün) gündü.

Tüm görüntüler iki deneyimli Nükleer Tıp Uzmanı tarafından diğer görüntüleme modaliteleri ile (CT, MR, US, Tl-201 tümör görüntüleme ve Tc-99m MDP kemik sintigrafisi) korele edilerek değerlendirildi.

HASTA HAZIRLIĞI VE GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ:

Tüm hastalarda görüntüleme ADAC vertex, çift dedektörlü koinsidans görüntüleme yapabilen kameralarda (görüş alanı 20 inç, 5/8 inç NaI kristali) yapıldı. İmajlar Pegasys UNIX iş istasyonlarında işlemlendi.

F-18-FDG DHCI için:

Tüm hastalar bir gece önceden aç bırakılarak çekim öncesi 500 ml serum fizyolojik ile hidrate edildiler. Kan glukoz seviyeleri ölçülerek 120 mg/dl'nin altında olduğu kontrol edildi. 120 mg/dl'den yüksek kan glukoz değerine sahip diyabetik hastalara kan glukoz

seviyesini düşürmek için regüler insülin intra venöz olarak verildi. 120 mg/dl'den yüksek her 10 mg/dl için 2 İ.Ü. insülin uygulanarak kan glukoz seviyesi 30 dakika sonra tekrar ölçüldü. İnceleme anında hastaların kan glukoz düzeyleri; 93.64 ± 18.37 (52-129) mg/dl olarak ölçüldü. 2.8-12.5 mCi, ortalama 5.16 ± 1.3 mCi [104-463, ortalama: 191 ± 48 MBq] F-18 FDG antekübital vene yerleştirilmiş plastik kanül yoluyla bolus tarzında enjekte edildi. İnsülin verilen hastalarda, insülin enjeksiyonu ile F-18-FDG uygulaması arasında en az 30 dakika beklenildi. Hastalar altmışar dakika enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası istirahat ettirildi. 10 mg furosemide (Lasix) intravenöz olarak çekimden 30 dakika önce verildi ve şüpheli pelvik / abdominal lezyonu olanlara idrar kateteri yerleştirildi. Kateterizasyonu reddeden hastalar ise çekim öncesi miksiyon için tuvalete gönderildi.

Enjeksiyondan bir saat sonra hastalar çekime alınarak her 3 yatak pozisyonu için sırasıyla transmisyon (foton azalımı düzeltmesi için Cs-137 kaynağı ile 622 keV, %20 enerji penceresinde ikişer saniyelik 96 görüntü) ve koinsidans görüntülemeleri yapıldı. Koinsidans zamanlama penceresi 15 nanosaniye, enerji (511 keV) ve "compton" saçılım (310 keV) pencereleri %30, matriks 128 X 128 X 16 olarak ayarlandı. Görüntü başına 40 saniye olmak üzere toplam 64 görüntü elde edildi. F-18 FDG'nin yarı ömrü kısa (110 dakika) olduğundan bozunum düzeltmesi ("decay correction") kullanıldı.

Ga-67 için

Ön hazırlık yapılmaksızın hastalara 4.8-9.84 mCi, ortalama 7.7 ± 0.9 mCi [178-364, ortalama: 285 ± 34 MBq] Ga-67 sitrat antekübital vene yerleştirilmiş plastik kanül yoluyla bolus tarzında enjekte edildi.

Hastalara sırasıyla 24, 48 ve 72. saatlerde anterior ve posterior tüm vücut tarama yapıldı. Gerekli görülen vakalarda geç çekimlere torakal ve batin SPECT görüntülemesi de eklendi. Enerji pencereleri her üç fotopik (93, 184 ve 296 keV) için de %20 olarak ayarlandı. Tüm vücut tarama görüntüleri 128 X 512 matrikste ve 6 cm/dakika hızında elde edildi. SPECT görüntüleri 90 projeksiyondan (dedektör başına 45 görüntü) oluşup, her bir projeksiyon için 40 saniye çekim yapıldı.

BULGULAR

Tüm hastaların son tanıları, enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından; anamnezleri, tanısal muayene ve görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik tanıları gözden geçirilerek kondu (tablo 5.). Tüm hastaların Ga-67 tüm vücut tarama ve F-18 FDG DHCI görüntülerindeki lezyon/lezyon grupları sayıldı. Her iki görüntülemede de normal fizyolojik dağılım ile açıklanamayan artmış aktivite alan/odakları lezyon olarak değerlendirildi. Toplam 51 hastaya Ga-67 tüm vücut tarama ve F-18 FDG DHCI görüntülemesi yapıldı. 17 hastada tanısal yöntemler (lenf nodu biyopsisi, bronkoalveolar lavaj vb.) her hangi anlamlı bir patoloji gösteremedi (tanı; negatif).

7 (hiler bölgede) ve 47 (supraklaviküler bölgede) numaralı hastalarda gerek Ga-67 tarama gerekse F-18 FDG DHCI'de aktivite tutulumu izlenmesine karşın biyopside bu bölgeler "belirgin patoloji içermeyen lenfadenopatiler" olarak rapor edildi.

Ga-67'de izlenip F-18 FDG DHCI'de izlenemeyen 11 lezyon varlığına karşın F-18 FDG DHCI'de izlenip Ga-67'de izlenemeyen 30 lezyon saptandı (Tablo 5.). Bu fark her iki görüntüleme ajanının tutulum mekanizmaları arasındaki farklılık ve görüntüleme tekniğinin sahip olduğu farklı rezolüsyon ile açıklanabilir.

Lezyon göstermede F-18 FDG DHCI'nin üstünlüğüne (bakınız grafik 1.) rağmen hastalık bazında değerlendirildiğinde pozitif tanı hastaların Ga-67 %81'i (29/36), F-18 FDG DHCI'de %72'si (26/36) pozitif (tablo 6.). Her iki inceleme birlikte değerlendirildiğinde ise pozitif tanı hastaların %94.4'ünde (34/36) pozitif görüntüleme mevcuttu (bakınız grafik 2.).

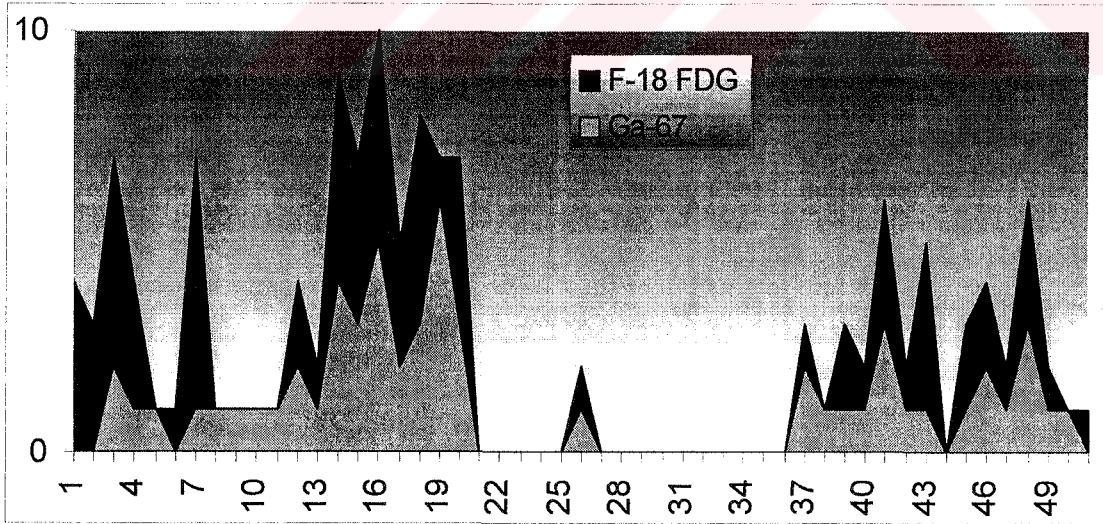
Tablo 5.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Lezyon sayısı		
				Ga-67	F-18 FDG	
1	a.a.	38	m	Negatif	0	0
2	a.a.	35	m	Negatif	0	0
3	a.g.	37	m	Negatif	0	0
4	b.a.	41	f	Non spesifik Pnömoni	1	0
5	b.g.	51	m	Negatif	0	0
6	b.l.	53	m	Negatif	0	0
7	b.l.	31	f	Negatif	1	1
8	c.a.	46	m	Castleman hastalığı	0	4
9	c.e.	31	f	MAC	2	2
10	c.e.	45	m	MAC	1	1
11	c.l.	38	m	Negatif	0	0
12	c.m.	41	m	Kolit	1	0
13	c.p.	40	m	Negatif	0	0
14	c.r.	32	m	Castleman hastalığı	0	3
15	c.w.	39	m	Negatif	0	0
16	cor.r.	29	m	PCP	1	2
17	d.a	41	m	Castleman hastalığı	2	5
18	d.c.	50	m	Hodgkin-dışı lenfoma	0	0
19	d.j.	37	m	Non spesifik pnömoni	1	2
20	d.m.	51	m	Non spesifik pnömoni	1	1
21	d.r.	32	m	PCP	2	2
22	f.k.	41	m	Negatif	0	0
23	g.l	51	m	Castleman hastalığı	1	3
24	g.m.	30	m	MAC	4	5
25	h.c.	41	m	Kolit	1	0
26	h.m.	40	m	Negatif	0	0
27	i.d.	48	m	Negatif	0	0
28	j.d.	38	m	MAC	3	4
29	k.b.	33	m	Negatif	0	0
30	k.j.	51	m	Negatif	0	0

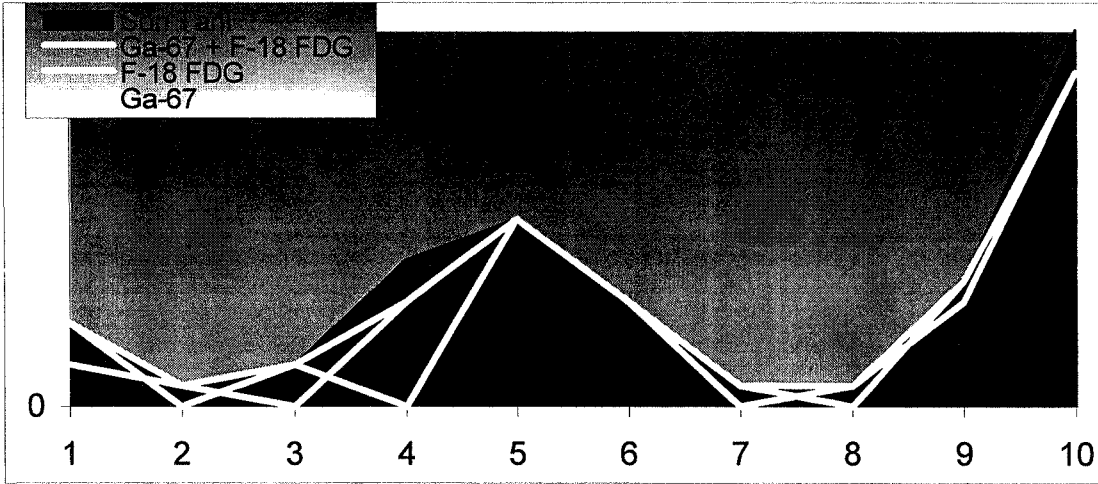
31	k.s.	49	m	Non spesifik pnömoni+ Kolit	1	1
32	k.w.	40	m	MAC	5	5
33	l.f.	39	m	MAC	2	3
34	l.g.	52	m	Negatif	0	0
35	l.l.	47	m	Tbc	0	1
36	l.r.	45	m	Kolit	1	0
37	m.j.	38	f	Kaposi sarkomu + kolit	1	6
38	m.r.	32	m	MAC	3	5
39	n.b.	49	m	PCP	1	1
40	p.d.	48	m	Sistit	1	0
41	p.g.	41	m	MAC	6	1
42	p.r.	54	m	Non spesifik pnömoni	3	3
43	r.m.	36	m	PCP	3	3
44	r.r.	46	m	Negatif	0	0
45	r.w.	43	m	Non spesifik pnömoni+ Kolit	1	4
46	s.d.	43	m	PCP	1	1
47	s.h.	36	m	Negatif	2	1
48	s.p.	46	m	CMV	1	0
49	v.a.	35	m	Kaposi sarkomu	0	1
50	v.j.	39	f	MAC	3	4
51	w.t.	30	m	Kolit	1	0
toplam					61	75

Negatif: enfeksiyon yada malignite için tüm tanısal yöntemler negatif.

Grafik 1.



Grafik 2

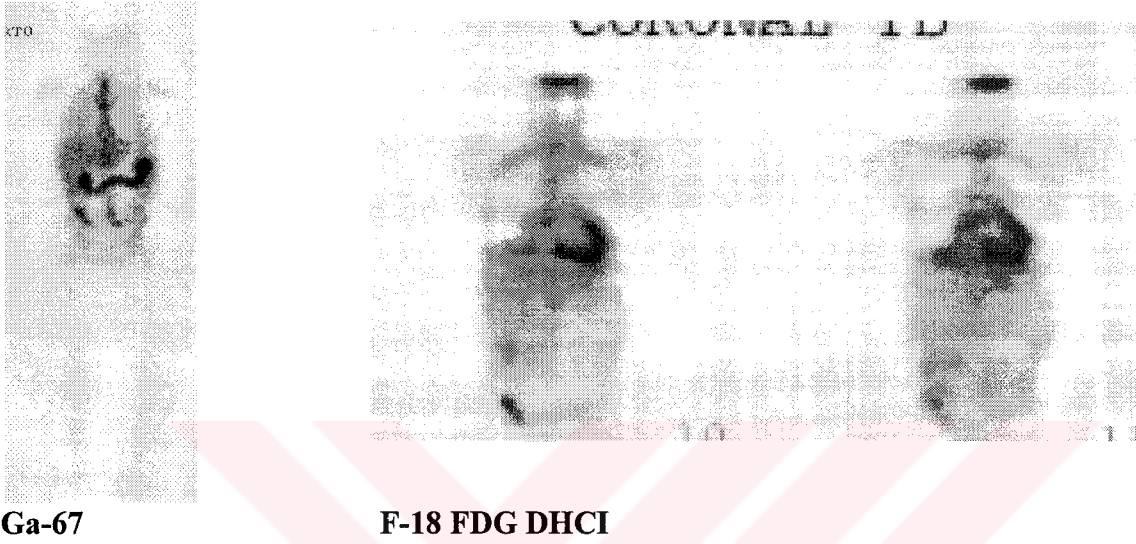


Tablo 6.

	Son Tanı	Ga-67	F-18 FDG	Ga-67 ve F-18 FDG
Castleman hastalığı	4	2	4	4
CMV	1	1	0	1
Kaposi sarkomu	2	0	2	2
kolit	7	5	0	5
MAC	9	9	9	9
PCP	5	5	5	5
Sistit	1	1	0	1
Tbc	1	0	1	1
non-spesifik pnömoni	6	6	5	6
Negatif	18	16	16	16

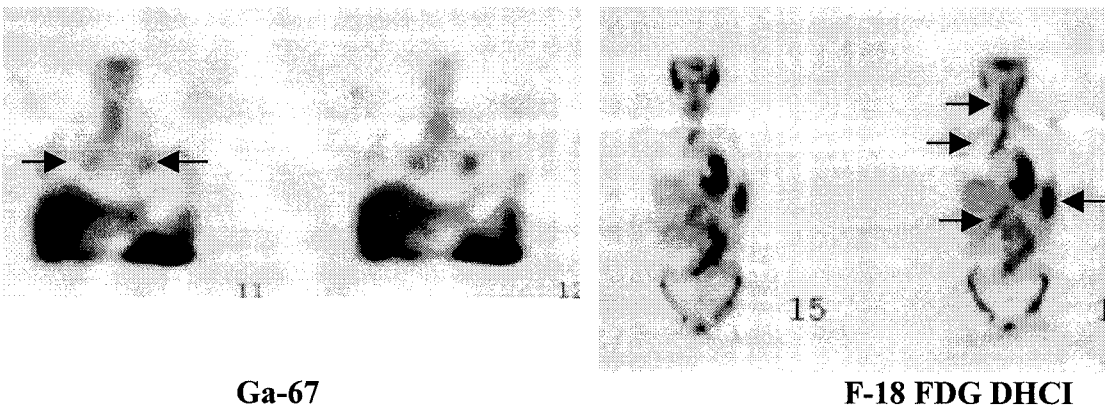
F-18 FDG DHCI Castleman hastalığı, kaposi sarkomunda daha hassasken, Ga-67 tüm vücut tarama CMV, kolit'te daha hassas olduğu gözlemlendi. MAC enfeksiyonu, PCP ve non-spesifik pnömonide ise her iki yöntemde benzer duyarlılıktaydı (tablo 6.).

35 sıra numaralı tüberküloz tanısı alan hastada akciğerde F-18 FDG tutulumu izlenirken Ga-67 tutulumu izlenmemiştir. Bu durumun aktif pulmoner tüberküloz tanısında hassas olan Ga-67'nin anti-tüberküloz tedavi nedeni tutulumunun azalması şeklinde açıklanabilir.



Şekil 7. 25 sıra numaralı hastada, kolit için Ga-67 görüntüleme pozitif, F-18 FDG DHCI negatif.

Tablo 7.'de Ga-67 tarama ve F-18 FDG DHCI için ayrı ve birlikte kullanıldıklarındaki doğruluk ve duyarlık değerleri ile negatif ve pozitif kestirim değerleri sunulmuştur.



Şekil 7. 24 sıra numaralı hastada, her iki görüntüleme de pozitif .

Tablo 7.

	Ga-67	F-18 FDG	Ga-67 ve F-18 FDG
Doğruluk (accuracy)	83,3	77,8	92,6
Duyarlık (sensitivite)	80,6	72,2	94,4
Özgüllük (spesifisite)	88,9	88,9	88,9
Negatif kestirim (prediktif) değeri	69,6	61,5	88,9
Pozitif kestirim (prediktif) değeri	93,6	92,9	94,4

TARTIŞMA:

Ülkemizde halen büyük bir problem gibi gözükmesine de, AIDS ve komplikasyonları gerçekten de ancak erken tanı ve etkin/invazif tedavi protokolleriyle çözülebilmektedir. Bu nedenle HIV'in koruyucu hekimliği, tanısı ve tedavisine yönelik dünyadaki gelişmeleri izleyerek, bu potansiyel tehlikeye karşı gerekli bilgi ve beceri düzeyini arttırmak ve bir anlamda bu tehlikeye karşı hazır bulunmak gerekmektedir.

Ateş odağının araştırılmasında klasik yeri olan Ga-67'nin; kötü görüntü rezolüsyonu ve bir grup yalancı negatifliği (özellikle de Kaposi sarkomu gibi zaten tutulum gösteremediği bilinen) literatürde bir çok kez bildirilmiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi Ga-67 tüm vücut tarama sonuçları, çalışmaya başladıktan ancak 48-72 saat sonra alınabilmektedir. Ayrıca Ga-67 görüntülemesinde, tedavi sırasında (antibiyotik vb.) yapılan incelemelerde yalancı negatif sonuçların da alındığı bildirilmiştir(67).

FUO için göreceli olarak yeni bir ajan olan F-18 FDG ile yapılan, ateş odağının araştırıldığı bir başka çalışmada; non-hodgkin lenfoma (ileal ve mezenterik lenf düğümlerinde), PCP (karaciğer, dalak), Castleman hastalığı (retroperitoneal, pelvik ve perikardiak yerleşimli), Kaposi sarkomu (ciltte), *Cryptococcus* enfeksiyonu (hiler, mediastinal ve paratrakeal lenf düğümlerinde) gibi bazı hastalıklarda yalancı negatif sonuç verdiği bildirilmiştir (9). Bununla birlikte F-18 FDG DHCI'de sonuca birkaç saatlik inceleme sonunda ulaşılabilmekte ve tedavi altındaki hastalar da bile (ki bunlar da Ga-67 negatif sonuç verir) doğru pozitif sonuçlar alınabilmektedir(67).

SONUÇ:

AIDS hastalarında ateş odağının saptanmasındaki bu güçlükler nedeni ile gerek F-18 FDG DHCI gerekse Ga-67 tüm vücut tarama tek başına kullanılıp, diğerini dışlayabilecek mükemmelliğe sahip değildir.

Gerek bu hasta serisi gerekse literatür AIDS'te önemli bir problem olan ateş odağının saptanmasında; Ga-67 tüm vücut tarama ve F-18 FDG DHCI'nin kombine edilmesinin, klinisyeni doğru çözüme yönlendirebilecek yüksek hassasiyete sahip olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Krieger JN. Acquired immunodeficiency syndrome and related conditions. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED.Jr, Wein AJ (Eds.) Campbell's Urology, 7th ed. W.B. Saunders Company 1998; p. 685-706
2. Decker CF, Masur H. Pneumocystis and other protozoa. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 215-230
3. Polis MA, Kovacs JA. Fungal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 231-244
4. Rigsby MO, Friedland G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 245-257
5. Zurlo JJ, Lane CH. Other bacterial infections. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 259-266
6. Schacker T, Corey L. Herpesvirus infection in human immunodeficiency virus-infected person. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 267-280

7. Safai B. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 295-318
8. Aboulafia DM, Mitsuyasu RT. Lymphomas and other cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. In: AIDS : Biology, Diagnosis and Prevention. Fourth edition. Edited by DeVita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven 1997;p. 319-330
9. Santiago JF, Jana S, Gilbert HM, et al. Role of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in the work-up of febrile AIDS patients: Experience with dual head coincidence imaging. *Clin Pos Imag.* 1999; 2(6): 301-309
10. Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with ⁶⁷Ga-citrate. *J Nucl Med*, 1969;10:103
11. Saha GH, Production of Radionuclides. In: Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Saha GH (ed). Springer-Verlag New York 1992 p.46-64
12. Neuman RD, Hoffer PB. Gallium scintigraphy for detection of inflammation and tumors in Clinical Radionuclide Imaging Freeman LM (ed), Grune and Stratton inc., New York, 1984; p. 1319
13. Palestro CJ. The current role of gallium imaging in infection. *Semin Nucl Med.* 1994 Apr;24(2):128-41.
14. Bekerman C, Britan J. Gallium-67 scanning in the clinical evaluation of human immunodeficiency virus infection: indications and limitations. *Semin Nucl Med.* 1988 Oct;18(4):273-86.

15. Swartzendruber DC, Nelson B, Hayes RL. Gallium-67 localization in lysosomal-like granules of leukaemic and nonleukaemic murine tissues. *JNCI*, 1971;46:941
16. Larson SM, Rasey JS, Allen DR, et al. Common pathway for tumor cell uptake of gallium-67 and iron-59 via a transferrin receptor. *J Natl Cancer Inst* 1980 Jan;64(1):41-53
17. Larson SM. Mechanisms of localization of gallium-67 in tumors. *Semin Nucl Med* 1978 Jul; 8(3):193-203
18. Siemsen JK, Grebe SF, Waxman AD. The use of gallium-67 in pulmonary disorders. *Semin Nucl Med*. 1978 Jul;8(3):235-49.
19. Yang SO, Lee YI, Chung DH, Lee MC, Koh CS, Choi BI, Im JG, Park JH, Han MC, Kim CW. Detection of extrapulmonary tuberculosis with gallium-67 scan and computed tomography. *J Nucl Med*. 1992 Dec;33(12):2118-23.
20. Armbuster TG, Goergen TG, Resnick D, Catanzaro A. Utility of bone scanning in disseminated coccidioidomycosis: case report. *J Nucl Med*. 1977 May;18(5):450-4.
21. Adams BK, Crosier JH. Bone and gallium scintigraphy in polyostotic actinomycosis of the upper limb. *Clin Nucl Med*. 1994 Mar;19(3):254-6.
22. Park HM, Jay SJ, Brandt MJ, Holden RW. Pulmonary scintigraphy in fibrosing mediastinitis due to histoplasmosis. *J Nucl Med* 1981 Apr;22(4):349-51
23. Rao GM, Guruprakash GH, Bhaskar G. Localization of gallium-67 in aspergilloma. *J Nucl Med*. 1979 Aug;20(8):900.

24. Dayanikli BF, Weissman AF, Wahl RL. Successful gallium-67 imaging of North American pulmonary blastomycosis. *J Nucl Med.* 1993 Jun;34(6):958-60.
25. Fausi AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanism of pathogenesis. *Science*, 1989;239:617
26. Hoover DR, Saah AJ, Bacellow H. Clinical manifestations of AIDS in the era pneumocystis prophylaxis. *N Eng J Med.*1993; 329: 1922
27. Mocroft A, Sabin CA, Youle M et al. Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Aug 15;21(5):401-7
28. Kramer EL, Sanger JJ, Garay SM et al Gallium-67 scans of the chest in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl Med* 1987 Jul;28(7):1107-14
29. Mills J. Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii infections in patients with AIDS. *Rev Infect Dis.* 1986 Nov-Dec;8(6):1001-11
30. Tow TY, Rosen MJ, Teirstein AS. Normal chest roentgenogram as a prognostic factor in Pneumocystis pneumonia studied by Gallium-67 scanning. *Radiology*, 1989;170:671
31. Ganz WI, Serafini AN. The diagnostic role of nuclear medicine in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl Med.* 1989 Dec;30(12):1935-45.
32. Vanarthos WJ, Ganz WI, Vanarthos JC et al. Diagnostic uses of nuclear medicine in AIDS. *Radiographics* 1992 Jul;12(4):731-49; discussion 749-52
33. DeLorenzo LJ, Maguire GP, Wormser GP, Davidian MM, Stone DJ. Persistence of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency

- syndrome. Evaluation of therapy by follow-up transbronchial lung biopsy. *Chest*. 1985 Jul;88(1):79-83.
34. Zuckier LS, Ongseng F, Goldfarb CR. Lymphocytic interstitial pneumonitis: a cause of pulmonary gallium-67 uptake in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *J Nucl Med*. 1988 May;29(5):707-11
35. Woolfenden JM, Carrasquillo JA, Larson SM et al. Acquired immunodeficiency syndrome: Ga-67 citrate imaging. *Radiology*. 1987 Feb;162(2):383-7.
36. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis*. 1990 Jul;162(1):8-12.
37. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*. 1992 Jan 23;326(4):231-5.
38. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD et al. Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Aug;146(2):285-9.
39. Hawkins CC, Gold JW, Whimbey E et al. Mycobacterium avium complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986 Aug;105(2):184-8.
40. Abdel-Dayem HM, Naddaf S, Aziz M, et al. Sites of tuberculous involvement in patients with AIDS. Autopsy findings and evaluation of gallium imaging. *Clin Nucl Med* 1997; 22(5):310-4

41. Tumei SS, Rosenthal DS, Kaplan WD et al. Lymphoma: evaluation with Ga-67 SPECT. *Radiology*. 1987 Jul;164(1):111-4.
42. Delcambre C, Reman O, Henry-Amar M et al. Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy. *Eur J Nucl Med* 2000 Feb;27(2):176-84
43. Turoglu HT, Akisik MF, Naddaf SY, et al. Tumor and infection localization in AIDS patients: Ga-67 and Tl-201 findings. *Clin Nucl Med* - 1998 Jul; 23(7): 446-59
44. Lee VW, Rosen MP, Baum A et al. AIDS-related Kaposi sarcoma: findings on thallium-201 scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Dec;151(6):1233-5
45. Abdel-Dayem HM, Bag R, DiFabrizio L, Aras T, Turoglu H, et al. Evaluation of sequential thallium and gallium scans of the chest in AIDS patients. *J Nucl Med* - 1996 Oct; 37(10): 1662-7
46. HM. Abdel-Dayem, JQ Luo, H El-Zeftawy, S Sadek. Clinical experience with dual head gamma camera coincidence imaging. *Clin Pos Imag* 1999;2:31-39
47. P. Lind, HJ. Gallowitsch. O. Unterweger, et al. FDG PET in the follow-up of the differentiated thyroid cancer. Comparison with Tc-99m Tetrofosmin and I-131 whole body scintigraphy. *Clin Pos Imag* 1998;1:237
48. TA. Dalsaso, Jr, VJ Lowe, FR. Dunphy, DS. Martin, JH. Boyd. BC Stack. FDG PET and CT evaluation of chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Pos Imag* 2000;3:1-5
49. EJ. Kilgore, NE. Watson. Incidental non-target skeletal muscle uptake on whole body (F-18) FDG PET scans. *Clin Pos Imag* 1998;1:235

50. N. Satyamurthy, ME. Phelps, JR Barrio. Electronic generators for the production of positron emitter labeled radiopharmaceuticals. Where would PET be without them? *Clin Pos Imag* 1999;2:233-258
51. W.N. Tauxe et al. PET Imaging in oncology. In: *Nuclear oncology*. First edition. C. Aktolun and N. Tauxe (Eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1999, Chapter 16: 3013-3331
52. Hamacher K, Coenan H, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of non-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med*.1986;27:235-238
53. Alvaro A. Mejia, Takashi Nakamuro, Itoh Masatoshi, et al. Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose on PET studies. *J Nucl Med* 1991;32:699-706
54. EJ. Kilgore, NE. Watson. Incidental non-target skeletal muscle uptake on whole body (F-18) FDG PET scans. *Clin Pos Imag* 1998;1:235
55. H. Jadvar, JA. Parker, AJ. Fischman. Role of FDG PET in the evaluation of rare tumors. *Clin Pos Imag* 1998;1:239
56. H. Jadvar, AJ. Fischman. Evaluation of rare tumors with [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Pos Imag* 1999;2:153-158
57. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, et al . Fever of unknown origin: prospective comparison of Ga-67 citrate and F-18 FDG. *Eur J Nucl Med* 2000 Nov;27(11):1617-25
58. Lorenzen J, Buchert R, Bleckmann C et al. A search for the focus in patients with fever of unknown origin: is positron-emission tomography with F-18-

Fluorodeoxyglucose helpful?. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb
Verfahr* 1999 Jul; 171(1):49-53

59. T. Torizuka, KR. Zasadyn, RL. Wahl. Diabetes decreased FDG accumulation in primary lung cancer. *Clin Pos Imag* 1999;2:281-287
60. T. Akhurst, P. Boland, H. Macapinlac R. Finn, HW. Yeung, O. Squire. SM. Larson. Excess muscle FDG uptake in an euglycaemic patient that is corrected by fasting. *Clin Pos Imag* 1998;1:131-133
61. O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, et al. PET scanning and human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med* 1997;38(10):1575-83
62. Pauza CD, Pyzalski R, Perlman SB, et al. Positron emission tomography images of AIDS pathogenesis. *Conf. Adv AIDS Vaccine Dev. Meeting abstracts* 1997 4-7:32
63. Petersdorf RG, Beeson P. Fever of unexplained origin. Report of 100 cases. *Medicine* 1961;40:1
64. Kohno H, Yamashiro S, Ikeda N et al. An analysis of fever of unknown origin defined by newly proposed practical criteria. A prospective study of 56 cases. *Kansenshogaku Zasshi* 1999 Jan;73(1):62-9
65. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, et al . Fever of unknown origin: prospective comparison of Ga-67 citrate and F-18 FDG. *Eur J Nucl Med* 2000 Nov;27(11):1617-25
66. Dede F, Ajoedi NDY, Ansari SM, et al. Evaluation of F-18 FDG PET and Gallium-67 Citrate Total Body Scans in The Diagnostic Work-Up of Symptomatic AIDS Patients. *Clin Nucl Med* 2001 Mar 26(3):274-6

67. Goswami GK, Jana S, Santiago JF, et al. Discrepancy between Ga-67 citrate and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scans in pulmonary infection. *Clin Nucl Med* 2000 Jun; 25(6): 490-1
68. Sugawara Y, Gutowski TD, Fisher SJ, et al. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, 67Ga-citrate, and 125I-HSA. *Eur J Nucl Med* - 1999 Apr; 26(4): 333-41

