

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

KEMİK PROTEZ ENFEKSİYONLARININ AYIRICI TANISINDA KEMİK
SİNTİGRAFİSİ, İŞARETLİ LÖKOSİT SİNTİGRAFİSİ, HİG SİNTİGRAFİSİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Semahat SAĞLAM

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

ISPARTA-2009

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca, mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tez çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren, bana mesleğimi sevdiren değerli hocam Doç. Dr.Mustafa YILDIZ'a,

Çalışkanlığını, azmini ve hırsını her zaman takdir ettiğim ve örnek aldığım, ilgisi ve desteği ile güç bulduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. S.Süreyya ÇERÇİ'ye minnetlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim ve meslek hayatlarında başarılar dilerim.

Yardımları, destekleri ve sıcaklıkları ile çalışmayı daha keyifli hale getiren tüm Nükleer Tıp personeline teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde her türlü desteği veren sevgili Babam ve Annem'e, tıp eğitiminin ilk yıllarından beri birlikte olduğumuz hayat arkadaşım, eşim Op. Dr.Faik Sağlam'a sevgilerimi sunuyorum.....

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE ve KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Artroplasti Tarihçesi ve Çeşitleri	4
2.2. Protez Endikasyonları	5
2.3. Protez Kontraendikasyonları	6
2.4. Protez Komplikasyonları.....	6
2.4.1. Aseptik Gevşeme	7
2.4.2. Protez Enfeksiyonu	8
2.5. Tanı	11
2.5.1. Laboratuvar Testleri	11
2.5.2. Konvansiyonel Radyolojik Tetkikler	12
2.5.3. USG.....	13
2.5.4. BT.....	14
2.5.5. MRG.....	14
2.5.6. Artrografi ve Artrosintigrafi.....	14
2.5.7. Aspirasyon ve Kültür	15
2.5.8. Biyopsi	15
2.5.9. Radyonüklid Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.5.9.1. Kemik Sintigrafisi	16
2.5.9.2. Ga-67 Sintigrafisi	22
2.5.9.3. İşaretli Lökosit Sintigrafisi.....	25
2.5.9.4. Human Immünglobulin G Sintigrafisi	30
2.5.9.5. Kemik İliği Sintigrafisi	33
2.6. Enfeksiyon Görüntülemesinde Kullanılan Diğer Sintigrafik Yöntemler.....	34
2.6.2. Monoklonal Antikor Sintigrafisi	34

2.6.3. İşaretli Antibiyotik (Tc-99m Ciprofloksasin) Sintigrafisi	35
2.6.4. F-18 FDG-PET	36
3. MATERYAL-METOD	40
3.1. Hasta Populasyonu	40
3.2. Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi Tekniği	40
3.3. İşaretli Lökosit Sintigrafisi Tekniği	41
3.4. Tc-99m HIG Sintigrafisi Tekniği	42
3.5. Değerlendirme	42
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ	76
ÖZET	77
SUMMARY	78
KAYNAKLAR	79

SİMGE ve KISALTMALAR

İLs	: İşaretili Lökosit sintigrafisi
Ks	: Kemik sintigrafisi
DKs	: Dinamik Kemik sintigrafisi
HIGs	: Human Immünglobulin G sintigrafisi
Kİs	: Kemik İliği sintigrafisi
Ga-67s	: Galyum-67 sintigrafisi
Tc	: Teknesyum
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
PMNL	: Polimorfonüveli Lökositler
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
A-P	: Anteroposteriyor
MDP	: Methylene Diphosphonate
HMPAO	: Hexa Methylene Propylene Amine Oxime
FDG	: Fluoro-2-Deoxy Glucose
iv	: intravenöz
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
Moak	: Monoklonal antikor
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Enfeksiyon-enflamasyon tanısında kullanılan radyofarmasötiklerin radyasyon dozimetresi.....	39
Tablo 2. Grup I (kalça protezli hastalar) klinik özellikleri.....	44
Tablo 3. Grup I (kalça protezli hastalar)'in sintigrafik bulguları ve kesin sonuçları.	45
Tablo 4. Grup I (kalça protezli hastalar)'de genel değerlendirme.....	57
Tablo 5. Grup II (diz protezli hastalar) klinik özellikleri.....	58
Tablo 6. Grup II (diz protezli hastalar)'nin sintigrafik bulguları ve kesin sonuçları	59
Tablo 7. Grup II (diz protezli hastalar)'de genel değerlendirme.....	68

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Değişik radyofarmasötiklerin enfeksiyon ve enflamasyondaki moleküler hedefleri	38
Resim 2a. Grup I, 10 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.	46
Resim 2b. Grup I, 10 nolu hastanın İLs görüntüsü.	47
Resim 2c. Grup I, 10 nolu hastanın HIGs görüntüsü.....	48
Resim 3a. Grup I, 8 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.....	49
Resim 3b. Grup I, 8 nolu hastanın İLs görüntüsü.	50
Resim 3c. Grup I, 8 nolu hastanın HIGs görüntüsü.	51
Resim 4a. Grup I, 5 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.	52
Resim 4b. Grup I, 5 nolu hastanın İLs görüntüsü	53
Resim 4c. Grup I, 5 nolu hastanın HIGs görüntüsü.	54
Resim 5a. Grup I, 2 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.....	55
Resim 5b. Grup I, 2 nolu hastanın İLs görüntüsü	56
Resim 6a. Grup II, 11 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.	59
Resim 6b. Grup II, 11 nolu hastanın İLs görüntüsü.	60
Resim 6c. Grup II, 11 nolu hastanın HIGs görüntüsü.	61
Resim 7a. Grup II, 12 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü.	62
Resim 7b. Grup II, 12 nolu hastanın İLs görüntüsü	63
Resim 8a. Grup II, 13 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü	64
Resim 8b. Grup II, 13 nolu hastanın İLs görüntüsü.	65
Resim 8c. Grup II, 13 nolu hastanın HIGs görüntüsü.	66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Artroz, eklem kıkırdağının büyük ölçüde tahrip olduğu eklem hastalığıdır. Çoğunlukla kalça ve diz eklemleri tutulur. Kalçada doğumsal, idiyopatik ve edinsel hastalıklar (en sık primer osteoartrit daha sonra sırayla romatoid artrit, ankilozan spondilit, tüberküloz artrit, septik artrit, hemofiliye bağlı artritler ve posttravmatik artritler) sonucu koksartroz gelişmekte ve buna bağlı olarak eklem kullanımı ve dayanma gücü arasındaki uyumsuzluk sonucu, eklem yüzlerinde düzensiz yüklenmeler olmakta ya da kemik-kıkırdak direnç dengesi bozulmaktadır (1,2). Burada kıkırdak hücrelerinin yok olmasına yol açan, mekanik ve biyokimyasal bir kısır döngü başlar. Kıkırdak hücreleri yenilenmezler ve kıkırdak tahribi en iyi olasılıkla daha az işe yarayan bağ dokusu tarafından onarılır. İleri yaş, aşırı kilo, az hareket, ya da eklemlerin aşırı kullanımı ve varisler risk faktörü olarak sayılabilir. Diğer risk faktörleri, örneğin diz artrozuna yol açan X ya da O-Bain hali (dizlerin içe ya da dışa eğriliği), ya da kalça eklemindeki uyumsuzluk nedeniyle birim yüzeye düşen baskı artmasının rol oynadığı kalça eklemi displazisinde olduğu gibi, eklemlerin yanlış ve aşırı yük altında olduğu durumlardır. Eğer eklemler yaralanmalardan sonra normal anatomik şekillerine konamamışlarsa burada oluşan yanlış ve aşırı yüklenme de bir risk faktörüdür. Bu durumlarda tedavi, bozulmuş dengeyi yeniden kurmak ve dokuların direncini arttırmak olmalıdır. Kilo verme ve destek tedavileri gibi tedavilerin sonuçsuz kalması durumunda yaygın olarak kalça ve diz protezleri kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda ağrıların azaltılmasında ve fonksiyonların iyileştirilmesinde yüz güldürücü sonuçlara karşın ciddi bazı komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.

Bu komplikasyonlar; enfeksiyon, gevşeme, heterotropik ossifikasyon, dislokasyon ve fraktürdür. Enfeksiyon ve aseptik gevşeme dışındakilere çoğunlukla kolayca tanı konabilir ve tedavi edilebilirler. Ancak enfeksiyonu gevşemeden ayırmak klinik ve histopatolojik değişiklikleri çok benzerlik göstermesi nedeni ile oldukça zordur (3,4,5,6,7). Tedavi şekilleri tamamen farklı olan bu iki durumun mutlaka ayırt edilmesi gerekmektedir.

Protezlerde meydana gelen enfeksiyon ve gevşemenin ayırıcı tanısında birçok yöntem uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan biyokimyasal tetkiklerin duyarlılığı

yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (8-11). Özellikle romatolojik hastalarda C-Reaktif Protein(CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) gibi parametreler nonspesifiktir (12).

X-ray'de protez çevresinde radyolüsen hat görülmesi gevşemenin bulgusu olabilir. Ancak bu yöntem de enfeksiyon ve gevşeme ayırıcı tanısı doğruluğunda kullanışlı değildir (13). Metal artefaktından dolayı Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin kullanılabilirliği kısıtlanmaktadır (14,15,16).

Kemik enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde nükleer tıpta en sık ve en kolay uygulanan yöntem Kemik sintigrafisi (Ks)'dir. Osteomyelitlerde Ks oldukça sensitiftir (%73-100). Ancak spesifitesi düşüktür (%50-70) (17,18). Negatif prediktif değeri ise oldukça yüksektir. Enfeksiyon bölgesinde normal perfüzyon görülmesi akut enflamatuvar süreci ekarte ettirir (19).

Galyum-67 sintigrafisi (Ga-67s)'nin osteomyelitlerde spesifitesi %67-70 olup vertebral osteomyelitlerde Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)'in de eklenmesiyle sensitivite %91, spesifite %92 bulunmuştur. Ancak siklotron ürünü ve pahalı olması, fiziksel özelliklerinin gama kameralar için ideal olmaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (19).

İskelet sistemi enfeksiyonlarının tanısında Ga-67s'nin yerini İşaretli Lökosit sintigrafisi (İLs) almıştır. Ancak kemik iliğindeki tutulum, kronik enfeksiyonlar, aksiyel iskelet ve vertebradaki lezyonlar, hastaların antibiyotik kullanması sebebiyle sensitivitenin düştüğü görülmüştür (19). Akut osteomyelitlerde İLs'de sensitivite %97,7, spesifite ise %96,8 dir (20).

Teknesyum-99m Human Immunglobulin G sintigrafisi (Tc-99m HIGs)'nde kullanılan ajan enfeksiyon ve enflamasyon bölgelerinde akümüle olan radyofarmasötiktir. Kemik enfeksiyonlarında oldukça sensitif olmakla birlikte spesifitesi değişkendir. İLs'ne en önemli üstünlüğü hazır kit olması ve kolay uygulanabilirliğidir. Komplike osteomyelitler ve septik artritlerde HIGs'nin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir (%90-95) (21). Ancak eklem replasmanı ve psödoartrosizde spesifite düşüktür (22).

Bu çalışmanın amacı, kemik protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında kemik sintigrafisi, işaretli lokosit sintigrafisi, HIG sintigrafisi etkinliklerini karşılaştırmak ve birlikte kullanımının değerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Artroplasti Tarihçesi ve Çeşitleri

Artroplasti, hareketsiz ya da ağrılı bir eklemden mümkün olduğunca ağrıyı dindirmek, stabilizasyonu ve hareket genişliğini sağlamak amacıyla yapılan rekonstrüksiyon işlemidir. Artroplasti tarihçesi; osteotomi artroplasti, interpozisyonel artroplasti ve protez artroplasti şeklinde ele alınabilir. John Rhea Barton ilk kez 1826 da artroplasti amaçlı osteotomi yapmıştır. Ollier 1885 yılında, interpozisyon artroplastisini başlatmıştır. J. B. Murphy 1913 yılında, fragmanlar arasında faysa, deri, kas ya da yağ flebi yerleştirerek interpozisyon artroplastisini geliştirmiştir (23,24). Smith Petersen 1923 yılında, ilk kez kobalt-krom, molibdeniumdan imal edilmiş protezi kalça artroplastisinde kullanmıştır. 1950’de Austin Moore kalça artroplastisinde medullar fiksasyon tekniğini geliştirmiştir. 1951’de Kiaer ve Jansen, fiksasyon için metil metakrilat kullanmıştır. Sonraları bir komponenti polietilen diğer komponenti metal olan protezler geliştirilmiştir. Modern anlamda artroplasti, 1960 yılında John Carnley’in total kalça replasmanında femur başı için çelik, asetabuler komponent olarak yüksek dansiteli polietilen ve bu komponentleri kemiğe fiske etmek için polimetil akrilat kullanması ile başlamıştır (25, 26, 27).

Günümüzde artroplasti materyali olarak kullanılan en mükemmel metaller kobalt-krom ve titanyum-alüminyum-vanadium karışımlarıdır. Ağırlık taşıyan yüzeylerde genellikle çok dayanıklı olduğu için kobalt-krom karışımları kullanılırken, kalça implantları kemiğe yakın esnekliğe sahip titanyumdan yapılmaktadır. Fiksasyon tipleri; sementli (çimentolu) fiksasyon ve biyolojik(in growth) fiksasyon şeklindedir. Sementli fiksasyonda protezin kemikle fiksasyonu metil metakrilatla yapılmaktadır. Bu materyal hamur kıvamındayken kemiğe yerleştirilmekte, komponent sement içine oturtulmakta, 12-15 dakika bekletilmektedir. Metil metakrilat sertleşince implant kemiğe rijit olarak yerleşmektedir. Biyolojik fiksasyonda ise protez yüzeyi 100-400 mikron çapında porlar içermekte ve kemiğin bu porlardan içeri doğru büyümesi ile biyolojik fiksasyon sağlanmaktadır. 6-12 hafta boyunca kortikal kemikle temas halinde olması gereklidir. Kullanılan protez komponentinin kemiğe fiksasyonu için poroz yani pürüzlü bir yüzey sağlaması amacıyla polimer, seramik ve metaller kullanılmıştır.

Sementli protezlerde sistemdeki zayıf nokta, sement ile kemiğin sınır tabakası olup, aseptik protez gevşemesi riski mevcuttur. Biyolojik fiksasyon ile bunun önemli miktarda önüne geçilmiştir (25).

Kalça eklemi artroplasti cerrahisi parsiyel veya total kalça protezi şeklinde yapılır. Hemiartroplasti, eklem yüzeylerinin sadece bir parçasının değiştirildiği artroplasti şeklindedir. Total kalça protezinde ise hem femoral hem de asetabuler komponentler kullanılır. Cerrahi; protezin kemiğe tespiti için, çimentolu kalça protezi ve çimentosuz kalça protezi olmak üzere iki türdür. Bunların dışında, hibrid sistem denilen çimentolu (femoral komponent) ve çimentosuz (asetabuler komponent) protez şekli vardır (28, 29, 30).

Total diz protezi; dizin konulan kompartmanına göre (unikompartmantal, bikompartmantal, trikompartmantal), prostetik tasarım tarafından sağlanan sınırlamaya göre (kısıtlayıcı, yarı kısıtlayıcı, kısıtlayıcı olmayan), fiksasyon tipine göre (sementli, sementsiz; poroz kaplı) sınıflandırılır. Unikompartmantal diz protezinde femur ve tibianın sadece medial veya lateral kompartmanın karşılıklı gelen yüzleri değiştirilir. Bikompartmantal diz protezinde medial ve lateral kompartmanlar değiştirilirken patellofemoral eklem değiştirilmez. Trikompartmantal diz protezinde patellofemoral eklem dahil dizin tüm bölümleri değiştirilmektedir. Günümüzde kullanılan protezler trikompartmantal diz protezleri şeklindedir.

İdeal bir protez; bağ gerginliğini ve eklem kinematiklerini değiştirmemeli, normale yakın eklem hareket açıklığına izin vermeli ve anatomik bütünlüğü sağlayabilmelidir (31-35).

2.2. Protez Endikasyonları

Dejeneratif hastalıkların meydana getirdiği, hastanın yaşam konforunu önemli ölçüde düşüren, medikal tedaviye yanıt vermeyen ağrı ve fonksiyonel hareket kısıtlılığının olması cerrahi endikasyonları oluşturur. Amaç ağrıyı gidermek, stabil ve fonksiyonel bir hareket açıklığı sağlamak ve mevcut deformiteyi düzeltmektir.

2.3. Protez Kontraendikasyonları

Eklemde aktif enfeksiyon, hızlı kemik harabiyeti yapan hastalığın bulunması, abduktör adalelerin yokluğu veya yetersizliği, ilerleyici nöromusküler hastalıkların bulunması artroplastisi cerrahisinde kontraendikasyonları oluşturur (34, 36).

Bunlarla beraber rölatif kontraendikasyon sayılabilecek durumlar vardır. Düşkün hasta, osteoporoz, periferik dolaşım bozukluğu, nöropatik eklem, metabolik hastalıklar, psöriatik artrit, morbid obezite ve hasta uyumsuzluğu rölatif kontraendikasyonlar arasındadır. Aslında bunlara kontraendikasyon yerine artroplastinin başarısını negatif yönde etkileyen faktörler demek daha doğrudur.

2.4. Protez Komplikasyonları

Genel komplikasyonlar: Protez uygulanan hastalar genellikle yaşlı grupta yer alan hastalardır. Bu hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi sorunlara sık rastlanmaktadır. Hastaya ait bu durumlar hem perioperatif hem de postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. 70 yaşın üstündeki, sementli tespit uygulanan, önceden kardiyopulmoner hastalık öyküsü olanlar, primer artroplastisi uygulananlar ve aynı anda bilateral artroplastisi uygulanan vakalarda mortalite hızının yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca tromboemboli, tromboflebit, akciğer embolisi, kanama, şok, transfüzyon reaksiyonları, böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem kanaması, ileus, akut kolesistit, akut kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest, yağ embolisi oluşabilecek komplikasyonlardandır (23,34).

Lokal komplikasyonlar: Yüzeysel veya derin enfeksiyon, aseptik gevşeme, femur kırığı, ekstremitelerde uzunluk farkı, trokanter majörün kaynamaması, protezin kırılması, heterotropik kemikleşme, vasküler komplikasyonlar, sinir lezyonları, yara yerine bağlı komplikasyonlardır.

ABD de her yıl yaklaşık 500.000 kişiye kalça ve diz protezi uygulanmaktadır. İnsan ömrünün uzaması ile 2030 yılında protez uygulanan hasta sayısının 700.000'i bulması beklenmektedir (38). Protezin birçok komplikasyonunun tanısı ve tedavisi genelde problem yaratmazken, klinik belirtileri ve histopatolojik değişikliklerin

benzemesi nedeniyle enfeksiyon ve aseptik gevşemenin ayırıcı tanısı oldukça zordur (39, 40).

2.4.1. Aseptik Gevşeme

Protez implantasyonundan 10 yıl sonra protezlerin %50'sinde radyografik gevşeme bulgusu saptanıp bunların %30'u revizyon gerektirmektedir (41, 42). Her ne kadar bazı vakalarda protez tasarımı ve teknik faktörler sorumlu tutulsa da aseptik gevşeme eklem replasmanının enflamatuvar/immun bir reaksiyonudur (43). Protez yapımında kullanılan bazı metallerin korozyonu ile salınan parçalar sitotoksik etki yaparak immün mekanizmayı olumsuz etkileyebilirler. Kobalt ve nikel iyonları hücre duvarında hasar yapar ve fagositozu olumsuz etkiler. Titanyum, molibden ve krom iyonlarınınsa böyle bir etkisi yoktur. Metal implantların lokal dokular üzerine etkileri, en genel şekliyle bu implantların immun mekanizmayı olumsuz etkileyen fibro-enflamatuvar doku tarafından kuşatılmaları şeklindedir. Çevredeki makrofajlar yüksek konsantrasyondaki debriyi fagosite etmekte güçlük çeker ve bol miktarda mediatör salgırlar. Süperoksit radikalleri, tümör nekrosis faktör, interferon ve sitokinler enflamasyonun daha da artmasına neden olurlar. Sement/kemik yüzeyler arasında synovia benzeri psödomembranöz bir yapı oluşur. Bu psödomembran genellikle histiyositler ve giant cell'lerden meydana gelmektedir. Olguların %25'inde lenfosit ve plazma hücreleri, %10' undan azında da nötrofiller bulunmaktadır. Partiküle debris dokunun etkin eklem boyunca protez-kemik ara yüzeyinde taşınması, osteoklast aktivasyonu ve proenflamatuvar sitokinlerin, proteolitik enzimlerin uyarılması sonucu kemik ve kartilaj dokuda yıkım, osteolizis gerçekleşmekte bu da protezde gevşemeye yol açmaktadır. Osteolizis ve aseptik gevşeme birlikte iç içe devam eden süreçlerdir (43, 44, 45).

Primer fiksasyonun kalitesi, kemik defektlerin varlığı, hastanın aktivite düzeyi ve protezin tasarım özellikleri aseptik gevşemeyi etkileyen başlıca faktörlerdir. Kısıtlayıcı menteşe tipi protezlerde yüklenmeler direkt protezden kemiğe aktarıldığından, bunlarda gevşeme oranı daha yüksektir. Polietilenin aşınmasında polietilenin üretim özellikleri, kalınlığı, dizilimi, sterilizasyon şekli etkili diğer faktörlerdir. Aşınmanın engellenmesinde basınç altına girmeden kalıplanmış polietilenin yine ısı kullanılmadan işlenmesi ve kesilmesi önerilir.

Ayrıca gamma sterilizasyonu oksitlenmeye neden olduğundan, dayanımını azaltmaktadır. Bu nedenle polietilenin, etilen oksit ile sterilizasyonu önerilmektedir (37, 46, 47).

Gevşemeler aseptik, septik olarak ikiye ayrıldığı gibi, kalça protezi ise asetabular komponent gevşemesi (%15), femoral komponent gevşemesi (%50) diye de ikiye ayrılmaktadır. Diz protezi tibial komponent ve femoral komponent gevşemesi şeklinde olup en sık de tibial komponentte gözlenir.

İmplantasyonu takiben, uzun ya da kısa bir rahat dönemden sonra kalça, uyluk ile kasıkta ani ağrılar başlaması, topuğun yerden aktif olarak kaldırılamaması ve daha önce negatif olan trandelenburg arazının pozitif oluşu gevşeme açısından önemli belirtilerdir.

Ağrılar basma ve rotasyon hareketleri ile artar niteliktedir (48,49).

Hastalar protezli alt ekstremitesinde bir güvensizlik ve güçsüzlük duyarak desteğe ihtiyaç gösterirler ve yükü destek (koltuk değneği, baston) yardımı ile hafifleterek şikayetlerinin biraz olsun azaldığını ifade etmektedirler (50). Komponentlerden birinin bile gevşemiş olması protez yerleştirilmiş hastada ağrılar yaratabilmektedir. Bazende gevşemeye rağmen hasta ağrısız olabilmektedir. Asetabular komponent gevşemesinde ağrılar kasıkta ortaya çıkarken, femoral komponentin gevşemiş olduğu durumlarda ağrılar uyluk bölümünde, bilhassa uyluk anterior ve lateralinde duyulur ve hastalar ağrılı uyluk bölümünü elleri ile kavrayarak göstermektedir (51). Gevşeme bir kez başladığında giderek artacak olan kemik resorpsiyonu nedeni ile daha kötü sonuçlara yol açmaktadır (48).

2.4.2. Protez Enfeksiyonu

Primer implantasyonu takiben enfeksiyon gelişme hızı kalça protezlerinde %1, diz protezlerinde %2'dir. Nadir ancak yıkıcı bir komplikasyondur. Enfeksiyon oranları revizyonlarda daha fazla olup kalça protezleri için %3, diz protezleri için %5'dir (52). Protez enfeksiyonları tıpta en tehlikeli ve dirençli enfeksiyonlar olarak gösterilmektedir. Diz protezlerinde total kalça protezlerine göre daha yüksek oranda enfeksiyon görülmesinin nedeni; diz bölgesinde, cilt altı dokunun ve kemik dokunun daha az vaskularize kas ve fascia tarafından çevrilmiş olması, yerleştirilen

implantların deri yüzeyine daha yakın olmasıdır. En sık görülen mikroorganizmalar: Staf. Epidermidis (%31), Staf. Aureus (%20)'dur, daha nadir olarak strep. Viridans (%11), E.coli (%11), Enterokokus fekalis (%11) ve grup B streptokok (%5)'dur (53).

Protezin üzerinde çoğalan bakterilerden %90 kadarı fibröz ekzopolisakkarid yapısında glikokaliks adı verilen bir madde salgılar ve bir çeşit koruyucu glikokaliks tabaka (biyofilm veya "slime") yapar. Bu biyofilm tabaka bakteri suşuna ve ortam koşullarına göre değişiklik gösteren bir yapıdır. Bu bariyeri antibiyotikler geçemez ve biyofilm içinde saklanan bakterilere ulaşamazlar. Ancak rifampin ve vankomisin bu biyofilm tabakayı penetre ederek antimikrobiyal etki oluşturduğu gösterilmiştir.

Enfeksiyon gelişimini kolaylaştırıcı pek çok faktör tanımlanmıştır. İmplant materyalinin enfeksiyon gelişmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Deneysel koşullarda implantlarla beraber stafilokok suşları inokule edildiği zaman çelik plaklarda titanyum plaklara göre %40 daha fazla enfeksiyon gelişmiştir. Kobalt-krom implantlarda ise enfeksiyon oluşturmak için titanyuma göre 15 kat daha az bakteri gerekmiştir. İmplant yüzeyinin parlak ya da mat olması bakterilerin mikro-zon oluşturma fonksiyonunu etkiler. Mat implantlar bu açıdan bakıldığında enfeksiyona eğilim açısından dezavantajlıdır. Protez ile kemiğin birleşmesini sağlayan sement de enfeksiyona bir predispozisyon oluşturur.

Romatoid artrit, steroid kullanımı, obezite, diabetes mellitus, renal yetmezlik, kronik alkolizm, malnutrisyon, psöriazis enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran hastaya ait faktörlerin başında gelmektedir. Romatoid artritte görülen hipogammaglobulinemi enfeksiyon görülme oranını belirgin şekilde artırmaktadır. Hastaların metal allerjisinin olmasının, bu metalleri içeren protezler implante edildiğinde enfeksiyonlara bir zemin hazırladığı yolunda genel bir kanı vardır. Populasyonun %13'ünde Nikel, Krom veya Kobalt aşırı duyarlılığı olduğu tespit edilmiştir. Ancak bugün için bu aşırı duyarlılığın enfeksiyonlara olan etkisi kesin olarak gösterilememiştir (25).

Hastaya ait faktörlerin dışında enfeksiyon gelişimini engellemeye yönelik cerraha ait faktörler de bulunmaktadır. Sağlıklı ve temiz ameliyathane koşulları, laminer akım düzeneği, doğru tasarlanmış ameliyathane mimarisi, eğitimli

ameliyathane personeli, uygun maske, başlık ve ameliyat önlüğü kullanılması, cerrahın uygun yıkanması, antibiyotik profilaksinin doğru uygulanması ve hastanın doğru şekilde hazırlanması bunlardan bazılarıdır. Hastalar ameliyat öncesi hastanede mümkün olduğunca az yatırılmalıdır. Hastanın cilt traşı ve temizliği ameliyathanede yapılmalıdır. Daha önce yapıldığında oluşan sıyrık ve yaralar patojen bakterilerin kolonizasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca hastanın preoperatif aşamada enfeksiyon odağı açısından orofarengeal, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerinin muayenesi önerilmektedir (47).

Protez total replasmanı izleyerek ortaya çıkan enfeksiyonlar, ortaya çıkış süreleri ve patogenezleri açısından üçe ayrılırlar. Akut direkt enfeksiyon, ameliyattan sonra ilk üç-altı ay içinde ve özellikle ilk günler ya da haftalar içinde ortaya çıkar. Bu enfeksiyon, enfekte deri, subkutan doku veya kas ve/veya ameliyat sırasında meydana gelen hematomdan kaynaklanır. Kronik direkt enfeksiyon tanısı cerrahi girişimden sonra 6-24 ay arasında konulur. Çoğu kez sürekli bir ağrı söz konusudur. Enfeksiyonun cerrahi girişim sırasında patojenitesi düşük etkenlerle kontaminasyondan kaynaklandığı ve tanısı konulana kadar kronikleştiği düşünülmektedir. Hematojen enfeksiyon cerrahi girişimden sonra iki yıldan daha fazla zaman geçse bile ortaya çıkabilir. Geçici bir bakteriyemi buna neden olabilir.

Protez enfeksiyonlarının 1/3 ü 3 ay içinde, 1/3 ü 1 yıl içinde, 1/3 ü 1 yıldan sonra görülmektedir (50). Nötrofiller aseptik gevşemede genellikle yokken enfeksiyonun değişmez hücreleridir (50,53). Erken dönemde tanı koymak zor değildir. Genelde ağrı, şişlik, kızarıklık vardır. Geç dönemde yakınmalar belirsizdir. Enfeksiyonla aseptik gevşemenin ayırıcı tanısı bu dönemde zordur.

Tedavide, eğer erken dönemde yakalanmışsa antibiyotik baskılaması ve debridman yeterli olabilir. Fakat geç enfeksiyonlarda en yaygın uygulama reimplantasyondur. Tek aşamalı ya da iki aşamalı olarak yapılabilir. Tek aşamalıda, enfekte dokuların cerrahi debridman ile temizlenerek protezin çıkarılıp antibiyotikli sement ile birlikte yenisinin hemen aynı seansta takılmasıdır. İki aşamalıda; ilk aşamada, tüm protez ve çimentolar çıkartılıp spacer adı verilen boşluk doldurucu kalıp konulur ve hasta en az 6 hafta parenteral antibiyotik tedavisine alınır. Enfeksiyonun gerilediğinden emin olduğunda spacer çıkarılır, tekrar debridman

yapılır ve antibiyotikli çimento ile minimum üç ay sonra yeni protez takılır. Virulansı yüksek bakterilerle olan enfeksiyonlarda yeni protez takılması bir yıla kadar geciktirilebilmektedir. İki aşamalıda başarı oranı %90 olarak bulunmuştur (54, 55).

Rezeksiyon artroplastisi, artrodez ve amputasyon diğer tedavi medotlarıdır.

Amputasyon, hastanın hayatını tehdit edecek derecede bir enfeksiyon ve sepsis varsa ya da çok sayıda revizyon girişimine karşın başarı sağlanamamışsa uygulanabilir.

Protezlerde aseptik gevşemenin enfeksiyondan ayrılması çok önemlidir, çünkü tedavisi farklıdır. Protez enfeksiyonları sık sık hastaneye yatış yapılmasını gerektirmektedir (53,56).

2.5. Tanı

Tanı için kullanılacak test hem özgül hem de duyarlı olmalıdır. Çok sayıda duyarlı test olmakla birlikte bunların çoğu özgül değildir. Bu testler enfeksiyon tanısını koyamazsa ek cerrahi yükler getirmektedir.

2.5.1. Laboratuvar Testleri

Lökosit sayısı, ESH, CRP gibi laboratuvar tetkikleri özgül olmayan enflamasyon göstergeleridir; enfeksiyonda da gevşemede de yükselmektedirler. Artroplasti yapılan ve ağrısı olan tüm hastalarda ESH ve CRP düzeyleri yüksek bulunabilir. Bu testler enflamasyonda nonspesifik olmakla birlikte sensitivitesi oldukça yüksek olan testlerdir. Protez uygulanan olgularda postoperatif olarak sedimentasyon hızlanmaktadır. Komplike olmayan artroplastilerden yaklaşık 6 ay sonra ESH 20mm/h'den daha fazla düşer. Oysa komplikasyon geliştiğinde yani enfeksiyon veya aseptik gevşemede ESH yüksektir (ort 60 mm/h). ESH protez takılmasını takiben yüksek seyrediyorsa, lökositoz ve formülde sola kayma ile CRP'de yükselme görülüyorsa enfeksiyonu düşündürmektedir. Ancak latent enfeksiyonlarda ESH'daki hafif yükseklik dışında hiçbir bulgu oluşmamaktadır.

CRP hepatositlerde depolanmış olmadığından ilk uyarandan 6-10 saat sonra yeni sentezlenip görülmeye başlar ve 48 saatte maksimal seviyeye ulaşır. Yarı ömrü

kısa olduğundan enflamasyon sona erdikten sonra hızla normal düzeylere iner. Başarılı bir artroplasti sonrası 3 hafta içinde CRP düzeyleri normale iner. ESH ve CRP'nin normal olması enfeksiyonun dışlanması %100 spesifiktir (57).

Septik gevşeme durumlarında bir fistül varsa, fistülografi ile de enfeksiyonunun derinliği ortaya çıkarılabilir. Ama bir fistül durumu her zaman için bir enfeksiyonu göstermez ve fistüller bazen aseptik gevşemelerde de gelişebileceğinden, derindeki kemik dokularında iatrojen bir enfeksiyona yol açmamak için çok dikkatli olmak gerekmektedir ve bir fistülografiye girişmeden önce, bakteriyolojik olarak bir iltihap ajanının bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır (51).

2.5.2. Konvansiyonel Radyolojik Tetkikler

Protez sonrası oluşabilecek dislokasyon, kemik, protez veya sement fraktürü, heterotropik kemik oluşumu konvansiyonel radyolojik tetkikler ile anlaşılabilir. Oysa ki radyografinin protezin komplikasyonlarından enfeksiyon ve aseptik gevşemenin ayırt edilmesinde sensitivite ve spesifitesi düşüktür.

Ancak protezin konulmasından kısa süre sonra, intraoperatif kırıkları ve büyük malpozisyonları karşılaştırmak üzere bazal görüntü alınmalıdır (rutin değerlendirmede A-P ve lateral pozisyonda görüntüler kullanılır ancak özel durumlarda ek pozlar alınmalıdır). Daha ayrıntılı tetkik için seri filmler kullanılabilir. Pozisyon güçlüklerini gidermek için ise, floroskopik tetkik yapılabilir. Stereofotometrik yöntem kullanılarak, protezin tam pozisyonu anlaşılabilir. Bunun için operasyon esnasında asetabulum ve femur üzerine metalik işaretler konmalıdır. Daha sonra bu işaretlerden yararlanarak koordinatlar çıkarılır ve bilgisayara kayıt yapılır. Bu yöntem uygulaması zor ve pahalı olduğu için yaygın olarak kullanılmamaktadır (58).

Protez gevşemesinde radyografik olarak, protez etrafındaki sement-kemik radyolusent sahası 2mm veya daha fazla olup seri olarak alınan filmlerde radyolusent alan gittikçe genişler.

Sementli protezlerde sement-kemik, sementsiz protezlerde protez-kemik radyolusent sahasının 2 mm altında olması, ilk yıl içinde birçok asemptomatik hastada görülür. Sementsiz protezlerde, gevşemenin radyolojik bulguları tam olarak

bilinmemektedir. Primer protez etrafında bulunan tamamen düzelmemiş sinovial ve fibröz dokular nedeniyle revizyon artroplasti operasyonundan sonra protez komponentleri etrafında geniş radyolusent saha vardır. Bu yüzden bu bulgu ilerleme göstermedikçe gevşeme düşündürmez (9,58,59,60).

Radyolojik tetkiklerde gevşemeyi gösteren iki terim vardır:

1. Halo-efekt: Protez 1-2 mm genişliğindeki bir gölge açıklığı bölgesi ile çevrilir ve bu da röntgen filminde sklerotik bir alanla sınırlı olarak görülmektedir.

2. Renoir-efekt: Çimento ile kemik arasında ortaya çıkan gölge açıklığı şeridi bulanık bir görünüm almaktadır. Ayrıca protez şaftının ucunda takke gibi sklerotik bir görünüm veren oluşum ile protezin bir varus durumu ve protez boynunun femoral shaft içine göçmesi gevşemeye ait olan belirli bulgulardır (61).

Osteomyelit değerlendirmesinde radyografi her zaman ilk basamaktır, ancak X-ray'ın pozitif olması tanıya yardımcı olmakla birlikte negatif olması enfeksiyonu ekarte ettirmez.

Kemik enfeksiyonlarında oluşan kemik destrüksiyonu ve periostal reaksiyon X-ray'de erken dönemde görülmez, hastalığın başlangıcından ortalama 1 ay sonra belirgindir (62,63,64). Kemik iliği infiltrasyonu ile birlikte lokalize osteoporozis ve trabeküler kemik destrüksiyonuna benzer kemikte rezorbsiyon ve osteolizis görülür. Daha sonraki dönemde kortikal kemiğin de etkilenmesi ile periostal reaksiyon ve reaktif yeni kemik formasyonu bulunabilir.

X-ray'deki değişiklikler kemik mineralizasyonunda yaklaşık %30-50 oranında kayıpla belirginleşen kemik dansitesinin azalmasına bağlıdır. Osteomyelitlerde radyografinin sensitivitesi % 43-75, spesifitesi ise %75-83 bulunmuştur (65).

2.5.3. USG

Ultrasonik ses dalgaları metallere geçmemektedir. Ancak protez etrafındaki yüzeysel tendon ve ligamanların görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Aspirasyon ve biyopsi USG altında yapılabilmektedir. Protez etrafında palpe edilen kitlenin tetkikinde de işe yarıyabilmektedir (58).

2.5.4. BT

Artroplasti öncesi eklemdaki patolojiyi göstermesinin yanında, asetabulum ve femurun kemik yapısı hakkında da bilgi vermektedir. Üç boyutlu görüntüler cerrahi planlamaya yardımcı olmaktadır. Protezin takılmasından sonra metal artefaktları nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Kontralateral eklem değerlendirilmesi de artefakt nedeni ile mümkün olmamaktadır. Protez malzemeleri; krom-kobalt, paslanmaz çelik, titanyum, plastik sırası ile gittikçe azalan X-ışını atenüasyonu ve buna bağlı olarak da daha az artefakta sebep olmaktadır (58).

2.5.5. MRG

Artroplasti öncesi tanı ve operasyon öncesi planlama için yararlıdır. Ancak operasyon sonrası dönemde kısıtlı kullanım alanı vardır. Metaller magnetik alanı bozarak lokalize artefaktlara sebep olmaktadır. Ancak BT'den farklı olarak karşı eklemi değerlendirmek mümkündür. Tendon, ligaman yırtıklarını göstermekle birlikte proteze yakın lokalizasyonda bulunuyorlarsa başarı oranı düşüktür. Kalp pili, ferromagnetik intrakranial anevrizma klipsi, vena cava filtresi, kohlear implant, spinal kord stimülatörü bulunması durumunda kontraendikedir (58).

2.5.6. Artrografi ve Artrosintigrafi

Artrografi gevşeme hakkında önemli bilgiler verebilir. Ancak yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların bulunması bu yöntemin tek başına kullanılmasının doğru olmadığını göstermektedir. Artrografide kullanılan kontrast madde protez veya sement ile kemik arasına girerse gevşemeyi düşündürebilir. Ancak kontrast maddenin viskozitesi zayıf olduğundan protez parçaları etrafındaki aralığa her zaman girmeyebilir bu nedenle protez parçaları etrafında kontrast maddenin görülmemesi gevşemeyi ekarte ettirmez. Bu yüzden kontrast maddenin enjeksiyonu öncesi ve sonrası alınan görüntüler çıkarılma 'subtraction' işleminden geçirilerek yöntemin hassasiyeti artırılabilir (8,9,58).

Radyonüklid artrosintigrafi özellikle kalça protezinde femoral komponent gevşemesinde kontrast artrografiye eklendiğinde sensitiviteyi oldukça yükseltmektedir. Ancak sementsiz protezlerde artrosintigrafide yalancı pozitiflikler

saptanmıştır (66). Asetabular komponentteki gevşemeyi göstermede ise artrografinin daha duyarlı ve özgül bulunduğu çalışmalar vardır (67,68).

2.5.7. Aspirasyon ve Kültür

Protez enfeksiyonlarında eklem aspirasyon işlemi çok önemli yer almakla birlikte false-pozitif ve false-negatiflik oranları çok yüksek olarak rapor edilmiştir. Aspirasyonla enfeksiyondan sorumlu m.o.(mikroorganizma)'nın izole edilerek antibiyotik ve cerrahi tedaviye yön vermede katkısı olduğu görülmüştür (56,69,70,71). USG veya floroskopi eşliğinde bir iğne ile antiseptik koşullar altında yapılmaktadır. Son bir hafta içinde antibiyotik kullanmaması önerilmektedir.

Lokal anestezipler bakteriyostatik madde içerdikleri için aspirasyondan önce enjekte edilmemelidir. Aspire edilen sıvı gram boyama, aerobik, anaerobik, mikobakteri, mantar kültürleri ve antibiyotik duyarlılığı için hemen bakteriyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bakteri tekrarlanan aspirasyonlara rağmen üretilmediğinde 1-2 hafta kültürde bekletilerek virulansı düşük ve üremesi uzun süren m.o. izole edilmesine çalışılmaktadır. Ancak bu yöntemde kontaminasyon riski fazladır. Eğer yeterince sıvı alınmışsa hücre sayısı ve sınıflaması yapılmalıdır. Mililitrede 25000 ve üzerinde lökosit bulunuyorsa ve bunun %25'den fazlası Polimorfonüveli Lökositler (PMNL) ise enfeksiyondan şüphe edilmelidir. Normal sinovial sıvıda protein miktarı serum seviyesinin 1/3'üdür. Enfeksiyonda protein miktarı serum seviyesine ulaşır. Sinoviyal sıvının glukoz düzeyi ise plazma ile aynıdır. Enfeksiyonda m.o.'ların glukozu kullanması nedeniyle düşük olması beklenmelidir. Sinovial sıvıda laktik asidin yüksek bulunması septik artritte karşımıza çıkmaktadır (8,9,58,72).

2.5.8. Biyopsi

Açık veya kapalı şekilde iğne, trokar ve artroskopik teknik ile yapılabilmektedir. Eklem sıvısı ve şüpheli doku alındıktan hemen sonra iv antibiyotik verilmelidir. Her mikroskop sahasında beş veya daha fazla PMNL bulunması, eklem sıvısından ve doku örneklerinden yapılan gram boyama ve

kültürler, histopatolojik olarak enflamatuvar granülasyon dokusunun gösterilmesi tanı koydurmaktadır (8,58).

2.5.9. Radyonüklid Görüntüleme Yöntemleri

Sintigrafik yöntemler anatomik değişikliklerden çok fizyolojik değişiklikleri görüntülemeyi sağlayan, metal artefaktlardan etkilenmeyen yöntemlerdir. Radyonüklid görüntüleme yöntemleri şüpheli eklem replasman enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında günümüz görüntüleme metodları arasında en iyi seçimdir (73,74).

2.5.9.1. Kemik Sintigrafisi

Ks uygulaması kolay, yaygın olarak kullanılan sensitivitesi yüksek bir metoddur. Tüm nükleer tıp uygulamalarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Direkt grafi kemiklerin anatomik yapısını değerlendirmeye olanak sağlamakta, ancak Ks kemiğin kan akımı, kemik metabolizması ve turnoverı gibi önemli fizyolojik bilgilere ulaşma olanağı tanımaktadır. Duyarlılığının yüksek olmasının yanısıra, ek bir radyasyon riski olmaksızın tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi klinik açıdan büyük avantaj sağlamaktadır.

1961 yılında Fleming ve ark. tarafından Stronsiyum 85 bulunana kadar ideal bir kemik görüntüleme başırlanamamıştır. Daha sonra yoğun klinik çalışmalarla bu metodun lezyonları radyolojik yöntemlerden daha önce ve iyi gösterdiği kanıtlanmıştır. Ancak bu radyonüklidin yüksek radyasyon dozu, çekim için uzun bekleme süresi kullanımını kısıtlamıştır. Tc-99m bulunduktan sonra fosfat kompleksleri ile bağlanarak kullanılmaya başlandı. İlk olarak Tc-99m polifosfat kullanıldı. Daha sonra polifosfat zincir uzunlukları değiştirilerek en uygun hale getirilip Ks'nde çok daha iyi görüntüler elde edildi. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan metilen difosfanat (MDP), hidrosimetilen difosfonat (HMDP) ve hidrosietilen difosfanat (HEDP)'dir. Bu radyofarmasötikler, önceki formlarına göre kandan hızlı klirens, yüksek iskelet afinitesi nedeniyle sık kullanılmaya başlanmıştır.

Tc-99m MDP, HMDP Ks'nde en çok kullanılan radyofarmasötiklerdir. Bu radyofarmasötikler hastaya verilmeden önce ince tabaka kromatografi ile kalite kontrol testi yapılmalıdır. Radyokimyasal saflık >%95 olmalıdır. MDP kitinde kalite

konrol önemlidir. Çünkü zayıf şelat içerdiğinden ortamdaki kalay, alimünyum ve molibden ile birleşerek yabancı bileşikler yapabilir. Radyokimyasal saflık azaldığında görüntü kalitesi bozulacaktır. 20 mCi Tc-99m MDP iv yolla enjekte edilir ve kan yoluyla tüm vücuda dağılır. Pasif diffüzyon ile ekstraselüler, ekstraselüler alana geçer. Kan akımının arttığı durumlarda ekstraselüler sıvıda radyofarmasötik konsantrasyonu artar. Sempatik kontrol inhibisyonunda da diffüz artış görülür. Bu vasküler değişiklikler; epifizel plaklarda, metabolik kemik tümörleri ve fraktürlerde, ekstraksiyon oranının belirgin arttığı durumlardaki artmış uptake'ı açıklayamamaktadır. Kan akımı değişikliklerinin radyoaktivite dağılımını etkilediği söylenebilir ancak kemik ekstraselüler sıvıda radyofarmasötik konsantrasyonunu etkileyen anahtar faktör normalde kapalı olan mikrovasküler yolun açılmasıdır. Bu sadece ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonu arttırmaz, reaktif yeni kemik formasyon bölgesine geçişi de sağlar. Fosfat bileşiklerinin laminar osteoid altına ve kemik mineralize hatta selektif lokalize olup hidroksiapatit kristal yüzeyindeki kimyasal bağlarla absorbe edildiği ve Tc-99m'in serbestleşerek kemiğe bağlandığı düşünülmektedir. Bir başka düşünceye göre de, Ca/P oranının düşük olduğu durumlarda difosfonat komplekslerinin absorpsiyonu immatür kalsiyum fosfat üzerinden olmaktadır, özellikle de immatür kollajene bağlandığı öne sürülmektedir. Bu metabolik kemik hastalıklarındaki tutulumu açıklayabilir. Tc-99m MDP'nin extraosseöz tutulumundaki mekanizmalardan bazıları ise şöyledir; metastatik visseral kalsifikasyonda biriken kalsiyum depositi natüründen farklıdır, magnezyum yükseldiğinde bu deposit apatite dönüşür, çözünür kalsiyum fosfat arttığında ise apatit hidroksiapatit kristalleri şeklinde çöker. Bunun dışında iyileşmekte olan skardaki immatür kollajene, meme kanserinde olduğu gibi bazı lezyonlarda doku asit ve alkalin fosfataz gibi enzim reseptörlerine bağlanma da ekstraosseöz tutulumu açıklar. Radyofarmasötiğin kemikte tutulumu temel olarak kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Enjeksiyondan 3 saat sonra enjekte edilen dozun sadece %3'ü kanda bulunur. Yaklaşık olarak %65'i iskelette lokalize olur ve idrarla atılır. Sadece osteoklastik aktivitenin bulunduğu veya kemik adacıklarında olduğu gibi sklerotik ancak metabolik aktivitesi normal olan bölgelerde, normal radyoaktif madde dağılımı izlenir. Kanlanma ve metabolizmanın arttığı durumlarda, maddenin kemikte tutulumu artmaktadır. Primer ve sekonder kemik tümörleri, kırıklar, travma, artritler,

eklemlerin dejeneratif değişiklikleri, nöropatik eklem tutulumları, osteoporoza bağlı olarak gelişmiş patolojik kırıklar artmış osteoblastik aktivitenin izlendiği durumlardır. Ks'lerinde sıcak (hiperaktif) odaklardan daha az sıklıkta saptanan soğuk (hipoaktif) odaklar, litik lezyonlar, tümör nekrozu, erken dönem osteonekroz, metalik yabancı cisimler ve radyoterapiye bağlı olabilmektedir. Ks'deki benign varyantlar yani normalde artmış uptake görülen bölgeler; sakroiliak eklemler, sakral tüberkül, korakoid çıkıntı, sternal eklemler, 3-4 lumbal vertebralar (anterior görüntüde)'dir. Ks böbrek hakkında da önemli bilgiler verir. Renal parankimal asimetri, herhangi bir etyolojiye sekonder renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir.

Bir diğer sintigrafik patern de "superscan" olarak adlandırılmaktadır. Superscan, tüm iskelet sisteminde yoğun, diffüz aktivite artışı ile birlikte bilateral böbreklerde ekskresyona bağlı tutulumun izlenmemesi ile karakterizedir. Bu patern, en sık prostat karsinomu gibi yaygın osteoblastik metastazlar ya da hiperparatiroidizm gibi çeşitli nedenlere bağlı metabolik kemik hastalıklarında saptanabilmektedir.

Klinikte Ks'nin en sık istenme gerekçeleri şunlardır;

1. İskelet sistemi metastazlarının araştırılması,
2. Primer malign kemik tümörlerinin evreleme ve takibi
3. Radyografi ile aydınlatılamayan kemik ağrılarının araştırılması
4. Stres fraktürleri de dahil olmak üzere fraktür kuşkusu olan hastaların değerlendirilmesi, fraktüre bağlı komplikasyonların araştırılması ve iyileşme sürecinin değerlendirilmesi
5. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının değerlendirilmesi
6. Artrit ile seyreden hastalıklarda eklem tutulumunun belirlenmesi
7. Eklem protezlerinin gevşeme, enfeksiyon gibi komplikasyonlarının belirlenmesi
8. Kemik greftlerinin viabilitesinin değerlendirilmesi
9. Yumuşak dokuya ilişkin kalsifikasyonların cerrahi öncesi matürasyonunun araştırılması

10. Avasküler nekroz tanısı
11. Metabolik kemik hastalıkları
12. Refleks Sempatik Distrofi'nin araştırılması
13. Fibröz Displazi'nin araştırılması
14. Paget hastalığının tanısı ve aktivasyonunun değerlendirilmesi
15. Kompresyon kırıklarının tespiti ve kronik bel ağrılarının değerlendirilmesi
16. Osteoid osteomanın araştırılması
17. Çocuk istismarı kuşkusu
18. Direkt grafilerde saptanan anormal, nonspesifik kemik patolojilerinin değerlendirilmesi

Ks için özel bir hazırlık veya herhangi bir diyet kısıtlaması gerekmemektedir. Çalışma öncesi iyi bir hidrasyon imaj kalitesini arttıracaktır. Görüntülemeye hemen önce hastanın mesanesi boşalttırılır. Ks'nin standart geç görüntüleme ve üç fazlı kemik sintigrafisi olmak üzere iki protokolü bulunmaktadır. Bunun yanısıra vertebra, kalça eklemi, diz ve temporomandibuler eklem gibi lokalize alanlarda ve kuşkulu odaksal lezyonu bulunan olgularda SPECT çalışması da uygulanabilmektedir.

Osteomyelitlerde standart yaklaşım üç fazlı kemik sintigrafisidir; perfüzyon, yumuşak doku (blood pool) ve geç (2-4 saat sonra) kemik fazı olmak üzere. Osteomyelitin üç fazlı kemik sintigrafisindeki tipik bulgusu her üç faz imajında artmış radyotraser uptake'nin görülmesidir. Perfüzyon fazı sayesinde Ks'nin negatif prediktif değeri çok yüksektir. Etkilenen bölgede perfüzyonun normal olması akut enflamatuvar olayı ekarte ettirir. Sellülit gibi sadece yumuşak doku enfeksiyonunda ilk iki fazda artış olurken geç fazda aktivite ya tamamen temizlenir ya da çok düşük düzeyde diffüz aktivite tutulumu izlenir. Geç dönemde fokal ya da düşük düzeyde diffüz aktivite tutulumunun olması, tek başına yumuşak doku veya yumuşak doku ile birlikte kemik enfeksiyonunun birlikte olduğu durumların ayrılmasında yardımcıdır. Örneğin protez bölgesinde geç fazda fokal radyotraser uptake'nin olması osteomyeliti düşündürür. Düşük düzeyde diffüz aktivite artışı ise sadece yumuşak

doku enfeksiyonunda görülür. Ayrıca Ks'de 6-8 saat ve 24 saat sonra statik imaj olarak yaptığımız dördüncü, beşinci fazda fokal aktivite ile perfüzyon artışına bağlı oluşan düşük düzeyde diffüz aktivite artışını daha kolay ayırt edip osteomyelit için sensitivite ve spesifiteyi oldukça yükseltebiliriz (75).

Birçok araştırmacı Ks'nin normal olması durumunda protez anormalliklerinin ekarte edilebildiği konusunda ortak fikir birliğine varmışlardır (73). Ancak bu radyonüklid yöntemin spesifitesi düşüktür.

Ks'nin normal olması septik ve aseptik protez gevşemesini de ekarte ettirir. Ancak her iki durumda da Ks'nde patoloji izlenir. Radyotraser uptake'nin biçimi ve yeri bu iki patolojiyi ayırmada yardımcıdır. Aseptik gevşemede protez distalinde fokal tutulum olurken enfeksiyonda protez bölgesinde yoğun diffüz aktivite tutulumu gözlenir (76).

Ks'nin en önemli sınırlaması özgül bir prosedür olmamasıdır. Artmış periprostetik aktivite varlığı enfeksiyonun yanısıra kemik mineral döngüsünü artıran pek çok sebeple (travma, cerrahi, ortopedik girişimler, primer ve sekonder tümörler gibi) oluşabilir.

Total kalça protezlerinin implantasyonundan sonra ilk 1 yıla kadar periprostetik uptake paterni çok değişkenlik gösterir, 1 yıldan sonra sementli kalça protezli asemptomatik hastada tamamen normaldir. Hastaların %10'unda ise komplikasyon olmasa bile kalıcı uptake devam eder (77). Sementsiz porous-coated kalça protezli hastalarda ise kalıcı uptake 1 yıldan sonra bile yaygın olarak görülür. Hybrid, bipolar ve hydroxyapatite-coated kalça protezlerinde ise sorun daha komplikedir çünkü bu protezlerde normal periprostetik uptake paternini değerlendirecek yeterli sayıda data bulunmamaktadır (78,79).

Periprostetik diffüz patern enfeksiyondaki jeneralize osteolizis ya da aseptik gevşemeye bağlı enflamasyona sekonder olabilir (80).

Gelman ve ark. 17 kalça ve 4 diz protezli 21 ağrılı eklem replasmanlı hastada yaptığı çalışmada, Ks'nin kalça için %85, diz için %100 doğruluğu olduğunu saptamışlardır (81).

Williams ve ark. 14'ü enfekte 38 total kalça protezli hastada yaptıkları çalışmada; 14'ü enfekte protezin hepsinde periprostetik diffüz uptake paterni saptamışlar. Bu patern 13 enfekte olmayan kalça protezinde de saptanmış ve otörler Tc-99m MDP ile saptanan periprostetik diffüz uptake paterninin enfekte-nonenfekte kalça replasmanını ayıramayabileceği sonucuna varmışlardır (82).

Mountford ve ark. diffüz periprostetik uptake paterninin görülüşü hastaların sadece %45'inde enfeksiyon saptamışlardır (83).

Aliabadi ve ark. Ks'nin gevşeme ve enfeksiyon ayırıcı tanısında duyarlılığını %75, özgülüşünü %96 olarak bulmuşlardır (84).

Palestro ve ark. enfekte diz protezlerinde Ks'nin duyarlılığını %76, özgülüşünü %50 saptamışlardır (85).

Buna ek olarak sınırlı sayıda data göstermiş ki genel osteomyelitten farklı olarak; eklem replasman enfeksiyonu tanısında rutin Ks'ne ek olarak yapılacak üç fazlı kemik sintigrafisi doğruluğa çok az katkı sağlamaktadır (9,84,86).

Total diz protezlerini Ks ile değerlendirmek daha problemlidir. İmplantasyondan 12 ay sonrasına kadar femoral komponentin %63'ünde, tibial komponentin %89'da kalıcı periprostetik aktivitenin devam ettiğı gösterilmiştir (87,88).

Protez komplikasyonlarında Ks'nde bazal çalışmayı içeren seri çekimler yapılarak maksimum yarar sağlamak mümkündür. Bunun yararlı olduğı görülmüştür. Ancak normal bir klinik çalışma için oldukça lüks sayılmaktadır. Ks'nin prostetik eklemleri değerlendirmede toplam doğruluğı %50-70'dir ve iyi bir tarama testidir (4).

Ks'nde en yüksek dozu alan, kritik organ mesane duvarıdır (iki saatlik miksiyon peryodunda 2,6 rad/20 mCi). Tüm vücut dozu ise 0,13 rad/ 20 mCi, böbrekler 0.80 rad/20 mCi, overler 0.24 rad/20 mCi, testisler 0.16 rad/20 mCi'dir. Efektif doz eşdeğeri (EDE) ise 1,1 mSv dir.

2.5.9.2. Ga-67 Sintigrafisi

Ga-67, 1970'den beri tümör ve enfeksiyon tanısında spesifik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. 3A grubundan bir metal olan demir analogudur. Dolaşımda transferin gibi demir bağlayıcı proteinlere bağlanır (enjekte edilen dozun %80-90'nı serum transferinine bağlanır). Transferine, transferin reseptörü (CD71) ile bağlanır. Bu proteinlere bağlanmak için demir ile yarıştığından dolayı, doymamış demir bağlama kapasitesinin durumu Ga-67'nin bağlanmasını, plazmadan klirensini ve dokulardaki dağılımını etkiler. Demir yüklenmesi gibi demir bağlama kapasitesini azaltan durumlarda dolaşımdaki serbest galyum miktarı artar, dokulardaki lokalizasyonu azalır ve idrarla atılımı artar. Proteinlere bağlandığı için galyumun plazmadan klirensi yavaştır. Verilen dozun %10-25'i ilk 24 saatte böbrekler, %10'u ilk haftada barsaklar yoluyla atılır. Geri kalan %65'i başlıca kemik, kemik iliği ve karaciğer olmak üzere vücut içerisinde dağılır. Ga-67 siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 77.9 saat, biyolojik yarı ömrü yaklaşık 25 gündür (89). 93 (37%), 185 (20%), 300 (17%), 394 (5%) keV olmak üzere dört enerji piki vardır.

Enfeksiyon lokalizasyonunda, yetişkin dozu 4-6 mCi, pediatrik doz 1.5-2.6 mCi'dir. Ga-67 sitrat şeklinde verilir. İv enjeksiyon sonrası 4-24-48-72. saatte yüksek çözünürlüklü medium enerjili kolimatör ile görüntüleme yapılır. Hasta hazırlığında barsak temizliği opsiyoneldir. Görüntülemeden önce oral laksatif kullanılması barsak aktivitesini azaltabilir. Diyetteki gıdanın posalı ve bol sulu olması Ga-67'nin gastrointestinal kanaldan geçişini kolaylaştırır. 5-10 güne kadar uzayan görüntüler vücuttaki nonspesifik aktivite tutulumlarının açığa kavuşturulmasında ve görüntülerdeki hedef-background oranını arttırmada yararlı olabilir. SPECT ile çözünürlüğü arttırmak toraks ve abdomendeki şüpheli lezyonların saptanmasında yararlı olabilir. Enjeksiyon sonrası 7. güne kadar SPECT yapılması önerilmektedir. Ga-67'nin normal distribüsyonu, karaciğer (en fazla uptake), bağırsak, böbrekler ve mesane (ilk 24-48 saatte), kemik ve kemik iliği, lakrimal ve tükürük bezleri, nazofarinks, bayanlarda meme (menarş ve laktasyon döneminde) dokusunda izlenir.

En yaygın endikasyonları; pek çok soliter tümörün görüntülenmesinde, sebebi bilinmeyen ateş, osteomyelitlerin ve/veya vertebral disk enfeksiyonlarının tanısı,

özellikle immunsuprese hastalarda pulmoner ve mediastinal enfeksiyon/enflamasyon tanısı, aktif lenfositik yada granüloamatöz enflamatuvar hastalıkların (tüberküloz, sarkoidoz gibi) değerlendirilmesi ve takibi, ilaca bağlı pulmoner toksisitenin (bleomisin ve amiodaron gibi) değerlendirilmesi ve takibidir (90).

Ga-67'nin farklı tipteki tümör hücrelerine değişik düzeylerde affinitesi olduğu bilinmekle birlikte en yoğun tutulumun lenfoma hücrelerinde olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle Ga-67s neoplazik hastalıklar içinde en fazla yararlılığı lenfoma görüntülenmesinde göstermektedir. Yumuşak doku, baş boyun, akciğer, karaciğer tümörleri, melanom, nöroblastom da galyum tutulumu gösteren tümörler arasında yer almaktadır.

Ga-67'nin enflamasyondaki tutulumu çeşitli faktörlere bağlıdır. Ga-67 demire benzeyen yapısıyla dolaşımında transferrine bağlanarak enflamasyon veya enfeksiyon bölgesindeki artmış kan akımı ve vasküler permeabilite nedeniyle enflamasyon bölgesine kolaylıkla gelir. Enfeksiyon bölgesine göç eden nötrofillerden degranülasyon sonucu ortaya çıkan laktoferrin serbest demiri bağlar ve bakteriyel çoğalmaya engel olur. Ga-67'nin laktoferrine olan afinitesi diğer transport proteinlerinden ve transferrinden daha fazladır (91). Ayrıca enfeksiyona neden olan bakterilerin ürettiği siderofora bağlandığı da düşünülmektedir (92).

Birçok araştırmacı eklem artroplastisi enfeksiyonlarının tanısında bu radyonüklidin rolünü araştırmıştır:

Gomez-Luzuriaga ve ark. total kalça protezi olup ağrı şikayeti olan 40 hastada Ks-Ga-67s'ni kombine etmişler ve takibinde yapılan ameliyatlarda 20 hastada enfeksiyon saptamışlar. Görüntülerdeki uyumsuzluk ve Ga-67 uptake'nin intensitesinin Tc99m-MDP'den fazla olması enfeksiyon olarak değerlendirilmiş: duyarlılık %70, özgüllük % 90, doğruluk %80 olarak saptanmıştır(93).

79 eklem replasmanlı hastada Reing ve ark. enfeksiyonu değerlendirmek için bu hastalara hem Ks hem Ga-67s çekmişlerdir. Bu hastaların 20'sinde enfeksiyon olduğu bilinmekteymiş ve Ks 20 enfekte hastanın tamamında anormal dağılım (duyarlılık %100), enfekte olmayan protezlerin ise 50'sinde (%85'i) anormal dağılım göstermiş (özgüllük %15). Tam tersi olarak Ga-67s 20 enfekte protezin 19'unda anormal dağılım gösterirken (duyarlılık %95) enfekte olmayan protezlerin hiçbirinde

anormal dağılım göstermemiş (özgüllük %100). Bu otörler enfekte eklem replasmanında Ks'nin negatif olmasının protezde çok yüksek olasılıkla enfeksiyon olmadığını gösterebileceğini ancak anormal Ks'nin özgül olmayan bir bulgu olduğu için mutlaka enfeksiyonun değerlendirilmesi için Ga-67s ile kombine edilmesi gerektiğini söylemişlerdir (94).

Rosenthal ve ark. 46 ağırlı protezi olan hastada Ks ve Ga-67s çekmişler; 12 hastada Ga-67s, Ks dağılımı normal; 16 hastada Ga-67s ve Ks ajanının dağılımı benzer; 18 hastada Ga-67s ve Ks'ndeki aktivite dağılımı farklı, her ikisi de normal değildi (bu hastaların 16'sında enfeksiyon, 2 tanesinde aseptik synovitis saptanmış). Buradan şu sonuca varmışlar: Ks ve Ga-67s dağılımı benzer ise yada Ga-67s negatif ise (Ks'nin sonucu ne olursa olsun) enfeksiyon yok, Ks ve Ga-67s patolojik ancak dağılım benzemiyorsa yüksek ihtimalle enfeksiyondur (95).

Williams ve ark.14 enfekte protezli hastanın 13'ünde (%93), 24 enfekte olmayan protezli hastanın 2'sinde (%8) anormal Ga-67 uptake'i saptamışlar. Ks-Ga 67s'ni kombine etmişler:14 enfekte protezli hastanın 7'sinde (%50) uyumsuz görüntü saptamışlardır (82).

Merkel ve ark. Ks/Ga-67s kombinasyonunun enfekte eklem replasmanının tanısı ile ilgili prospektif bir çalışma yapmışlar; özgüllüğü % 71, duyarlılığı %61 olarak bulmuşlardır (96). Yine aynı grup çalışmacı 130 ağırlı ortopedik protezi olan geniş bir hasta grubunda retrospektif bir tarama yapmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (97).

1997'de yayınlanan 'Society of Nuclear Medicine procedure guideline for Gallium scintigraphy in inflammation'da bu sonuçlar bir standardizasyona oturtulmuş:

Enfeksiyon yok: Ga-67s normal (Ks önemsenmeksizin), ikisinin dağılımı benzer ve Ga-67 uptake'nin intensitesi kemik ajanına göre relatif olarak az.

Enfeksiyon var: iki ajanının (Ks ve Ga-67s) dağılımı uyumsuz ya da iki ajanının dağılımı uyumlu ancak Ga-67 uptake intensitesi kemik ajanından fazla.

Enfeksiyon açısından şüpheli: iki ajanın dağılımı aynı ve intensiteleri benzer özellikte (92).

Ga-67 uptake'i genel enflamasyonla ilişkilidir, enfeksiyona özgül değildir. Kombine tekniklerle doğruluğu %70-80 civarındadır. Tek başına Ks'den daha fazla bilgi sağlar ancak enflamasyonu, aseptik gevşemeyi enfekte protezden ayıramaz (93,97).

Ga-67s'de en çok distal kolon ışınlanır (4.5 rad/ 5 mCi). Vücudun aldığı total doz 1.3 rad/5 mCi ve efektif doz eşdeğeri (EDE) 27 mSv/ 5 mCi 'dir.

2.5.9.3. İşaretli Lökosit Sintigrafisi

İLs, lökositlerin radyonüklidlerle işaretlenerek, bunların kemotaksis ile enflamasyon yerinde birikme özelliklerinden faydalanarak enfeksiyon yerinin saptanması prensibine dayanan bir yöntemdir.

Endikasyonlar: Akut ve kronik enfeksiyon odaklarının ortaya konması, nedeni bilinmeyen ateş, granülositozis veya pozitif kan kültürü olan hastalarda enfeksiyon odağının ortaya konması, enflamatuvar veya iskemik barsak hastalığı, osteomyelitis, protezlerde gevşeme-enfeksiyon ayırıcı tanısı, karın içi abseler, vasküler greft ve şant enfeksiyonu gibi.

Lökositlerin işaretlenmesinde radyoaktif madde olarak In-111 (İndium-111) oxine yada Tc-99m HMPAO (hexamethylenepropyleneamineoxime) kullanılır. In-111 siklotronda üretildiği için pahalıdır ve her zaman el altında bulundurulamayan bir radyonükliddir. Elektron yakalama ile bozularak kadmiyum 111'e bozunur. 67 saatlik fiziksel yarı ömrü lökosit migrasyonunun yavaş olduğu durumlarda bile duyarlılığın yüksek kalmasını sağlar. 173 keV ve 247 keV de iki gama (foton) piki bulunur (98). Bu enerji seviyelerinin gama kameralar için uygun olması ve ayrıca her bir enerji seviyesindeki yüksek verimi nedeniyle iyi sayım istatistiği ve imaj kalitesi sağlar (medium enerjili kolimatör kullanılır).

In-111'de verilen dozun %85'i ilk 24 saat içinde böbreklerden, %2-10'u karaciğer safra ekskresyonu yoluyla bağırsaklardan atılır. Enjeksiyondan 20 saat sonra verilen dozun yaklaşık %1'i kan havuzunda kalır. In-111 hücre membranından geçemediği için direkt olarak tek başına lökositlere bağlanamaz. Oxine ve tropolon gibi bazı lipofilik ligandlarla şelat yaparak hücre membranından geçebilecek şekilde lipofilik hale getirildikten sonra lökositler etkin olarak işaretlenebilir (99). Hücre

içine girdikten sonra şelat kısmı ayrılarak hücre dışına geri kaçar; radyonüklid kısım ise sitoplazmik komponentlere bağlanarak hücreyi işaretler. Bunlardan oxine daha stabil bağlanma sağlar ve hücreleri yüksek verimle (>%95) işaretler. Tropolonun hücre fonksiyonlarını oxine göre daha az bozduğu ve erken imajlarda apse göstermedeki duyarlılığın oxinden daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (89). Ancak bağlanma verimi oxinden daha azdır.

Görüntüleme geniş görüş açılı gama kamera, medium enerjili kolimatör, %20 enerji penceresinde genellikle enjeksiyondan 1-4 saat ve 16-30 saat sonra görüntü alınır. Spot imajlar 10 dk iken distal ekstremilerdeki osteomyelitler için 15-20 dk alınmalıdır.

Tc-99m HMPAO aslında serebral perfüzyon ajanıdır ve lipofilik yapıdadır; Tc-99m HMPAO hücre içerisine pasif difüzyon ile geçer, hücre içinde glutatyon ile reaksiyona girip hidrofilik komplekse dönüşerek mitokondri ve nukleusa bağlanmaktadır. Uygun fiziksel özellikleri (140 keV'lik monoenerji piki ve 6 saatlik yarı ömür) nedeniyle Tc-99m gama kameralar için ideal bir ajandır. Her an el altında bulundurulabilen, ucuz ve her nükleer tıp laboratuvarında rutin olarak kullanılan bir radyonükliddir. Tc-99m HMPAO oldukça spesifik olarak granülositleri işaretler. Bu, mononükleer hücre infiltrasyonunun ağırlıkta olduğu kronik enfeksiyonların tespitinde dezavantaj oluşturur. Tc-99m'in kısa yarı ömrü, en fazla 24 saatlik görüntülemeye olanak tanır ki bu her zaman yeterli olmayabilir. Ayrıca birinci saatten sonra oluşan fizyolojik barsak birikimi ve üriner sistem aktivitesi abdomen ve pelvis incelemesinde zorluk oluşturur (100).

Tc-99m HMPAO ile İLs'de geniş görüş açılı gama kamera, low enerji high resolution kolimatör, %20 enerji penceresinde 1. ve 4. saatlerde gerekirse 24. saatte görüntü alınır. Pelvis ve abdomenden erken görüntü almak esastır (çocuklarda enjeksiyondan 1 saat sonra barsak aktivitesi %20-30 iken erişkinlerde enjeksiyondan 3-4 saat sonra %2-6'dır). A-P tüm vücut görüntüleri de alınır. Ekstremitelerde (özellikle osteomyelitlerde) 4-8 saat sonra 10 dakika, 16-24 saat sonra ise 15 dk lık imajlar alınır. Gerekirse SPECT yapılır.

Normal İLs'de karaciğer, dalak ve kemik iliği görülür. İlk saatlerde alınan imajlarda geçici akciğer tutulumu da görülür. In-111 ile İLs'inde barsak, mesane ve

böbrek tutulumu olmaz. Tc-99m ile İLs'nde ise mesane ve böbrekler, 1. saatten sonra barsaklar ve bazen de safra kesesi normalde görülür.

Nötropenik hastalarda İLs'nin yeri yoktur. Kronik, indolent, low-grade enfeksiyonlarda granülositlerden çok mononükleer hücre infiltrasyonu fazla olduğundan İLs'nin duyarlılığının az olması beklenir. Bu nedenle bazı merkezlerde iki haftadan daha uzun süreli enfeksiyonlarda Ga-67s tercih edilir (101). Ancak yapılan çalışmalar bu hipotezi doğrulamamış In-111 İLs'nin kronik enfeksiyonlarda da duyarlılığın yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, hiperalimentasyon, hiperglisemi, steroidler, hatta kanser tedavisi gibi lökosit kemotaksisini etkileyen durumlarda bile İLs'nin duyarlılığının çok fazla etkilenmediğine dair çalışmalar vardır (102).

Protez enfeksiyonunu da içeren pek çok çalışmada hastalığın kronikliğinin İLs'nin duyarlılığına önemli bir etkisi gösterilememiştir. Özellikle periferik iskelet ve eklemlerin protez enfeksiyonlarında ve diabetik osteoartropatilerde İLs son derece başarılı sonuçlar verirken, aksiyal iskelette omurga bölgesi enfeksiyonları başlı başına bir problem oluşturmuştur. Omurga enfeksiyonlarında İLs'nin doğruluğu (%66) belirgin olarak azalmaktadır. Hatta %40 vakada omurga enfeksiyonlarında işaretli lökosit birikimi normal kemik iliği tutulumundan bile daha az olabilmekte ve bu lezyonlar İLs'de soğuk (fotopenik) alanlar şeklinde görülmektedir (101).

İLs, eklem replasmanı enfeksiyonunun tanısında ideal tekniktir çünkü genellikle artmış kemik mineral döngüsünün olduğu yere enfeksiyon olmadığı sürece beyaz küreler akümüle olmazlar.

Enfekte ortopedik implantların değerlendirilmesinde sintigrafik olarak çok sayıda çalışma vardır:

Ortopedik hastalarda (osteomyelit, myozit, heterotropik ossifikasyon, dejeneratif artrit ve metastatik hastalık) İLs'ni en erken kullanan araştırmacılardan Propst-proctor ve ark. enfeksiyon dışındaki durumlarda lökosit akümülyasyonun olmadığını bu yüzden de İLs'nin spesifitesinin yüksek olduğunu söylemişlerdir(103).

Enfekte olma şüphesi olan 60 tane protezli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada İLs'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %89.5 olarak bulunmuştur (104).

In-111 ile İLs ile Ks'nin kombine edildiği enfekte kalça protezli hastalarda İLs'nin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %50 olarak saptamışlardır (105).

Total kalça ve diz protezli hastaları Palestro ve ark. In-111 İLs ile enfeksiyon açısından değerlendirdiklerinde protez bölgesindeki radyotraser uptake'nin intensitesi ve dağılımını (diffüz, fokal) önemsemeksizin pozitif kabul ettiklerinde total diz protezlerinde duyarlılık %89, özgüllük %50 olarak bulunmuş, ancak simetriğine rölatif daha intens tutulum pozitif kabul edildiğinde duyarlılık %89, özgüllük %75 olarak saptanmış. Aynı çalışmada kalça protezliler için aynı değerlendirme metodu kullanılmış 1. durumda duyarlılık %100, özgüllük %23 2. durumda ise duyarlılık %65'e inerken özgüllük %61'e çıkmıştır (85).

Sadece In-111 ile İLs yapılan subakut ve kronik enfeksiyonlu 21 ortopedik hastada duyarlılık %80, özgüllük ise %50 olarak bulunan bir çalışmada Ks eklendiğinde özgüllüğün %75'e yükseldiği izlenmiştir (106).

Bazı araştırmacılar İLs'ni değerlendirirken bazı referans noktaları olarak pozitiflik kriteri oluşturmuşlardır. Örneğin, Prachal ve ark. osteomyelit ön tanısı olan hastalarda İLs'inde radyotraser uptake intensitesi karaciğer ve dalaktan fazla ise akut enfeksiyon açısından pozitif kabul etmişlerdir. Radyotraser uptake intensitesi kemik iliğinden fazla, karaciğer ve dalaktan az ise kronik enfeksiyon olarak yorumlamışlardır. Bu durumda akut enfeksiyonda sensitivite %100, kronik enfeksiyonda ise %50 bulunmuştur (107).

Akut osteomyelit, kronik osteomyelitin akut eksaserebasyonunda, septik artrit, yumuşak doku abseleri, fraktür, yakın cerrahi yaralanmalar, kemik iliği aspirasyonu, kemik grefti gibi yakın cerrahi prosedürlerde In-111 İLs'de uptake artışı görülebilirken inaktif kronik osteomyelit, dejeneratif artrit ve avasküler nekrozda tutulum izlenmez (103,108,109).

Occult protez enfeksiyonların tanısınıyla ilgili yapılan çalışmalarda In-111 İLs sensitif ve spesifik bulunmuştur. Janet A. ve ark.'nın occult protez enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada sadece İLs'nin kullanılması ile spesifitenin diğer çalışmalara nispeten düşük olmasının sebebi ağırlı kalça protez gevşemeli hastalarda kültür negatif olsa bile enfeksiyon olabilmektedir. Bu çalışmada occult kalça protez

enfeksiyonunda Ks ve İLs birlikte yapıldığında sensitive %88, spesifitenin %95 olduğu görülmüştür (110).

Kronik enfeksiyonların saptanmasında granüositler azaldığı için İLs'nin duyarlılığının düşük olduğu bilinmekle birlikte sebep sadece bu değildir. Benzer hasta gruplarında yapılan diğer araştırmalarda ise farklı olarak İLs'nde yüksek duyarlılık düşük özgüllük görülmüştür. Özgüllüğün düşüklüğü ise sıklıkla enflamasyona atfedilmiştir (105,111).

Ortopedik enfeksiyonlar İLs ile değerlendirilirken referans noktası olarak genellikle kemik iliği seçilir. Erişkin normal bir insanda aktif kemik iliği dağılımı aksiyal iskelet ve humerus ile femurun proksimalinden oluşmaktadır. İLs'de değerlendirme yapılırken normal referans noktalarına göre artmış uptake enfeksiyon açısından pozitif kabul edilmektedir. İLs'de ikinci problem normal kemik iliği dağılımının kişiden kişiye farklılık göstermesidir. Tümör, radyoterapi sonrası, metabolik kemik hastalıkları gibi durumlarda kemik iliğinde ekspansiyon ve normalden farklı bir dağılım görülmektedir. Ortopedik implantların yerleştirilmesinde ise aktif ilik içerisine yağ dokusunun yerleşmesi sonucu normal dağılım bozulmaktadır. Bu durumlar altında işaretli lökositlerin kemik iliğindeki gerçek dağılımı değişebilir, atipik lokalizasyonlarda enfeksiyon uptake'i olabilmektedir. İLs'nin doğruluğunu artırmak için Ks ve/veya Kemik İliği sintigrafisi (Kİs) ile kombine etmek gerekebilir. Çeşitli çalışmalar kombine lökosit-kemik görüntülemesinin tek başına İLs'nden osteomyelitlerin ve enfekte ortopedik implantların tanısında daha üstün olduğunu göstermiştir (112).

In-111 ile İLs'de radyasyon dozu açısından hedef organ dalaktır (20 rad/0.5 mCi). 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. Total vücut dozu 0,3 rad/0,5 mCi, EDE ise 15 mSv/0.5 mCi 'dir. Yapılan araştırmalarda bu dozlarda herhangi bir risk olmadığı gösterilmiştir. 5 mCi Tc-99m ile işaretlemede alınan radyasyon dozu In-111'in yaklaşık yarısı kadardır. Ayrıca Tc-99m ile Auger ışınlaması olmaz. Bu nedenle radyasyon açısından Tc-99m daha güvenlidir (EDE 3 mSv/ 5 mCi).

2.5.9.4. Human Immünglobulin G Sintigrafisi

Enfeksiyon ve enflamasyon tespitinde nonspesifik poliklonal human immünglobulin (HIG), In-111 ve Tc-99m ile bağlanarak güvenle kullanılmaktadır (113). Abdominal, kemik, eklem, vasküler greft ve pulmoner fokal enfeksiyonlarda Tc-99m HIG ile yapılmış pek çok çalışma vardır. Bu radyofarmasötik ile ilgili dezavantaj bu ajanın hem enfeksiyon hem de nonenfeksiyöz enflamasyonda tutulum göstermesidir (113,114).

Diabetik osteomyelitlerde Tc-99m HIG ile yapılan çalışmada yanlış pozitif olan vakalarda aseptik enflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada Tc-99m HIG'in sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesifitesi düşük bulunmuştur (%100, %59). Aynı çalışmada Tc-99m İLs ile enfeksiyon ve enflamasyon açık olarak ayırt edilebilirken Tc-99m HIG ile bu başarılamamış. Ayrıca Tc-99m HIGs gibi İLs de osteomyelitten sellülit ayırımında etkili bulunmamıştır. Oysa Ks ve İLs birlikte yapıldığında bu iki durum kolaylıkla ayırt edilebilmiştir (115).

Nonspesifik poliklonal Human İmmün Globulin, Ig G antikorudur ancak antijen spesifik değildir. İn vitro ve hayvan çalışmalarında görülmüştür ki 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 (immünglobulin G) da enfeksiyon yerinde spesifik monoklonal antikor kadar biriktiği ve ona göre daha hızlı temizlendiği gözlenmiştir (116). Bu durumun tespit edilmesi radyonüklidlerle işaretli IgG ile enflamasyon sintigrafisi fikrini doğurmuştur. Hayvan çalışmalarında In-111 IgG'nin steroid, indometazin veya siklofosamid tedavisinden etkilenmediği görülmüştür. IgG, DTPA aracılığı ile In-111 ile ve bir hidrazino nikotinamid türevi vasıtasıyla (HYNIC metodu) Tc-99m ile kolayca işaretlenebilmektedir (117). IgG'nin enflamasyon yerindeki tutulum mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, önceleri HIG'in enflamatuvar süreçte infiltratif lökositlerin yüzeyindeki Fc-gama-reseptörüne bağlandığı düşünülürken daha sonraki çalışmalar enflamasyon yerine nonspesifik ekstrasvazasyon ve vasküler permeabilitenin artmasıyla protein sızıntısı sonucu geçtiği ve orada IgG'den ayrılan In-111'in diğer enflamatuvar proteinlere bağlandığını düşündürmüştür. Tc-99m IgG'nin ise bir önceki gibi enflamasyon

alanında sabit kalmayıp, sadece IgG'nin polimerizasyonundan dolayı enflamasyon alanından dışarı yavaşça çıkabildiği (gecikmiş washout) ileri sürülmektedir. Kapiller permeabilite artışı HIG tutulum mekanizmasında en önemli role sahiptir (118).

In-111 IgG ve Tc-99m IgG'nin biyodağılımı benzerdir. In-111 IgG normalde başlıca kalp, büyük damarlar, karaciğer ve dalakta tutulur, barsaklarda tutulmaz. Tc-99m IgG'de üriner sistem ve barsak aktivitesi daha belirgindir. Sintigrafilerde bu bölgelerin dışında herhangi bir fokal tutulum olması ve özellikle de bunun geç imajlarda daha belirginleşmesi, anormal bir bulgu olarak değerlendirilir. In-111 IgG'nin biyolojik yarı ömrü 72 saattir (101).

Yetişkinler için In-111 IgG'nin dozu 1,5-2 mCi, Tc-99m-IgG'nin ise 10-15 mCi dir. Genellikle 4. ve 24. saatte alınan imajlar değerlendirme için yeterlidir. Ancak bazen (vasküler enfeksiyonlar ve kronik osteomyelitlerde) 72 saate kadar uzun süreli takipler gerekebilir, ki bu ancak In-111 IgG ile mümkün olur.

HIGs'de en önemli tanısal problem çok yüksek vasküler uptake ve 24 saatten sonra bile yüksek background aktivite görülmesidir. Bu durum özellikle low grade enfeksiyonların tespitini zorlaştırır.

Tc-99m IgG, artritlerde ilk olarak hayvan modelinde çalışılmış, enflamasyonlu eklemde enflamasyonun lokalizasyon ve ciddiyeti gösterilmiştir. Pek çok klinik çalışmada kronik romatoid artritli hastalarda aktif enflamasyonlu eklemi ayırt edebildiği görülmüştür. Ayrıca diğer eklemlerdeki enfeksiyon ve enflamasyonun, septik komplikasyonun tespiti hastalığın tedavi başarısında oldukça önemlidir (119).

HIGs, kolay hazırlanabilmesi, kan ile çalışma riski olmayışı, daha iyi sayım istatistiği ve imaj kalitesinin yüksek olması özellikleri ile ve nütropenik enfeksiyonlarda da başarıyla kullanılabilmesi nedeniyle İLs'den üstündür. Ancak IgA eksikliği olan hastalarda IgG enjeksiyonun yan etkileri olabileceğinden bu tür hastalarda kullanılmamalıdır (101).

Karşılaştırmalı çalışmalarda In-111 İLs'ne eşdeğer sonuçlar elde edilmektedir. Hatta subakut ve kronik iskelet enfeksiyonlarında In-111 HIGs'nin İLs'ten üstün olduğuna dair çalışmalar vardır (120). Kısıtlı deneyimlere rağmen

vertebral osteomyelitlerde In-111 HIGs ile başarılı sonuçlar alınması diğer radyonüklid yöntemlere en önemli üstünlüğüdür (121).

Machens ve ark yaptığı bir çalışmada kronik osteomyelitlerde Tc99m-HIGs'nin doğruluğu %91, özgüllüğü ise %93 bulunmuştur. Bu çalışmada beş yanlış pozitiflik saptanmış. Bu vakaların hepsinde erken sintigrafik fazda tutulum görülmüş bu da akut enfeksiyon lehine yorumlanmış. Geç fazda tutulumun çok azaldığı bunun da radyoaktif ajanın vasküler permeabilite artışı ile distribisyonunun olduğu doğrulanmıştır (122).

Nijhof ve ark., 85 kalça, 17 diz protezli hastada, In-111 HIGs'ni kullanmışlar; duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 80 (kalça protezi için), %50 (diz protezi için) olarak bulmuşlardır. Sementsiz kalça protezli hastalarda yanlış pozitif değerlerin yüksek çıktığı bildirilmiştir. İmplantasyondan 14 ay sonra ektopik ossifikasyon ve polietilen debrise karşı yabancı cisim reaksiyonu geliştiği görülmüştür (123).

Enfekte kalça ve diz protezinin tespitinde Tc-99m HIGs ile 35 (25 kalça, 10 diz) protezli hastada çalışılmış. Hem vizüel hem de kantitatif değerlendirme yapılmış. 22 hastada tutulum görülmüş, bunlardan 12 hastada doğru pozitiflik, 10 hastada yanlış pozitiflik bulunmuş. Tüm yanlış pozitif hastalarda aseptik enflamasyon saptanmış. Tüm protezler için sensitivite, spesifite, PPV, NPV sırasıyla %100, %53, %57 ve %100 bulunmuş. Sonuçta sensitivite ve NPV in yüksek olması nedeniyle Tc-99m HIGs'nin protez enfeksiyonlarının tarama ve elimine edilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (114).

Ortopedik enflamatuar patolojilerde 35 kişilik hasta grubunda yapılan bir çalışmada İLs erken (2-4 saat) imajları, enfeksiyonu nonenfeksiyöz enflamasyondan ayırmada, buna karşılık aynı sonuç geç Tc-99m HIGs (24. saat) görüntüsü ile elde edilmiş. Erken İLs ve geç Tc-99m HIGs'nin enfeksiyonu nonenfeksiyöz enflamasyondan ayırmada sensitivite sırasıyla %96,6, %96,5 ve spesifite %71, %100 dür. Ancak Tc-99m HIGs'nin yumuşak doku enflamasyonunu daha iyi gösterdiği tespit edilmiş. Bu çalışma sonucunda Tc-99m HIGs'nin hazırlama kolaylığı, benzer doğruluğu ve güvenliği sebebiyle İLs'ne alternatif olabileceği öne sürülmüştür (124).

In-111 IgG'nin hastaya vereceği radyasyon dozu tüm vücut için 0.7 rad/2 mCi, en çok ışınlanan organ olan böbrekler için 1,09 rad /2 mCi, EDE ise 15 mSv/2

mCi dir. Bu dozlar baryumlu fluoroskopik çalışmadan alınan radyasyonun yaklaşık yarısı kadardır. Tc-99m IgG'deki radyasyon dozu belirgin olarak azdır (EDE 3 mSv/10 mCi).

2.5.9.5. Kemik İliği Sintigrafisi

Kİs'inde kullanılan Tc-99m sülfür kolloid ve nanokoloid adlı radyofarmasötikler Retiküloentotelyal Sistem (RES) hücrelerinde tutulur ve kemik iliğine giderler. Gerek normal kemik iliği dağılımı gerekse kemik iliği anormalliğinde Kİs görüntüsü İLs görüntüsü ile benzerlik gösterir. Bu benzer dağılımın tek istisnası osteomyelitte olduğu gibi enfeksiyondur. İLs ve Kİs enfeksiyon tanısında daha doğru sonuç vereceğinden bu iki metod birlikte kullanılabilir. Osteomyelitte, lökosit aktivitesi fazla olduğu halde, Kİs görüntülerinde enfeksiyon bölgesindeki lökosit migrasyonunun kemik iliğini baskılaması nedeniyle radyofarmasötik uptake'i suprese edilip tutulum izlenmemektedir. Osteomyelitlerde İLs ve Kİs görüntülerinde uyumsuzluk vardır (90).

Protez enfeksiyonlarında İLs ve Kİs'nin birlikte kullanılmasıyla çok iyi sonuçlar alınmıştır. Bu iki yöntemin birlikte kullanılması ile tek başına İLs, tek başına üç fazlı Ks ve Ks-İLs'nin beraber kullanılmasına göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (125).

Total kalça protezli hastalarda enfeksiyon tanısı için yapılan bir çalışmada In-111 İLs ve Kİs birlikte değerlendirildiğinde İLs'nde periprostetik aktivite varlığında aynı bölgede Kİs'nde hipoaktif alan izleniyorsa, bu iki bulgu enfeksiyon açısından pozitif kabul edilmiş; sensitivite %100, spesifite ise %97 olarak saptanmıştır. Oysa tek başına İLs değerlendirildiğinde duyarlılık yine %100 iken özgüllük %23 bulunmuş (126).

İLs ile birlikte Kİs'ni beraber yapmanın bir avantajı da kas-kemik enfeksiyonlarında aynı bölgedeki kemik iliği enfeksiyonun ekarte edebilmektir. Her zaman önce İLs'i yapılmalıdır, çünkü İLs negatif ise Kİs'ni çekmeye gerek yoktur.

FDG (Fluoro-2-Deoxy Glucose) ile İLs ve In-111 ile İLs'nin Tc-99m sülfür kolloid ile Kİs'nin karşılaştırılarak (protez enfeksiyon şüphesi olan hastalarda)

yapıldığı çalışmada F18-FDG ile İLs\Kİs' nin doğruluğu %94 iken, In-111 ile İLs\Kİs doğruluğunu %100 olarak saptamışlardır (127).

2.6. Enfeksiyon Görüntülemesinde Kullanılan Diğer Sintigrafik Yöntemler

2.6.2. Monoklonal Antikor Sintigrafisi

Bakteri veya mantarların yüzey antijenlerine ya da iç komponentlerine karşı pek çok antikor geliştirilip bunların radyoaktif madde ile işaretlenmesiyle yapılan çalışmalar pek başarılı olmamıştır. Ancak granülositlerin yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorların işaretlenmesi ile yapılan görüntülemeler başarılı olmuştur. Böylece granülositleri in vitro izolasyona gerek kalmaksızın kendi doğal ortamında in vivo işaretleme olanağı doğmuştur.

İlk olarak Locher ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Monoklonal antikor tutulumu ile ilgili mekanizmalardan birincisi; kemotaktik özellikleri bozulmamış işaretli granülositlerin enfeksiyon bölgesine migrasyonu, ikincisi ise; nonspesifik antijen bağımsız serbest antikorun kapiller permeabilite artışı nedeniyle enfeksiyon bölgesine akümüasyonu ve orada kalmasıdır. Bu metotta yüksek miktarda enjekte edilen antikorlara spesifik bağlanma olduğundan hedef/background oranı yüksek olup imaj kalitesi oldukça iyidir. Background aktivite hızlı temizlendiğinden küçük lezyonlar çok daha iyi gösterilebilir (kemik iliği, karaciğer ve dalakta antikorlara çok hızlı bağlanma olduğu için) (129). Bu konuda en popüler ajan nonspesifik çapraz antijen NCA-95'e karşı geliştirilen antikorlardır. Diğer monoklonal antikorlar; anti-CD67IgG, anti-NCA-90 Fab (anti-CD66) ve anti-CD15 dir (130). NCA-95 aslında karsinoembriyojenik antijende (CEA) bulunan bir antijen belirleyici protein komponentidir. NCA-95 antijeni matürasyon seviyesinden bağımsız olarak bütün granülositlerde bulunur. İn vivo kullanılan anti NCA-95 antikorları murin monoklonal IgG I izotoplarıdır. Bunlar NCA-95 bulunan lökositlere bağlanırlar, böylece periferik kandaki grülositlerin %96'sı, monosit ve lenfositlerin ise %5'ten azı işaretlenmiş olur. Anti-NCA-95 antikorları I-123 ve Tc-99m ile yüksek verimde bağlanabilir. Radyonüklidlerle işaretli antikorlar kompleman aktivasyonu göstermezler, granülosit fonksiyonunda bozukluk oluşturmazlar (131). En önemli

yan etkileri potansiyel human antimouse antibody (HAMA) oluşumudur, bu ikinci kez antikorun kullanımında potansiyel anafilaksi tehlikesi oluşturur. HAMA oluşum oranı verilen antikor miktarı ile orantılı olup %2-30 arasındadır (101).

Günümüzde Amerika’da tek bir ajan aktif olarak kullanılmaktadır. Tc-99m ile işaretli murine monoklonal antikor IgM (MoAk); insan PMNL yüzey membranındaki CD15 reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanır. Sirkulasyondaki nötrofillere bağlanarak enfeksiyona doğru akümüle olurlar. Teorik olarak in vitro İLs’ne alternatif bir ajan olabilir ancak bu konuyla ilgili yeterli veri henüz bulunmamaktadır (112).

Protezli hasta grubunda henüz yeterli çalışma yoktur. Gratz ve ark.’larının yaptığı çalışmada protezlerde sensitivite %63, spesifite %92 bulunmuştur (132). Osteomyelitli hastalarda yapılan bir çalışmada duyarlılığını %91, özgüllüğünü %69 olarak saptamışlardır (133).

Kemik enfeksiyonlu 106 hastada MoAk sintigrafisinin sensitivitesi kalça için %69, uyluk için %79, diz için ise %85 iken bacak ve ayak bileği için %100 bulunmuştur. Sensitivite periferden santral bölgeye doğru azalmaktadır. İLs gibi santral bölgelerde kemik iliği tutulumu fazladır ve bu da belirgin olmayan enfeksiyon odaklarını maskeleyebilir. (134). Başka bir çalışmada spondilodiskitli 40 hastada MoAk sintigrafisinde cold patern görülmüştür (135).

2.6.3. İşaretli Antibiyotik (Tc-99m Ciprofloksasin) Sintigrafisi

Ciprofloksasin florokinolon grubu bir antibiyotiktir ve sadece yaşayan bakterilerde bulunan bakteriyel DNA giraz’a bağlanır. Bu özelliğinden dolayı Tc-99m ile işaretlenen ciprofloksasinin teorik olarak bakteriyel enfeksiyonlar için spesifik olup steril enflamasyon ile enfeksiyonu ayırması beklenir. Ayrıca bu yöntemi, kemik iliği tutulumunun olmaması kemik enfeksiyonların tespitinde avantajlı kılmıştır. Önceden yapılan çalışmalarda kemik ve eklem enfeksiyonlarında oldukça sensitif ve spesifik olduğu görülmüştür, üç fazlı Ks, İLs ve Ga-67s ve üç fazlı Ks/Ga-67s kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha sensitif bulunmuştur (136). Kalça ve diz protezli hastalarda yapılan bir çalışmada Tc-99m Ciprofloksasin uygulanması başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada 24. saat görüntüsünün enfeksiyon

ayrımında önemli olduğu görülmüştür. Ciprofloksasin birçok değişik mekanizma ile önce bakteriyel kromozom ile etkileşir. Bunların küçük moleküler yapıları ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmaları (%20-30) penetrasyonlarına yardımcı olabilir. Plazmadaki Ciprofloksasin büyük oranda noniyonize formdadır, bu yüzden extravasküler alana kolay diffüze olur (137). Ancak son yapılan araştırmalarda bu yöntemin özgüllüğü tartışmalıdır. Sarda ve ark.'nın osteoartiküler enfeksiyonlu hastalar ve enfeksiyon olmayan osteoartiküler hastalığı olan kişilerde yaptıkları çalışmada bu yöntemi enfeksiyon ile aseptik osteartiküler hastalığı ayırt etmede yetersiz bulmuşlar, pek çok kontrol hastasında artiküler uptake izlemişlerdir (138). Flor 18 ile işaretli Ciprofloksasinin enfekte dokuda birikmediği görülmüş ve bu yöntemin bakteri spesifik enfeksiyon görüntülemesi için uygun olmadığı ön görülmüş.

2.6.4. F-18 FDG-PET

2-deoksi-2-[F18]floro-D-glukoz (F18-FDG) sadece neoplastik hücrelerde akümüle olmaz. Hücresel metabolizmanın ve heksokinaz aktivitesinin arttığı durumlarda FDG-PET görüntülerinde artmış uptake görülür. Akut ve kronik enflamatuar süreçler bütün aktive lökositlerde (granülosit, monosit ve lenfosit) FDG uptake'ini nedeniyle görüntülenebilir. Aktive lökositlerdeki FDG uptake'nin mekanizması bu hücrelerin enerji kaynağı olarak glukozu kullanmasıdır. FDG aynı glukoz gibi hücre içine alınır ancak glikolitik yolda fosforilasyondan (FDG-6-P) sonra metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. Enflamatuar dokularda glukoz transporter ailesinden GLUT 1 ve GLUT 3 daha fazla rol almaktadır.

PET'de en sık kullanılan radyonüklid F-18, siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 110 dakikadır (139). Pozitron enerjisi düşüktür (0.634 MeV). Hidrojene yakın küçük atom çapı nedeniyle genellikle bağlandığı molekülün biyolojik davranışını fazla değiştirmez.

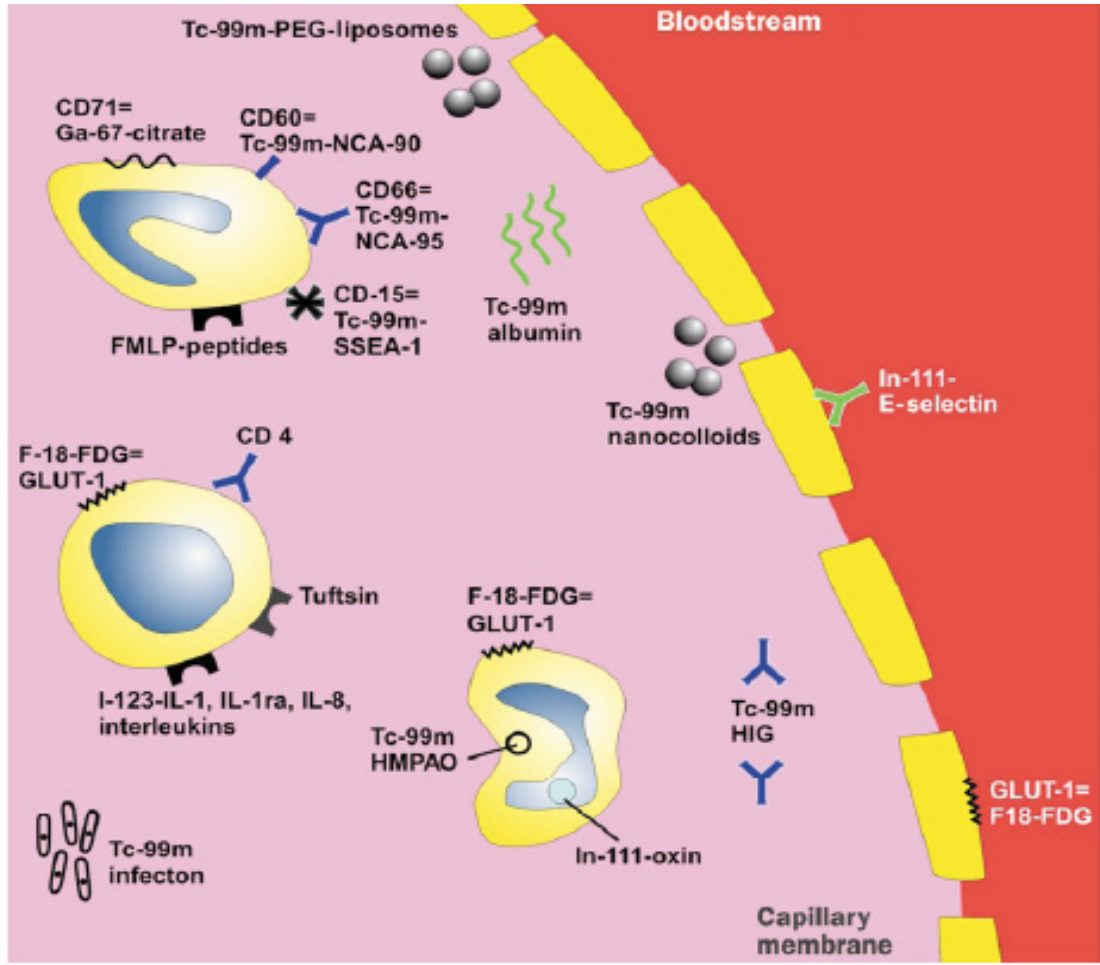
FDG uptake'inin plazma glukoz düzeyinden etkilenmemesi için çekim öncesi en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir. FDG ile yapılan çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin iv enjeksiyonundan yaklaşık 45-60 dakika sonra görüntüleme yapılır. FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte

edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır.

Enfekte protezlerde FDG-PET oldukça sensitifken spesifitesi değişkendir (%50-95). Enfeksiyon şüpheli kalça protezli hastalar ve asemptomatik kalça protezli (kontrol grubu) kişilerle yapılan çalışmada İLs-Ks kombinasyonu ve FDG-PET sonuçları karşılaştırılmış. İLs-Ks'nin sensitivitesi FDG-PET ile benzer olup FDG-PET'in spesifitesi daha düşük bulunmuştur. Spesifitenin düşüklüğü komplikasyon olmasa bile artroplastiden yıllar sonra protez etrafında FDG uptake'nin görülebilmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (140). Protez enfeksiyonunda FDG uptake'nin lokalizasyonu, spesifiteyi yükseltebileceği açısından önemli olabilir. Kemik yüzeyi ve protez arasında tutulum olan vakalarda protez enfeksiyonu açısından FDG-PET daha spesifik bulunmuştur (141).

Zhuang ve ark. 62 hastada (74 protezde) F18-FDG enjeksiyonundan 1 saat sonra görüntüleme yapmışlardır. Diz protezlerinde duyarlılığı %91, özgüllüğü %72, doğruluğu %78; kalça protezlerinde duyarlılığı %90, özgüllüğü %89, doğruluğu %89 olarak bulmuşlardır. Toplamda duyarlılığı %90, özgüllüğü %81,1 olarak hesapmışlardır (142).

FDG-PET enflamasyonlu aseptik gevşemeyi enfekte protezden ayıramamaktadır. Enflamasyon ve enfeksiyon her ikisi de hipermetabolik durumlardır, her ikisinde de artmış uptake görülmektedir (143).



Resim 1. Değişik radyofarmasötiklerin enfeksiyon ve enflamasyondaki moleküler hedefleri (119).

Aşağıdaki tabloda enfeksiyon-enflamasyon tanısında kullanılan radyofarmasötiklerin radyasyon maruziyeti görülmektedir (119).

Tablo 1. Enfeksiyon-enflamasyon tanısında kullanılan radyofarmasötiklerin radyasyon dozimetresi.

Radyofarmasotik	Doz(MBq)	Efektif doz (mSv/doz)
Tc-99m-MDP	740	1.1
Ga-67 sitrat	220	27
Tc99m-HIG	370	3
In111-HIG	75	15
In111-İL	25	15
Tc99m-İL	370	6
Tc99m-antikör	370	3.9
F18-FDG	370	3-4

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmaya, Haziran 2008- Temmuz 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na protez enfeksiyonu şüphesiyle gönderilen ve semptomatik olan 29 hasta dahil edildi. Bu hastaların 14 tanesi (%48,3)'nde kalça protezi, 15 tanesi(%51,7)'inde diz protez enfeksiyon şüphesi mevcuttu. 1 hastada kalça protezi ile birlikte diz protezi de vardı. Ancak hastanın şikayeti kalçada olduğundan bu gruba dahil edildi. Diz protezli 1 hastada kalça protezi de olmakla birlikte daha çok dizde şikayeti olduğundan bu gruba dahil edildi.

Kalça protezi olan hastaların 7'inde sol, 6'sında sağ, 1 hastada bilateral protez mevcuttu. Diz protezli hastaların 4'ünde sol, 6'sında sağ, 5 hastada bilateral protez mevcuttu. Kalça protezli hastaların 7'si (%50) kadın, 7'si (%50) erkekti. Diz protezli hastaların 11'i (%73,3) kadın, 4'ü (% 26,7) erkekti. Kalça protezli hastaların yaşları 28 ile 83 arasında (ort 55,5), diz protezli hastaların yaşları 58 ile 82 arasında (ort 70) değişmekte idi. Kalça protezli hastaların 1 tanesinde, diz protezli hastaların 4 tanesinde protez süresi 1 yıldan daha kısa süreli idi.

Hastaların hiçbirisine sintigrafi öncesi son 6 ayda herhangi bir cerrahi müdahale yapılmamıştı. Sintigrafi sonrası kalça protezli hastaların 6 tanesi, diz protezli hastaların 4 tanesi opere edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 2 gün ara ile üç fazlı kemik, işaretli lökosit ve HIG sintigrafisi çekimi yapıldı. Sintigrafi sonuçları cerrahi, histolojik, bakteriyolojik inceleme veya klinik takiple (en az 6 aylık) doğrulandı.

3.2. Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi Tekniği

Hastalar, anjiyografik fazı incelenmek istenen bölgeleri gamma kamera altında odaklanarak çekime alındı. MDP liyofilize hazır kitin Tc-99m perteknetat ile bağlanması işleminden sonra hazırlanan 740 MBq (20 mCi) Tc-99m MDP (MON.MDP.KIT) bolus halinde iv olarak enjekte edildi. Dinamik görüntüleme protokolü kullanılarak kan akımı görüntüleri alındı. İkişer saniyelik 30 tane

kanlanma fazı görüntüleri, ardından odaklanan vücut alanından 500 bin sayımlık görüntü ve 60cm/dakika hızla tüm vücut kan havuzu (blood pool veya yumuşak doku fazı) görüntüsü alındı. Enjeksiyondan 2- 4 saat sonra protezlerin olduğu bölgeden 5- 10 dakikalık geç statik ve 15cm/dakikalık hızla tüm vücut görüntüleme yapıldı. Görüntülemelerde düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) kullanılarak, çift dedektörlü, rotasyon yapabilen, Siemens E-cam marka gama kamera ile elde edildi. Görüntüler 140 keV enerji pikinde \pm %15 enerji penceresinde alındı.

3.3. İşaretli Lökosit Sintigrafisi Tekniği

İşaretleme işlemi, hücreler hastaya geri verileceği için Laminar Air Flow (LAF) altında, steril şartlarda ve dikkatli bir şekilde yapıldı.

İşaretleme metodu: 7.5 cc asitsitratdekstroz (ACD) eklediğimiz 50 ml'lik enjektöre 19 gauge (G)'lik kelebek set ile hastadan 50 ml kan alındı. Bunun 15 ml'si 50 ml'lik tüpe aktarıldı. Kanın aktarma işlemleri hep 19 G'lik yani kalın uçlu kelebek set ile yapıldı. Oda sıcaklığında alınan kanın geriye kalan 35 ml'sine 6 ml hidroksietilstarch (HES 200/0,5 %6'lık) eklenerek 1 saat dik bir konumda eritrositlerin dibe çökmesi için bekletildi. Aldığımız 15 ml kanın 2000 rcf/3500 rpm hızla 10 dakikalık santrifüjü ile Cell Free Plazma (CFP) elde edildi. CFP daha sonra elde ettiğimiz lökositlere fizyolojik ortam sağlamak amacıyla kullanıldı. Sedimentasyona bırakılan kanda üstte kalan plazma bir tüpe konularak 150 rcf/900 rpm hızda 5 dakika santrifüj edildi. Böylece lökositler çöktürülerek üstte kalan lökositten yoksun plazma ayrıştırıldı.

HMPAO liyofilize hazır kit (exametazim:0.5 mg-Ceretec) kullanımdan 10-15 dakika önce yeni sağılmış Tc-99m perteknetat ile bir kit en fazla 2.25 GBq (60 mCi) olacak şekilde bağlandı. Tc-99m HMPAO'dan 370-740 MBq (10-20 mCi) ve 1 ml CFP'dan elde ettiğimiz lökositlere eklenerek yatay yönde yavaşça çalkalandı. 10 dakika beklendi. 10 dakika sonra bu karışıma 3 ml daha CFP eklenerek 150 rcf/900 rpm hızda 5 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan, bağlanmamış lökositler bir enjektöre alındı. Altta kalan radyoaktif madde ile bağlı lökositler tekrar 4 ml CFP ile sulandırılarak başka bir enjektöre alındı. Her iki enjektördeki aktivite doz

kalibratöründe sayıldı. Bağlı lökositteki aktivite sayımı/bağlı lökositteki aktivite sayımı+serbest lökositteki aktivite sayımı formülü ile bağlanma yüzdesi hesaplandı. Bağlanma yüzdesi %47-%65 arasında bulundu. Bağlanmış lökositler hastaya iv yolla enjekte edildi.

Enjeksiyondan sonra 1. ve 4. saatlerde tüm vücut (15cm\dk hızda) ve ilgili vücut bölümünden 5-10 dakikalık statik imajlar alındı. 24. saatte ilgili vücut bölümlerinden 15 dakikalık statik imajlar alındı. Çekimler yine düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) ile donatılmış çift dedektörlü gama kamerada (Siemens E-cam) yapıldı.

3.4. Tc-99m HIG Sintigrafisi Tekniği

HIG (Human immünglobulin 1.0 mg-TechneScan) hazır kiti, steril şartlarda her bir kit en fazla 350-555 MBq Tc-99m perteknetat ile maximum 4 ml volümde bağlandı. Oda sıcaklığında 20 dakika inkubasyona bırakıldı. iv enjeksiyondan 4 saat sonra tüm vücut (15cm\dk hızda) ve ilgili vücut bölümünden 5-10 dakikalık statik imajlar alındı. 24. saatte ilgili vücut bölümlerinden 15 dakikalık statik imajlar alındı. Çekimler düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) ile donatılmış çift dedektörlü gama kamerada (Siemens E-cam) yapıldı.

3.5. Değerlendirme

Üç fazlı kemik, işaretli lökosit ve HIG sintigrafisi çekimleri bittikten sonra hastaların görüntüleri birlikte değerlendirildi. İlgili alanlarda ve tüm vücut görüntülerinde aktivite değişiklikleri gözden geçirildi. Değerlendirmede sırasıyla üç fazlı kemik sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafisi ve HIG sintigrafisi incelendi.

İLs ve HIGs görüntüleri değerlendirilirken protezin lokalizasyonunun belirlenmesi açısından Ks görüntüleri referans olarak kullanıldı. Üç fazlı Ks iki aşamada değerlendirildi. Kanlanma ve kan havuzundan oluşan dinamik görüntülerde protez takılı olan tarafta simetriğine göre belirgin artmış vaskülarite varsa bu enfeksiyon açısından anlamlı kabul edildi ve pozitif olarak değerlendirildi. Metabolik faz görüntülerinde de protez olan tarafta periprostetik bölgedeki herhangi bir artmış aktivite tutulumu protez enfeksiyonu açısından anlamlı kabul edildi ve pozitif olarak

değerlendirildi. Tüm vücut görüntülerinde izlenen patolojiler de rapor edildi. İLs görüntülerinde protez olan tarafta simetriğine göre belirgin radyotraser uptake' i olan bir odak enfeksiyon açısından anlamlı kabul edildi ve pozitif olarak değerlendirildi. HIGs görüntülerinde de protez olan tarafta simetriğine göre belirgin artmış aktivite tutulumu enfeksiyon açısından pozitif olarak değerlendirildi.

Üç fazlı Ks, İLs ve HIGs görüntülerinin ortak olarak değerlendirilmesinde:

1. İLs'de pozitif olarak kabul edilen odak eğer HIGs'de de izleniyorsa bu enfeksiyon için anlamlı kabul edildi ve Ks bulgularına göre enfeksiyon lokalize edildi.
2. Ks'de periprostetik aktivite veya protez distalindeki fokal tutulum İLs ve HIGs'de izlenmiyorsa enfeksiyon açısından negatif olarak kabul edilip aseptik gevşeme olabileceği rapor edildi.
3. Ks'de periprostetik aktivite izlenen bölgede İLs'nin normal olup HIGs'nde herhangi bir tutulum olması aynı bölgede enflamasyon lehine yorumlandı.
4. İLs ve HIGs'nde patolojik tutulum olmayan, üç fazlı Ks'nde ilgili bölgede dinamik fazlar normalken geç fazda düşük düzeydeki atipik tutulumlar önemsizmeden enfeksiyon açısından negatif kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Kalça ve diz protezli olmak üzere iki gruba ayrılan hastalarda Tc-99m MDP üç fazlı Ks, Tc-99m HMPAO İLs ve Tc-99m HIGs sonuçlarının ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, doğruluk, PPD (pozitif prediktif değer) ve NPD (negatif prediktif değer)' leri hesaplandı. Hastalarda kesin tanı cerrahi, histolojik, bakteriyolojik inceleme veya klinik takiple (en az 6 aylık) konuldu. Ayrıca bütün metodlarda bir kıyaslama yöntemi olan youden indeksi (J) denilen parametreye de bakıldı. J değerinin, -1 ile +1 arasında normal olduğu, $J < 0$ ise testin tanısallık gücünün olmadığı kabul edildi. İki ayrı tanı testinin güçleri kıyaslanırken, J değeri daha büyük olan tanı testinin kabaca daha etkin olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada, protez enfeksiyon şüphesi ile kliniğimize yönlendirilen ve semptomatik toplam 29 hasta, protez yerlerine göre Grup I (kalça protezi) ve Grup II (diz protezi) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların hepsine üç fazlı Ks, İLs ve HIGs çekimi yapıldı.

Tablo 2. Grup I (kalça protezli hastalar) klinik özellikleri.

No	Hasta	Yaş/Cins	Protez Lokalizasyonu	Protez Süresi (yıl)
1	HÜ	48/K	sol kalça protezi	3
2	FT	74/K	sol kalça protezi	10
3	SE	65/K	bil kalça protezi	Sol 13, sağ 12
4	GB	80/K	sağ kalça protezi	8
5	HD	56/K	sol kalça protezi*,**	1
6	ST	28/E	sağ kalça protezi	1
7	MT	65/E	sol kalça protezi	4
8	MK	79/E	sol kalça protezi	2
9	Eİ	55/K	sağ kalça protezi	6/12
10	AG	83/E	sol kalça protezi	2
11	AÇ	65/E	sol kalça protezi	10
12	HK	56/K	sağ kalça protezi**	2
13	VU	75/E	sağ kalça protezi	8
14	Şİ	52/E	Sağ kalça protezi	3

(K: kadın E: erkek, bil: bilateral, *sağ dizinde de protez var ** protez revizyonu yapılan hasta)

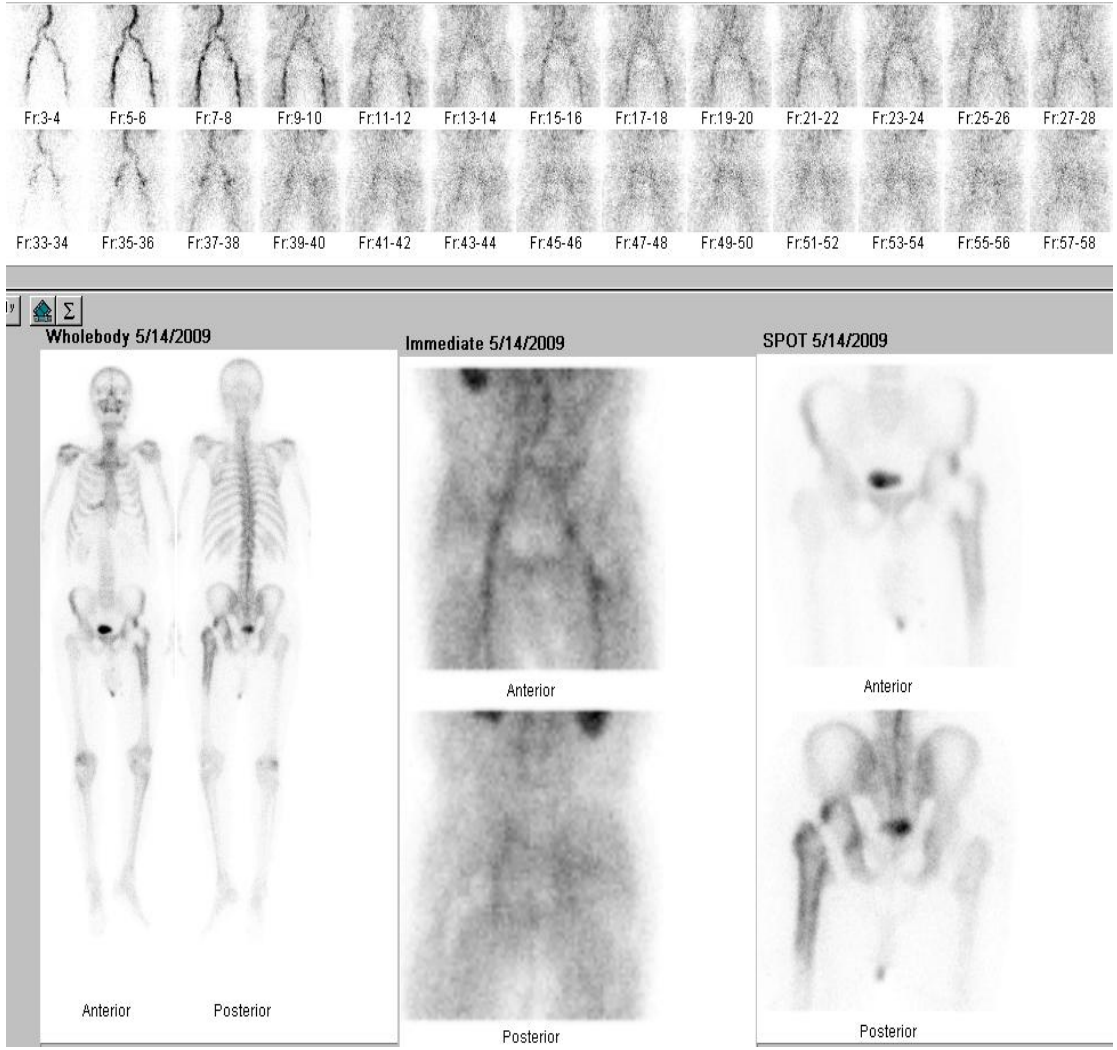
Grup I'deki hastaların 1 tanesinde bilateral kalça protezi vardı (3 nolu). Hasta sağ kalça protezi enfeksiyon şüphesi nedeniyle yönlendirilmişti. 5 nolu hastada sağ dizinde de protez vardı ancak hasta sol kalça protezinin değerlendirilmesi sebebiyle gönderilmişti. 5 ve 12 nolu hastalara sintigrafik işlemten sonra protez revizyonu yapıldı.

Tablo 3. Grup I (kalça protezli hastalar)'in sintigrafik bulguları ve kesin sonuçları.

No	Hasta	DKs	Ks	İLs	HIGs	Sonuç	Kesin tanı
1	HÜ	N	N	N	N	negatif	Takip/GN
2	FT	N	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Operas/GP
3	SE	N	N	N	N	negatif	Takip/GN
4	GB	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Lab/GP
5	HD	N	pozitif	N	pozitif	negatif	Operas/GN
6	ST	N	pozitif	N	N	negatif	Operas/GN
7	MT	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Operas/YP
8	MK	N	pozitif	N	pozitif	negatif	Takip/GN
9	Eİ	pozitif	pozitif	N	N	negatif	Takip/GN
10	AG	N	N	N	N	negatif	Takip/GN
11	AÇ	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Takip/GP
12	HK	N	pozitif	N	N	pozitif	Operas/ YP
13	VU	N	N	N	N	negatif	Lab/GN
14	Şİ	pozitif	pozitif	pozitif	N	pozitif	Operas/GP

(N: normal fizyolojik dağılım, GN: gerçek negatif, GP: gerçek pozitif, YN: yalancı negatif, YP: yalancı pozitif)

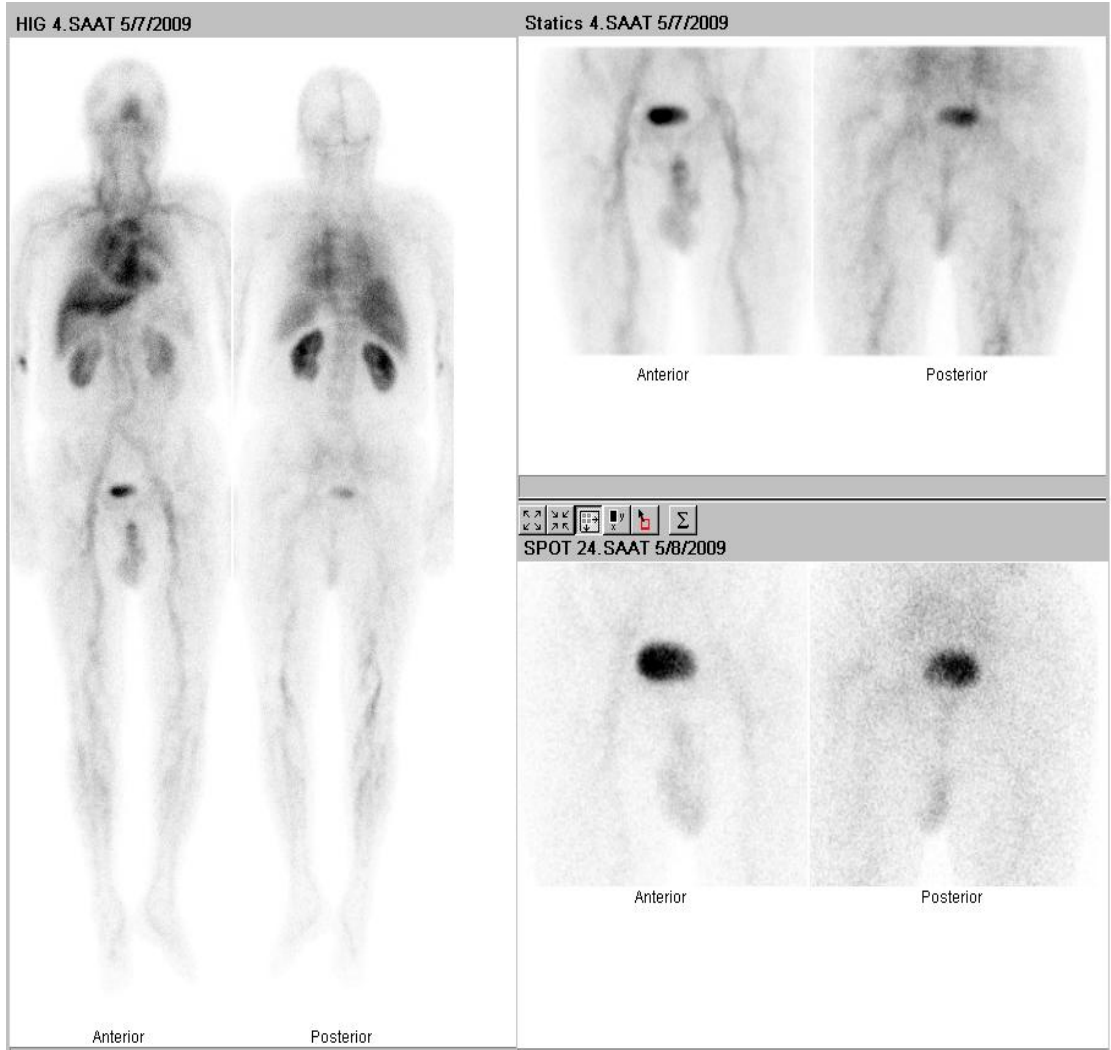
Grup I'de; üç fazlı Ks'nin dinamik görüntüleri 5 hastada (%35,7) pozitif, 9 hastada (%64,3) normaldi. Ks geç statik görüntüleri 10 hastada (%71,4) pozitif, 4 hastada (%28,6) normaldi. İLs, 5 hastada (%35,7) pozitif, 9 hastada (%64,3) normaldi. HIGs, 6 hastada (%42,8) pozitif, 8 hastada (%57,2) normaldi. Ortak raporlanmada, enfeksiyon açısından 6 hasta (%42,8) pozitif, 8 hasta (%57,2) negatif olarak yorumlandı. Bu gruptaki 14 hastanın 4'ünde (%28,6), cerrahi, histolojik ve bakteriyolojik inceleme veya klinik takiple enfeksiyon açısından pozitif, 10'nunda (%71,4) enfeksiyon açısından negatif olmak üzere kesin sonuca ulaşıldı.



Resim 2a. Grup I, 10 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Dinamik faz normaldir. Statik fazdaki düşük düzeydeki tutulum enfeksiyon açısından anlamlı kabul edilmemiştir.

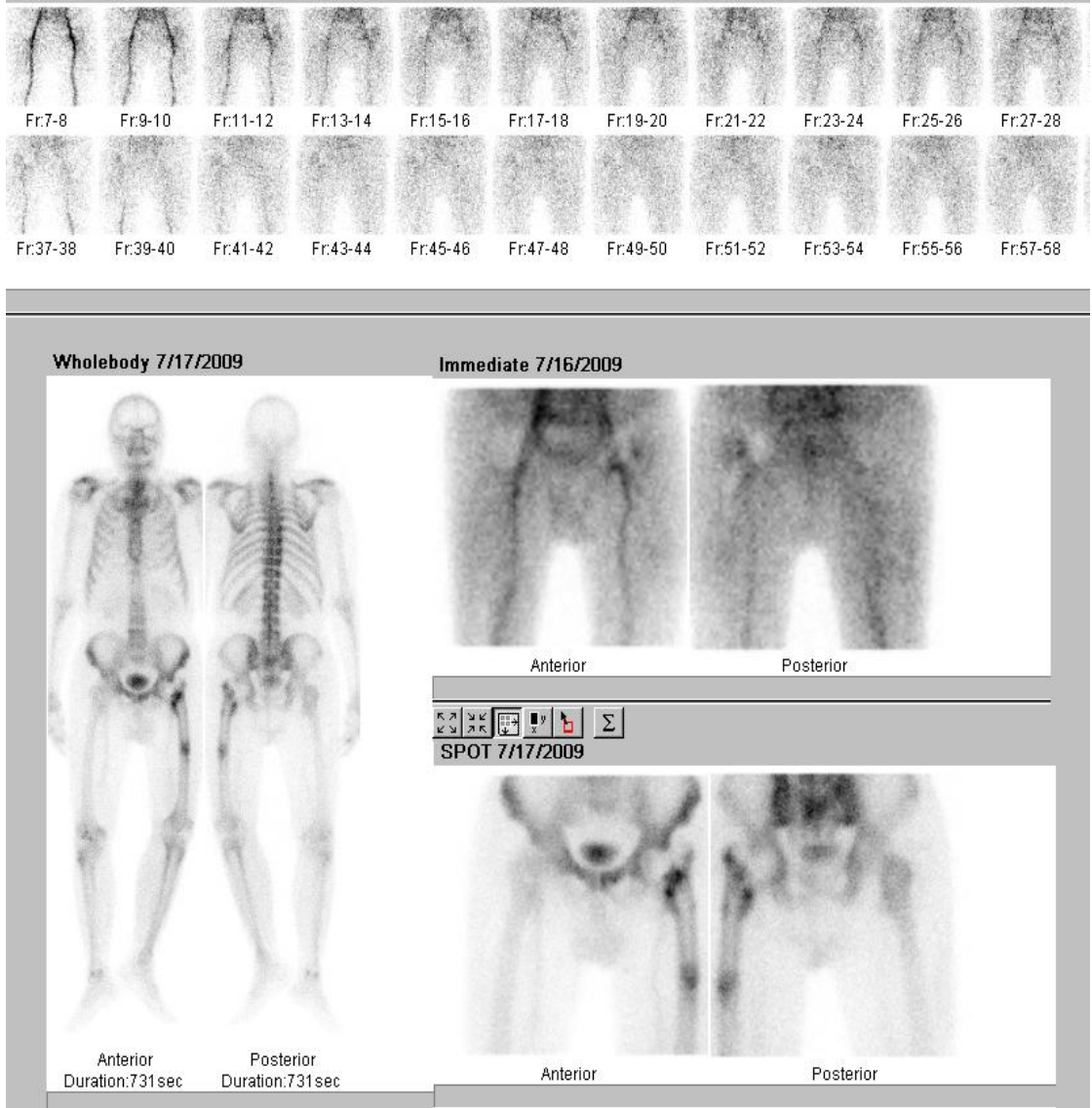


Resim 2b. Grup I, 10 nolu hastanın İLs görüntüsü. Normal sınırlarda radyotraser dağılımı izlenmiştir.



Resim 2c. Grup I, 10 nolu hastanın HIGs görüntüsü. Patolojik radyotraser uptake'ı izlenmemiştir.

Resim 2. Grup I, 10 nolu hasta (sol kalça protezli)'nin sintigrafi görüntüleri. Sonuç negatif olarak değerlendirildi. Hastanın klinik takipleri sonucu enfeksiyon olmadığı doğrulandı.



Resim 3a. Grup I, 8 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Dinamik görüntüler normaldir. Geç görüntüde sol kalça protezinin proksimal ve distalinde patolojik Tc - 99m MDP uptake'i izlenmektedir.

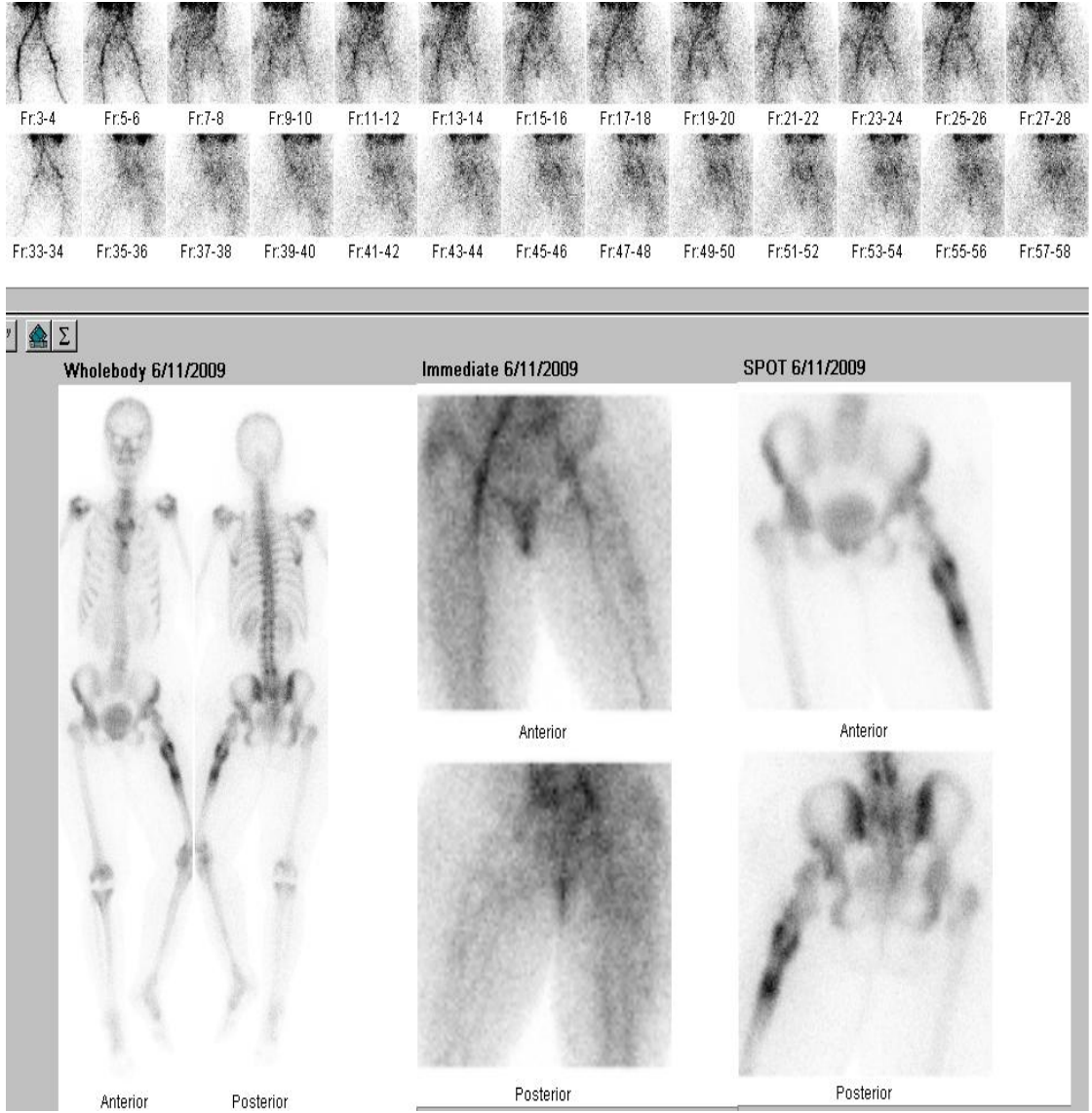


Resim 3b. Grup I, 8 nolu hastanın İLs görüntüsü. Patolojik radyotraser uptake'ı izlenmemiştir.

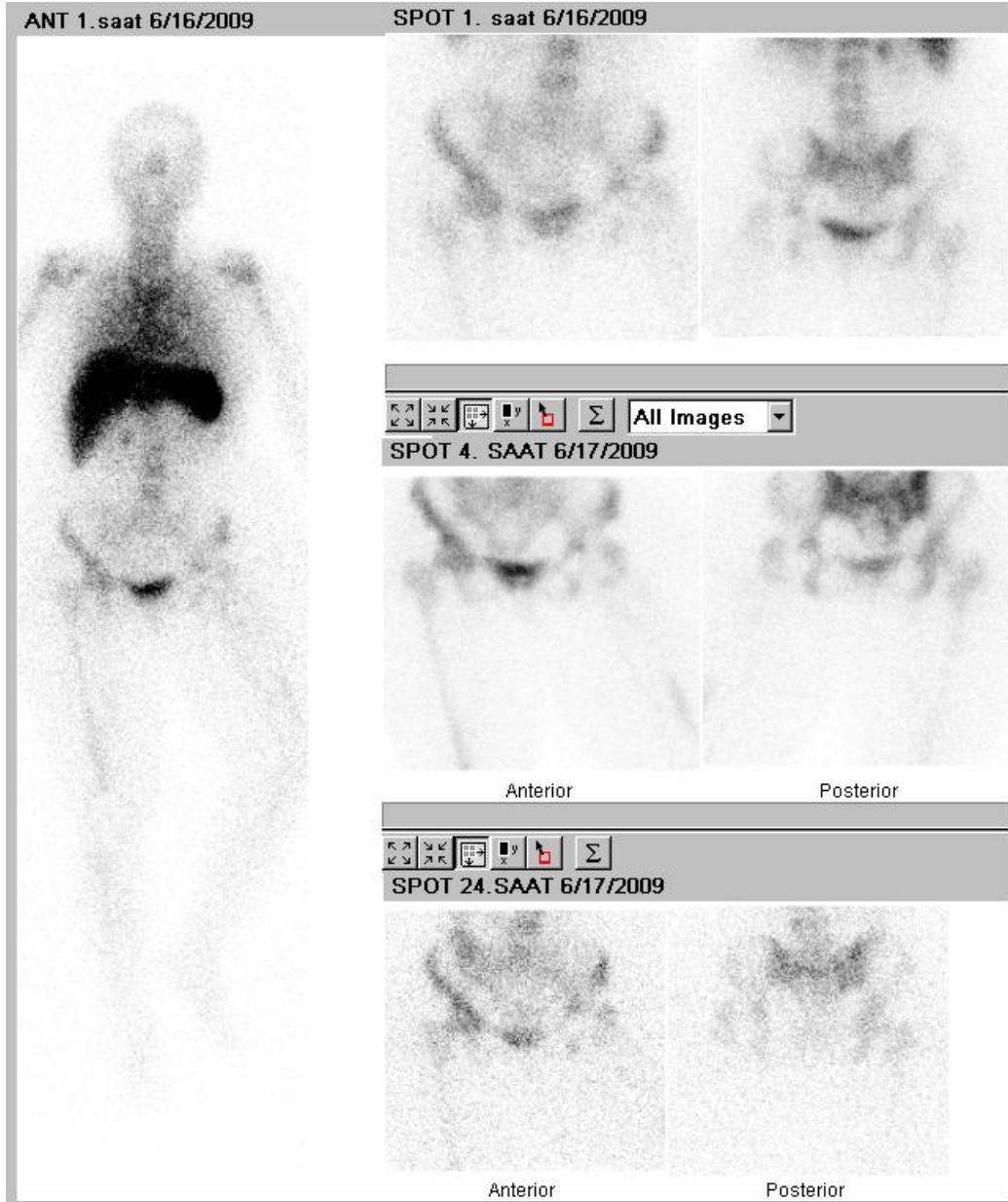


Resim 3c. Grup I, 8 nolu hastanın HIGs görüntüsü. Sol kalça protezine uyan alanda geç görüntülerde belirginleşen patolojik radyotraser uptake'ı izlenmiştir.

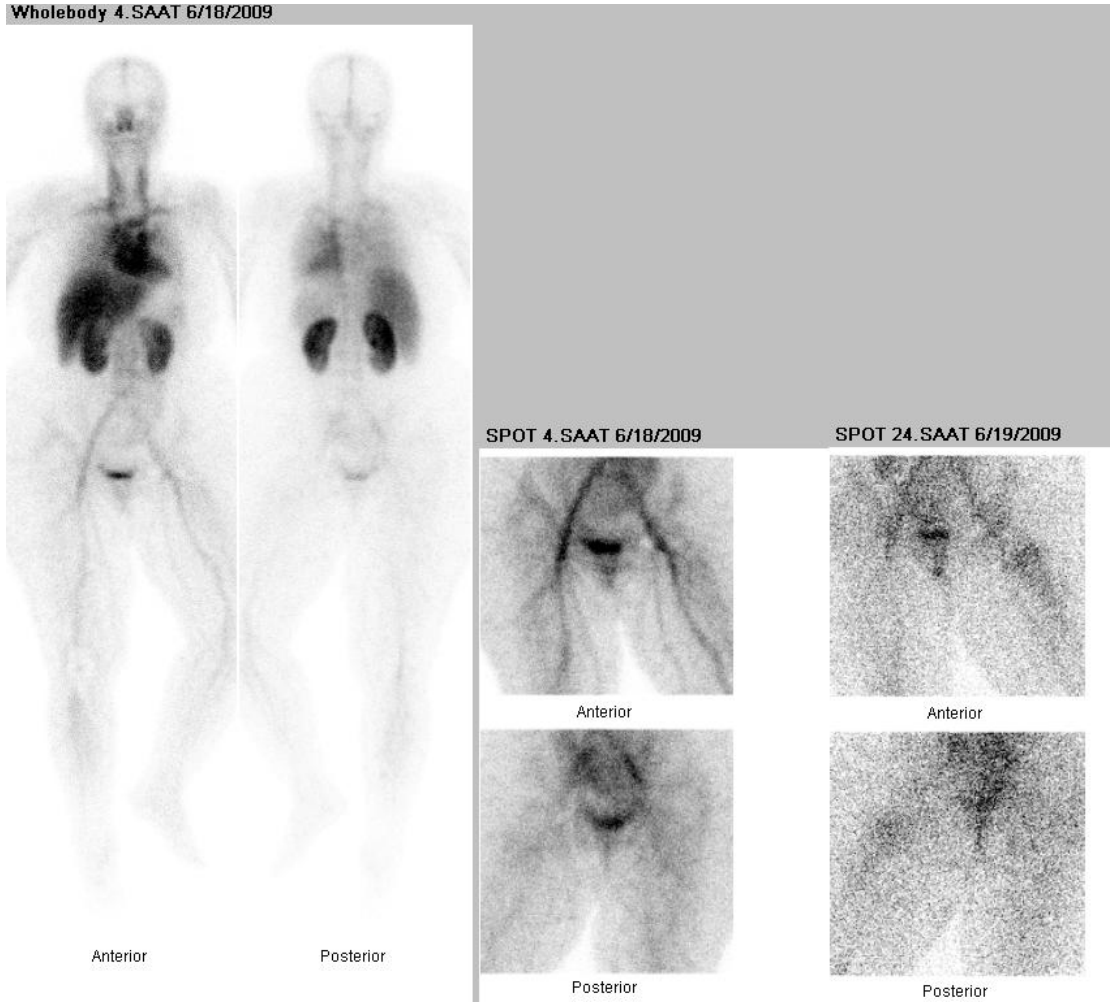
Resim 3. Grup I, 8 nolu hasta (sol kalça protezli)'nin sintigrafi görüntüleri. Sonuçta, DKs ve İLs normal, Ks ve HIGs pozitif, ortak rapor ise negatif olarak yorumlandı. Klinik takiple bu sonuç doğrulandı.



Resim 4a. Grup I, 5 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Statik görüntülerde sol kalça protezine uyan alanda patolojik tutulum izlenmiştir.

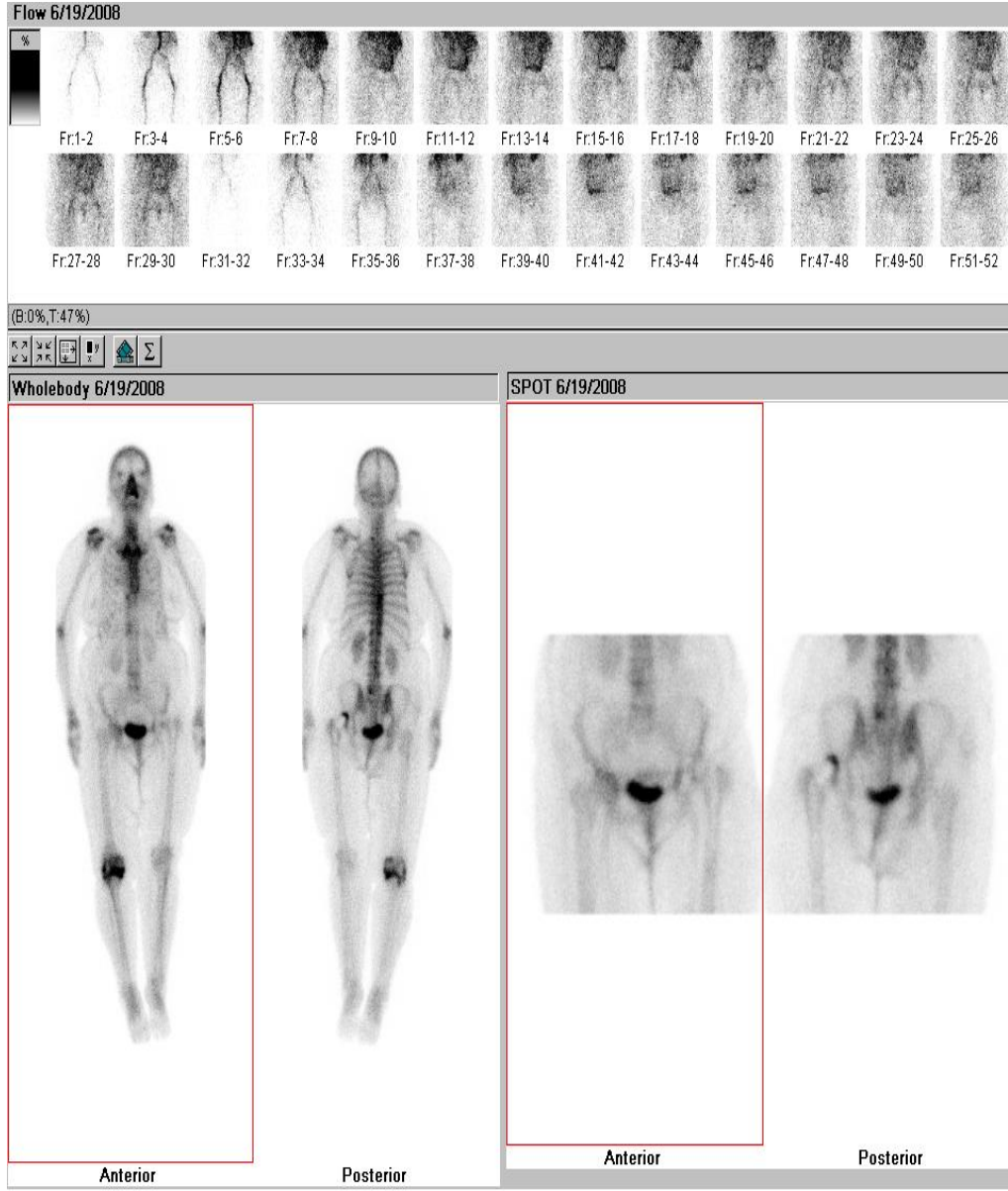


Resim 4b. Grup I, 5 nolu hastanın İLs görüntüsü. Sol kalça protezine uyan alanda patolojik Tc-99m HMPAO tutulumu mevcut değildir.

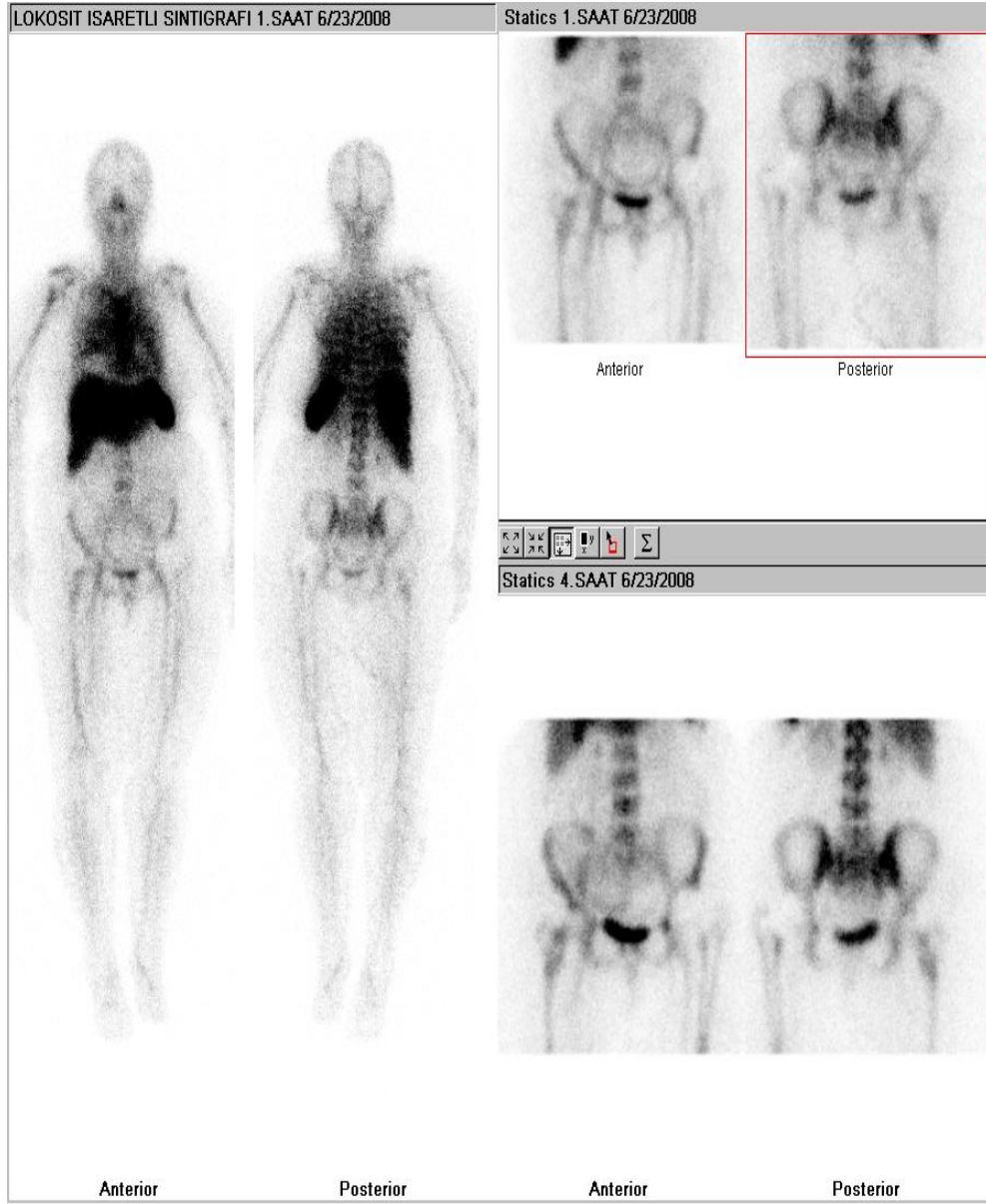


Resim 4c. Grup I, 5 nolu hastanın HIGs görüntüsü. Sol kalça protezine uyan alanda erken ve geç görüntülerinde patolojik radyotraser uptake' i izlenmiştir.

Resim 4. Grup I, 5 nolu hasta (sol kalça protezli)'nin Ks ve HIGs pozitif, DKs ve İLs normal, ortak rapor negatif olarak yorumlandı. Sintigrafi sonrası ağrıları geçmeyen ve opere edilen hastada bu sonuç doğrulandı.



Resim 5a. Grup I, 2 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Özellikle posterior imajda sol asetabular bölgede artmış patolojik Tc-99m MDP uptake'ı izlenmektedir.



Resim 5b. Grup I, 2 nolu hastanın İLs görüntüsü. Sol asetabular bölgede patolojik fokal Tc-99m HMPAO uptake'ı izlenmektedir.

Resim 5. Grup I, 2 nolu hasta (sol kalça protezli)'nin sintigrafi görüntüleri. DKs normal, Ks, İLs ve HIGs pozitif olan hasta ortak raporda enfeksiyon açısından pozitif kabul edildi. Opere edilen hastada bu sonuç doğrulandı.

Tablo 4. Grup I (kalça protezli hastalar)'de genel değerlendirme

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPD	NPD	Youden İndeksi (J)
DKs	%80	%80	%80	%60	%88	0,98
Ks	%100	%40	%53	%40	%100	0,94
İLs	%100	%90	%92	%80	%100	0,99
HIGs	%80	%70	%73	%75	%86	0,96
Kombine sonuç	%100	%80	%85	%67	%100	0,98

Tablo 5. Grup II (diz protezli hastalar) klinik özellikleri.

No	Hasta	Yaş/Cins	Protez Lokalizasyonu	Protez Süresi (yıl)
1	ŞA	72/E	sağ diz protezi*	1
2	UD	63/K	sol diz protezi	1
3	AG	60/K	bil diz protezi	Hİ 10/12
4	SE	71/E	sağ diz protezi	2
5	AA	72/K	bil diz protezi	Sol 1, sağ 6/12
6	HT	58/K	sol diz protezi	7
7	PO	82/K	sağ diz protezi	7
8	HK	67/K	bil diz protezi	Sağ 6, sol 1
9	HB	64/K	sağ diz protezi	1
10	MD	70/E	bil diz protezi	Hİ 6/12
11	ŞK	70/K	bil diz protezi*	Hİ 14 yıl
12	ŞÜ	65/K	sol diz protezi	9
13	ÜA	58/K	sağ diz protezi	8
14	ŞG	75/K	sağ diz protezi	2
15	MA	66/E	sol diz protezi **	8/12

(K: kadın E: erkek, bil: bilateral, Hİ: her ikisi *protez revizyonu yapılan hasta,** sol kalçada da protezi olan hasta)

Grup II'deki hastaların 5 tanesinde bilateral diz protezi vardı (3,5,8,10,11 nolu hastalar). 13 nolu hastaya 4 yıl önce sağ diz protez enfeksiyon şüphesi ile Ks çekilmiş ve enfeksiyon tanısıyla revizyon yapılmıştı. 15 nolu hastanın sol kalçasında da protez enfeksiyon şüphesi vardı. Ancak hastanın diz bölgesindeki ağrısı daha yoğun olduğundan bu gruba dahil edildi. 1 ve 11 nolu hastaya sintigrafik işlemden sonra protez revizyonu yapıldı.

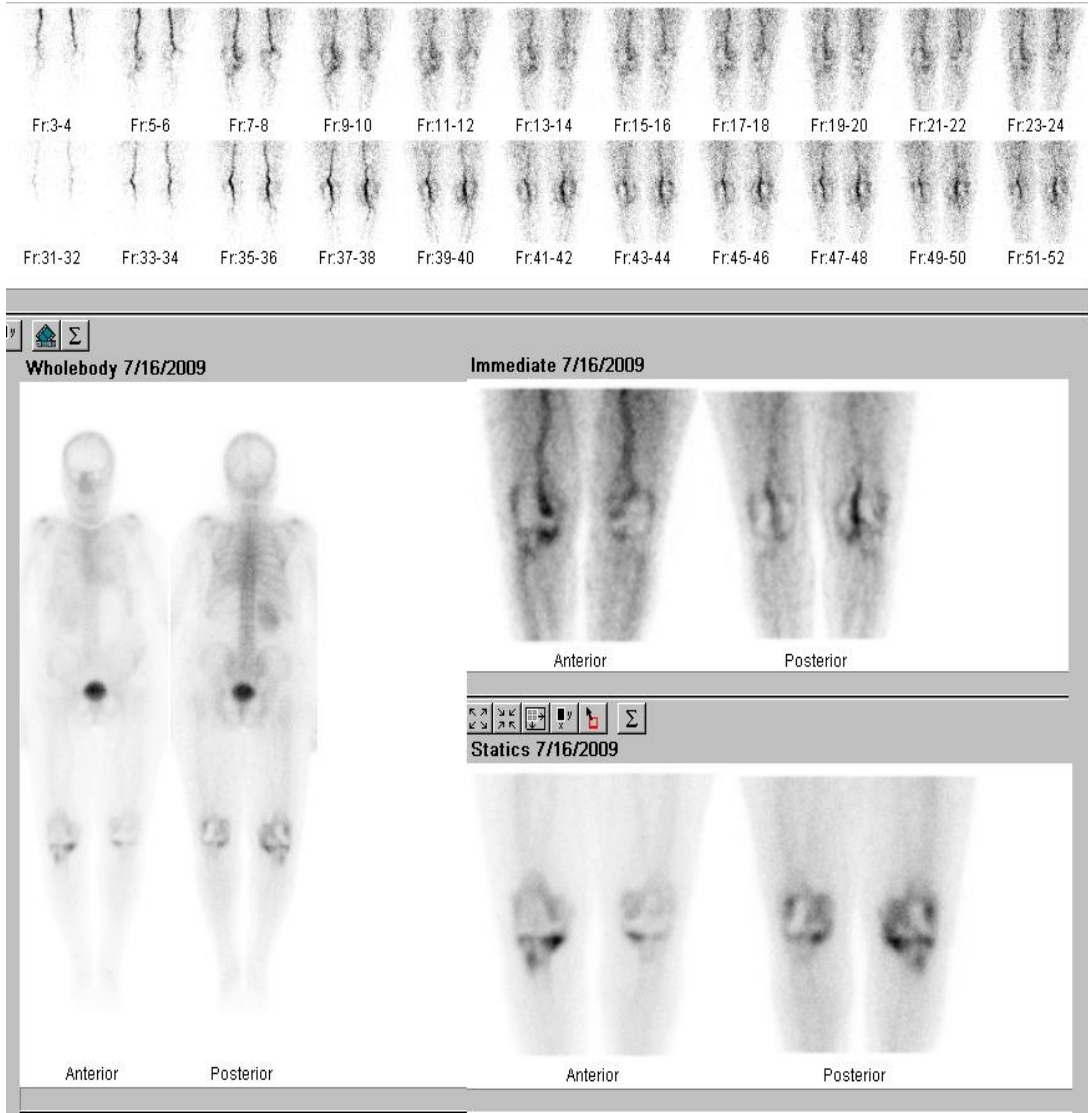
Tablo 6. Grup II (diz protezli hastalar)'nin sintigrafik bulguları ve kesin sonuçları

No	Hasta	DKs	Ks	İLs	HIGs	Sonuç	Kesin tam
1	ŞA	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Operas/GP
2	UD	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	K.takip/YP
3	AG	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	K.takip/GP
4	SE	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	K.takip/GP
5	AA	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Operas/GP
6	HT	N	pozitif	N	N	negatif	K.takip/GN
7	PO	N	pozitif	pozitif	N	pozitif	K.takip/GP
8	HK	N	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Lab/YP
9	HB	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	K.takip/GP
10	MD	N	pozitif	N	pozitif	negatif	Lab/YN
11	ŞK	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	Operas/GP
12	ŞÜ	N	N	N	N	negatif	Operas/GN
13	ÜA	pozitif	pozitif	N	pozitif	negatif	K.takip/YN
14	ŞG	N	N	N	N	negatif	K.takip/GN
15	MA	pozitif	pozitif	N	pozitif	negatif	K.takip/GN

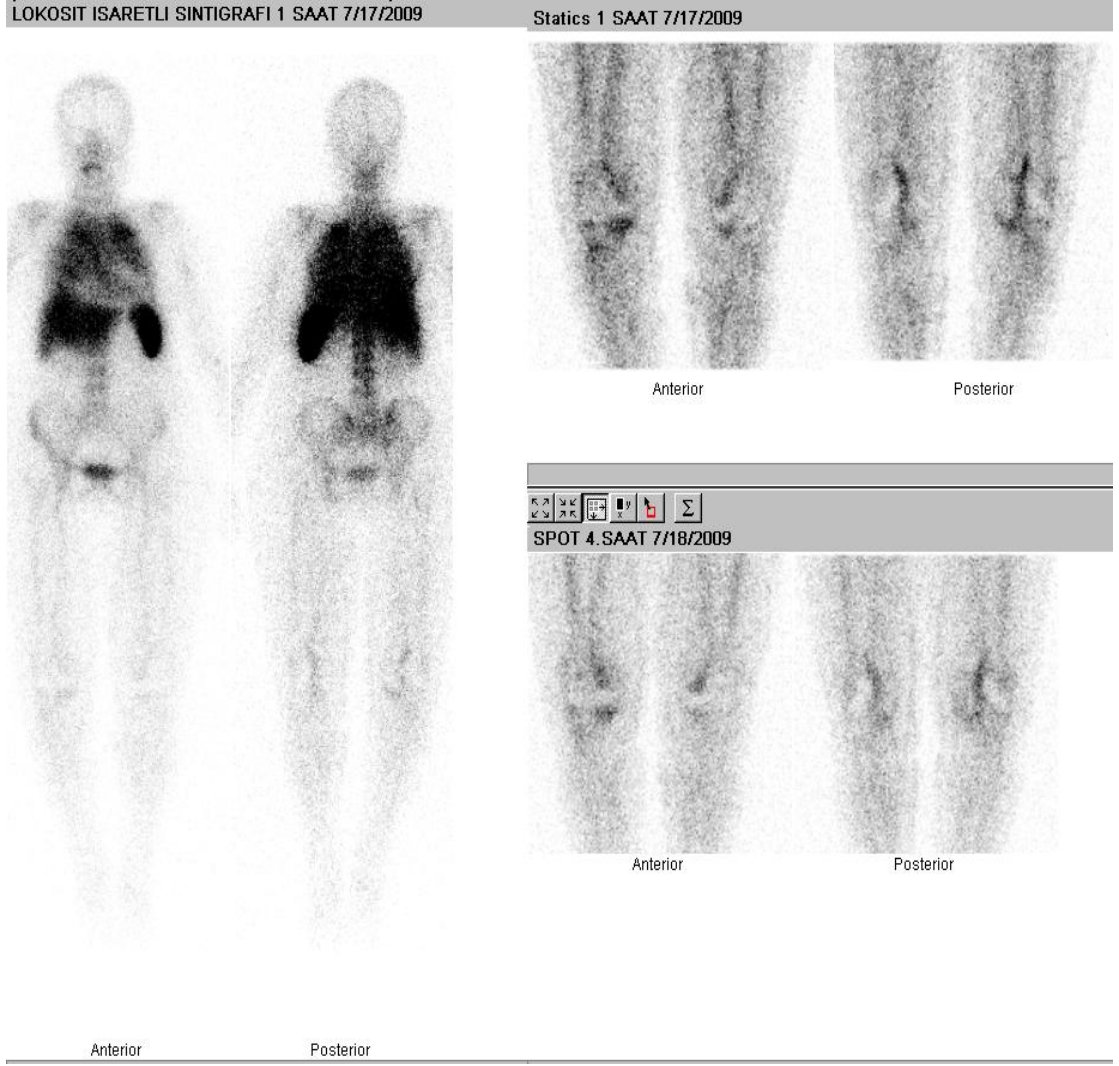
(N: normal fizyolojik dağılım, GN: gerçek negatif, GP: gerçek pozitif, YN: yalancı negatif, YP: yalancı pozitif)

Grup II'de; üç fazlı Ks'nin dinamik görüntülerinin sonuçları 9 hastada (% 60) pozitif iken, 6 hastada (%40) normaldi. Ks geç statik görüntüleri 13 hastada (%86,7) pozitifken, 2 hastada (%13,3) normaldi. İLs, 9 hastada (%60) pozitif, 6 hastada (% 40) normaldi. HIGs 11 hastada (%73,3) pozitif, 4 hastada (%26,7) normaldi.

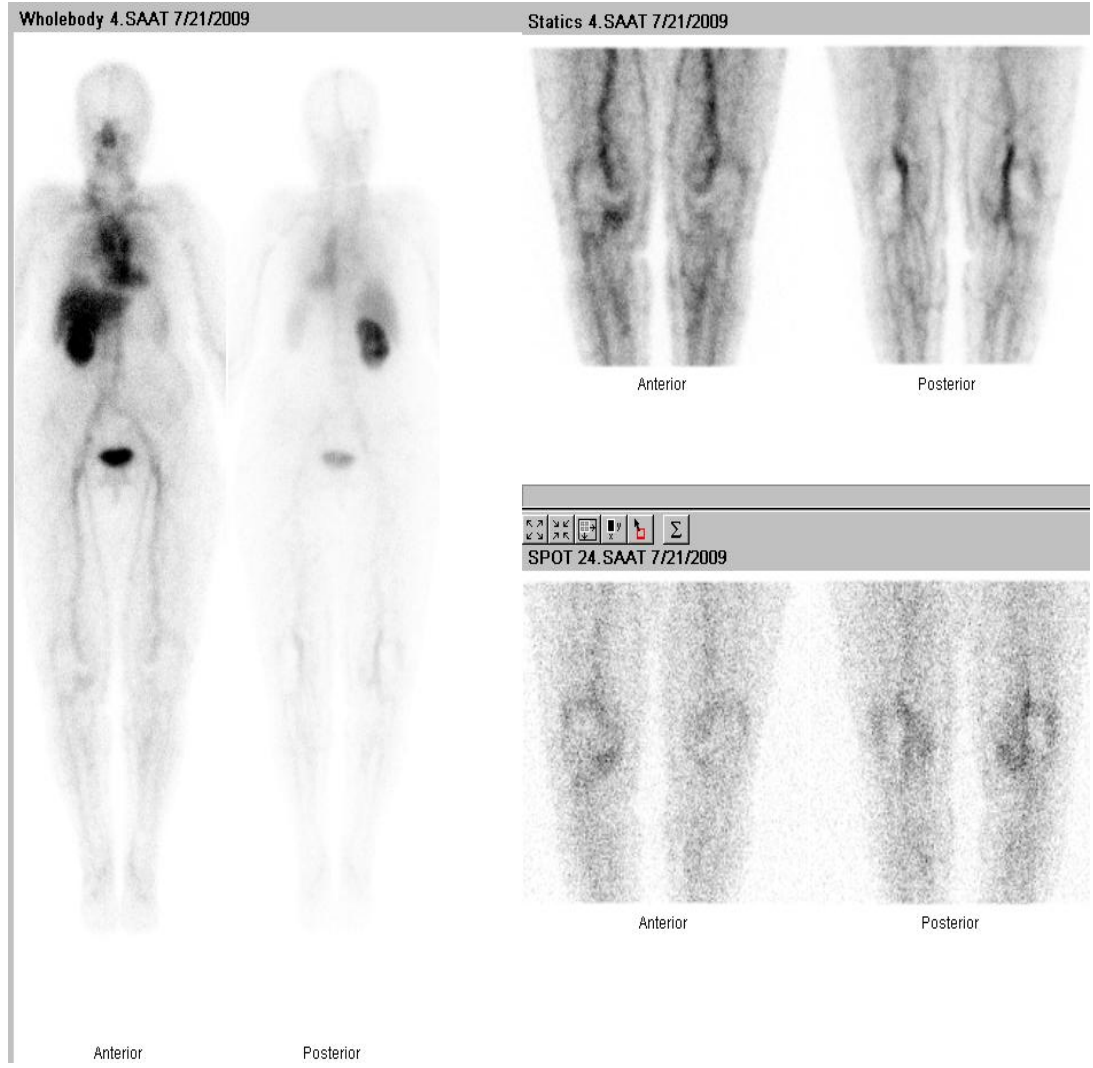
Ortak rapor sonuçları, 9 hastada (%60) pozitif, 6 hastada (%40) negatif olarak yorumlandı. Cerrahi, histolojik ve bakteriyolojik inceleme veya klinik takiple 15 hastanın 9'unda (%60) enfeksiyon açısından pozitif, 6 hastada (% 40) enfeksiyon açısından negatif olmak üzere kesin sonuca ulaşıldı.



Resim 6a. Grup II, 11 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Sağ diz protezi tibia komponentinde her üç fazda artmış patolojik Tc- 99m MDP uptake'i izlenmiştir.

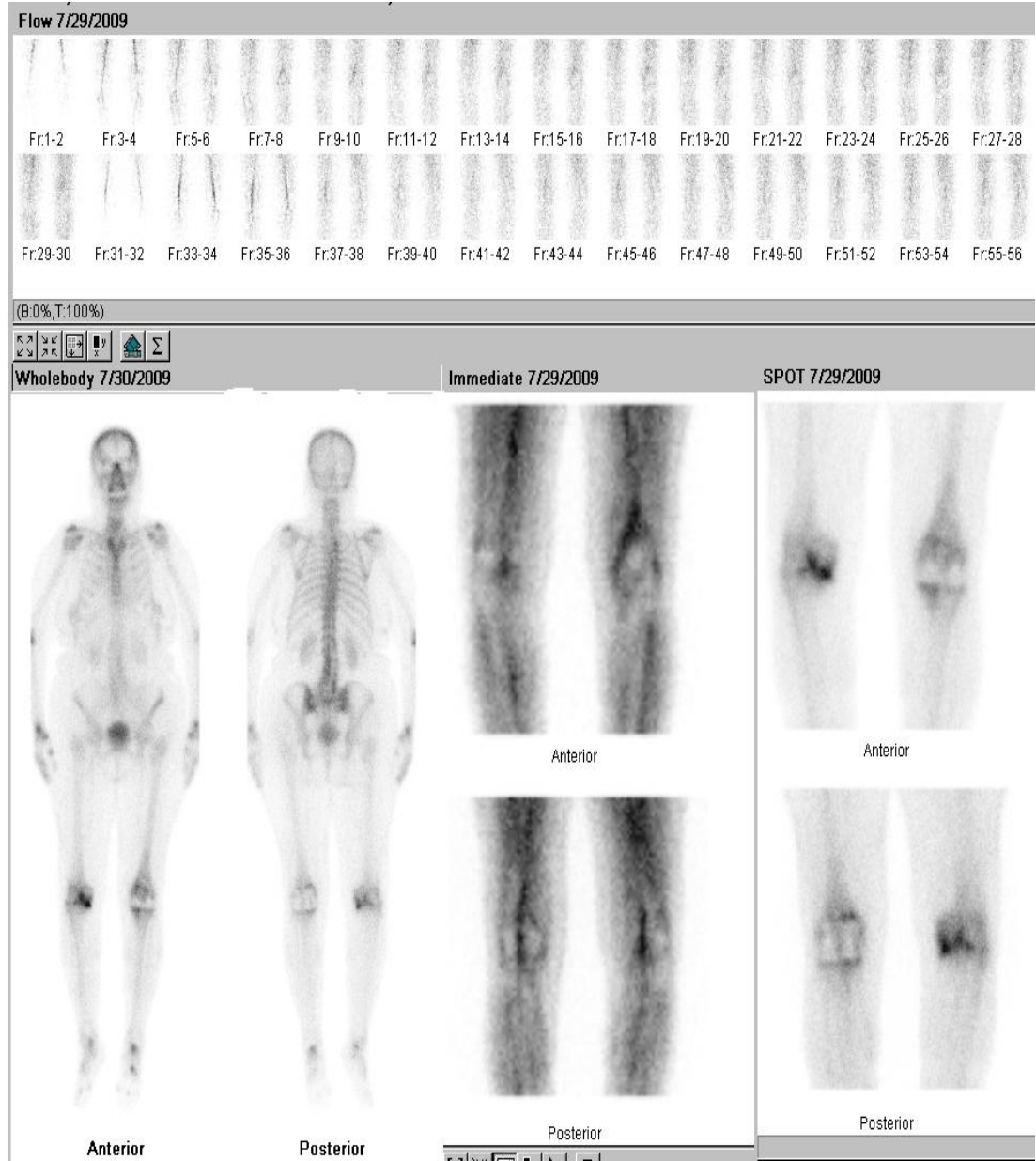


Resim 6b. Grup II, 11 nolu hastanın İLs görüntüsü. Sağ diz protezi tibia komponentinde Ks'nde osteoblastik aktivite artışı izlenen bölgede patolojik lökosit akümülyasyonu ile uyumlu Tc- 99m HMPAO tutulumu izlenmiştir.

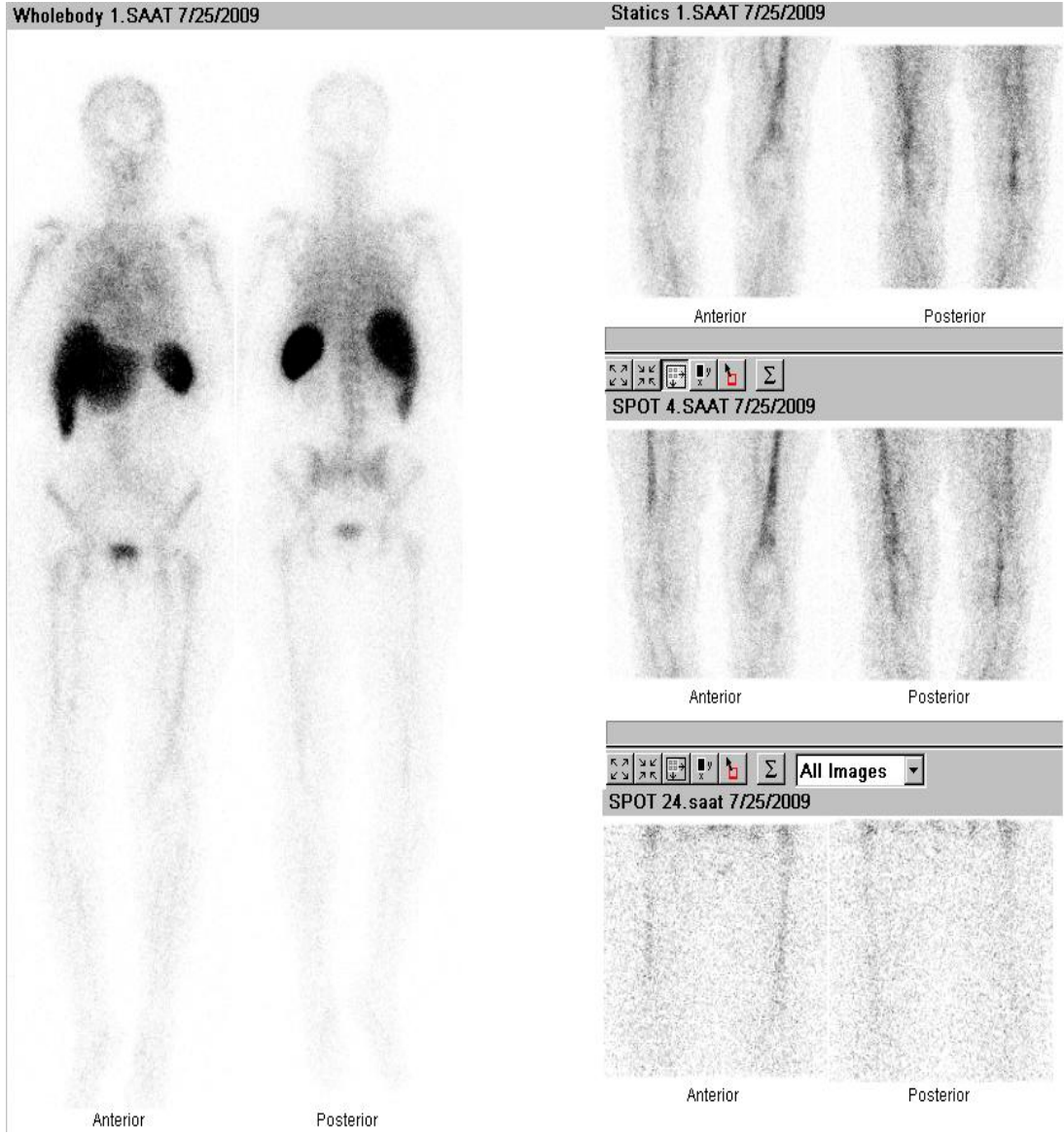


Resim 6c. Grup II, 11 nolu hastanın HIGs görüntüsü. Ks ve İLs'nde tutulum olan bölgede patolojik Tc- 99m HIG uptake'i izlenmiştir.

Resim 6. Grup II, 11 nolu hasta (bilateral diz protezli, şikayeti sağ dizde)'nın bütün sintigrafî sonuçları enfeksiyon açısından pozitif olarak yorumlandı. Sintigrafî sonrası opere edilen hastada sonuç doğrulanıp protez revizyonu yapıldı.

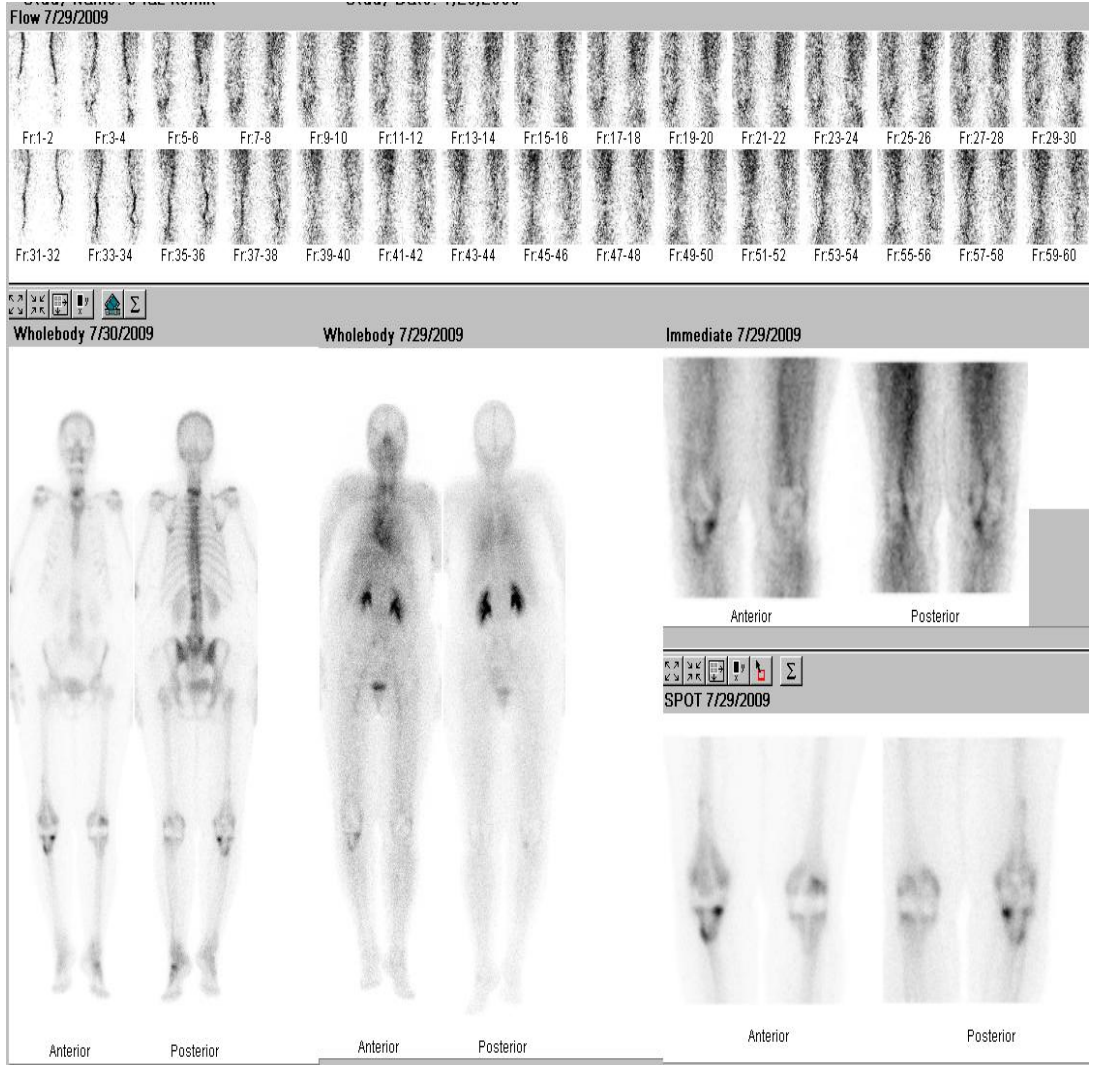


Resim 7a. Grup II, 12 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Sol diz protez bölgesinde Tc- 99m MDP uptake' i normal sınırlarda izlenmiştir.

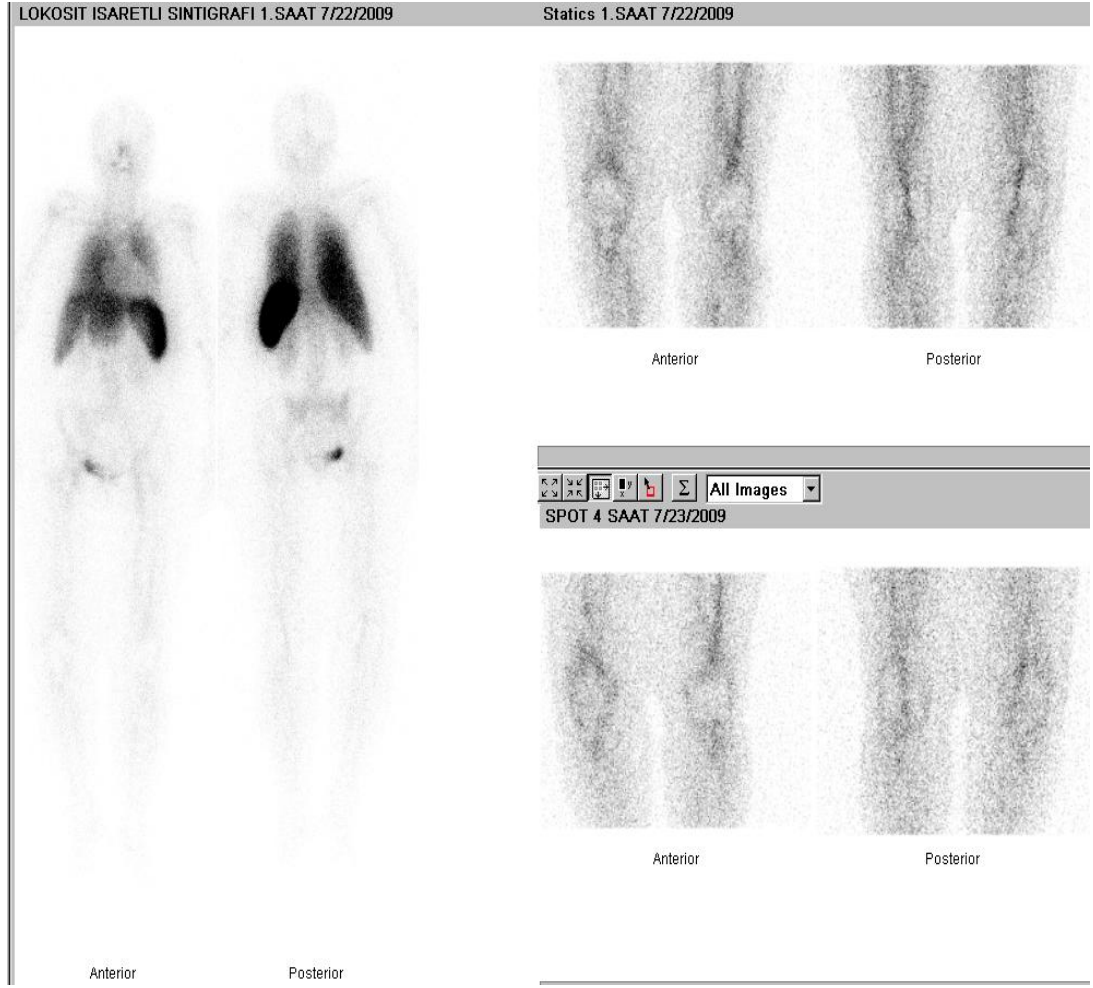


Resim 7b. Grup II, 12 nolu hastanın İLs görüntüsü. Fizyolojik uptake izlenmektedir.

Resim 7. Grup II, 12 nolu hasta (sol diz protezli)'nin tüm sintigrafileri normaldi, enfeksiyon açısından negatif olarak yorumlandı. Ağrıları geçmeyen hasta opere edildiğinde sonuç aseptik gevşeme lehine doğrulandı.



Resim 8a. Grup II, 13 nolu hastanın üç fazlı Ks görüntüsü. Sağ diz protezi tibia komponentinde erken ve geç görüntülerde patolojik fokal tutulum izlenmiştir.



Resim 8b. Grup II, 13 nolu hastanın İLs görüntüsü. Normal sınırlarda Tc-99m HMPAO dağılımı izlenmiştir.



Resim 8c. Grup II, 13 nolu hastanın HIGs görüntüsü. Ks'inde fokal osteoblastik aktivite artışı izlenen bölgede patolojik Tc-99m HIG uptake'i izlenmiştir.

Resim 8. Grup II, 13 nolu hasta (sağ diz protezli)'nin sintigrafi görüntüleri. DKs, Ks, HIGs pozitif, İLs normal, ortak rapor negatif olarak değerlendirildi. Klinik takip ile kesin tanı protez enfeksiyonu lehine konuldu.

Tablo 7. Grup II (diz protezli hastalar)'de genel değerlendirme

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPD	NPD	Youden İndeksi (J)
DKs	%77,7	%60	%71	%87	%67	0,96
Ks	%100	%33	%73	%70	%100	0,96
İLs	%77,7	%66,6	%73	%78	%67	0,96
HIGs	%88,8	%60	%78	%72	%75	0,96
Kombine sonuç	%77,7	%66,6	%73	%78	%67	0,97

5. TARTIŞMA

Son 3 dekattan beri teknik gelişmelere bağlı olarak eklem protez cerrahisinde büyük başarılar elde edilmiştir. Çeşitli merkezlere göre değişmekle birlikte protezin enfekte olma olasılığı % 1-5 arasında değişmektedir. Bu oran kalça protezlerinde düşük, diz ve omuz protezlerinde ise yüksektir. Bunun nedeni diz ve omuz cerrahisinde yerleştirilen implantların deri yüzeyine daha yakın olmasıdır. Özellikle revizyon artroplastilerinden sonra enfeksiyon oranı %32-38'e kadar çıkmaktadır (144).

Enfekte ortopedik protezlerin erken tanısı, tedavi kolaylığı ve tedavi başarısı açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla kullanılan anamnez, fizik muayene, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkiklerin duyarlılıkları düşüktür (58).

Şüpheli eklem replasman enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında radyonüklid görüntüleme yöntemlerinden en sık kullanılan Ks oldukça sensitif olmakla birlikte spesifitesi düşüktür. Sementli kalça protezinde replasmandan 12 ay sonrasına kadar periprostetik uptake değişik şekillerde görülebilir. Sementli olmayan, porous-coated kalça artroplastisinden sonra ise 2 yıla kadar periprostetik uptake izlenebilir. Total diz protezlerinde implantasyondan 12 ay sonrasına kadar femoral komponentin % 60'ında, tibial komponentin %90'nında kalıcı periprostetik aktivitenin devam ettiği gösterilmiştir (78,79). Hem sementli hem de porous-coated kalça ve diz artroplastilerinde Ks'nin en önemli katkısı negatif olduğunda enfeksiyonun dışlanmasıdır. Ks'nin prostetik eklemleri değerlendirmede toplam doğruluğu %50-70'dir ve iyi bir tarama testidir (4). Ancak sınırlı sayıda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; eklem replasman enfeksiyonu tanısında rutin Ks'ne ek olarak yapılacak üç fazlı Ks doğruluğa çok az katkı sağlamaktadır (9,84,86).

Bizim çalışmamızda kalça protezli hastalarda üç fazlı Ks'nde dinamik görüntüler tek başına ele alındığında doğruluk oranının geç statik görüntülerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kalça protezli hastalarda Ks geç statik faz ile DKs karşılaştırıldığında; doğruluk oranı % 53'den % 80'e, özgüllük oranı % 40'dan %80'e, PPD ise % 40'dan % 60'a yükselirken NPD ise %100'den % 88'e düşmüştür. Diz protezli hastalarda ise; özgüllük oranı % 33'den % 60'a, PPD %70'den %87'e yükselirken, doğruluk oranı %73'den %71'e, NPD %100'den %67'e düşmüştür.

Çalışmamızda her iki grup için de Ks'nin doğruluk oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur (%53-80). Bu nedenle Ks protez enfeksiyon şüphesinde iyi bir tarama testi olarak kullanılabilir. Ks'nin en önemli kısıtlayıcı yönü özgüllüğün düşük olmasıdır. Bizim çalışmamızda Ks'nin üç fazlı yapılması yani dinamik fazın eklenmesiyle her iki grupta özgüllüğün ve PPD'nin daha yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak protez enfeksiyonları değerlendirilirken Ks'nin üç fazlı olarak çekilmesi gerekmektedir.

Birçok araştırmacı Ks'nin normal olması durumunda protez anormalliklerinin ekarte edilebildiği konusunda ortak fikir birliğine varmışlardır (73). Bizim çalışmamızda da her iki grupta NPD'nin %100 olması eklem artroplastilerinde enfeksiyonun dışlanmasında Ks'nin oldukça iyi bir tarama yöntemi olduğunu desteklemiştir.

Çalışmamızda Ks'nin özgüllük oranı kalça protezlerinde %40, diz protezlerinde %33 bulunmuştur. Daha önce belirttiğimiz gibi; diz protezlerinde periprotetik uptake'in çok değişkenlik gösterebilmesi, Ks ile değerlendirmeyi zorlaştırmakta ve spesifiteyi düşürmektedir (87,88).

Bu çalışmada Ks'nin duyarlılığının her iki grupta %100 çıkması, metabolik faz tüm vücut ve statik görüntülerde protez olan tarafta periprotetik bölgedeki herhangi bir artmış aktivite tutulumunun protez enfeksiyonu açısından anlamlı kabul edilmesi ve pozitif olarak değerlendirilmesi sebebiyle olabileceği düşünüldü. Aslında kalça protezli gruptakilerin 10 tanesi, diz protezli gruptakilerin ise 7 tanesinde protezin süresi 1 yıldan fazla idi. Ancak periprotetik uptake'in protezin tipine bağlı olarak 1 yıldan sonra bile devam edebileceği bilinmektedir (78,79,87,88). Bu bilgi duyarlılığın yüksek olma sebebini açıklayabilir.

İLs eklem replasmanı enfeksiyonun tanısında ideal teknik olarak düşünülebilir. Çünkü genellikle artmış kemik mineral döngüsünün olduğu yere enfeksiyon olmadığı sürece beyaz küreler akümüle olmazlar. Akut bakteriyel enfeksiyon gibi nötrofil cevabını gerektiren bir olayda çok daha yararlı olması beklenmektedir. Kronik, indolent, low-grade enfeksiyonlarda granülositlerden çok mononükleer hücre infiltrasyonu fazla olduğundan İLs'nin duyarlılığının az olması beklenir. Bu nedenle bazı merkezlerde iki haftadan daha uzun süreli enfeksiyonlarda

Ga-67s tercih edilir (101).İLs'nde akut enfeksiyonlarda %100 civarında duyarlılık bildirilirken, kronik enfeksiyonlarda duyarlılık %50-60 civarındadır (103).

Peters AM ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise In-111 İLs'nin kronik enfeksiyonlarda da duyarlılığın yüksek olduğu, ayrıca 20-24 saat sonra yapılan geç görüntülemenin kronik enfeksiyonlarda duyarlılığı artırdığı görülmüştür.

J.Larikka ve ark. 64 kalça protezli hastada Ks, İLs ve geç (20-24 saat sonra) İLs sonuçlarını karşılaştırmışlar. Ks'nin duyarlılığı %100 iken özgülüğü %2-82, rutin İLs'nin duyarlılığı %50-83, özgülüğü %90-100 bulunmuş. Hem Ks hem de rutin İLs'nin PPD'i %30'larda iken geç İLs'nin PPD %100 ve doğruluk %98 bulunmuştur. Geç İLs'inde hedef/background aktivitenin geç görüntülerde yükselmesiyle yalancı pozitiflik oranının azaldığı düşünülmüştür (146).

Kemik enfeksiyonlarında sorumlu olan bakteri glikokaliks denilen koruyucu bir membran içeren forma dönüşür. Bu form radyofarmasötik ile bağlı lökositlerin enfeksiyon bölgesine invazyonunu yavaşlatmaktadır. Bu da geç görüntülerde İLs'nin doğruluğunun artabileceği görüşünü destekleyebilir (147).

Protez enfeksiyonlarının başlangıç çalışmalarında İLs'nin sensitivite ve spesifitesi %85'in üzerinde bulunmuştur. Ga-67s ve In-111 İLs'nin karşılaştırıldığı çalışmada In-111 İLs' in doğruluğu %94, Ga-67s'nin ise %75 bulunmuştur. İLs'deki yalancı pozitiflik sebebi olarak, implantasyondan sonra 24 aydan daha fazla bir süre devam edebilen cerrahiye sekonder reaktif veya yer değişikliğine uğrayan kemik iliği sorumlu tutulmuştur (79).

Erişkinlerde aksiyel iskelet ve proksimal apendiküler iskelette fizyolojik kemik iliği aktivitesi de değerlendirmede güçlükler neden olabilir. Kemik iliği aktivitesi, tümör, fraktür, hemolitik anemi ve ortopedik girişimler gibi durumlarda değişebilmektedir (73).

Palestro C ve ark.'larının yaptığı çalışmada da İLs'nin yalancı pozitiflik sebebi olarak kemik iliği aktivitesi ve aktif kemik formasyonu (örn; heterotropik kemik) sorumlu tutulmuştur (126).

Bazı çalışmalarda İLs'nde düşük sensitivite, kronisiteye; düşük spesifite ise enflamasyona bağlanmıştır. Hem kronik enfeksiyonlar hem de nonspesifik enflamasyonlar İLs' deki uyumsuzluğu açıklayabilir (40).

Occult total eklem protez enfeksiyonlarının tespiti ile ilgili yapılan bir çalışmada aspirasyon, kültür, İLs ve İLs/HDP Ks kombinasyonunun etkinliğine bakılmış. Kültürün duyarlılığı %12, özgüllüğü %81, doğruluğu ise %58 iken, İLs'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %50, doğruluğu %65 iken İLs/Ks nin duyarlılığı %88, özgüllüğü %95, doğruluğu ise %93 bulunmuştur (110).

Pelosi ve ark. tek başına İLs'nin etkinliğini araştırırken 78 kalça ve diz protezli hastayı değerlendirmişler. Bu çalışmada semikantitatif değerlendirmenin İLs' nin doğruluk oranına katkısına bakmışlar. Erken (50. dakika) ve geç (24. saat) görüntülerde protez bölgesi (PB) ve krista iliakaya uyan referans bölgesinde (RB) ilgi alanı çizilmiş ve bu bölgelerdeki aktivite sayımına bakılmış. $K=PB/RB$ oranı hem erken hem de geç imajlar için hesaplanmış. $K_{geç} > K_{erken}$ (%10'an) ise enfeksiyon için anlamlı kabul edilmiş. Bu çalışmada semikantitatif değerlendirme ile kalitatif değerlendirmedeki sensitivite, spesifite, doğruluğun anlamlı şekilde arttığı gözlenmiş. Bu sonuçların İLs'ne Kİs eklenmesiyle benzer olduğu görülmüş (148).

Bizim çalışmamızda kalça protezlilerde; İLs'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %90, doğruluğu %92, PPD %80, NPD ise %100 olarak bulundu. Bu değerlere bakıldığında İLs'nin kalça protez enfeksiyon ayırıcı tanısında ideal yöntem olduğu söylenebilir. Diz protezlilerde ise İLs'nin duyarlılığı %77,7, özgüllüğü %66,6, doğruluğu %73, PPD %78, NPD ise % 67 bulundu. Diz protezlerinde kalça protezlerinin aksine kemik iliği aktivitesinin daha yoğun olarak görülmesi diz protezlilerde İLs'nin yalancı pozitiflik oranını artırıp özgüllüğünü düşürebileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında aseptik gevşemedeki enflamasyonun İLs'nin özgüllüğünü düşürdüğü söylenebilir. Duyarlılığın düşüklüğü ise hastaların çoğunda kronik enfeksiyon nedeniyle granülositlerin azalması, dolayısı ile bağlanma yüzdesinin düşmesine ve bazı hastaların antibiyotik tedavisi almasına bağlanmıştır.

Kalça protezlilerde İLs için J değeri 0.99 olup diğer metodlardan daha büyük olduğu için kabaca daha etkin bir test olduğu kabul edilebilir. Diz protezlilerde ise bütün yöntemlerin J değeri (0.96)'nin aynı olduğu görülmüştür.

HIG başlangıçta In-111 ile bağlanarak kullanılırken son zamanlarda Tc-99m ile daha yaygın kullanılmaktadır. Tc-99m HIG ticari olarak daha ucuz, temini kolay, radyasyon maruziyeti düşüktür. In-111 siklotron ürünü olması nedeniyle bölümde hazır bulundurulamayan, pahalı bir üründür, radyasyon maruziyeti Tc-99m HIG'den fazladır. Ancak kronik enflamasyon/enfeksiyon tanısında Tc-99m HIG'den üstündür. Çünkü In-111 transşelatları HIG'ten ekstravasküler lokal proteinlere bağlandıktan sonra ayrılarak plazmaya tekrar döner. Buna karşılık Tc-99m HIG ile daha kompleks ve diffüz olarak bağlanır, ekstravasküler alanda daha çok intakttır, lokal proteinlere bağlanması daha azdır.

Enflamasyon, dokudaki hasara reaksiyon olarak immün sisteme ait hücrelerin, serum moleküllerinin hasar bölgesine gönderilmesi şeklinde başlar. Enflamasyona çeşitli travma, iskemi, neoplazm gibi çeşitli hasarlar, enfeksiyona ise bakteri, virüs, mantar, parazit gibi mikroorganizmaların yaptığı hasar neden olur. Bu başlangıç hasarı vasoaktif veya kemotaktik enflamatuar mediatörlerin oluşmasına neden olur. Vasoaktif mediatörler vasküler permeabilite artışına, intravasküler alandan ekstravasküler alana salınan komponentler ile ödeme sebep olur. Kemotaktik mediatörler akut enflamasyonda enflamatuar hücrelerden en çok granülositleri aktive ederler. Enflamasyonun kronik tipinde ise makrofajlar ve lenfositler hakimdir.

Enflamasyon bölgesinde lokal vasküler permeabilite artışına bağlı extravazasyon artışı ile nonspesifik immünglobulin akümüle olur.

Ortopedik hasta grubunda HIGs ve İLs'lerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu iki yöntemin daha çok heterojen enflamatuar patolojilerde karşılaştırıldığını görüyoruz.

Bizim çalışmamızda grup I (kalça protezli) hastalarda HIGs için duyarlılık %80, özgüllük %70, doğruluk %73, PPD %75, NPD %86 bulunmuştur. Grup II (diz protezli) hastalarda duyarlılık %88,8, özgüllük %60, doğruluk %78, PPD %72, NPD %75 bulunmuştur. Literatürde protez enfeksiyonlarında duyarlılık ve özgüllük ortalama %100-%50 arasındadır.

Non spesifik immunoglobulin sintigrafisinde en önemli tanısal problem çok yüksek vasküler uptake görülmesi ve 24 saatten sonra bile yüksek background aktivite görülmesidir. Bu durumda hedef/background aktivite artamayacağı için

özellikle low grade enfeksiyonların tespitini zorlaştır. HIG'in enfeksiyon/enflamasyonda en önemli tutulum mekanizmasının kapiller permeabilite artışı olması sebebiyle hastanın kullandığı antienflamatuvar tedavinin radyotraser uptake'ini azaltması beklenebilir. Bu iki bilgi bizim çalışmamızdaki duyarlılığın kısmen düşük olmasının sebebini açıklayabilir.

Nijhof ve ark. yaptıkları çalışmada, In-111 IgG sintigrafisini kullanmışlar; duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 80 (kalça protezi için), %50 (diz protezi için) olarak bulmuşlardır. Sementsiz kalça protezli hastalarda yanlış pozitif değerlerin yüksek çıktığı bildirilmiştir. İmplantasyondan 14 ay sonra ektopik ossifikasyon ve polietilen debrise karşı yabancı cisim reaksiyonun geliştiği görülmüş (123).

Bizim çalışmamızda yalancı pozitiflik saptanan hastaları değerlendirdiğimizde protez sürelerinin genelde 1 yıldan daha kısa süreli olduğunu gördük. Ortopedik girişimlerin tetiklediği enflamasyonun yalancı pozitiflik dolayısı ile özgüllüğümüzün düşmesinin sebebi olabileceği düşünüldü.

Çalışmamız sonucunda Tc-99m HIGs'nin hazırlama kolaylığı, özellikle diz protezlilerde benzer doğruluğu ve güvenliği sebebiyle İLs'ne alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Protez enfeksiyonları değerlendirmede F-18 FDG-PET ile yapılan ilk çalışmalarda %90.5 duyarlılık, %81.1 özgüllük bildirilmiştir (133). F-18 FDG-PET'in genel enflamasyonla ilişkili olduğunu enfeksiyona özgül bir ajan olmadığını göstermişlerdir.

Delank ve ark. yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir ve F-18 FDG-PET septik-aseptik enflamasyonu birbirinden ayıramaz denmektedir. Ancak duyarlılığının çok yüksek olması sebebiyle negatif olan olgularda revizyon gerekmediğini kesin göstermektedir (123).

^{99m}Tc-Ciprofloxacın sintigrafisinin başlangıç çalışmaları umut vaat etmekle birlikte bu konuda yapılmış daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarda ve ark. nın 27 protezde yaptığı bir çalışmada bu yöntemin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla; %100, %37,5, %63 olarak bildirilmiştir. Sonuçta özgüllüğün

bu kadar düşük çıkması sebebiyle aseptik ve septik hastalığı birbirinden ayıramadığı düşünülmüştür (138).

İnterlökin-1 (İL-1), kemotaktik peptidler, selektin E, lipozomlar, sterptavidin-biotin, lökotrien B4 gibi yeni radyofarmasötiklerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

Tc-99m (V) DMSA, 111-indium-DTPA-IgG gibi radyofarmasötikler de enfeksiyonun tespitinde ve takibinde deneme aşamasındadır (150-151).

6. SONUÇ

Kemik protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısının doğru yapılması hastaları gereksiz cerrahi müdahaleden kurtarmak, oluşabilecek cerrahi komplikasyonların önüne geçmek ve ciddi bir maddi kazanç sağlamak açısından çok önemlidir. Bu amaçla kullanılan klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte hiçbirisinin özgüllüğü istenilen düzeyde değildir.

Kemik protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında nükleer tıp yöntemleri sıkça kullanılmaktadır. Nükleer tıpta bu amaç için pek çok radyofarmasötik kullanılmış, en özgül yöntem için çalışmalar devam etmektedir.

Kemik protez enfeksiyonlarının tanısında Tc-99m MDP ile yapılan Ks, Tc-99m HMPAO ile İLs ve Tc-99m HIGs etkinliklerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, kalça protezlilerde genel olarak yöntemlerin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının diz protezlilere göre daha iyi olduğu görüldü. Ancak HIGs'nin diz protezlilerde duyarlılık ve doğruluk oranının kalça protezlilere göre daha yüksek olduğu izlendi. Ks'de doğruluk oranı grup II'de grup I'den daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak kemik protez enfeksiyonlarının tanısında Ks'ne İLs'nin eklenmesiyle kalça protezlilerde özgüllük, doğruluk ve PPD'nin, diz protezlilerde özgüllük ve PPD'nin arttığı gözlemlendi. HIGs'nin kalça protezlilerde Ks-İLs kombinasyonuna anlamlı katkısının olmadığı görüldü. Ancak HIGs'nin her iki grupta da Ks'nin özgüllük ve doğruluk oranını artırdığı izlendi. Diz protezli hastalarda HIGs'nin duyarlılık, doğruluk oranlarının ve NPD'nin İLs'ne göre daha yüksek olması, Ks'nin özgüllük, doğruluk oranını ve PPD'ni arttırması nedeniyle diz protez enfeksiyon şüphesinde Ks ile birlikte kullanılabileceğini düşündürdü. Her iki grupta İLs yapılamayan durumlarda veya daha kolay hazırlanan bir yöntem olması avantajı ile İLs'ne alternatif olarak Tc- 99m HIGs yapılabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

KEMİK PROTEZ ENFEKSİYONLARININ AYIRICI TANISINDA KEMİK SİNTİGRAFİSİ, İŞARETLİ LÖKOSİT SİNTİGRAFİSİ, HIG SİNTİGRAFİSİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kalça ve diz protez enfeksiyonlarının erken ve doğru tespit edilmesi tedavi kolaylığı ve tedavi başarısı açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla kullanılan yöntemin sensivite ve spesifitesinin yüksek olması beklenir. Ancak anamnez, fizik muayene, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkiklerin özgüllükleri düşüktür. Bu nedenle radyonüklid görüntüleme yöntemleri şüpheli eklem replasman enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında sıkça kullanılmaktadır.

Kemik protez enfeksiyonlarının tanısında üç fazlı kemik sintigrafisi (Ks), işaretli lökosit sintigrafisi (İLs), HIGs etkinliklerini ve birlikte kullanımının değerini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, protez enfeksiyon şüphesi olan toplam 29 hasta protez yerlerine göre Grup I (kalça protezi) ve Grup II (diz protezi) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara iki gün ara ile üç fazlı Ks, İLs ve HIGs yapıldı. Sintigrafik yöntemlerin görüntüleri birlikte değerlendirilip enfeksiyon açısından pozitif veya negatif olarak yorumlandı. Kesin tanı cerrahi, histolojik ve bakteriyolojik inceleme veya klinik takiple konuldu.

DKs, Ks, İLs, HIGs ve ortak raporun ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları, PPD, NPD ve J değerleri hesaplandı.

Sonuçta kemik protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında üç fazlı Ks'ne İLs'nin eklenmesinin kalça protezlilerde özgüllük, doğruluk oranı, PPD'i arttırdığı, HIGs'nin kalça protezlilerde Ks-İLs kombinasyonuna anlamlı katkısının olmadığı görüldü. Diz protezlilerde HIGs'nin duyarlılık, doğruluk oranı ve NPD'nin İLs'ne göre daha yüksek olması, Ks'nin özgüllük, doğruluk oranı ve PPD'ni arttırması nedeniyle diz protez enfeksiyon şüphesinde Ks ile birlikte kullanılabileceğini düşündürdü. Her iki grupta İLs yapılamayan durumlarda veya daha kolay hazırlanan bir yöntem olması avantajı ile İLs'ne alternatif olarak Tc- 99m HIGs yapılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kemik protez enfeksiyonu, üç fazlı kemik sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafisi, HIG sintigrafisi

SUMMARY

COMPARISON THE EFFICIENCIES OF BONE SCINTIGRAPHY, LEUCOCYT LABELLED SCINTIGRAPHY, HIG SCINTIGRAPHY IN DIAGNOSIS OF BONE PROTHESIS INFECTION

Early and true diagnosis for infection of hip and knee arthroplasty very important because of easy and successful treatment. In this reason the methods for using to diagnosis must be very sensitive and specific. But specificity of history, physical examination, biochemical, microbiological, radiological methods are low. Radionuclide imaging techniques practices suspected infection of joint replacement in the differential diagnosis frequently.

Aim of this study, comparison the efficiencies of three phase bone scintigraphy (Bs), leucocyt labelled scintigraphy (LLs) and HIG scintigraphy (HIGs) and to investigate the value of the combined use. 29 patients with suspected prosthetic infection were divided into two groups to be prosthesis according to location Group I (hip prosthesis) and Group II (knee prosthesis).

Three phase bone scintigraphy, leucocyt labelled scintigraphy and HIG scintigraphy were taken to all patients two days interval. After comments the images of scintigraphic methods separately and evaluated combine we reached a conclusion to positive or negative in terms of infection. Results have been verified with surgery, histological and bacteriological investigation or clinical follow-up.

Sensitivity, specificity, accuracy rates, PPD, NPD and J values were calculated for DBs, Bs, LLs, HIGs and combine report separately.

At the end of, LLs plus to three-phase Bs have been increased sensitivity and accuracy rates for differential diagnosis of bone infection in the hip prosthesis, but HIGs didn't contribute to Bs-LLs combination significant. Because of sensitivity and accuracy rates of HIGs higher than ILs on the knee prosthesis and increased specificity and accuracy rates of Bs, HIGs may be use with Bs. HIGs an alternative technique to LLS can be suggested because of a method to be more easily prepared all groups.

Key words: Bone prosthesis infection, three phase bone scintigraphy, leucocyt labelled scintigraphy, HIG scintigraphy

KAYNAKLAR

1. Pauwells, F. Biomechanics of the normal and diseased hip. *Springer-Verlag*. Berlin, Heidelberg New York, 1976
2. Walis, J. A new prosthesis for arthroplasty of the hip. *J. Bone Joint Surg.* 34 B: 308-310, 1952
3. National Institutes of Health 1999 Deep Infections of Total Joint Replacement. PA Number PA-00-014. NIH, Bethesda
4. Love C., Tomas M.B., Marwin S.E., Puliese P. V., Palestro C.J. 2001 Role of Nuclear Medicine in Diagnosis of the Infected Joint Replacement. *Radiographics* 2001: 1229-1238
5. Daniels A.U., Tooms R. E., Harkess J.W. 1998 Arthroplasty: Introduction and overview. In: Canale S T (ed) *Campbell's Operative Orthopedics*, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 211-227
6. Guyton J L 1998 Arthroplasty of Ankle and Knee. In: Canale S T (ed) *Campbell's Operative Orthopedics*, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 232-285
7. Palestro C.J. 1993 Scintigraphic Evaluation of Infected Hip and Knee Replacements. In: Thrall J H (ed) *Current Practice of Radiology*. Mosby, St Louis, pp 367-371
8. Clinical Topics in Infection Disease. *Springer-Verlag*;1988:133-143
9. Magnuson JE., Brown ML., Hauser MF., Berquist TH., Fitzgerald RH., Klee GG. In-111-labeled Leukocyte Scintigraphy in Suspected Orthopedic Prosthesis Infection: Comparison with other imaging modalities. *Radiology* 1988; 168:235-239
10. Fitzgerald RH., Nolan DR., Ilstrup DM., Van Scoy RE., Washington JA., Convery MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1977;59-A:847-855
11. Jupiter JB., Karchamer AW., Lowell JD., et al. Total hip arthroplasty in the treatment of adult hip with current or quiescent sepsis. *J Bone Joint Surg* 1981; 63A:194-200
12. Glithero PR., Grigoris P., Harding LK., Hesselwood SR., McMinn DJW. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg* 1993; 75-B: 371±374.
13. Gelman MI., Coleman RE., Stevens PM., Davey BW. Radiography, radionuclide imaging, and arthrography in the evaluation of total hip and knee replacement. *Radiology* 1978; 128: 677±682.
14. Reinus WR., Merkel KC., Gilden JJ., Berger KL. Evaluation of femoral prosthetic loosening using CT imaging. *American Journal of Roentgenology* 1996; 166: 1439±1442.

15. Toermaenen J., Tervonen O., Koivula A., Junila J., Suramo I. Image technique optimization in MR imaging of a titanium alloy joint prosthesis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1996; 6: 805±811.
16. White LM, Kim JK, Mehta M, et al. Complications of total hip arthroplasty: MR imaging D initial experience. *Radiology* 2000; 215: 254±262.
17. Turpin S, Lambert R Role of scintigraphy in musculoskeletal and spinal enfections. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:169-89
18. Love C, Din AS, Thomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radyonuclid bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003; 23; 341-58
19. *Q.J.Nucl Med Mol* imaging 2006; 50: 167-192 Rewiews
20. Wolf G, Aigner RM, Schwarz T. Diagnosis of bone infection using 99mTc HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun.* 2001;22:1201–1206.
21. Molina-Murphy IL, Palmer EL, Scott JA, Prince MR, Straus HW, Rubin RH, Fischman AJ. Polyclonal nonspecific In-111 IgG scintigraphy in the evaluation of complicated osteomyelitis and septic arthritis *Q J Nuc Med* 1999;43;29-37
22. Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, Callahan RJ, Wilkinson R, Keech F et al. Detection of acut inflammation with In-111 labeled nonspecific Ig G. *Semin Nucl Med* 1988;18:335-44
23. Kayaselçuk U. Charley Total Kalça Protezinin Geç Sonuçları. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye* 1998.
24. Boz H. Hibrid Total Kalça Protezlerinin Orta Dönem Sonuçları. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye* 1999.
25. Tözün İR, Şener N. Arka Çapraz Bağı Koruyan Primer Diz Artroplastileri. *Diz Cerrahisi. Haberal Eğitim Vakfı, Ankara* 1999: 321-338
26. Opitz JL. Reconstructive Surgery of the Extremities. *Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1990: 911-934
27. Tooms RE, Harkess JW. Arthroplasty introduction and overview. *Campbell's Operative Orthopedics. Mosby-Year Book, 1992:371-387*
28. Charnley J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. *Edinburgh, London: Churchill Livingstone* 1970: 75-79.
29. Currey JD. The mechanical properaties of bone. *Clin Orthop* 1970; 24-72.
30. Eftekhari NS. Total Hip Arthroplasty. Vol 1, St. Louis: George Stamathis-Mosby 1993: 175-214.
31. Elson R, Jephcott E, McGeachie D. Antibiotic-Loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg* 1977; 59-B: 200-205.

32. Marks K, Nelson C, Lautenschlager P. Antibiotic impregnated acrylic bone cement. *J Bone and Joint Surg* 1976; 58-A: 358-364.
33. Blanquaert D, Caton J. Polyethylene in total hip prosthesis. Chamley Total Hip Arthroplasty: 33 years of world-wide experience. Lyon, France *Transit Communications*, 7-10 Dec 1995: 117-118.
34. Calandruccio R. Campbell's Operative Orthopaedics. Vol 2, St Louis: Mosby 1987: 1213-1490.
35. Clare M, Klein R. Post-irradiation of UHMNPE. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A: 7, 1052-1056.
36. Harkess JN. Campbell's Operative Orthopaedics. Vol 1, St. Louis, Missouri: Mosby 1992: 474
37. Tözün R, Şener N. Total diz artroplastisi komplikasyonları, revizyon endikasyonları ve çözümler. Ege R (Ed). Diz sorunları. Bizim Büro Basımevi, Ankara, 1998: 451-72.
38. Deep infections of total joint replacement. Publication no. PA-00-014. Bethesda, Md: National Institutes of Health, December 1999.
39. Harkess JW. Arthroplasty of hip. In: Canale ST, ed. Campbell's operative orthopaedics. 9th ed. St Louis, Mo: Mosby, 1998; 296-456.
40. Palestro CJ. Scintigraphic evaluation of infected hip and knee replacements. In: Thrall JH, ed. *Current practice of radiology*. St Louis, Mo: Mosby, 1993; 367-371.
41. Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (1). *N Engl J Med* 1990; 323:725-731.
42. Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (2). *N Engl J Med* 1990; 323:801-807.
43. Maloney WJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:1448-1461.
44. Wooley PH, Nasser S, Fitzgerald RH Jr. The immune response to implant materials in humans. *Clin Orthop* 1996; 326:63-70.
45. Toumbis CA, Kronick JL, Wooley PH, Nasser S. Total joint arthroplasty and the immune response. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27:44-47.
46. Benjamin J, Tucker T, Ballesteros P. Is obesity a contraindication to bilateral total knee arthroplasties under one anesthetic? *Clin Orthop Relat Res* 2001;392:190-5.
47. Gür E. Total diz protezlerinde implant seçimi. Ege R (Ed). Diz sorunları. Bizim Büro Basımevi, Ankara, 1998: 404-410.
48. Mourges GD. Ablation simple des protheses totales de la hanche. *Rev. Chirur. Orthop. Supp.* 11,61 :110, 1975

49. Judet R, Judet J, Technique and results with acrylic femoral head prosthesis. *J. Bone Joint Surg.*, 34 B :173-180, 1952
50. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:512–523..
51. Erol K, : Kalça eklemi, total protezlerinin komplikasyonlar: gevşeme ve infeksiyon. VIII. Ulusal ortopedi kongresi 20-25 Mart, 1983
52. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:910–922.
53. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:684–689.
54. Evarts CM, Gramer LJ, Bergfeld JA,: The ring total hip prosthesis comparison of results at one and three years. *J. Bone Joint Surg.*, 54 A : 1667-1682, 1972
55. Stuart MJ, Rand JA: Total knee arthroplasty in young adults who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 70A:84–87, 1988.
56. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:1807–1813
57. Duffy PJ, Masri BA, Garbuz DS, et al. Evaluation of patients with pain following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2566.
58. Hear MM, Montgomery WJ. Imaging of total joint replacement. In Petty W, ed. *Total Joint Replacement*. Philadelphia: W.B Saunders; 1991:129-162
59. Weissman BN. The radiology of total joint replacement. *Orthop. Clin. North Am.* 1983;14:171-191
60. Wellman HN, Schauwecker DS, Capello WN,1988 Evaluation of metallic osseous implants with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 18:126-136
61. Patterson FP, Selby Brown C,: Complications of total hip replacement arthroplasty. *Orthop. Clin. N. Amer.* 4:503-512,1973
62. Oudjhane K, Azouz EM. Imaging of osteomyelitis in children. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:653-716
63. Connolly LP, Connolly SA, Drubach LA, Jaramillo D, Treves ST. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med* 2002; 43:1310-6
64. Jaramillo D, Treves ST, Kasser JR, Harper M, Sundel R, Laor T. Osteomyelitis and septic arthritis in children: appropriate use of imaging to guide treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 399-403
65. Boutin RD, Brossmann J, Sartoris DJ, Reilly D, Reilly D, Resnick D. Update on imaging of orthopedic infections. *Orthop Clin North Am* 1998; 29: 41-66

66. Oswald, Stephen G. D.O., Herzwurm, Paul J. M.D. *Clinical Nuclear Medicine*. 16(11):815-818, November 1991.
67. Miniaci A, Bailey WH, Bourne RB et al 1990 Analysis of radionuclide arthrograms, radiographic arthrograms, and sequential plain radiographs in the assesment of painful hip arthroplasty, *J Arthroplasty* 5:143-149
68. Oyen WJG, Lemmens JAM, Classens RAMJ, Van Horn JR, Sloof JJH, Corstens FHM 1996 Nuclear Arthrography: combined scintigraphic and radiographic procedure for diagnosis of total hip prosthesis loosening. *J Nucl Med* 37:62-70
69. Spanghel M J, Masri B A, O'Connell J X, Duncan C P 1999 Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg* 81-A:672-683
70. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:66.
71. Spanghel M J, Younger A S, Masri B A, Duncan C P 1997 Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 79-A:1578-1588
72. Maus TP, Berquist TH, Bender CE, Rand JA. Arthrographic study of painful total hip arthroplasty: refined criteria. *Radiology* 1987;162:721-727
73. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 334-345
74. Palestro CJ. Musculoskeletal infection. In: Freeman LM, ed. *Nuclear medicine annual* 1994. New York, NY: Raven, 1994;91-119
75. Chengazi VU, O'Mara RE. Benign bone disease. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton A, Gottschalk A, Wackers FJT, editors. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4 th ed Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2003.p.429-63
76. Wilson DJ. Soft tissue and joint infection. *Eur Radiol* 2004; 14 Suppl 3:E64-71
77. Williamson B R J, McLaughlin R E, Wang G J, Miller C W, Teates C D, Bray S T 1979 Radionuclide bone imaging as a means of differentiating loosening and infection in patients with a painful total hip prosthesis. *Radiology* 133: 723-726
78. Oswald S G, Van Nostrand D, Savory C G, Callaghan J J 1989 Three-phase bone scan and indium white blood cell scintigraphy following porous coated hip arthroplasty: a prospective study of the prosthetic tip. *J Nucl Med* 30: 1321-1331
79. Oswald S G, Van Nostrand D, Savory C G, Anderson J H, Callaghan J J 1990 The acetabulum: a prospective study of three-phase bone and indium white blood cell scintigraphy following porous-coated hip arthroplasty. *J Nucl Med* 1990; 31:274-280
80. Spangehl MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect* 1998; 47:285-295.

81. Gelman M I, Coleman R E, Stevens P M, Davey B W 1978 Radiography, Radionuclide imaging, and arthrography in the evaluation of total hip and knee replacement. *Radiology* 128: 677-682
82. Williams F, McCall I W, Park W M, O'Connar B T, Morris V 1981 Gallium-67 scanning in the painful total hip replacement. *Clin Radiol* 32: 431-439
83. Mountford P J, Hall F M, Wells C P, Coakley A J 1986 Tc-99m MDP, Ga-67 citrate and In-111-leucocytes for detecting prosthetic hip infection. *Nucl Med Commun* 7: 113-129
84. Aliabadi P, Tumeh S S, Weissman B N, McNeil B J 1989 Cemented total hip prosthesis: radiographic and scintigraphic evaluation. *Radiology* 173:203-206
85. Palestro C J, Swyer A J, Kim C K, Goldsmith S J 1991 Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology* 179: 645-648
86. Sciuk J, Puskas C, Greitemann B, Schober O 1992 White blood cell scintigraphy with monoclonal antibodies in the study of the infected endoprosthesis. *Eur J Nucl Med* 19: 497-502
87. Rosenthal L, Lepanto L, Raymond F, 1987 Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty. *J Nucl Med* 28: 1546-1549
88. Hofmann A A, Wyatt R W B, Daniels A U, Armstrong L, Alazraki N, Taylor Jr A 1990 Bone scans after total knee arthroplasty in asymptomatic patients. *Clin Orthop* 251:183-188
89. Hoffer PB, Neumann RD, Gallium and infection. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ, eds. *Diagnosis Nuclear Medicine*. Second ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1988: 1111-24
90. Seabold J E, Palestro C J, Brown M L et al 1997 Society of Nuclear Medicine procedure guideline for gallium scintigraphy in inflammation. *Society of Nuclear Medicine*, Reston, VA, pp 75-78
91. Thrall J H, Ziessman H A, 2001 *Nuclear Medicine The Requisites* second edition Mosby pp: 167-192
92. Datz FL. Abdominal abscess detection: gallium, 111In-, and 99mTc-labelled leukocytes, and polyclonal and monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med*. 1996;26:51-64.
93. Gomez-Luzuriaga M A, Galan V, Villar J M 1988 Scintigraphy with Tc, Ga and In in painful total hip prostheses. *Int Orthop* 12: 163-167
94. Reing C M, Richin P F, Kenmore P I 1979 Differential bone-scanning in the evaluation of a painful total joint replacement. *J Bone Joint Surg* 61A:933-936
95. Rosenthal L, Lisbona R, Hernandez M, Hadjipavlou A 1979 Tc-99m PP and Ga-67 imaging following insertion of orthopedic devices. *Radiology* 133:717-721

96. Tobin E H 1999 Prosthetic Joint infections: controversies and clues. *Lancet* 1999 353:770-771
97. Merkel K D, Brown M L, Fitzgerald R H Jr 1986 Sequential technetium-99m HMDP-gallium-67 citrate imaging for the evaluation of the infection in the painful prosthesis. *J Nucl Med* 27: 1413-1417
98. Weaver GR, Sandler MP. Inflammatory Imaging. In: Sandler MP, ed Correlative Imaging. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 603-3
99. 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
100. Peters AM. The utility of Tc-99m-HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24:110-27
101. Sönmezoğlu M., Sönmezoğlu K. Klinik Dergi Cilt 10 sayı 3 1997 s:99-106
102. 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.
103. Propst-Proctor S L, Dillingham M F, McDougall I R, Goodwin d 1982 The white blood cell scan in orthopedics. *Clin Orthop Rel Res* 168:157-165
104. Pring D J, Henderson R G, Keshavarzian A et al 1986 Indium-granulocyte scanning in the painful prosthetic joint. *Am J Radiol* 146:167-172
105. Johnson J A, Cristhie M J, Sandler M P, Parks P F, Homra L, Kaye J J 1988 Detection of occult infection following total joint arthroplasty using sequential technetium-99m HDP bone scintigraphy and indium-111 WBC imaging. *J Nucl Med* 29:1347-1353
106. Al-Sheikh W, Sfakianakis G N, Mnaymneh W et al 1985 Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy and radiography. *Radiology* 155: 501-506
107. Prachal C L, Kahen H L, Blend M J, Barmada R 1987 Detection of muskuloskeletal infection with the indium-111 leukocyte scan. *Orthopedics* 10:1253-1257
108. Horoszowski, Ganel A, Kamhin M, Zaltzman S, Farine I. Sequential use of technetium 99m MDP and gallium 67 citrate imaging in the evaluation of painful total hip replacement. *Br J Rad* 1980; 53:1169-1173.
109. McDougall IR, Baumert JE, Lantieri RL. Evaluation of 111-In-leukocyte whole body scanning. *Am J Roenigenol* 1979;133:849
110. Janet A. Johnson, Michael J. Christie, Martin P. Sandier, Paul F. Parks, Jr., Leslie Homra, and Jeremy J. Kaye Detection of Occult Infection Following Total Joint Arthroplasty Using Sequential Technetium-99m HDP Bone Scintigraphy and Indium-111 WBC Imaging *J Nucl Med* 29:1347-1353, 1988

111. Wukich D K, Abreu S H, Callaghan J J et al 1987 Diagnosis of infection by preoperative scintigraphy with indium-labelled white blood cells. *J Bone Joint Surg* 69A:1353-1360
112. Ell P J, Gamabhir S S, 2004 Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, third edition volume 1 pp: 679-691
113. Datz FL, Anderson CA, Ahluwalia R, et al: The efficacy of Indium111 polyclonal IgG for the detection of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 35:74, 1994.
114. Demirkol MO, Adalet I, Unal S, et al: Tc 99mpolyclonal IgG scintigraphy in the detection of infected hip and knee prostheses. *Nucl Med Comm* 18:543, 1997.
115. Ünal S. Bırıncı H, Baktıroglu S, Cantez S. Comparison of Tc-99m Methylene Diphosphonate, Tc-99m Human Immune Globulin, and Tc-99m–Labeled White Blood Cell Scintigraphy in the Diabetic Foot *Clinical Nuclear Medicine* Volume 26, Number 12, pp 1016–1021 2001, Lippincott Williams & Wilkins
116. Rubin RH and Fischman AJ. The use of radiolabelled nonspecific immunoglobulin in the detection of focal inflammation. *Semin Nucl Med* 1994; 24; 169-79
117. 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
118. Thakur ML, Richard MD, White FW, III. Monoklonal antibodies as agents for selective radiolabeling of human neutrophils. *J Nucl Med* 1988; 29: 1817-25
119. Becker W and Meller J *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 326–33 Review
120. Oyen W, Claesens R, Van Der Meer J, Corstens F. 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
121. Oyen W, Van Horn JR, Claesens R, et al. Diagnosis of bone, joint and joint prosthesis infections with indium-111 labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy. *Radiology* 1992; 182: 195-9
122. Machens H.G., Pallua N., Becker M., Mailaender P., Schaller E., Benner P., Bihl H. Berger A. Technetium 99 human immunoglobulin (HIG): a new substance for scintigraphic detection of bone and joint infections microsurgery 17:272-277 1996
123. Nijhof M W, Oyen W J, Van Kampen A, Claessens R A, Van der Meer J W, Corstens F H 1997 Hip and knee arthroplasty infection. In-111-Ig-G scintigraphy in 102 cases. *Acta Orthop Scand* 68: 332-336
124. Palermo F, Boccaletto F., Paolin A. et al. Comparison of Technetium-99m-MDP, Technetium-99m-WBC and Technetium-99m-HIG in Musculoskeletal Inflammation *J Nuc Med* 1998; 39: 516-521

125. King A D, Peters A M, Stuttle A W J, Lavender J P 1990 Imaging of bone infection with labelled white blood cells: role of contemporaneous bone marrow imaging. *Eur J Nucl Med* 17: 148-151
126. Palestro C J, Kim C K, Swyer A J, Capozzi J D, Solomon R W, Goldsmith S J 1990 Total -hip arthroplasty: periprosthetic indium-111-labelled leukocyte activity and complementary technetium-99m-sulfur colloid imaging in suspected infection. *J Nucl Med* 31: 1950-1955
127. Rini J N, Palestro C J, Imaging of Infection and Inflammation with F18-FDG-labeled leukocytes *J Nuc Med and Mol Imaging* 2006; 50: 143-146
128. De s Sehrijver M. Scintigraphy of inflammatory lesions with nano-meter-sized inert colloids. Solco Basle Ltd., 1986
129. Becker W, Goldenberg DM, Wolf F. The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 1994; XXIV: 1–13.
130. Boerman O.C. Dams E..Th.M Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation *Inflamm. Res.* 50 (2001) 055–064 rewiev
131. Corsten FHM, Oyen WJG, Becker WS. Radioimmunoconjugates in the detection of infectionand inflammation. *Semin Nucl Med* 1993;23;148-64
132. Gratz S., Schipper M. L LeukoScan for Imaging Infection in Different Clinical Settings *Clinical Nuclear Medicine* Volume 28, Number 4, pp 267–276 2003, Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
133. Love C, Tronco G G, Palestro C J Imaging of infection and inflammation with Tc-99m-fanolesomab *J Nuc Med and Mol Imaging* 2006 vol 50-no:2 pp:113-120
134. Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1195–211.
135. Gratz S, Braun HG, Behr TM, et al. Photopenia in chronic vertebral osteomyelitis with technetium-99m antigranulocyte antibody (BW 250/183). *J Nucl Med* 1997; 98: 211–16
136. Britton KE.,Wareham DW., Das SS., Solanki KK., Amaral H., Bhatnagar A., Katamihardja AH., Malamitsi J., Moustafa HM., Soroa VE., Sundram FX., Padhy AKJ., *Clin. Pathol.*, 2002, 55, 817.
137. Larikka MJ., Ahonen AK., Niemela O., Junila JA., Hamalainen MM., Britton K., Syrjala HP., *Nucl. Med. Commun*, 2002, 23, 655.
138. Sarda L., Cremieux AC., Lebellec Y., Meulemans A., Lebtahi R., Hayem G., Genin R., Delahaye N., Hutten D., Le Guludec D., *J. Nucl. Med.*, 2003,44, 920.
139. Yamada S., Kubota K., Kubota R., Ido T., Tamahashi N., *J. Nucl. Med.*,1995, 36, 1301.
140. Kisielinski K., Cremerius U., Reinartz P., Niethard F. U. J. Arthroplasty, 2003, 18, 528
141. Chacko T K., Zhuang H., Stevenson K. Moussavian B., Alavi A. *Nucl. Med. Commun.*, 2002, 23, 851.

142. Zhuang H., Duarte PS., Pourdehnad M et al 2001 The promising role of F-18-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nuc Med* 42:44-48
143. Love C., Tomas MB., Marwin SE., Palestro CJ. 2002 Improving the specificity of F-18-FDG imaging of painful joint prostheses. *J Nucl Med* 44:126
144. Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL., Bennett JE., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1051-5
145. Yapar Z., Kibar M., Yapar YF., Togrul E., Kayaselcuk U., Sarpel Y. 2001 The efficacy of technetium-99m ciprofloxacin (infecton) imaging in orthopaedic infections: a comparison with sequential bone/gallium imaging. *Eur J Nucl Med* 28:822-830
146. Larikka M.J, Ahonen A.K. , Junila J.A., Niemela O., Hamalainen M.M., Syrjala H.P. Extended combined 99mTc-white blood cell and bone imaging improves the diagnostic accuracy in the detection of hip replacement infections *Eur J Nucl Med* (2001) 28:288–293
147. Evans RP., Nelson CL., Bowen WR., Kleve MG., Hickmon SG. Visualization of bacterial glycocalyx with a scanning electron microscope. *Clin Orthop* 1998; 347:243–249.
148. Ettore P., Cinzia B., Michele P. Giuseppe M., Teresio V., et all. 99mTc-HMPAO-Leukocyte Scintigraphy in Patients with Symptomatic Total Hip or Knee Arthroplasty: Improved Diagnostic Accuracy by Means of Semiquantitative Evaluation *The journal of Nuclear medicine* • Vol. 45 • No. 3 • March 2004
149. Palestro CJ., Kim KC., Swyer JA., Vallabhajosula S., Goldsmith S. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111-leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy. *J Nuc Med* 1991; 32:1861-1865
150. Van Eerd JE., Rennen HJ., Oyen WJ., Harris TD., Edwards DS., Corstens FH., Boerman OC. Scintigraphic detection of pulmonary aspergillosis in rabbits with a radiolabeled leukotriene b4 antagonist. *J Nucl Med*. 2004 Oct;45(10):1747-53.
151. Okarvi SM. Recent developments in 99 Tcm-labelled peptide-based radiopharmaceuticals: an overview. *Nucl Med Commun*. 1999 Dec;20(12):1093-112. Review