

TC
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Metin Halaç

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ TANISINDA FDG-PET/BT

(Uzmanlık tezi)

Dr. Nurhan Ergül

İSTANBUL- 2008

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu olmak üzere tüm değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Çetin Önsel'e, Sn. Prof. Dr. Haluk. B. Sayman'a, Sn. Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Sn. Doç. Dr. Bedii Kanmaz'a ve Sn. Prof. Dr. Mustafa Demir'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her safhasında bilgi ve tecrübeleri kadar desteğini, hoşgörüsünü ve zamanını benden esirgemeyen değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Metin Halaç'a ayrıca teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

Tıp eğitimime başladığım günden bu yana mesleki bilgi ve birikiminden faydalandığım, çalışma azmini ve prensiplerini daima örnek aldığım, tez çalışmam süresince de ilgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli ağabeyim Sn. Doç. Dr. Reşat Özaras'a içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca büyük bir sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım ile tüm diğer çalışma arkadaşlarıma, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan, yaşam gücümün kaynağını oluşturan değerli ailem, eşim ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurhan ERGÜL

İstanbul- 2008

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
II. GENEL BİLGİLER.....	5
II-1. Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA) Tanımı:.....	5
II-2. NBA Etiyolojisi:.....	5
II-3. NBA’da Tanı Yöntemleri:.....	6
II-4. NBA Tanısında Nükleer Tıp Yöntemleri:.....	7
II-5. NBA Tanısında FDG-PET ve FDG-PET/BT :.....	9
III. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	12
III-1. Hastalar:.....	12
III-2. FDG-PET/ BT çalışması:.....	12
III-3. Değerlendirme:.....	13
IV. BULGULAR.....	14
V. TARTIŞMA.....	17
VI. SONUÇ.....	22
VII. OLGULAR.....	23
VIII. ÖZET.....	27
IX. SUMMARY.....	28
X. KAYNAKLAR.....	29

KISALTMALAR

NBA	:	Nedeni bilinmeyen ateş
FDG	:	Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
Tbc	:	Tüberküloz
CMV	:	Sitomegalovirüs
AIDS	:	Edinsel immün yetmezlik sendromu
SLE	:	Sistemik lupus eritematosus
ESR	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
USG	:	Ultrasonografi
TYİ	:	Tanıya yönelik ipuçları
MR	:	Manyetik Rezonans
TSH	:	Tiroid Stimülan Hormon
Ga	:	Galyum
Tc	:	Teknesyum
In	:	İndium
HMPAO	:	Heksametilpropilenamin oksim
SPECT	:	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
GLUT	:	Glukoz taşıyıcı transmembran protein
SUD	:	Standart uptake değeri
TVK	:	Tüm vücut kemik sintigrafisi

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) klinisyenlerin tanıya ulaşmakta zorlandıkları uzamış ateşle karakterize bir tablodur. Üç haftadan uzun süreli 38.3°C'nin üzerinde ateşle seyreden ve uygulanan temel tanısal yöntemlerle bir sonuca ulaşılamayan bu hastalığın etiolojisinde 200'den fazla sebep olabileceği bildirilmiştir (1). Bu sebepler arasında enfeksiyon hastalıkları ilk sırada gelirken, neoplaziler ve enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklar diğer sık rastlanan nedenlerdir (1, 2).

NBA ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene çok büyük önem taşır. Tanıya yönelik başlangıçta yapılacak olan temel diagnostik testlerden sonra oluşan klinik ipuçlarına göre birinci ve ikinci basamak tanı yöntemleri uygulanır (1). Günümüzde tanı yöntemlerinin gelişmesine ve kolay ulaşılabilirliğine rağmen halen NBA'li olgularda kesin tanıya ulaşılamama oranı %7- 53 arasında değişmektedir (3). Bu durum NBA değerlendirmesinde kullanılan tanısal prosedürleri ve konvansiyonel tanı yöntemlerinin yerini ve sıralamasını yeniden gözden geçirme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Nükleer tıbbın modern bir görüntüleme yöntemi olan 18F- fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) günümüzde onkolojideki tartışılmaz katkısının yanında enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının görüntülenmesinde de faydalı olduğu kanıtlanmış bir yöntemdir (4, 5). Bu çalışmada birinci basamak tanısal yöntemlerle nedenin saptanamadığı olgularda FDG-PET/BT' nin NBA tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II-1. Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA) Tanımı:

NBA'in klasik tanımı ilk olarak 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından “ 3 haftadan uzun süren, birçok defa 38.3°C'nin üzerinde ölçülen ateşle seyreden ve bir haftalık hastanede yatış ve araştırma sonucunda kesin bir tanıya ulaşılamayan hastalık” şeklinde yapılmıştır (6). Daha sonra 1991 yılında Durack ve Street tarafından bu tanımlamada iki büyük değişikliğe gidilmiştir. Bu değişikliklerle klasik NBA ile tanı ve tedavide tamamen farklı bir klinik yaklaşım gerektiren diğer NBA tipleri (nozokomial NBA, nütropenik NBA, HIV ile ilişkili NBA) birbirinden ayrılmıştır; ayrıca bir haftalık hastanede yatış kriteri, 3 günlük yatış veya 3 kez klinikte kontrol şeklinde değiştirilmiştir (1).

NBA'in erişkin yatan hastalardaki prevalansı %2.9 olarak bildirilmiştir (2). Yaşlı hastalar ile genç erişkinler arasında hastalığın sıklığı, hastanede yatış süresi, tanısal değerlendirmeler ve ölüm oranları arasında anlamlı farklar yoktur (7). Çocuklarda hastalığın yatan hastalar arasındaki görülme oranı % 0.5-3 arasındadır (8).

II-2. NBA Etiyolojisi:

NBA etiyojisinde 200'den fazla hastalığın yer alabileceği bildirilmiştir (1). NBA'e sebep olan hastalıklar coğrafi farklılıklara, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve klinisyenin tecrübesine göre değişkenlik gösterir (9).

Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalara bakıldığında NBA etyolojisinde yer alan hastalıklar ve oranları şöyledir: Enfeksiyonlar % 21-54, enfeksiyon dışı enflamatuvar nedenler %13-24, neoplaziler % 6-31, diğer nedenler % 4- 6.5 (9). Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde enfeksiyonlar çok daha sık bir NBA sebebi olarak izlenirken, gelişmiş ülkelerde tanı konulamayan vakaların sayısı daha fazladır (1).

NBA'e yol açan enfeksiyöz hastalıklar arasında gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz (Tbc) başı çekerken, Avrupa ve ABD'den bildirilen Tbc görülme oranı %5'tir (9). Diğer sık rastlanan enfeksiyon hastalıkları endokardit, tifo, malarya, bruselloz, CMV ve AIDS'tir (9). Enfeksiyon dışı enflamatuvar nedenler arasında dev hücreli arterit, sistemik vaskülitler, SLE,

erişkinde Still hastalığı, romatizmal ateş ve polimiyaljiya romatika önemli yer tutar (9, 10). NBA'e yol açan neoplazilerin başında lenfomalar gelir (9, 11). Bu gruplara girmeyen diğer NBA sebepleri arasında subakut tiroidit, sarkoidoz, ülseratif kolit, siroz gibi hastalıklar ile ilaç ateşi sayılabilir (3, 9, 12).

Geriatrik hastalarda saptanan NBA sebepleri erişkinden çok farklı değildir (7, 13). Derin ven trombozu ve temporal arterit yaşlı hastalarda daha sık görülür (2). Bu grup hastalarda NBA araştırmasında lenfoid organ hiperplazileri daha az sıklıkta görülürken, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği daha sık kullanılan bir parametredir (7).

Pediyatrik hastalarda NBA etyolojisinde enfeksiyonlar %56,7 oranı ile ilk sırada olup daha çok lokalize enfeksiyonlar şeklindedir (8,14). Enflamatuvar nedenler %20.9 oranında yer tutarken en fazla romatizmal ateşe rastlanır. Neoplaziler %3 oranında görülür. Tanıya ulaşılamayan vakaların oranı ise % 19.4 civarındadır (8).

NBA'li hastalarda kesin bir tanıya ulaşılamama oranı % 7- 53 arasında değişmektedir (3). Son yıllarda tanı konulamayan vakaların oranı artmaktadır. Bu durum muhtemelen temel tanı metodlarının giderek gelişmesi ve daha kolay ulaşılabilir olması sonucunda, tanımlanması gerçekten zor olan hastalıkların NBA olarak değerlendirilmesine bağlıdır (3).

II-3. NBA'da Tanı Yöntemleri:

NBA ile başvuran hastalarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden sonra temel tanı yöntemlerine başvurulur. Bu yöntemler klinikler arasında farklılık gösterebilmekle birlikte genel olarak; rutin biyokimyasal kan testleri, hemogram, periferik yayma, idrar tahlili, kan

kültürleri ve göğüs grafisidir (1). Bazı merkezlerde abdominal USG veya BT ile tuberkulin deri testleri de bunlara eklenir (3). Ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu ülkelerde *Brucella* aglütinasyon testleri de rutin olarak yapılmaktadır.

Uygulanan bu temel tanısal yöntemler ile tanıya yönelik ipuçları (TYİ) yakalanmaya çalışılır. TYİ klinisyeni herhangi bir tanıya yönlendiren tüm lokalize bulgu, belirti ve anormalliklerdir (3). TYİ NBA etiyolojisinin belirlenmesinde başvurulacak diğer tanı yöntemlerini seçmede kılavuzluk yapabilir (1, 3). TYİ saptanmadan yapılan endoskopi, kemik

iliği aspirasyonu ve karaciğer biopsisi gibi girişimsel yöntemlerin hiçbir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (3, 15). TYİ saptandıktan sonra bunlara yönelik testler (ileri görüntülemeler, biyopsiler, kültürler) yapılır. Bu testlerden sonuç alınamazsa veya TYİ yokluğunda birinci basamak tanı yöntemleri (sık rastlanan enfeksiyon etkenlerine yönelik direkt testler ve serolojiler, BT, MR, TSH, diğer enflamatuvar testler) uygulanır. Bu testlerin sonucunda da bir tanıya ulaşılamazsa 2. basamak tanı yöntemlerine (az rastlanan enfeksiyon hatalıklarının direkt test ve serolojileri, nükleer tıp yöntemleri ve diğerleri) başvurulur. Bütün bu araştırmalara rağmen kesin tanı konulamazsa bekle-gör stratejisi uygulanır veya ampirik terapötik yaklaşımlar denenir (1).

NBA tanısında noninvaziv yöntemler % 69.2 oranında , invaziv yöntemler ise % 30.8 oranında uygulanır (1). Yaşlı hastalarda TYİ yokluğunda temporal arter biopsisi ilk sıralarda düşünülmesi gereken bir tanı yöntemidir (3, 15). Görüntüleme yöntemlerinin faydalı olmadığı, yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri veya eksizyonel biyopsilerin sonuç vermediği durumlarda eksplaratuar laparotomi denenebilir. Laparotomi gittikçe daha az başvuru bir tanı yöntemi olsa da yapılan çalışmalarda tanıya katkı sağlama oranı % 25-100 arasında bildirilmiştir. Özellikle Tbc ve hematolojik malignitelerde faydalı olabilir (16).

Tbc enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde NBA etyolojisinde önemli bir bölümü oluşturur. Seçilmiş olgularda ampirik anti- Tbc tedavisine yanıt bir tanı yöntemi olarak önemli rol oynar (7).

II-4. NBA Tanısında Nükleer Tıp Yöntemleri:

NBA tanısında nükleer tıp yöntemleri genelde ikinci basamak tanı yöntemleri arasında yer alır (1, 17). En sık kullanılanlar Ga-67 sitrat sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafileri (Tc-99m, In-111), işaretli immunglobulin sintigrafileri (Tc-99m, In-111) ve FDG- PET sintigrafisidir (1, 18, 19).

Ga-67 sitrat dolaşımdaki transferrine bağlanan bir demir analogudur. Bu kompleks enflamasyon sahasında artmış olan lokal vasküler permeabilite artışına bağlı olarak ekstrasvaze olur. Enflame dokuda Ga-67 lökositler tarafından salınan laktoferrine veya mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforlara bağlanır (20). Ga-67 sintigrafisi akut,

kronik ve granümatöz enfeksiyonları ve enfeksiyon dışı enflamasyon odaklarını göstermesinin yanında malign dokularda da tutulum görülmesi nedeniyle NBA araştırmasında genellikle ilk tercih edilen nükleer tıp yöntemi olmuştur (18, 21). Ga- 67 sintigrafisinin NBA'li hastalarda tanıya yardımcı olma oranı % 29 olarak bildirilmiştir (17). Sensitivitesi % 67, spesifitesi ise % 78'dir (19). Ga- 67'nin spesifitesinin düşük olması NBA'e yol açan hastalık spektrumunun çok geniş olduğu düşünüldüğünde bir avantaj olarak kabul edilebilir (18). Ga- 67 sintigrafisinin dezavantajları ise kolay ulaşılabilir olmaması, hastaya verilen radyasyon dozunun yüksek olması, görüntülemenin ve raporlamanın uzun sürmesi ve atılımı barsak yoluyla olduğu için batın içindeki patolojik bir odakla süperpoze olabilme ihtimalinin bulunmasıdır (18, 21).

İşaretli lökosit sintigrafileri enfeksiyon görüntülemesinde yüksek doğruluk oranlarına sahiptir. Lökositler In-111 oksinle veya lipofilik bir şelatör olan HMPAO kullanılarak Tc-99m ile in vitro olarak işaretlenebilir. In-111'in nispeten yüksek radyasyona maruz kalma, yüksek fiyat ve kolay ulaşılamama gibi dezavantajları nedeniyle birçok durumda Tc-99m ile işaretli lökosit sintigrafisi In-111'le işaretli lökosit sintigrafisinin yerini almıştır. Tc-99m HMPAO enjeksiyondan sonra lökositlerden salınır ve dakikalar içinde böbreklerden atılmaya başlar. Saatler sonrasında da hepatobiliyer sistemden atılır. Özellikle böbreklerin, mesanenin ve safra kesesinin değerlendirilmesi gereken durumlarda, ayrıca kronik enflamasyonlarda geç görüntüleme yapılması gerektiğinde In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi tercih edilir (20). In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisinin akut ve kronik enfeksiyonları göstermede sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir (%60-85, %78-94) ve bazı malign durumlarda da tutulum görülebilir. Sintigrafideki soğuk bölgeler metastatik odakları veya kronik enfeksiyonları temsil edebilir (21, 22). Özellikle intraabdominal olayları göstermede Ga-67 sintigrafisinden üstün olduğu bildirilmiştir (18). Ancak In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi çok uzun zaman alan bir çalışmadır. Ayrıca foton akışı düşük olduğu için SPECT çekimi için uygun değildir (21). İşaretli lökosit sintigrafileri NBA tablosu altında pyojenik bir etken olabileceğine dair kuvvetli ipuçları olduğunda kullanılmalıdır. Örneğin 6 ay içinde geçirilmiş bir cerrahi girişim, pozitif kan kültürleri, endokardit varlığı, intravenöz veya peritoneal kateter bulunması gibi durumlarda okkült bir enfeksiyondan söz edilebilir ve işaretli lökosit sintigrafisinden fayda beklenebilir (23).

İşaretli immunglobulin sintigrafisi de enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Poliklonal antikorlar lokal vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle

enflamasyon bölgesinde ekstrasvaze olurlar. İmmünglobulinler In-111 ile veya Tc-99m ile işaretlenebilirler. Tc-99m radyoaktif özelliklerinin uygunluğu nedeniyle genelde In-111'den daha çok tercih edilen bir ajandır. Buna karşılık özellikle göğüs bölgesindeki hastalıklarda ve kronik enflamatuvar durumlarda Tc-99m ile işaretli immünglobulin sintigrafisinin sensitivitesinin In-111 ile işaretli immünglobulin sintigrafisine göre düşük olduğu saptanmıştır (20). Lökositleri in vivo olarak işaretleyebilmek için hücre yüzey antijenlerini hedef alan monoklonal antikorların da radyonüklidlerle işaretlendiği çalışmalar mevcuttur. En çok kullanılan anti-granülosit antikorlardan biri immünglobulin G'nin G1 subtipinde bir monoklonal antikor olan BW 250/183 (anti-NCA-95)'tür. Bu antikor Tc-99m ile işaretlenerek yapılan sintigrafik çekim kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında, enflamatuvar barsak hastalıklarında, enfektif endokarditte kullanıldığı gibi NBA tanısında da kullanılmaktadır. İmmunosintigrafide tutulum olan yerler enfeksiyon odaklarını gösterdiği gibi kemik iliğinde soğuk gözüken bölgeler de maligniteyi temsil edebilir (21).

Enflamasyon bölgesindeki aktive endotelial hücrelerin luminal yüzeyinde E-selektin adındaki adhezyon molekülünün artmış ekspresyonu görülür. Bu moleküle karşı oluşan monoklonal antikorun In-111 ile işaretlenerek romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir (20).

II-5. NBA Tanısında FDG-PET ve FDG-PET/BT :

Pozitron emisyon tomografisi (PET) insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal, sagital) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Yapısal detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması ve böylece birçok patolojik durumda henüz yapısal bozukluğun oluşmadığı dönemde fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesi bu yöntemi diğer radyolojik tomografik yöntemlerden ayıran önemli özelliklerdir (24).

PET'te kullanılan ve pozitron yayıcılar olarak isimlendirilen radyonüklidlerin başlıcaları ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F 'dir. Bu elementler içerisinde diğerlerine göre nispeten daha uzun yarı ömürlü olan ve bu nedenle çevredeki PET görüntüleme merkezlerine nakledilebilmeyi sağlayan Flor-18 (^{18}F) en çok kullanılan radyonükliddir. ^{18}F ile işaretli fluorodeoksiglukoz bir

2-deoksiglukoz analogudur ve yarı ömrü 110 dakikadır (4). FDG hücreler içerisine glukoz benzer şekilde taşıyıcı proteinler (GLUT 1-13) aracılığıyla girer. Hücre içerisinde yine glukoz benzer şekilde hekzokinaz enzimiyle fosforillenerek 2-deoksiglukoz-6-fosfata dönüşür. Glukoz bu aşamadan sonra defosforile olarak katabolize edilirken 2-deoksiglukoz-6-fosfat defosforile olmaz ve herhangi bir katabolizasyon yoluna katılmaz, hücre içerisinde kalır (4, 25).

Beyinde glukoz metabolizması çok belirgin olduğundan FDG'nin vücutta fizyolojik olarak en belirgin tutulduğu yerler serebral korteks, bazal ganglia, talamus ve serebellumdur. Myokardda FDG tutulumu açlık süresiyle ilişkilidir. Tokluk durumunda myokarddaki glukoz metabolizması fazla olacağından FDG tutulumu yüksek olur. Açlık süresi uzadığında ise myokard dokusu yağ asitlerini kullanacağından tutulum azalır. FDG böbreklerde glomeruler filtrasyona uğrar ve glukozun aksine tubuluslarda geri emilmez. Bu yüzden böbrek toplayıcı sistemlerinde, üreterlerde ve mesanede yoğun FDG aktivitesi izlenir. Karaciğerde, dalakta, kemik iliğinde ve renal kortekste de daha az olmak üzere FDG birikimi görülür. Kas tutulumu hastanın hareketlerine göre değişkenlik gösterir. Egzersizle iskelet kaslarındaki tutulum artarken hiperventilasyonla solunum kaslarında, konuşmayla larengeal kaslarda tutulum artabilir. Lenfatik dokularda ve tükürük bezlerinde de normalin varyantı şeklinde tutulumlar görülebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu da düz kasların kasılmasına ve mukozanın metabolik aktivasyonuna göre değişkenlik gösterir. Kemik iliğindeki FDG tutulumu da değişkendir. Granülosit koloni stimulan faktör gibi tedaviler alan hastalarda kemik iliği tutulumu artmış gözükülebilir (26). Ateşli hastalarda kemik iliğinde GLUT'ların interlökin bağımlı artışı nedeniyle kemik iliği tutulumu genellikle yüksektir (4).

FDG- PET sintigrafisi onkolojide malign odakların saptanmasında, hastalığın yayılımını belirlemede, tedaviye cevap ve prognoz tayininde sıkça kullanılan bir tanı yöntemidir. Tümör hücrelerinde aerobik ve anaerobik glikoliz ve dolayısıyla glukoz metabolizması artar. Ayrıca FDG'nin % 29'unun tümör hücrelerinin kendisi tarafından değil makrofajlar ve tümörü çevreleyen granülasyon dokusu tarafından tutulduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (27). Aktive enflamatuar hücrelerde (granülositlerde, monositlerde, aktive makrofajlarda ve lenfositlerde) glukoz kullanımı artar. Son yıllarda FDG- PET'in enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Tümöral dokularda ve enflamatuar hücrelerde glukoz taşıyıcılarının (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ekspresyonu artar (5, 25). Enflamatuar hücrelerde tümör hücrelerinden farklı olarak glukoz taşıyıcılarının glukozu olan

affinitesinin de arttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca bu hücrelerdeki glikolitik enzimlerin aktivasyonu ve glikoliz hızı da artış gösterir (25).

FDG-PET'in fokal enfeksiyonları, osteomyelitleri, eklem protez enfeksiyonlarını, diyabetik enfeksiyonları, karaciğer transplant adayları olan hastalarda şüpheli intra ve ekstra hepatik enfeksiyonları, AIDS hastalarında santral sinir sistemi enfeksiyonlarını göstermede faydalı olduğu bildirilmiştir (5, 28). Fokal enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada kullanılan diğer sintigrafik yöntemlere kıyasla özellikle küçük subdiaframatik lezyonları, vaskülitleri, nonpiyojenik enfeksiyonları, subakut ve kronik enflamasyonları göstermede üstündür (29). Enfeksiyon odağını araştırmada FDG ile işaretli lökosit sintigrafisiyle yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (30). Tümörleri ve enfeksiyon-enflamasyon odaklarını göstermede FDG-PET'in konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerine diğer üstünlükleri ise; hızlı ve erken görüntüleme, erken raporlama, yüksek rezolüsyon, tomografik bilgi, yüksek hedef-arkaplan oranı ve tedaviye cevabın değerlendirilebilmesidir (29, 31, 32).

FDG-PET sintigrafisi hem neoplazileri ve hem de enfeksiyon- enflamasyon odaklarını göstermedeki başarısından dolayı NBA etyolojisini araştırmada kullanılabilecek değerli bir yöntemdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda FDG-PET'in NBA tanısına katkı sağlama oranı %16-69 olarak bildirilmiştir (33). FDG-PET'in patolojileri saptamada Ga-67 sintigrafisine benzer şekilde sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin nispeten düşük olması NBA etiyolojisi araştırmasında altta yatan hastalık spektrumu geniş olduğundan bir avantaj olarak görülmektedir (29).

Kombine PET/BT görüntülemenin özellikle hibrid sistemlerde PET'ten üstün olduğu gösterilmiştir. PET'te saptanan patolojik odakların tam lokalizasyonunu belirlemede ve lezyonların malign-benign ayrımını yapmada BT'nin sağladığı anatomik görüntüleme önemlidir. Ayrıca PET/BT hibrid kullanımıyla PET görüntüsünde atenuasyon düzeltme de yapılabilmektedir (26).

III. GEREÇLER VE YÖNTEM

III-1. Hastalar:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT Ünitesi'ne 2005-2008 yılları arasında NBA etiyolojisini saptamak amacıyla tüm vücut PET/BT çekimi için sevk edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Haziran 2005- Ağustos 2007 tarihleri arasında NBA tanısıyla PET/BT çekimi yapılan 28 hasta belirlendi. Bu hastalardan 4'ü hakkında yeterli klinik bilgiye ulaşılamadığından çalışmaya alınmadı. Altı kadın, 18 erkekten oluşan, yaş ortalaması 51.9 (5-77) yıl olan 24 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümü NBA kriterlerini (3 haftadan uzun süreyle devamlı veya tekrarlayan şekilde 38.3°C'nin üzerinde ateş, 1 haftalık klinik araştırma sonucunda bir tanıya ulaşılamama) taşıyordu. Hastaların hiçbirinde immün yetmezlik oluşturabilecek altta yatan bir hastalık mevcut değildi. Hastaların PET/BT öncesi ortalama ateş süresi 75 gün (22 gün-1 yıl) idi. Tüm hastalara PET/BT çekiminden önce temel tanısal değerlendirmeler olan rutin biyokimya testleri, hemogram, periferik yayma, idrar tahlili, kan kültürleri, göğüs grafisi uygulanmıştı. Bu yöntemlere ek olarak hastaların % 80'inde toraks BT, % 65'inde abdomen BT, daha az olarak da abdomen MR, tüm vücut kemik sintigrafisi gibi tanı yöntemlerine de başvurulmuştu.

III-2. FDG-PET/ BT çalışması:

Tüm PET incelemeleri anabilim dalımızda mevcut 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET/BT, Illinois, ABD) yapıldı. En az 4 saatlik açlıkta ve iyi hidrate olarak randevularına çağırılan hastalarda FDG enjeksiyonu öncesinde parmaktan kan şekeri ölçümü yapıldı. Kan glukoz düzeyi 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 296-703 MBq (8-19 mci) FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra hastalar FDG'nin vücuttaki biyodağılımını tamamlaması için yaklaşık 60 dakika sakin ve rahat bir ortamda bekletildi. Bekleme süresi sonunda hastaların mesanesi boşaltılarak sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Kontrastsız düşük doz BT taramasını takiben verteks-ayak ucu tüm vücut PET görüntüleri alındı. PET görüntüleri verteks-üst uyluk kısmı için her biri 3-4 dakikalık 7-8 yatak

pozisyonunda tamamlandı. Alt ekstremitelerde ise uyluk üst kısmından ayak ucuna kadar 6-7 yatak pozisyonunda her biri 2-3 dakikalık görüntüler alındı.

III-3. Değerlendirme:

Görüntülerin değerlendirilmesinde FDG'nin vücuttaki fizyolojik dağılım bölgeleri dışında kalan yerlerde saptanan tutulumlar patolojik olarak kabul edildi. Saptanan bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve “ maksimum standart uptake değeri (SUD)” adı verilen semikantitatif parametreden de faydalanıldı.

PET/ BT çalışmasından sonra hastalığın tanısına yönelik yapılan tetkik ve girişimler ile hastalığın gidişatı 3 ay sonrasına kadar takip edildi. PET/ BT'de patolojik bulgu saptanan hastalarda bu bulgulara yönelik lokalize ayrıntılı görüntüleme yöntemleri, biyopsiler ve diğer invaziv işlemler veya klinik gözlem ile tanıya gidilirken diğer hastalarda da tanıya yönelik diğer ikinci basamak değerlendirmeler ve klinik incelemeler yapıldı.

PET/BT'de gösterilen patolojik odaklar hastaların kesin tanıları ile uyumluysa FDG-PET/BT'nin NBA tanısına yardımcı olduğu (doğru pozitif) kabul edildi. Tanı ile uyuşmayan odaklar saptanan sintigrafiler (yanlış pozitif) ile diğer yöntemlerle ya da klinik izlemde bir odak saptandığı halde PET/ BT'de herhangi bir patolojik odak saptanmayan sintigrafilerin (yanlış negatif) ise tanıya yardımcı olmadığı kabul edildi. PET/ BT'nin negatif kaldığı, klinik izlem ve diğer yöntemlerle de herhangi bir patolojik odağın belirlenemediği olgularda sonuç doğru negatif olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Bu tez çalışmasına NBA tanısı almış ve ateş etiyolojisini araştırmak amacıyla PET/BT incelemesi için kliniğimize sevk edilmiş olan 24 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ateş süresi, PET/BT öncesi yapılan görüntülemeler, PET/BT’de saptanan fizyolojik olmayan tutulumlar, ulaşılmış kesin tanı ve PET/BT’nin tanıya yardımcı olup olmadığına ilişkin bilgiler Tablo- 1’de verilmiştir.

PET/BT ve diğer tanısal yöntemler sonucunda çalışmaya alınan 24 hastadan 13’ünde (% 54) kesin tanıya ulaşılırken, 11 hastada (% 46) tanı konulamadı. Kesin tanı alan 13 hastadan 5’inde (%20) NBA sebebi olarak neoplaziler [lenfoma (n=3), kolon kanseri, sürrenal kanseri] saptandı. Üç hastada (%13) enfeksiyon dışı enflamatuvar nedenler (temporal arterit, polimiyalji romatika, nonspesifik vaskülit), 3 hastada (%13) enfeksiyonlar (babezyoz, pnömoni, viral perikardit), 2 hastada (%8) ise bu gruplara girmeyen hastalıklar (trombofilebit, Castleman hastalığı) tespit edildi.

Hastaların 19’unda (%79) FDG-PET’te fizyolojik olmayan tutulumlar saptandı. FDG-PET’te patolojik tutulum saptanan hastaların 12’sinde (%63) saptanan odaklar ile hastalığın tanısı birbiriyle uyumluydu. Yedi hastada (%36) ise saptanan patolojik tutulumlar ile kesin tanı uyumlu değildi. FDG-PET’te patolojik tutulum saptanmayan 5 hastada diğer tanı yöntemleriyle de bir tanıya ulaşamadı. FDG-PET/BT bulgularının tanıya katkısı Tablo-2’de verilmiştir.

Tanı konulan hastaların FDG-PET bulguları 4 hastada biyopsi ile doğrulanırken (hastalar 6, 7, 9, 15), 3 hastaya operasyon ile tanı kondu (hastalar 1, 10, 23). PET/BT’de batında hipermetabolik lenfadenopatiler saptanan bir hastada (hasta 22) laparoskopik biyopsi ile sonuca ulaşılammaması nedeniyle laparotomi yapıldı ve Castleman hastalığı tanısı aldı. Beş hastada ise PET/BT bulguları klinik gözlem, spesifik laboratuvar testleri ve diğer görüntüleme yöntemleri ile doğrulanarak tanı kondu (hastalar 12, 14, 17, 18, 21).

Hasta	Yaş	Cinsi yet	Ateş süresi	PET/ BT öncesi görüntülemeler	PET/ BT'de patolojik tutulum	Kesin tanı	PET/ BT tanıya yardımcı mı?
1 (H.A.)	54	E	6 ay	AbdomenUS, abdomen BT	Desendan kolon	Kolon adenokarsinomu	Evet
2 (M.K.)	40	E	1 ay	Kranium MR, abdomen BT, toraks BT	Negatif	NBA	Hayır
3 (B.Ç.)	54	E	3 ay	TVK sintigrafisi, abdominopelvik MR, toraks BT	D12 vertebra	NBA	Hayır
4 (İ.A.)	34	E	2 ay	Toraks BT, abdomen -pelvis BT, Kİ biyopsisi	Dalak ve kemik iliği	NBA	Hayır
5 (M.A.)	39	E	23 gün	Toraks BT, abdomen -pelvis BT	İskelet sistemi	NBA	Hayır
6 (B.Y.)	58	E	1 ay	Servikal MR, dorsolomber MR	Kemik iliği	Lenfoma	Evet
7 (M.Ç.)	77	E	2 ay	Toraks BT, abdomen MR	Kemik iliği	Lenfoma	Evet
8 (N.P)	75	E	1 ay	Toraks BT, abdomen BT, TVK sintigrafisi	Negatif	NBA	Hayır
9 (C.Ç.)	61	K	2 ay	Toraks BT, abdomen BT	Büyük damar traseleri	Temporal arterit	Evet
10 (E.R.)	18	K	1 ay	Abdomen MR	Sağ sürrenal	Sürrenal karsinomu	Evet
11 (B.K.)	57	E	1 ay	Toraks BT, abdomen BT, endoskopi	Kemik iliği	NBA	Hayır
12 (N.Z.)	28	E	25 gün	Toraks BT, abdomenBT	Sol popliteal bölge	Tromboflebit	Evet
13 (Z.Y.)	64	K	1 yıl	Abdomen - pelvis BT	Kolon	NBA	Hayır
14 (O.K.)	74	E	2 ay	Toraks BT	Karaciğer	Polimyaljia romatika	Hayır
15 (S.A.)	77	E	4 ay	Toraks BT, kranium MR	Alt ekstremiteler yumuşak doku	Nonspesifik vaskülit	Evet
16 (E.G)	67	K	2 ay	Toraks BT, abdomen-pelvis BT	Negatif	NBA	Hayır
17 (S.E.)	34	E	4 ay	Toraks BT, abdomen BT	Dalak, batin	Babesiozis	Evet
18 (Ç.Ö.)	74	E	22 gün	Göğüs grafisi	Akciğer	Pnömoni	Evet
19 (F.Ç.)	27	K	3 ay	Toraks BT, abdomen BT, boyun USG	Negatif	NBA	Hayır
20 (H.C.)	68	E	2 ay	Toraks BT, dorsolomber MR	Negatif	NBA	Hayır
21 (M.Y.)	63	E	2 ay	Toraks BT, abdomen BT, Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi	Perikard	Perikardit	Evet
22 (C.Ö.)	58	E	3 ay	Toraks BT, abdomen BT	Batında LAP'ler	Castleman hastalığı	Evet
23 (S.Y.)	40	K	1.5 ay	Toraks BT, abdomen BT	Sağ over	Lenfoma	Evet
24 (K.Ö.)	5	E	2 ay	Toraks BT, abdomen BT	Karaciğer, pankreas	NBA	Hayır

Tablo- 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların genel dökümantasyonu. E: erkek, K:kadın, NBA: nedeni bilinmeyen ateş, BT: bilgisayarlı tomografi, MR: manyetik rezonans, Kİ: kemik iliği, TVK: tüm vücut kemik

Kategori	Hasta sayısı (24)	Doğru pozitif	Doğru negatif	Yanlış pozitif	Yanlış negatif
NEOPLAZİ	5 (%20)	5	-	-	-
Lenfoma	3	3	-	-	-
Kolon kanseri	1	1	-	-	-
Sürenal kanseri	1	1	-	-	-
ENFEKSİYON	3 (%13)	3	-	-	-
Babezyoz	1	1	-	-	-
Pnömoni	1	1	-	-	-
Viral perikardit	1	1	-	-	-
ENFEKSİYON DIŞI ENFLAMATUAR HASTALIK	3 (%13)	2	-	1	-
Temporal arterit	1	1	-	-	-
Polimyaljia romatika	1	-	-	1	-
Nonspesifik vaskülit	1	1	-	-	-
DİĞER	2 (%8)	2	-	-	-
Tromboflebit	1	1	-	-	-
Castleman hastalığı	1	1	-	-	-
TANI ALAMAYAN	11(%46)	-	5	6	-

Tablo-2: FDG-PET/BT bulgularının NBA tanısına katkısı

Çalışmaya alınan 24 NBA'li hastadan 12' sinde (% 50) FDG- PET/ BT'nin tanıya yardımcı olduğu görüldü. FDG- PET/ BT'nin NBA etiyolojisini saptamada duyarlılığı % 92.3, özgüllüğü % 45.4, pozitif prediktif değeri % 63.1 ve negatif prediktif değeri % 100 olarak hesaplandı (Tablo- 3).

Pozitif prediktif değer	% 63.1
Negatif prediktif değer	% 100
Duyarlılık	% 92.3
Özgüllük	% 45.4

Tablo-3: FDG-PET'in NBA tanısına katkısının istatistiki değerlendirmesi

V. TARTIŞMA

NBA altta yatan hastalık spektrumu oldukça geniş olduğundan klinisyenlerin halen tanısal prosedürleri belirleme ve uygulama konusunda zorlandıkları bir klinik tablodur. NBA etiyolojisinin büyük kısmını oluşturan enfeksiyonlar ve enflamatuvar hastalıklarda erken evrelerde henüz morfolojik değişiklikler oluşmayabileceğinden USG, BT, MR gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi düşük kalabilmektedir. Ayrıca bu yöntemler vücudun belli kısımlarını gösterdiklerinden tüm vücutta mevcut olabilecek patolojik olaylar hakkında bilgi veremezler (34). Fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri gösteren nükleer tıp yöntemleri NBA tanısında genellikle ikinci basamak tanı yöntemleri arasında yer almaktadır. Bu yöntemlerin başlıcaları olan Ga-67 sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafileri ve işaretli immünglobulin sintigrafileri ise kolay ulaşılamama, uygulamanın uzun sürmesi, yüksek radyasyon dozu ve görüntü kalitesindeki yetersizlik gibi bir takım dezavantajlara sahiptir.

Son yıllarda FDG-PET sintigrafisinin malignitelerin saptanmasında, hastalığın yaygınlığını, tedaviye cevabı ve prognozu belirlemede olduğu kadar enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptama da etkin rolü olduğu bildirilmektedir. NBA etiyolojileri arasında ilk üç sırada enfeksiyonlar, enfeksiyon dışı enflamatuvar olaylar ve neoplaziler geldiği için FDG- PET sintigrafisi bu tabloda başvurulacak faydalı bir tetkik gibi gözükmektedir.

Bu çalışmada 24 NBA'li hastada FDG-PET/BT'nin kesin tanıya ulaşmadaki katkısı araştırıldı. PET/BT ve diğer tanısal yöntemlerle 13 hastada (%54) tanıya ulaşılırken, 11 hasta (% 46) tanı alamadı. Yapılan çalışmalarda NBA' da kesin tanıya ulaşılamama oranı % 7-53 arasında değişmektedir (3). Ayrıca son yıllarda NBA araştırmasında tanı alamayan hasta oranının arttığı bildirilmektedir (1, 3). Çalışmamızda hastaların çoğunluğunda PET/BT öncesinde toraks BT, abdomen BT, abdomen MR gibi birinci basamak tanı yöntemlerinin uygulanmış olduğu düşünülürse tanı alamayan hastaların oranının (%46) yüksek oluşu muhtemelen tanımlanması gerçekten zor olan tabloların NBA olarak değerlendirilmesine bağlıdır.

Hastalarımızın %20'sinde neoplaziler, %13'ünde enfeksiyonlar, %13'ünde enfeksiyon dışı enflamatuvar nedenler, %8'inde ise diğer nedenler saptandı. NBA etiyolojileri arasında genellikle enfeksiyonlar ilk sırada yer alırken neoplaziler ve enfeksiyon dışı enflamatuvar

olaylar değişen oranlarda bunları takip etmektedir (1, 2, 7, 9). Bu çalışmada ise neoplazilerin enfeksiyon hastalıklarından daha fazla saptandığı görülmüştür. Bu durum muhtemelen lkemizde NBA'e sıkça yol açan enfeksiyonlar olan *Tbc* ve *Brucella* enfeksiyonlarının birçok hastada henüz ilk aşamada spesifik testlerle araştırılıp ekarte edilmesine bağlıdır. Ayrıca Avrupa lkeleri ve Türkiye'de NBA etiyolojisinde enfeksiyonların giderek azaldığı, enfeksiyon dışı enflamatuar nedenler ve neoplazilerin prevalansının ise yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Neoplazi saptanan hastalar arasında lenfomalar (%60) nceki çalışmalara benzer şekilde ilk sırada gelmektedir (9, 11).

Hastaların %54'ünde tanıya ulaşılabilen bu çalışmada FDG-PET/BT'nin tanı koymadaki katkısı %50 olarak bulunmuştur. NBA tanısında FDG-PET'in kullanıldığı önceki çalışmalarda FDG-PET'in tanıya katkısı %16-69 arasında bildirilmiştir (19, 27, 33-39). Ayrıca bu çalışmada FDG-PET/BT'nin sensitivitesi %92.3, özgüllüğü %45.4, pozitif prediktif değeri %63.1, negatif prediktif değeri %100 olarak hesaplanmıştır. Özgüllük ve pozitif prediktif değerin nispeten düşük olması yanlış pozitif sonuçların sayısının fazla oluşuna (n=7) bağlıdır.

FDG-PET'in NBA tanısında kullanımıyla ilgili ilk çalışmalardan biri olan Lorenzen ve arkadaşlarının çalışmasında 16 hastalık bir NBA grubunda FDG-PET'in tanıya ulaşmadaki katkısı %69 olarak bulunmuştur. FDG-PET'in negatif olduğu hastalarda ateş sebebi olabilecek herhangi bir fokal patolojik odak bulunmadığı belirtilerek FDG-PET'in negatif prediktif değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Bizim alışmamızda da benzer şekilde FDG-PET'te patolojik tutulum saptanmayan 5 hastada (hastalar 2, 8, 16, 19, 20) diğer tanı yöntemleriyle de tanıya ulaşılamamıştır (negatif prediktif değer: %100).

Bleeker-Rovers ve arkadaşlarının çalışmasında NBA veya şüpheli enfeksiyon ve enflamasyon odağı araştırılan hastalarda FDG-PET'in katkısı retrospektif olarak araştırılmıştır. NBA'li 35 hastadan %46'sında tanıya ulaşılırken FDG-PET'in tanıya katkısı %37 olarak bulunmuştur. FDG-PET'in sensitivitesi %93, spesifitesi %90, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %95 olarak bildirilmiştir (36). Aynı grubun 2 yıl sonra yayınlanan başka bir çalışmasında FDG-PET'in NBA tanısındaki yeri prospektif, sistematik bir araştırmayla değerlendirilmiştir. Bu alışmada FDG-PET temel tanısal yöntemlerden hemen sonra veya başlangıçta saptanan ipuçlarına yönelik araştırmalar sonuç vermediğinde diğer konvansiyonel tanı yöntemlerine başvurulmadan önce uygulanmıştır. Yetmiş hastalık bu

Çalışmada hastaların %50'sinde tanıya ulaşılmış ve FDG-PET'in %33 hastada tanıya katkı sağladığı bildirilmiştir. FDG-PET'in sensitivitesi % 88, spesifitesi %77, pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 43 hastalık bir subgrupta abdominal ve toraks BT de uygulanmıştır. Bu hastalarda abdomen ve toraks BT'nin pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %86 bulunurken FDG-PET'in pozitif prediktif değeri %65, negatif prediktif değeri %90 bulunmuştur (37).

Buysschaert ve arkadaşlarının NBA'li 74 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 53'ünde tanıya ulaşılmış ve FDG-PET'in tanıya katkısı %26 bulunmuştur (35). Jaruskova ve arkadaşlarının çalışmasında ise 94'ü NBA olmak üzere 118 uzamış ateşli hastada FDG-PET veya PET/BT'nin tanıya katkısı %36 bulunmuştur (34). Federici ve arkadaşlarının 10'u NBA, 4'ü uzamış enflamatuvar sendromlu toplam 14 hastada yaptıkları çalışmada ise hastaların %50'sinde FDG-PET'in tanıya ulaşmada katkı sağladığı bildirilmiştir (33).

NBA tanısında FDG-PET ile diğerk nukleer tıp yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur (19, 38, 39). Meller ve arkadaşlarının çalışmasında 20 NBA'li hastada çift başlı koincidan kamera kullanılarak yapılan FDG-PET 'in tanıya katkısı %55 bulunmuştur. Bu çalışmada 18 hastalık bir subgrupta Ga-67 sintigrafisi de uygulanmıştır. Transaksiyel FDG tomografinin sensitivitesi %81, spesifitesi %86, pozitif ve negatif prediktif değerleri %92 ve %75 bulunmuştur. Ga-67 SPECT'in sensitivitesi %67, spesifitesi %78, pozitif ve negatif prediktif değerleri ise %75 ve %70 olarak bildirilmiştir (19).

Blockmans ve arkadaşlarının çalışmasında 58 NBA'li hastada FDG-PET'in tanıya katkısı %41 bulunmuştur. Kırk hastalık bir subgrupta hem FDG-PET hem de Ga-67 sitrat sintigrafisi uygulanmış, FDG-PET'in tanıya katkısı %35, Ga-67 sintigrafisinin katkısı ise %25 oranında bulunmuştur. Aynı zamanda Ga-67 sintigrafisinde saptanan tüm patolojik odakların FDG-PET'te de saptandığı bildirilmiştir (38). Ga-67 sintigrafisi her ne kadar neoplazileri ve enflamatuvar olayları göstermesi sebebiyle bugüne kadar NBA'da ilk tercih edilen sintigrafik yöntem olsa da verilen radyasyon dozunun fazlalığı, işlemin ve değerlendirmenin uzun sürmesi, düşük spasyal rezolusyon gibi dezavantajlara sahip olması FDG-PET'i daha değerli bir yöntem haline getirmektedir (18, 19, 21).

İşaretli lökosit sintigrafilerinin enfeksiyöz ve enflamatuvar olayları göstermedeki sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Ancak FDG-PET neoplazileri de gösterebilmesi nedeniyle NBA tanısında daha üstün görünmektedir. Kjaer ve arkadaşlarının 19 NBA'li hastada In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisiyle FDG-PET'i karşılaştırdıkları çalışmalarında ise farklı bir sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmada FDG-PET'in sensitivitesi ve spesifitesi %50 ve %46 bulunurken, In-111 granülosit sintigrafisinin sensitivite ve spesifitesi %71 ve %92 bulunmuştur. FDG-PET'in pozitif ve negatif prediktif değerleri %30 ve %67, In-111 sintigrafisinde bu değerlerin her ikisi de %85 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 19 hastadan 12'si tanı almış (%63), tanı alan hastaların 7'sinde enfeksiyonlar, 3'ünde otoimmün hastalıklar, 1'inde ürik asit sinoviti, 1'inde de Hodgkin lenfoma tespit edilmiştir. Çalışmada FDG-PET'in enfeksiyon odaklarını saptamada yetersiz kaldığı ayrıca yanlış pozitif sonuçlar sebebiyle özgüllük ve pozitif prediktif değerinin düşük olduğu vurgulanmıştır. In-111'in enfeksiyonları saptamada FDG-PET'ten üstün olduğu bildirilmiştir (39). Ancak bu çalışmada her ne kadar NBA etyolojisinde neoplaziler sadece % 5'lik kısmı oluştursa da, bugüne kadar yapılan çalışmalarda neoplazilerin NBA'da görülme oranının % 30'a varabildiği bilinmektedir (1, 9). Bu nedenle bu çalışmada elde edilen bulgular özel bir NBA grubuna ait olduğundan geneli yansıtmayabilir.

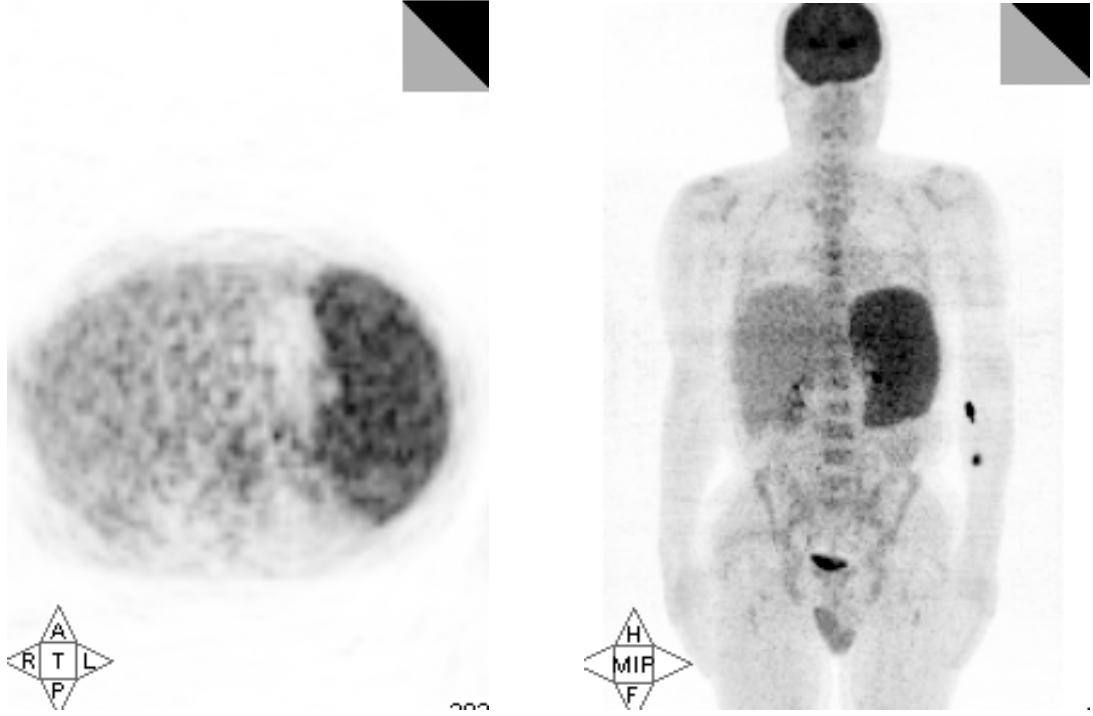
FDG-PET'in NBA tanısında özellikle vaskülitleri saptamada diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu bildirilmiştir (19, 33, 38). NBA sebeplerinin %17'sini büyük damar vaskülitleri olan dev hücreli arterit (temporal arterit) ve Takayasu arteriti oluşturur. Dev hücreli arteritlerde, polymyalgia romatikada, Takayasu arteritinde, Wegener granülo-matozisine bağlı periaortitlerde ve enfeksiyöz vaskülitlerde FDG tutulumu gösterilmiştir (40). FDG-PET'in vaskülitleri saptamada sensitivitesi %77-100, spesifitesi % 89-100 olarak bildirilmiştir (10). Takayasu arteritinin teşhisinde çoğunlukla BT ve MR kullanılır, ancak özellikle erken evredeki lezyonlarda FDG-PET bu yöntemlere göre üstün bulunmuştur (41). Dev hücreli arterit yalnızca temporal arterlerde sınırlı kaldığında damar çapının küçük olması ve beyindeki arkaplan aktivitesinin yüksek olması nedeniyle FDG-PET'in sensitivitesi düşük olabilir (40). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon dışı enflamatuvar nedenler saptanan hastaların tümünde (hastalar 9, 14, 15) vaskülit teşhis edilmiştir. Büyük damarların traselerinde (aorta, subklavian arterler ve juguler arterler) artmış tutulum tespit edilen bir hasta (hasta 9) yapılan temporal arter biyopsisinde dev hücreli arterit (temporal arterit) tanısı almıştır. Alt ekstremitelerinde cilt-cilt altı yumuşak dokuda patolojik tutulumlar tespit edilen bir hastada (hasta 15) biyopsiyle nonspesifik vaskülit saptanmıştır. Polimiyaljia

romatika tanısı alan diğ er hastada ise (hasta 14) FDG-PET'te karaciğ erde patolojik tutulumlar tespit edilmiş ancak bu tutulumlar MR'da hematoma olarak değerlendirildiğinden yanlış pozitif kabul edilmiştir.

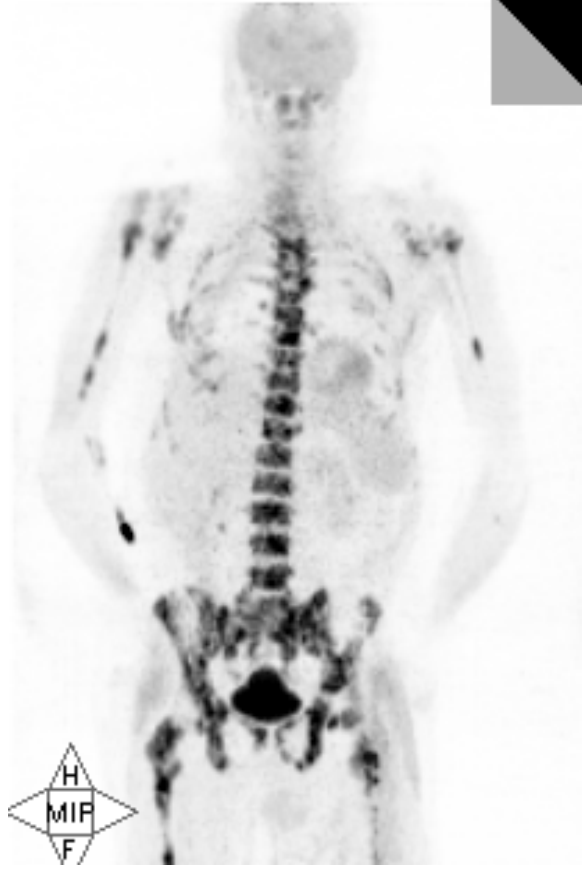
VI. SONUÇ

FDG-PET'in NBA tanısında kullanımını kısıtlayan başlıca dezavantajlar tetkikin pahalılığı ve ulaşılabilirliğinin sınırlı olmasıdır. FDG-PET/BT'nin kullanımının yaygınlaşmasıyla NBA değerlendirmesinde birçok invaziv ve noninvaziv tanı yöntemlerinin gereksizce kullanımı önlenmiş olacaktır. FDG-PET vücutta glukoz metabolizmasının arttığı tüm dokuları gösterdiği için nonspesifik bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yanlış pozitif sonuçların fazla oluşu özgüllüğün ve pozitif prediktif değer azalmasına neden olabilir. Ancak NBA etyolojisinde çok çeşitli hastalıklar yer alabileceğinden FDG- PET'in sağladığı yüksek duyarlılık onun NBA araştırmasında diagnostik protokoller içerisine alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

VII. OLGULAR



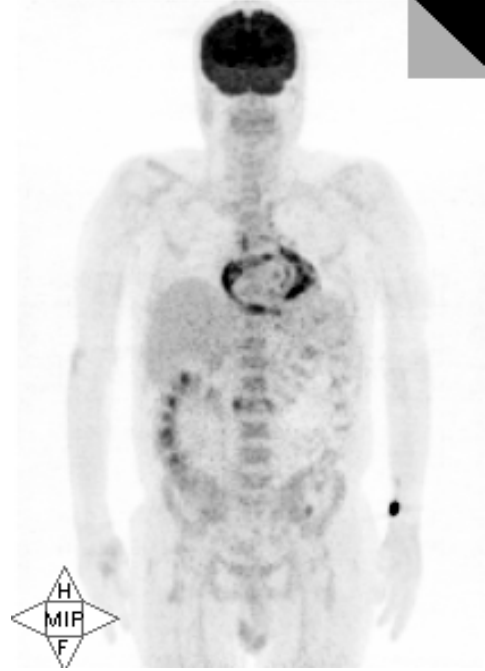
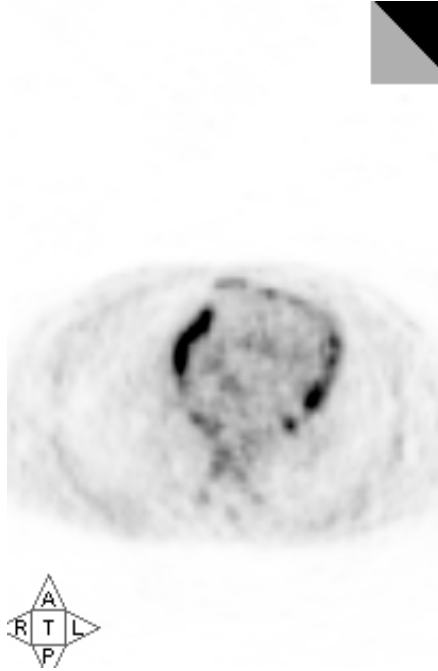
Olgu 1: 34 yaşında erkek hasta. 4 aydır yüksek ateş ve yakın zamanda seyahat anamnezi olan hastada pansitopeni, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edilmişti. FDG-PET/BT’de hepatosplenomegali görünümüne dalakta diffüz artmış tutulum eşlik etmekteydi. Hasta hematolojik sistemi tutan bir parazitik enfeksiyon hastalığı olan babesioz tanısı aldı.



Olgu 2: 58 yaşında erkek hasta. 1 aydır yüksek ateş nedeniyle izlenen olguda FDG-PET/ BT’de en belirgini kolumna vertebraliste, pelviste ve proksimal femurlarda olmak üzere kemik iliğinde yaygın yoğun FDG tutulumları izlendi. Kemik iliği biyopsisinde büyük B hücreli lenfoma tespit edildi.



Olgu 3: 61 yaşında bayan hasta. 2 aydır yüksek ateş nedeniyle izlenen hastada FDG-PET/ BT’de büyük damar traselerinde (aorta, subklavian arterler ve juguler arterler) artmış FDG tutulumu izlendi. Temporal arter biyopsisinde dev hücreli arterit (temporal arterit) teşhis edildi.



Olgu 4: 63 yaşında erkek hasta. 2 aydır yüksek ateş nedeniyle izlenen hastada PET/ BT öncesi yapılan toraks BT ve abdomen BT normal olarak değerlendirilmişti. FDG-PET/BT’de perikard boyunca artmış FDG tutulumları, ayrıca mediastende sol prevasküler alanda hipermetabolik LAP tespit edildi. Perikarddaki tutulumla yönelik biyopsi yapılmadı. Hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak viral perikardit lehine değerlendirildi.

VIII. ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş klinisyenlerin tanıya ulaşmada zorlandıkları uzamış ateşle karakterize bir tablodur. NBA etiolojisinde en fazla enfeksiyonların, enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıkların ve neoplazilerin yer aldığı bildirilmekle birlikte geniş bir hastalık spektrumu bu tabloya neden olabilir. Bu çalışmada NBA tanısında FDG-PET/BT'nin rolü araştırıldı.

Haziran 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında CTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na NBA tanısıyla PET/BT çekimi için gönderilen toplam 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 6'sı kadın, 18'i erkekti, yaş ortalaması 51.9 (5-77) idi. Hastaların tümü NBA kriterlerini (3 haftadan uzun süreli devamlı veya tekrarlayan şekilde 38.3 C'nin üzerinde ateş, 1 haftalık araştırmayla tanı alamama) taşıyordu. Ortalama ateş süresi 75 gün (25 gün-1 yıl) idi. Tüm hastalara PET/BT öncesinde temel tanısal testler uygulanmıştı.

Tüm PET/BT incelemeleri anabilim dalımızda mevcut 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET-BT) yapıldı. Hastalara en az 4 saatlik açlıkta 8-19 mCi FDG enjeksiyonu IV yoldan uygulandı. Bir saatlik bekleme süresi sonunda verteks-ayak ucu tüm vücut görüntülemesi yapıldı. Görüntülerin değerlendirilmesinde FDG'nin vücuttaki fizyolojik tutulum bölgeleri dışında saptanan tutulumlar patolojik kabul edildi.

Çalışmaya alınan 24 hastadan 13'ünde (%54) kesin tanıya ulaşıldı. Hastaların %20'sinde neoplaziler, %13'ünde enfeksiyonlar, %13'ünde enfeksiyon dışı enflamatuvar hastalıklar, %8'inde diğer nedenler saptandı. FDG-PET/BT hastaların %50'sinde tanıya katkı sağladı. FDG-PET/BT'nin NBA tanısında duyarlılığı 92.3, özgüllüğü %45.4, pozitif prediktif değeri %63.1, negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu.

Sonuç olarak NBA etiolojisinin saptanmasında FDG-PET/BT özellikle duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin yüksek oluşu nedeniyle değerli bir görüntüleme yöntemidir.

IX. SUMMARY

Fever of unknown origin (FUO) is a clinical condition characterized by prolonged fever which clinicians have difficulties in establishing a diagnosis. The etiology of FUO includes primarily infectious, noninfectious inflammatory and neoplastic diseases, but a wide spectrum of disorders may be the origin of fever. In this study the role of FDG-PET/CT in the diagnosis of FUO was investigated.

The study included 24 patients (6 females, 18 males, mean age 51.9 y, range 5-77) with FUO referred to our unit for FDG-PET scan between June 2005 and August 2007. All patients fulfilled the criteria of classic FUO: during more than 3 weeks continuously or repeatedly documented body temperature exceeding 38.3° C and no diagnosis after one week clinical and laboratory investigations. The mean period of fever was 75 days (25 days-1 year). The basic diagnostic work-up was performed in all patients before PET/CT.

All PET/CT studies were performed with a 6 slices multidetector CT integrated high resolution PET system (Siemens Biograph LSO HI-RES PET-CT). After a fast of at least 4 hours 8-19 mCi FDG was injected intravenously. Whole body images from vertex to toe were obtained after one hour. The images were judged to be abnormal if focal accumulation of the tracer was detected outside of the areas of physiological uptake.

The final diagnosis was established in 13 (54%) of the 24 patients. A neoplasm was the cause of the fever in 20% of the patients, an infectious disease was in 13%, noninfectious inflammatory diseases in 13% and miscellaneous disorders in 8%. FDG-PET/CT was helpful in diagnosis in 50% of the cases. The sensitivity of FDG-PET/CT in these cases was 92.3%, the specificity was 45.4%, the positive predictive value was 63.1% and the negative predictive value was 100%.

In conclusion FDG-PET/CT is a valuable imaging technique in the evaluation of FUO especially because of its high sensitivity and negative predictive value.

X. KAYNAKLAR

- 1) Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 205-11.
- 2) Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 545-51.
- 3) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 26-38.
- 4) Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 2007; 48: 35-45.
- 5) Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics*. 2005; 25: 1357-68.
- 6) Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961; 40: 1-30
- 7) Onal IK, Cankurtaran M, Cakar M et al. Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country? *J Infect*. 2006; 52: 399-404.
- 8) Chouchane S, Chouchane CH, Ben Meriem CH et al. Prolonged fever in children. Retrospective study of 67 cases. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 1319-25.
- 9) Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, Aktuglu Y. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection*. 2003; 31: 417-20.
- 10) Otsuka H, Morita N, Yamashita K, Nishitani H. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of vasculitis. *J Med Invest*. 2007; 54: 345-9.
- 11) Krem MM, Pan L, Blinder MA. (18)F-FDG-PET-facilitated diagnosis of lymphoma presenting with fever of unknown origin and cold agglutination. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 619-22.
- 12) Karachalios GN, Amantos K, Kanakis KV, Deliousis A, Karachaliou IG, Zacharof AK. Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin. *Int J Clin Pract*. 2007
- 13) Zheng M, Lin H, Luo S, Xu L, Zeng Y, Chen Y. Fever of unknown origin in the elderly: nine years experience in China. *Trop Doct*. 2008; 38: 221-2.
- 14) Iwańczak B, Pytrus T, Stawarski A, Mowszet K, Iwańczak F. Management of fever without source in children. *Przegl Lek*. 2007; 64 Suppl 3:20-4.

- 15) de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 401-14.
- 16) Ozaras R, Celik AD, Zengin K, Mert A, Ozturk K R, Cicek Y, Tabak E. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin? *Acta Chir Belg*. 2005; 105: 89-92.
- 17) Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 601-5.
- 18) Peters AM. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med*. 1999; 43: 61-73.
- 19) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1617-25.
- 20) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FHM. Scintigraphic detection of infection and inflammation. In: Biersack HJ, Freeman LM (Eds). *Clinical Nuclear Medicine*. Berlin: Springer, 2007: 347-57
- 21) Meller J, Ivancevic V, Conrad M, Gratz S, Munz DL, Becker W. Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 1998; 39: 1248-53.
- 22) Kjaer A, Lebech AM. Diagnostic value of (111)In-granulocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 2002; 43: 140-4.
- 23) Peters AM. Imaging infection and inflammation with Tc-99m-HMPAO-labeled leukocytes. In: Henkin RE et al. *Nuclear Medicine*. 2nd edition. Pennsylvania: Mosby, 2006: 1678-95
- 24) Sonmezoglu K. Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni 2001; Cilt 1, No:1:s:5-8
- 25) Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*. 1998; 25: 317-22.
- 26) Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics*. 2004; 24: 1411-31.
- 27) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun*. 2001; 22: 779-83.
- 28) Sturm E, Rings EH, Schölvinck EH, Gouw AS, Porte RJ, Pruim J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to management of pediatric liver

- transplantation candidates with fever of unknown origin. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1698-704.
- 29) Oyen WJ, Mansi L. FDG-PET in infectious and inflammatory disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 1568-70
- 30) Dumarey N, Egrise D, Blocklet D et al. Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. *J Nucl Med.* 2006; 47: 625-32.
- 31) Hsieh HJ, Lin SH, Chu YK, Chang CP, Liu RS. F-18 FDG PET and Ga-67 scintigraphy in a case of fever of unknown origin with underlying cutaneous diffuse large B-Cell lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2004; 29: 859-60.
- 32) Hoshino A, Kawada E, Ukita T. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol.* 2004; 76: 236-9.
- 33) Federici L, Blondet C, Imperiale A. et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract.* 2008.
- 34) Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 913-8.
- 35) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2004; 15: 151-156.
- 36) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 29-37.
- 37) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 694-703.
- 38) Blockmans D, Knockaert D, Maes A et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 191-6.
- 39) Kjaer A, Lebech AM, Eigtded A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 622-6.

- 40) Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med.* 2003; 61: 323-9.
- 41) Umekita K, Takajo I, Miyauchi S et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a useful tool to diagnose the early stage of Takayasu's arteritis and to evaluate the activity of the disease. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 243-7.