

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÜKLEER TIPTA KALÇA VE DİZ ENFEKSİYONUNDA ÜÇ FAZLI KEMİK
SİNTİGRAFİSİ İLE Tc-99m CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERİN KALİTE
KONTROLÜ**

NEDİM BOZKURT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FBE KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SABRİYE PİŞKİN**

İSTANBUL, 2011

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÜKLEER TIPTA KALÇA VE DİZ ENFEKSİYONUNDA ÜÇ FAZLI KEMİK
SİNTİGRAFİSİ İLE Tc-99m CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERİN KALİTE
KONTROLÜ**

NEDİM BOZKURT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FBE KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SABRİYE PİŞKİN**

İSTANBUL, 2011

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÜKLEER TIPTA KALÇA VE DİZ ENFEKSİYONUNDA ÜÇ FAZLI KEMİK
SİNTİGRAFİSİ İLE Tc-99m CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERİN
KALİTE KONTROLU

Nedim Bozkurt tarafından hazırlanan tez çalışması 18.05.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Prof. Dr. Adil ALLAHVERDİYEV

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Ülker BEKER

Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç.Dr. Sevil YÜCEL

Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bu tezin yapılmasında emeği geçen Y.T.Ü. Kimya mühendisliği tez danışmanlarım olan sayın Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN ve Prof. Dr. Adil ALLAHVERDİYEV hocama, iki senedir bana yardımcı olan değerli hocalarım ve okul arkadaşlarıma,

Bu tez çalışmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, insani faziletleri ile örnek aldığım, çalışmaktan mutluluk duyduğum Nükleer Tıp Klinik Şefi Doç. Dr. Tefvik ÖZPAÇAÇI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm doktor ve teknisyen arkadaşlarıma;

Benden desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs, 2011

Nedim BOZKURT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	2
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Nükleer Tıp	4
2.1.1 Nükleer Tıp Tetkikleri	4
2.2 Gama Kameralar.....	6
2.3 Radyofarmasötikler	8
2.4 Radyoizotop Üretimi.....	9
2.4.1 Seçilen Radyoizotopun Elde Edilme Sorunları.....	10
2.4.2 Hedef Seçimi.....	10
2.4.3 Radyoizotopların Biyokimyası	10
2.4.4 Radyoizotopun Bağlı Olduğu Bileşiğin Kimyası	11
2.4.5 Kontrol.....	11
2.5 Radyofarmasötiklerin Hazırlanması.....	11
2.5.1 Radyofarmasötik Hazırlanmasına bir Örnek.....	12
2.5.2 Kalite Kontrol.....	12

2.6	Lokalizasyonmekanizması	16
2.6.1	Dilüzyon... ..	16
2.6.2	Diffüzyon (Pasif transport).....	16
2.6.3	Aktif Transport.....	16
2.6.4	Aktif Transport ve Metabolik Yola Giriş	17
2.6.5	Fagositoz.....	17
2.6.6	Hücre Sekestrasyonu	17
2.6.7	Kapiller Blokaj.....	17
2.7	Radyofarmasötiklerde Yapılan Kalite Kontrolleri	18
2.7.1	Radyofarmasötikler.....	18
2.7.2	Bozunma Şeması.....	19
2.7.3	Kliniğimizde Şu Sırayla Çalışırız	19
2.8	Yapılan Kalite Kontrol Testleri	20
2.8.1	Biyolojik Testler.....	20
2.8.1.1	Sterilite Testi.....	20
2.8.1.2	Pirojenite Testi	21
2.8.1.3	Toksisite Testi	21
2.8.2	Fizikokimyasal Testler	21
2.8.2.1	Fiziksel Özellikler	21
2.8.2.2	Radonüklidik Saflık.....	22
2.8.2.3	Kimyasal Saflık	23
2.8.2.4	Radyokimyasal Saflık	23
2.8.3	Radyokimyasal Saflık Kontrol Yöntemler	23
2.8.4	Radyokimyasal Kalite Kontrolü	24
2.9	Tc-99m Fosfat ve Fosfanatlı Radyofarmasötikler	25
2.9.1	Fosfanatlar	25
2.10	MAA Kalite Kontrolü	27
2.11	SestaMIBI Kalite Kontrolü.....	27
2.12	MIBI Kalite Kontrolü	28

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR	30
3.1 Enfeksiyon	30
3.1.1 Enfeksiyon Tanısı.....	31
3.1.2 Laboratuar Testleri.....	31
3.1.3 Radyolojik Tetkikler	31
3.1.4 Düz Radyografiler.....	31
3.1.5 ManyetikRezonans Görüntüleme(MRG)	32
3.1.6 Bilgisayarlı Tomografi (BT)...	32
3.1.7 Ultrasonografi (USG).....	32
3.1.8 Aspirasyon ve Artrografi (Sıvı Alınması ve Eklem Radyografisi)	32
3.1.9 İntraoperatif Testler...	33
3.2 Radyonüklid Görüntüleme Yöntemleri	33
3.3 Kemik Sintigrafisi	34
3.4 Galyum (Ga-67) Sintigrafisi.....	38
3.5 Tc-99m Nanokolloid Sintigrafisi.....	39

3.5.1	Monoklonal Antikorlar.....	40
3.5.2	In-111 Labeled Human IgG (HIG) ve Tc-99m-HIG.....	40
3.5.3	F-18 FDG-PET	40
3.6	İşaretli Lökosit Sintigrafisi.....	41
3.7	Ciprofloxacin	43
3.8	Materyal ve Metod	48
3.8.1	Hasta Grubu	48
3.8.2	Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi	48
3.8.3	Tc-99m Ciprofloxacin Sintigrafisi	48
BÖLÜM 4		
SONUÇ VE ÖNERİLER.....		91
KAYNAKLAR		100
ÖZGEÇMİŞ		105

SİMGE LİSTESİ

μCi	Mikrocurie
μBg	MikrobecguereI
MeV	Megaelectronvolt
mg	Miligram
ml	Mililitre
keV	Kiloelectronvolt
cpm	Countsperminute
mSv	Milisievert
cm	Santimetre
dk	Dakika
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

KISALTMA LİSTESİ

Ga-67	Galyum-67
In-111	İndiyum-111
SPECT	Single Photon Emission Comperterd Tomography
PET	Pozitron Emission Tomography
FDG	Radyoaktif şeker(Fluorodeoxyglucose)
RF	Radyofarmasötik
Tc-99m	Teknesyum 99m (metastabil teknesyum)
DTPA	Di ethylene trianime pento acetic acid
DMSA	Di mercaptosuccinic acid
ATP	Adenozin trifosfat
MAA	Makro agregate albumin
HMPA	Hexa methylene propylene amino oxine
HIG	Human IgG
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C-Reaktif protein Potasyum di hidrojen fosfat
NaCl	Sodyum klorür
PMNL	Polimorfnüveli lökositler
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MDP	Methylene di phosphonate
iv	İntra venöz
KVS	Kardiyovasküler sistem
MIBI	Methoxyisobutyl isonitrile stres
LAL	Limulus amebosit lizat
DNA	Deoksiribo nükleik acid
RFS	Regardless of featuresize
HIV	Human immuno deficiency virus
K	Kadın
E	Erkek
Bil.	Bilateral
EAH	Eğitim araştırma hastanesi
DH	Devlet hastanesi
ÇNAM	Çekmece nükleer araştırma merkezi

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	Aseton watman kağıdı25
Şekil 3.1	Hastada cipro sintigrafisinde sağ ve sol kalçada (negatif) tutulum gözlenmektedir. Bil. kalça (negatif) GN. Aseptik54
Şekil3.2	Hastada cipro sintigrafisinde sağ ve sol kalçada (negatif) tutulum gözlenmektedir.Bil. kalça (pozitif) GP. Septik.....55
Şekil 3.3	Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde kalçanın sol femur boynunda (pozitif) sağ femur boynunda (negatif) sonuç bulunmuştur. Bil. kalça (pozitif) Septik GP56
Şekil 3.4	Hastada,enfeksiyon kötü yapılmasından dolayı kol bölgesinde cilt altı tutulum gözlenmektedir. Bunun neticesinde farmasötikin vücuda iyi bir dağılım sağlanamadığından dolayı kalite kontrol bozulmuştur57
Şekil 3.5	Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde sağ femur başında (pozitif) tutulum, sol femur başında (negatif) tutulum gözlenmektedir. Bil. kalça(pozitif) YP. Aseptik58
Şekil 3.6	Lenfo sintigrafisinde; radyofarmasotiklerle iyi bir kalite kontrol yapılmadığı için kalça ve ağız bölgesinde bozuk alanlar görülmektedir....59
Şekil 3.7	Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde sağ diz bölgesinde (pozitif) tutulum, sol dizde (negatif) tutulum gözlenmektedir. Sol diz pozitif septik GP60
Şekil 3.8	Hastada cipro sintigrafisinde sağ diz bölgesi (pozitif),sol diz bölgesi (negatif) tutulum gözlenmektedir61
Şekil 3.9	Radyofarmasötikin kalite kontrolünde işaretlemenin iyi olmadığından dolayı karaciğerde tutulum gözlenmektedir62
Şekil 3.10	Sağ diz (negatif) AseptikGN63
Şekil 3.11	Bil.kalça (pozitif) Septik GP64
Şekil 3.12	Sol diz (negatif) Aseptik GN65
Şekil 3.13	Bil.kalça (negatif) Aseptik GN66
Şekil 3.14	Sol kalça (pozitif) Septik GP67
Şekil 3.15	Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN68
Şekil 3.16	Sağ diz (pozitif) Septik GP69
Şekil 3.17	Sağ diz Operasyon (pozitif) Baltalimanı hastanesi70
Şekil 3.18	Sağ diz (pozitif) Septik GP71
Şekil 3.19	Sağ diz (negatif) Aseptik GN72
Şekil 3.20	Bil. Kalça Operasyon (negatif) Baltalimanı hastanesi73

Şekil 3.21	Bil.kalça (negatif) Aseptik GN	74
Şekil 3.22	Sol kalça (negatif) Baltalimanı hastanesi.....	75
Şekil 3.23	Sol kalça (negatif) Aseptik GN	76
Şekil 3.24	Sağ diz (pozitif) Aseptik YP	77
Şekil 3.25	Sağ diz Operasyon (pozitif) Baltalimanı hastanesi	78
Şekil 3.26	Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN	79
Şekil 3.27	Bil. Kalça Operasyon (negatif) Okmeydanı E.AH	80
Şekil 3.28	Bil. Kalça (pozitif) Septik GP.....	81
Şekil 3.29	Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN	82
Şekil 3.30	Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN	83
Şekil 3.31	Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN	84
Şekil 3.32	Sağ diz (negatif) Aseptik GN	85
Şekil 3.33	Sağ kalça (pozitif) Septik GP	86
Şekil 3.34	Sol kalça (negatif) Aseptik GN	87
Şekil 3.35	Sağ kalça (negatif) GN.....	88
Şekil 3.36	Sol diz (pozitif) GP.....	89
Şekil 3.37	Bil. Kalça (negatif) GN	90

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3.1 Enfeksiyon görüntülemede kullanılan radyonüklidlerin başlıca uptake mekanizmaları	34
Çizelge 3.2 Çalışmaya dahil edilen kalça ve diz protezli hastaların demografik ve klinik özellikleri	50
Çizelge 3.3 Çalışma grubundaki 33 hastada üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinin değerlendirilmesi	52
Çizelge 3.4 Üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	53

**NÜKLEER TIPTA KALÇA VE DİZ ENFEKSİYONUNDA ÜÇ FAZLI KEMİK
SİNTİGRAFİSİ İLE Tc-99m CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERİN
KALİTE KONTROLÜ**

NEDİM BOZKURT

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN
Eş Danışman: Prof. Dr. Adil ALLAHVERDİYEV

Bu tez çalışmasında radyofarmasötiklerin kalite kontrol testlerini, farmakopelere ve standartlara uygun olarak yapılmıştır. Kalite kontrol testleri üretim aşamasında hem de hastaya tatbikten önce ihtiyaç vardır. Bunun neticesinde kalça ve diz eklemlerinin üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloxacin sintigrafisinin sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya enfeksiyon ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilen 33 hasta dahil edildi. Hastaların 19 (%58) tanesi bayan 14 (%42) tanesi erkekti ve yaş ortalaması 47 (16-77) idi. Hastaların 21 (%64) tanesinde kalça protezi, 12 (%36) tanesinde diz protezi mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı anamnez bilgileri, laboratuvar bulguları, histopatolojik ve bakteriyolojik inceleme sonuçları kaydedildi ve çalışma grubundaki tüm hastalara kliniğimizde en az 3-5 gün arayla üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisi çekildi. 33 hastaya çekilen üç fazlı kemik sintigrafisi; 15 (%46) hastada enfeksiyon açısından pozitif, 18 (%54) hastada ise enfeksiyon açısından negatif olarak rapor edildi. Yine 33 hastaya çekilen Tc99m ciprofloxacin sintigrafisi; 13 (%38) hastada pozitif, 20 (%62) hastada negatif olarak rapor edildi. Kesin tanı hastalarının 12 (%36)'nde operasyon öncesi aspirasyon mayii'nden ve/veya operasyonda alınan mikrobiyolojik kültür sonuçları ile konulurken 18 (%54) hastada ise en az 6 ay en

fazla 26 ay süre ile (13.3 ± 5.6 ay) yapılan klinik takip bulguları ile kondu.

Ameliyat sonuçları ve klinik takiplerle elde edilen sonuçlar gold standart kabul edildiğinde üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100 iken Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi için % 86.6 ($p < 0.05$); spesifite %77.5'e %82.8 ($p < 0.05$); pozitif prediktif değer %65.2'e %68.4 ($p > 0.05$); negatif prediktif değer %100'e %93.5 ($p > 0.05$); doğruluk %84'e %84 ($p > 0.05$) olarak bulundu.

Sonuç olarak protez enfeksiyonu şüphesi taşıyan tüm olgularda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak üç fazlı kemik sintigrafisi sensitif bir yöntem olup enfeksiyon varlığının ekarte edilmesinde güvenle kullanılabilir. Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinin spesifitesi ise üç fazlı kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunduğu için septik - aseptik gevşeme ayırımı açısından değerlendirilen hastalarda her iki yöntemin birlikte kullanımı uygundur. Ayrıca kolay elde edilebilmesi, uygulanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi için tercih sebebi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nükleer tıp, kemik sintigrafisi, enfeksiyon, diz, kalça.

ABSTRACT

THREE-PHASE BONE SCANNING IN NUCLEAR MEDICINE WITH HIP AND KNEE INFECTION SCİNTİGRAPHY WITH Tc-99m CİPROFLOXACİN COMPARISON AND QUALITY CONTROL RADIOPHARMACEUTICALS

NEDİM BOZKURT

Department of Chemical Engineering
MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN
Co-Advisor: Prof. Dr. Adil ALLAHVERDİYEV

Quality control and testing of radiopharmaceuticals operation of this thesis, and standards in accordance with pharmacopoeial done. Quality control tests are needed before giving the patient as well as the production stage. In this study, the results of three phase bone scintigraphy and Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy were assesed comperatively in the hip and knee joints.

33 patients those were referred to our clinic with the infection pre-dignosis were included to the study. 19 of the patients (% 58) were women and 14 of them (% 42) were men, with an average age of 47 (16-77). 21 of the patients (% 64) had hip prothesis,12 of them (% 36) had knee prothesis.

The detailed anamnesis info, labaratory findings, histopathological and bacteriological results of ali patients, included in the study, were recorded and for ali the patients in the study group and three phase bone scintigraphy and Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy were appliedat least 3-5 days cessation in our clinic.

Three phase bone scintigraphy applied to 33 patients was reported as, 15 of them (% 46) positive and 18 of them (% 54) negative in terins of infection. Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy applied to 33 patients was reported as, on 13 of them (% 38) positive and on 20 of them (% 62) negative.

The definite diagnosis was realized by the aspiration liquid and/or by the microbiological culture results taken during the operation on 12 of the patients (% 36),

while on 18 of them (% 54), it was realized by clinical following findings taken at least 6 at most 26 months cessation (13.3 ± 5.6 months).

When the results of the operations and the results obtained by the clinical followings, accepted as gold standart, the sensitivity for the three phase bone scintigraphy was found to be % 100. it was % 86.6 for the Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy; specificity was % 77.5 to % 82.8 ($p < 0.05$); positive predictive value was % 65.2 to % 68.4 ($p > 0.05$); negative predictive value was % 100 to % 93.5 ($p < 0.05$); accuracy was % 84 to % 84 ($p > 0.05$).

As a result, according to the results we obtained from ali phenomenons carrying prothesis infection doubt, the three phase bone scintigraphy can be used safely on retracting the infection occurance. Since the specificity of Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy is higher when compared to three phase bone scintigraphy, for the patients assesed in terms of septic-aseptic loosening separation, the use of both methods is appropriate. Also, its convenience of having, its ease of application, its low cost can be the choice of preference for Tc-99m ciprofloxacin.

Key words: Nüclear medicine, bone scintigraphy, infection, knee, hip

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Kalça ve diz enfeksiyonlarının üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloxacın sintigrafisinin karşılaştırılmasında radyofarmasötiklerin ve çekimin kalite kontrollerinin iyi yapabilmemiz doğru sonuca varmamızı sağlayacaktır. Aksi halde kötü bir kalite kontrol hatalı bir sonuç demektir. Çalışmaya enfeksiyon ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilen 33 hasta dahil edildi. Hastaların 19 (%58) tanesi bayan 14 (%42) tanesi erkekti ve yaş ortalaması 47 (16-77) idi. Ameliyat sonuçları ve klinik takiplerle elde edilen sonuçlar gold standart kabul edildiğinde üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100 iken Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisi için % 86.6 ($p<0.05$); spesifite %77.5'e %82.8 ($p<0.05$); pozitif prediktif değer %65.2'e %68.4 ($p>0.05$); negatif prediktif değer %100'e %93.5 ($p>0.05$); doğruluk %84'e %84 ($p>0.05$) olarak bulundu.

Sonuç olarak protez enfeksiyonu şüphesi taşıyan tüm olgularda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak üç fazlı kemik sintigrafisi sensitif bir yöntem olup enfeksiyon varlığının ekarte edilmesinde güvenle kullanılabilir. Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisinin spesifitesi ise üç fazlı kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunduğu için septik - aseptik gevşeme ayırımı açısından değerlendirilen hastalarda her iki yöntemin birlikte kullanımı uygundur. Ayrıca kolay elde edilebilmesi, uygulanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisi için tercih sebebi olabilir.

1.2 Tezin Amacı

Kalça ve diz enfeksiyonlarının üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloksacin sintigrafisinin karşılaştırılmasında radyofarmasötiklerin ve çekimin kalite kontrollerinin iyi yapabilmemiz doğru sonuca varmamızı sağlayacaktır. Aksi halde kötü bir kalite kontrol hatalı bir sonuç demektir. Çalışmaya enfeksiyon ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilen 33 hasta dahil edildi. Hastaların 19 (%58) tanesi bayan 14 (%42) tanesi erkekti ve yaş ortalaması 47 (16-77) idi. Ameliyat sonuçları ve klinik takiplerle elde edilen sonuçlar gold standart kabul edildiğinde üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100 iken Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi için % 86.6 ($p<0.05$); spesifite %77.5'e %82.8 ($p<0.05$); pozitif prediktif değer %65.2 'e %68.4 ($p>0.05$); negatif prediktif değer %100'e %93.5 ($p>0.05$); doğruluk %84'e %84 ($p>0.05$) olarak bulundu. Bunların neticesinde amacım kalça ve diz enfeksiyonlu hastalarda üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloksacin sintigrafisini karşılaştırmak ve farmasötik kullanımında kalite kontrollerin nasıl yapılması gerektiğini, en iyi yöntemin hangisi olduğunu bulmaktır.

Sonuç olarak protez enfeksiyonu şüphesi taşıyan tüm olgularda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak üç fazlı kemik sintigrafisi sensitif bir yöntem olup enfeksiyon varlığının ekarte edilmesinde güvenle kullanılabilir. Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinin spesifitesi ise üç fazlı kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunduğu için septik - aseptik gevşeme ayırımı açısından değerlendirilen hastalarda her iki yöntemin birlikte kullanımı uygundur. Ayrıca kolay elde edilebilmesi, uygulanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi için tercih sebebi olabilir.

1.3 Hipotez

Kalça ve diz enfeksiyonlarının üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloksacin sintigrafisinin karşılaştırılmasında radyofarmasötiklerin ve çekimin kalite kontrollerinin iyi yapabilmemiz doğru sonuca varmamızı sağlayacaktır. Aksi halde kötü bir kalite kontrol hatalı bir sonuç demektir. Kalça ve diz enfeksiyonlu hastaları seçip uygun koşullarda çalışmalıyım. Tc 99m-MDP farmasötik en uygun farmasötik olduğu için kullandım. Çalışmaya enfeksiyon ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilen 33 hasta dahil edildi. Hastaların 19 (%58) tanesi bayan 14 (%42) tanesi erkekti ve yaş ortalaması 47 (16-77) idi. Ameliyat sonuçları ve klinik takiplerle elde edilen sonuçlar gold standart kabul

edildiğinde üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100 iken Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisi için % 86.6 ($p<0.05$); spesifite %77.5'e %82.8 ($p<0.05$); pozitif prediktif değer %65.2 'e %68.4 ($p>0.05$); negatif prediktif değer %100'e %93.5 ($PO.05$); doğruluk %84'e %84 ($p>0.05$) olarak bulundu.

Sonuç olarak protez enfeksiyonu şüphesi taşıyan tüm olgularda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak üç fazlı kemik sintigrafisi sensitif bir yöntem olup enfeksiyon varlığının ekarte edilmesinde güvenle kullanılabilir. Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisinin spesifitesi ise üç fazlı kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunduğundan septik - aseptik gevşeme ayırımı açısından değerlendirilen hastalarda her iki yöntemin birlikte kullanımı uygundur. Ayrıca kolay elde edilebilmesi, uygulanım kolaylığı, maliyetinin düşük olması Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisi için tercih sebebi olabilir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Nükleer Tıp

Nükleer Tıp, radyoaktif elementlerle işaretli kimyasal moleküller ve biyolojik materyaller yardımıyla, hastalıklarının tanı ve tedavisi ile uğraşan bir tıp dalıdır. Radyolojik tetkiklerin aksine nükleer tıpta organların yapısından çok işlevi ve çalışma bozuklukları incelenir.

Organizmaya verilen radyonüklidlerin incelenecek organ veya dokudaki dağılımını görüntü şeklinde saptama yöntemine Radyonüklid (Radyoizotop) Görüntüleme (RG) adı verilir. Radyonüklidler vücuda yalnız başına veya incelenecek organa ve lezyona uygun bir farmasötiğe bağlanarak verilebilir. Radyonüklidin organizmadaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik bilgiler, bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanması ile de fizyolojik bilgiler elde edilir. Radyonüklidin organizmadaki dağılımı, radyasyonun parlamalar halinde ışığa çevrildiği (sintilasyon) dedektörlerle saptanır. Bu nedenle yönteme sintigrafi adı verilmektedir. Sintigrafiler incelenecek her organ için farklı bir radyoaktif ilaç verilerek, o ilacın incelenen organda tutulduğu, dağılımı, atılışı gibi özellikleri inceleyen bir tanı yöntemidir.

2.1.1. Nükleer Tıp Tetkikleri

- Endokrin sistem (Tiroid, paratiroid, böbrek üstü bezleri v.b.)
- Kardiyovasküler sistem (Kalp ve damar hastalıkları), dolaşım sistemi
- İskelet sistemi hastalıkları
- Genitoüriner sistem (Böbrekler, transplante böbrek fonksiyonları v.b.)

- Solunum sistemi hastalıkları
- Santral sinir sistemi hastalıkları
- Enfeksiyon odağı ve tümör görüntüleme
- Sindirim sistemi (Özefagus transit zamanı, mide boşalım zamanı, karaciğer, selektif dalak, safra yolları) v.b. birçok tetkikler yapılabilmektedir.

Ayrıca özel radyoaktif ilaçların hedef organda tutulma özelliğinden yararlanarak yüksek doz radyoaktif ilaçlar tedavi amacıyla da kullanılırlar. Birçok hastalıkta hasta için son derece kolay ve rahat tedavi olanağı da sunmaktadır.

Klinik Nükleer Tıp uygulamaları genel olarak üçe ayrılır.

Radyonüklid Tedavi: İyonize radyasyonun sınırlı bir uzaklıktaki doku ve hücreleri ışınlamasına dayanan bu yöntem örneğin, hipertiroidi ve tiroid kanserlerinde, romatoid artritde, diğer yöntemlere yanıt vermeyen lenfoma olgularında, kemik metastazlarında ağrının ortadan kaldırılmasında uygulanmakta ve çok başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Görüntüsüz Tanı Uygulamaları: Vücut içerisindeki belirli bir hedefe yöneltilmiş radyoaktif maddeler kullanarak, bu maddelerin vücut dışından sayılması ile uygulanır. Örneğin, vücuda verilen radyoaktif iyot tiroid bezinde toplanır. Belli süreçlerde tiroid bezi bölgesinden yapılan ölçümlerle bezin, iyot metabolizması hakkında sayısal bilgiler elde etmek mümkündür. Öte yandan vücutta göz ile bulunması çok zor olan birçok dokunun meme kanseri, paratiroid, kolon kanseri gibi ameliyatlar sırasında radyoaktif madde ve bunu ölçebilen cihazlar (Gama prob.) yardımıyla saptanması ve cerraha yol gösterilmesi uygulamaları da son yıllarda oldukça yaygın hale gelmiştir[1].

Görüntülü Tanı Uygulamaları: Vücut içerisindeki belirli bir hedefe yöneltilmiş radyoaktif maddeler kullanarak, bu maddelerin vücut dışından görüntülenmesi işlemidir. Kullanılan radyoaktif madde ve görüntüleme aygıtının özelliklerine göre üçe ayrılmaktadır.

Planar Görüntü: Çok uygulanan tiroid sintigrafisi, böbrek sintigrafisi, bütün vücut kemik sintigrafisi gibi tetkikler bu tür görüntülemeye örnektir. Planar görüntülemeye gama ışını yayan radyoaktif maddelerle gama kamera adı verilen cihazlar kullanılarak

iki boyutlu görüntü alınması sözkonusudur ve rutin çalışmaların çoğunluğu bu niteliktedir.

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) : Vücut içerisindeki radyoaktif madde dağılımının üç boyutlu olarak, bir başka deyişle tomografik olarak görüntülenmesidir. Günümüzde çok sık olarak uygulanan miyokard perfüzyon sintigrafisi, beyin perfüzyon sintigrafisi bu tip çalışmalardır. Planar görüntülemelerde kullanılan gama ışını yayan maddelerin ve tomografik gama kameraların kullanıldığı bu yöntemde istendiği takdirde kemik, böbrek, akciğer sintigrafilerini de tomografik olarak uygulamak mümkündür.

PET (Positron Emission Tomography) : Günümüz teknolojisinde en ileri görüntüleme tekniğidir. Pozitron ışıması yapan radyoaktif moleküller ve özel görüntüleme aygıtları ile yapılan tomografik görüntüleme yöntemine verilen isimdir. Günümüzde radyoaktif şekerin (FDG) vücuda verilmesinden sonra, dağılımının görüntülenmesi en sık yapılan uygulamadır. Kanser dokularının gösterilmesinde, tedaviye cevabın incelenmesinde, tedavi sonrası değerlendirmede nüks ve metastaz ayırımında, kalp ve sinir sistemi hastalıklarının ileri tetkikinde halen mevcut en duyarlı yöntem olduğu bilinmektedir[2].

Nükleer tıpta kullanılan radyoaktif ilaçlar laboratuarda insan vücuduna vermek amacıyla özel olarak üretilmiş, düşük radyasyonlu, kısa ömürlü ve vücutta birikim yapmayan radyoaktif maddelerdir. Nükleer Tıp'ta kullanılan radyoaktif ilaçların yan etkisi ve alerjik etkileri yoktur. Bu maddeler her yaştaki hastada ve çocuklarda, yaşa göre değişen dozlarda güvenle kullanılabilir.

Nükleer Tıp Bölümünde yapılan tetkikler hastaya damar yolu veya ağızdan düşük dozda radyoaktif madde verilerek yapılan tetkiklerdir (Görpe ve Cantez [3]).

2.2 Gama Kameralar

1956'da Hal Anger ilk gama kamerayı icat etmesiyle anger kamera olarak da isimlendirilmektedir.

Gama kamera bileşenleri aşağıda yazılı kısımlardan meydana gelmektedir.

- Kolimatör

- Kristal
- Foton çoğaltıcı tüpler
- Amplifiyer
- Pozisyon belirleyici devreler
- Puls yükseklik analizörü
- Monitör
- Hasta yatağı

Kolimatör: Parallelleştirmek, ayarlamak, hizalamak için gama kameranın en dışında yerleşen değiştirilebilen parçasıdır. Kurşundan imal edilir. Belirli aralıklarla sıralanmış binlerce delik ve septalardan oluşur. Bir kaynaktan her yöne yayılan ışınlar çıkar. Kolimatörler, sadece yüzeylerine dik gelen ışınların geçişine izin vererek, diğer yönlerden gelen ışınları septalarda absorbe ederek, imajdaki tek noktanın kaynaktaki tek noktaya karşılık gelmesini sağlar.

Farklı enerjiler için dizayn edilmiş çeşitleri vardır. Uygun kolimatör seçimiyle imaj büyötmek, küçöltmek, imaj kalitesini ve hızını değıştirmek mümkündür.

Paralel delikli kolimatörler;(düşük enerjili genel amaçlı kolimatör, yüksek rezolösyonlu kolimatör, orta ve yüksek enerjili kolimatör, slant-hol kolimatörlerdir.) Paralel delikli olmayan kolimatörler;(konverjan, diverjan, fan-beam, pin-hol kolimatörlerdir.)

Sensitivite (Duyarlılık): Kameranın nüklidler tarafından üretilen fotonları dedekte edebilme yeteneğidir. Sensitivite arttıkça daha çok sayıda foton dedekte edilebilir. Birimi 1 μCi kaynaktan dakikada elde edilen sayım miktarıdır. (cpm/ μCi)

Rezolösyon (Çözünürlük): Kameranın birbirine yakın iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Rezolösyon arttıkça daha yakın iki nokta ayırt edilebilir. Kolimatör yüzeyine 10 cm uzaklıkta alınan görüntüde ayırt edebildiğı noktaların arasındaki uzaklık birim olarak verilebilir. Sensitivite ve rezolösyon arasında ters orantı vardır. Kolimatörlerin rezolösyonu kaynaktan çıkan fotonları kabul ettiğı açı ile ifade edilebilir. Daha dar ve/veya uzun delikler daha dar kabul açısı ile daha yüksek rezolösyon sağlar. Yüksek rezolösyonlu kolimatörün daha dar ve/veya daha uzun delikleri organların daha küçük

fraksiyonundan foton kabul eder ancak fotonları daha iyi paralelleştirerek rezolüsyonu artırır. Daha yüksek enerjili fotonlar düşük enerjili kolimatördeki ince septalardan penetre olur ve zayıf rezolüsyona neden olur. Daha yüksek enerjili fotonlar için kolimatörün istenmeyen açıdan gelen fotonların penetrasyonunu engelleyecek şekilde daha kalın septası olması gerekir. Kalın septa daha küçük delik anlamına geldiğinden sensitivite bu kolimatörlerde azalır. Orta enerjili kolimatör: Ga-67 (93, 185, 300, 394 keV), In-111 (173, 245 keV). (400 keV'a kadar kullanılabilir) Yüksek enerjili kolimatör: I-131 (364 keV) (Fotopik 364 keV olsa da bozunumu sırasında enerjisi 600 keV'dan fazla olan fotonlar yayar.)

Slant-Hol kolimatör; delikleri kolimatör yüzeyine açıyla yönlendirilmiş paralel delikli kolimatörlerdir. Kolimatör yüzeyi, hasta yüzeyine yakın ve paralel durumdayken oblik görüntü sağlar. Böylece diğer organlarla süperpoze olan organların örtüştüğü organdan ayrılarak görüntülenmesini sağlar.

Konverjan Kolimatörler; delikler koni benzeri şekilde dizilmiştir. Delik aralıkları kolimatörün hastaya bakan yüzünden kristale bakan yüzüne doğru genişler. Olduğundan daha büyük görüntü elde edilir.

Diverjan Kolimatörler; delikler yine koni benzeri şekilde dizilmiştir. Delik aralıkları konverjan kolimatörün tersine kolimatörün hastaya bakan yüzünden kristale bakan yüzüne doğru daralır. Olduğundan daha küçük görüntü elde edilir. Genellikle 2mm.'den 4mm.'ye kadar olan tek delikleri vardır. (Bazı kaynaklarda 4-8mm) İmaj sağ sol ve üst alt olarak ters projekte olur. Elektronik olarak görüntü ekranında düzeltilir. Tiroid bezi ya da eklemler gibi küçük organların büyütülmüş görüntüsünü oluşturur. Kolimatör hastaya yaklaştıkça görüntü büyür uzaklaştıkça küçülür. Her iki durumda da görüntü kalitesi bozulur. İdeali objeye 8-10 cm uzaklıktır.

2.3 Radyofarmasötikler

Radyoaktivitenin bulunuşu az çok tesadüflerle keşfedilmiş iki asıl sebebe dayanmaktadır: W.C. ROENTGEN'in X ışınlarını bulması; H. BECQUEREL'in babasının ve dedesinin çalıştığı fosforesans konusunda 24 Şubat 1896'da uranil sülfat tuzunun güneş ışığında bırakılmasından sonra fotoğraf kâğıdını siyahlaştıracak ışınlar çıkardığını

ispatlamasıdır. Madam CURIE ve G.C. SCHMIDT toryum bileşiklerinin de aynı sonucu verdiğini buldular. CURIE'ler ayrıca uranyumun radyoaktifliğini ispatladılar. Lord E. RUTHERFORD radyoaktiviteyi meydana getiren ışınların enerjisini hesap etti. CURIE'ler bu ışınların kalorifik değerlerini hesap ederken 1 gram uranyumun 100 kalori verdiğini gördüler. Bu sayı küçük bir ağırlığın son derece büyük bir enerjiye sahip olduğunu da göstermektedir. 1908 ve 1915 yılları arasında A. EINSTEIN'ın izafiyet teorisiyle kütle-enerji bağıntısı anlatılmış ve nükleer fizik yeni esaslar üzerine kurulmuş oldu. 1939'a kadar gelişmeler laboratuvar çerçevesinde kaldı denebilir. Nükleer reaksiyonların doğurduğu fisyon olayının bulunuşu ile bu reaksiyon sonunda açığa çıkan nötronlardan yararlanarak sunî radyoaktivite elde etme imkân dâhiline bu devrede gelmiştir. 1942'de ilk reaktör E. FERMI tarafından yapıldı. 1934'ten beri J. CURIE'ce öngörülen sunî radyoizotopların üretimi SODY'nin çalışmaları ile rutinleşti. O tarihlerden beri radyoizotoplardan yararlanma hızla gelişmiş ve yeni bilim dallarının doğuşuna yol açmıştır. Nükleer Tıp bunlardan biridir. Bir radyoizotopun insan üzerinde teşhis ve tedavi amacı ile uygulanmasını sağlayan kimyasal şekillerine radyoaktif ilaç (radyofarmasötik) (radiopharmaceutique, radiopharmaceutical) adı verilmektedir. Radyoizotopların insan üzerinde uygulanması 1940'dan da geriye gitmesine rağmen radyofarmasötik deyimi ancak 1960'lardan sonra kullanılmaya başlanmıştır. Bunun bir nedeni olarak radyoizotopların ancak bu tarihte rutin olarak tıpta uygulanması gösterilebilir [1].

Radyofarmasötik üretiminin üç temel safhası vardır.

- Radyoizotop Üretimi
- Radyofarmasötik Hazırlanması
- Kalite Kontrolü

2.4 Radyoizotop Üretimi

Radyofarmasötiklerin hazırlanması için radyoizotopların üretilmesi gerekir. Zira radyofarmasötiğin aktivitesi önceden hazırlanan bu radyoizotoplardan meydana gelir. Üretilecek radyoizotopların ise radyofarmasötiğin hazırlanmasında kullanılabilecek kimyasal ve fiziksel yapıda elde edilmesi gerekmektedir. Örneğin Tc-99m sülfür

koloidinin hazırlanması için Tc-99m radyoizotopunun sodyum perteknetat ($\text{Tc-99m O}_4\text{Na}$) kimyasal yapısında ve sulu çözeltisi lüzumludur. Yine koloidal Au-198 üretimi için de Au-198 radyoizotopunun Na Au-198 Cl_4 (sodyum klorat) şeklinde ve sulu çözeltisi fiziksel yapısında elde edilmesi lazımdır.

Gerek TcO_4Na gerekse NaAuCl_4 elde edilmesi radyoizotop üretimindeki kolaylıklara bağlıdır.

2.4.1 Seçilen Radyoizotopun Elde Edilme Sorunları

Radyoizotop üretimi için genellikle; Fisyon ürünlerinden Atom çekirdeğinin parçacıklarını hızlandıran “hızlandırıcı” adı alan cihazlardan Fisyon olayı ile meydana gelen, zincirleme reaksiyona sebep olan nötronların kullanıldığı “atom reaktörleri”nde mevcut yavaşlatılmış nötron akılarından faydalanılır. Reaktörlerden ışınlama yolu ile radyoaktif madde elde etmek ve bunlardan radyoizotop üretimi yapmak için bazı temel konulara değinilmesi lüzumludur.

2.4.2 Hedef Seçimi

Reaktörün yavaşlatılmış nötronları ile hedef arasında meydana gelecek nükleer reaksiyonlarla elde edilmesi düşünülen radyoizotopu taşıyan molekülün değişik etkenlerle (su, ısı, miktar) dağılmaması, başka radyoizotop vermemesi, tıpta uygulamanın gerektirdiği saflığını muhafaza etmesi şarttır. Bunlar için ışınlanacak hedefin özel kimyasal yapıda ve saflıkta olması gerekir. Örneğin, Na-24 ile etiketli fizyolojik serum radyofarmasötüğü hazırlanacaksa (% 0,9 NaCl), hedef NaCl değildir. Isıya, bozunmaya, ağırlık kaybına direnci büyük olan Na_2CO_3 hedef olarak alınır. Na_2CO_3 ışınlamadan sonra sentez yolu ile Na-24 Cl haline getirilerek % 0,9'luk steril çözeltisi hazırlanır.

2.4.3 Radyoizotopların Biyokimyası

Radyoizotopların kullanılmasıdaki özellik, genellikle, kullanılan elementin bir doku veya dokuların biyokimyasına girmesidir. Örneğin: Au, S karaciğer; Na, K, Br kan dokusuna ve hücre metabolizmasına; Tc; tiroid ve beyin, Hg; böbrek biyokimyasına girer. Karaciğer taraması yapılmak isteniyorsa Au ve S'nin bağlı olduğu bir radyoizotop

kullanılacağı bellidir. Bu bileşikleri izleyebilmek için radyoizotopların biyokimyalarının bilinmeleri gereklidir.

2.4.4 Radyoizotopun Bağlı Olduğu Bileşiğin Kimyası

Radyoizotopun biyokimyası ve fiziğinin uygulamadaki önemi yanında canlı dokuda geçireceği değişikliklerin önceden bilinmesi ve daima hatırlanması önemlidir. Kimyasal bileşik metabolik değişikliklere uğradığında bölümlerinden birine bağlı olan radyoizotop beklenen yere gitmeyebilir.

2.4.5 Kontrol

Üretimin her türlü kontrolü mutlaka tam ve yeterli olması gerekir. Bunları;

- Aktivite kontrolü
- Spesifik aktivite kontrolü
- Hacimsel kontrol
- Kütle aktivite kontrolü
- Radyokimyasal kontrolü
- Kalite kontrolü
- Radyonüklidik kontrolü
- Biyolojik kontrolü olarak sıralayabiliriz.

2.5 Radyofarmasötiklerin Hazırlanması

Basit bir radyofarmasötüğün hazırlanması dahi oldukça karışık kimyasal işlemleri gerektirmektedir. Bu hazırlama bazen bir sentez yapmak, bazen de bir maddeye (biyolojik veya değil) bir radyoizotopu etiketleme demektir. Kullanılacak her türlü bileşik ve maddenin tıpta uygulanabilir saflıkta, temizlikte olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca işlemlerin hazırlandığı her türlü kabın steril ve apirojen olması şarttır. Radyofarmasötüğün hazırlanmasında kullanılacak radyoizotopun kimyasal değeri (valansı) sentez veya etiketleme kimyasına uygun bulunmalıdır. Örneğin, Cr-51 kırmızı yuvarlara etiketlenebilmesi için valansının mutlaka 6 olması gerekir. Tc-99m için valans

1'dir. Au-198 için valans problemi yoktur. Fe-59 içinse 3 değerlilik aranır. Radyoizotop üretiminde ve radyofarmasötiklerin hazırlanmasında saflık derecesi diğer ilaçlardan çok yüksektir. Buna rağmen bazı safsızlıkları da ihtiva ettiği de muhakkaktır. Analitik metotların gelişmiş bulunmasına rağmen çok az olan safsızlıklardan kesin olarak kurtulması mümkün olmamaktadır. Örneğin Au-198'de % 1 oranında Au-199, Hg-197 de bekletilme ile artan oranlarda Hg-203, I-131'de I-129 ve I-127 bulunması reaktörlerden elde edilen radyoizotoplarda kaçınılmaz.

2.5.1 Radyofarmasötik hazırlanmasına bir örnek

Radyofarmasötikler için Tc-99m sülfür (kükürt) koloidinin elde edilmesin için kullanılacak pH-metre kalibre edilecek ve elektrotu steril olacaktır. Gerekli diğer malzeme, çözeltiler steril olarak hazırlanacak ve üzerlerinde gerekli kontroller yapılmış bulunacaktır. Sodyum perteknetat çözeltisi magnetik karıştırıcılı bir erlene konur, 1 ml/100 mg jelatin ihtiva eden çözelti ilave edilir ve karıştırılır. Aynı çözelti 3 N H₂SO₄ çözeltisiyle asitleştirilir. Başka bir magnetik karıştırıcı ve ısıtıcı olan su banyosuna yukarıda hazırlanan çözelti yerleştirilir. % 0,8'lik tiyosülfat çözeltisi ilave edilir. Birkaç dakika karıştırılır. Hemen soğuk su altında soğutulur. Kolloid, çözeltinin bulanık bir renk alması ile teşekkül eder. Kolloidin pH'ı 5,6 ile 5,8 arasına 1 N NaOH çözeltisi ile getirilir. pH 6'ya varmamalı ve 5,4'ten aşağıya düşmemelidir. Steril şartlarda hazırlanan bu kolloidin aktivitesi ölçülerek uygulamaya hazır hale getirilir.

2.5.2 Kalite Kontrolü

Radyofarmasötiklerin gerektiği gibi hazırlanmasından sonra ortaya çıkan en büyük problem kalitesinin kontrolüdür. Radyoizotopun radyasyonu, kimyasal yapısı, bekleme ve nakil sırasında radyofarmasötiklerin bozulmaması veya stabilitesinin yeterli olması gerekir. Bu nedenle son yıllarda uygulama yerlerinde hazırlama yapılacak tarzda geliştirilmiş "kit"ler radyoizotop piyasasına çıkmıştır. Kalite kontrolü aşağıda gösterilen konuları kapsamaktadır.

- Radyofarmasötiğin uygulamaya kadar geçirdiği zaman içinde yarı ömür faktörünün etkisiyle aktivitesinin yeterli olup olmayacağı,

-Özgöl aktivitenin toksik olan elementlerde yeterli olup olmadığı uygulama yerinde yapılacak deney uygunluğunun laboratuvar hayvanları üzerinde incelenmesi, safsızlık miktarlarının radyokimyasal yollarla araştırılması,

- Radyonüklidik safsızlığın araştırılması,
- Toksisitenin aranması,
- Apirojenliğin kontrolü,
- Steriliteliğin kontrolü,
- Radyoaktiviteye uygun ve çevreye zarar vermeyecek nakil şeklinin kontrolüdür.

Yukarıda sayılan kalite kontrollerinden ve bunların uygun bulunmasından sonra radyofarmasötikler uygulama noktasına gönderilirler. Uygulama noktasında ise aşağıda belirtilen hususlar yeterince bulunmalıdır.

- Radyofarmasötiğin ve ihtiva ettiği radyoizotopun kimyasal ve fiziksel özellikleri iyice bilinmelidir.

-Canlı doku içindeki metabolizma değişiklikleri daima hatırlanmalıdır.

- Biyolojik lokalizasyon daima göz önünde bulundurulmalıdır.

- Hastanın alacağı doz önceden hesap edilmiş olmalıdır.

- Hasta sayısı ile gelen aktivite arasında iyi bir denge sağlanmalıdır.

- Teçhizat ve nükleer elektronik cihazlar yeterli bulunmalıdır.

- Ekonomik sorunlar uygun bir şekilde ele alınmalıdır.

- Deontoloji kesinlik kazanmış olmalıdır.

- Uygulamalar her seviyede yetişmiş elemanlarca ve ahenkli bir iş bölümü ile yapılmalıdır.

- Uygulamayı yapanlar alacakları rutin dozu en az seviyede tutacak sistemle çalışmalıdırlar.

-Nükleer elektronik cihazların yetersizliğini daima kontrol altında tutacak elektronikçiler bulunmalıdır.

Nükleer tıpta uygulanan klasik radyofarmasötiklerin özellikleri, kimyasal yapıları ve uygulamaları aşağıda gösterilmektedir. Bu listedeki radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan Br-32, Cu-64, Au-198, P-32, K-42, Na-24, Tc-99m radyoizotopları ile bunlardan Tc-99m (sodyum perteknetat şeklinde olanı) radyofarmasötikleri ÇNAEM-Radyoizotop üretim Bölümünde rutin olarak üretilmektedir. Nükleer tıpta teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif maddelere RF denir. %95'i teşhis, %5'i tedavi; farmakolojik etkileri yoktur. Eser miktarlarda kullanılırlar ve doz-cevap reaksiyonu oluşturmazlar. İnsanlara uygulanacakları için tüm kalite kontrol uygulamaları RF'ler için de geçerlidir. Radyofarmasötikler element şeklinde(Xe-133, Kr-85) ,iyon şeklinde(I-131, Tc 99 O₄⁻) işaretli bileşikler (radyonüklid + farmasötik)-(Tc 99m +MDP– Tc 99m +MIBI Tc 99m +DTPA) halinde bulunurlar.

İdeal radyofarmasötik temini kolay olmalı, kolay hazırlanabilmeli, ucuz olmalı,her nükleer tıp bölümüne kolay ulaştırılabilmelidir.

İşaretleme yöntemleri aşağıdaki kısımlardan meydana gelmektedir.

- Kimyasal sentez
- Yabancı işaretleme
- İzotop yerdeğiştirme
- Biyosentez

Kimyasal sentez: Bir organik bileşiğin kimyasal biyolojik ve immünolojik özellikleri korunmak istendiğinde içinde bulunan elementlerden birinin yerine o elementin radyoizotopu konmasıdır.

Yabancı işaretleme: Radyonüklid moleküle kimyasal yolla bağlanır. Orijinal molekülde bu radyonüklid'in kararlı izotopu yoktur. Ör: İyod ve Tc 99m ile yapılan işaretlemeyle böyledir.

İzotop yer değiştirme: Halojen içeren bileşiklerde; kararlı izotop radyoaktif olanı ile yer değiştirilerek molekül işaretlenir.

Biyosentez: Bazı doğal maddelerin işaretlenmesi canlı hücre ve enzimlerle gerçekleştirilir. Ör: İşaretli B-12 molekülü (radyoaktif kobalt tuzu, Co-57, Co-58),

mikroorganizma içeren kültür vasatına ilave edilerek mikroorganizma işaretlenebilir. RF'ler insanlara uygulandıkları için ilaçlarda yapılanlara ilaveten radyoaktiviteye bağlı bir dizi testlerin de yapılması gerekir.

- Radyoizotopik saflık
- Kimyasal ve radyokimyasal saflık
- Radyoassay
- Stabilite
- Biyodağılım
- Biyolojik testler

Radyoizotopik saflık: RF'te bulunan radyoizotoptaki radyoaktivitenin total radyoaktiviteye oranı olarak tanımlanabilir. İstenilen radyoizotop dışındaki başka maddeler bağlanarak görüntü kalitesini bozabilir. Tc 99m jeneratöründe, Mo-99m kirliliği gibidir.

Kimyasal ve radyokimyasal saflık: Kimyasal saflık; işaretli bileşiğin başlangıçtaki saflığına bağlı olduğu kadar, işaretleme esnasındaki şartlara (pH, ısı, ışık, oksidan ve redüktan maddeler vs) bağlı ortaya çıkan yeni bir takım yabancı maddelere de bağlıdır.

Radyokimyasal saflık: Radyonüklid'in tamamının istenen bileşiğe bağlanıp bağlanmadığının ifadesidir.

Radyoassay: Doz kalibratörü ile RF'in içerdiği aktivite miktarı hem başlangıçta ve hem de hastaya verilmeden önce ölçülmelidir.

Stabilite: Hazırlanan RF'ler çeşitli nedenlerle (ışık, ısı, pH, radyoliz vs) zamanla saflıklarını yitirebilirler. RF'in stabilitesi çalışma süresince test edilerek stabilitesi korunuyorsa hastaya verilmelidir.

Biyodağılım: RF'in gerçekten hedef organda tutulup tutulmayacağı deney hayvanlarında yapılan dağılım çalışmalarıyla belirlenmelidir.

Biyolojik testler: Hazırlanan RF'lerin steril olması, pirojen ve toksik olmaması gerekir. Hastaya verilmeden önce otoklav veya membran filtrasyonu (ısıyla bozulanlar RF'lerde) ile sterilite sağlanır (Urgancıoğlu vd. [4]).

2.6 Lokalizasyon Mekanizmaları

- Dilüsyon
- Diffüzyon (pasif transport)
- Aktif transport
- Aktif transport ve metabolik yola giriş
- Fagositoz
- Hücre sekestrasyonu
- Kapiller blokaj

2.6.1 Dilüsyon

En basit lokalizasyon mekanizmasıdır. Tek bir sistem içerisinde RF'in dilüe olarak dağılımı esasına dayanır. Ör: Tc 99m Albumin veya Tc- 99m RBC ile yapılan kan havuzu çalışmaları böyledir.

2.6.2 Diffüzyon (Pasif transport)

Ör: Tc-99m O_4^- veya Tc-99m DTPA normalde kan-beyin bariyerini geçememelerine rağmen; enflamasyon veya nekrozda bu bariyer bozulur ve lezyon bölgesinde tutulur.

Benzer şekilde Tc 99m DTPA pasif glomeruler filtrasyonla vücuttan atılır.

2.6.3 Aktif transport

Bir maddenin konsantrasyon gradiyentine karşı enerji harcanarak herhangi bir vücut kompartmanında lokalize olması mekanizmasına denir. Ör: Tl-201'in kas ve miyokard'da selektif olarak tutulması Na-K ATP'az pompası ile mümkündür. Tc 99m DMSA'da böbrek proksimal tubuler hücrelerinde tutulması, Tc-99m O_4^- 'in; tiroid, tükrükbezi ve gastrik mukozada tutulması da aktif transportla olmaktadır.

2.6.4 Aktif transport ve metabolik yola giriş

Bazen aktif transportla tutulan maddeler, daha sonra metabolik yola girerek depolanırlar. Ör: I-131 tiroide tutulduktan sonra hormon sentezine katılır.

2.6.5 Fagositoz

Vücuda giren bir molekül ya da partikülün yakalanarak tahrip edilmesi veya vücuttan uzaklaştırılması, en önemli ve erken savunma mekanizmalarından birisidir. Böyle materyallerin, özel immun sistem hücreleri tarafından yakalanarak yutulmasına fagositoz denir. RES hücrelerinin fagosit etme özelliklerinden yararlanarak işaretli kolloidal partiküller bu sistemin görüntülenmesinde kullanılırlar. Nispeten büyük partiküller KC. ve dalakta, daha küçükleri de kemik iliğinde toplanır.

2.6.6 Hücre sekestrasyonu

Radyoaktif işaretli eritrositler ısıyla denatüre edildikten sonra hastaya İV olarak verilmesini takiben dalakta toplanırlar.

2.6.7 Kapiller blokaj

Kapiller çaptan büyük partiküller İV verildikten sonra ilk rastladıkları kapillerde tutulurlar. Burada kapiller bir süzgeç görevi görür. Tc 99m MAA ile yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi böyledir. Nükleer tıpta rutinde kullanılan RF' lerin çoğu (% 80'i) Tc 99m ile işaretli olanlardır. Değişik organ ve dokuların morfoloji ve fonksiyonlarının görüntülenebilmesi için pek çok RF geliştirilmiştir.

Beyin: Tc 99m HMPAO: Normal kan/ beyin bariyerini geçerek beyin parankiminde tutulabilir. Tc 99m O4, Tc 99m DTPA, Tc 99m Glukoheptonat ise kan/ beyin bariyerinin bozulduğu patolojik durumlarda lezyon bölgesinde tutulum gösterir.

Karaciğer: RES hücrelerinin görüntülenmesinde Tc-99m SC, Parankimal hücrelerin görüntülenmesinde ise Tc-99m IDA deriveleri kullanılır.

Dalak: Dalağın sistemdeki denatüre eritrositleri temizleme özelliğinden yararlanarak selektif dalak sintigrafisi yapılabilir.

Akciğerler: Tc 99m MAA kullanılarak akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılır. Burada kapiller blokaj özelliği ile akciğerler görüntülenir. Normal bir tutulum pulmoner emboli tanısını ekarte ettirir. Vasküler yapılar hakkında bilgi elde edilir. Tc 99m DTPA ile Inhalasyon veya Xe 133 ile ventilasyon çalışmalarında da bronşiyal yapılar hakkında bilgi elde edilir.

Kemik: Tc 99m ile işaretli fosfat ve difosfanatlar kullanılır. En iyi görüntüler Tc 99m MDP ile elde edilir. Tüm kemiklerde tutulmakla birlikte metabolik olarak aktif olan bölgelerde daha yoğun tutulum olur.

KVS: Dolaşım sistemi içinde kalan maddeler kan havuzu çalışmalarında kullanılır. Tc 99m ile işaretli eritrositler en fazla kullanılır. Miyokardiyal iskemi araştırılmasında Tl-201, Tc 99m MIBI, Tc 99m Tetrafosmin kullanılır. Miyokardiyal infarktüs bölgesinde tutulan Tc 99m pirofosfat ve In-111 ile işaretli antimyosin antikoru kullanılır.

Adrenal: I-131 ile işaretli 19 iyodokolesterol veya 6 bet iyodo norkolesterol sürrenal korteksin görüntülenmesinde kullanılır I-131 MIBG ise feokromasitoma, nöroblastoma ve de nöroendokrin tümörlerde kullanılır. Abse: Tc 99m veya In 111 ile işaretli lökositler, Ga-67 vs kullanılır.

2.7 Radyofarmasötiklerde Yapılan Kalite Kontroller

Radyofarmasötikler diğer ilaçlardan farklı olarak eser miktarlarda kullanıldıkları için herhangi bir farmakolojik etkileri yoktur. Ama uygulama sırasında insan sağlığına zarar verilmemesi ve mümkün olan en kaliteli bilginin temin edilmesi gereklidir.

Diğer ilaçlara ek olarak radyoaktiviteye bağlı analizler de gerekir. Kalite kontrol analizleri kullanılan radyoizotopların fiziksel yarı ömürlerine bağlıdır. Bazı radyofarmasötiklerin yarılanma ömrü çok kısa olduğundan insana verilmeden önce, kalite kontrol yapılmasına izin vermemektedir. C 11 – N 13 – O 15 – F 18 gibi

2.7.1 Radyofarmasötikler

Kimyasal şekli ne olursa olsun teşhis ve tedavi amacıyla insanlarda invivo olarak kullanılan ve radyoaktif madde içeren dozaj şeklidir. Çeşitli kalite kontrol testleri, farmakopelere ve standartlara uygun olarak yapılmaktadır. Radyofarmasötikler

insanlara teşhis ve tedavi için uygulanan ilaçlar olduğundan, kalite kontrol testlerine hem üretim aşamasında hem de hastaya tatbikten önce ihtiyaç vardır.

Ana başlıklar olarak ideal radyoizotop:

- Gama (γ) ışını yaymalı
- Kolay elde edilebilir ve fiyatı uygun olmalı
- Teşhiste kullanılan radyoizotop, farmasötiğe kolay, hızlı yüksek oranda bağlanmalı
- Enerjisi 100 – 250 keV arasında olmalı (Tc 99 m, In 111 123 buna uygun enerjili - TL201, Xe 133 düşük enerjili I 131, Ga 67 yüksek enerjilidir.)
- Bütün enjektabl radyofarmasötikler (Steril, apirojen, pH 7,5 civarında, isotonitesi %0,9 NaCl'e eş olmalıdır.)

MO99/Tc99m JENERATÖRÜ

α β		γ	β			
Mo99	0,75 MeV	Tc 99 m	0,14 MeV	Tc 99	0,29 MeV	Ru99
T1/2 67 saat		T712 6 saat		t1/2 2,1. 105		
Yıl						

2.7.2 Bozunma Şeması

Tc99m'i Mo99'dan ayırmada alümina kolon kromatografisini kullanmaktayız. Serum fizyolojikle elüsyona bağlı olarak;Tc99m, Tc99 m sodyum perteknetat halinde kolondan hemen uzaklaşırken Mo99, Mo99 sodyum molibdat halinde kolonda kalır.

2.7.3 Kliniğimizde Şu Sırayla Çalışırız

- Kimyasalların ve radyonüklidlerin ayrılması
- Görünüm kontrolleri
- Radyoaktivite tayini
- PH kontrolleri
- Radyokimyasal saflık kontrolleri

- Inventory kontrol takibi
- Preparat ismi
- Total aktivite
- Son kullanma tarihi
- Lot numarası takibi yapılır.

2.8 Yapılan Kalite Kontrol Testleri

Fizikokimyasal Testler

- Fiziksel özellikler
- Radyonüklidik saflık
- Radyokimyasal saflık
- Kimyasal saflık

Biyolojik Testler

- Sterilite
- Pirojenite
- Toksisite

2.8.1 Biyolojik Testler

2.8.1.1 Sterilite

Standart kültür ortamında teşhis edilebilir hiç bir yaşayan mikroorganizmanın olmamasıdır. Bakteri, maya, mantar gibi. Otoklav sterilizasyonu ısıya dayanıklı çözeltiler için uygundur. Jeneratör gibi. In111 DTPA, Ga 67 galyum sitrat, In111 indium klorür gibi. Kuru hava sterilizasyonu veya γ radyasyonu ile sterile uygundur. Tc99 m işaretli preparatlar, iyotlu proteinler, In113 (kısa ömürlü), F18 (kısa ömürlü) çözeltilerde, membran filtrasyonu kullanılır. Kullanımı en yaygın yöntemdir. Isıya hassas ve kısa ömürlü radyofarmasötiklere uygulanır. 0.45-0.22mic.mmlipore filtreler kullanılır.

Sterilite kontrolü: Radyofarmasötik örneği sıvı tiyoglikat ortamında 30-35 derece de 7-14 gün inkübe edilir. Üreme gözlenir. Aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar için kullanılır. Radyofarmasötik örneği soya kazein digest ortamında 20-25 derecede 7-14 gün inkübe edilir. Aerobik bakteri, mantarlar için kullanılır. Üreme olup olmadığı kontrol edilir. Üreme olmaması gerekir. Sterilitenin devamı için, uzun yarı ömürlü radyofarmasötiklere koruyucu eklenmelidir.

2.8.1.2 Pirojenite

Pirojen, ölü bakteriler, mayalar, mantarların metabolizma ürünleridir. İV olarak verildiğinde, ateşe sebep olurlar.

Tavşan Testi: Tavşanlara radyofarmasötüğün İV. uygulamasından sonra, rektal sıcaklıklarının artması kontrol edilerek not alınır. Enfeksiyon sonrasında 1.2.3. saatlerde rektal sıcaklıklarda 0,6 dereceden fazla artış göstermiyorsa veya bu üç sıcaklığın artışının toplamı 1,4 dereceyi geçmiyorsa ürün apirojendir denir.

Lal Testi (limulus amebozit lizat):

- Alkolik çözeltiler, lizatı çöktürür
- Yüksek konsantrasyondaki proteinler jel oluşturur.
- Tc99m ve In111'in pirojen testinde ortamdaki kalsiyum iyonları serbest şelat yapıcı ajanlarla kompleks yaparak uzaklaşırlar. Jel oluşturacak kalsiyum iyonu kalmaz. O yüzden test öncesi örneğe kalsiyum iyonları eklenir.

2.8.1.3 Toksisite

Fare, tavşan, at, köpeklere uygulanır. 2-6 hafta boyunca belli dozlar verilir. Belli zaman aralıklarında hayvanlar öldürülür ve histopatolojik değişiklikler çeşitli organ ve dokularda incelenir. Arsenik, kurşun, telenyum gibi.

2.8.2 Fizikokimyasal Testler

2.8.2.1 Fiziksel özellikler

Berraklık, renk, ürünün durumu gözlenir. Süspansiyonun yapısı, partikül büyüklüğü analizi ile kontrol edilir. Teknesyum makroagregat albumin gibi preparatlar 10-90 µm, Teknesyum sülfür kolloidi 50-80 µm, insan serum albümini 20-80 µm olmalıdır. Bunları ölçmede elektron mikroskobu kullanılır. PH uygun PH 7,4'dür (4-8,5) İso-tonisite gereklidir. Işık ve sıcaklıktan korunmalıdır.

2.8.2.2 Radyonüklidik saflık

Radyofarmasötikte bulunan total radyoaktivitenin istenilen radyonüklide ait olan miktarını gösterir. Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin radyonüklid saflığı üretici firmalar tarafından yapılır. Mo99/Tc99m jeneratöründen elde edilen sağıın ürününde bir miktar Mo99 bulunabilir. Buna Mo safsızlığı denir. Herhangi bir nedenle de jeneratörden Mo kaçığı olabilir. Bu safsızlıklar, hastanın alacağı dozu arttırır ve sintigrafik görüntüyü de biyodağılım farklılığı ile bozar. İki radyonüklidin enerji pikleri farklı olduğundan, miktarları tayin edilebilir. Amerikan farmakopisine göre hastaya verilen radyofarmasötiklerde 1 mCi başına 0,15 µCi'den fazla Mo99 bulunmamalıdır.

Gerekli araçlar: Doz kalibratörü , Mo kurşunu

Yöntem:

- Doz kalibratörü Mo99'a ayarlanır.
- Boş Mo kurşunu ile zemin aktivite ölçümü yapıp kaydedilir veya sıfırlanır.
- Sağımı yapılmış Tc99m, Mo kurşunu içine konur ve doz kalibratöründe aktivitesi ölçülür, kaydedilir. Önceden not edilen zemin aktivite çıkarılarak net Mo99 µCi aktivitesi belirlenir.
- Bulunan net Mo99 aktivitesi Mo kurşunu atenüasyon faktörüyle çarpılarak toplam Mo99 aktivitesi bulunur.
- Bu değeri ve ölçme zamanı kaydedilir.
- Sağım ürünün raf ömrü de şu formülle hesaplanır.

$$t = [(\ln Mo \times 0,1052)] - 18,03 Tc \quad (2.1)$$

Son kullanılan zaman sağımdan itibaren 12 saati geçmemelidir.

2.8.2.3 Kimyasal Saflık Radyofarmasötiklerde istenmeyen kimyasal maddelerin varlığının tayinidir. Nükleer farmaside görülen kimyasal safsızlıklar şunlardır.

- Mo 99 / Tc 99 m jeneratör sağımında Al iyonu
- Radyoiyot çözeltisinde, taşıyıcı iyot

-İndiyum klorür çözeltisinde demirin bulunması.

Mo 99 / Tc 99 m jeneratörü sağıldığında Tc 99 m ile birlikte alüminyum iyonuda bulunabilir. Belirlenen standartlara göre her 1 mlt Tc 99 m başına 10 mgr dan fazla alüminyum bulunmamalıdır. Daha fazla alüminyum varlığı jeneratördeki kolon yapısının kararlılığını kaybettiğini gösterir. Burada en uygun yöntem kolorimetrik testtir. Hazır kit kullanınız.

- Al iyonu varlığını kliniğimizde kontrol etmekteyiz.

Kitle beraber verilen indikatör kağıt şerit üzerine standart solüsyondan bir damla damlatılır. Tc 99 m solüsyonundan da aynı şerit üzerine standart damlalarının yakınına damlatılır. Bu iki damlanın renkleri karşılaştırılır Tc solüsyonuna ait damlanın rengi standart damlanın renginden daha koyu ise Al miktarı fazladır ve bu sağım ürünü kullanılmamalıdır.

2.8.2.4 Radyokimyasal saflık

Radyofarmasötik içinde yer alan radyonüklidin belirtilen kimyasal yapıdaki miktarını gösterir; yani bağlanma miktarıdır. Radyofarmasötik kitlerin çoğu Tc 99 m kullanılarak hazırlanır. Tc-99 m. Kitleri ligand adı verilen ve özgül bir organ sisteminde lokalize olmak üzerine geliştirilmiş substrat molekülüne tutunur. Radyofarmasötiğin etkili olabilmesi için Tc99 m 'in çoğunluğunun liganda bağlanması ve ürün içinde serbest halde Tc 99 'in çok düşük miktarda kalmış olması gerekmektedir. İşaretleme işleminin diğer bir yan ürünü olan indirgenmiş Tc 99 m da çok düşük düzeyde olması gerekir. Bizim yaptığımız kalite kontroller, radyokimyasal saflıkla ilgilidir. Kullanacağımız maddelerin berraklığı rengi üretim standartlarına uygun olmalıdır.

2.8.3 Radyokimyasal Saflık Kontrol Yöntemleri

- Çöktürme
- Kağıt ve ince kağıt kromatografisi
- Jel kromatografisi
- Kağıt ve jel elektroforozu

- İyon değiştirme yöntemi
- Solvan elektrasyon
- Distilasyon

Çabuk ve kolay temin edilebilmesinden, çalışma pratikliğinden dolayı kağıt ve ince kağıt kromatografisi en sık kullanılandır.

2.8.4 Radyokimyasal Kalite Kontrolü

İşaretli bileşimler için geçerlidir. Sodyum perteknetat (Tc o4) (+7) teknesyumun stabil şekliyse de, bu haliyle şelasyon yapan ajanlara bağlanamaz o yüzden çeşitli redüktan ajanlarla muamele edilerek indirgenir. Bu işlemdede kalay iyonu, demir klorür, askorbik asit, sodyum tiosülfatın asitik çözeltisi vb. kullanılır. Böylece Tc 99 m şelata bağlanır ve bağlantı sonrası işaretli bileşikte teknesyumun üç formu bulunur.

1.Tc 99 m şelatı:(+4) Tc 99 m şelata bağlı halde.

2.Tc 99 m hidrolize ve redükte halde (bağlanmamış Tc 99 m)

3. Redüksiyon öncesi havayla re-oksidasyon sonrası serbest perteknetat oluşabilir.

Kromatografik kalite kontrolde kullanılan materyaller

- Makas
- Pense, Kurşun kalem
- Sayım tüpleri
- Küçük şişşeler
- Doz kalibratörü
- Çözücüler

ITLC Silika jel - whatman kağıdı taşıyıcıdır. şeritlerin 1 cm'e 8 cm olarak hazırlanması yıpratılmadan kuru bir ortamda saklanması gerekir. Kullanılacak çözücülerin istenilen saflıkta olmasına dikkat edilmelidir.

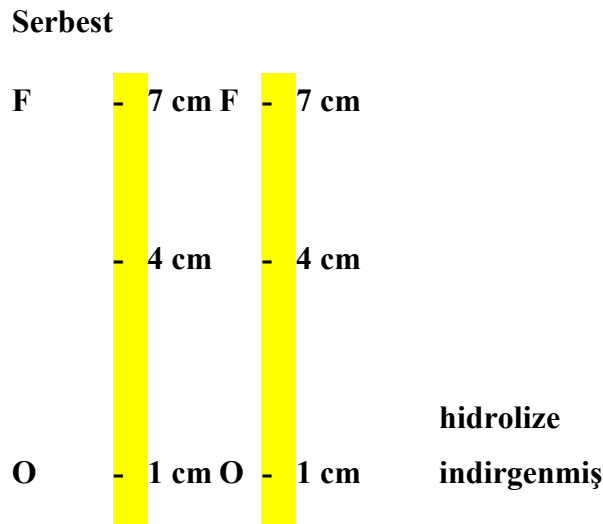
2.9 Tc 99 m Fosfat ve Fosfanatlı Radyofarmasötikler

2.9.1 Fosfanatlar

Kemik imajlanmasında, pirofosfat: kan havuzu, gis kanama odağı, miyokard imajlanmasında kullanılır. En sık kullanılan difosfanatlar Tc 99m MDP (metilen difosfanat) ve Tc 99 m HDP (1-hidroksi etilen di fosfanat) tır. Bütün Tc 99 m difosfanat bileşiklerinde oksijen mevcudiyetinde ürünlerde perteknetat kirliliği olur. Bu kitlerde Sn iyonları indirgeme için kullanılır. İşaretleme işlemi perteknetatın vial içine konması ile yapılır. Tc 99m fosfanatlar 6-8 saat stabildir. İşaretleme kitte Tc + 3 değerlidir.

MDP Tc 99 m kalite kontrolünde serbest teknesyum tayini için kağıt kromatoğrafi, aseton solvent kullanılmıştır. Serbest teknesyum stripin tepesine göçer. MDP kalite kontrolünde hidrolize teknesyum için silika jel ince tabaka kromatografisi (ITLC-SG)ve serum fizyolojik solvent kullanılır.Hidrolize teknesyum stripin tabanında kalır.

Genel olarak bu kalite kontrol yöntemi PYP – HDP-MDP-DTPA için kullanılır.



Şekil 2.1 Aseton whatman kağıdı

Aseton whatman %0,9 Na Cl – ITLC SG

-1 cm x 8 cm 'lik şeritlerhazırlanır. Uçtan 1 cm içeriye örnekten bir damla damlatılır.

-Bekletilmeden, damlatılan nokta sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde ilgili çözeltilerine dik olarak yerleştirilir.

-Çözücülerin şeritlerin F noktasına ilerlemesi beklenir.

-Şeritler çözücülerden çıkarılır makasla herbiri ortasından kesilir.

-Herbirinin iki parçası ayrı ayrı sayılır. Tüm sayımlar not edilir

Aseton içinde :

Ön uçta (F) serbest Tc 99 m

Orijinde (O) bağlı radyofarmasotik ve hidrolize indirgenmiş Tc 99m

$$\% \text{ serbest Tc 99 m} = (F / F+O) \times 100 \quad (2.2)$$

Serum fizyolojik içinde :

Ön uçta (F) serbest Tc99 m ve bağlı farmasötik

orjinde (o) Hidrolize indirgenmiş Tc 99 m

$$\% \text{hidrolize indirgenmiş Tc 99m} = (O/O+F) \times 100 \quad (2.3)$$

$$\% \text{ Bağlı Farmasötik} = 100 - (\% \text{ serbest Tc 99m} + \% \text{hidrolize indirgenmiş Tc 99 m}) \quad (2.4)$$

USP Minimum kabul edilebilir saflık oranları

DTPA - % 90

HDP - % 90

MDP - % 90

PYP - % 90

DTPA da işaretleme sonrası Tc değeri +4 dür. En önemli kirliliği hidrolize indirgenmiş teknesyum ve perteknetat kirliliğidir (Şekil 2.1).

DMSA renal kortikal imajında +3 değerli Tc'a sahiptir. Asidik olarak hazırlanır, alkalen PH da hazırlanırsa Tc +5 değerlikli olur ve tiroid kanseri imajlanmasında kullanılır. Kalite kontrolünde serbest teknesyum için, sialik asit ince tabakada kromatografisi (ITLC-

SA),%20 aseton solvent kullanılır. Serbest teknesyum stripin tepesine göçer. USP minimum kabul edilebilir saflık oranı %90 dır.

2.10 MAA (Makroagregate albümin) Kalite Kontrolu

Partiküllü Tc 99 m radyofarmasötiklerinin hazır kitleri, partikül boyutları ve agregasyon açısından kontrol edilmelidir. Uygun partikül boyutlarının seçimi hastada istenen biyodağılımı sağlarken tetkik sırasında hata riskini de en aza indirir. Akciğerlerde daha küçük parçacıklara ayrılarak tekrar dolaşıma verilir. Bu küçük parçacıklar retiküloendotelyal sistemde tutulurlar. Partikül boyutlarının ölçülmesi için gerekli araçlar.

-Mikroskop

-Hemositometre ; her birim alanı 50 mikrometre olan

- Lamel

-Kit şişesi çalkalanır ve enjektöre biraz çekilir.

-Bu örnekten hemositometre üzerine damlatılır ve lamel yerleştirilir.

-Uygun ayarlama yapılarak mikroskopta partiküller izlenir.

-Partiküllerin %90`ın 10-90 µm çapta olması ve hiç birinin 150µm `i geçmemesi gerekir. (Aynı işlem sülfür kolloid kitine de uygulanır.)

-MAA kitinden bağlı aktivite kullanılmadan önce, vial karıştırılmalıdır ve İV. uygulama öncesi de şırınga karıştırılmalıdır. Serbest teknesyum kalite kontrolünde kağıt kromatografisi, aseton veya etanol solvent kullanılır.Serbest teknesyum stripin tepesine göçer.

2.11 SestaMIBI Kalite Kontrolu

Miyokard perfüzyon specti, tümör taraması ve hiper paratiroidi etiyoloji araştırılmasında kullanılır. Alüminyum oksid emdirilmiş ITLC levha şeritleri kullanılır. Etanol solvent içinde çözücünün uç noktaya ilerlemesi sağlanır. Ortasından kesilip sayılır. Ön uçta (F) bağlı radyofarmasötik orijinde (O) (serbest Tc 99 m ve hidrolize indirgenmiş Tc 99 m toplanır.) Tüm ticari kitlerde üretici firmanın prosedürüne

koydukları kalite kontrol şekillerini, kendi klinik imkanlarımızla birlikte değerlendirerek bu çalışmaları yapmaktayız. Ağırlıklı olarak MDP, DTPA, DMSA kitlerinde serbest teknesyum tayinlerinde başarılı olmaktayız.

2.12 MIBI Kalite Kontrolu

Kullanılan Malzemeler.

- Absolute Etenol
- Alüminyum Oksit İnce Plakası
- Tank (cam, beher) kromatograf tanklar
- Steril Eldiven (muayene eldiveni)
- Cetvel
- Makas
- Strec Film

MIBI hazırlandıktan ve dinlendirildikten sonra; Alüminyum plak üzerine çok küçük bir damla etenol damlatılır hemen üzerine aynı damla miktarında MIBI damlatılarak kurumaya beklenir. İz kayboluncaya kadar kurur. Beher camın içine etenol çok az miktarda konulur (beherin tabanı görünmeyecek şekilde konulabilir).Kurumuş olan Alüminyum plak, etenol olan beherin içine damlatılan yüzü önde olacak dikkatlice bırakılır. Etenol hızla Alüminyum plak üzerinde ilerlemeye başlar. Bu işlem toplam 10-15 dk sürer. Yürütülmesini istediğimiz çizgiye kadar geldiğinde alüminyum plak alınıp steril bir şekilde streç filme sarılır. Streç filme sarılan alüminyum plak tam ortadan ikiye bölünür. MIBI damlatılan alan ALT değer, yürütülen alan ÜST değer olarak hesaplanması için alüminyum plağı ortadan ikiye bölünce kalemle yazmamız gerekir. Hesaplama için becgraund ölçümü alabilen doz kalibratörü kullanmak gerekir. Doz kalibratöründe ilk becgraund değeri alınır ardından Alt değer ölçülür. Tekrar becgraund değeri alınır sonra Üst değer ölçümü yapılır.

Örnek Hesaplama:

Veriler:

1. Becgraund: -0.16

Alt Değer : 2.61

2. Becgraund : -0.52

Üst Değer : 161.2

Hesaplama:

1. Becgraund - Alt Değer = -2,77

2. Becgraund – Üst Değer = -161,72

$-2,77 + -161,72 = -164,49$

$-161,72 / -164,49 = 0,98 \times 100 = \%98$

Formül :

1. Becgraund - Alt Değer =

2. Becgraund – Üst Değer =

$\text{Alt Değer} + \text{Üst Değer} = \text{Toplam Değer}$ $\frac{\text{Üst Değer}}{\text{Toplam Değer}} \times 100 = \% \quad (2.5)$

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Enfeksiyon

komplikasyonlar; damar-sinir yaralanmaları, hemoraji-hematom, dislokasyon subluksasyon, heterotopik ossifikasyon, tromboemboli, fraktür, enfeksiyon, trokanterik nonunion ve migrasyon, osteolizis ve gevşemedir (Harkess [5]). Kemik sintigrafisi-işaretli lökosit -kemik iliği sintigrafisi kombinasyonu çalışması ile protez enfeksiyonlarında %90'dan fazla doğruluk oranları bildirilmiştir (Elgazzar [6]). Revizyon(düzeltilme) cerrahisine giden hastalarda ise enfeksiyon oranı daha yüksek olarak izlenmektedir (Love vd. [7]). İkinci olarak ise normal kemik iliği aktivitesi enfeksiyon yorumlanmasında yanlışlığa sebep olabilir (Palestro [8]).

Enfeksiyon açısından risk faktörleri hastaya bağlı, ameliyathaneye bağlı, cerrahiye bağlı faktörler olarak sınıflandırılabilir. Hastanın romatizma ve şeker hastası olması, böbrek veya karaciğer transplantasyonu geçirmiş olması, dialize girmesi enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Enfeksiyon en sık neden olan mikroorganizmalar Stafilokokkus aureus ve staf.epidermidis'tir. Geniş kapsamlı gram pozitif ve negatif organizmaların yanında, anaerobik organizmalar da tespit edilmiştir. Enfeksiyonun zamanlaması türlere göre değişmektedir. Stafilokokkus aureus erken enfeksiyonlarda öne çıkarken, stafilokokkus epidermidis, Propionobakterium acnes ve peptostreptokok gibi normal deri florasındaki bakteriler gecikmiş enfeksiyonlarda rol oynar (Kamme ve Lindberg [9]).

3.1.1 Enfeksiyon Tanısı

Enfeksiyonun erken teşhisi başarı şansını arttırmak için gereklidir. Tanı detaylı klinik bulguların doğru değerlendirilmesi ile başlar. Enfeksiyon için geç yara iyileşmesi gibi ek problemler olup olmadığına bakılır. Devam eden ağrı enfeksiyonda görülen özelliklerden birisidir ve dikkate alınması gerekir. Fiziki muayenede bölgede herhangi bir inflamasyon işareti, şişlik, ısı artışı, eritem, lokal gerginlik olup olmadığına bakılır. Diğer incelemeler ise laboratuvar araştırmaları, radyografik incelemeler, radyonüklid görüntülemeler, aspirasyon ve artrografidir.

3.1.2 Laboratuvar Testleri

Enfeksiyon tanısı için yapılabilecek laboratuvar testleri; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif protein (CRP) ve lökosit sayımıdır. Bu tetkikler özgül olmayan enflamasyon göstergeleridir ve hem enfeksiyonda hem de gevşemede yükselmektedir.

Spanghehl çalışmasında normal CRP ve ESH değerleri birlikteliğinin enfeksiyonu güvenilir olarak dışladığını; iki testin birden pozitif olmasının ise %83 oranında enfeksiyon göstergesi olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada artmış lökosit sayısının enfeksiyon tanısında %20 hassasiyeti olduğunu göstermiştir (Spanghehl [10]).

3.1.3 Radyolojik Tetkikler

Enfeksiyona yanıt olarak gelişen yapısal değişiklikler radyolojik metodlarla görüntülenebilmektedir. Ancak yapısal değişikliklerin oluşmadığı enfeksiyonun erken döneminde ve travma, cerrahi, geçirilmiş hastalıklara bağlı olarak anatomik yapının bozulmuş olduğu durumlarda etkinlikleri azalır.

3.1.4 Düz Radyografiler

Protez komplikasyonlarının çoğu radyografi olarak gösterilebilir. Güncel radyografik çalışmanın özellikle bazline (referans) cerrahi sonrası radyolojik çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Radyografik olarak gevşeme bulguları enfeksiyon ile de ilişkili olabilir. Enfeksiyonun diğer radyolojik bulguları spesifik değildir. Ancak bazline radyografilerle karşılaştırıldığında anlamlı olabilir. Enfeksiyon veya gevşemeden

şüphelenildiğinde artrografi yapılabilir. Pozitif kültür sonuçları enfeksiyon varlığını gösterir. Ancak %33 oranında fals(-) kültür sonuçları bildirilmiştir (Elgazzar [11]).

3.1.5 Manyetik Rezzonans Görüntüleme(MRG)

MRG genellikle ameliyat öncesi planlamada yardımcıdır. Hata yoğunluğu; ferromanyetizm, manyetik alana göre protezin şekli ve yönü gibi çeşitli nedene bağlıdır. Titanyum, kobalt-kroma göre daha az ferromanyetiktir ve daha az artefakta neden olur. Protezin uzun aksı manyetik frekans aksına göre ayarlandığında sinyal yükü azaltılmış olur. Boyutu ve lokalizasyonunu, kemik kaybını daha az tahmin edebilen konvansiyonel iki boyutlu radyografilerden daha iyi gösterir. (White [12]).

3.1.6 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Protez takıldıktan sonra metal artefaktları nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Ameliyat öncesi eklemdaki patolojiyi göstermesi açısından faydalıdır. Ayrıca asetabulum ve femurun kemik yapısı hakkında da bilgi vermektedir.

3.1.7 Ultrasonografi (USG)

USG abseleri tespit edebilir. Eğer enfeksiyondan şüpheleniliyor, fakat rutin aspirasyon negatif sonuç veriyorsa iğne USG sayesinde uygun sıvıyı almak için abseye doğru yönlendirilebilir. Kalınlaşmış kapsül gösterilmesi de enfeksiyon göstergesi olarak belirtilmektedir.

3.1.8 Aspirasyon ve Artrografi (Sıvı Alınması ve Eklem Radyografisi)

Klinik, radyolojik ve anormal laboratuvar bulguları sonucunda enfeksiyon şüphesi varsa bir sonraki aşamada yapılacak tetkik kalçadan sıvı alınmasıdır. Sıvı alınması enfeksiyon varlığını onaylar, organizmayı açığa çıkarır, antibiyotik duyarlılık profilini verir, çimentoya eklenecek antibiyotik seçimini belirler. Kalça sıvı alımı yapılmadan önce hastanın antibiyotik kullanım öyküsü sorgulanmalıdır ve en az iki hafta öncesinden antibiyotik kullanmadığından emin olunmalıdır. Kalça sıvı alınımının değeri sadece gram boyama ve kültürün bakteri üremesini göstermesi ile sınırlı değildir, aynı zamanda ek laboratuvar testleride yapılabilir. Sıvı alınımının hızla oksijenli ve oksijensiz ortamlara ekimi, zayıf

bakterilerin kültürde üretilmeleri için tavsiye edilmektedir. Yüksek protein ve düşük glukoz seviyeleri enfeksiyon göstergesidir (Mulcahy [13]).

3.1.9 İntraoperatif Testler

Ameliyat öncesi araştırmalarda enfeksiyon tanısı konulamamış hastalarda cerrah ameliyat sırasında enfeksiyon göstergesi olabilecek makroskopik bulgularla karşılaşabilir. Fakat dokuların makroskopik görünümü her zaman için tanı koydurucu değildir. Makroskopik değerlendirmenin zayıf duyarlık ve özgünlüğü nedeniyle ameliyat sırasında ek incelemeler yapılabilir. Bunlar; eklem içi sıvının gram boyama ve kültürü ile inflamasyonlu dokuların kesit incelemesi olabilir. Ayrıca eklem mayiinde hücre sayımı, glukoz ve protein tayini de yardımcı olacaktır. Enfekte kalça protezinde intraoperatif kültür alınması ise en çok enflamasyon olan bölgeden en az üç örnek alınmalıdır. Bütün örnekler en az beş gün bekletilmelidir. Ancak kültür incelemesinde bazı yanlış sonuçlar da alınabilir. Örneğin cerrahın haberi olmadan hastaya ameliyat öncesi antibiotik verilebilir; örnek alınmadan yapılan yıkamanın sıvısına antibiotik eklenebilir; örnek kontamine olabilir. Böylece yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar çıkabilir. Spangehl ve arkadaşlarının 202 total kalça protezi revizyonundaki prospektif çalışmasında vakalardan en az üç örnek alınmış, 2 kültürde üreme olması gerçek pozitif enfeksiyon olarak kabul edilmiş sonuçta %94 hassaslık, %97 özgünlük sağlanmıştır. Pozitif tahmin değeri %77, negatif tahmin değeri %99 olarak elde edilmiştir.

3.2 Radyonüklid Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme yöntemleri enfeksiyonun meydana getirdiği anatomik değişiklikleri gösterir. Enfeksiyonun erken döneminde ve tedavi edilmiş lezyonlar ile ameliyat sonrası değişikliklerin enfeksiyondan ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca sadece belirli bir vücut bölgesini görüntülemesi tek çekimle tüm vücut görüntüsüne ulaşamamak pratik olmamaktadır. Nükleer tıp yöntemleri ise fizyopatolojik değişiklikleri görüntüleme özelliğine sahiptir. Tedaviden veya cerrahiden etkilenmeksizin erken dönemde enfeksiyonu belirleyebilmekte ve tüm vücut görüntüleri kısa zamanda kolayca alınabilmektedir. Enfeksiyon görüntüleme kullanılan radyonüklidler spesifik ve nonspesifik olmak üzere iki gruba ayrılır (Rennen [14])

Çizelge 3.1. Enfeksiyon görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin başlıca uptake (artış) mekanizmaları

RADYOFARMOSÖTİK	UPTAKE MEKANİZMASI
NON SPESİFİK RADYOFARMASÖTİKLER	
TC-99M MDP	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE VE ARTMIŞ KEMİK METABOLİZMASI
GA-67 SİTRAT	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE, TRANSFERİN VE LAKTOFERRİN RESEPTÖRLERİNE BAĞLANMA
TC-99M NANOKOLLOİD	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE, AKTİVE ENDOTELYAL HÜCRELERDE TUTULUM
IN-111 LABELED HUMAN IGG(HIG) VE TC-99M-HIG	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE VE ANTİJENE BAĞLANMA
LİPOZOM	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTEYE BAĞLI EKSTRAVAZASYON
AVİDİN-BİOTİN	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE VE ANTİJENE BAĞLANMA
F-18 FLUORODEOXYGLUCOSE (F18-FDG)	AKTİVE LÖKOSİTLERDE ARTMIŞ GLUKOZ
SPESİFİK RADYOFARMASÖTİKLER	
TC-99M VEYA IN-111 İŞARETLİ LÖKOSİT	AKTİVE LÖKOSİTLERİN MİGRASYONU
TC-99M CİPROFLOXACİN	CANLI BAKTERİLERDE DNA GYRASE ENZİMİNE BAĞLANMA
ANTİMİKROBİYAL VE KEMOTAKTİK PEPTİTLER	HEDEF RESEPTÖRLERE BAĞLANMA
TC-99M İŞARETLİ GRANÜLOSİT	ARTMIŞ VASKÜLER PERMEABİLİTE, İŞARETLİ GRANÜLOSİTLERE SPESİFİK BAĞLANMA VE ARTMIŞ TUTULUM

3.3 Kemik Sintigrafisi

Üç fazlı kemik sintigrafisi kanlanma, kan havuzu ve metabolik fazları içeren bir görüntüleme çalışması olup kalça ve diz protezlerinde yaygın olarak kullanılmakta ve literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. 1979 yılında araştırmacılar kalça protezlerinde kemik sintigrafisi ile protezin femoral komponentinin uç kısmında veya

kalçadaki çukurluk Tc-99mMDP uptake'inin artmış olarak görülmesi durumunun enfeksiyon veya gevşeme için %100 sensitive ve %72 spesifite ile güçlü bir gösterge olduğunu bulmuşlardır. Kemik sintigrafisi protez enfeksiyon araştırmasında başlangıç çalışması olarak önerilebilir. Çünkü negatif sonuçlar enfeksiyon olmadığı yönünde güçlü bir gösterge olup, hastaların konservatif olarak takibinin yapılabileceğini gösterir. Kemik sintigrafisinin enfeksiyon yönünden pozitif olması durumunda ise aspirasyon kültürü veya diğer radyonüklid görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi tanı için önerilebilir (Weiss [15]). Kemik sintigrafisinin kalça protezlerindeki doğruluğunu arttırmak için araştırmacılar cerrahiden 9-12 ay sonra referans sintigrafi çekilmesini önermişlerdir. (Asemptomatik hastada) Çünkü bu dönemde çekilen sintigrafideki bulgular hastanın semptomatik (bulgulu) olduğu dönemde çekilen sintigrafide de görülebilir (Oswald ve Utz [16]). Duyarlılığı yüksek bir yöntem olmasına rağmen aynı derecede özgül değildir. Özellikle operasyondan sonraki ilk bir yıl içinde protezleri değerlendirmek oldukça zordur. Çünkü trokanter minör ve distal femoral uçta ve shaftta belirgin fokal uptake varlığı ve semendi protezlerde metabolik fazdaki aktivite tutulumu operasyondan sonra ancak bir yıl içinde normale dönerken sementsiz protezlerde aktivite tutulumu 2-3 yıl boyunca devam edebilir (Rubello ve Lieberman [17]).

Ağrılı sementsiz(çimentosuz) kalça protezi olan 97 hastalık çalışmada (3 veya daha uzun süreli protezi olan hastalarda) hastaların tamamında enfeksiyon veya gevşemeye bağlı en az bir bölgede artmış tutulum tespit edilmişken kontrol grubunda ise %66 hastada bu bulgu saptanmıştır. Sonuçta 1 yıl süreli incelemede kemik distal ucunda fokal aktivite(Gövdeden uzak tek odaklı uçta artış) olması gevşemeden ziyade normal oluşum göstergesidir. Femoral komponentin etrafında artmış uptake olması durumunda ise gevşeme bulunma olasılığı yüksektir (Utz [18]).

Kemik sintigrafisi operasyonun kendisi artmış kemik metabolizmasına sebep olduğundan ve uptake'in gerilemesi protezin tipi ve yerinden bağımsız olarak uzun zaman aldığından enfeksiyon tanısında kemik sintigrafisi ile kantitatif değerlendirme yapılmasının faydası sınırlıdır. Sementli protezlerde artmış tutulum genelde bir yıl içinde gerilerken sementsiz protezlerde ise sıklıkla 2,3 yıl boyunca üstelik unkomplike hastalarda bile devam edebilir. Asetabulum(kalça eklem çukuru) çevresindeki uptake

bir yıldan daha az süre önce konulmuş protezlerde daha eskilere göre daha şiddetlidir (Rosethall [19]).

Diz protezlerinde kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu özellikle tibial komponent(dizaltı kemik) etrafında görülür ve bu paternin uzun süre devam etmesi yaygın olarak görülür. Bu uptake diz protezlerine spesifik olarak görülen mekanik stresin yansımasıdır. Hoffman ve ark. 1990 yılında 28 sementli, 31 sementsiz diz proteziyle ilgili çalışmalarında aktivite tutulumunda 10-12 ay içinde zamanla kademeli olarak azalma olduğunu saptamışlardır. Aktivite tutulumu kabaca sementli ve sementsiz protezlerde benzer iken hastadan hastaya protezin özelliğinden bağımsız olarak farklılıklar görülmüştür. Tek bir kemik sintigrafisi çalışmasıyla gevşeme ve cerrahi sonrası erken dönem normal bulgularının arasında ayırım yapılamayacağını belirtmişlerdir (Hofmann [20]).

Kontor 1990'da 98 diz protezi olan hastada yaptığı çalışmada semptomatik hastalarda dizde orta kemik(femur) ve yan tibial kemikte asemptomatik hastalara göre anlamlı derecede fazla artmış aktivite tutulumu görmüşlerdir (Kantor [21]).

Rubello ve ark. 1996'da 30 sementsiz diz protezli hastada, hastalara cerrahiden sonra 4 yıla kadar 2.3. ve 4.yıllarında kemik sintigrafisi yapılarak takip edilmiş ve yıllar içinde daha fazla hastada normal tutulum görüldüğünü saptamışlardır. Cerrahiden 2 yıl sonra kemik sintigrafisinde en düşük tutulum femoral komponentlerde görülmüş iken lateral tibial komponentte en düşük uptake 3. yılda, medial tibial komponentte ise 4.yılda görülmüştür. Bu bulgu protez komponentlerinin stabilizasyonunun farklı zamanlarda olduğunun göstergesi olduğu kabul edilmiştir. Tüm zamanlar için en yüksek aktivite tutulumu medial tibial komponentte görülmüştür. Araştırmacılar farklı diz protezlerinin farklı normal varyant kemik sintigrafisi bulguları gösterebileceğini ve her tip protez için komplikasyonların varlığının göstergesi olarak farklı sintigrafik tutulum paternleri olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada tek bir kemik sintigrafisinde yüksek veya çok yüksek periprostetik (protez etrafında) uptake'in varolması veya asemptomatik hastada 2 yıl veya daha sonra yapılan kemik sintigrafisinde öncü çalışmaya göre daha fazla aktivite tutulumunun saptanması aseptik gevşemenin bulgusu olarak değerlendirilmiştir (Rubello [22]).

Smith ve ark. 2001'de 75 diz protezi hastasından yaptıkları 80 kemik sintigrafisi çalışmasında kemik sintigrafisinde negatif bulguların proteze bağlı komplikasyonların varlığının eradike (yok) edilmesinde %95 (-) prediktif (gerçekten yok) değere sahip olduğunu ve enfekte diz protezi olan hastaların hiçbirinde normal kemik sintigrafisi bulgusu görülmediğini saptamışlardır. Kantitasyon yapmanın hastanın sonuçlarının değerlendirilmesinde anlamlı katkısı olmadığını sintigrafide diğer dizdeki aktivite tutulumu ile karşılaştırmanın kontralateral (yan zıt) dejeneratif değişiklikler veya hastalarda bilateral diz protezi varlığı sebebiyle güç olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca tek başına kemik sintigrafisi ile enfeksiyonun gevşemeden ayrımını yapabilmenin mümkün olmadığını ifade etmişlerdir (Smith [23]).

22 asemptomatik sementsiz kalça protezli hastada iki yıllık takipte yapılan kemik sintigrafilerinde 136 çekimin sadece birinde kemik sintigrafisinde kan akımı fazında hafifçe artış görülmüş (femoral komponentin distal ucunda ve hastaların hiçbirinde asetabulumda kanlanma artışı görülmemiştir). Asetabulumda artmış kan havuzu aktivitesi başlangıçta %22 hastada görülmüş, uyluk kaslarında kan havuzunda aktivite artışı %44 hastada görülmüş ancak cerrahiden 3 ay sonra yapılan sintigrafide bu bulgular normale dönmüştür (Oswald [16]).

Komplikasyon meydana gelmiş sementsiz protezlerde fokal(odaksal) kan havuzu aktivitesi hem aseptik gevşeme hem de enfeksiyon varlığında saptanmış ancak hiçbir hastada kan akımı artışı görülmemiştir (Rosenthal [24]).

Sonuçta üç fazlı kemik sintigrafisinin kanlanma ve kan havuzu fazlarının düşük doğruluk oranlarına rağmen iyi bir değerlendirme aracı olduğu ancak daha spesifik testlerin kesin tanı için ek olarak yapılması gerektiği vurgulanmıştır. 75 ağırlı diz protezi hastasında yapılan çalışmada komplikasyon varlığı olasılığının hem kan havuzu, hem de metabolik fazda anormallik görülen hastalarda daha yüksek olduğu ancak enfeksiyon ile aseptik gevşeme ayrımının yapılmasının güç olduğu vurgulanmıştır. Buna rağmen enfekte protezlerin hiçbirinde normal kemik sintigrafisi bulgusu saptanmadığı bildirilmiştir (Smith [23]).

Kalça protezlerinde kanlanma ve kan havuzu fazlarında artmış tutulum ve metabolik fazda artmış tutulum görülmesi komplikasyon varlığına eşlik eder. Ancak metabolik

fazdaki hafif artış ise nonspesifik bir bulgudur. Trokanter minör ve distal femoral uçta ve shaftta(uyluk kemiğinin üst ucundaki iki tümseğin ve femur başı ekseninde) belirgin fokal uptake(odaksal tutulum) varlığı ve sementli protezlerde metabolik fazdaki aktivite tutulumu operasyondan sonra bir yıl içinde normale dönerken sementsiz protezlerde aktivite tutulumu 2-3 yıl boyunca devam edebilir (Rubello vd. [25]).

Diz protezlerinde ise sintigrafi bulgularını değerlendirme daha komplikedir. Artmış aktivite tutulumunun düzelmesi uzun süre alabilir ve sıklıkla komplikasyon olmasa bile tibial komponentteki aktivite tutulumu uzun süre devam edebilir. Bu nedenle tek bir kemik sintigrafisi çalışmasıyla protez komplikasyonlarının basitçe değerlendirilmesi mümkün değildir. Kanlanma ve kan havuzunun değerlendirilmesi ile ilgili ise literatürdeki çalışmalarda çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. Kan havuzu fazı komplikasyon olmayan vakalarda bile uzun süre pozitif olarak devam etmektedir [22], [23], [26].

3.4 Galyum (Ga-67) Sintigrafisi

Ga-67 siklotron ürünü olan bir radyonüklittir. Yarı ömrü 78 saattir. Gama enerjilerinden 94,184 ve 296 keV olanları görüntüleme için kullanılır. Enfeksiyon görüntüleme için Ga-67'nin klasik doz uygulaması 5-6 mCi dir. Görüntüleme 24.,48. ve 72.saatlerde yapılabilir.

İlk defa 1969 yılında enfeksiyon görüntülemek için kullanılmıştır. Enfeksiyondaki uptake mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmüştür (Thrall [27]).

- Artmış vasküler permeabilite(damar geçirgenliği)
- Enflamasyon odağındaki maddelere bağlanma
- Transferin
- Laktoferrin
- Sideroforlar(demir bağlar bileşikler)
- Doğrudan lökosit tutulumu
- Doğrudan bakteri tutulumu

Alazraki (1990) patolojik Ga-67 tutulumunun kronik gevşemeye bağlı granülasyon dokusundan kaynaklanabileceğini bildirmiştir (Alazraki [28]).

Ayrıca bakteriler tarafından üretilen sideroforlar(demir bağlar bileşikler) galyuma yüksek afinite(tutulma düzeyi) gösterir. Siderofor-Ga kompleksi oluşur. Ga-67'nin normal dağılımı karaciğer, dalak, kemik iliği, kemik, gözyaşı ve tükürük bezleridir. Böbrekler ve mesane ilk 24 saatte izlenirken 48-72. saatlerde renal yetmezlik dışında çok az vizüalize(görünür) olurlar. Rosenthal ve ark. 46 ağırlı protezi olan hastada Ga-67 ve kemik sintigrafisi çekmişler; 12 hastada Ga-67 sintigrafisi negatif, kemik sintigrafisi normal; 16 hastada Ga-67 ve kemik sintigrafisi ajanının dağılımı benzer; 18 hastada Ga-67 ve kemik sintigrafisindeki aktivite dağılımı farklı her ikisi de normal değil (Bu hastaların 16'sında enfeksiyon, 2 tanesinde aseptik synovitis saptanmış). Sonuç olarak ise: Kemik sintigrafisi ve Ga-67 sintigrafisi dağılımı benzer ise yada Ga-67 dağılımı negatif ise enfeksiyon yok, kemik sintigrafisi ve Ga-67 sintigrafisi patolojik ancak dağılım benzemiyorsa yüksek ihtimalle enfeksiyondur yorumunu yapmışlardır (Rosenthal [29]). Schauwecker ve ark.'ı osteomyelit(kemik iliği dokusu iltihabı hastalığı) şüpheli 56 hastada yaptıkları Ga-67, kemik sintigrafisi çalışmasında her iki sintigrafide normal sonuç bulunmasının osteomyeliti kesin olarak ekarte edebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca Ga-67 uptake'inin Tc-99m-MDP uptake'inden yüksek olması durumunda veya tutulum paternlerinin ve dağılımlarının farklı olması durumunda osteomyelit ile uyumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak osteomyelitli hastaların sadece %28'inde bu patern(olay) görülmüştür (Schauwecker [30]). Gomez-Luzuriaga ve ark. 40 ağırlı total kalça protezi olan hastada kemik sintigrafisi- Ga-67 sintigrafisini kombine etmişler ve takibinde yapılan ameliyatlarda 20 hastada enfeksiyon saptanmış. Görüntülerdeki uyumsuzluk ve Ga-67 uptake'inin intensitesinin Tc-99m -MDP'den fazla olması enfeksiyon olarak değerlendirilmiş. Duyarlılık %70, özgüllük %90, doğruluk %80 olarak saptanmıştır (Gomez [31]). Ga-67 uptake'i genel olarak enflamasyona bağlıdır, enfeksiyona özgül değildir. Aseptik gevşeme ile enfeksiyon ayrımında güvenilir bir yöntem değildir (Kraemer [32]).

3.5 Tc-99m Nanokolloid Sintigrafisi

Tc-99m-nanokolloid enfeksiyon ve enflamasyon(iltihap) tanısında kullanılabilir. Aktif

olarak retiküloendotelyal(bağıışıklık) sistemde tutulur. Lizozomlarda degrade(hücreden atılır) olur ve 24 saat içinde %54-55'i böbreklerden atılır (Becker [33]).

Tc-99m nanokolloid ile yapılan klinik çalışmalarda sensitivite %87-95, spesifite %77-100 arası bulunmuştur (Ooi [34]).

3.5.1 Monoklonal Antikorlar

İşaretli lökositlerle karşılaştırıldığında kullanım kolaylığı ve kan ürünleriyle kontaminasyon riski olmaması avantajlı yönleri iken dezavantajları ise; Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle enflamasyon bölgesinde tutulum oranının düşük olması, karaciğer ve retiküloendotelyal sistem tarafından yavaş temizlendiği için plazma yarılanma süresi uzun ve plazma zemin aktivitesinin yüksek olması, heterolog kaynaklı olmaları nedeniyle allerjik yanıt oluşabilmesidir (Chianelli [35]).

3.5.2 In-111 Labeled Human IgG (HIG) ve Tc-99m-HIG

Rubin ve arkadaşları 1988'de hayvan modellerindeki enfeksiyonlarda human nonspesifik poliklonal IgG ' yi keşfetmişlerdir. Ancak in-111 IgG hem enfeksiyon hem de steril enflamatuar proseslerde tutulum gösterebilmektedir. Protez enfeksiyonlarındaki sensitivitesi %93-97, spesifitesi %85-88' olarak bildirilmiştir [36], [37].

IgG Tc99m ile de bağlanabilir. Tc-99m HIG ile protez enfeksiyonu şüpheli olan 27 hastalık çalışmada sensitivite(duyarlılık) %100 spesifite(özgüllük) %41 bulunmuştur (Demirkol [38]).

3.5.3 F-18 FDG-PET

Sugawara ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları çalışmada osteomyelit şüpheli 11 hastada aktif enfeksiyon tanısının FDG-PET ile doğru olarak konulduğu bildirilmiştir (Sugawara[39]). Meller ve arkadaşlarının çalışmasında 2002'de santral iskeletteki kronik enfeksiyonların tanısında FDG PET'in in-111 lökosit(akyuvarlar) sintigrafisine üstün olduğu bildirilmiştir (Meller [40]).

FDG PET görüntülemenin kalça protezlerinde enfeksiyonu doğrulukla gösterdiği ancak diz protezlerinde fals(yalancı) (+) sonuçların ortaya çıktığı ancak kalça protezlerinde de

komplikasyon olmadan protezin baş ve boyun kısımlarında FDG uptake'i görülebileceği bildirilmiştir (Zhuang [41]).

Vanacker ve ark.'ı diz protezlerinde Tc99m lökosit işaretli görüntüleme ve kemik sintigrafisi kombinasyonunun diz protezi enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde yüksek spesifiteye sahip olduğu ve FDG PET'in ek bir fayda sağlamadığını bildirilmişlerdir (Van Acker [42]).

Chacko ve ark.'ı aseptik gevşemenin enfeksiyon ile ayrımını artmış glukoz metabolizmasının lokalizasyonu ile yapılabileceğini bildirmişlerdir (kalça protezlerinde) (Chacko [43]).

Enfeksiyonda FDG tutulumu tüm kemik - protez yüzeylerinde görülürken aseptik gevşemede tutulum protezin baş ve boyun kısmında olmaktadır. Zhuang ve ark.'ı aseptik kalça protezi olan 30 hastanın 26'sında protezin baş ve boyun kısmında FDG uptake tutulumu görmüşlerdir (Zhuang [44]).

Sonuç olarak FDG-PET protez enfeksiyonu için sensitif olmasına rağmen aseptik gevşeme-septik gevşeme ayrımının yapılmasında güvenilir bir yöntem değildir.

3.6 İşaretli Lökosit Sintigrafisi

Lökosit işaretleme için hastadan kan alınır, lökositler ayrıştırılır, işaretlenir ve hastaya geri enjekte edilir. Hastanın lökositlerinin İndium-111 ile yada Tc-99mHMPAO (hexamethylenepropyleneamineoxime) ile işaretleme enfeksiyon bölgesinde lökositlerin göçü sayesinde görüntüleme bulgusu oluşturur. In-111 siklotron ürünüdür; fiziksel yarı ömrü 67 saat enerji aralığı 173-247 keV olup geç görüntü alınması için uygundur. Tc-99m HMPAO ise jeneratörden elde edilir; fiziksel yarı ömrü 6 saattir, 140 keV'lik ideal enerjiye sahiptir.

Thakur ve ark.'ı In-111 işaretli lökosit sintigrafisini ilk olarak tarif etmişlerdir. İşaretli lökositlerin tutulumunun kemotaksis(kimyasal etkiyle lökositlerin oraya gitmesi, kovalent bağ) fonksiyonuna, işaretli hücrelerin sayısı ve tipine ve enflamatuar prosesin hücre içeriğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir (Thakur [45]). İşaretli lökositlerin protez enfeksiyonlarının tanısında kullanımında birtakım güçlükler söz konusudur. İlk olarak operasyona bağlı olarak ortaya çıkan kemik travmasında in-111 işaretli lökositlerin

fraktür (kırık) alanında tutulduğu görülmüştür. Ancak bu tutulum Tc-99m uptake'inden daha düşük ve daha az yaygındır (Kim [46]). İkinci olarak ise normal kemik iliği aktivitesi enfeksiyon yorumlanmasında yanılsılığa sebep olabilir (Palestro [47]). Proteze bağlı kemik iliği değişiklikleri olur hatta enfeksiyon yokluğunda kemik iliği aktivitesinde hipoaktif alanlar görülebilir. Protez bölgesindeki heterotopik kemik oluşumu, kemik iliği içerebilir ve yorum hatalarına sebep olabilir. Lökosit işaretli sintigrafide bir başka sıkıntılı nokta işaretleme için hastadan kanın alınması, işaretlenmesi ve hastaya geri enjekte edilmesi sürecindeki karşılaşılabilecek muhtemel aksaklıklardır. Bu proses yoğun medikal pratik ve yüksek kalite kontrol koşullarında yapılırsa yanlış uygulamaların önüne geçilebilir. Ayrıca HIV ve Hepatit pozitifliği de ciddi bir risk faktörüdür (Alazraki [28]).

Kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisinin kombine kullanımının yüksek doğruluk oranına sahip olmasına rağmen yalancı (+) vakalarda olabilmektedir. Bunun en önemli nedeni fizyolojik kemik iliği aktivitesidir. Kombine kemik işaretli lökosit sintigrafisine sülfür kolloid ile kemik iliği sintigrafisinin eklenmesi spesifiteyi arttırmaktadır. Palestro ve ark.'ı (1991) diz ve kalça protezi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan In-111 lökosit işaretli ve kemik iliği sintigrafisi kombinasyonu ile sensitiviteyi %86-100, spesifiteyi %97-100 olarak bildirmişlerdir (Palestro [48]).

In-111 işaretli lökosit görüntülemeye göre daha yüksek görüntü rezolüsyonu, daha ucuz olması, dozimetri avantajı ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle Tc-99m işaretli lökosit çalışması yaygın kullanıma geçmiştir. İlk defa 1985 yılında Holmes ve ark. tarafından Tc-99m HMPAO lökosit işaretlemesi için yeni bir ajan olarak sentez edilmiştir. In-111 tüm işaretlenmiş hücre tiplerinde yüksek stabiliteye sahipken Tc-99m HMPAO'da bu özellik yoktur. Saatler içinde Tc-99m HMPAO işaretli lökositlerde %6-9 ayrışma gözükürken In-111 işaretlilerde %1-2'dir. Bu instabilitesi nedeniyle Tc-99m'in sekonder hidrofilik kompleksleri böbrekler yoluyla ve bir miktar safra yoluyla ekskrete edilir. Ancak iki ajan arasında hücre viabilitesi (fonksiyonu test etmek; yaşayabilirliği) açısından fark görülmemiştir. Tc-99m HMPAO ile görüntülemenin dezavantajı çalışma esnasında böbrekler, mesane, safra yolları ve barsak aktivitesinin ortaya çıkması ve bu nedenle abdominal (karın) ve retroperitoneal (karınzarı arkası) bölgelerle ilgili değerlendirmelerde güçlük yaşanmasıdır. Buna rağmen enflamatuvar abdominal (karın

iltihabı) hastalıkların çoğunda Tc-99m işaretli lökositlerin enjeksiyonundan 30 dk. sonra yapılan görüntülemeler ile tanı konabilir. Paakkinen ve ark.'ı 1987'de yumuşak doku enfeksiyonlarında Tc-99m HMPAO ile çalışmalarını ilk olarak yayınladılar; ardından Vorne ve ark.'ı 1989'da Tc-99m HMPAO işaretli lökosit çalışmasının %90-95 sensitivite, %100 spesifite ile Tc-99m nanokolloid ve Ga-67 görüntülemeye göre üstün olduğunu bildirmişlerdir [49], [50].

Moragas ve ark.'mn 1991'de yaptıkları kemik ve eklem enfeksiyonu araştırmasında Tc-99m HMPAO lökosit ve kemik sintigrafisi kombine çalışmasında; 25 kalça ve 5 diz protez hastasında yalancı (-) sonuç olmadığını bildirmişlerdir. Ancak yakın zamanda protez takılmış hastalarda operasyona bağlı aseptik enflamasyonum spesifiteyi azaltacağını bildirmişlerdir. Trokanterik bursitis(kalça bölgesindeki yağ yastığının iltihabı) ve kemik iliği patolojisi mevcut olan hastada iki fals(+) sonuç ortaya çıktığı bildirilmiştir ve bu çalışmanın sonucunda enfeksiyon açısından şüpheli olan odakta normal veya anormal kemik iliği aktivitesi varlığından şüphe varsa Tc-99m sülfür kolloid görüntülemesi yapılmasını önermişlerdir (Moragas [51]).

Sibald kemik iliği sintigrafisinin eklenmesiyle spesifitenin %59'dan %92'ye yükseldiğini bildirmiştir. Lökosit işaretli-kemik iliği sintigrafisi sonuçları birlikte değerlendirilirken lökosit işaretli sintigrafideki tutulumun yaygın olarak ve/veya fokal odak şeklinde kemik iliği sintigrafisine göre yüksek olması enfeksiyon tanısını destekler. Eğer lökosit işaretli sintigrafideki aktivite tutulumu ve dağılımı kemik iliği sintigrafisi ile eşit ise çalışma enfeksiyon açısından (-) olarak değerlendirilir. Kemik sintigrafisi-işaretli lökosit -kemik iliği sintigrafisi kombinasyonu çalışması ile protez enfeksiyonlarında %90'dan fazla doğruluk oranları bildirilmiştir (Elgazzar [6]).

3.7 Ciprofloxacin

Enfeksiyon tespitinde güncel bir yöntem de mikroorganizmalarda akümüle olan(toplanan) işaretli antibiotiklerle görüntülemedir. Tc-99m işaretli ciprofloxacin ile yapılan çalışmalarda enfeksiyonun tespitinin başarıyla yapıldığı hatta işaretli lökositlerin enfeksiyon alanına göçünden daha erken görüntüleme bulgularının Tc-99m ciprofloxacin ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. İşaretli lökositler enflamasyon bölgesini işaret eder; ancak bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonla non-bakteriyel

enflamasyonu ayırt edemeyebilir. Tc-99m ciprofloxacinin bakteriyel enfeksiyonlarda daha spesifik olduğu düşünülmektedir. Çünkü canlı bakteride DNA giraz enzimine bağlanır ve bu sayede enflamasyonun değil direk olarak bakterinin görüntülenmesi yapılmış olur. Ciprofloxacin florokinolon grubundan bir antibiotiktir. Florokinolonlar bakteri sitoplazması içine girerek DNA giraz enzimini inhibe ederler. DNA girazın inhibisyonu bakteri DNA'sının negatif süpersarmal duruma geçmesini engelleyerek DNA sentez ve replikasyonunu bozar, insan DNA'sı negatif süpersarmal duruma geçmediğinden kinolonların öldürücü etkisi görülmez. Ciprofloxacin'in Tc-99m ile işaretlenmesi ve bakteri lokalizasyonunda kullanılması 1990'lı yıllarda geliştirilmiştir. Başlangıçta yapılan invitro(laboratuvar) çalışmalar ve hayvan deneylerinde Tc-99m'in canlı bakterilere bağlı abselerde lokalize olduğu, ancak ölü bakterilerin mevcut olduğu abselerde ve steril enflamasyon alanlarında lokalize olmadığı ortaya konmuştur. Britton ve ark'ı (2002) Tc-99m -ciprofloxacin ile yapılan literatürdeki ilk çalışmalarda enfeksiyon şüphesi olan 56 hastada sensitiviteyi %84, spesifiteyi %96 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ortaya çıkan yalancı(-) sonuçların görüntüleme öncesi antibiotik tedavisi alan hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Britton [52]).

Tc-99m ciprofloxacin ile yapılan çalışmalar sonucunda otörler(bilirkişiler) işaretli lökositlere göre çeşitli avantajları olduğunu bildirmişlerdir. Öncelikli olarak Tc-99m ciprofloxacin çalışması hastadan kan alınmasını gerektirmediğinden hepatit ve HIV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıkların bulaşma riskini azaltır. Ayrıca Tc-99m ciprofloxacinin hazırlanması teknik olarak daha kolaydır ve hastanın serum lökosit seviyesine bağlı değildir. Bu sayede lökopenik hastalarda yapılabilmesi avantajı vardır. Tc-99m ciprofloxacin kemik iliğinde tutulum göstermez, bu sayede vertebral kolon ve ekstremit kemiklerinin proksimalindeki enfeksiyonlarda kullanılabilme avantajı vardır (Vinjamuri [53]).

Britton ve ark'ı (1997) çalışmalarında 61'i kemik enfeksiyonu olmak üzere 99 hastada yaptıkları Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisinde sensitiviteyi %89, spesifiteyi %91 ve doğruluk oranını %90 olarak bildirmişlerdir. Sintigrafi sonucunda (+) bulguları olan 7 hastanın 6'sında antibiotiğe direnç olduğu bildirilmiştir. 15 hastada 4. saat görüntüsüne ilaveten 24. saat görüntüsünde alınmıştır. Ancak sonuçları değerlendirmede herhangi bir

değişikliğe yol açmadığından 24. saat görüntünün gerekli olmadığı bildirilmiştir (Britton [54]).

İnvitro(laboratuar) çalışmalarda bakterilerle karşılaştırıldığında lökosit hücrelerinde Tc-99m ciprofloxacin uptake'i görülmemiş veya çok az tutulum olduğu görülmüştür. Tc-99m ciprofloxacin görüntülemedeki ana belirleyici faktör bakteriler tarafından radyofarmasötüğün uptake'idir. Bu durum ciprofloxacinin antibakteriel aktivitesinden farklıdır. Bu nedenle ciprofloxacin'e dirençli bakterilerde eğer bu direnç sadece DNA giraz değişikliğiyle olmuş ise Tc-99m ciprofloxacin tutulumu ortaya çıkabilir. Hall ve ark'ı (1998) çalışmalarında enfeksiyon kaynağı ciprofloxacine dirençli 5 hastada Tc-99m ciprofloxacin ile (+) görüntüler elde etmişlerdir (Hall [55]).

Amaral ve ark'ı (1999) Tc-99m işaretli lökosit ve Tc-99m ciprofloxacin görüntülemesini uyguladıkları aksiyel(ekstramite dışında) iskelet enfeksiyonu olan üç hastada uyumsuz tutulum paternleri(şekli) tespit etmişler ve sonuçta aksiyel iskeletteki osteomyelitlerde Tc-99m ciprofloxacin'in daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada bazı hastalarda 4.saat görüntülemesinde de aynı (+) bulgular olmasına rağmen 24.saat görüntülemeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Amaral [56]). De Winter ve ark'ı (2001) Tc-99m ciprofloxacinin dozimetresi ve biodistribüsyonu(vücut içindeki dağılımı) ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır. Enjeksiyondan 24 saat sonra enjekte edilen dozun yaklaşık %60'ının üriner yolla atıldığını mesane, tifoid, kaim barsak ve uterusun en yüksek doza maruz kaldığını saptadılar. Ortalama efektif doz 8,30 E-0,3 mSv/MBq olarak hesaplanmıştır. Bu doz diğer enfeksiyon görüntülemede kullanılan radyofarmasötiklere göre daha düşük bulunmuştur. Ör: Tc-99m işaretli lökositlerle yapılan enfeksiyon görüntülemede 17E-0,3 mSv/MBq, In-111 işaretli lökositlerle yapılan enfeksiyon görüntülemede ortalama efektif doz 59 E-0,2 mSv/MBq olarak bulunmuştur (DeWinter [57]). 2001 yılında ülkemizde iki ayrı grup Tc-99m ciprofloxacin ile ortopedik enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmayı yayınlamışlardır.

Sönmezoğlu ve ark.'ı 2001 'de Tc-99m HMPAO ile Tc-99m ciprofloxacin karşılaştırmışlar. Yapar ve ark'ı ise Tc-99m ciprofloxacin ile kemik- Ga kombine görüntülemesini karşılaştırmışlardır. Sönmezoğlu ve ark.'larmm 51 hastalık çalışmasında 21 hastada protez mevcut olup 23 şüpheli enfeksiyon odağı saptanmış (11 kalça, 11 diz, 1 femur fiksasyon materyali).Bu grupta 12 enfeksiyon odağından 11 'inde

Tc-99m ciprofloxacin görüntülemesi (+) bulunmuş ve sadece yumuşak doku enfeksiyonlu 1 hastada fals(+) sonuç ortaya çıkmış. Ancak Tc-99m lökosit görüntüleme ise sadece 7 hastada (+) bulunmuş. Sonuç olarak Tc-99m ciprofloxacin için bu grup hastada sensitivite %94, spesifite %83 ve doğruluğu %89 olarak bulunmuş iken işaretli lökosit sintigrafisinde bu oranlar sensitivite %63, spesifite %96, doğruluk %77 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada görüntüleme 1 . ve 4. saatlerde yapılmış ve sadece şüpheli bulguları olan hastalarda 24.saat görüntülemesi de yapılmıştır. 24 hastada diz bölgesinden görüntü alınmış olup 16 hastada sinovyal kavitede(eklem içi boşlukta)Tc-99m ciprofloxacin uptake'i görülmüş ve bazı hastalarda bu uptake 24. saat görüntülemede azalmıştır. Bu gruptaki 3 hastada septik artrit, 1 hastada romatoid artrit (romatizmailitihabı) 6 hastada protez enfeksiyonu, 6 hastada da dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir. Ulnada (kol) fibröz displazisi olan ve avasküler kalça nekrozu(damar tıkanması sonucu doku kaybı) olan 2 hastada fals(+) bulgular ortaya çıkmış. Hastalarda enfeksiyon varlığının değerlendirilmesinde 3 aylık takip sonuçları kullanılmıştır. Bu çalışmanın ana sonuçlarından biri de vertebral(omurga) enfeksiyonların değerlendirilmesinde kemik iliğinde Tc-99m ciprofloxacin uptake'inin azalmasının önemli bir parametre (sonuç) olduğudur (Sönmezoğlu [58]).

Yapar ve ark'ı (2001) Tc-99m ciprofloxacin ile 1. ve 4. saatlerde görüntü almış ve bu çalışmaya kalça protezli 15, diz protezli 4 hasta almıştır. Bu çalışmada Tc-99m ciprofloxacin uptake'inde hafif artış olması enfeksiyon açısından negatif kabul edildiğinde en iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır. Sensitivite %85, spesifite %92, doğruluk oranı %88 olarak bulunmuştur. Ancak hafif tutulum artışı enfeksiyon için pozitif kabul edildiğinde sensitivite %92'ye çıkarken spesifite %23, doğruluk %53'e düşmüştür. Bu çalışmada kemik-Ga-67 kombine görüntülemesinde sensitivite %78,- spesifite %100, doğruluk oranı %90 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak Tc-99m ciprofloxacin görüntülemesinde periprostetik (protez etrafında) bölgede hafif artmış tutulumun enfeksiyon mevcut olmadan da görülebildiği ama belirgin artmış tutulumun enfeksiyon varlığını desteklediği bildirilmiştir (Yapar [59]). Dumarey ve ark'ı çalışmasında Tc-99m ciprofloxacin ile osteomyelit veya septik artrit şüpheli 30 hasta ile enflamatuvar veya enfektif hastalığı olmayan 41 kontrol hastasında Tc-99m ciprofloxacin ile görüntüleme yapmıştır. Tüm hastalarda 4.saat görüntüleme yapılmış

ayrıca enfeksiyon şüpheli 24 hastada ve 27 kontrol hastasında 24.saat görüntülemeye yapılmıştır. Tc-99m ciprofloksacin uptake'i 0-2 arasında derecelendirilmiştir. Sadece 2. derece uptake varlığının pozitif kabul edilmesi durumunda Tc-99m ciprofloksacin görüntülemesinin sensitivitesi %84.2, spesifitesi %54.5, doğruluğu %73.3 bulunmuştur. 1. derece tutulumun pozitif kabul edilmesi durumunda spesifite %27.3'e düşmüştür. Bu çalışmada enfeksiyon tanısında 4.saat ve 24.saat görüntüleme bulguları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Enfekte olmayan diz protezlerinde, kemik grefti(başka bir yerden kemik ekleme) nekrozlarında, romatizmal dejenerasyonlarda, vertebral kolonun postoperatif(ameliyat sonrası) fibröz alanlarında yalancı pozitif görüntüleme bulguları ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda ise %17 hastada kalça ekleminde %49 hastada lomber (bel) vertebrada, (omurga) %58 hastada sakroiliak (kalça) ekleminde, %58 hastada diz ekleminde, %75 hastada el bileğinde, %82.1 hastada omuz ekleminde Tc-99m ciprofloksacin uptake'i görülmüştür. Sonuç olarak ise Tc-99m ciprofloksacin'in kemik ve eklem enfeksiyonlarının tespitinde sensitif ancak spesifik olmayan bir yöntem olmadığını bildirmişlerdir (Dumarey [60]).

Malamitzi ve ark'ı (2003) kemik enfeksiyonu şüphesi veya enfeksiyonu olan 45 hastalık çalışmasında sensitiviteyi %97.2, spesifiteyi %80, (+) prediktif değeri %94.6, (-) prediktif değeri %88.9 olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak Tc-99m ciprofloksacin görüntülemenin kemik enfeksiyonları açısından oldukça sensitif ve spesifik olduğunu ancak primer kemik tümörlerinde ve yeni kemik oluşumu bölgelerinde Tc-99m ciprofloksacin tutulumu olabileceğinden yalancı (+) sonuçlar açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (Malamitsi [61]). Bu güne kadarki Tc-99m ciprofloksacin ile yapılmış en geniş multisentrik(birçok yerdeki) çalışmada 194'ü ortopedik protez hastası olmak üzere 879 enfeksiyon şüpheli hastada Tc-99m ciprofloksacin ile görüntüleme yapılmış bu çalışmada sadece 1. ve 4. saat görüntüler dikkate alınarak yapılan değerlendirmelerle özellikle büyük eklemlerde romatoid artrit benzeri artropatlere bağlı olarak ve protez hastalarında postoperatif(ameliyat sonrası) 1.yıl içinde yalancı (+) sonuçların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada osteomyelitli hastalarda sensitivite %90.5, spesifite %72.8 olarak, ortopedik protez hastalarında ise sensitivite %96, spesifite %91.6 olarak bulunmuştur (Britton [52]).

3.8 Materyal ve Metod

3.8.1 Hasta Grubu

Bu çalışmaya Okmeydanı Eğit. ve Araş. Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'ne protez enfeksiyonu şüphesi ile gönderilen 33 hasta dahil edildi. Hastaların 19 (%58) tanesi bayan 14 (%42) tanesi erkekti ve yaş ortalaması 47 (16-77) idi. Hastaların 21 (%64) tanesinde kalça protezi, 12 (%36) tanesinde diz protezi mevcuttu. Kalça protezi olan hastaların 8 tanesinde, diz protezi olan hastaların 6 tanesinde bilateral protez mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı anamnez bilgileri, laboratuvar bulguları, histopatolojik(mikroskop altında hücre inceleme) ve bakteriolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Kliniğimizde çalışma grubundaki tüm hastalara en az 3-5 gün arayla üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisi çekilmiştir.

3.8.2 Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi

Kliniğimize protez enfeksiyonu şüphesi ile yönlendirilen 33 hastaya üç fazlı kemik sintigrafisi çekildi. Üç fazlı kemik sintigrafisi, tek veya çift başlı gama kamera sistemiyle, düşük enerjili, paralel hole, yüksek rezolüsyonlu kolimatör (Siemens e.cam, Erlanger, Almanya) kullanarak %20 pencere aralığı ve Tc-99m'in 140 KeV luk fotopiki ile yapıldı. MDP liyofilize hazır kitin Tc-99m perteknetat ile bağlanması işleminden sonra dinamik görüntü almak için gama kamera altında ilgili vücut bölümü görüntü alanına girecek şekilde yerleştirildi. 370-740 MBq (10-20 mCi) Tc-99m MDP'nin İV enjeksiyonu ile görüntüleme başlatıldı. 60 saniye süre ile 1'er saniyelik dinamik perfüzyon(kanlanma) görüntüleri 128x128 matrixte alındı. Bunun hemen sonrasında 3 dakikalık statik kan havuzu görüntüleri alındı. Radyofarmasötiğin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra 256x1024 matrixte tüm vücut görüntüleme (10 cm/ dk hızda) ve protezin olduğu bölgeler ile şüpheli bölgelerden 256x256 matrixte 500 bin sayımlık statik imajlar alınmıştır.

3.8.3 Tc-99m Ciprofloxacın Sintigrafisi

Tc-99m ciprofloxacın; 2mg ciprofloxacın (Ciproxin enfüzyon 200mg Bayer İstanbul Türkiye), 0,1 ml 0,05 mol/lit HCL, 0,35 ml SnC12 solüsyonunun (10 mg SnC12 10 ml serum fizyolojik) pH: 4 asit ortamda elde edilip 370-740 MBq (10-20mCi) Tc-99m

perteknetat ile bağlanmasıyla elde edildi. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra 0,22 mikrometre mikropore enjeksiyon filtresi ile enjekte edildi. Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisi tek veya çift başlı gama kamera sistemiyle, düşük enerjili, paralel hole, yüksek rezolüsyonlu kolimatör (Siemens e.cam, Erlanger, Almanya) kullanarak %20 pencere aralığı ve Tc-99m'in 140 KeV luk fotopiki ile yapıldı. Tc-99m ciprofloxacın enjeksiyonunu takiben 1. saat tüm vücut görüntüleme, 4. saat tüm vücut görüntüleme ve protez bölgesinin statik görüntülemesi, 24. saatte ise protez bölgesinin statik görüntülemesi yapıldı. Tüm vücut görüntüleme 256x1024 matrixte ve 10 cm/dk hızda yapılırken statik görüntüleme ise 256*256 matrixte 500.000 sayım alınarak yapıldı. Çalışma öncesi ve sonrasında hastalarda herhangi bir yan etki görülmedi.

Tc-99m MDP ile üç fazlı kemik sintigrafisinde kanlanma, kan havuzu fazlarında protez takılı olan tarafta simetriğine göre artmış vaskülarite (damarlanma) ve metabolik fazda (3.faz) ise periprostetik (ameliyat öncesi) belirgin artmış aktivite tutulumu izlenmesi enfeksiyon açısından pozitif kabul edildi. Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisinde vizüel(görsel) değerlendirmede enfeksiyon şüphesi olmayan sağlıklı dokulardaki aktivite tutulumuna göre protezle uyumlu alanda artmış tutulumun görülmesi enfeksiyon açısından pozitif kabul edildi. Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisinde protez bölgesinde patolojik tutulumun olmaması; Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde kanlanma, kan havuzu ve metabolik fazlarda bulguların normal sınırlarda olması enfeksiyon açısından negatif olarak değerlendirildi. Hastalarda kesin tam operasyon - aspirasyon mayisinden yapılan mikrobiolojik kültür sonuçlarıyla veya en az 6 ay süre ile yapılan klinik takip bulgularıyla konuldu. Protezin olduğu eklemdede ağrı, lokal enflamasyon bulgularındaki (kızarıklık, şişlik, ısı artışı) değişim, enflamatuvar prosesin göstergesi olan laboratuvar bulgularındaki (serum lökosit, CRP, sedimentasyon düzeyi) değişim bulguları klinik takip parametreleri olarak kullanılmıştır.

Çizelge 3.2 Çalışmaya dahil edilen kalça ve diz protezli hastaların demografik ve klinik özellikleri.

NO	HASTA	YAŞ/ CİNSİYET	PROTEZİN LOKALİZASYON	PROTEZİN SÜRESİ (YIL)	GÖNDERİLEN KURUM
1.	FY	40/E	SAĞ KALÇA	6	BALTALİMANI
2	YÇ	63/E	SOL KALÇA	6*	BOLU DH
3.	MA	54/K	SAĞ KALÇA	5	OKMEYDANI EAH
4.	MKD	16/E	BİL.KALÇA	SOL 11/SAĞ 6	BEZMİ ALEMVAKIF
5.	KY	67/K	DİZ	6	OKMEYDANI EAH
6.	ZA	63/K	SAĞ DİZ	2	OKMEYDANI EAH
7.	İK	34/E	DİZ	7	OKMEYDANI EAH
8.	MK	51/K	BİL.KALÇA	SOL 5 / SAĞ 9	BALTALİMANI
9.	EY	22/E	SOL KALÇA	5	BALTALİMANI
10.	FÇ	65/K	DİZ	7	BALTALİMANI
11.	HÇ	74/K	SAĞ KALÇA	6	BALTALİMANI
12.	IA	54/E	SAĞ KALÇA	6	OKMEYDANI EAH
13.	İA	70/E	SAĞ KALÇA	5	OKMEYDANI EAH
14.	AD	70/E	DİZ	2,5	OKMEYDANI EAH
15.	ŞK	65/K	BİL.KALÇA	12*	OKMEYDANI EAH
16.	NG	64K	DİZ	4	OKMEYDANI EAH
17.	GD	62/E	DİZ	5	BALTALİMANI
18.	BA	66/K	SAĞ DİZ	2	BALTALİMANI
19.	ZÜ	67/E	SOL KALÇA	6*	OKMEYDANI EAH
20.	SŞ	68/K	SOL DİZ	2	OKMEYDANI EAH
21.	ŞD	68/K	BİL.KALÇA	SOL 3 / SAĞ 4	OKMEYDANI EAH
22.	BY	54/E	BİL.KALÇA	SOL 6/SAĞ 4	OKMEYDANI EAH
23.	HY	37/E	BİL.KALÇA	SOL 15/SAĞ7	OKMEYDANI EAH
24.	MB	43/E	BİL.KALÇA	SOL 5/ SAĞ 8	BALTALİMANI
25.	BB	77/K	BİL.KALÇA	SOL 3/SAĞ 2	BALTALİMANI
26.	Zİ	58/K	DİZ	2	BALTALİMANI
27.	FY	67/K	SOL KALÇA	6	BALTALİMANI
28.	ZÇ	75/K	DİZ	4	BALTALİMANI
29.	ZK	71/K	BİL.KALÇA	SOL 10/SAĞ 8	OKMEYDANI EAH
30.	HB	69/K	BİL.KALÇA	SOL 2/SAĞ 5	OKMEYDANI EAH
31.	SC	37/K	BİL.KALÇA	SOL 10/SAĞ 8	BALTALİMANI
32.	YA	61/E	BİL.KALÇA	SOL 2/SAĞ 3	OKMEYDANI EAH
33.	SK	64/K	SAĞ DİZ	6	OKMEYDANI EAH

Çalışma grubuna dahil edilen çizelge 3.2 'de özellikleri belirtilmiş olan 33 hastanın 8'inde bilateral kalça protezi, 6'sında bilateral diz protezi mevcuttu. Hastaların büyük bir çoğunluğu Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinden kliniğimize yönlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 33 hastaya üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisi çekildi. Çizelge 3.3'de sintigrafi bulguları ve operasyon ve en az 6 aylık takip sonrası yapılan değerlendirme sonuçları mevcuttur. 33 hastaya çekilen üç fazlı kemik sintigrafisi; 15 (%46) hastada enfeksiyon açısından pozitif, 18 (%54) hastada ise enfeksiyon açısından negatif olarak rapor edildi. Yine 33 hastaya çekilen Tc99m ciprofloxacin sintigrafisi; 13 (%38) hastada pozitif, 20 (%62) hastada negatif olarak rapor edildi. Kesin tanı hastaların 12(%36)'nde operasyon öncesi aspirasyon mayii'nden ve/veya operasyonda alınan mikrobiolojik kültür sonuçları ile konulurken 18(%54) hastada ise en az 6 ay en fazla 26 ay süre ile (13.3 ± 5.6 ay) yapılan klinik takip bulguları ile kondu. Kesin tanıdan sonra yapılan değerlendirmelerde pozitif olarak değerlendirilen 15 üç fazlı kemik sintigrafisinin 5 tanesinin yanlış pozitif, pozitif olarak değerlendirilen 13 Tc99m ciprofloxacin sintigrafisinin 4 tanesinin yanlış pozitif, negatif olarak değerlendirilen 20 Tc99m ciprofloxacin sintigrafisinin 1 tanesinin yanlış negatif olarak değerlendirildiği tespit edildi. Üç fazlı kemik sintigrafisinde ise hiçbir vakada yanlış negatif sonuca rastlanmadı.

Bu bulgular ışığında çalışmamızda üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100, spesifite %77.1, doğruluk %84, pozitif prediktif değer %65.2, negatif prediktif değer %100 olarak tespit edildi. Tc99m ciprofloxacin sintigrafisi için ise sensitivite %86.6, spesifite %82.8, doğruluk % 84, pozitif prediktif değer % 68.4, negatif prediktif değer %93.5 olarak tespit edildi. İki sintigrafik yöntem arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. P değeri 0.05 in altında anlamlı kabul edildi. Karşılaştırılan sintigrafik yöntemler arasındaki istatistiksel değerlendirmelerin sonuçları Çizelge 3.4'te verilmiştir.

Çizelge 3.3 Çalışma grubundaki 33 hastada Üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloxacin sintigrafisinin değerlendirilmesi

NO.	HASTA	ŞÜPHELİ BÖLGE	ÜÇ FAZLI KEMİK SİNTİGRAFI	TC-99M CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFI	DOĞRULAMA YÖNTEMİ	KESİN TANI	ÜÇ FAZLI KEMİK SİNTİGRAFI	TC-99M CİPROFLOXACİN SİNTİGRAFI
1.	FY	SAĞ KALÇA	POZİTİF	POZİTİF	18 AY TAKİP	ASEPTİK	YP	YP
2.	YC	SOL	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	ASEPTİK	YP	YP
3.	MA	SAĞ KALÇA	POZİTİF	NEGATİF	20 AY TAKİP	SEPTİK	GP	YN
4.	MK	BİL.KALÇA	POZİTİF	POZİTİF	14 AY TAKİP	SEPTİK	GP	GP
5.	KY	SAĞ DİZ	NEGATİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	GN	GN
6.	ZA	SAĞ DİZ	NEGATİF	NEGATİF	15 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
7.	İK	SOL DİZ	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	SEPTİK	GP	GP
8.	MK	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	GN	GN
9.	EY	SOL	NEGATİF	NEGATİF	12 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
10.	FÇ	SOL DİZ	POZİTİF	POZİTİF	12 AY TAKİP	SEPTİK	GP	GP
11.	HÇ	SAĞ KALÇA	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	SEPTİK	GP	GP
12.	IA	SAĞ KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	8 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
13.	İA	SAĞ KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	24 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
14.	AD	SAĞ DİZ	POZİTİF	POZİTİF	24 AY TAKİP	SEPTİK	GP	GP
15.	ŞK	BİL.KALÇA	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	SEPTİK	GP	GP
16.	NG	SAĞ DİZ	NEGATİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	GN	GN
17.	GD	SAĞ DİZ	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	SEPTİK	GP	GP
18.	BA	SAĞ DİZ	NEGATİF	NEGATİF	3 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
19.	ZÜ	SOL	POZİTİF	POZİTİF	4 AY TAKİP	SEPTİK	GP	GP
20.	SŞ	SOL DİZ	NEGATİF	NEGATİF	16 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
21.	ŞD	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	10 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
22.	BY	BİL.KALÇA	POZİTİF	POZİTİF	14'AY TAKİP	SEPTİK	GP	GP
23.	HY	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	8 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
24.	MB	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	GN	GN
25.	BB	BİL.KALÇA	POZİTİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	YP	GN
26.	Zİ	SOL DİZ	NEGATİF	NEGATİF	3 YIL OPERE	ASEPTİK	GN	GN
27.	FY	SOL	NEGATİF	NEGATİF	7 YIL OPERE	ASEPTİK	GN	GN
28.	ZÇ	SAĞ DİZ	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	ASEPTİK	YP	YP
29.	ZK	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	OPERASYON	ASEPTİK	GN	GN
30.	HB	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	14 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
31.	SC	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	20 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
32.	YA	BİL.KALÇA	NEGATİF	NEGATİF	18 AY TAKİP	ASEPTİK	GN	GN
33.	SK	SAĞ DİZ	POZİTİF	POZİTİF	OPERASYON	ASEPTİK	YP	YP

Çizelge 3.4 Üç fazlı kemik sintigrafisi ve Tc-99m ciprofloxacın sintigrafisinin istatistiksel değerlendirmesi

	ÜÇ FAZLI KEMİK SİNTİGRAFİSİ (%)	TC-99M CİPROFLOXACİN	P
SENSİTİVİTE	100	86,6	P < 0,05
SPESİFİTE	77,1	82,8	P < 0,05
PPV	65,2	68,4	P > 0,05
NPV	100	93,5	P < 0,05
DOĞRULUK	84	84	P > 0,05
HASTA SAYISI	33	33	

İstatistik: Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı (SPSS 15.0 for Windows, SPSS INC, Chicago, Illinois, USA). Ölçüm değerleri aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (alt değer - üst değer) olarak ifade edildi.

Duyarlılık (gerçek pozitiflik oranı): Testin aranan hastalığa sahip olgular içinden gerçek hastaları doğru olarak gösterme oranıdır $[GP / (GP + YN)]$.

Özgünlük (gerçek negatiflik oranı): Testin aranan hastalığa sahip olmayan olgular içinden gerçek sağlamları doğru olarak gösterme oranıdır $[GN / (GN + YP)]$.

Doğruluk: Bir testin denek grubunda gerçek hasta ve gerçek sağlam tüm olguları doğru olarak yansıtmasıdır. Tanısal bir testin duyarlılık ve özgünlüğü arttıkça hastanın tanısındaki doğruluk dereceside artar $[(GP + GN) / (GP + GN + YP + YN)]$.

Tahmin edici değeri (prediktif değer): Testin uygulanmakta olduğu topluluktaki hastalığı doğru tanı koydurma olasılığıdır.

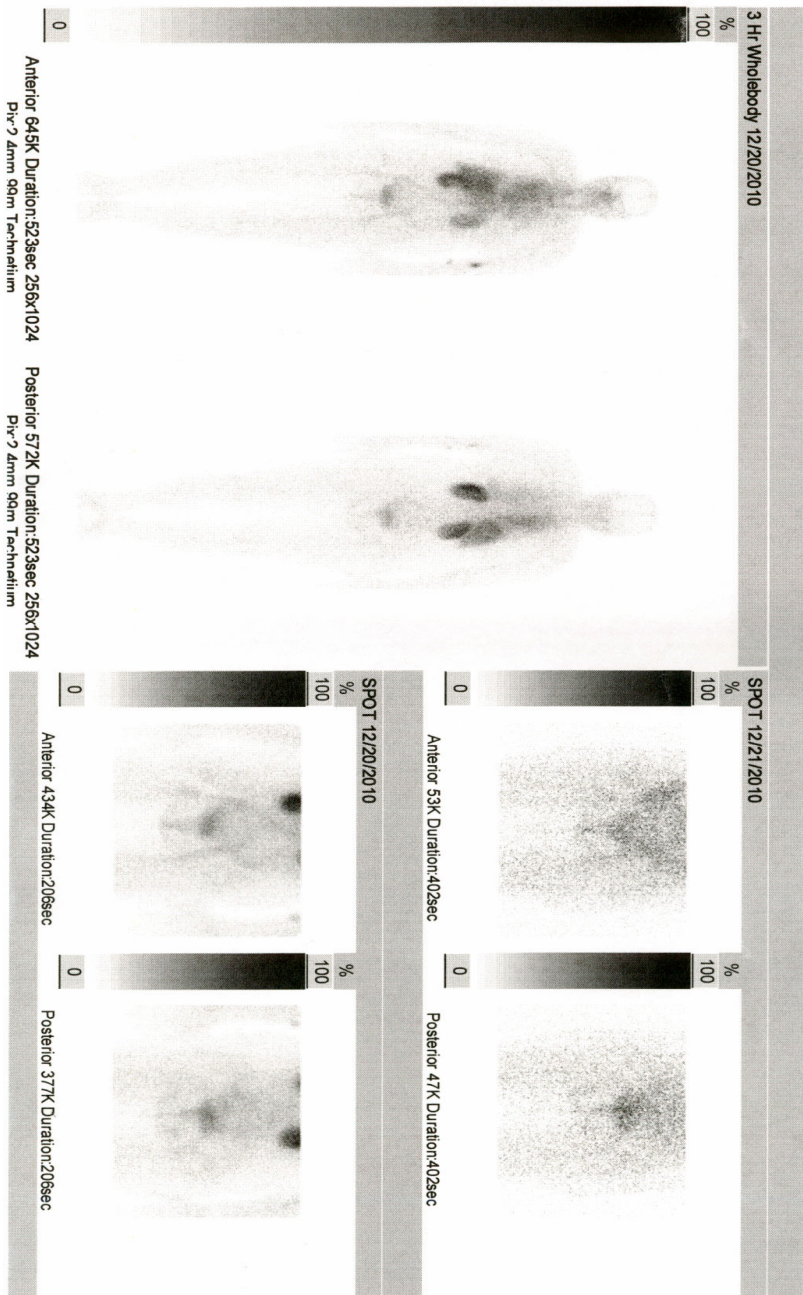
Pozitif tahmin edici değer (PPD): Testin uygulandığı toplulukta pozitif sonucu olanların gerçekten hasta olma olasılığıdır $[GP / (GP + YP)]$.

Negatif tahmin edici değer (NPD): Testin uygulandığı toplulukta negatif sonucu olanların gerçekten hasta olmama olasılığıdır $[GN / (GN + YN)]$.

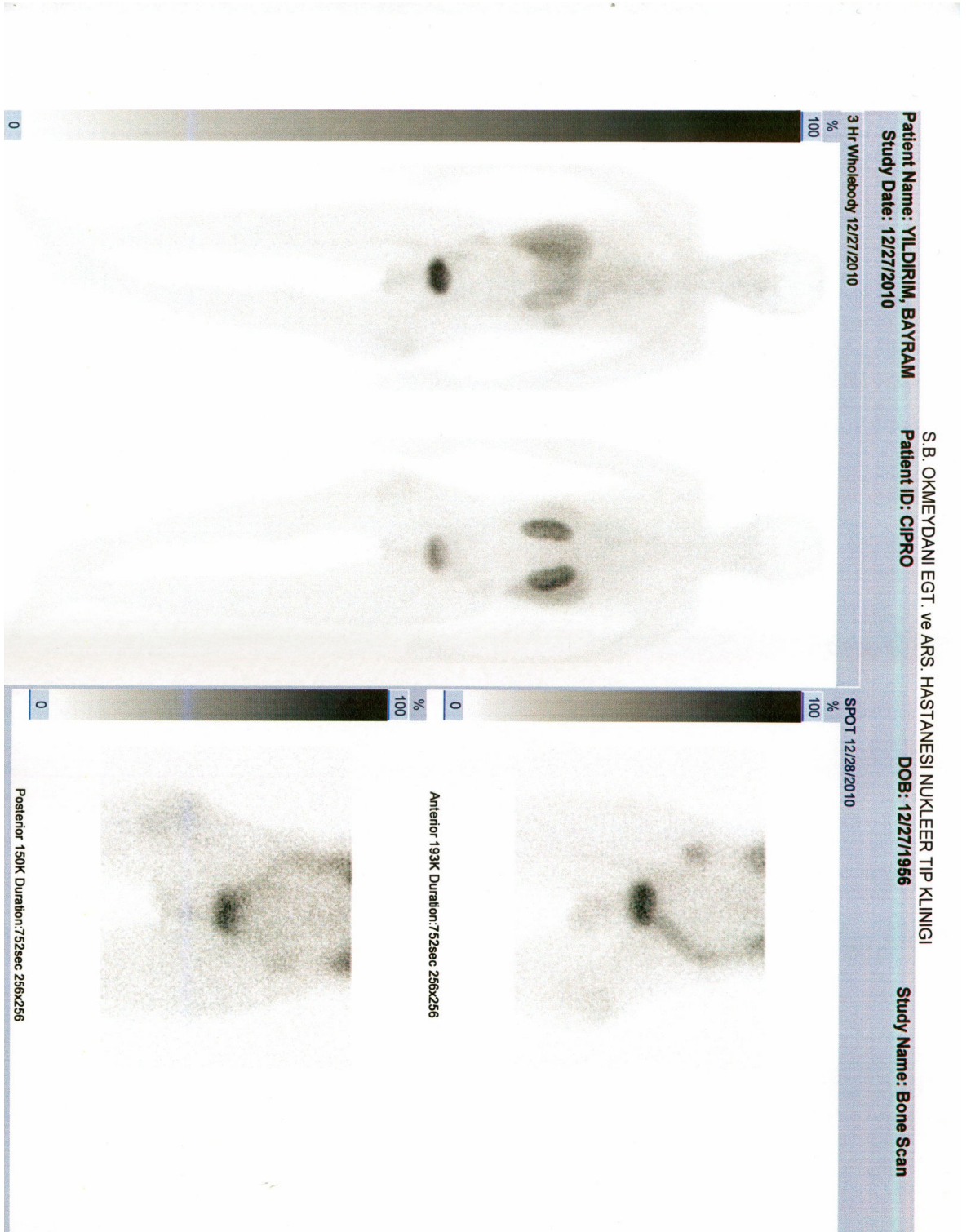
Patient Name: BEKTAS, BINNAZ
Study Date: 12/20/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO
DOB: 12/20/1933

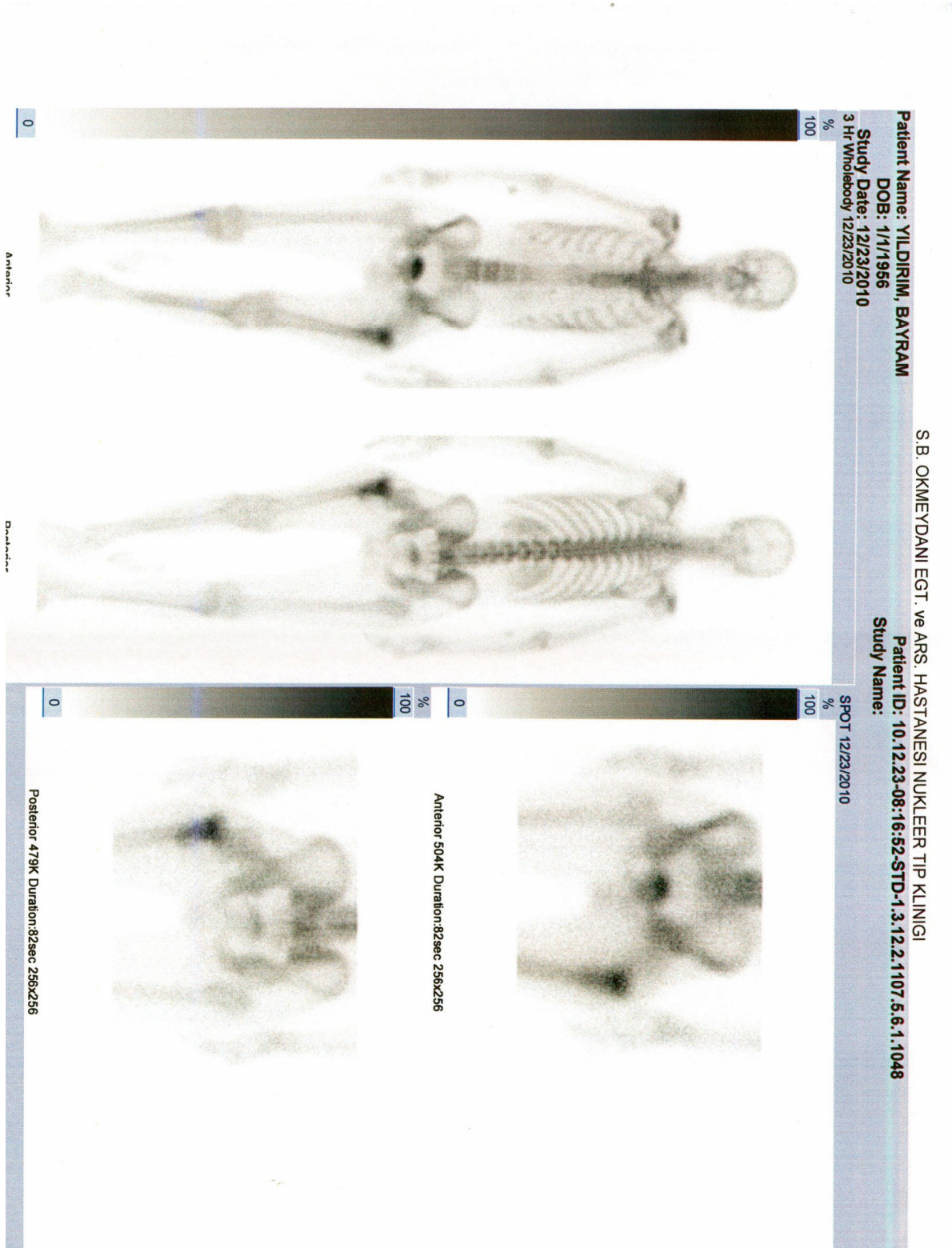
Study Name: Bone Scan



Şekil 3.1 Hastada cipro sintigrafisinde sağ ve sol kalçada (negatif) tutulum gözlenmektedir. Bil. kalça (negatif) GN. Aseptik.



Şekil 3.2 Hastada cipro sintigrafisinde sağ ve sol kalçada (negatif) tutulum gözlenmektedir. Bil. kalça (pozitif) GP. Septik.

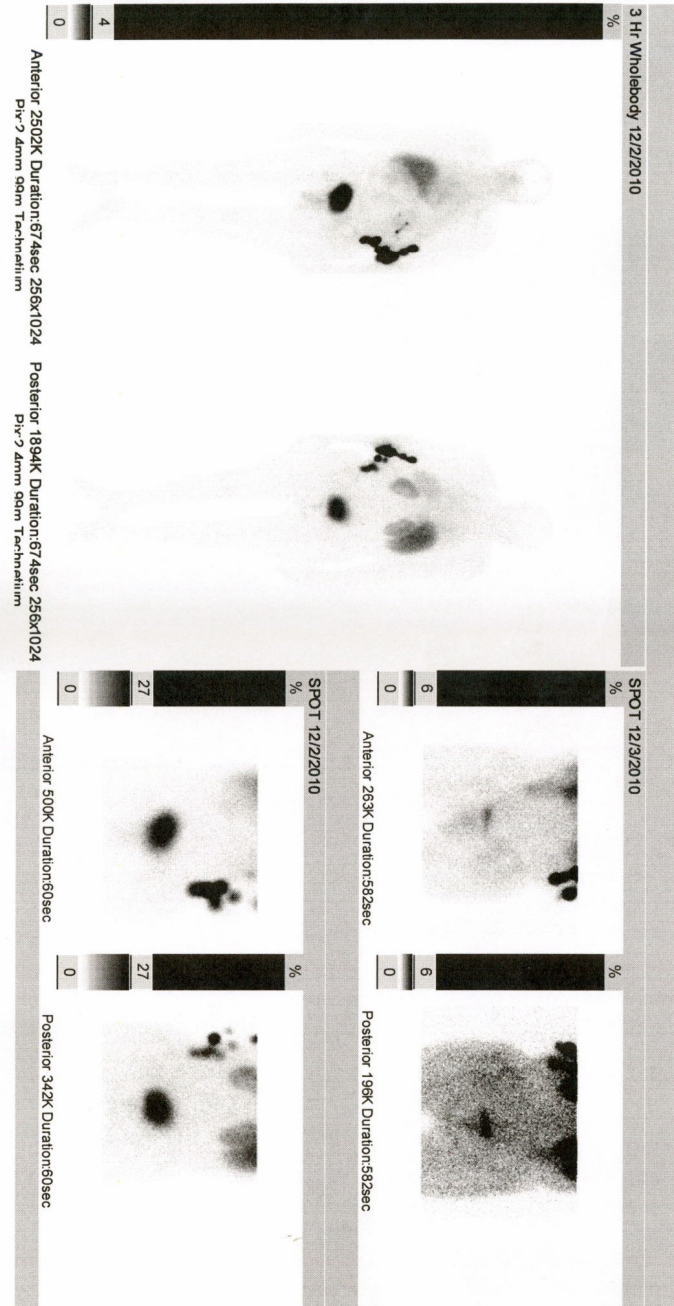


Şekil 3.3 Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde kalçanın sol femur boynunda (pozitif) sağ femur boynunda (negatif) sonuç bulunmuştur. Bil. kalça (pozitif) Septik GP.

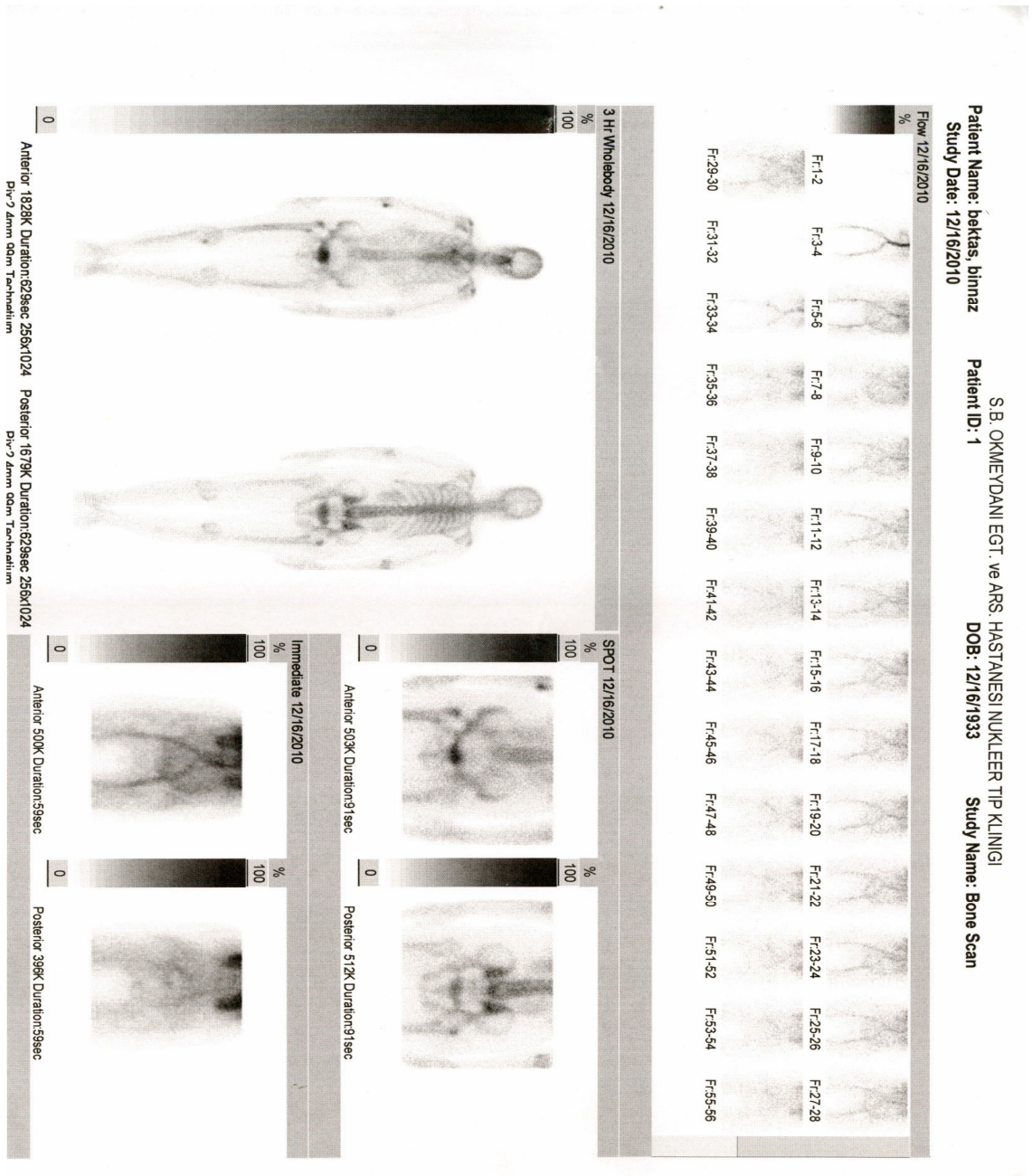
Patient Name: aktus selahattin
Study Date: 12/2/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NÜKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: cipro
DOB: 1/1/1947

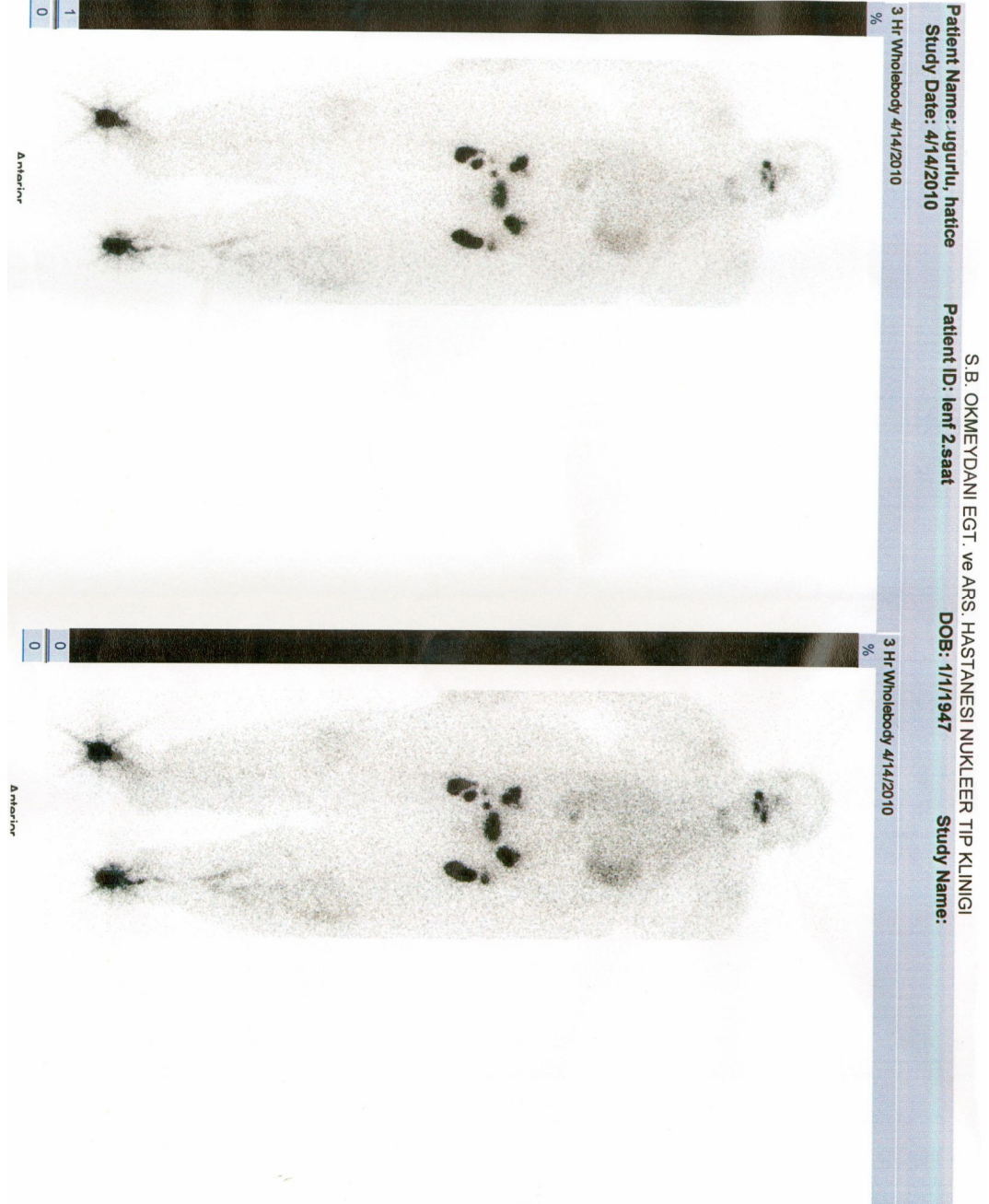
Study Name:



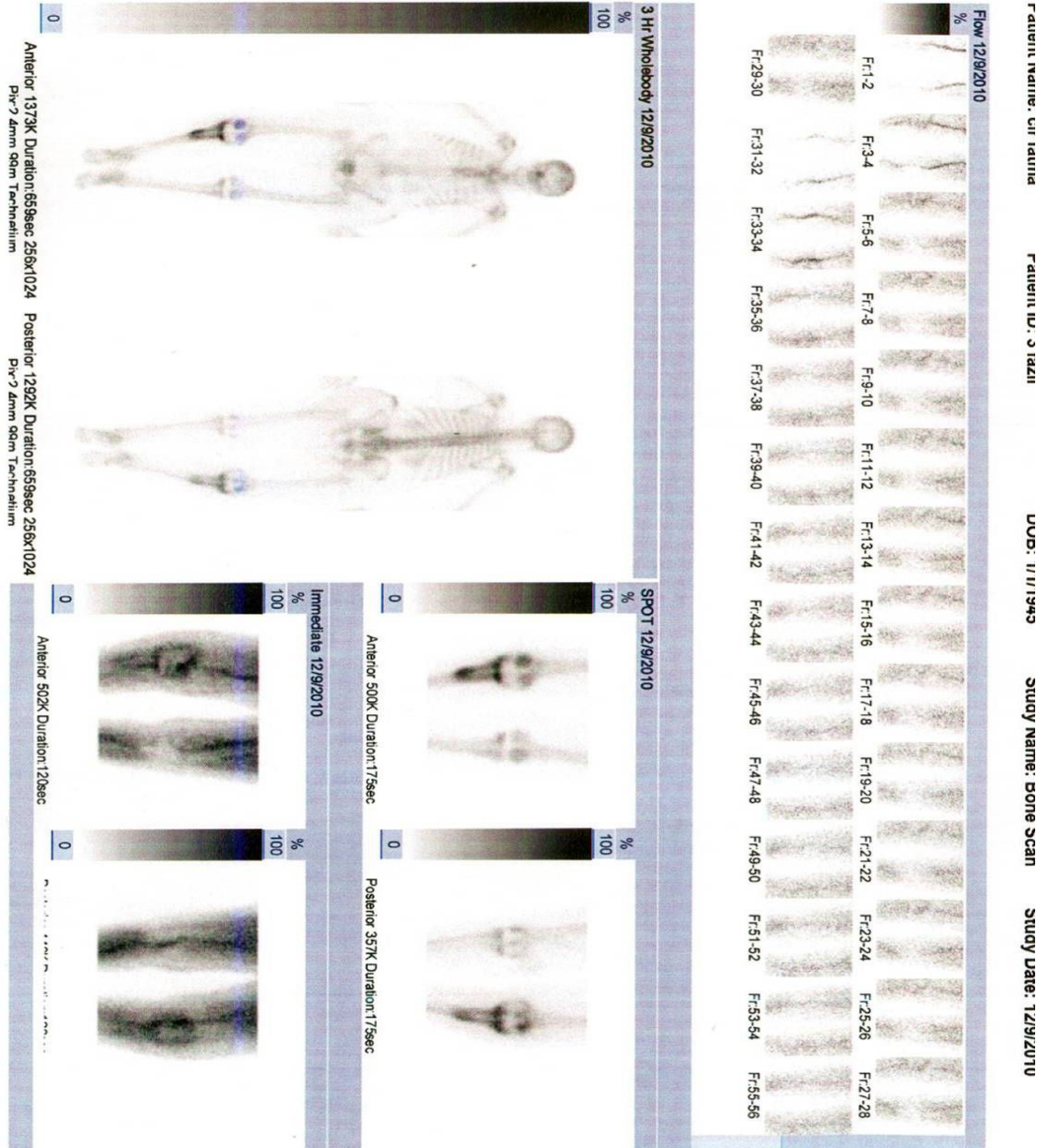
Şekil 3.4 Hastada, enfeksiyon kötü yapılmasından dolayı kol bölgesinde cilt altı tutulum gözlenmektedir, bunun neticesinde farmasötikin vücuda iyi bir dağılım sağlanamadığından dolayı kalite kontrol bozulmuştur.



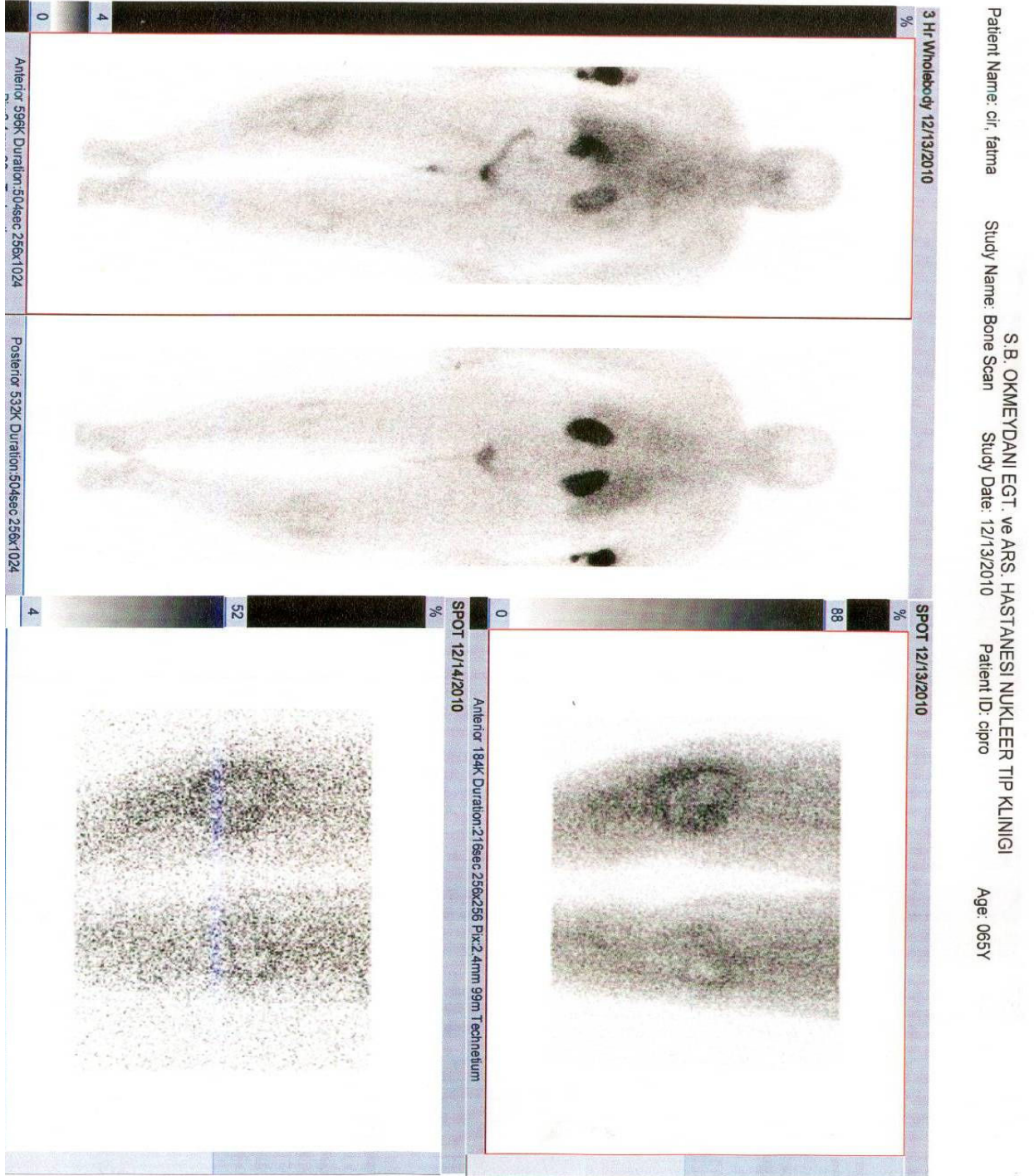
Şekil3.5 Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde sağ femur başında (pozitif) tutulum, sol femur başında (negatif) tutulum gözlenmektedir. Bil. kalça(pozitif) YP. Aseptik.



Şekil 3.6 Lenfo sintigrafisinde; radyofarmasotiklerle iyi bir kalite kontrol yapılmadığı için kalça ve ağız bölgesinde bozuk alanlar görülmektedir.



Şekil 3.7 Hastada üç fazlı kemik sintigrafisinde sağ diz bölgesinde (pozitif) tutulum, sol diz (negatif) tutulum gözlenmektedir.



Şekil 3.8 Hastada cipro sintigrafisinde sağ diz bölgesi (pozitif),sol diz bölgesi (negatif) tutulum gözlenmektedir.



Patient Name: akpınar saliha

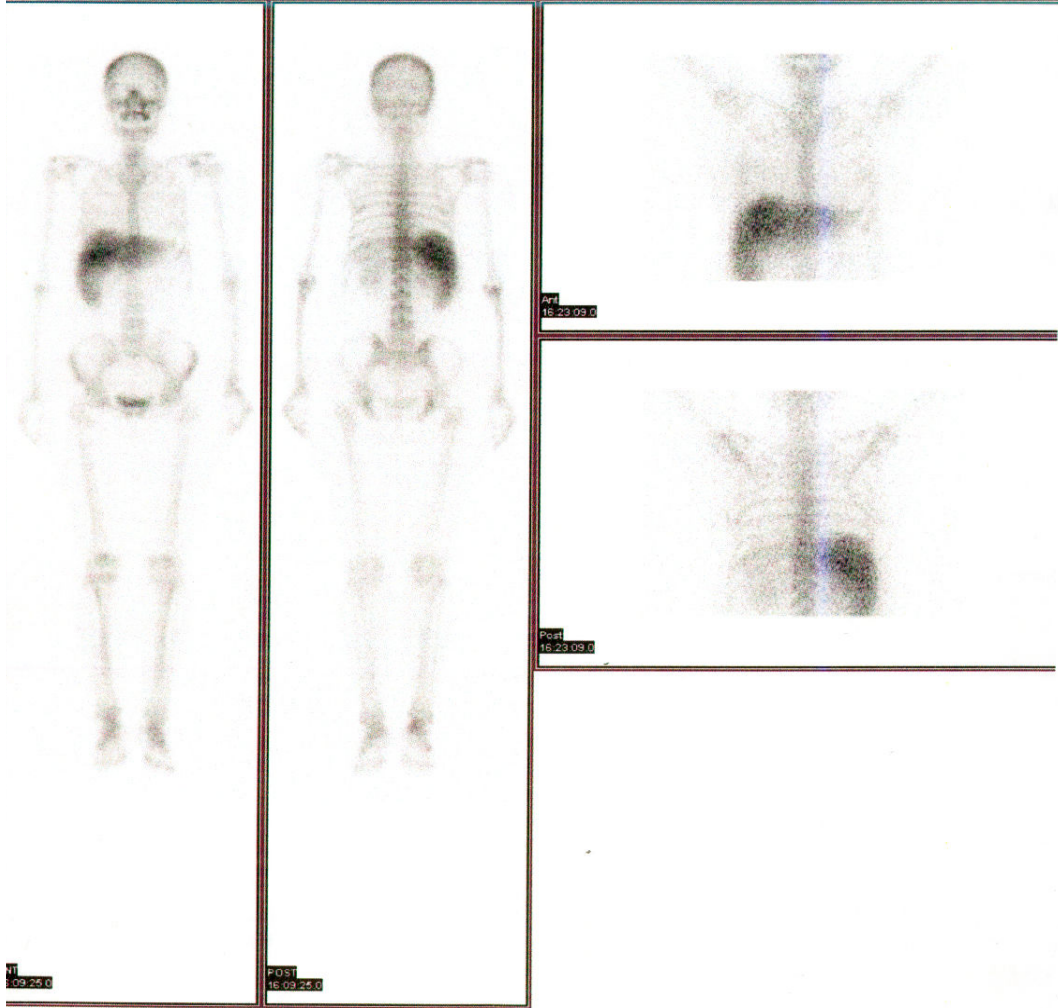
Patient Id: 2008166746

SB OKMEYDANI EGT-ARAST.HAST
NUKLEER TIP KLİNİĞİ

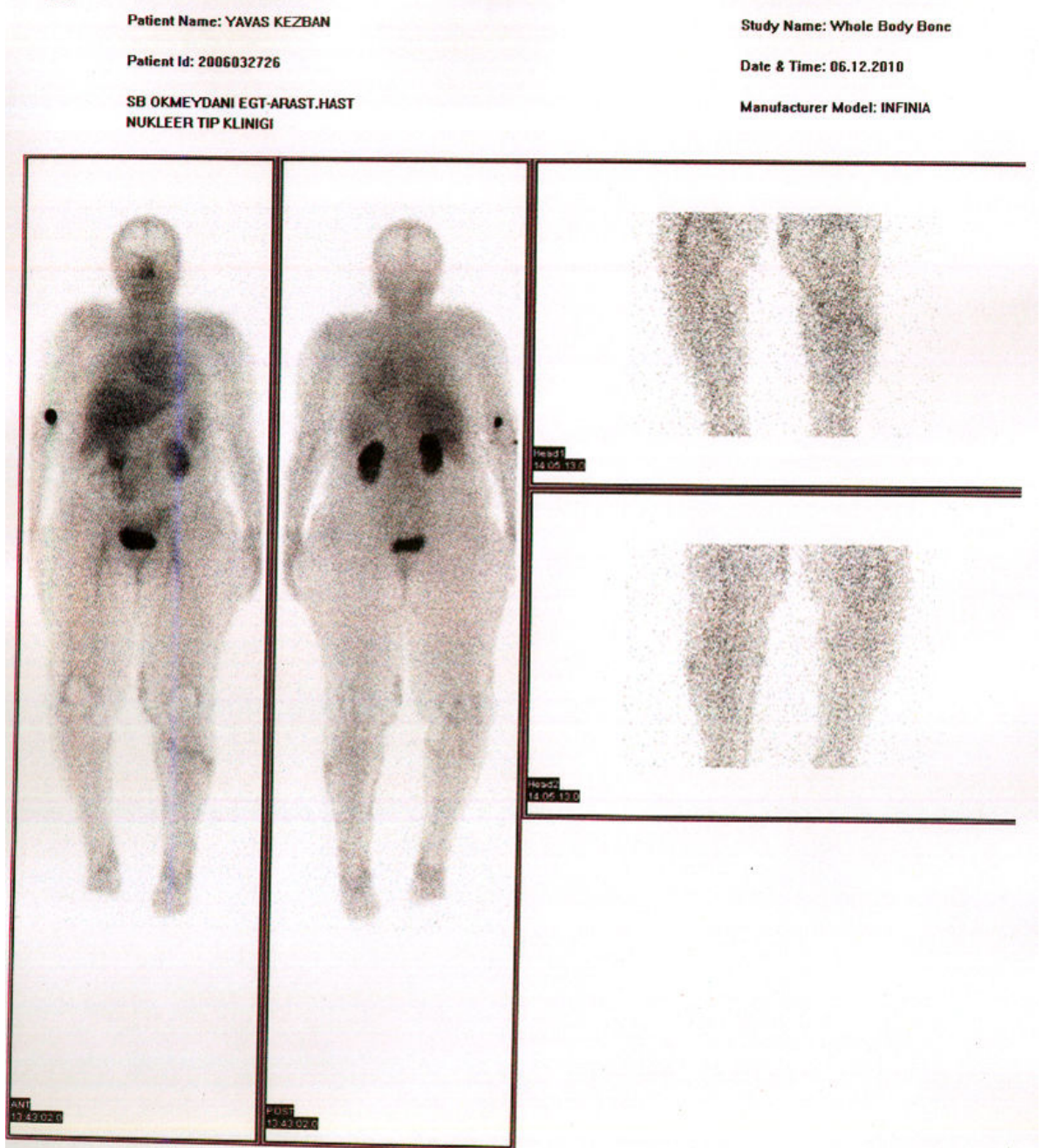
Study Name: TUM VUCUT KEMİK

Date & Time: 03.11.2010

Manufacturer Model: INFINIA



Şekil 3.9 Radyofarmasötikin kalite kontrolünde işaretlemenin iyi olmadığından dolayı karaciğerde tutulum gözlenmektedir.



Şekil 3.10 Sağ diz (negatif) AseptikGN.

Patient Name: DAGTEKIN MEHMET KADIR

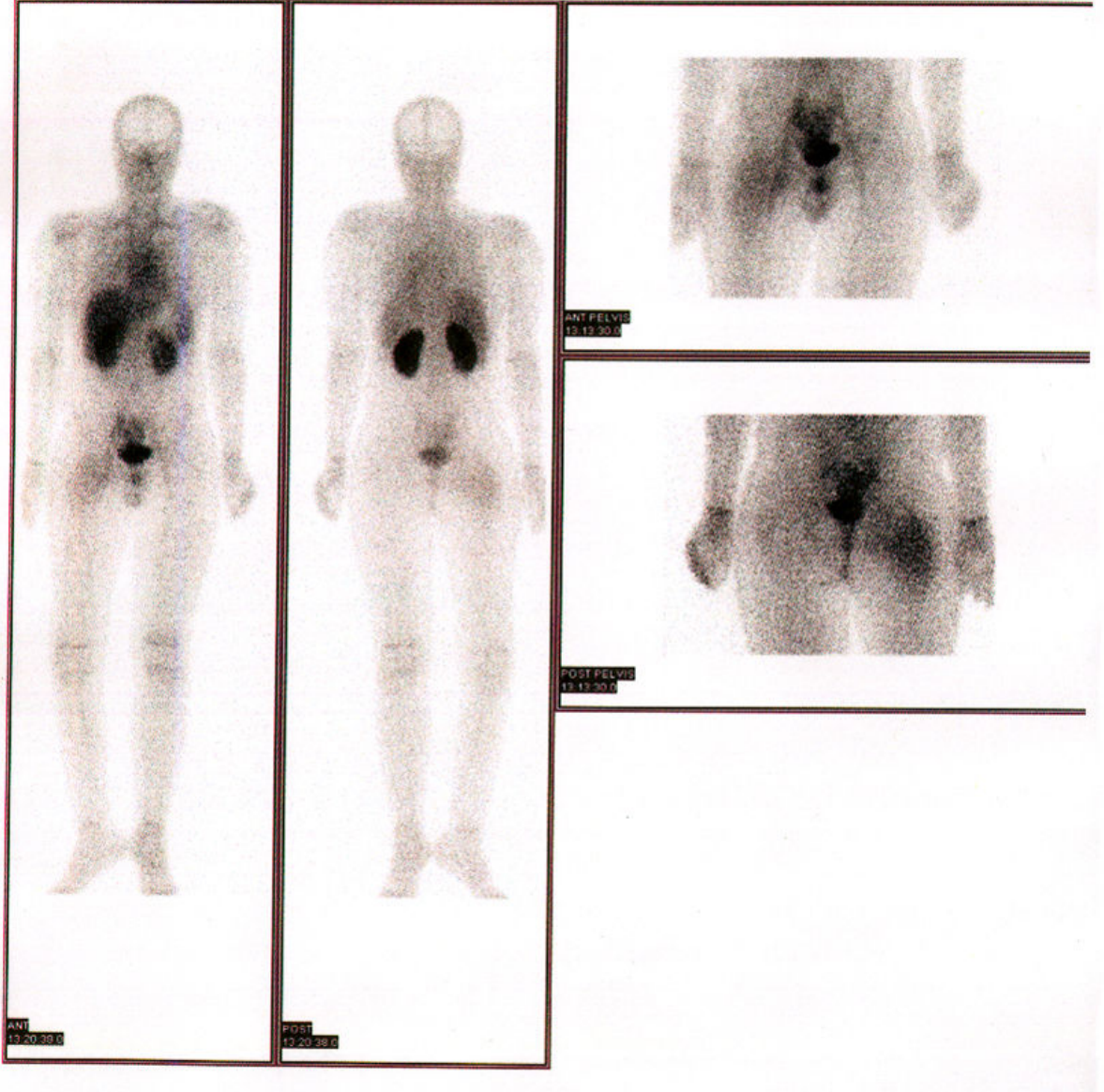
Patient Id: 2010282273

SB OKMEYDANI EGT-ARAST.HAST
NUKLEER TIP KLİNİĞİ

Study Name: Whole Body Bone

Date & Time: 06.12.2010

Manufacturer Model: INFINIA

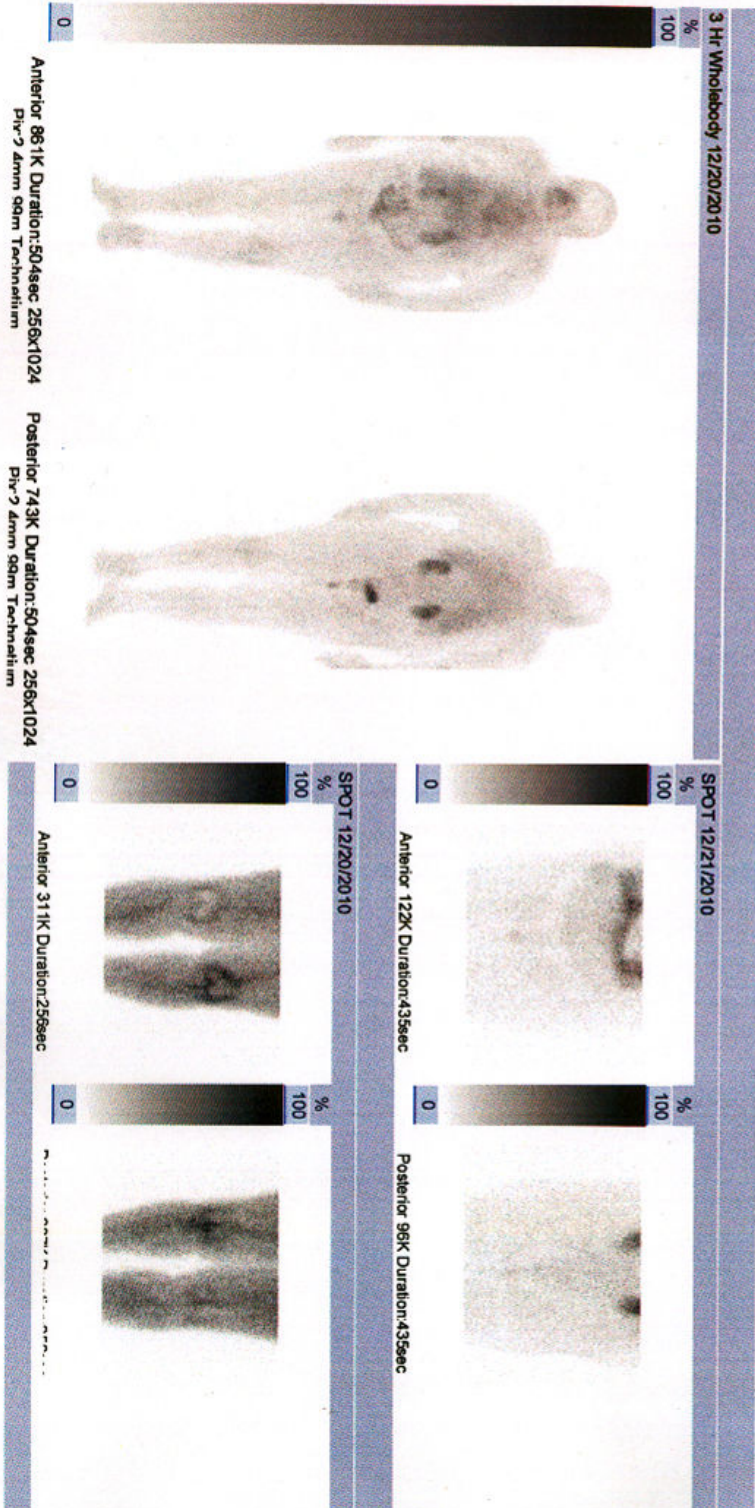


Şekil 3.11 Bil.kalça (pozitif) Septik GP.

Patient Name: INAN, ZOHRE
Study Date: 12/20/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESI NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO

DOB: 12/20/1952 Study Name: Bone Scan



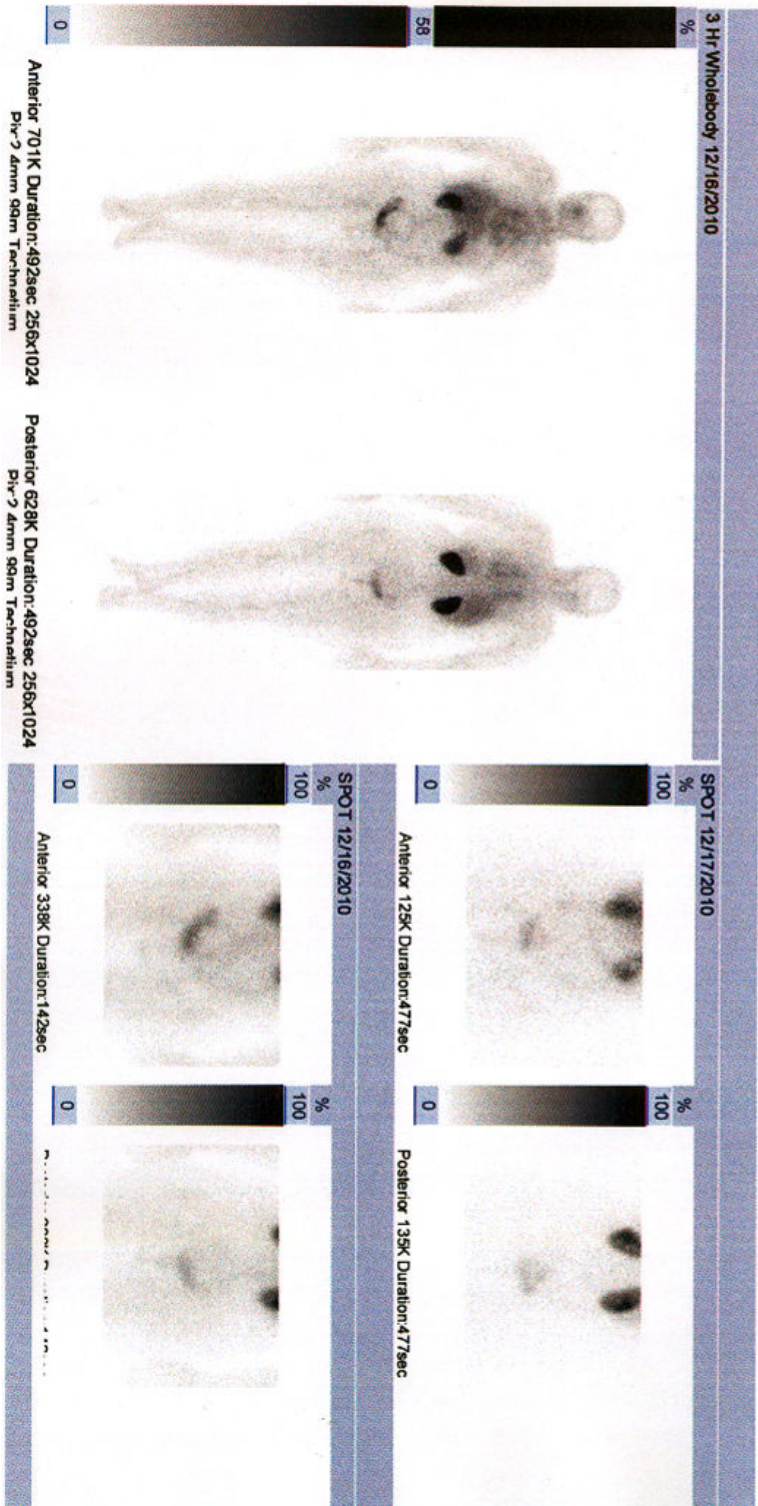
Şekil 3.12 Sol diz (negatif) Aseptik GN.

Patient Name: demir, sukrüye
Study Date: 12/16/2010

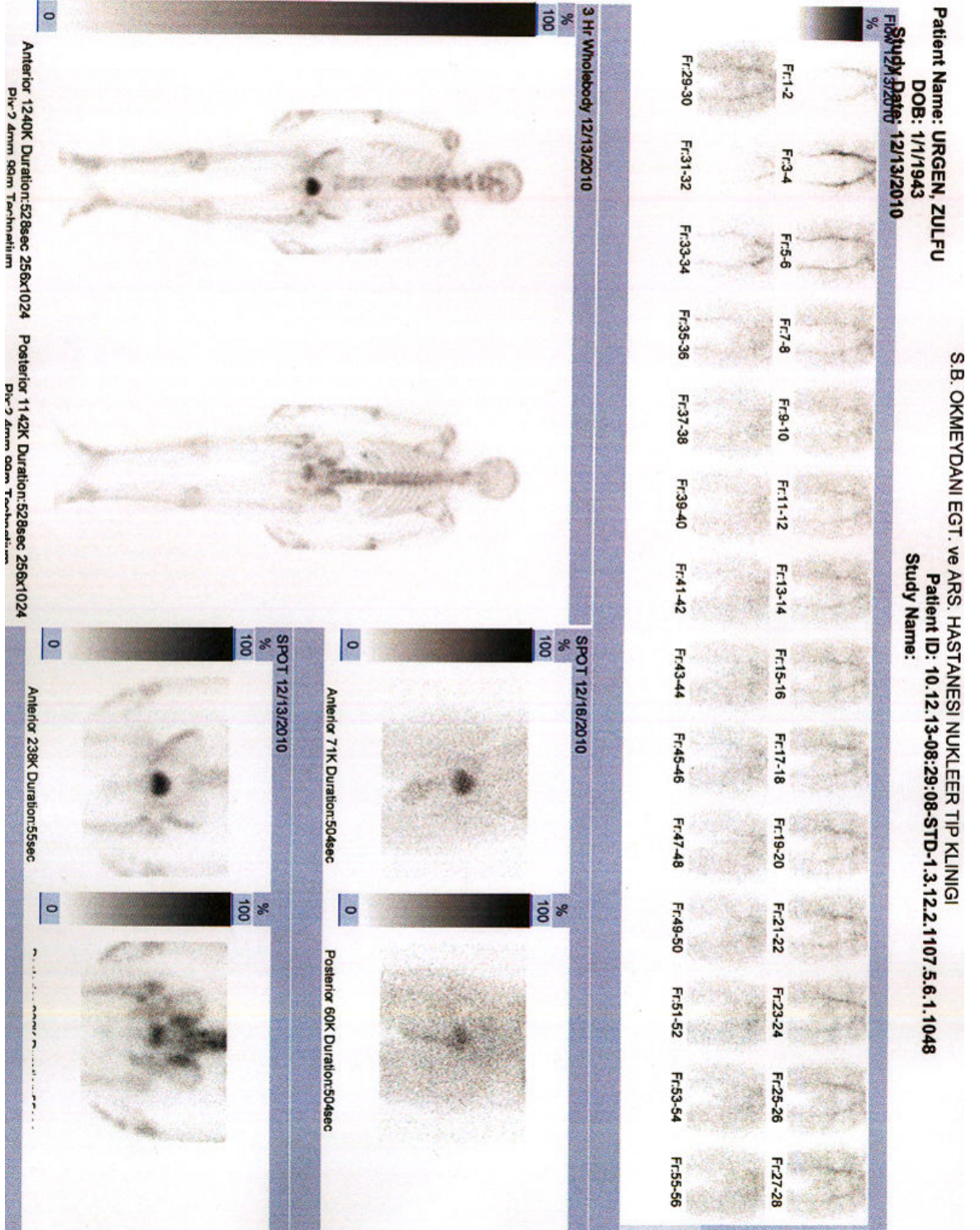
Patient ID: cipro

DOB: 12/16/1942

Study Name: Bone Scan



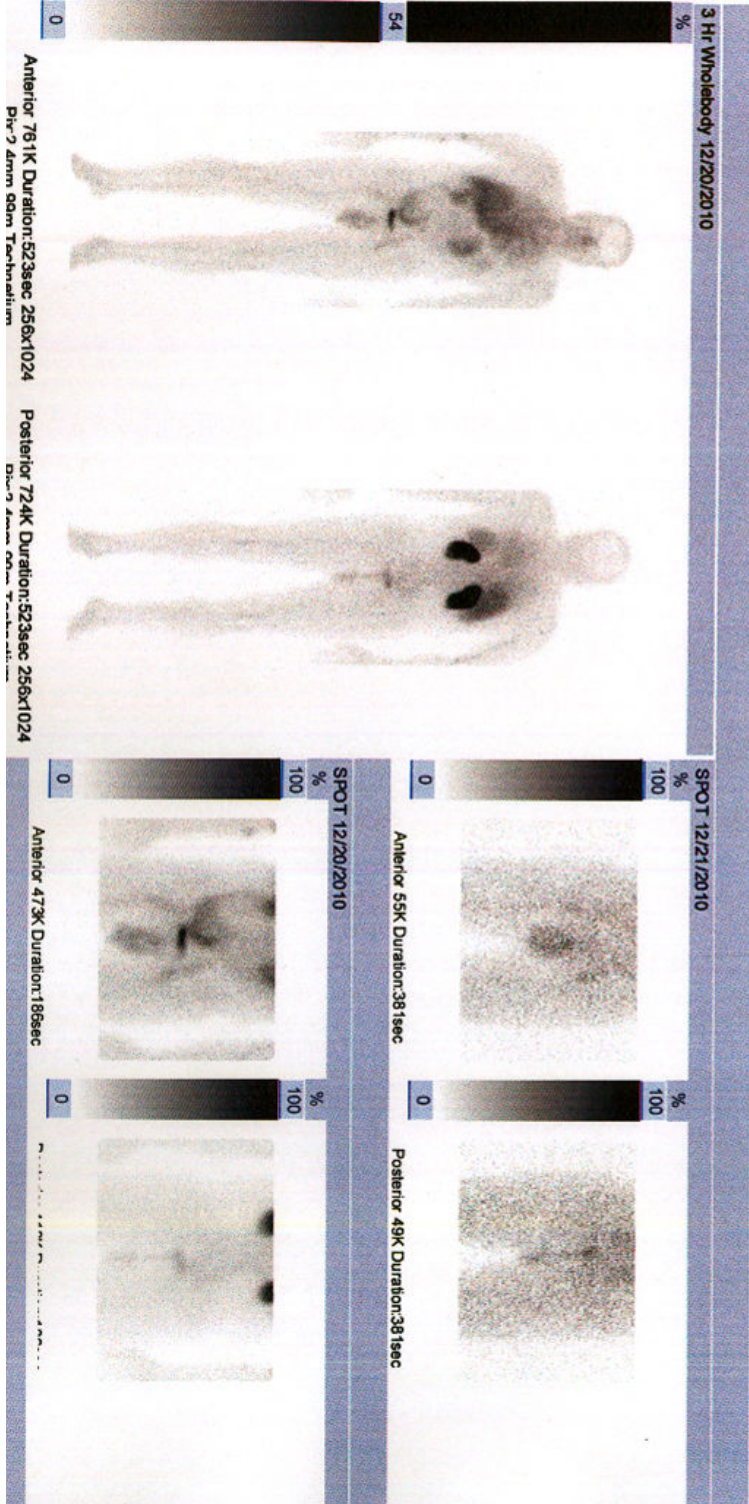
Şekil 3.13 Bil.kalça (negatif) Aseptik GN.



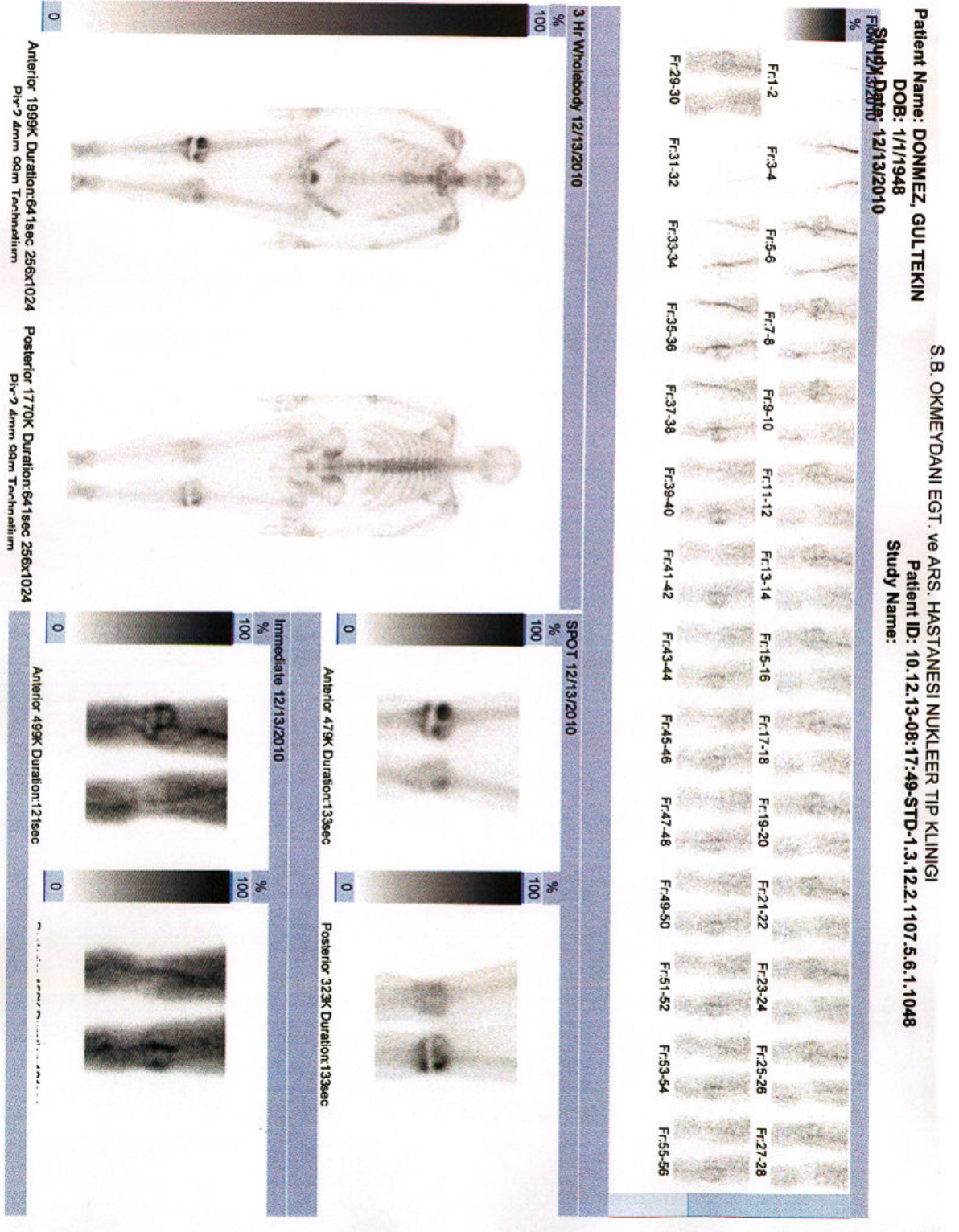
Şekil 3.14 Sol kalça (pozitif) Septik GP.

Patient Name: BOZTEMİR, MEHMET
Study Name: Bone Scan

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CİPRO
Study Date: 12/20/2010
DOB: 12/20/1967

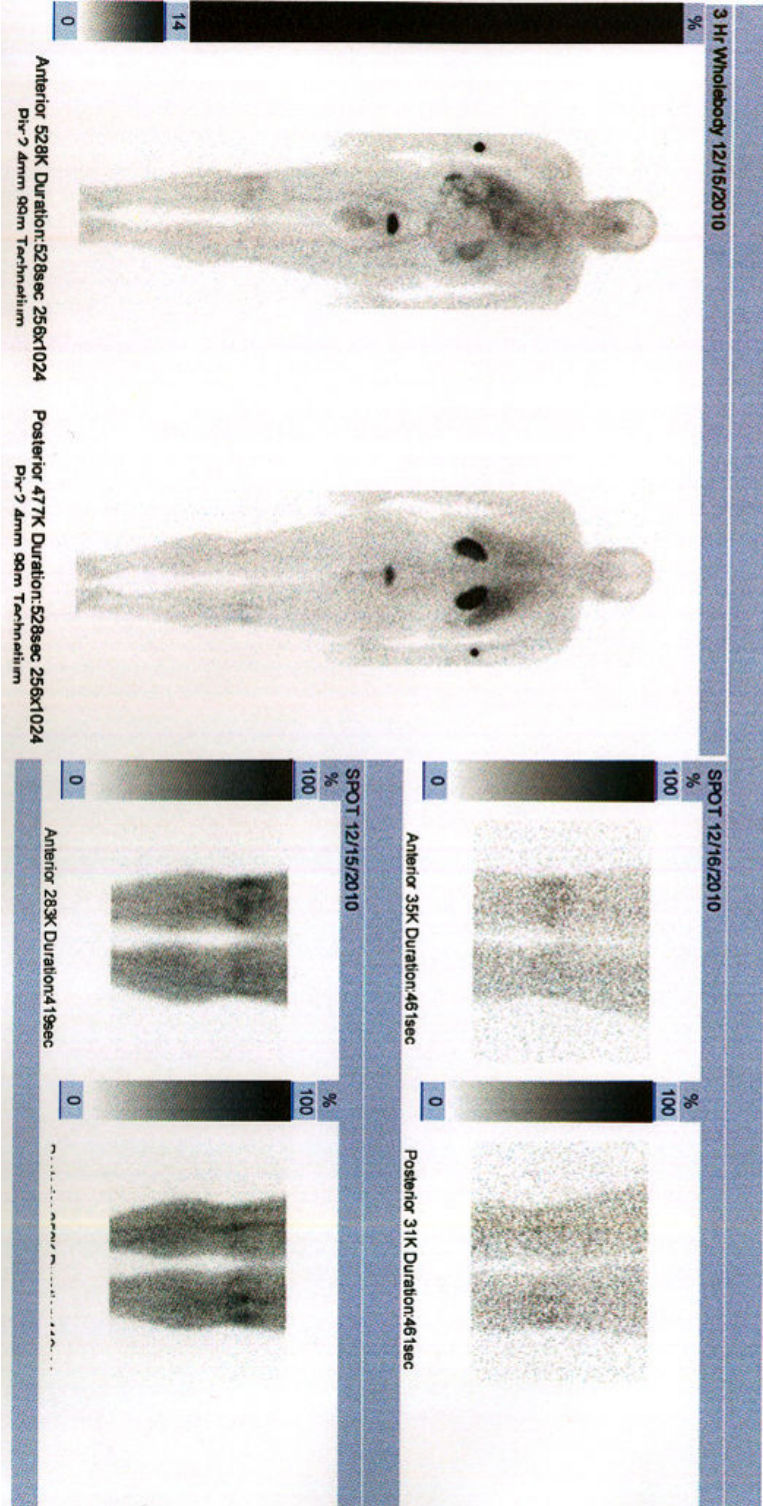


Şekil 3.15 Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN.



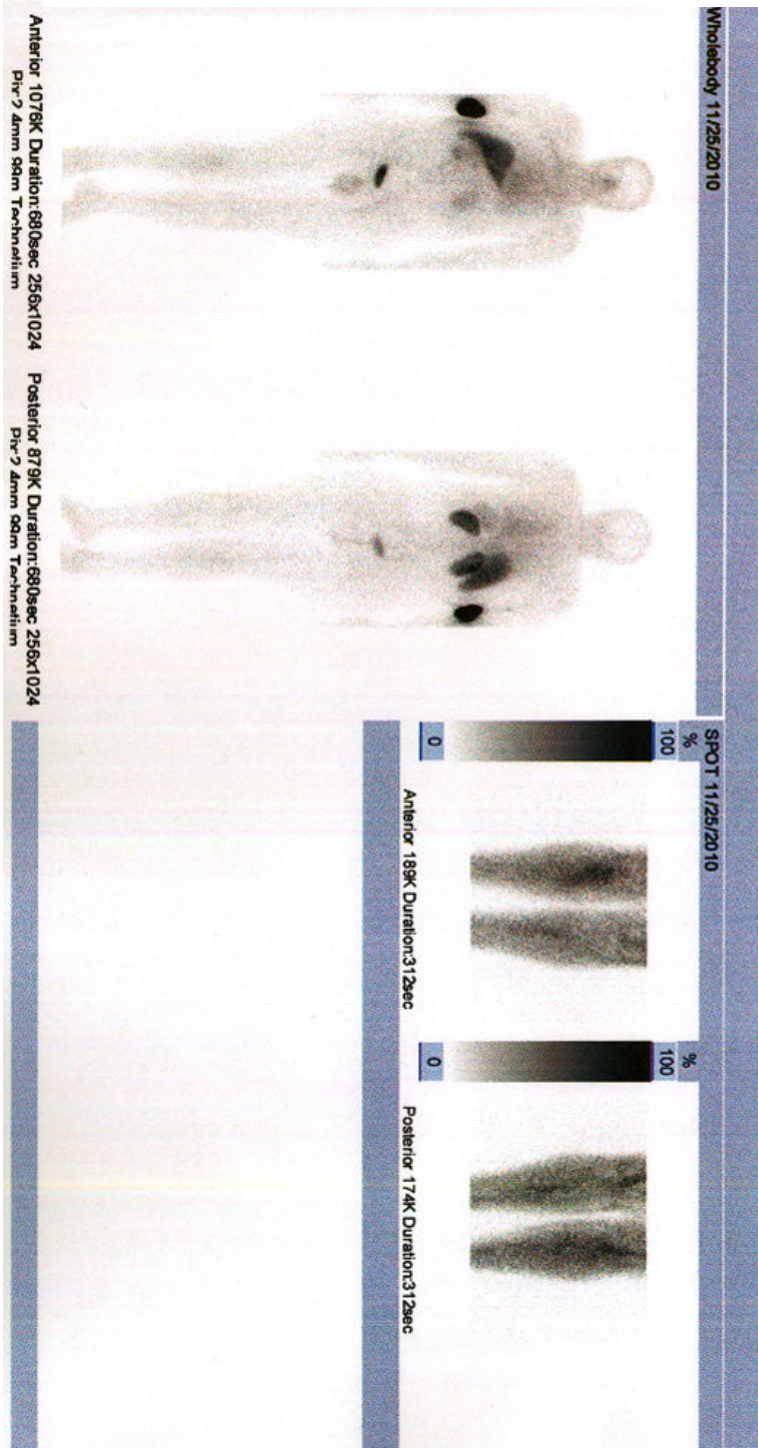
Şekil 3.16 Sağ diz (pozitif) Septik GP.

Patient Name: donmez, guftekin S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESI NUKLEER TIP KLINIGI
Study Date: 12/15/2010 Patient ID: cipro DOB: 12/15/1948 Study Name: Bone Scan



Şekil 3.17 Sağ diz Operasyon (pozitif) Baltalimanı hastanesi.

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO
Study Name: Bone Scan
DOB: 11/25/1965
Patient Name: DURAN, ADEM
Study Date: 11/25/2010

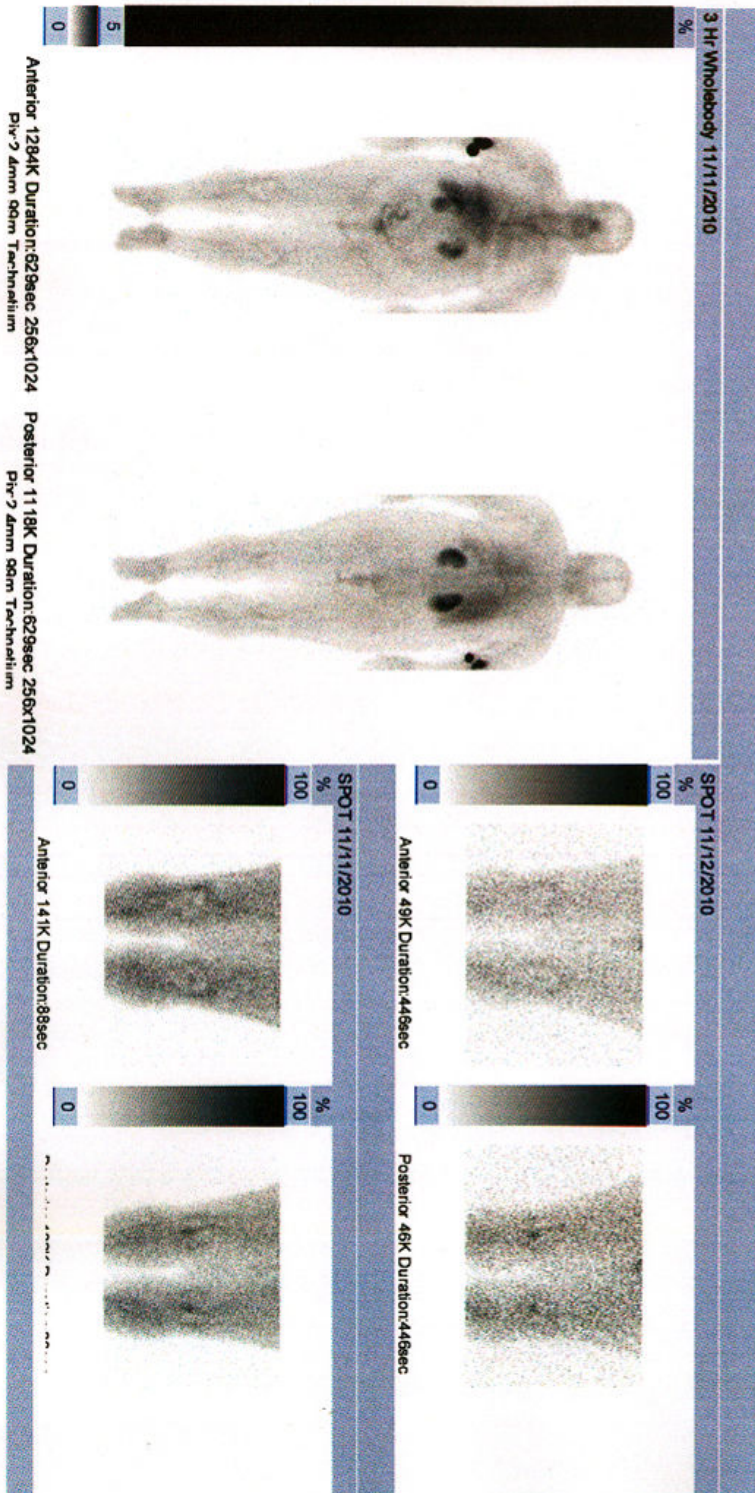


Şekil 3.18 Sağ diz (pozitif) Septik GP.

Patient Name: GOZCU, NURİYE
Study Date: 11/11/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO
DOB: 11/11/1946

Study Name: Bone Scan

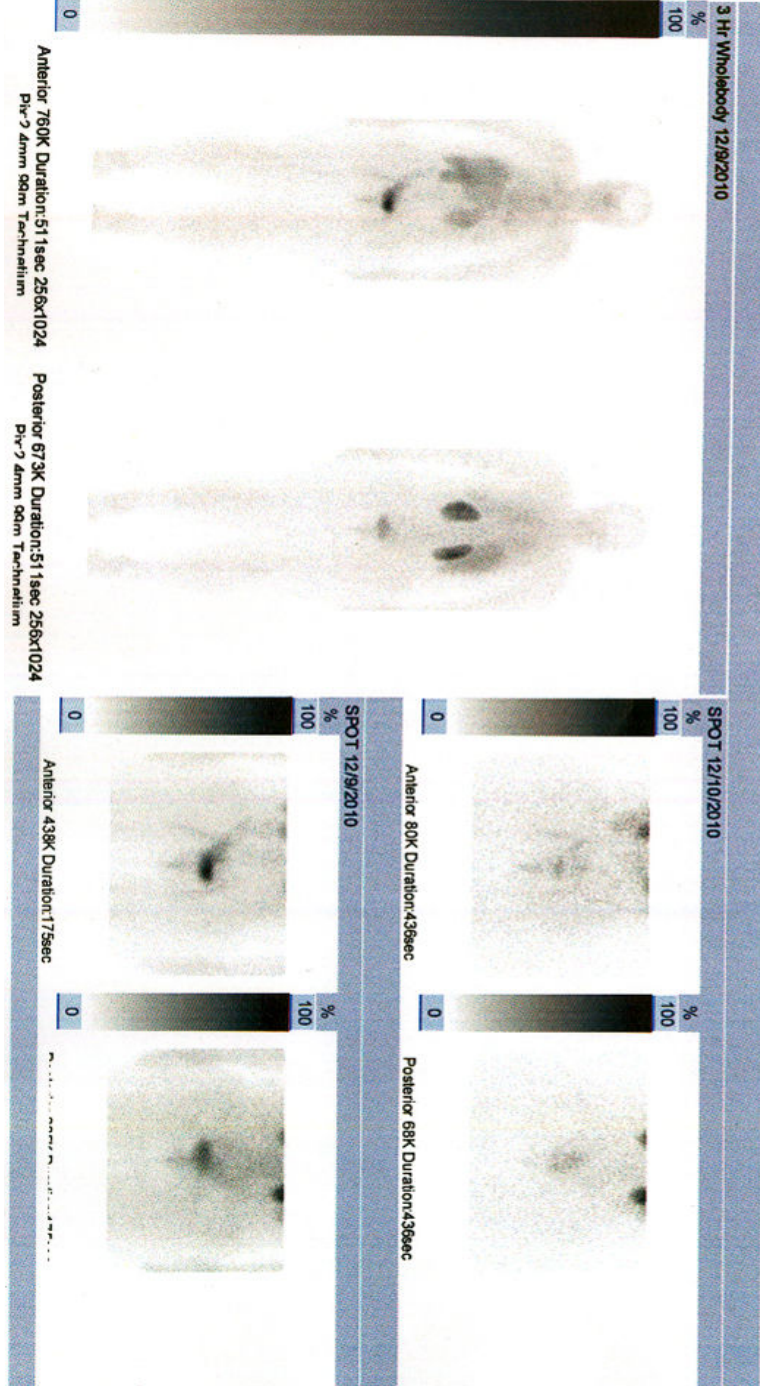


Şekil 3.19 Sağ diz (negatif) Aseptik GN.

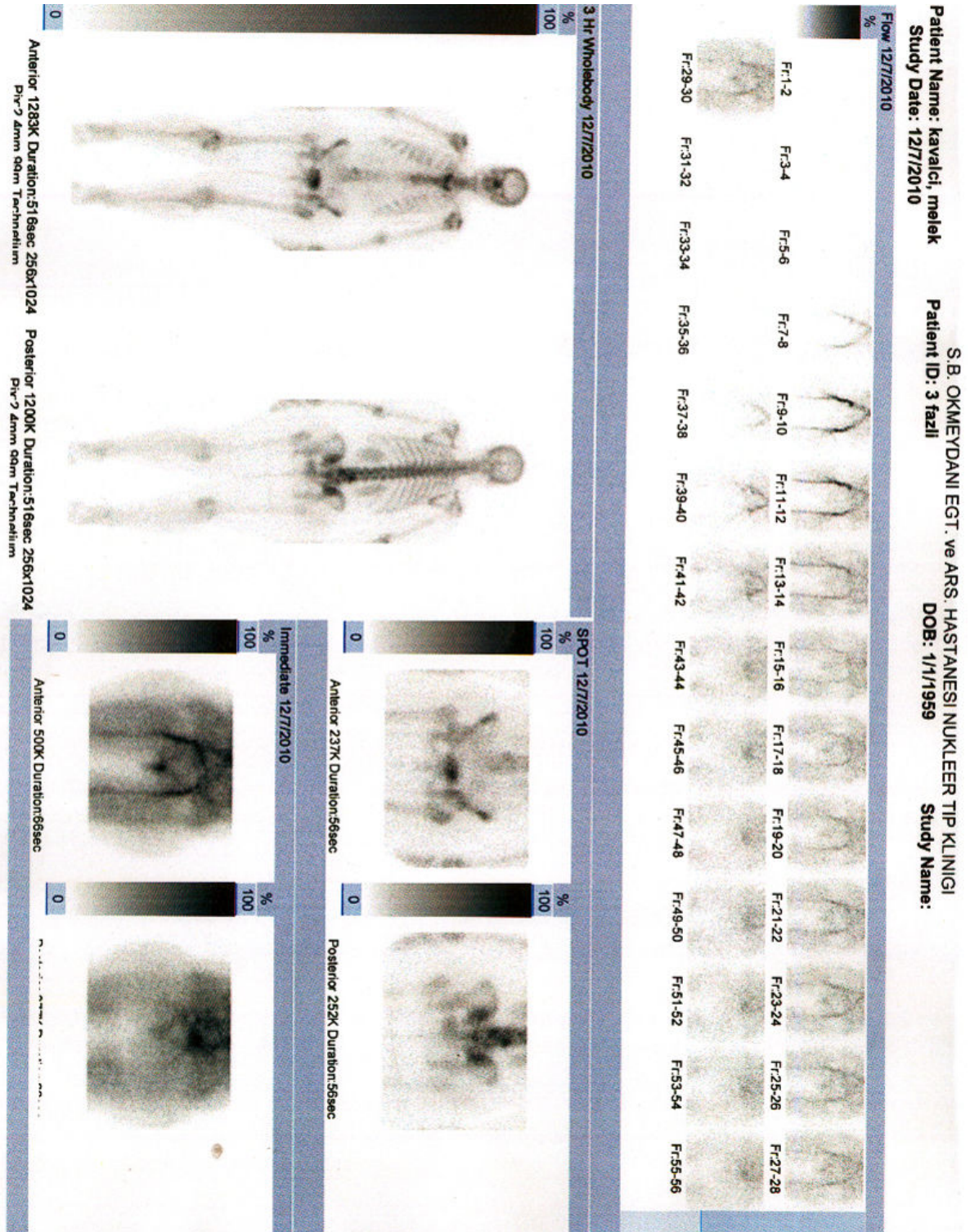
Patient Name: kavalci, melek
Study Date: 12/9/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: cipro
DOB: 12/9/1959

Study Name: Bone Scan

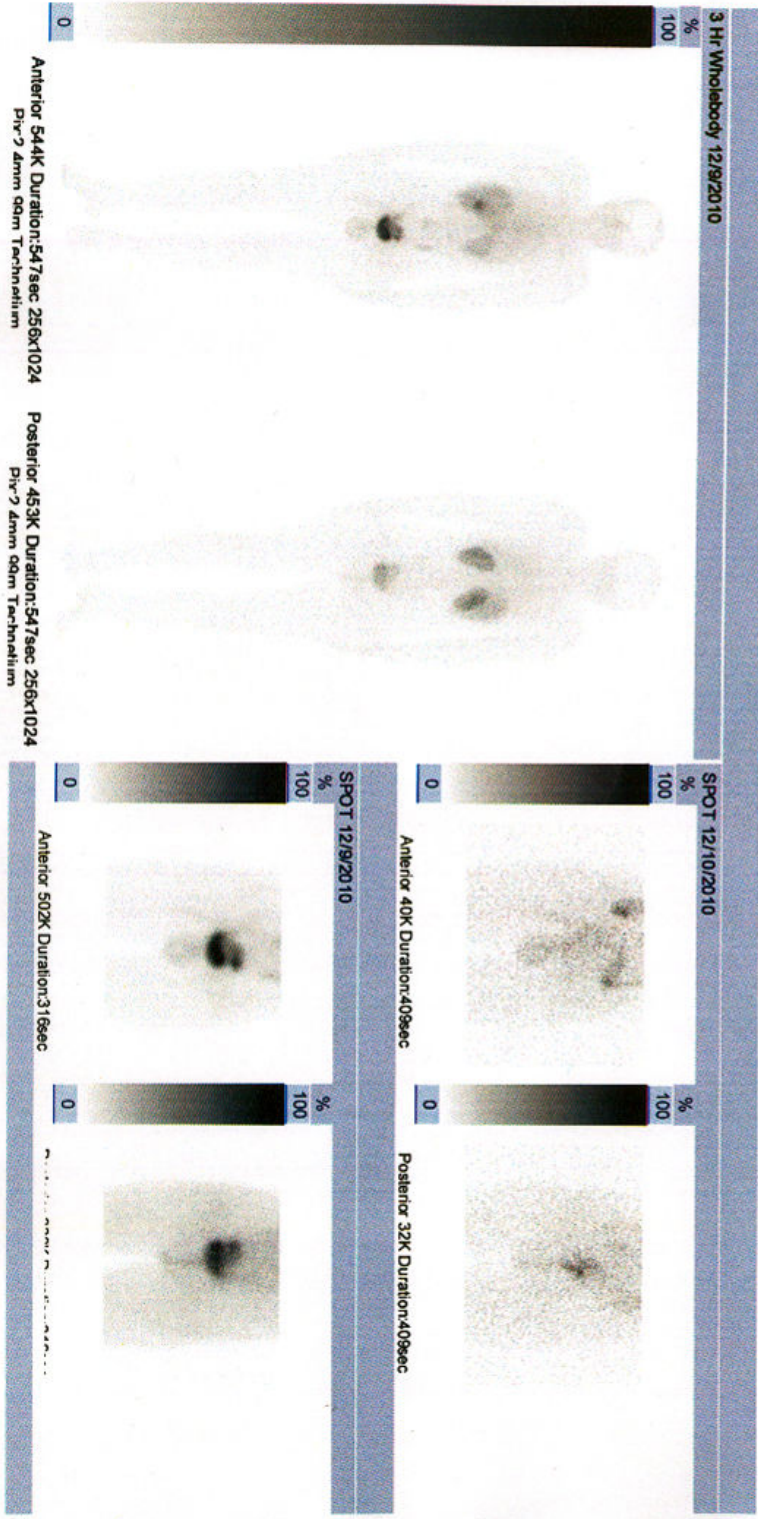


Şekil 3.20 Bil. Kalça Operasyon (negatif) Baltalimanı hastanesi.

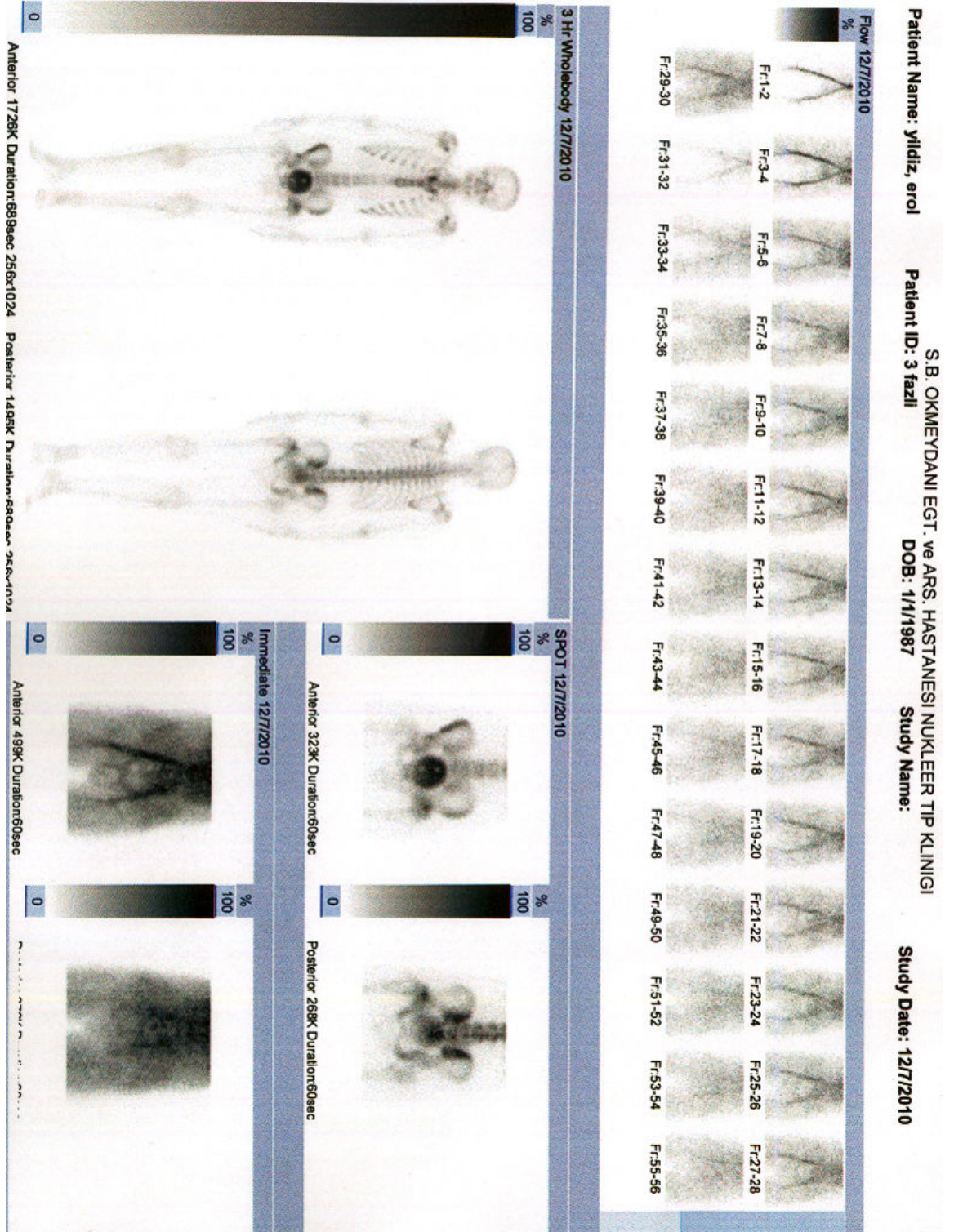


Şekil 3.21 Bil.kalça (negatif) Aseptik GN.

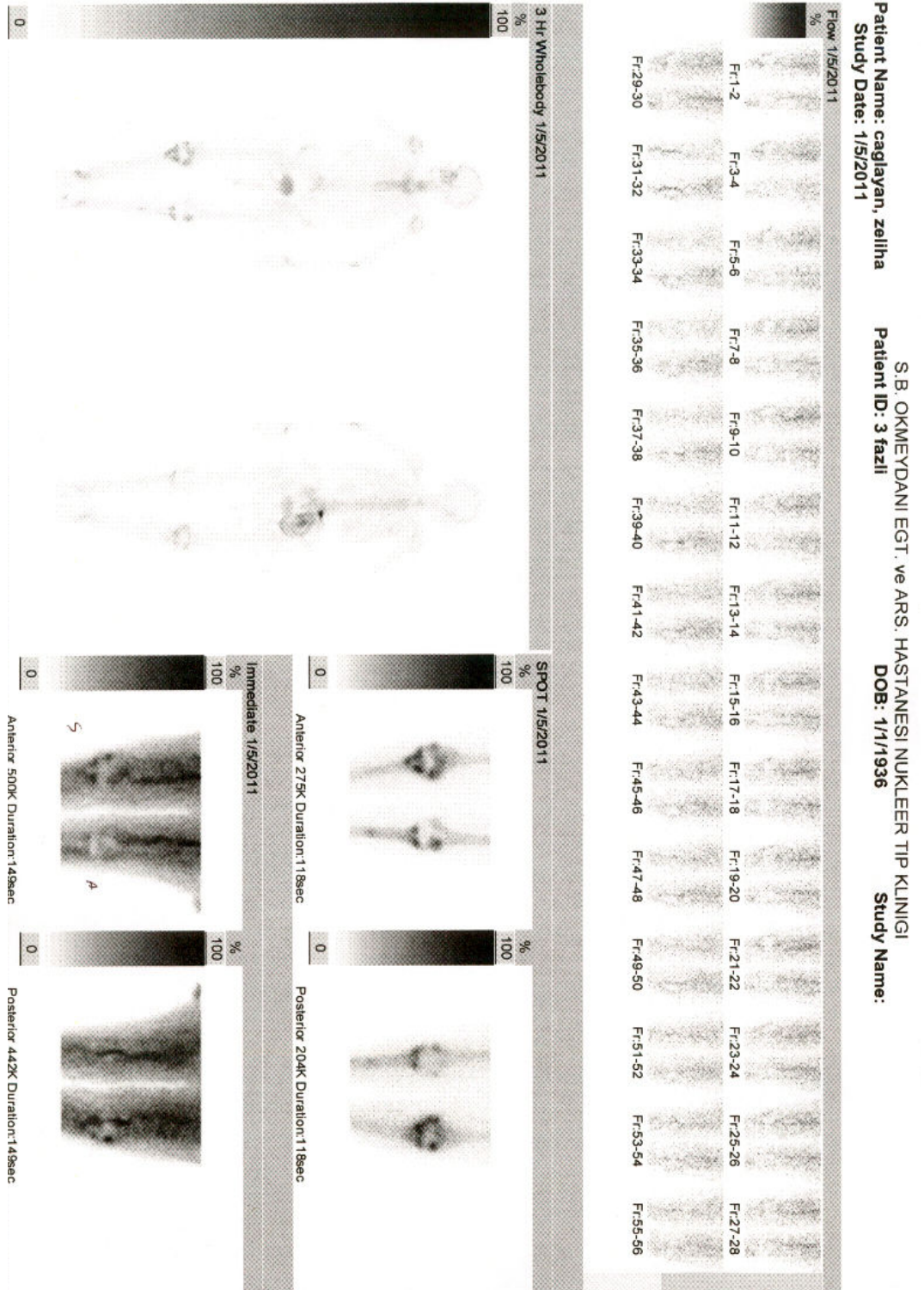
S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient Name: yıldız, erol Patient ID: cipro DOB: 12/9/1988 Study Name: Bone Scan Study Date: 12/9/2010



Şekil 3.22 Sol kalça (negatif) Baltalimanı hastanesi.



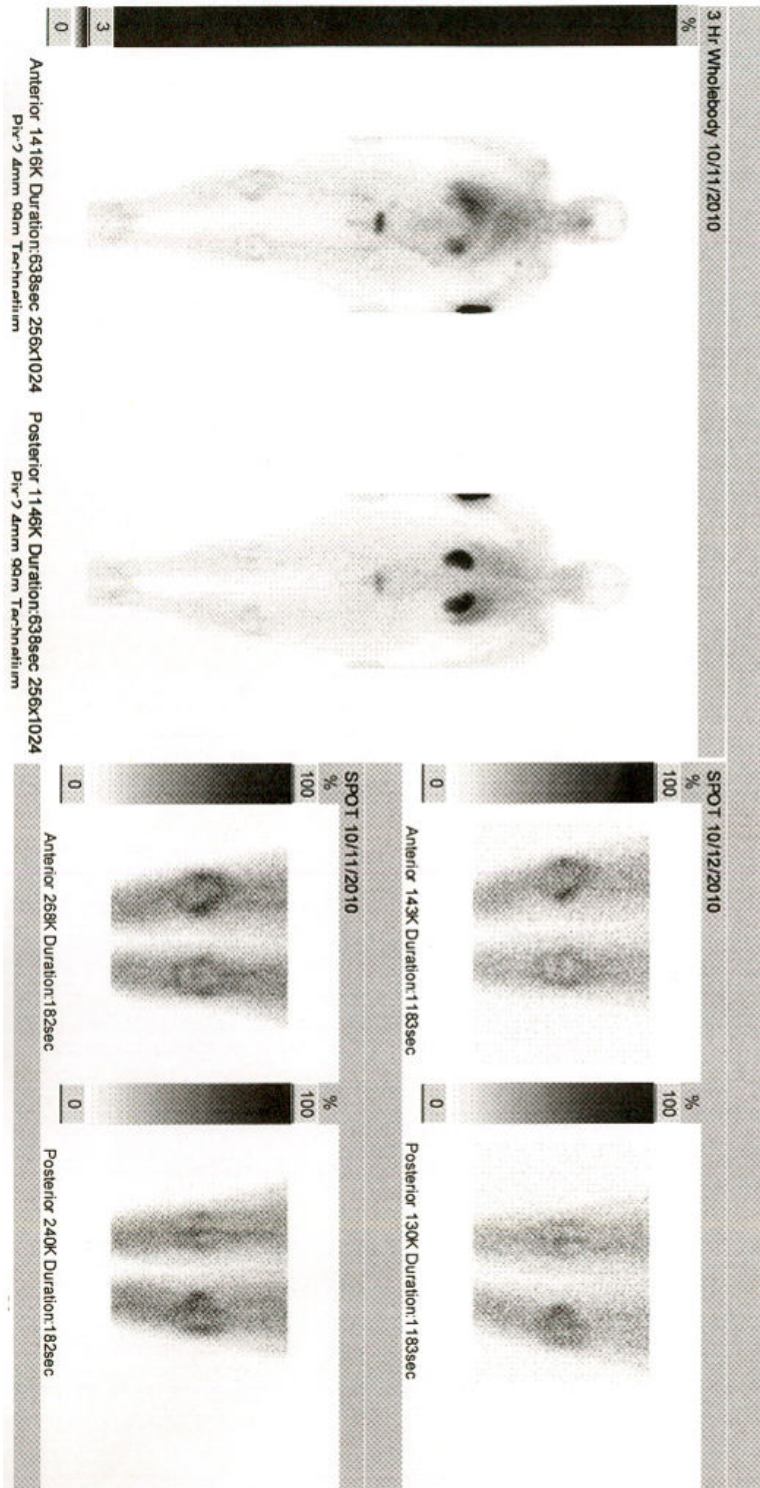
Şekil 3.23 Sol kalça (negatif) Aseptik GN.



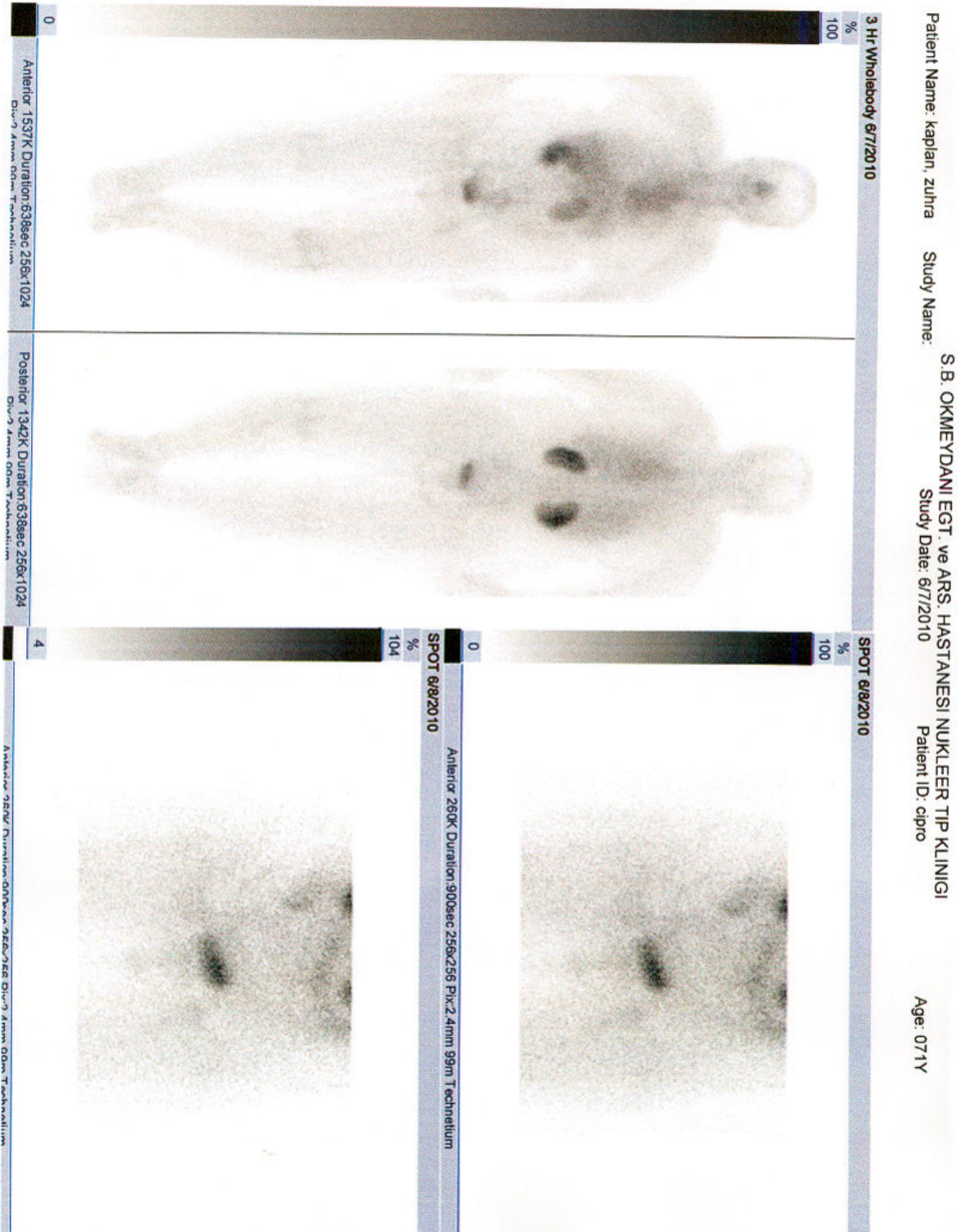
Şekil 3.24 Sağ diz (pozitif) Aseptik YP.

Patient Name: caglayan, zeliha
Study Date: 10/11/2010

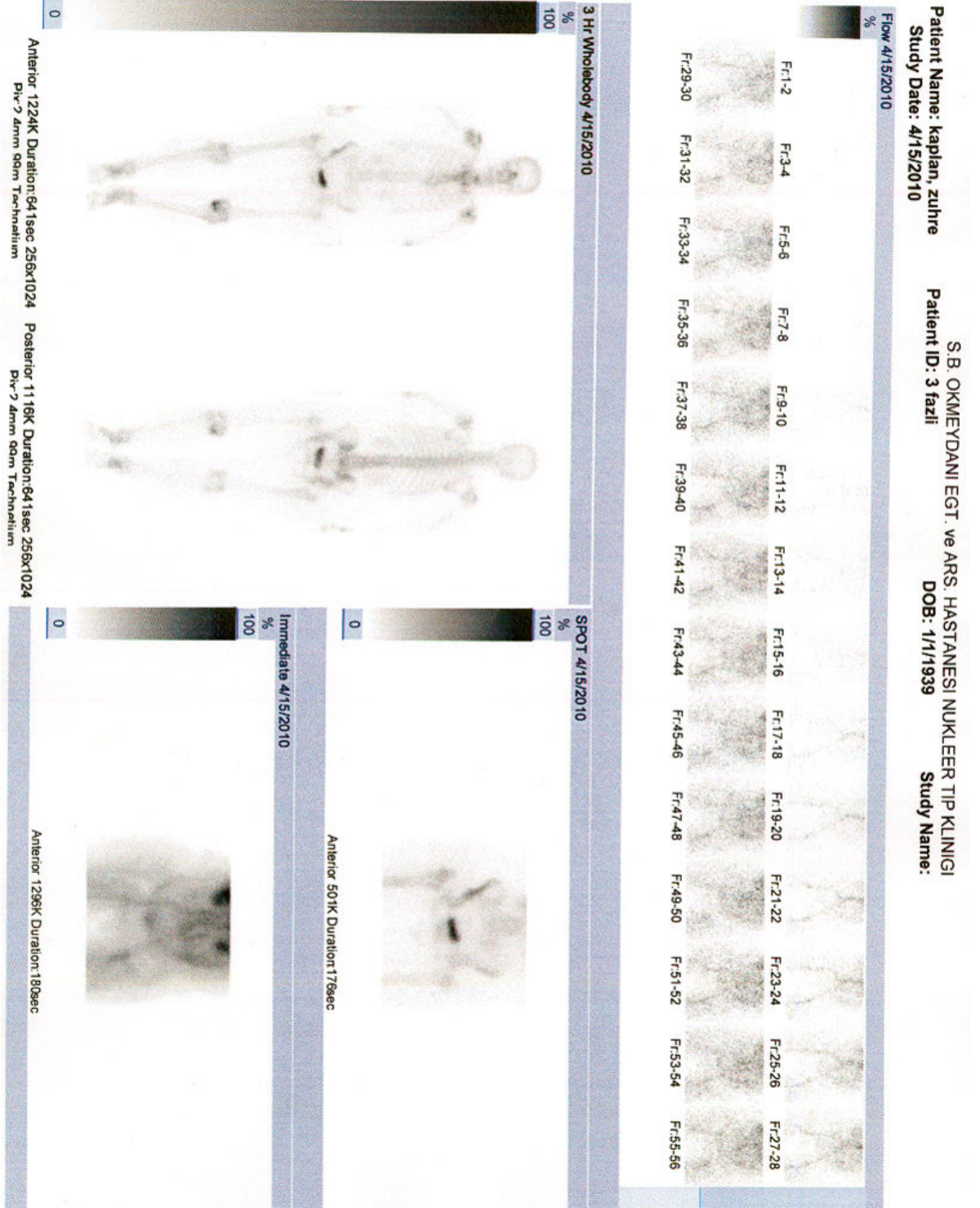
S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: cipro
DOB: 1/1/1936
Study Name:



Şekil 3.25 Sağ diz Operasyon (pozitif) Baltalimanı hastanesi.



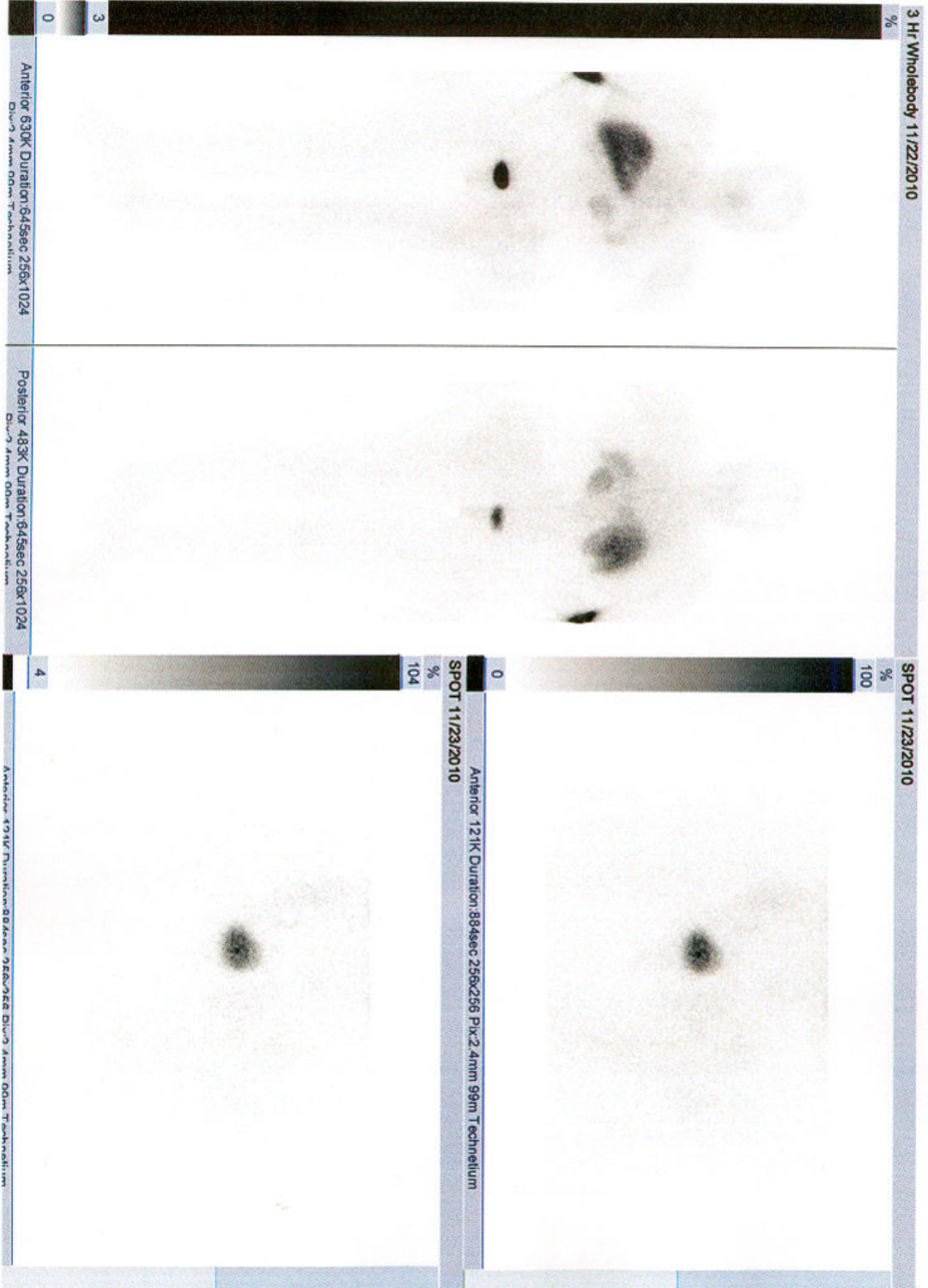
Şekil 3.26 Bil.kalça (negatif) Aseptik GN.



Şekil 3.27 Bil.kalça Operasyon (negatif) Okmeydanı E.A.H.

Patient Name: KARACIMEN, SEHRIBAN
Patient ID: CIPRO

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESI NUKLEER TIP KLINIGI
Study Name: Bone Scan
Age: 054Y
Study Date: 11/22/2010



Şekil 3.28 Bil. Kalça (pozitif) Septik GP.

Patient Name: cin, semra

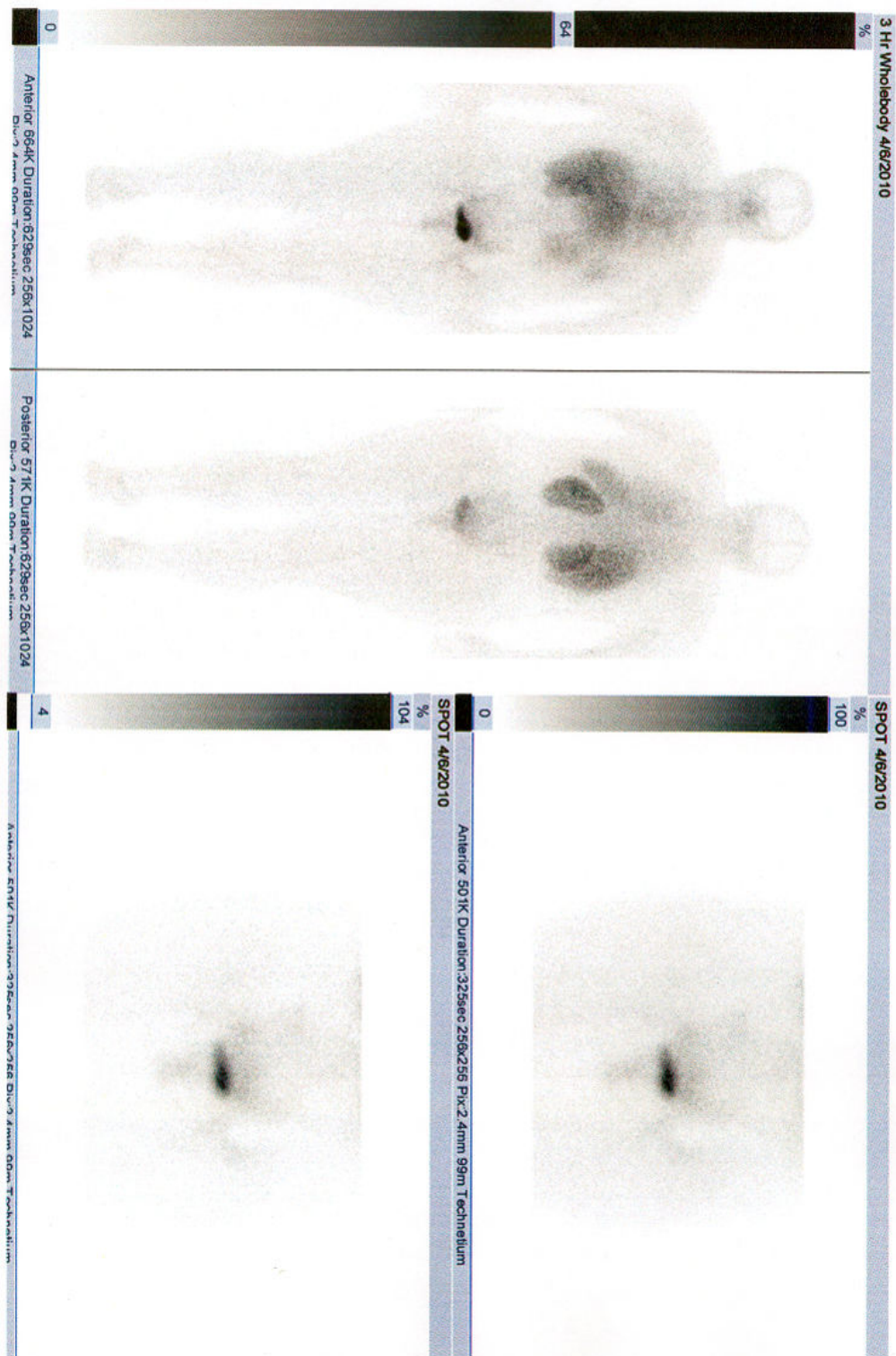
Study Name:

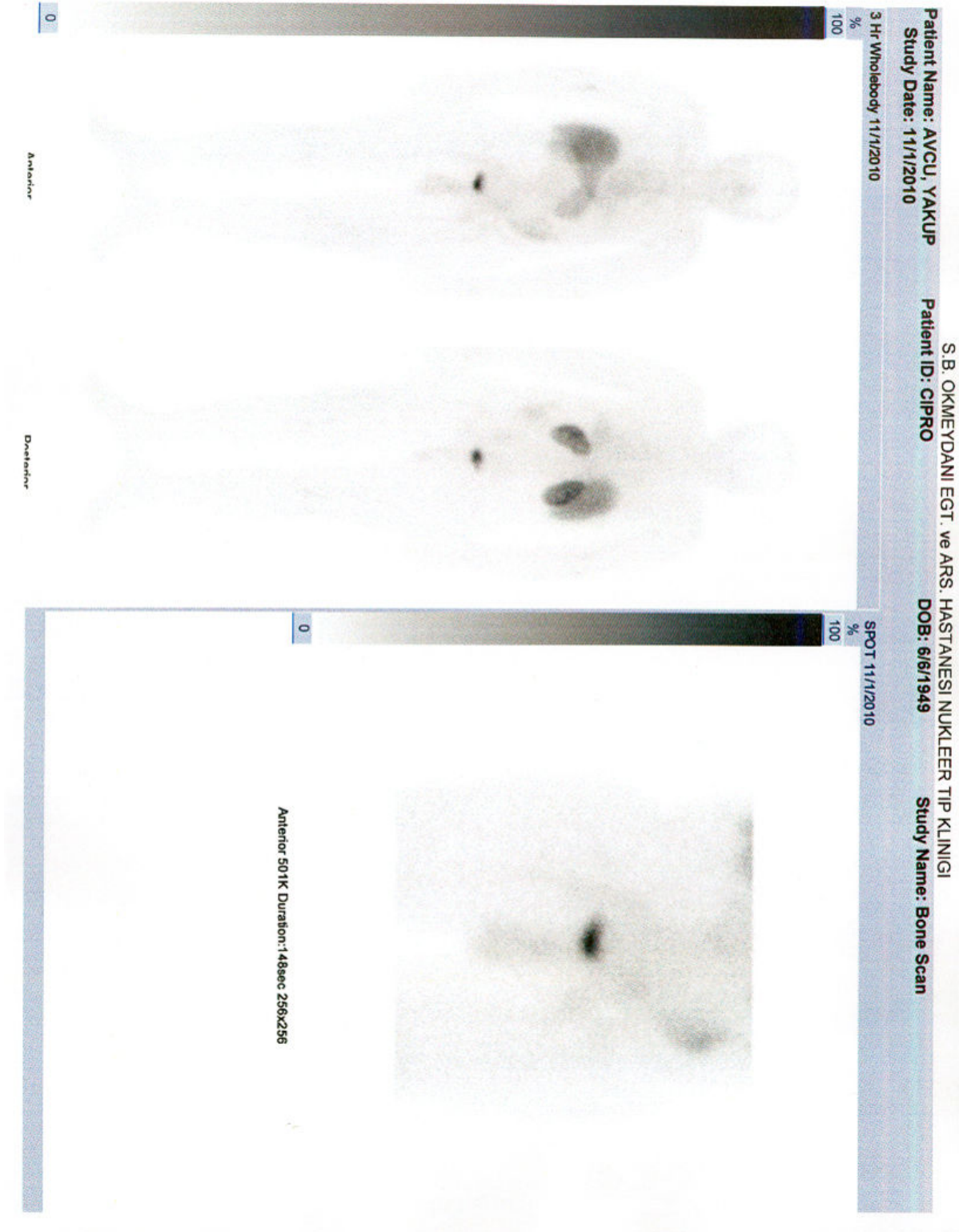
S.B. OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ

Study Date: 4/6/2010

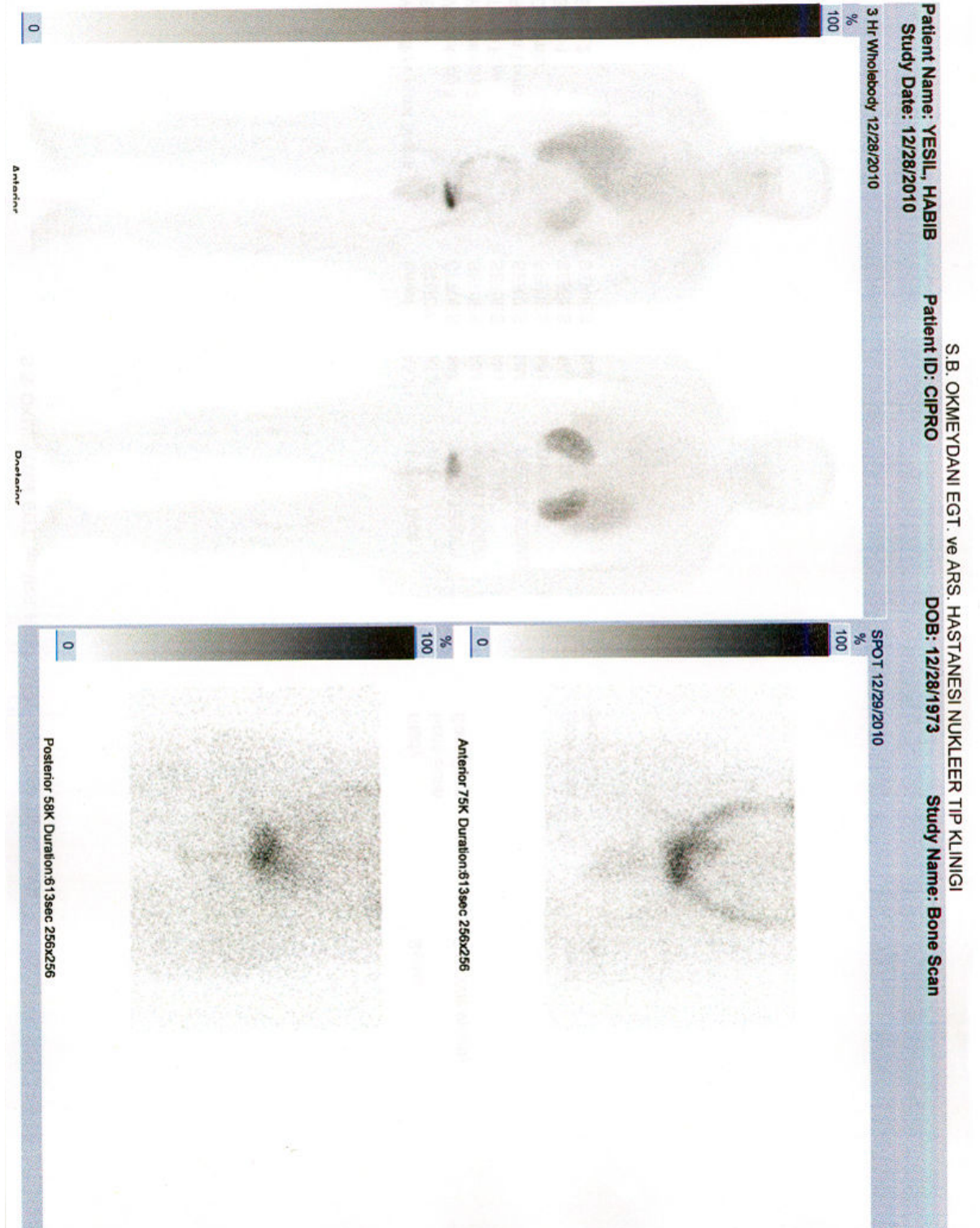
Patient ID: cipro

Age: 037Y

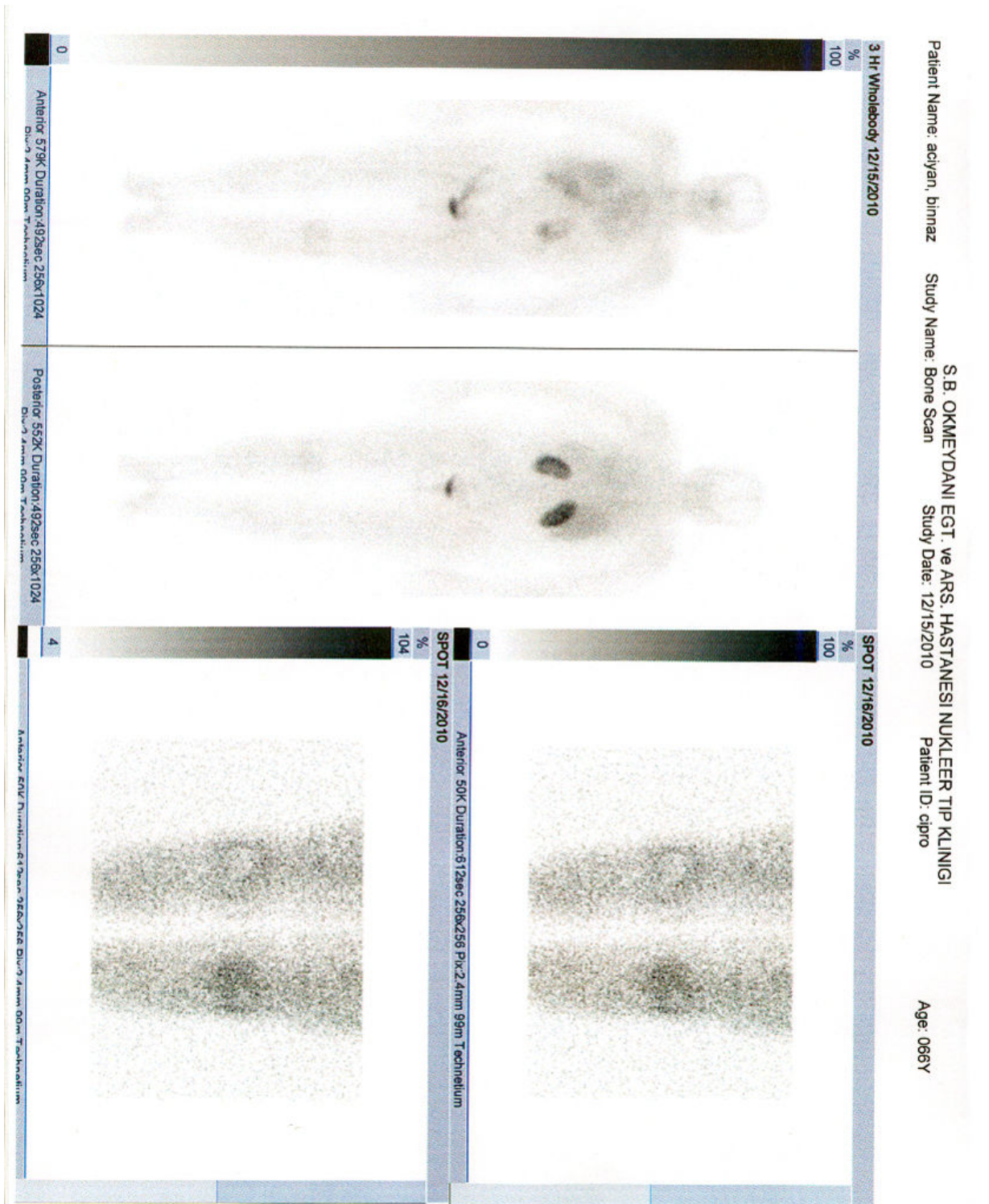




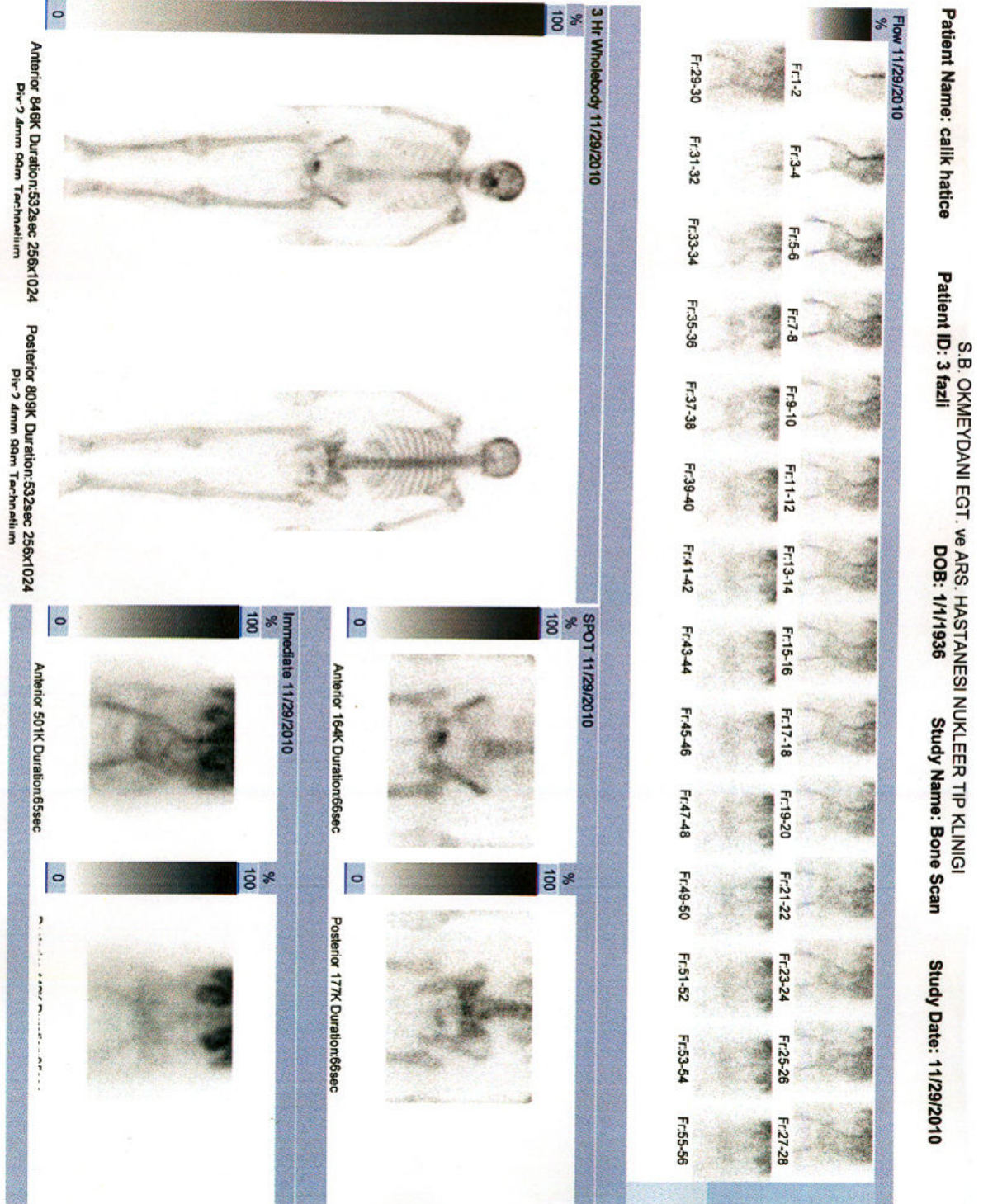
Şekil 3.30 Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN.



Şekil 3.31 Bil. Kalça (negatif) Aseptik GN.



Şekil 3.32 Sağ diz (negatif) Aseptik GN.

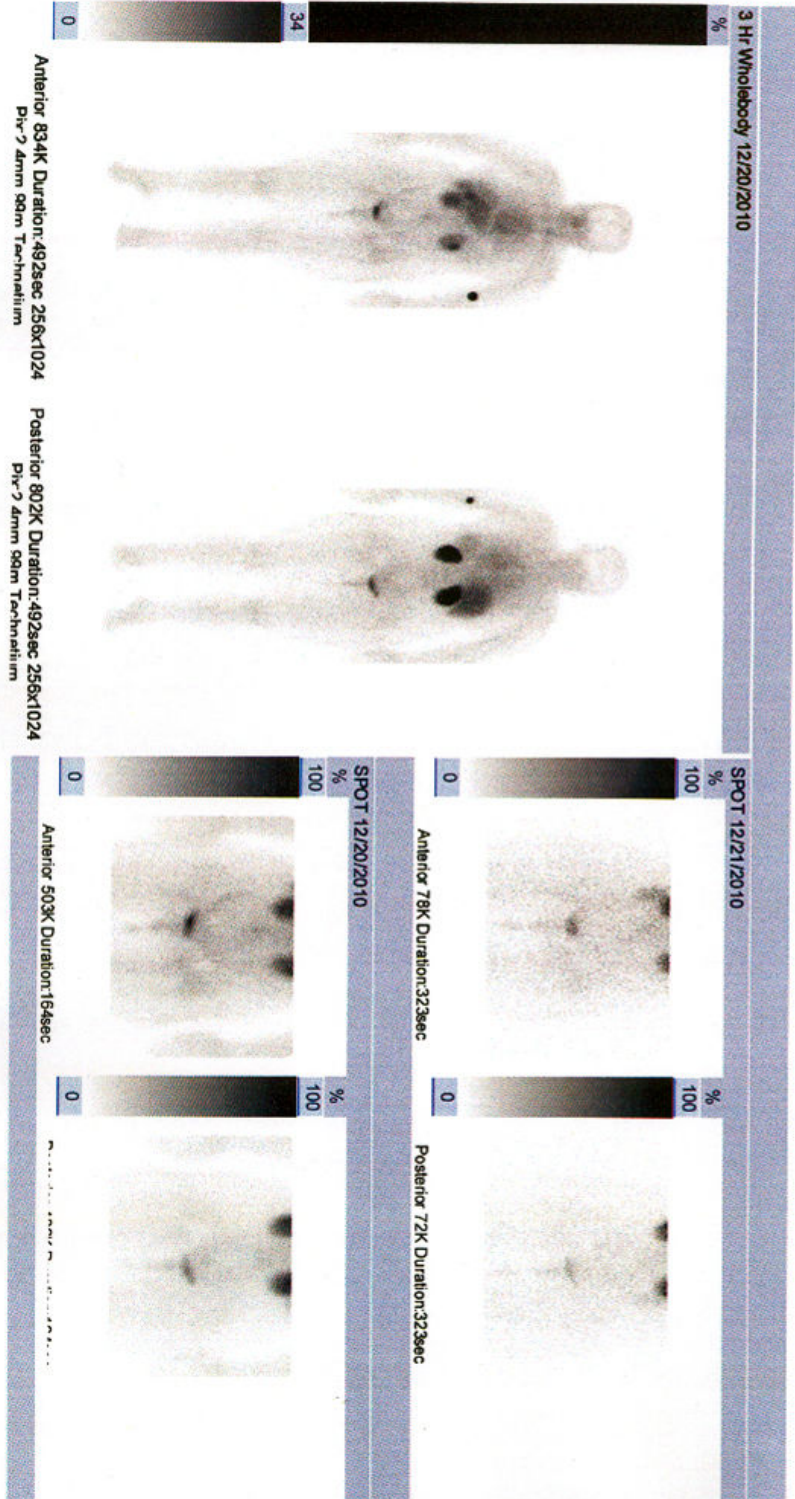


Şekil 3.33 Sağ kalça (pozitif) Septik GP.

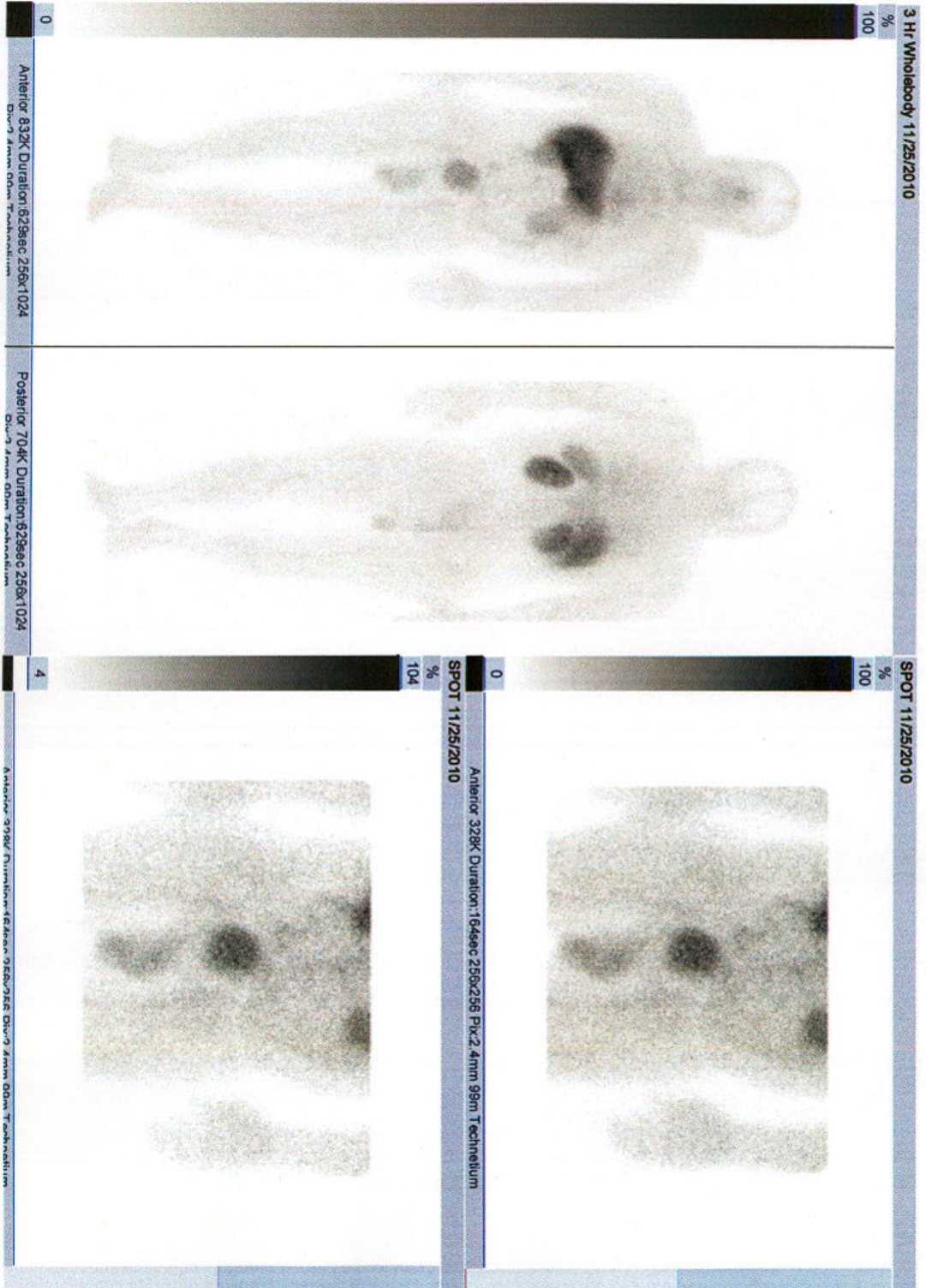
Patient Name: YENITURK, FATMA
Study Date: 12/20/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESI NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO
DOB: 12/20/1943

Study Name: Bone Scan



Şekil 3.34 Sol kalça (negatif) Aseptik GN.

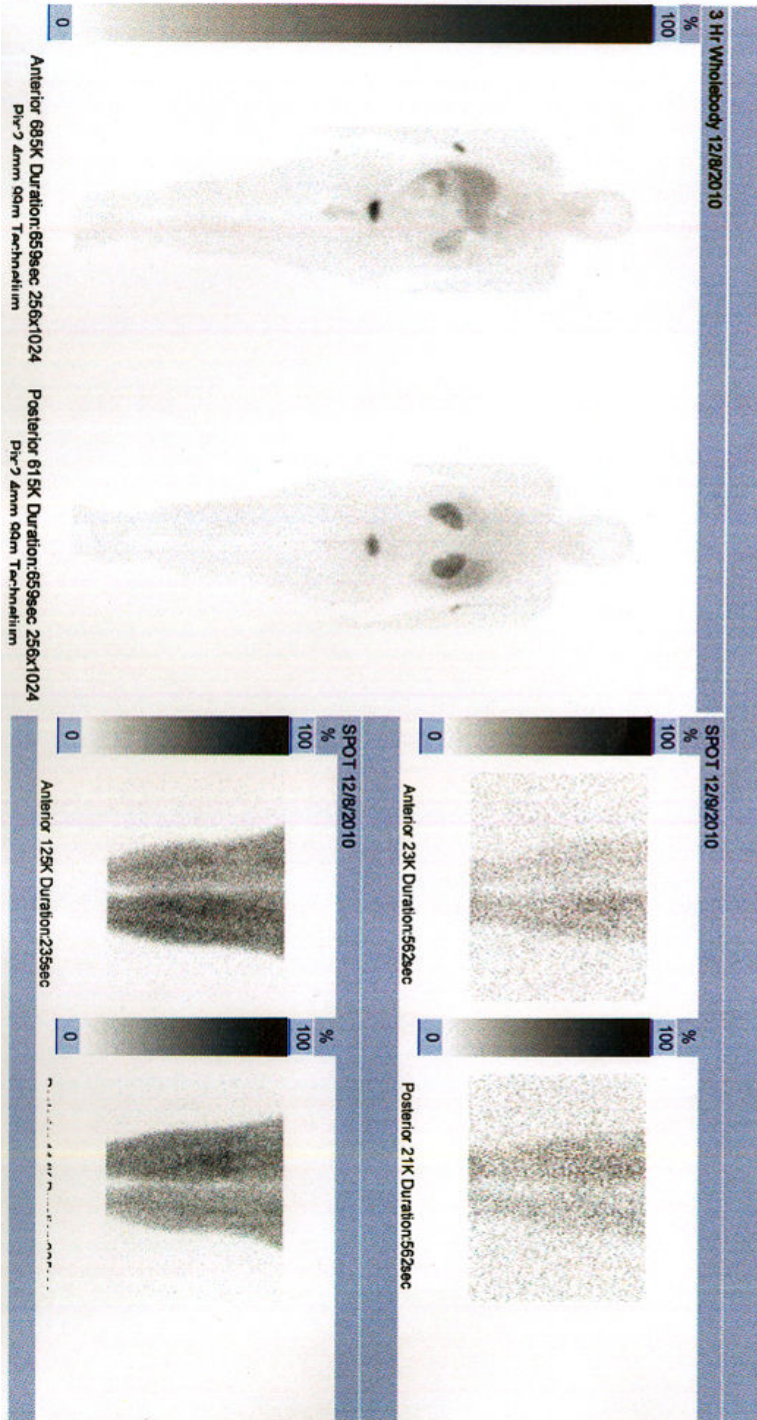


Şekil 3.35 Sağ kalça (negatif) GN.

Patient Name: KERIS, ILKER
Study Date: 12/8/2010

S.B. OKMEYDANI EGT. ve ARS. HASTANESİ NUKLEER TIP KLİNİĞİ
Patient ID: CIPRO
DOB: 12/8/1976

Study Name: Bone Scan



Şekil 3.36 Sol diz (pozitif) GP.



Şekil 3.37 Bil. Kalça (negatif) GN.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Artroplasti bir ekleme hareket ve bu eklemi kontrol eden kas, ligaman ve diğer yumuşak dokulara fonksiyon sağlamak için yapılan bir ameliyattır ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, ağrıyı dindirmek ve fonksiyonların iyileştirilmesi konusunda oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Buna karşın ciddi bazı komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Bu komplikasyonlar; damar-sinir yaralanmaları, hemoraji-hematom, dislokasyon -subluksasyon, heterotopik ossifikasyon, tromboemboli, fraktür, enfeksiyon, trokanterik nonunion ve migrasyon, osteolizis ve gevşemedir (Harkess [5]). Bu komplikasyonlardan enfeksiyon hastaların %1-4'ünde görülmektedir.

Revizyon(düzeltilme) cerrahisine giden hastalarda ise enfeksiyon oranı daha yüksek olarak izlenmektedir(Love vd [7]). Diğer bir komplikasyon olan gevşemenin enfeksiyondan ayırt edilmesi oldukça zor olmakla birlikte, tedavi protokolleri tamamen farklı olduğu için mutlaka ayırıcı tanı konulması gereken durumlardır. Enfeksiyon tanısında bazı laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve radyonüklid görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Enfeksiyon tanısı için yapılabilecek laboratuvar testleri; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ,C-Reaktif protein (CRP) ve lökosit sayımıdır. Bu tetkikler özgül olmayan enflamasyon göstergeleridir ve hem enfeksiyonda hem de gevşemede yükselmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ise enfeksiyona yanıt olarak gelişen yapısal değişiklikler görüntülenebilmektedir. Ancak yapısal değişikliklerin oluşmadığı enfeksiyonun erken döneminde ve travma, cerrahi, geçirilmiş hastalıklara bağlı olarak anatomik yapının bozulmuş olduğu durumlarda etkinlikleri azalır. Bu tez çalışmasında radyofarmasötiklerin kalite kontrol testleri, farmakopelere ve standartlara uygun olarak yapılmıştır. Kalite kontrol testleri hem üretim aşamasında

hem de hastaya tatbikten önce ihtiyaç vardır. Çünkü radyofarmasötikler diğer ilaçlardan farklı olarak eser miktarlarda kullanıldıkları için herhangi bir farmakolojik etkileri yoktur; ama uygulama sırasında insan sağlığına zarar verilmemesi ve mümkün olan en kaliteli bilginin temin edilmesi gereklidir. Bunun neticesinde kalça ve diz eklemlerinin üç fazlı kemik sintigrafisi ile ciprofloksacin sintigrafileri karşılaştırılarak neticeler değerlendirildi. Kalça protezlerinin % 75'inde radyografide 2 mm'den daha dar radyolusen(ısıyı geçiren) alan gelişir. 2 mm'den daha büyük radyolusen alan veya progresif(ilerleyici) genişleme varlığı gevşeme göstergesidir. Ancak gevşeme 2 mm'den daha az radyolusensi varlığı durumunda da mevcut olabilir. Hatta 2 mm'den daha fazla radyolusensi alan varlığı her zaman gevşeme göstergesi olmayabilir. Gevşemenin diğer radyolojik bulguları; protez migrasyonu, sement fraktürü ve protezde yer değişikliği bulgularının saptanmasıdır. Radyografik olarak gevşeme bulguları enfeksiyon ile de ilişkili olabilir. Enfeksiyonun diğer radyolojik bulguları aşırı periostal(kemik çevresi zarı) reaksiyon, aşırı geniş radyolusensi, kemik destrüksiyonu 'dur. Radyolojik değişiklikler spesifik değildir. Ancak referans radyografilerle karşılaştırıldığında anlamlı olabilir.

MRG metalik komponent komşuluğunda sinyal yokluğu nedeniyle, total kalça replasmanı sonrası fazlaca kullanılmaz, genellikle ameliyat öncesi planlamada yardımcıdır (White [12]).

Aynı şekilde BT'inde protez takıldıktan sonra metal artefaktları (metalik bozukluk) nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Artroplasti öncesi eklemdaki patolojiyi göstermesi açısından faydalıdır. Ayrıca asetabulum ve femurun kemik yapısı hakkında da bilgi vermektedir.

Klinik, radyolojik ve anormal laboratuvar bulguları sonucunda enfeksiyon şüphesi varsa tanı için bir sonraki aşamada yapılabilecek tetkik kalça aspirasyonudur. Aspirasyon enfeksiyon varlığını onaylar, organizmayı açığa çıkarır, antibiyotik duyarlılık profilini verir, çimentoya eklenecek antibiyotik seçimini belirler. Kalça aspirasyonu yapılmadan önce hastanın antibiyotik kullanım öyküsü sorgulanmalıdır ve en az iki hafta öncesinden antibiyotik kullanmadığından emin olunmalıdır. Enfeksiyon tanısında kullanılabilecek radyonüklid görüntüleme yöntemleri; üç fazlı kemik sintigrafisi, Ga-67 sintigrafisi, Tc-99m nanokolloid sintigrafisi, monoklonal antikorlar, Tc-99m HIG, F-18 FDG- PET, işaretli lökosit sintigrafisi, Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisidir. Üç fazlı kemik sintigrafisi

kanlanma, kan havuzu ve metabolik fazları içeren bir görüntüleme çalışması olup kalça ve diz protezlerinde gevşeme-enfeksiyon ayırıcı tanısında başlangıç çalışması olarak önerilebilir. Çünkü negatif sonuçlar enfeksiyon olmadığı yönünde güçlü bir gösterge olup, hastaların konservatif (koruyucu) olarak takibinin yapılabileceğini gösterir. Kemik sintigrafisinin enfeksiyon yönünden pozitif olması durumunda ise diğer yöntemlerle desteklenmesi gerekir (Weiss [15]). Duyarlılığı yüksek bir yöntem olmasına rağmen aynı derecede özgül değildir. Özellikle operasyondan sonraki ilk bir yıl içinde protezleri değerlendirmek oldukça zordur. Çünkü trokanter minör ve distal femoral uçta ve shaftta belirgin fokal uptake varlığı ve semendi protezlerde metabolik fazdaki aktivite tutulumu operasyondan sonra ancak bir yıl içinde normale dönerken sementsiz protezlerde aktivite tutulumu 2-3 yıl boyunca devam edebilir (Rubello ve Lieberman [17]).

Diz protezlerinde ise sintigrafi bulgularını değerlendirme daha komplikedir. Artmış aktivite tutulumunun düzelmesi uzun süre alabilir ve sıklıkla komplikasyon olmasa bile tibial komponentteki aktivite tutulumu uzun süre devam eder. Bu nedenle tek bir kemik sintigrafisi çalışmasıyla protez komplikasyonlarının basitçe değerlendirilmesi mümkün değildir. Çalışmamızda üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100, spesifite %77.1, doğruluk %84, pozitif prediktif değer %65.2, negatif prediktif değer %100 olarak bulunmuştur. Enfeksiyon görüntülemeye kullanılan bir başka radyofarmasötik ise Ga-67'dir. Fakat çalışmalarda Ga-67 uptake'inin genel olarak enflamasyona bağlı olduğu, enfeksiyon için özgül olmadığı ve aseptik gevşeme ile enfeksiyon ayırımında güvenilir bir yöntem olmadığı bildirilmiştir (Kraemer [32]).

Merkel ve ark'ı (1985) protez hastalarında in-111 lökosit işaretleme ile Tc-99m MDP kemik sintigrafisi- Ga-67 kombinasyonunu karşılaştırmışlar. Bu çalışmada in-111 lökosit işaretlemenin doğruluğu %94, kemik- Ga-67 kombinasyonunun doğruluğu ise %75 bulunmuştur. In-111 işaretli lökosit sintigrafisinin sensitivitesi %86, spesifitesi %100, (+) prediktif değer %100, (-) prediktif değer %90 bulunmuştur ve tüm parametrelerde kemik- Ga kombine çalışmasından üstün olduğu bildirilmiştir (Merkel [48]).

In-111 işaretli lökosit sintigrafisi protez hastalarında oldukça yüksek spesifite ve doğruluğa sahip olmasına rağmen protez enfeksiyonlarının tanısında kullanımında birtakım güçlükler söz konusudur. İlk olarak operasyona bağlı olarak ortaya çıkan kemik

travmasında in-111 işaretli lökositlerin fraktür alanında tutulduğu görülmüştür. Ancak bu tutulum Tc-99m uptake'inden daha düşük ve daha az yaygındır (Kim [46]). İkinci olarak ise normal kemik iliği aktivitesi enfeksiyon yorumlanmasında yanılsılığa sebep olabilir (Palestro [8]). Proteze bağlı kemik iliği değişiklikleri olur hatta enfeksiyon yokluğunda kemik iliği aktivitesinde hipoaktif alanlar görülebilir. Protez bölgesindeki heterotopik kemik oluşumu, kemik iliği içerebilir ve yorum hatalarına sebep olabilir.

Lökosit işaretli sintigrafide bir başka sıkıntılı nokta işaretleme için hastadan kanın alınması, işaretleme ve hastaya geri enjekte edilmesi sürecindeki karşılaşılabilecek muhtemel aksaklıklardır. Ayrıca HIV ve Hepatit pozitifliği de ciddi bir risk faktörüdür (Alazraki [28]).

Kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisinin kombine kullanımının yüksek doğruluk oranına sahip olmasına rağmen yalancı (+) vakalarda olabilmektedir. Bunun en önemli nedeni fizyolojik kemik iliği aktivitesidir. Kombine kemik -işaretli lökosit sintigrafisine sülfür kolloid ile kemik iliği sintigrafisinin eklenmesi spesifiteyi arttırmaktadır. Palestro ve ark.'ı (1991) diz ve kalça protezi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan in-111 lökosit işaretli ve kemik iliği sintigrafisi kombinasyonu ile sensitiviteyi %86-100, spesifiteyi %97-100 olarak bildirmişlerdir (Palestro [47]).

Tc-99m-nanokolloid de enfeksiyon ve enflamasyon tanısında kullanılabilir. Aktif olarak retiküloendotelial sistemde tutulur. Kan klirensi hızlı olduğundan 2-4 saat içinde görüntüleme yapılmalıdır. Tc-99m nanokolloid ile yapılan klinik çalışmalarda sensitivite %87-95, spesifite %77-100 arası bulunmuştur (Ooi [34]).

Rubin ve arkadaşları 1988'de hayvan modellerindeki enfeksiyonlarda human nonspesifik poliklonal IgG 'yi keşfetmişlerdir. Ancak in-111 IgG hem enfeksiyon hem de steril enflamatuvar proseslerde tutulum gösterebilmektedir. Protez enfeksiyonlarındaki sensitivitesi %93-97, spesifitesi %85-88' olarak bildirilmiştir (Rubin ve Oyen [36]). IgG Tc99m ile de bağlanabilir. Tc-99m HIG ile protez enfeksiyonu şüphesi olan 27 hastalık çalışmada sensitivite %100 spesifite %41 bulunmuştur (Demirkol [38]).

FDG PET görüntülemenin kalça protezlerinde enfeksiyonu doğrulukla gösterdiği ancak diz protezlerinde fals (+) sonuçların ortaya çıktığı ancak kalça protezlerinde de komplikasyon olmadan protezin baş ve boyun kısımlarında FDG uptake'i görülebileceği

bildirilmiştir (Zhuang [44]).

Vanacker ve ark.'ı diz protezlerinde Tc99m lökosit işaretli görüntüleme ve kemik sintigrafisi kombinasyonunun diz protezi enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde yüksek spesifiteye sahip olduğunu ve FDG PET'in ek bir fayda sağlamadığını bildirmişler (Van[38]). Enfeksiyon tespitinde güncel bir yöntem de mikroorganizmalarda akümüle olan işaretli antibiotiklerle görüntülemedir. Tc-99m ciprofloxacin; Tc-99m ile bağlanmış sentetik geniş spektrumlu antibiotik olan ciprofloxacin'den meydana gelir. Böylece Tc-99m ile işaretleme yapılmasının ve ciprofloxacin'in geniş spektrum ile bakteri lokalizasyonu özelliğinin kombinasyonu sağlanmış olur. İn vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir ki Tc-99m cipro hem gram (+) hem de gr (-) bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda lokalize olmakta iken steril enflamasyonlarda veya ölü bakterilerden oluşan abselerde Tc-99m ciprofloxacin akümülasyonu görülmemektedir (Malamitsi [61]).

Tc-99m ciprofloxacin ile yapılan çalışmalar sonucunda otörler işaretli lökositlere göre çeşitli avantajları olduğunu bildirmişlerdir. Öncelikli olarak Tc-99m ciprofloxacin çalışması hastadan kan alınmasını gerektirmediğinden hepatit ve HIV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıkların bulaşma riskini azaltır. Ayrıca Tc-99m ciprofloxacinin hazırlanması teknik olarak daha kolaydır ve hazırlanan kit 8 saatten fazla süreyle stabil kalabilmektedir. Görüntülemesinde enfeksiyon lokalizasyonu hastanın lökosit düzeyinden bağımsızdır. Bu sayede lökopenik hastalarda yapılabilmesi avantajı vardır. Tc-99m ciprofloxacin kemik iliğinde tutulum göstermez, bu sayede vertebral kolon ve ekstremitte kemiklerinin proksimalindeki enfeksiyonlarda kullanılabilme avantajı vardır (Vinjamuri [53]). Ayrıca hastanın çekim sırasında maruz kaldığı doz diğer enfeksiyon görüntülemede kullanılan radyofarmosötiklere göre daha düşük bulunmuştur.

De Winter ve ark'ı (2001) Tc-99m ciprofloxacinin dozimetresi ve biodistribüsyonu ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır. Enjeksiyondan 24 saat sonra enjekte edilen dozun yaklaşık %60'ının üriner yolla atıldığını mesane, tiroid, kalın barsak ve uterusun en yüksek doza maruz kaldığını saptadılar. Ortalama efektif doz 8,30 E-0,3 mSv/MBq olarak hesaplanmıştır. Bu doz diğer enfeksiyon görüntülemede kullanılan radyofarmasötiklere göre daha düşük bulunmuştur. Ör: Tc-99m işaretli lökositlerle yapılan enfeksiyon görüntülemede 17E-0,3 mSv/MBq, in-111 işaretli lökositlerle yapılan

enfeksiyon görüntülemesinde ortalama efektif doz 59 E-0,2 mSv/MBq olarak bulunmuştur (Dewinter [57]).

Britton ve ark'ı (1997) çalışmalarında 61 'i kemik enfeksiyonu olmak üzere 99 hastada yaptıkları Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinde sensitiviteyi %89, spesifiteyi %91 ve doğruluk oranını %90 olarak bildirmişlerdir. Sintigrafi sonucunda (+) bulguları olan 7 hastanın 6'sında antibiotiğe direnç olduğu bildirilmiştir. 15 hastada 4. saat görüntüsüne ilaveten 24. saat görüntüsünde alınmıştır. Ancak sonuçları değerlendirmede herhangi bir değişikliğe yol açmadığından 24. saat görüntünün gerekli olmadığını bildirmişlerdir (Britton [54]). Çalışmamızda da her hastaya 24. saat görüntüleme yapıldı. Fakat hiçbir hastada 4. saat görüntülemeden farklı herhangi bir bulgu saptanmadı.

Amaral ve ark'ı (1999) Tc-99m işaretli lökosit ve Tc-99m ciprofloksacin görüntülemesini uyguladıkları aksiyel iskelet enfeksiyonu olan üç hastada uyumsuz tutulum paternleri tespit etmişler ve sonuçta aksiyel iskeletteki osteomyelitlerde Tc-99m ciprofloksacin'in daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada bazı hastalarda 4. saat görüntülemesinde de aynı (+) bulgular olmasına rağmen 24. saat görüntülemeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Amaral [56]).

İnvitro çalışmalarda bakterilerle karşılaştırıldığında lökosit hücrelerinde Tc-99m ciprofloksacin uptake'i görülmemiş veya çok az tutulu ciprofloksacin görüntülemesindeki ana belirleyici faktör bakteriler tarafından radyofarmasötik uptake'idir. Bu durum ciprofloksacinin antibakteriel aktivitesinden farklıdır. Bu nedenle ciprofloksacin'e dirençli bakterilerde eğer bu direnç sadece DNA giraz değişikliğiyle olmuş ise Tc-99m ciprofloksacin tutulumu ortaya çıkabilir. Hail ve ark'ı (1998) çalışmalarında enfeksiyon kaynağı ciprofloxacine dirençli 5 hastada Tc-99m ciprofloksacin ile (+) görüntüler elde etmişlerdir (Hail [55]).

Sönmezoğlu ve ark.'larının 51 hastalık çalışmasında işaretli lökosit sintigrafisiyle Tc-99m ciprofloksacin karşılaştırılmıştır. 21 hastada protez mevcut olup 23 enfeksiyon odağı şüphesi saptanmış (11 kalça, 11 diz, 1 femur fiksasyon materyali). Bu grupta 12 enfeksiyon odağından 11 'inde Tc-99m ciprofloksacin görüntülemesi (+) bulunmuş ve sadece yumuşak doku enfeksiyonlu 1 hastada fals(+) sonuç ortaya çıkmış. Ancak Tc-99m lökosit görüntüleme ise sadece 7 hastada (+) bulunmuş. Sonuç olarak Tc-99m

ciprofloxacin için bu grup hastada sensitivite %94, spesifite %83 ve doğruluğu %89 olarak bulunmuş iken işaretli lökosit sintigrafisinde bu oranlar sensitivite %63, spesifite %96, doğruluk %77 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada görüntüleme 1.ve 4. saatlerde yapılmış ve sadece şüpheli bulguları olan hastalarda 24.saat görüntülemesi de yapılmıştır. 24 hastada diz bölgesinden görüntü alınmış olup 16 hastada sinovyal kavitede Tc-99m ciprofloxacin uptake'i görülmüş ve bazı hastalarda bu uptake 24. saat görüntülemede azalmıştır. Bu gruptaki 3 hastada septik artrit, 1 hastada romatoid artrit, 6 hastada protez enfeksiyonu, 6 hastada da dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir. Ulnada fibröz displazisi olan ve avasküler kalça nekrozu olan 2 hastada fals(+) bulgular ortaya çıkmış. Hastalarda enfeksiyon varlığının değerlendirilmesinde 3 aylık takip sonuçları kullanılmıştır. Bu çalışmanın ana sonuçlarından biri de vertebral enfeksiyonların değerlendirilmesinde kemik iliğinde Tc-99m ciprofloxacin uptake'inin azalmasını Yapar ve ark'ı (2001) Tc-99m ciprofloxacin ile 1. ve 4. saatlerde görüntü yapılmış bu çalışmaya kalça protezli 15, diz protezli 4 hasta alınmıştır. Bu çalışmada Tc-99m ciprofloxacin uptake'inde hafif artış olması enfeksiyon açısından negatif kabul edildiğinde en iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır. Sensitivite %85, spesifite %92, doğruluk oranı %88 olarak bulunmuştur. Ancak hafif tutulum artışı enfeksiyon için pozitif kabul edildiğinde sensitivite %92'ye çıkarken spesifite %23, doğruluk %53'e düşmüştür. Bu çalışmada kemik-Ga-67 kombine görüntülemesinde sensitivite %78, spesifite %100, doğruluk oranı %90 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak Tc-99m ciprofloxacin görüntülemesinde periprostetik bölgede hafif artmış tutulum enfeksiyon mevcut olmadan da görülebildiği ama belirgin artmış tutulumun enfeksiyon varlığını desteklediği bildirilmiştir (Yapar [59]).

Malamitzi ve ark'ı (2003) kemik enfeksiyonu şüphesi veya enfeksiyonu olan 45 hastalık çalışmasında sensitiviteyi %97.2, spesifiteyi %80, (+) prediktif değeri %94.6, (-) prediktif değeri %88.9 olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak Tc-99m ciprofloxacin görüntülemenin kemik enfeksiyonları açısından oldukça sensitif ve spesifik olduğunu ancak primer kemik tümörlerinde ve yeni kemik oluşumu bölgelerinde Tc-99m ciprofloxacin tutulumu olabileceğinden yalancı (+) sonuçlar açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir [61], [62].

Sarda ve ark.larının Tc-99m ciprofloksacin'in enfektif ve nonenfektif osteoartriküler hastalıklardaki kullanımını değerlendirdikleri 27 hastalık çalışmalarında Tc-99m ciprofloksacin'in sensitiviteyi %100, spesifiteyi %37, doğruluğu %63 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda Tc-99m ciprofloksacin'in kemik eklem enfeksiyonunu göstermede yüksek sensitiviteye ve (-) prediktif değere sahip olduğu ancak enfektif ve nonenfektif osteoartriküler hastalığın ayrımının yapılmasında faydalı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca avasküler nekroz, fibröz displazi, romatoid ve psöriatik artrit, nonunion fraktürde yalancı (+) Tc-99m ciprofloksacin tutulumları bildirilmiştir (Sarda [63]).

Vinjamuri ve ark.ları Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinde hastanın antibiotik kullanımına bağlı yalancı (-) sonuçlar ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (Vinjamuri [53]). Çalışmamızda da 1 hastada yanlış (-) sonuç bulunmuş olup bunun antibiotik kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda Tc-99m ciprofloksacin için sensitivite %86.6, spesifite %82.8, doğruluk %84, pozitif prediktif değer % 68.4, negatif prediktif değer %93.5 olarak bulunmuştur.

Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi ile üç fazlı kemik sintigrafisi bulguları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; üç fazlı kemik sintigrafisi için sensitivite %100 iken Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi için % 86.6 ($p<0.05$); spesifite %77.5'e %82.8 ($p<0.05$); pozitif prediktif değer %65.2 'e %68.4 ($p>0.05$); negatif prediktif değer %100'e %93.5 ($P<0.05$); doğruluk %84'e %84 ($p>0.05$) olarak bulunmuştur.

Periprotetik bölgede yabancı cisim reaksiyonu sonucu ortaya çıkan aktive makrofajlar tarafınca Tc-99m ciprofloksacin uptake'i ve interstitiel bölgeye Tc-99m ciprofloksacin'in pasif difüzyonu sonucu nonenfektif durumlarda da Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisinde hafif artmış tutulum olabileceği bildirilmiştir (Britton vd. [52])

Bizim çalışmamızda 4 hastada yanlış pozitif Tc-99m ciprofloksacin tutulumu izlenmiş olup, bunlardan 2'si diz protezli, 2'si kalça protezli bulunmuştur. Sonuç olarak üç fazlı kemik sintigrafisi sensitif bir yöntem olarak enfeksiyon varlığının ekarte edilmesinde güvenle kullanılabilir. Tc-99m ciprofloksacin sintigrafisi ise kolay uygulanabilir bir metod olarak üç fazlı kemik sintigrafisine göre enfeksiyon varlığının gösterilmesinde daha spesifik olup kemik sintigrafisinde pozitif bulgular mevcut olan hastalarda Tc-99m

ciprofloxacin sintigrafisinin birlikte kullanımı aseptik-septik gevşeme ayırımı açısından değerlendirilen hastalarda spesifiteyi arttıracaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Türkiye Nükleer Tıp, Nükleer Tıp, <http://www.tsnm.org>, 19 Kasım 2010.
- [2] Türkiye Nükleer Tıp, Radyofarmasötikler İçin Kalite Kontrol Yöntemleri Kılavuzu, <http://en.wikipedia.org>, 20 Eylül 2003.
- [3] Görpe, A., Cantez, S., (1992). "Pratik nükleer tıp", İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul.
- [4] Urgancıoğlu, İ., Karadeniz, C., Şengün, A., (1976)." Radyoizotopların biyolojide ve tıpta kullanılması", İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul
- [5] Harkess, J.W., (2003). "Arthroplasty of Hip. In:Canale S.Terry,ed. Campbell's Operative Orthopaedics", Oth ed: Pennsylvania-Mosby. 11:315-471.
- [6] H.Elgazzar, A.,(2004). "Diagnosis of İnflammatory Bone Diseases", H.Elgazzar A,ed.Orthopedic Nuclear Medicine. 1 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg,p.34-65.
- [7] Love, C.,(2001)."Role of nuclear medicine in diagnosis of the İnfectected joint replacement Radiographics", 21:12290-1238.
- [8] Palestro, C.J., (2003). "Nuclear medicine, the painful prosthetic joint and orthopedic infection", 44:927-929.
- [9] Kamme, C. ve Lindberg, L., (1981). "Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non infectious loosening Clin Orthop", 154:201-7.
- [10] Spangehl, M.J., Masri, B.A., O'Connel, J.X. ve 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 Am", 81:672-83.
- [11] Elgazzar, A.H. ve Silberstein, E.B., (2006). "Skeletal Scintig Disorders". In:Henkin R.E.,ed. Nuclear Medicine ,2 nd ed. Philadelphia- Mosby Elsevier. 12,1-1171.

- [12] White, L.M., Kim, J.K., Mehta, M., Merchant, N., Schweitzer, M.E., Morrison, W.B., Hutchison, C.R. ve Gross, A.E., (2000). "Complications of total hip arthroplasty: MR imaging-initial experience", 215:254-62.
- [13] Mulcahy, D.M. ve Fenelon, G.C. ve McInerney, D.P., (1996). "Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. J Arthroplasty", 11:64-8.
- [14] Rennen, H.J., Boerman, O.C., Oyen, W.J. ve Corstens, F.H., (2001). "Imaging infection inflammation in the new millennium Eur J Nucl Med", 28:241-252.
- [15] Weiss, P.E., Mall, J.C., Hoffer, P.B., Murray, W.R. ve Rodrigo, J.J., (1979). "Genant HK Tc-99m methylene diphosphonate bone imaging in the evaluation of total hip prostheses Radiology", 133:727-729.
- [16] Oswald, S.G., Van Nostrand, D., Savory, C.G., Anderson, J.H. ve 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, 31:274-280.
- [17] Rubello, D., Borsato, N. ve Chierichetti, F., (1995). "Three-phase bone scintigraphy pattern of loosening in uncemented hip prostheses Eur J Nucl Med", 22:299-301.
- [18] Utz, J.A., (1986). "Asymptomatic total hip prosthesis: natural history determined using Tc-99m MDP bone scan Radiology", 161:509-512.
- [19] Rosenthal, L., (1997). "Hip and knee prostheses: evaluation of the natural history of periprosthetic bone changes Semin Nucl Med", 27:346-354.
- [20] Hofmann, A.A. ve Wyatt, R.W., (1990). "Bone scans after total knee arthroplasty in asymptomatic patient. Cemented versus cementless Clin Orthop", 183-188.
- [21] Kantor, S.G. ve Schneider, R.J., (1990). "Radionuclide imaging of asymptomatic versus symptomatic total knee arthroplasties Clin Orthop", 118-123.
- [22] Rubello, D. ve Caricasulo, D., (1996). "Three-phase bone scan pattern in asymptomatic uncemented total knee arthroplasty Eur J Nucl Med", 23:1400-1403.
- [23] Smith, S.L. ve Wastie, M.L., (2001). "Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement Clin Radiology", 56: 221-224.
- [24] Rosenthal, L.G., Hazal M.E. ve Brooks C.E., (1991). "Quantitative analysis of radiophosphate uptakes in asymptomatic porous-coated hip endoprostheses. J Nucl Med", 32:1391-93.
- [25] Lieberman, J.R., Huo, M.H., Schneider, R., Salvati, E.A. ve Rodi, S. (1993). "Evaluation of painful hip arthroplasties. Are technetium bone scans necessary? J Bone Joint Surg Br", 75:475-478.
- [26] Rosenthal, L., Lepanto, L. ve Raymond, F. (1987). "Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty. J Nucl Med", 28:1546-49.

- [27] Thrall, J. ve Ziessman, H. (2001). "The Requisites Nuclear Medicine St.Louis, Mosby", 167-192.
- [28] Alazraki, N.P.,(1990). "Diagnosing prosthetic joint infection. J Nucl Med", 31:1955-1957.
- [29] Rosenthal, L., Lisbona, R., Hernandez, M. ve Hadjipavlou, A., (1979). "Tc-99m PP and Ga-67 imaging following insertion of orthopedic devices Radiology", 133:717-721.
- [30] Schauwecker, D.S., Park, H.M., Mock, B.H., Burt, R.W., Keraick, C.B., Ruoff A.C., Sinn, H.J. ve Wellman, H.N., (1984). "Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc-99m MDP, in-111 granulocytes, and Ga-67 citrate.J Nucl Med", 25:849-853.
- [31] Gomez-Luzuriaga, M.A., Galan, V. ve Villar, J.M. (1988). " Scintigraphy with Tc-99m ,Ga-67 and in in painful total hip prostheses.Int Orthop", 12:163-167.
- [32] Kraemer, W., Saplys, R., Waddell, J.P. ve Morton, J. (1993). "Bone scan,gallium scan ,and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. J Arthroplasty", 8:611-616.
- [33] Becker, W., (1995). "The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. Eur J Nucl. Med", 22:1195-1211.
- [34] Ooi, G.C., Belton, I. ve Finlay, D. (1993). "Comparison of technetium 99m-nanokolloid and indium 111 leucocytes in the diagnosis of orthopaedic infections. Br J Radiol", 66:1025-1030.
- [35] Chianelli, M., Mather, S.J., Martin-Comin, J. ve Signofe, A. (1997). "Radiopharmaceuticals for the study of inflammatory processes a review.Nucl Med Commun", 18:437-55.
- [36] Rubin, R.H., Young, L.S., Hansen, W.P., Nedelman, M., Wilkinson, R., Nelles, M.J., Callahan, R., Khaw, B.A. ve Strauss, H.W. (1988). " Spesific and nonspecific imaging of localized fisher immunotype 1 Pseudomonas aeruginosa infection with radiolabeled monoclonal antibody. J Nucl Med", 29:651-656.
- [37] Oyen, W.J., Van Horn, J.R., Claessens, R.A., Slooff, T.J., van der Meer, J.W. ve Corstens, F.H. (1992). "Diagnosis of bone, joint and joint prosthesis infections with In-111-labeled nonspecific human immunoglobulin G scintigraphy", 182:195-199.
- [38] Demirkol, M.O., Adalet, I., Unal, S.N., Tozun, R. ve Cantez, S. (1997). " Tc99m-polyclonal IgG scintigraphy in the detection of infected hip and knee prostheses. Nucl Med Commun", 18:543-548.
- [39] Sugawara, Y., Braun, D.K., Kison, P.V., Russo, J.E., Zasadny, K.R. ve Wahl, R.L. (1998). "Rapiddetection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emssion tomography: preliminary results. Eur J Nucl Med", 25:1238-1243.
- [40] Meller, J., Koster, G., Liersch, T., Siefker, U., Lehmann, K., Meyer, I., Schreiber, K., Altenvoerde,G. ve Becker, W.(2002). "Chronic bacterial osteomyelitis:prospective

- comparison of F18-FDG imaging with a dual-head coincidence camera and In-111 labelled autologous leucocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol imaging*", 29:53-60.
- [41] Zhuang, H., Duarte, P.S., Pourdehnad, M., Maes, A., Van Acker, F., Shnier, D., Garino, J.P., Fitzgerald, R.H. ve Alavi, A. (2001). "The promising role of F18-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med*", 42: 44-48.
 - [42] Van Acker, F., Nuyts, J., Maes, A., Vanquickenborne, B., Stuyck, J., Bellemans, J., Vleugels, S., Bormans, G. ve Mortelmans, L. (2001). "FDG-PET, Tc99m- HMPAO white blood celi SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur J Nucl Med*", 28:1496-1504.
 - [43] Chacko, T.K., Zhuang, H., Stevenson, K., Moussavian, B. ve Alavi, A. (2002). "The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hipprostheses. *Nucl Med Commun*", 23:851-855.
 - [44] Zhuang, H., Chacko, T.K., Hickeson, M., Stevenson, K., Feng, Q., Ponzo, F., Garino, J.P. ve Alavi, (2002). "Persistent non-specific FDG uptake on PET imaging following hip arthroplasty. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*", 29:1328-1333.
 - [45] Thakur, M.L., Segal, A.W., Louis, L., Welch, M.J., Hopkins, J. ve Peters, T.J. (1977). "Indium-111-labeled cellular blood components: mechanism of labeling and intracellular location in human neutrophils. *J Nucl Med*", 18:1022-1026.
 - [46] Kim, E.E., Pjura, G.A., Lowry, P.A., Gobuty, A.H. ve Traina, J.F. (1987). "Osteomyelitis complicating fracture: pitfalls of 111 in leukocyte scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*", 148:927-930.
 - [47] Palestro, C.J., Swyer, A.J., Kim, O.K. ve Goldsmith, S.J. (1991). "Infected knee prosthesis : diagnosis vvith in-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging", 179:645-648.
 - [48] Merkel, K.D., Brown, M.L., Dewanjee, M.K. ve Fitzgerald, R.H., (1985). "Jr. Comparison of indium-labeled-leukocyte imaging with sequential technetium-gallium scanning in the diagnosis of low-grade musculoskeletal sepsis.A prospective study. *J Bone Joint Surg Am*", 67:465-476.
 - [49] Paakkinen, S., Vorne, M., Lantto, T., Moka, R. ve Saki, S. (1987). "Detection of inflammation with Tc-99m HMPAO labelled leucocytes. *Ann Chir Gynaecol*", 76:197-200.
 - [50] Vorne, M., Soini, I., Lantto, T. ve Paakkinen, (1989). "Tc-99m HMPAO labeled leukocytes in deteetion of inflammatory lesions: comparison with gallium-67 citrate. *J Nucl Med* ", 30:1332-1336.
 - [51] Moragas, M., Lomena, F., Herranz, R., Garcia, A., Piera, C., Muxi, A., Bassa, P., Catafau, A., Pavia, A. ve Setoain, J. (1991). "Tc-99m-HMPAO leucocyte scintigraphy in the diagnosis of bone infection. *Nucl Med Commun* ", 12:417-427.
 - [52] Britton, K.E., Wareham, D.W., Das, S.S., Solanki, K.K., Amaral, H., Bhatnagar, A., Katamihardja, A.H., Malamitsi, J., Moustafa, H.M., Soroa, V.E., Sundram, F.X. ve Padhy, A.K. (2002). "İmaging bacteriel infection with Tc-99m ciprofloxacin (infection). *J Clin Pathol*", 55:817-823.

- [53] Vinjamuri, S., Hall, A.V., Solanki, K.K., Bomanji, J., Siraj, Q., OShaughnessy, E., Das, S.S. ve Britton, K.E. (1996). "Comparison of Tc-99m infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection", 347:233-235.
- [54] Britton, K.E., Vinjamuri, S., Hall, A.V., Solanki, K., Siraj, Q.H., Bomanji, J. Ve Das, S. (1997). "Clinical evaluation of Tc-99m infecton for the localisation of bacterial infection.Eur J Nucl Med ", 24:553-556.
- [55] Hail, A., Solanki, K.K., Vinjamuri, S., Britton, K.E. ve Das, S.S. (1998). " Evaluation of the efficacy of Tc-99m infection , a novel agent for detecting sites of infection. J Clin Pathol", 51:215-219.
- [56] Amaral, H., Morales, B., Pruzzo, R. ve Britton, K.E. (1999). "Cold-hot mismatch between Tc-99m HMPAO- labeled leukocytes and Tc-99m ciprofloxacin in axial skeleton infections: a report of three cases.Clin Nucl Med", 24:855-858.
- [57] De Winter, F., Van de, W.C., Dumont, F., Van Durme, J., Solanki, K., Britton, K., Slegers, G., Dierckx, R.A. ve Thierens, H. (2001). " Biodistribution and dosimetry of Tc-99m-ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection. Eur J Nucl Med", 28:570-574.
- [58] Sönmezoğlu, K., Sönmezoğlu, M., Halaç, M., Akgün, I., Türkmen, C., Önsel, C., Kanmaz, B., Solanki, K., Britton, K.E. ve Uslu, I. (2001). " Usefulness of Tc-99m - ciprofloxacin (infection) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with Tc-99m HMPAO leukocyte scintigraphy.J NuclMed", 42:567-574.
- [59] Yapar, Z., Kibar, M., Yapar, A.F., Toğrul, E., Kayaselçuk, U. ve Sarpel, Y. (2001). "The efficacy of technetium-99m ciprofloxacin (infection) imaging in suspected orthopaedic infection comparison with sequential bone/gallium imaging. Eur J Nucl Med ", 28:822-830.
- [60] Dumarey, N., Blocklet, D., Appelboom, T., Tant, L. ve Schoutens, A. (2002). "Infection is not specific for bacterial osteo-articular infective pathology. Eur J Nucl Med", 29:530-535.
- [61] Malamitsi, J., Giamarellou, H., Kanellakopoulou, K., Dounis, E., Grecka, V., Christakopoulos, J., Koratzanis, G., Antoniadou, A., Panoutsopoulos, G., Batsakis, C. ve Proukakis, C. (2003). "Infection Tc-99m -ciprofloxacin radiopharmaceutical for the detection of bone infection. Clin Microbiol Infect", 9:101-109.
- [62] Solanki, K.K., Bomanji, J. ve Siraj, Q. (1993). "Tc-99m-Infection: a new class of radiopharmaceutical for imaging infection [abstract]. J Nucl Med", 34-19.
- [63] Sarda, L., Cremieux, A.C., Lebellec, Y., Meulemans, A., Lebtahi, R., Hayem, G., Genin, R., Delahaye, N., Hutten, D. ve Le Gludec, D. (2003). " Inability of Tc-99m ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. J Nucl Med", 44:920-6.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nedim BOZKURT
Doğum Tarihi ve Yeri : 18.09.1959
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : nedimbozkurt2009@hotmail.com
nedimbozkurt59@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2009-2011
Lisans	Kimya Mühendisliği	Eskişehir Anadolu Üniversitesi	1978-1982
Lise		Bursa Erkek Lisesi	1974-1977

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
1990 - Devam	Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Hastanesi Nükleer Tıp	Kimya Mühendisi

YAYINLARI

Makale

1. Nükleer Tıpta Kalça ve Diz Enfeksiyonunda Üç Fazlı Kemik Sintigrafisi İle Tc-99m Ciprofloxacin Sintigrafisinin Karşılaştırılması ve Kullanılan Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü (SSK. Okmeydanı Hastanesi Tıp Dergisinde Basım Aşamasında.)