gerekçeleri aşağıda verilmiştir.

1) İskelet sistemi metastazlarının araştırılması
2) Primer malign kemik tümörlerinin evreleme ve takibi
3) Radyografi ile aydınlatılamayan kemik ağrılarının araştırılması
4) Stres fraktürleri de dahil olmak üzere fraktür kuşkusu olan hastaların değerlendirilmesi, fraktüre bağlı komplikasyonların araştırılması ve iyileşme sürecinin değerlendirilmesi
5) Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının değerlendirilmesi
6) Artrit ile seyreden hastalıklarda eklem tutulumunun belirlenmesi
7) Eklem protezlerinin gevşeme, enfeksiyon gibi komplikasyonlarının belirlenmesi
8) Kemik greftlerinin viabilitesinin değerlendirilmesi
9) Yumuşak dokuya ilişkin kalsifikasyonların cerrahi öncesi matürasyonunun araştırılması
10) Avasküler Nekroz tanısı
11) Metabolik kemik hastalıkları
12) Refleks Sempatik Distrofi'nin araştırılması
13) Fibröz Displazi'nin araştırılması
14) Paget hastalığının tanısı ve aktivasyonunun değerlendirilmesi
15) Kompresyon kırıklarının tespiti ve kronik bel ağrılarının değerlendirilmesi
16) Osteoid osteomanın araştırılması
17) Çocuk istismarı kuşkusu
18) Direkt grafilerde saptanan anormal, nonspesifik kemik patolojilerinin değerlendirilmesi

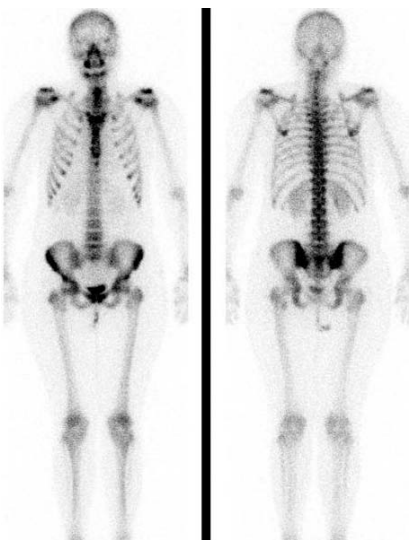
Kullanılan radyofarmasötikler ve tutulum mekanizması

Kemik sintigrafisi Tc-99m ile işaretli difosfonatlar [metilen difosfonat (MDP) ve hidroksi metilen difosfonat (HMDP)] kullanılarak yapılır[1-3]. Radyofarmasötik intravenöz yolla enjekte edilir ve bunun ardından kan yoluyla tüm vücuda dağılır. Pasif diffüzyon ile ekstravasküler, ekstraselüler alana geçer. Fosfat bileşiklerinin, kemik yüzeyindeki hidroksiapatitte bulunan kimyasal bağlarla absorbe edildiği ve bu yolla, Tc-99m'in serbestleşerek kemiğe bağlandığı düşünülmektedir. Bir başka düşünceye göre de, Tc-99m fosfat bileşiklerinin organik matriksте hidroksiapatitten çok immatür kollajene bağlandığı öne sürülmektedir. Radyofarmasötiğin kemikte tutulumu kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Sadece osteoklastik aktivitenin bulunduğu veya kemik adacıklarında olduğu gibi sklerotik ancak metabolik aktivitesi normal olan bölgelerde, normal radyoaktif madde dağılımı izlenir. Kanlanma ve metabolizmanın arttığı durumlarda, maddenin kemikte tutulumu artmaktadır. Primer ve sekonder kemik tümörleri, kırıklar, travma, artritler, eklemlerin dejeneratif değişiklikleri, nöropatik eklem tutuluşları, osteoporoza bağlı olarak gelişmiş patolojik kırıklar artmış osteoblastik aktivitenin izlendiği durumlardır. Ayrıca enfeksiyon ve akut enflamasyon gibi patolojilerde üç fazlı çalışmalarda söz konusu bölgelerde sintigrafik olarak perfüzyon artışının saptanması ayrıcı tanıda faydalı olabilir[1-3].

Görüntüleme Tekniği

Kemik sintigrafisinin standart geç statik görüntüleme ve üç fazlı kemik sintigrafisi olmak üzere iki protokolü bulunmaktadır. Bunun yanısıra vertebra, kalça eklemi, diz ve temporomandibuler eklem gibi lokalize alanlarda ve kuşkulu odaksal lezyonu bulunan olgularda SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) çalışması da uygulanabilmektedir[1, 3].

Standart kemik sintigrafisi: Radyoaktif maddenin (20-30 mCi Tc-99m MDP) intravenöz enjeksiyonundan 2-6 saat sonra tüm iskelet sistemi görüntülenir (Şekil 1).

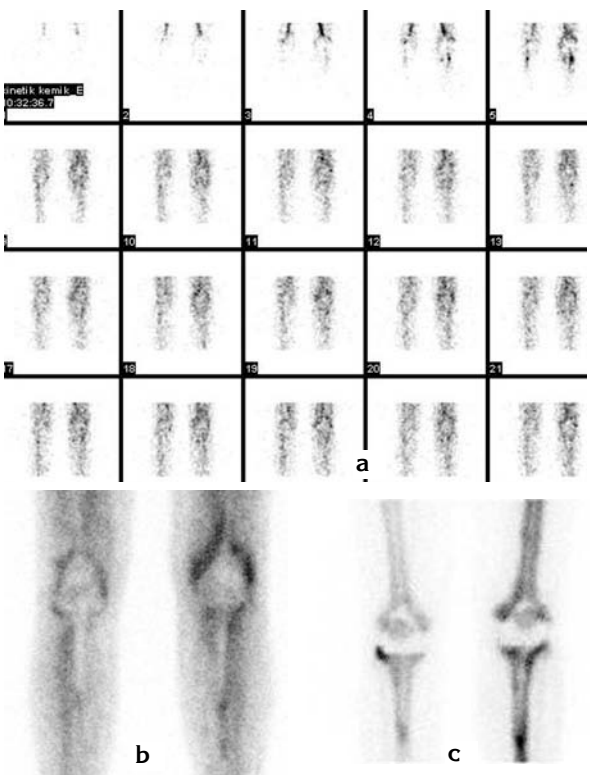


Şekil 1. Tüm vücut normal kemik sintigrafisi

Üç fazlı kemik sintigrafisi: Anjiyografik fazı incelenmek istenen alan gamma kamerada odaklanarak radyoaktif ajan enjekte edilir ve dinamik

görüntüleme protokolü kullanılarak kan akımı görüntüleri alınır (kan akımı ya da "first pass" çalışması). Bir üç fazlı kemik sintigrafisi çalışmasında sadece bir bölgeden kan akımı imajları alınabilir (kalça, uyluk, diz, üst ekstremite gibi). Yaklaşık 5-10 dakika sonra kan akımı çalışmasında odaklanan vücut alanı ve gerekirse başka bölgelerden statik imajlar alınarak kan havuzu (blood pool ya da yumuşak doku fazı) görüntüleri elde edilir (Şekil 2). Bu iki aşama uzun zaman gerektirmemekte ve yaklaşık 30 dakikadan kısa sürede tamamlanmaktadır. Enjeksiyondan iki-üç saat sonra osteoblastik aktiviteyi değerlendirmek amacı ile tüm vücut imajları alınır.

Sık sorulan sorulardan birisi; kemik sintigrafisi isteğinde bulunan hekimin sintigrafi protokolünü (standart kemik sintigrafisi, üç fazlı kemik sintigrafisi) ve hangi vücut alanlarının görüntüleneceğini belirtmek zorunda olup olmadığıdır. Bu sorunun yanıtı hastanın klinik durumu ve Nükleer Tıp Departmanlarının kendi protokolleri ile çalışma prensiplerine göre değişmektedir. Ancak en önemli konu ortopedistin olgunun klinik, radyolojik ve diğer labaratuvar sonuçlarını, tanı ya da ön tanıları istek formunda açıkça belirtmesidir. Tetkik isteme amacının (örn. prostat kanseri, kemik metastazı?, osteosarkom- kemik metastazı? nüks? gibi) açıklanması da gerek çalışma protokolünü belirleme, gerekse tetkik sonucunu yorumlamada oldukça faydalı olacak ve klinisyenin sintigrafik çalışmadan alacağı verimi arttıracaktır. Genel hatları ile standart kemik sintigrafisi neoplazi öyküsü bulunan, multipl travmalı ya da açıklanamayan kemik ağrıları tanımlayan 50 yaş üzeri olgularda endikedir. Fokal osteomyelit olasılığı gibi durumlarda üç fazlı kemik sintigrafisi gerekmektedir. Lokal travma ya da ağrı öyküsü olan olgularda üç fazlı kemik sintigrafisi çoğunlukla tanıda yardımcı olmakla birlikte kritik değildir. Çünkü geç imajlardaki bulgular da yol gösterici olacaktır.



Şekil 2a, b ve c. Diz protezi enfeksiyonu olan bir hastada üç fazlı sintigrafinin kan akımı, kan havuzu ve geç statik kemik fazları.

Görüntülenmesi istenen lokalizasyonların belirtilmesi, üç fazlı kemik sintigrafisinde odaklanacak bölgenin belirlenmesinde faydalı olmaktadır. Hastadan alınan klinik bilgi yanıltıcı olabilmektedir. Bunun dışında standart kemik sintigrafisinde tüm vücut görüntülenmekte ve elde edilen imajlar doğrultusunda Nükleer Tıp hekimlerince kuşkulu bulunan alanlardan ek görüntüler alınmaktadır. Sonuç olarak klinisyenin görüntüleme protokolü ve ya görüntülenmesini istediği lokalizasyonları istek formunda belirtmesi zaman kazandıracak ve faydalı olacaktır. Ancak istek formlarında klinik bilgi ve tanısal incelemelerden elde edilen sonuçların açıkça belirtilmesi daha kritik önem taşımaktadır.

Hasta Hazırlığı

Kemik sintigrafisi için Nükleer Tıp departmanına gelen bir hastada özel bir hazırlık veya herhangi bir diyet kısıtlaması gerekmemektedir. Çalışma öncesi iyi bir hidrasyon imaj kalitesini arttıracaktır. Kemik sintigrafisi isteği ile gelen her hasta enjeksiyon öncesinde tetkik konusunda bilgilendirilerek sıvı alması konusunda (2-3 saat içerisinde yaklaşık 1.5 litre) uyarılmaktadır. Bunun yanı sıra hasta Nükleer Tıp kliniğine bu amaçla gönderilirken işlemin kısa süreli olmadığı ve enjeksiyon sonrasında en azından 2-3 saat gibi bir süre beklemek gerektiği anlatılmalıdır. Enjeksiyon sonrasında hasta, bekleme odasına alınır ve hidrasyonu sağlanır. Ayrıca test öncesi bilgilendirme aşamasında verilen radyoaktif maddenin idrar yolu ile atıldığı belirtilerek idrar bulaşı konusunda dikkatli olması istenir. Görüntülemeden hemen önce hastaya mesanesinin

boş olup olmadığı sorulur.

Tetkik konusunda hastanın bilgilendirilmesi:

a) Test / Uygulama: Klinisyenin olası kemik patolojilerini saptayabilmek amacı ile kemik sintigrafisi isteğinde bulunduğu, bu amaçla düşük miktarda radyoaktif maddenin damar yolu ile verileceği ve 2-3 saat sonra gamma kamera adı verilen özel bir cihazda pozisyon verilerek tüm vücudundan çeşitli görüntüler alınacağı belirtilir. Gamma kameraların radyasyon yaymadığı, sadece enjekte edilen radyoaktif maddeden kaynaklanan ve vücuttan yayılan radyasyonu görüntülediği anlatılır. Görüntüleme aşamasının yaklaşık 30 dakika sürdüğü ve gereken durumlarda biraz uzayabileceği belirtilir.

b) Test öncesi hazırlık: Özel bir hazırlık gerekmediği, yemek yiyebileceği ve kullandığı ilaç var ise test öncesinde alabileceği açıklanır. Radyoaktif maddenin bir kısmının kemiklere yerleşmeyip idrarla atıldığı, bu nedenle görüntüleme öncesi ve sonrasında bol miktarda sıvı alması ve gerek enjeksiyon sonrasında gerekse imajlar alınmadan önce mesanesini sık sık boşaltması gerektiği belirtilir.

c) Radyasyon ve diğer riskler: Kullanılan radyasyon dozunun düşük miktarda ve direkt grafi çalışmalarına benzer düzeyde olduğu söylenir. Maruz kalınan radyasyon derecesini azaltmak için, bir gün sonrasına kadar bol sıvı alması, idrar yapması önerilir ve beraber olduğu diğer insanları herhangi bir risk altında bırakmaksızın birlikte aynı mekanlarda bulunabileceği açıklanır.

d) Gebelik: Hasta hamile ya da hamile olabileceğini düşünüyorsa doktorunu uyarmalıdır. 8-12 haftalık gestasyonel yaşı olan fetusların, maternal background seviyelerin üzerinde radyoaktivite tutuluşu göstermediği saptanmıştır[3]. Fetusun alacağı dozun en önemli kaynağı annenin mesanesidir. Bu risk hidrasyon ve sık idrar yapma ile azaltılabilir. İki saatlik voiding intervalinde tahmin edilen fetal doz, 8. haftada: 17 mrad/mCi (4.6 µGy/ MBq), 18. haftada: 9.7 mrad/mCi (2.6 µGy/MBq)'dir. Sonuç olarak hamile bir bayanda kemik sintigrafisi çok gerekmedikçe yapılmamalıdır. Ancak fetus açısından çok büyük risk taşımadığı bilinmelidir[3].

Tetkik raporunun yorumlanması

Normal kemik sintigrafisinde, aksiyel ve apendiküler iskelet, bunun dışında düşük düzeyde yumuşak doku aktivitesi, böbrekler, mesane ve çoğu zaman tiroid kartilajı görüntülenmektedir. Ayrıca, çocuklardaki büyüme plakları gibi fizyolojik tutulum alanları da Nükleer Tıp uzmanlarınca bilinmekte ve tetkik bu yönde yorumlanmaktadır[1-3].

Tablo 1: Kemik sintigrafisinde organların absorbe ettikleri radyasyon dozları

Hedef Organ	Doz (rad/20 mCi) (cGy/270 MBq)
Tüm Vücut	0.13
Tüm İskelet	0.70
Kemik İliği	0.56
Böbrekler	0.80
Karaciğer	0.06
Mesane duvarı*	2.60**6.20***
Overler	0.24**
Testisler	0.16**

*Kritik organ, **İki saatlik miksiyon periyodunda, ***Dört saatlik miksiyon periyodunda

Üç fazlı kemik sintigrafisi uygulanan olgularda, raporda öncelikle bölgesel kan akımı ve yumuşak doku aktivitesi tanımlanır. Beklenenden yüksek aktivite tutulumu gözlenen alanlar, *"sıcak odak"* şeklinde tanımlanır. Bu da, fraktür, osteomyelit, neoplazik hastalıklar, geç dönem osteonekroz, artritler gibi birçok durumda izlenen bir bulgudur. Kan akımı artışı olan bir bölgeye komşu fakat etkilenmemiş kemik alanlarında da bir miktar tutulum artışı gözlenebilmektedir. Beklenenden düşük aktivite tutulumu gözlenen alanlar, *"soğuk odak"* olarak tanımlanmaktadır. Kemik sintigrafilerinde sıcak (hiperaktif) odaklardan daha az sıklıkta saptanan soğuk (hipoaktif) odaklar, litik lezyonlar, tümör nekrozu, erken dönem osteonekroz, metalik yabancı cisimler ve radyoterapiye bağlı olabilmektedir.

Değerlendirme Kriterleri

Kemik sintigrafisi, spesifik tutulum paternleri ve olgunun klinik özellikleri birlikte dikkate alınarak değerlendirilmektedir. Artmış-azalmış tutulum izlenen alanlar, var ise olgunun diğer radyolojik tetkik sonuçları ile korele edilir ve hastanın kliniği de gözönünde bulundurularak bir sonuca ulaşılır. Yumuşak doku ya da kemik dışı aktivite tutulumları varsa, bunlar da tetkik raporunda tanımlanır. Yumuşak doku tutulumu inflamasyon, kalsifikasyon,

neoplazik hastalıklar, kas nekrozu ve miyozitise sekonder olabilir.

Bir diğer sintigrafik patern de *"superscan"* olarak adlandırılmaktadır. Superscan, tüm iskelet sisteminde yoğun, diffüz aktivite artışı ile birlikte bilateral böbreklerde ekskresyona bağlı tutulumun izlenmemesi ile karakterize olmaktadır. Bu patern, en sık prostat karsinomu gibi yaygın osteoblastik metastazlar ya da hiperparatiroidizm gibi çeşitli nedenlere bağlı metabolik kemik hastalıklarında saptanabilmektedir[3].

Klinik Uygulamalar:

1) İskelet Sistemi Metastazlarının Saptanması ve İzlemi:

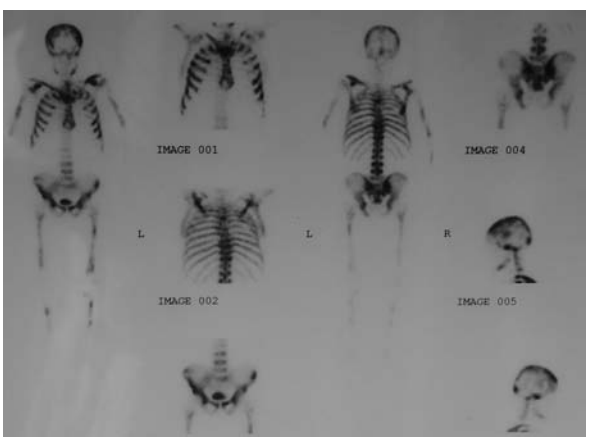
Neoplazik hastalıkların % 30'unda kemik metastazı gelişmekte ve bu konu kemik sintigrafisinin en sık uygulama endikasyonunu oluşturmaktadır. Kemik metastazlarının varlığını saptamada, sintigrafik uygulamadan daha hızlı ve maliyeti düşük başka bir yöntem yoktur. Kemik sintigrafisi kolay uygulanabilir, kontraendikasyonu olmayan ve duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Metastatik hastalıların büyük bölümü kemik sintigrafisinde, artmış ya da azalmış aktivite tutulumu şeklinde belirgin bir patoloji oluşturmaktadır. Ancak tüm neoplazilerde kemik sintigrafisinin gerekli veya endike olmadığı bilinmelidir.

Aksiyel ya da apendiküler iskelette multipl asimetrik odaklar tarzında artmış aktivite tutulumları, kemik metastazları için karakteristiktir[4]. Multifokal tutulum artışına sebep olabilen diğer patolojiler metastatik hastalık ile karışabilmektedir. Elde edilen bulguların direkt grafi ve diğer görüntüleme yöntemleri ile korelasyonu ya da takip sintigrafilerinin yapılması ayırıcı tanı açısından çok önemlidir.

Metastatik hastalığın medikal tedavisi başladıktan sonra 3 ay içerisinde *'flare'* cevabı ortaya çıkabilir[1, 3]. Bu genellikle meme ve prostat kanserlerinde kemoterapi/hormonal terapi sonrasında görülmekte olup nadiren küçük hücreli akciğer karsinomlarında da ortaya çıkabilmektedir. Hastanın tedavi öncesi kemik sintigrafisinde saptanan tutulumlarının sayı ya da intensitesinde artma gözlenir. Bu durumda metastatik hastalığın progresyonu ile medikal tedaviye olumlu cevabın göstergesi olan flare fenomeninin ayırıcı tanısı oldukça güç olmaktadır. Ayırıcı tanı için tedavi bitiminden 6 ay sonra kemik sintigrafisi tekrar edilmelidir. Tekrarlanan sintigrafide Flare fenomeninde metastatik odakların sayı ve intensitesinde azalma, metastatik hastalığın progresyonunda ise artma olacaktır. Radyonüklid flare cevabı görülen olgularda osteokalsin ve ALP düzeylerinde geçici bir artış olabileceği bildirilmektedir[3].

Prostat kanserinde kemik sintigrafisi

Prostat kanseri olan olguların % 85'inde hastalığın bir döneminde kemik metastazı gelişmekte ve % 35 olguda tanı anında kemik metastazı bulunmaktadır[5] (Şekil 3). Olguların yarısında kemik metastazları ağrısızdır. Metastaz varlığı tümör boyutları ile korelasyon göstermektedir. Prostat kanserinin ilk değerlendirmesinde duyarlılığının yüksek olması nedeniyle genellikle kemik sintigrafisi istenmektedir. Radikal prostatektomi yapılacaksa ilk değerlendirme aşamasında kemik sintigrafisi anlamlıdır. Kemik metastazlarının varlığı için PSA (prostat spesifik antijen) çok önemli bir tümör belirtecidir[5]. PSA 10 ng/ml'den düşük ise kemik metastazı olma olasılığı düşüktür. PSA 10 ng/ml'den yüksek ise metastatik hastalığın ekarte edilebilmesi için kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Gleason histolojik grade'inin yüksekliği, klinik evrenin yüksek olması ya da semptomların varlığında da kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Travma, artrit vb. öyküsü olan hastalarda, ileride gelişebilecek PSA yüksekliği veya semptomatoloji durumunda ayırıcı tanı yapabilmek için erken dönemde bazal kemik sintigrafisinin çekilmesi faydalı olacaktır. Ayrıca orşiektomili ya da hormonal tedavi alan hastalarda PSA düzeyinde yükselme çok belirgin olmayabilmektedir.

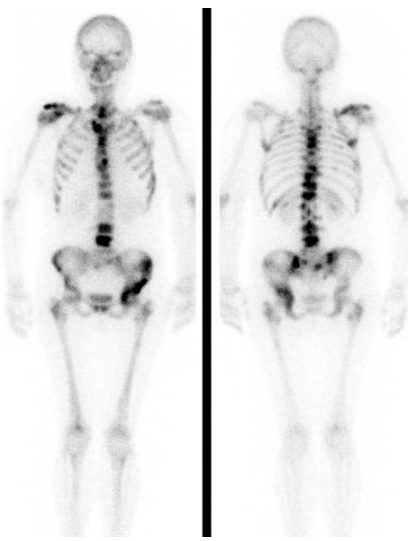


Şekil 3. Prostat kanserli bir hastada yaygın kemik metastazı ("super scan" paterni). PSA seviyesi 2300.

Meme Kanserinde Kemik Sintigrafisi

Olguların % 70'inde hastalığın bir döneminde kemik metastazı gelişmektedir[6]. Kemik sintigrafisi, metastazları direkt grafi pozitifleşmeden 2-12 ay önce saptayabilmektedir (Şekil 4). Ancak diğer kanserlerde olduğu gibi duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü daha düşüktür. Evre I'de pozitif sintigrafi sıklığı % 2.5, evre III'de ise % 16 olarak bildirilmiştir[3, 6, 7]. Meme kanserinde kemik metastazlarının % 32'si semptomatiktir.

Lokalize kemik ağrısı bulunmayan, primer tümörü küçük ve düşük evreli olan hastalarda rutin kemik sintigrafisi endikasyonu yoktur[3, 7]. Olgu kemik ağrısı tanımlıyorsa, metastatik hastalığı düşündüren laboratuvar bulguları varsa ve tümörün klinik evresi III-IV ise kemik sintigrafisi mutlaka yapılmalıdır. Meme kanseri hastalarında ortalama 4 yıllık izlem sonrasında % 36 oranında rekürrens görülmüş ve bunların çoğunda ilk rekürrens odağı iskelet sistemi olmuştur[7]. T4 ve evre III tümörü olan olgularda rekürrens insidansı % 5'tir. Lenf nodu metastazı olanlarda da bu oran yüksektir. T1, evre I ve iyi diferansiye tümörlerde rekürrens riski % 2'nin altındadır. Bu durumda kötü prognostik göstergeleri olan olguların kemik sintigrafisi ile izlemi gerekmektedir. Kemik metastazı olduğu bilinen hastalarda lokal lezyonların kemoterapi cevabını değerlendirmede direkt grafi önerilmektedir. Çünkü kemoterapi sonrası iskelet sistemi metastazlarının yapısında radyolojik değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Ancak lezyonların takibinde tüm vücut görüntüleme olanağı olduğundan kemik sintigrafisi endikasyonu da vardır[3, 6, 7]. Medikal tedavi sonrası iyi prognoz göstergesi olan "flare fenomeni" tedavi sonrası erken dönemde kemik sintigrafisinin değerlendirilmesini zorlaştırabilmekte ve bu nedenle kontrol amaçlı kemik sintigrafisinin, tedavi bitiminden 3-6 ay sonra yapılması önerilmektedir[3].



Şekil 4. Meme kanserli bir hastada yaygın kemik metastazı.

Akciğer Kanserlerinde Kemik Sintigrafisi

Akciğer kanserinde kemik metastazı insidansı, meme kanserinden düşüktür (% 30-50). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde küratif cerrahi düşünülüyorsa, metastaz varlığını ekarte etmek açısından kemik sintigtrafisi gerekmektedir[8]. Kemik ya da diğer organlarda metastaz var ise cerrahi endikasyonu yoktur. Küçük hücreli akciğer karsinomları sıklıkla kemiğe metastaz yapmaktadır ve bu hastalarda kemik sintigrafisi genellikle rutin takibin bir parçasını oluşturmaktadır[3]. Bronkojenik karsinomlarda kemik metastazlarının çoğu semptomatiktir ve varlığı oldukça kötü prognostik göstergedir.

Diğer Metastatik Hastalıklarda Kemik Sintigrafisinin Yeri:

Renal hücreli karsinom

Laboratuvar ve klinik bulgular metastatik hastalığı desteklemediği sürece kemik sintigrafisi endike değildir. Ancak semptomatik hastalarda ya da tedavi planlanmasında rolü olacaksa kemik sintigrafisi gerekmektedir. Son yıllarda kemik metastazı saptanan olgularda dahi nefrektomi uygulayan ekoller mevcuttur.

Nöroblastom

Nöroblastom metastazları ve primer tümör kitlesi kemik sintigrafisi ajanlarını tutmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde I-131/I-123 MIBG (Metaiyodo Benzil Guanidin) sintigrafisinin tamamlayıcısı olarak kemik sintigrafisi genellikle uygulanmaktadır. Olgu lokal kemik ağrısı tanımlıyorsa, ilk aşamada direkt grafi ile o bölge değerlendirilebilir. Lezyonların tedavi cevabının takibinde de BT ya da MRG gerekli olabilmektedir.

Nazofarinks karsinomu

Kafa tabanı tutulumunda SPECT, BT'den daha duyarlı bulunmuştur. Baş boyun tümörlerinde özellikle kemik ağrısı varsa kemik sintigrafisi yapılmalıdır.

Kadın genital sistem karsinomları

Kemik ağrısı olmadıkça, kemik sintigrafisinin rutin taramalarda yeri yoktur.

Feokromasitom

Kemik en sık metastaz yeridir. Ayrıca hiperkatekolemiye bağlı patolojik fraktürler de görülebilmektedir. Kemik metastazlarını saptamada en duyarlı yöntem, kemik sintigrafisidir. Ancak MIBG sintigrafisi, klinik bulgular, kemik sintigrafisi ve direkt grafi kombinasyonu değerlendirmede çok yararlı olmaktadır.

Multipl myelom

Lezyonlar litik karakterde olduğu için kemik sintigrafisinin duyarlılığı radyografiden düşüktür. Ancak sintigrafik tutulum radyolojik çalışmalardan daha önce ortaya çıkabildiği için erken dönemde kemik sintigrafisinin daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Multipl myelomun iskelet sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılan primer yöntem yine de radyografik çalışmalardır. Hastalığın takibinde de direkt grafi ön plandadır. Lokal ağrı tanımlayan olgularda direkt grafi negatifse kemik sintigrafisi uygulanabilir ama fokal lez-yonlarda MRG'nin daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Özellikle vertebra lezyonlarının değerlendirilmesinde MRG en iyi yöntemdir.

Yumuşak doku sarkomları

Üç fazlı kemik sintigrafisi uygulanabilmektedir. Böylece metastaz taramasına ek olarak primer tümörün kemik invazyonu, cerrahi sonrası rezidü tümör dokusu varlığı ve nükslerin de değerlendirilebilmesi mümkün olmaktadır.

Tiroid kanseri

Diferansiye tümörlerde yumuşak doku ve kemik metastazları rutin olarak I-131 tarama sintigrafileri ile değerlendirilmektedir. Bazı özel durumlar ve kemik ağrısı varlığında kemik sintigrafisinin yapılmalıdır.

Lenfoma ve lösemi

Kemik metastazı taraması amacı ile rutin kemik sintigrafisi endikasyonu yoktur. Lenfomalardaki kemik ya da yumuşak doku tutulumlarının değerlendirilmesinde Ga-67 (Galyum-67) sintigrafisi veya FDG PET (F-18 Floro Deoksiglikoz ile Pozitron Emisyon Tomografisi) çalışmalarının daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

Ewing sarkomu ve osteosarkom

Primer kemik tümörlerinin metastazlarının rutin tanı ve takibinde kemik sintigrafisi endikasyonu vardır.

Kemik metastazlarını değerlendirmede kemik sintigrafisi ve MRG'nin avantaj ve dezavantajları

Her ikisinin de birbirine karşı üstünlük ya da eksiklikleri bulunmaktadır. Sonuçta birbirini tamamlayan yöntemlerdir. Kemik sintigrafisinin en önemli avantajı, tüm iskelet sistemini kolay ve ucuz bir şekilde tarama imkanı tanımasıdır. MRG'nin kontrendike olduğu pace-maker veya vasküler klipsleri bulunan hastalarda kemik sintigrafisi yapılabilmektedir. Kafatası, kostalar ve ekstremiteler kemik sintigrafisi ile çok daha kolay değerlendirilebilmektedir. MRG kemik iliği tutulumunun saptanmasında, vertebra ve pelvis metastazlarında daha duyarlı ve özgüldür. Benign ve malign proçeslerin ayırıcı tanısında da daha başarılıdır. Kanser öyküsü olup akut nörolojik defisit gelişen olgularda, spinal kord kompresyonunun değerlendirilmesi amacı ile MRG uygulanmaktadır.

Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının aktivitesini takip etmek amacıyla kullanılabilir mi?

Planar direkt grafilerde başarılı medikal tedaviye rağmen lezyonların görüntülenmesi devam edebilir. Öte yandan önceden pozitif olan kemik sintigrafisinin tedavi sonrası negatifleşmesi, metastatik hastalığın regresyonunun güçlü bir göstergesidir. Radyoterapi sonrası genellikle kemik sintigrafisinde dramatik değişiklikler görülmektedir. Erken dönemde osteitis ve hiperemiye bağlı aktivite artışı gelişebilmektedir. Geç dönemde, RT gören kemikte, endarteritis obliterans'a sekonder olarak kan akımı azalır ve bu kemikte aktivite tutulumunun azalmasına sebep olur. Düşük radyasyon dozlarında tutulumun azalması geçici olup birkaç ayda normalize olur. Ancak yıllarca da sürebilir. Yüksek dozlarda bu durum geri dönüşümsüzdür. Takip sırasında karşılaşılan diğer bir sorun da "flare fenomenidir".

Takip aralıkları, uygulayan ekip ve protokole göre değişebilmektedir. Örneğin prostat karsinomlu olgularda, radikal prostatektomi sonrasında PSA sıfıra yakın düzeylere düşmelidir. Bu durumda takip kemik sintigrafileri genellikle PSA'nın yükselmesi ya da hastanın semptom tanımlaması durumunda yapılmaktadır. Ancak hormonal tedavi alan olgularda PSA güvenilir bir gösterge değildir. Meme kanseri gibi diğer karsinomlarda, semptomatik ya da anormal laboratuvar göstergeleri bulunan hastalar kadar

asemptomatik olanlarda da kemik sintigrafisi rutin takip protokollerinde ilk seçenektir. Lokal sırt ağrısı tanımlayan veya akut nörolojik semptomları bulunan olgularda ise ilk uygulanacak yöntem MRG olmalıdır.

Sık sorulan başka bir soru da kanserli olduğu bilinen ya da şüphelenilen bir hastada kemik sintigrafisinde saptanan tek bir lezyonun metastaz olma olasılığının ne olduğudur. Direkt grafiler, BT ve MRG kemik tümörlerinin tanısında temel basamakları oluşturmaktadır. Kemik sintigrafisinde saptanan soliter lezyonların metastatik odak olma olasılığı; klinik öykü, odağın lokalizasyonu ve görünümüne göre değişmektedir. Bulguların direkt grafi ile korele edilmesi, ayırıcı tanı için çok önemlidir. Örneğin; malignitesi olduğu bilinen bir hastada vertebra ya da pelviste saptanan soliter bir lezyonun metastaz olma olasılığı % 60-70 olmasına karşın, bu bölgelerde direkt grafi ile dejeneratif hastalıklar gibi benign patolojilerin saptanması durumunda bu olasılık hemen hemen sıfıra düşmektedir. Kosta lezyonlarının malign olma olasılığı daha düşüktür. Çeşitli yayınlarda bilinen malignitesi olan hastalarda tek kosta lezyonunun metastaz olma olasılılığının % 10 olduğu rapor edilmiştir (Şekil 5). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarda tek kosta lezyonunun malign olma olasılığının % 26'lara ulaştığı saptanmıştır[9].

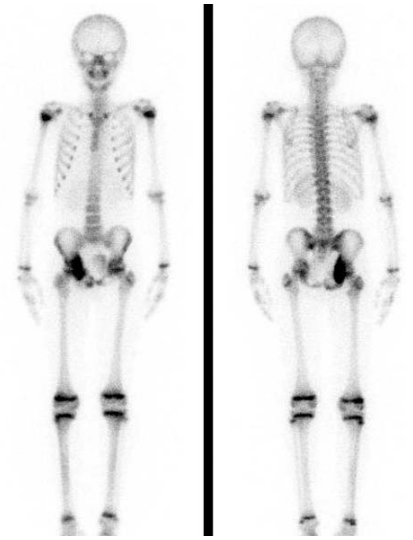
Sonuç olarak kemik sintigrafisi, kemik metastazlarını henüz anatomik değişiklikler oluşmadan önce (direkt grafi bulguların ortaya çıkmasından en az 3 ay önce) saptayabilmesi, tek bir enjeksiyon ile ek bir radyasyon riski taşımaksızın tüm vücut tarama imkanı vermesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle, çeşitli tümörlerin kemik metastazlarının araştırılmasında ilk tercih edilecek yöntemdir.

2) Primer Malign Kemik Tümörlerinin Evreleme ve Takibi:

Osteosarkom ve Ewing sarkomu gibi primer kemik tümörleri, pediatrik yaş grubunda çok sık görülmektedir (Şekil 6). Operasyon öncesi lokal kemik ve yumuşak doku tutulumunu belirlemek amacıyla ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi MRG'dir. Bununla birlikte üç fazlı kemik sintigrafisi de duyarlı bir yöntemdir. Ancak lokal kan akımındaki yoğun artış, artmış yumuşak doku ve geç dönem kemik tutulumu nedeniyle lezyonların boyutları, olduğundan daha büyük görünebilmektedir. Metastatik odakların saptanmasında oldukça duyarlı olduğu için kemik sintigrafisi, standart protokolün bir parçasını oluşturmaktadır[10].

Primer tümörün tanısında kemik sintigrafisinin yeri kısıtlıdır. Çünkü bulgular nonspesifiktir ve hiperemi nedeniyle tümör olduğundan büyük görülebilmektedir. Ancak cerrahi sonrası gerek tümör yatağının değerlendirilmesi, gerekse metastatik odakların araştırılmasında önemli bir yere sahiptir. Cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi sonrasında tümör yatağında nonspesifik aktivite artışı görülebilmektedir. Tedaviden 6-12 ay sonra kalıcı aktivite artışının olması lokal rekürrens kuşkusu uyandırır. Negatif kemik sintigrafisi ise iyi bir prognoz göstergesidir. BT ve MRG nekroz ve fibrozisi, rekürren tümör dokusundan tam olarak ayıramadıkları için lokal rekürrensin takibinde uygun değildir. Tedavi öncesi bazal çekimler ile karşılaştırmalı

Şekil 5. Kosta metastazı olan bir hasta. Lineer tarzda kosta tutulumları daha çok kemik metastazı düşündürür.

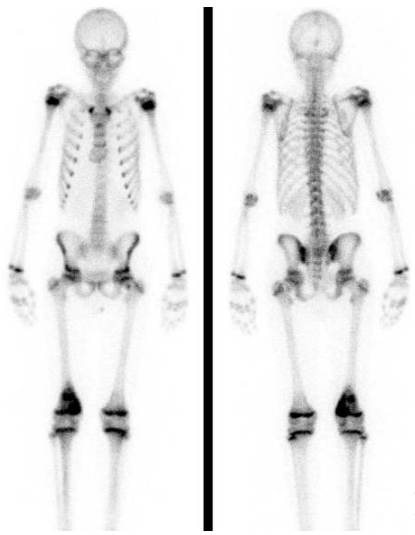


Şekil 6. İskiyumda Ewing sarkom.

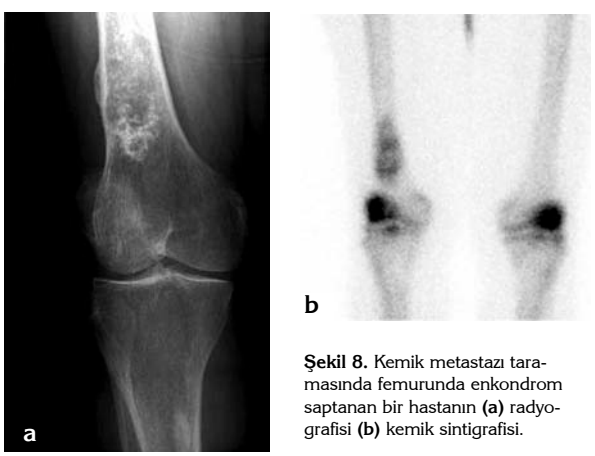
olarak yapılacak Talyum-201, Tc-99m MIBI (Sestamibi) ve FDG PET çalışmaları, tedavi cevabının takibinde çok başarılıdır[1-3]. Bu tümör görüntüleme yöntemlerinde tutulumun azalması ya da yok olması ile başarılı tedavi ve tümör aktivitesinin azalması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Primer kemik tümörlerinin olası kemik metastazlarının değerlendirilmesinde de kemik sintigrafisinin önemi unutulmamalıdır[3]. Osteosarkom yeni kemik oluşumuna neden olduğundan, primer tümörün kendisi gibi organ veya yumuşak doku metastazları da kemik ajanlarını tutabilmektedir (Şekil 7).

Direkt grafide rastlantısal olarak saptanan kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde de kemik sintigrafisi kullanılabilir. Tüm kemik lezyonları kemik sintigrafisinde, düşük ya da yoğun arasında değişen tutulum paternlerine sahiptir (Şekil 8). Bu nedenle sadece kemik sintigrafisi, benign-malign proçesleri birbirinden ayırt edemeyebilir. Ancak potansiyel anomalilerin saptanması ve odak sayısının (tek-multipl) belirlenmesine yardımcı olmaktadır.



Şekil 7. Femurda osteosarkom.



Şekil 8. Kemik metastazı taramasında femurunda enkondrom saptanan bir hastanın **(a)** radyografisi **(b)** kemik sintigrafisi.

3) Direkt grafi ile patolojik bulgu saptanmayan kemik ağrıları

Kemik sintigrafisi, özellikle yaygın kemik ağrılarının sebebinin araştırılmasında mükemmel bir tarama yöntemidir. Ancak ilk yapılması gereken, iyi bir anamnez ve fizik muayene olmalıdır. Fokal kemik ağrılarında ve özellikle travma tanımlayan olgularda, öncelikle direkt grafi tercih edilmelidir. Direkt grafi diagnostik değilse; travmatik fraktür, stres fraktürü, avasküler nekroz, primer tümör, okült metastaz (özellikle 50 yaşın üzerindeki hastalarda), enfeksiyon, shin splint, avulsiyon fraktürü ve benzeri olası patolojileri araştırmak için ikinci aşamada kemik sintigrafisi yapılabilir[3]. Yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği düşünülen bazı durumlarda MRG çok güvenilir ve doğru bir yöntemdir. BT, Direkt grafi'de saptanan bir lezyonun karakterize edilmesi amacı ile kullanılabilir.

Direkt grafilerde dejeneratif hastalık ya da geçirilmiş travmaya ait bulgular saptanan hastalarda, kemik sintigrafisi ile ağrının gerçek sebebi araştırılabilir (Örneğin; omuz, üst torakal bölge ve pelviste tanımlanan ağrılarda). Kalça eklemlerinde dejeneratif hastalığı bulunan bir kişide ağrı sebebi sakral yetmezlik fraktürü olabilir ve bu da kemik sintigrafisi ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Özet olarak, kemik ağrısı tanımlayan olgularda ilk yapılacak tetkik direkt grafi olmalıdır. Kemik sintigrafisi, duyarlılığının yüksek olması nedeniyle çok iyi bir tarama yöntemidir.

4) Fraktür kuşkusu, fraktüre bağlı komplikasyonların araştırılması ve iyileşme sürecinin değerlendirilmesi

Fraktürlerin saptanmasında kemik sintigrafisi çok duyarlı bir yöntem olmasına karşın, akut travmaların hızla değerlendirilmesi ve uygun bir izlem için optimal değildir. Akut travmalarda ilk tercih edilecek yöntem direkt grafidir. Erken dönemde direkt grafi ile saptanamayan fraktürlerde, hastanın medikal tedavisi yapılıp 3-5 gün sonra kontrol grafileri çekilebilir.

Kalça kırığı düşünülen yaşlı hastalar gibi, ayırıcı tanının hemen yapılması gereken durumlarda ise ikinci aşamada uygulanacak test MRG olabilir. Çünkü kortikal fraktürlerde olduğu kadar, yumuşak doku yaralanmalarında da duyarlı ve özgüldür. MRG

yapılamıyorsa en iyi tercih kemik sintigrafisidir. Ancak potansiyel yalancı negatif durumların olabileceği akılda tutulmalıdır. Genç hastalarda üç fazlı kemik sintigrafisinde sintigrafik anomaliler hemen ortaya çıktığı halde, yaşlı ve osteoporotik hastalarda bu süre bir haftaya kadar uzayabilmektedir[11]. Burada fraktür lokalizasyonunun da etkisi bulunmaktadır.

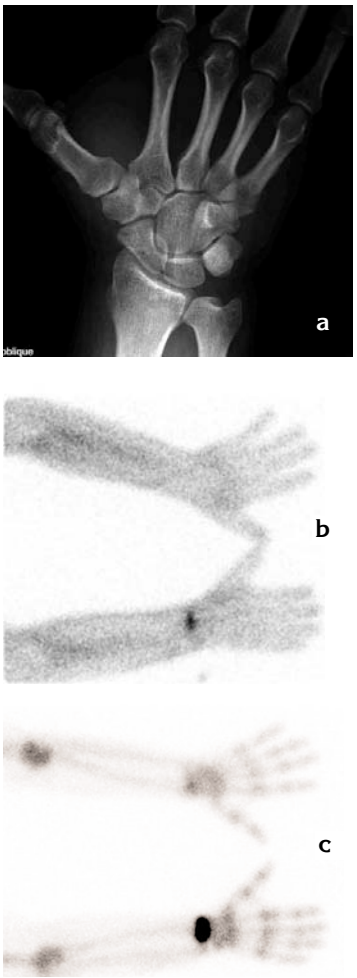
Multipl travmalı hastalarda kemik sintigrafisi, tüm vücut tarama imkanı tanıdığından idealdir ve ilk incelemeler sırasında gözden kaçabilecek fraktürler bu şekilde ortaya çıkarılabilmektedir. Ayrıca, yansıyan ağrı nedeniyle pelvis, alt ekstemite gibi değerlendirilmesi zor bölgelerde de kemik sintigrafisi çok yardımcı olmaktadır. Direkt grafinin negatif olduğu kalça ve vertebra fraktürlerinin araştırılmasında ve cerrahi öncesi planlamada BT faydalı bir yöntemdir.

Okült Fraktürler:

Belirgin radyografik bulgusu olmayan, travmaya sekonder ya da travmasız meydana gelen ve ağrı ile karakterize olan fraktürlerdir. Kemik sintigrafisinin en faydalı olduğu alanlardandır. Çünkü fraktürlerde kemik sintigrafisinin duyarlılığı yaklaşık % 98'dir[1, 3]. Okült fraktürlerin sık görüldüğü bölgeler; sakrum, koksiks, skafoid, karpal naviküler kemik, sternum, yaşlılarda femur boynu, tarso-metatarsal bölge, patella, pelvis, sesamoid kemik ve vertebralardır (Şekil 9). Bu kemiklere yönelik fraktür kuşkusu olmasına karşın direkt grafinin normal olduğu hastalarda kemik sintigrafisi istenmelidir. Sintigrafik olarak lokalize edilen bölge daha sonra BT ile ayrıntılı incelenebilir.

Stres ya da Yetmezlik Fraktürleri, Shin Splint:

Elastik direnci yetersiz olan anormal kemikte normal stres yetmezlik fraktürüne, normal kemikte tekrarlayan stresler ise stres fraktürüne neden olabilir. Yetmezlik fraktürünün en sık sebebi yaşa bağlı osteoporozdur. Romatoid artrit, steroid tedavisi, osteomalazi, osteogenezis imperfekta, hiperparatiroidizm, radyoterapi, paget hastalığı ve fibröz displazi de yetmezlik fraktürlerine sebep olabilmektedir. Yaşlı postmenapozal kadınlarda proksimal femur fraktürü de önemli bir tanısal problemdir. Öyküde travma ya da ağrı mevcuttur. Direkt grafi normal olabilir. Avasküler nekroz ya da dislokasyon gelişmeden tedavi gerekmektedir. Kalça ağrısı tanımlayan ve femur boynu fraktürü kuşkusu olan yaşlı hastalarda, direkt grafi normal ise kemik sintigrafisi istenmelidir. Ancak bu hastalarda, fraktür bulgularının geç pozitifleşebileceği unutulmamalıdır.

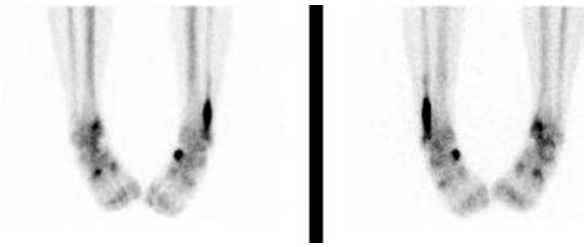


Şekil 9. Radius distali-skafoid kırığı, **(a)** nomal radyografi, **(b)** artmış vaskülerite, **(c)** artmış osteoblastik aktivite.

Stres ya da yetmezlik fraktürlerinde ilk yapılacak tetkik direkt grafi olmalıdır. Direkt grafi normal ise kemik sintigrafisi endikasyonu vardır. MRG'nin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. BT'nin duyarlılığı MRG'den daha düşüktür. Ayrıca BT ve MRG geniş bir bölgenin taranması gereken durumlarda pratik yöntemler değildir. Kemik sintigrafisi kuşkulu olan olgularda BT ve MRG ayırıcı tanı için tercih edilebilir.

Stres reaksiyonu kemik remodelizasyon ve tamir proçesini tanımlamakta olup, travma devam ettiği sürece periost reaksiyonundan fraktüre kadar ilerleme potansiyeline sahiptir[12]. Kemik sintigrafisinde her üç fazda da aktivite tutulumunda artış ile karakterize olmaktadır. Lokalizasyonu nedeniyle çok karakteristik bir paterne sahiptir (Şekil 10).

"Shin splint" ise, soleus kasının yapışma yerinde meydana gelen periostittir. Üç fazlı kemik sintigrafisi



Şekil 10. Sol fibulada stres kırığı.

ile stres fraktürlerinden ayırd edilebilmektedir[13] (Şekil 11). Bu iki durumun ayırıcı tanısı çok önemlidir. Çünkü "Shin splint" "Shin splint" de antienflamatuar tedavi ve birkaç haftalık istirahat yeterli iken, stres fraktüründe ekstremite uzun süreli immobilizasyona alınmalıdır. Stres reaksiyonu düşünülen olgularda kemik sintigrafisinin diğer avantajı, tüm vücut tarama yapılarak olası diğer yaralanmaların da ortaya çıkarılabilmesidir.

Şekil 11. Shin splint zedelenmesi

Geç Kırık İyileşmesi, Nonunion, Malunion

Geç kaynama ve nonunion, fraktürlerin geç komplikasyonlarındandır. Geç kaynama, fraktürün oluşumu ve iyileşme arasındaki sürenin uzadığı bir durumdur fakat iyileşme sonuçta gerçekleşir. Nonunion ise, iyileşme sürecinin kalıcı bozukluğudur. Bu komplikasyonların klinik olarak ayırıcı tanısı oldukça zordur fakat olası bir sakatlığı önlemek için bu çok önemlidir.

Nonunion; fraktürün 4-6 hafta boyunca iyileşmeye başlamamasıdır. Nedenleri arasında enfeksiyon, iskemi, uygun olmayan immobilizasyon bulunmaktadır. En sık tibiada görülmekte ve bunu femur, humerus takip etmektedir. Kemik sintigrafisi, klinik ve radyolojik olarak nonuniona ait bulgular ortaya çıkmadan önce güvenilir bilgi sağlamamaktadır[11]. Çünkü sintigrafik bulgular nonspesifiktir. Sintigrafi, nonunionların perkütan elektriksel stimulasyona cevap verip veremeyeceğinin araştırılmasında çok başarılıdır. Fraktür sahasında aktivite artışı görülen reaktif nonunion elektrik stimulas-yonuna iyi yanıt vermektedir. Atrofik nonunionda ise osteoblastik cevap yoktur ve o bölge hipoaktif görünmektedir.

Gecikmiş kaynamada da sintigrafik olarak, fraktür bölgesinde artmış aktivite tutuluşu saptanır. Aktif osteogenez iyi prognoz göstergesidir. Üç fazlı kemik sintigrafisinde, ilk faz 3-4 haftada, ikinci faz ise 8-12 haftada normalize olmalıdır. Geç faz ise ortalama iki yılda normalize olmakta ve daha uzun süre de pozitif kalabilmektedir.

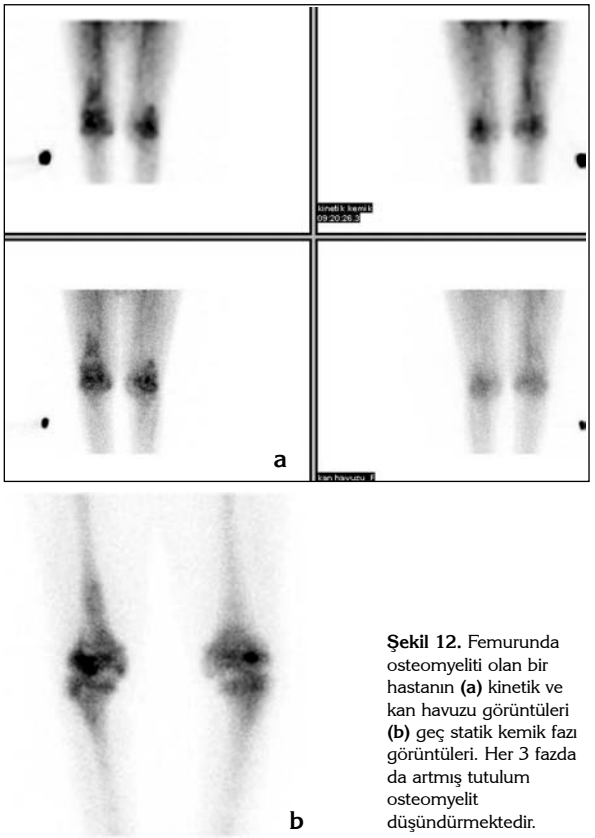
Enfeksiyon, nonunion ya da kaynama gecikmesinin sebepleri arasında olduğundan bu gibi komplike durumlarda ayırıcı tanı çok zor olabilmektedir. Geç fraktür komplikasyonlarına enfeksiyonun eşlik edip etmediği, işaretli lökosit sintigrafisi (In-111 ya da Tc-99m HMPAO ile, özellikle akut enfeksiyon kuşkusunda) ya da Ga-67 sintigrafisi (kronik enfeksiyon kuşkusu varlığında) kemik sintigrafisi bulgularıyla kombine edilerek saptanabilir.

5) Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının değerlendirilmesi

Osteomyelit kuşkusu olan hastalarda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi direkt grafi olmalıdır. Osteomyelit tanısında direkt grafi genellikle tanı koydurucu olmaktadır. En sık karşılaşılan klinik problem; erken evre enfeksiyon kuşkusunda ortaya çıkmaktadır. Çünkü enfeksiyonun ilk 3 gününde radyolojik olarak yumuşak doku yağ planlarında obliterasyon gibi nonspesifik bulgular gözlenebilmektedir. Kemik demineralizasyonu saptanabilmesi için en az 7 gün geçmelidir. 14 gün kadar sonra tanı koydurucu olan periostal yeni kemik oluşumu gözlenir. Yapılan çalışmalarda, kemik sintigrafisinin enfeksiyonun başlangıcından 24-72 saat sonra patolojik bulgu verdiğini gösterilmiştir[14].

Osteomyelit kuşkusu olan olgularda üç fazlı kemik sintigrafisi yapılmaktadır (Şekil 12). Bu çalış-

ma, kemik-yumuşak doku enfeksiyonu ve yeni kemik formasyonunun akut ya da kronik safhada oluşunun ayrımını yapabilme olanağı vermektedir[1-3]. Kan akımı (perfüzyon) ve kan havuzu (blood pool) görüntülerinde aktivite artışı olması, o alandaki hiperemik süreci gösterir ve akut enfeksiyon şüphesi uyandırır. Geç imajlardaki osteoblastik aktivite artışı ise kemik formasyonunun göstergesidir. Yumuşak doku enfeksiyonu varlığında geç görüntülerde osteoblastik aktivite artışı saptanmayacaktır. Enflamatuvar süreç kemiği tutmuş ise her üç fazda da osteoblastik aktivite artışı gözlenecektir. Kemiği tutan non-enflamatuvar reaktif olaylarda ise ilk iki faz normaldir. Bu nedenle üç fazlı kemik sintigrafisi çalışması ile osteomyeliti, selülit ve non-enflamatuvar reaktif kemik patolojilerinden (dejeneratif eklem hastalıkları, kronik osteomyelit) ayırt etmek mümkün olmaktadır. Ancak 3 fazlı çalışma ile akut osteomyelit, kronik aktif osteomyelit, travma ve post operatif değişikliklerin ayırıcı tanısını yapmak çok zordur. Bu hastalarda, aktif enfeksiyona bağlı enflamasyonun kesin tanısı için enfeksiyon ajanları ile yapılacak sintigrafik çalışmalara ihtiyaç olmaktadır. Bir diğer problem de osteomyeliti, komşu yumuşak dokuya ait enflamatuvar süreçlerden ayırmaktır. Yumuşak doku enfeksiyonuna bağlı hiperemide, komşu kemik yapılarda genellikle orta dereceli osteoblastik aktivite artışı gözlenmekte, bu da kemiğe ait primer patolojilerin ayırımını zorlaştırabilmektedir. Bu gibi durumlarda ayrıca, aktif-iyileşen enfeksiyon, enfarkt, fraktür ve tümörlerin ayırıcı tanısında MRG'dan faydalanılabilir. Çünkü 3 fazlı kemik sintigrafisi nonspesifik bir yöntemdir ve radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilerek kesin tanıya ulaşmak mümkün olmaktadır.



Şekil 12. Femurunda osteomyeliti olan bir hastanın **(a)** kinetik ve kan havuzu görüntüleri **(b)** geç statik kemik fazı görüntüleri. Her 3 fazda da artmış tutulum osteomyelit düşündürmektedir.

Komplike osteomyelit (Diyabetik ayak gibi nöropatik eklem hastalıklarında, kronik enfeksiyonların akut alevlenmeleri, enfekte fraktür ya da protez yerleştirilen hastalarda)

Kemik ve Ga-67 tüm vücut sintigrafilerinin kombinasyonu ayırıcı tanıda oldukça yardımcı olmaktadır[1, 2]. Ga-67, enfeksiyonda MDP'den daha özgüldür. Fakat iyileşen kemikte de konsantre olmaktadır. Bu nedenle kemik sintigrafisi bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı olur. Ga-67 ile yapılan çalışmada kemik sintigrafisinde saptanan osteoblastik aktivite artışından daha yoğun Ga-67 tutulumu olması kronik enfeksiyonu düşündürür. İşaretli Lökosit çalışmaları (In-111 ya da Tc-99m HMPAO) komplike osteomyelitin ayırıcı tanısında Ga-67'den daha fazla tercih edilmektedir. Eşlik eden enfeksiyonun olmadığı travma, fraktür, protez vb. odaklarda işaretli lökosit akümülasyonu olmayacaktır. Periferik kemiklerin osteomyelitinde işaretli lökosit çalışmalarının duyarlılığı maksimuma ulaşmakta, santrale doğru fizyolojik kemik iliği aktivitesi nedeniyle azalmaktadır. Vertebral osteomyelitte bu nedenle Ga-67 tercih edilmelidir. Antibiyotik tedavisi sonrası iyi cevap varlığında Ga-67 ve işaretli lökosit sintigrafisi normale döner. Bu nedenle bu ajanlar tedavi takibinde de kullanılabilir. Kemik sintigrafisinde iyileşen kemikte de osteoblastik aktivite artışı gözleneceğinden, erken dönem tedavi değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin yeri yoktur.

Kronik osteomyelit

Kemik sintigrafisinde, kemik remodelasyonunun oranı ile ilişkili olarak normalden- artmış aktivite tutulumuna kadar değişen bulgular saptanmaktadır. Kronik osteomyelitin akut alevlenmelerinde ayırıcı tanı en iyi, işaretli lökosit ve Ga-67 çalışmaları ile yapılır. Çünkü enfeksiyonun iyileşmesinden yıllar

sonra bile kemik sintigrafisinde osteoblastik aktivite artışı devam edebilmektedir.

Pediatrik Yaş Grubunda Osteomyelit

Hematojen osteomyelit, çocukluk yaş grubunda daha fazla görülmektedir. Potansiyel uzun dönem komplikasyonları önlemek için çocuklarda osteomyelitin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Hematojen yayım nedeniyle yassı kemiklerin tutulumuna sıklıkla rastlanmaktadır. Yassı kemik osteomyelitinde radyolojik tanı zordur ve tanısal radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce kemik sintigrafisi pozitif hale gelir[1, 3]. Kemik sintigrafisinde, erişkinlerdeki gibi semptomatik bölge odaklanarak üç fazlı çekim yapılır. Multifokal hastalığın ortaya çıkarılması ya da ekarte edilmesinde de kemik sintigrafisinin önemli rolü vardır.

Sickle Cell Anemide Osteomyelit

Osteomyelit sickle cell anemide çok sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Sıklıkla enfarkte bölgede fırsatçı enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar. Erken dönemde Direkt grafi normal ya da nonspesifiktir. Kemik sintigrafisi ise duyarlı fakat özgüllüğü düşük bir yöntemdir (özellikle ilk haftalarda). Bu hastalarda gözlenen osteoblastik aktivite artışı enfeksiyon veya iyileşen avasküler nekroza bağlı olabilir. Kemik sintigrafisinin, Ga-67 sintigrafisi veya kolloid sintigrafisi (kemik iliğini değerlendirmek amaçlı) ile birlikte değerlendirilmesi bu hastalardaki tanısal sorunların çözümünde yardımcı olmaktadır[1]. Kemik sintigrafisinde aktivite artışı olan bölgede kolloid sintigrafisinde tutulum defekti yoksa enfeksiyon, tutulum defekti varsa avasküler nekroz lehine değerlendirilir. Kemik sintigrafisinde yoğun tutulum ile defektif alanlar birlikte ise, Ga-67 sintigrafisi isteği uygun olacaktır. Bu durumda Ga-67 tutulumu daha yoğun ise enfeksiyon şeklinde yorumlanacaktır. Bu olguların ayırıcı tanısında BT ve MRG de uygulanabilir.

6) Artrit ile seyreden hastalıklarda eklem tutulumunun belirlenmesi

Artritler sinovyal, inrtaartiküler bölge ya da kemik tutulumu ile başlayabilir. Sinovitin karakteristik özellikleri; kan akımı artışı, doku kan hacmi artışı, interstisyel ödem ve hücresel infiltrasyondur. Primer periartiküler kemik hastalıkları sinovit ile çakışabilir ve kemik erozyonu ile birlikte gidebilir. İnflamatuvar artritler; Romatoid artrit, lupus artriti, ankilozan spondilit, gut, sepsis, reiter sendromu; non-inflamatuvar artritler ise travma, nörojenik osteoartropati, refleks sempatik distrofi (RSD) ve mekanik anomaliler olarak tanımlanabilir. Eklem hastalıklarında kullanılacak ajanın, sinovyum ve eklem hastalığına osteoblastik cevabı hedef alması gerekmektedir.

Kemik sintigrafisi el, el bileği, ayak ve ayak bileği eklemlerinde klinik ve radyolojik değerlendirmelerden daha duyarlıdır[1, 3]. Fakat omuz, dirsek ve diz eklemlerinde duyarlılığı düşüktür. Bu eklemlerde orta derecede artmış simetrik tutulumu normalden ayırt etmek güç olmaktadır. Sinovitte periartiküler tutulum artışı görülür. Ancak bursit, tendinit, osteoartrit, travma, nöropati, poliartrit, heterotopik kemik oluşumu ve tümörlerde de benzer aktivite artışı saptanabilmektedir. Bu nedenle eklem patolojilerinin ayırıcı tanısında kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür.

Romatolojik hastalıkların eklem tutulumlarında, sintigrafik bulgular semptomlardan önce bile pozitifleşebilmektedir[1, 3]. Fakat özgüllük, direkt grafiden daha düşüktür. Tedavi sonrası radyoaktivite tutulumunda azalma başarılı tedavinin objektif göstergesidir. Ancak klinik bulgular esas alınmalıdır. Tedavi sonrası tutulumda artma, persistan subklinik sinovit ya da osteoblastik tamir süreçlerine bağlı olabilir. Klinik ve radyolojik bulgular tedavi takibinde daha anlamlı sonuç vermektedir.

Kemik sintigrafisinin yanısıra artritlerin değerlendirilmesinde Ga-67, işaretli lökosit çalışmalarının da önemli yeri bulunmaktadır. Romatolojik hastalıklarda olduğu gibi steril non-inflame artritlerde baskın olan hücre grubu lenfosit ve plasma hücreleri olduğundan Ga-67, Tc-99m IgG gibi ajanlar daha anlamlı olacaktır. Septik artrit kuşkusu bulunan olgularda da In-111 veya Tc-99m işaretli lökositler tercih edilmelidir. Ancak işaretli lökositler ile yapılan çalışmalar bile septik artriti steril inflame artritten ayırt edemeyebilir. Septik artritte eklem sıvısı kültürü pozitif olan hastalarda Ga-67 eklem/kemik tutulum oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Ga-67, kemik sintigrafisinden daha önce pozitifleşmektedir.

7) Osteoartritte kemik sintigrafisinin yeri

Kemik sintigrafisi artritik süreçlerin tanısında çok duyarlı olup semptomlar ortaya çıkmadan önce pozitifleşebilmektedir[1]. Ancak özgüllüğü düşüktür.

Baş parmak ve el bileğinde sintigrafik olarak direkt grafilerden daha fazla lezyon gösterilebilmektedir. Diz ve vertebra lezyonları ise kemik sintigrafisinde direkt grafiden daha yoğun gözlenir. Kan havuzundaki tutulum artışı ağrı ve osteofitik değişikliklere, eklem aralığında lineer aktivite artışı ise subkondral skleroza bağlı olup subkondral sklerozda kemik sintigrafisi direkt grafiden önce pozitifleşmektedir.

Birçok klinisyen klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve direkt grafi bulguları ile osteoartritleri etkin bir şekilde değerlendirebildiğinden, kemik sintigrafisi bu konuda yaygın bir kullanım alanına sahip değildir. Ancak direkt grafileri normal olup artritik klinik bulgu ve ağrıları olan hastaların değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi faydalı olabilir.

8) Eklem protezlerinin gevşeme, enfeksiyon gibi komplikasyonlarının belirlenmesi

Kalça eklemi protezlerinin postoperatif değerlendirmesinde üç fazlı kemik sintigrafisi klinik açıdan faydalı bir uygulamadır (Şekil 2). Ancak yine de ilk değerlendirme direkt grafi ile yapılmalıdır. Kemik sintigrafisi protez gevşemesi ve heterotopik ossifikasyonun tanısına yardımcı olmakta ve özellikle lökosit ve Ga-67 sintigrafisi ile kombine edildiğinde enfeksiyon ayırıcı tanısına olanak tanımaktadır[1-3]. Protez komplikasyonları, protez tipi ve operasyon süresine göre değişmekle birlikte sintigrafik olarak karakteristik tutulum artışı paternleri bulunmaktadır.

Protezin yerleştirilmesini takiben başlayan osteoblastik reaksiyon ve remodeling, kemik sintigrafisinin en önemli limitasyonudur. Semptomları olmayan hastalarda yaş, protez tipi, cerrahi sonrası geçen süre ve post-operatif fiziksel aktiviteye bağlı olarak MDP tutulumunun yoğunluğu ve dağılımı çok farklıdır. Osteoblastik aktivite artışı cerrahi sonrası 9-12 hafta kadar devam etmektedir. Protez çevresinde orta düzeyde tutulum artışı genellikle daha uzun süre devam eder. Kalça protezlerinde trokanter major lokalizasyonunda tutulum artışının varlığı remodeling'in devam ettiğinin göstergesidir. Ayrıca protez distal ucunun yüzeyi küçük olduğundan mekanik etki fazla olacak ve bu alanda kalıcı orta düzeyde tutulum artışı gözlenebilecektir. Enfeksiyon-gevşeme ayırıcı tanısında kemik sintigrafisi direkt grafiden daha duyarlıdır, özgüllüğü ise direkt grafi ile aynıdır.

Gevşemenin tipik bulguları; geç imajlarda özellikle protezin diafizer bölümünün lateralinde diffüz ya da fokal aktivite artışı varlığıdır (Şekil 13). Bu bulgular enfeksiyonda da görülebilmekle birlikte genellikle tutulum artışı enfeksiyonda çok daha yoğundur ve gevşemede kan akımı ve kan havuzu fazlarında tutulum beklenmezken, enfeksiyonda belirgin artmış kan akımı ve hiperemi gözlenir. Enfeksiyon ayırıcı tanısında işaretli lökositler ve Ga-67 ile yapılan çalışmaların da önemli yeri bulunmaktadır. Protez komplikasyonlarından olan heterotopik kemik formasyonu, protezi çevreleyen yumuşak dokuda MDP tutulumunun artışı ile karakterize olmaktadır.

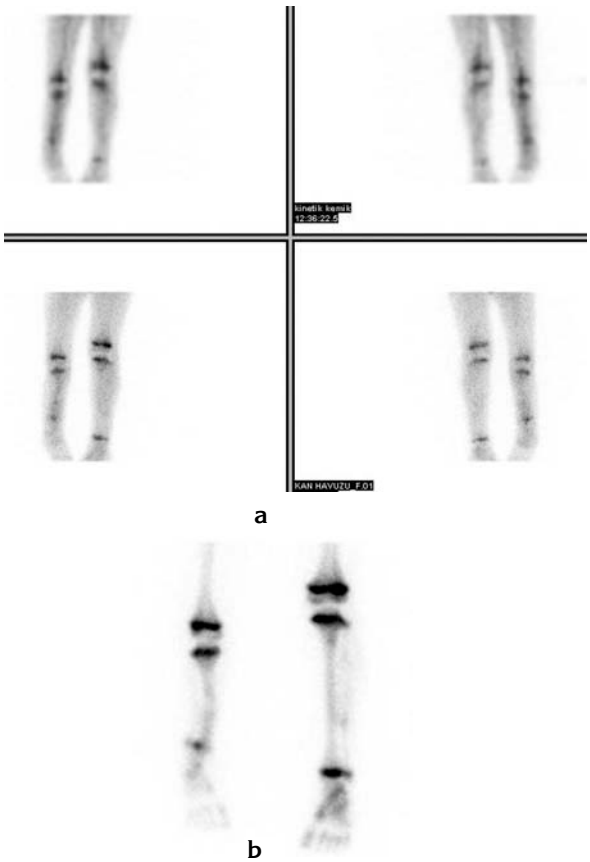
Diz artroplastisi sonrasında normal olarak artmış aktivite tutulumu uzun süre devam ettiğinden, gevşeme ve enfeksiyon ayırıcı tanısı sintigrafik olarak oldukça zordur. Protezin her iki komponentinde tutulum artışının varlığında olgu, gevşeme - enfeksiyon yönünden araştırılmalıdır. Normal sintigrafik çalışma ise komplikasyon varlığı olasılığının çok düşük olduğunu gösterecektir. Kuşkulu sonuçlar elde edilen bazı olgularda ardarda yapılan kontrol çalışmalarına gereksinim duyulabilmektedir.

Şekil 13. Protezde gevşeme. Femoral komponentte aktivite tutulumunda artış.

9) Kemik Greftlerinin Canlılığının Değerlendirilmesi

Kemik greftlerinin canlılığının girişimsel olmayan yöntemle değerlendirilmesinde üç fazlı kemik sintigrafisi çok iyi bir yöntemdir[1-3]. Greft tipine bağlı olarak normal görünüm değişmektedir. Mikrovaskülarize otogreftlerde perfüzyon bütünlüğü bozulmadığından normalde (canlı greftte) üç fazda

da greft boyunca uniform aktivite artışı görülür (Şekil 14). Allogreftler implante edildikleri anda devaskülarize olduklarından ilk görünüm hipoaktif alan şeklindedir. Tekrarlayan çalışmalarda greft sınırları boyunca progresif aktivite artışı meydana gelir ve revaskülarizasyon zamanla santrale doğru ilerler. Greftin komşu kemik ile aynı, uniform aktiviteye sahip olması greft inkorporasyonunun göstergesidir.



Şekil 14. Sol fibuladan sağ tibiaya yerleştirilen canlı kemik grefti. **(a)** kinetik ve kan havuzu **(b)** kemik fazı.

Revaskülarizasyonun değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi, direkt grafiden daha duyarlı bir yöntemdir. SPECT imajlarının alınması komşu yumuşak doku aktivitesinden kemik aktivitesinin ayırılmasında yardımcı olacaktır.

10) Yumuşak dokuya ilişkin kalsifikasyonların matürasyonunun araştırılması

Myositis ossifikansın matürasyonu üç fazlı kemik sintigrafisi ile değerlendirilebilir. Bu oluşum, direkt grafide kalsifikasyon ortaya çıkmadan önce sintigrafik olarak kan akımı ve osteoblastik aktivitede artış ile karakterize olmaktadır. Myositis ossifikans matüre olmadan cerrahi olarak eksize edildiğinde rekürrens riski oldukça yüksektir. Kemik sintigrafisinde, komşu kemik yapılar ile aynı aktiviteye ulaştığında matürasyonu tamamlanmış olmaktadır. Alternatif olarak kemik iliği sintigrafisi de uygulanabilir. Kemik iliğinin görüntülenmesi, myositis ossifikansın matüre olduğu anlamına gelmektedir ve cerrahi tedavinin uygulanabileceğini gösterir (Şekil 15).

Şekil 15. Sağ bacağında radyografide myositis osifikasyonlu bir hastada **(a)**, kemik sintigrafisinde tutulum olmaması lezyonun matürasyonunu göstermektedir.

11) Avasküler nekroz (AVN)

Femur başı avasküler nekrozunun değerlendirilmesinde MRG ve kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Osteonekroz, radyografik görüntü vermeden önce kemik sintigrafisi ile saptanabilmekte, bu da tedaviye erken başlanarak geç dönem komplikasyonlardan kaçınılmasına olanak tanımaktadır. Kemik iliği sintigrafisi de tanıda yardımcı olabilmektedir. Ancak erişkinlerde kolloidal ajanların tutulabilmesini sağlayacak kadar aktif kemik iliği olmadığı için daha çok kemik ajanları tercih edilmelidir.

Özellikle kalça bölgesindeki nekrotik alanı doğru bir şekilde saptayabilmek için sintigrafik imajların yüksek kalitede olması gerekmektedir. Bu nedenle etkilenmiş kalça ve karşı tarafın pinhole kolimatör ya

da SPECT tekniği ile görüntüleri alınmalıdır[15] (Şekil 16). Standart kemik sintigrafisi üç fazlı sintigrafi protokolü uygulanır. Ancak kan akımı imajları genellikle çok yardımcı olmamaktadır. Erken dönem AVN, geç imajlarda hipoaktif alan tarzında ortaya çıkacaktır. Reperatif fazda ise periferden santrale doğru giderek artan aktivite artışı gözlenir. Erişkin olgular erken dönemde genellikle asemptomatik olup, reperatif fazda semptomatik duruma gelmektedir. Bu nedenle hasta genellikle erken evrede başvurmamakta ve sintigrafik görünüm etkilenen alanda aktivite artışı şeklinde olmaktadır. Sonuç olarak sintigrafinin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür[16]. Kalçadaki AVN'nin evreleme ve değerlendirilmesinde MRG daha özgül bir görüntüleme yöntemidir. Ancak ilk aşamada öncelikle direkt grafi uygulanmalıdır. MRG yapılamıyorsa, kemik sintigrafisinin normal olması, hastalığı ekarte ettirebilir. Ancak küçük bir osteonekroz alanının gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır.

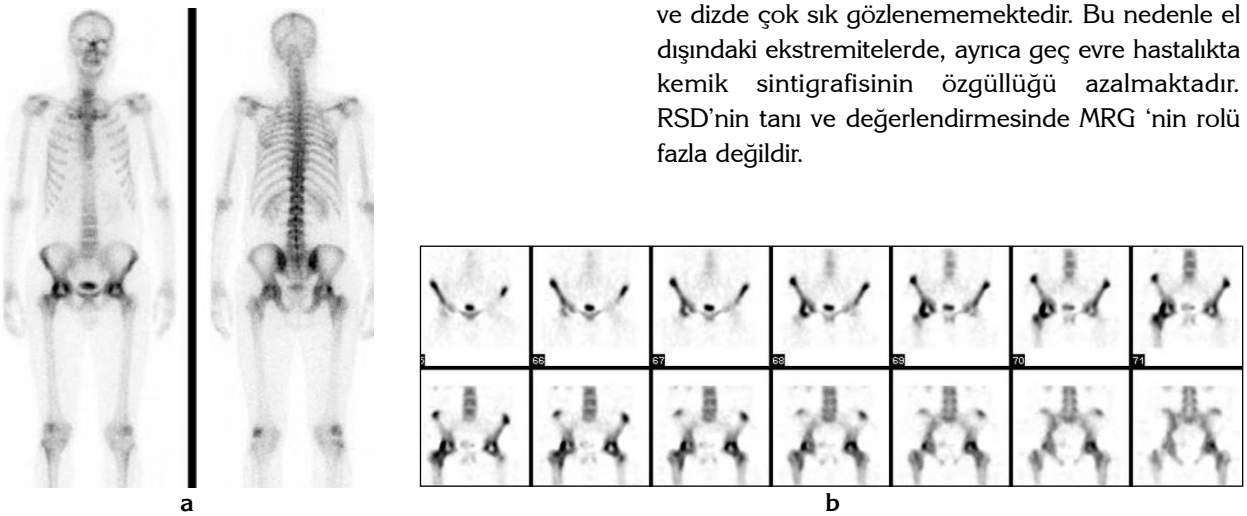
Çocuklarda AVN'den çoğunlukla Legg-Calve-Perthes hastalığı sorumludur ve semptomlar hastalığın erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Klasik sintigrafik görünüm, femur başı anterolateralinde perfüzyon defekti tarzındadır. Çocuklarda kemik sintigrafisinin uygulaması MRG'dan daha kolaydır ve sintigrafik çalışmalar bu evrede AVN kadar osteomyelit için de duyarlı ve özgüldür. Ekstremitenin diğer bölümlerinin de ek bir radyasyon riski taşımadan kontrol edilebilmesi mümkündür.

12) Metabolik kemik hastalıkları

Metabolik kemik hastalıklarının tanı ve değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi değildir. Metabolik kemik hastalıklarından genellikle kalsiyum metabolizmasını bozan faktörler sorumludur. Kemik turnover'ında artış olduğundan kemiğin kalsiyum içeriği azalmıştır ve çoğunlukla kemik ajanlarının artmış tutulumu ile karakterize olmaktadır. Bu olgularda kemik sintigrafisinin en iyi uygulama alanı takip sırasında gelişebilecek pseudofraktür, patolojik fraktürler ve brown tümör gibi komplikasyonların saptanmasıdır. Tüm vücut tarama avantajı nedeniyle kemik sintigrafisi diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür.

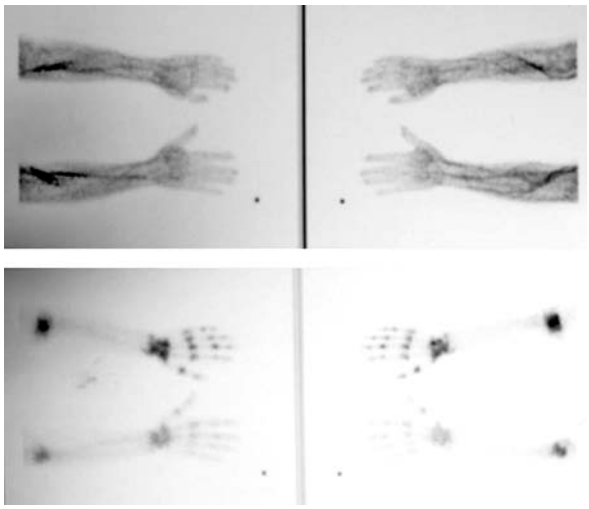
13) Refleks sempatik distrofi (RSD)

RSD klasik sintigrafik paterne sahip olduğundan kemik sintigrafisi tanısal değere sahiptir[1-3, 17]. Fakat bazen atipik sintigrafik bulgular saptanabilmektedir. Hastalığın kesin tanısında direkt grafinin duyarlılığı ve özgüllüğü kemik sintigrafisinden daha düşüktür. Bu nedenle RSD kuşkusu olan hastalarda tercih edilecek tanısal yöntem kemik sintigrafisi olmalıdır. Kemik sintigrafisinde hastalığın paterni, tutulan ekstremite ve hastalığın evresine göre değişir. 0-6 ay arasında kan akımı artışı ve geç imajlarda artmış periartiküler tutulum karakteristiktir (Şekil 17). Altı ay-1 yıl arasında perfüzyon normale döner ancak geç imajlardaki bulgular bu dönemde kalıcıdır. Bir yıldan sonra geç imajlardaki bulgular da normale döner. El için tanımlanan bu sintigrafik patern ayak ve dizde çok sık gözlenememektedir. Bu nedenle el dışındaki ekstremitelerde, ayrıca geç evre hastalıkta kemik sintigrafisinin özgüllüğü azalmaktadır. RSD'nin tanı ve değerlendirmesinde MRG 'nin rolü fazla değildir.

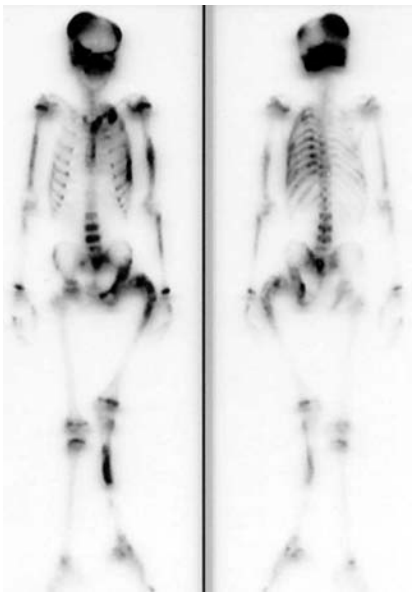


a b

Şekil 16. Bilateral femur başı avasküler nekrozu olan bir hastada **(a)** Tüm vücut tarama ve **(b)** SPECT çalışmasında femur başlarında bilateral fotopenik alanlar.



Şekil 17. RSD'li bir hastada karakteristik artmış periartiküler tutulum.



Şekil 18. Fibröz diplaziye bağlı kemiklerinde deformite gelişmiş bir hasta.

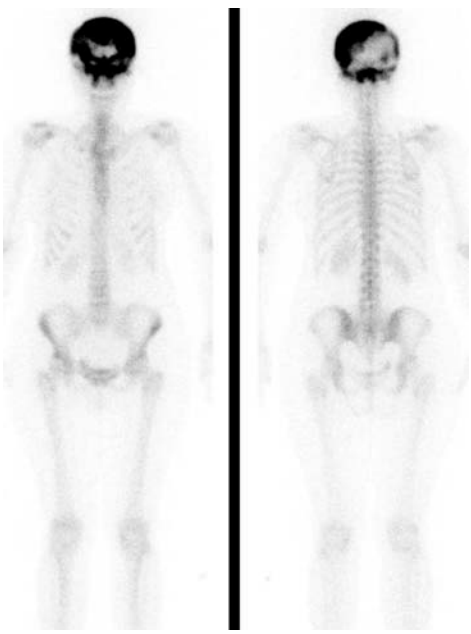
14) Fibröz Displazi

İskelet sisteminin benign, kalıtımsal olmayan bir bozukluğudur. Sık görülen bir hastalık değildir. % 70-80 monostatik, % 20-30 poliostatiktir. Monostatik form genellikle asemptomatik olduğundan tanı geç ve tesadüfen koyulur. Poliostatik formda ise 10 yaşlarında başlayan, özellikle femur ve pelvisi içine alan progresif deformite ve disfoksiyon görülmektedir (Şekil 18). Direkt grafi genellikle fibröz displazi tanısı için yeterlidir. Fakat bulgular bazen Paget Hastalığı ve sklerotik metastazlarla karışabilir. Kraniofasiyal lezyonlarda BT daha iyi sonuç vermektedir.

Fibröz displazi sintigrafik olarak belirgin osteoblastik aktivite artışı ile karakterize olmaktadır. Ancak bulgular nonspesifiktir. Kemik sintigrafisi poliostatik formda, tutulan tüm kemik alanlarını gösterebilmek, monostatik-poliostatik hastalığın ayırıcı tanısını yapmak ve biyopsi lokalizasyonuna karar vermede çok faydalıdır[1-3]. Direkt grafi'nin negatif olduğu vakalar oldukça nadirdir. Komplikasyon olarak gelişebilen patolojik fraktürlerin lokalize edilmesinde de kemik sintigrafisinden faydalanılabilmektedir.

15) Paget hastalığı

Paget hastalığı genellikle asemptomatik olup 40 yaş üzerinde ortaya çıkmaktadır. % 85 poliostatik formda olduğundan kemik sintigrafisi en ideal görüntüleme yöntemidir[3, 18]. Paget hastalığında kemik sintigrafisi direkt grafiden daha duyarlı ve özgüldür (Şekil 19). Bu nedenle tanısal değere sahiptir. Paget Hastalığında tutulumun takibi, tedavi monitörizasyonu, fraktür ve sarkom gibi komplikasyonların araştırılmasında da kemik sintigrafisi çok etkindir[18]. Erken osteolitik ve osteosklerotik aktif fazlarda sintigrafik olarak tüm kemiği tutan, oldukça yoğun osteoblastik aktivite artışı izlenirken, geç osteosklerotik dönemde lezyonların aktivitesi azalmaktadır. Bazal görüntülere oranla ani gelişen bir osteoblastik aktivite artışı, fraktür ya da neoplastik formasyonu akla getirmelidir. Takipte de anlamlı olduğundan Paget tanısı alan hastaların seri kemik



Şekil 19. Kalvaryumda Paget hastalığı.

sintigrafileri ile izlenmeleri faydalı olacaktır. Direkt grafi ile Paget hastalığı tanısı çoğunlukla koyulabilmektedir, ancak hastalık genellikle poliostatik seyrettiğinden tutulan diğer kemiklerin saptanması veya kuşkulu direkt grafi bulgularının aydınlatılması için kemik sintigrafisine ihtiyaç duyulmaktadır.

16) Kompresyon kırıklarının tespiti ve kronik bel ağrılarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin yeri

Kemik sintigrafisi ve MRG kronik bel ağrılarında, hasta yaşı ve klinik prezentasyona bağlı olarak tamamlayıcı rol oynamaktadır. Lokalize ağrı varlığında direkt grafi ilk aşamada yeterli olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda bel, pelvis ve kalça eklemi ağrılarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi çok iyi bir görüntüleme yöntemidir. Belirgin lokalize ağrısı olmayan ve kronik bel ağrısı tanımlayan çocuklarda da uygulanabilir. Spondilolizis ve osteoid osteomada kemik SPECT çok duyarlıdır.

Yetişkinlerde kronik bel ağrılarının çoğu disk patolojilerine bağlı olduğundan genellikle MRG tercih edilmektedir. Kemik sintigrafisi, metatastaz paterni gibi multifokal patolojilerin saptanması ve bu şekilde malign-benign süreçlerin ayırıcı tanısına olanak tanıyabilmektedir. Lokalize lezyonların değerlendirilmesinde ise tercih edilen yöntemler, BT ve MRG'dir. Nörolojik semptomları olan olgularda MRG uygulanmalıdır.

Postoperatif vertebra ya da disk patolojilerinin değerlendirilmesinde genellikle MRG kullanılmaktadır. Fakat kemik greftlerinin ya da psödoartroz gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi ve BT tercih edilmelidir. Lomber füzyon alanında bir yıl sonra devam eden aktivite artışı psödoartrozun göstergesidir. Kemik sintigrafisi, spinal instabiliteye bağlı komşu yapılardaki değişikliklerin ortaya çıkarılmasında da faydalı olmaktadır.

Sakroileitte özellikle erken evrelerde sakroiliyak eklem lokalizasyonunda MDP tutulumu artmıştır. Fakat bu geç evrelerde azalır. Kemik sintigrafisinde sakroiliyak bölgede normal-fizyolojik tutulum olduğundan asimetrik tutulumların dışında değerlendirme her zaman kolay olmamaktadır. Sakroileitli hastalarda kemik sintigrafisinde semikantitatif yöntemlerle sakroiliyak bölge/sakrum aktivitesi oranında artış saptanması daha spesifik bir göstergedir.

17) Osteoid osteoma

Osteoid osteoma'nın klasik klinik bulguları, gece ortaya çıkan ve aspirin tedavisine iyi yanıt veren kemik ağrısıdır. Fakat her olguda bu semptomlarla karakterize olmayabilir. Osteoid osteoma kuşkusu olan olgularda ilk yapılacak inceleme direkt grafidir. Direkt grafide pozitif bulgu saptandığında, BT ile daha ayrıntılı inceleme yapılarak nidus araştırılır. Direkt grafide patolojik bulgu mevcut değilse, kemik sintigrafisi endikasyonu vardır[3]. Bazı olgularda yansıyan ağrıya bağlı olarak odağın radyolojik yöntemlerle lokalize edilmesi zorlaşmakta, kemik sintigrafisi tüm vücut tarama imkanı tanıdığından patolojik odağın saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Osteoid osteoma, sintigrafik olarak her üç fazda da armış osteoblatik aktivite ile karakterizedir. Geç fazda lezyonun ortasında daha yoğun aktivite artışı saptanabilir (çift dansite belirtisi). Kemik sintigrafisinde odak saptandığında, bulgular operasyon öncesi yapılacak olan BT ile desteklenmelidir. Kemik sintigrafisinin normal olması, osteoid osteoma tanısını ekarte ettirir.

18) Çocuk istismarı kuşkusu

Potansiyel çocuk istismarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi ve direkt grafi kombinasyonu en uygun tanısal yöntemdir. Kemik sintigrafisi, ek bir radyasyon riski taşımadan tüm iskelet sisteminin değerlendirilebilmesi, Kosta ve sternum gibi direkt grafi ile incelenmesi zor olan bölgelerin taranması gibi avantajlara sahiptir. Ancak kemik sintigrafisi sıklıkla iyileşmiş fraktürü değerlendirmede ve fraktür zamanını tahmin etmede yetersizdir. Büyüme plaklarında Tc-99m MDP tutulumu fizyolojik olarak yüksek olduğundan, bu lokalizasyondaki travmatik lezyonların gözden kaçma olasılığı vardır. Direkt grafi periost hasarının saptanması, olası diğer kemik patolojilerinin (osteogenezis imperfekta vb.) ekarte edilmesi, fraktür tipi ve zamanının saptanabilmesinde kemik sintigrafisinden üstündür. Kafatası fraktürlerinin de radyolojik tanısı daha kolaydır. Kemik sintigrafisinin en önemli kullanım alanları, özellikle ağrı bölgesi lokalize edilemeyen infantlar ve kuşku duyulmasına karşın direkt grafileri normal olan çocuklardır. Kemik sintigrafisi ve direkt grafi bulguları tamamen normal olsa da, kemik hasarı olmaksızın çocuk istismarının söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

II. İskelet Sistemi Hastalıklarında Pozitron Emisyon Tomografisi

İskelet sistemi hastalıkları, primer ve sekonder tümoral lezyonlarının tanısında sıklıkla kullanılan yöntemler radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MRG), kemik sintigrafisi ve histolojik incelemelerdir. Bu standart yöntemler hastalığın tanı, evreleme ve izleminde sıklıkla yeterli olmakla birlikte aktif lezyon ile rezidüel fibrotik değişikliklerin ayırıcı tanısı gibi bazı durumlarda ileri incelemelere gerek duyulabilmektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) anatomik verilerin yanı sıra lezyonun metabolik aktivitesi konusunda bilgi edinme imkanı tanıdığından, son zamanlarda klinik kullanım alanları giderek artmaktadır. Ülkemiz ve dünyada sıklıkla kullanılan PET radyonüklidi ^{18}F-FDG (fluorine-18 fluorodeoxyglucose) olup bazı onkolojik hastalıkların klinik protokolünde yerini almış durumdadır. Bunun yanı sıra kas-iskelet sisteminin enfeksiyöz, enflamatuvar patolojileri ve vaskülit gibi tümöral olmayan hastalıklarında da anlamlı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmekle birlikte yüksek maliyeti nedeniyle rutin uygulamaya girmemiştir(19).

İskelet Sistemi Hastalıklarında PET Radyofarmasötikleri

^{18}F-FDG malign-benign yumuşak doku ve kemik lezyonları ile iskelet sistemi hastalıklarının görüntülenmesinde oldukça etkindir. ^{18}F-FDG bir glukoz derivesi olup glukozun vücuttaki dağılım ve metabolizmasını yansıtmaktadır. Yüksek metabolik aktiviteye sahip tüm hücreler tarafından tutulan ve sadece malign tümörlere spesifik olmayan bir ajandır. Bu nedenle yeni ve daha spesifik radyofarmasötiklerin araştırılması gereği duyulmuştur. 1990'larda lezyonların proliferatif aktivitesini gösteren ^{11}C işaretli timidin analogları geliştirilmiş olmakla birlikte, ^{11}C'in kısa yarı ömürlü olması ve düşük in-vivo stabilitesi nedeniyle rutin kullanımda sorunlarla karşılaşılmıştır[20]. Sonraki yıllarda ^{18}F işaretli timidin analoğu olan ^{18}F-FLT'nin kemik-yumuşak doku tümörlerinde proliferatif aktiviteyi belirlemede etkin olduğu[21] ve benzer bir fizyolojik mekanizmaya sahip tirozin analoğu olan ^{18}F-FMT'nin sarkomlarda FDG'den daha spesifik olduğu bildirilmiştir[22].

Son yıllarda ^{18}F-sodium floride'in (^{18}F-NaF) özellikle metastatik kemik lezyonlarında ^{18}F-FDG'den daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğuna yönelik yayınlar göze çarpmaktadır[23, 24].

Sonuç olarak kas-iskelet sistemi patolojilerinde klinik uygulamada etkinliği kanıtlanmış olan ajanlar; ^{18}F-FDG ve ^{18}F-NaF'dır.

Tümöral olmayan kemik ve eklem hastalıklarında PET

Vaskülitler:

Giant cell arteriti, Takayasu hastalığı ve Polimyaljia Romatika

Giant cell arteriti, eksternal karotis arteri dallarını tutan en sık arterit tipidir. Tipik olgularda hastalığın tanısı için konvansiyonel yöntemler yeterli olurken olguların % 10-15'inde bulunan multipl arteriyel tutuluşun saptanması ve hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde ^{18}F-FDG-PET'in oldukça duyarlı olduğu ve patolojiyi BT ve MRG'den daha erken evrede gösterdiği bildirilmiştir[25]. Bunun yanı sıra damar duvarında yaşa bağlı değişiklikler ile aterom plaklarından vaskülitin ayırıcı tanısı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinden üstün bulunmuştur[25, 26].

Diğer Vaskülitler

PET sistemlerinde gelişen teknolojiye paralel olarak artan çözünürlük, büyük damarların yanı sıra küçük çaplı vasküler yapılardaki yüksek ^{18}F-FDG tutuluşlarını görüntüleme imkanı tanımaktadır. Büyük damar vaskülitleri kadar veri olmamakla birlikte lezyonların saptanmasındaki duyarlılığın ^{18}F-FDG-PET'de BT ve MRG'ye göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[27].

İnflamatuvar eklem hastalıkları

Sinovyal membranın inflamasyonunda ^{18}F-FDG tutulumu gözlenmekte olup PET ile elde edilen sonuçların MRG ve USG ile benzer klinik öneme sahip olduğu belirtilmektedir[28]. Ancak FDG uptake derecesinin hastalığın agresivitesi ve dolayısıyla da prognozunu belirlemede ve TNF-á antagonistleri ile uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yeri olabileceği bildirilmektedir[28].

Kemik ve eklem enfeksiyonları

Eklem protezine bağlı enfeksiyonlar

Eklem protezi komplikasyonlarından olan gevşeme ve enfeksiyon ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Bu konuda Tc-99m işaretli difosfonatlar ile yapılan kemik sintigrafisi spesifik bir yöntem

değildir. Fakat oldukça spesifik bir metod olan Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi ile kombine edilen kemik sintigrafisinin ayırıcı tanıdaki doğruluğu oldukça yüksektir. ^{18}F-FDG-PET görüntüleme spesifik bir yöntem olmamakla birlikte yüksek çözünürlüğünün avantajı ile belli kriterlere göre değerlendirildiğinde kalça protezlerinde % 86, diz protezlerinde ise % 80 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir[29, 30].

Vertebral Enfeksiyonlar

Diskitis, vertebra korpusu ya da epidural enfeksiyon'un değerlendirilmesinde MRG doğruluk oranı yüksek ve yeterli bir incelemedir. Ancak bu konuda ^{18}F-FDG-PET'in sensitivitesinin % 100 olduğu ve MRG, kemik sintigrafisi gibi yöntemlerden daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[31]. Enfeksiyon ile aseptik değişikliklerin ayırıcı tanısında spesifitesi düşük olmakla birlikte, vertebralardaki dejenetatif hastalıkların ekarte edilmesinde başarılıdır[32].

Diğer kemik ve eklem hastalıkları

Sebebi bilinmeyen ateşte orjinin araştırılması, granülomatöz hastalıklar, onkolojik osteomalazide tümörün lokalize edilmesi ve paget hastalığı gibi kemik patolojilerinde malign transformasyonun araştırılmasında PET görüntülemenin başarılı olduğu bildirilmektedir[19].

Kas-iskelet sistemi tümörlerinde PET

Primer kemik ve yumuşak doku tümörleri

Bugüne kadar yapılan bir çok çalışmada kas-iskelet sisteminin primer tümörlerinde, yüksek grade'li malign/düşük grade'li malign-benign ayırımı ve uygun biyopsi sahasının belirlenmesinde ^{18}F-FDG-PET'in doğruluğu yüksek bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır[33, 34]. Bununla birlikte FDG-PET düşük grade'li malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında sıklıkla yetersiz kalmakta, agresif benign tümörler ve inflamatuvar patolojilerde yalancı pozitif sonuçlar olabileceği belirtilmektedir[20]. Kemik tümörlerinde FDG tutulumunun zemin aktiviteye oranı > 3 ise malign, <1.5 ise benign şeklindeki sınıflamanın sensitivitesinin % 93, spesifitesinin % 67 olduğu saptanmıştır[35].

Primer kemik-yumuşak doku tümörlerinde neoadjuvant kemoterapi sonucunun değerlendirilmesi, tedavi planlaması ve hastalığın prognozu konusunda büyük öneme sahiptir. ^{18}F-FDG-PET ile yapılan çalışmalar henüz büyük olgu serilerini içermemekle birlikte tümördeki FDG uptake oranının kemoterapi yanıtını değerlendirmede önemli bir işaret olduğunu göstermektedir[36]. Tedavi sonrası nüks hastalığın belirlenmesinde PET'in MRG, spiral BT ve kemik sintigrafisinin kombinasyonu ile aynı sensitiviteye sahip olduğu bildirilmektedir[37].

Plasmositoma ve multiple myeloma

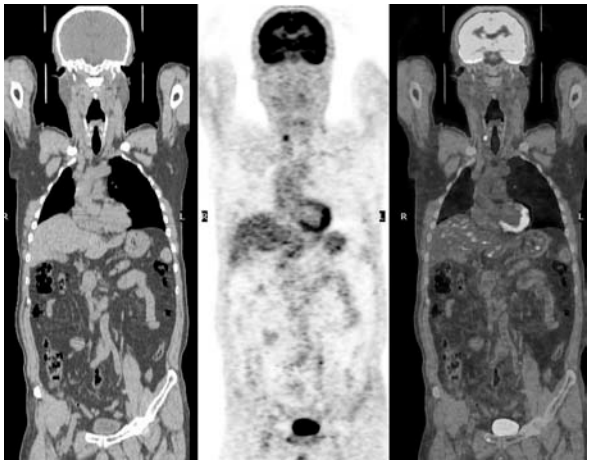
Malign monoklonal gammopatilerin evreleme, tedavi planlaması ve kemik tutulumunun yaygınlığını belirlemek için kullanılan standart yöntem radyografidir. Bazı ekoller kemik iliği tutulumunu ve küçük lezyonlarda sensitivitesi daha yüksek olan vertebral MRG görüntülemeyi de protokole dahil etmektedir.

^{18}F-FDG-PET'in myelomada evreleme amaçlı kullanımının etkin olduğu ve aktif myeloma odaklarını belirlemede radyografiden çok daha sensitif olduğu bildirilmektedir (38). Bu olgularda FDG-PET tedavi sonrası izlem ve fibrotik dokular ile malign lezyon ayırımında oldukça güvenilir bulunmuştur. X-ray, BT ve MRG'den en önemli üstünlüğü medüller veya ekstramedüller lezyonların tümünün tek bir görüntüleme ile saptanabilmesidir.

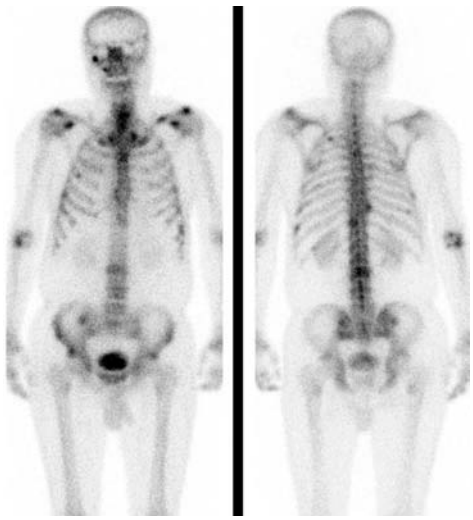
İskelet sistemi metastazları

Kemiği en sık tutan neoplastik hastalık iskelet sistemi dışı malignitelerin kemik metastazlarıdır. Kemik sintigrafisi, metastatik hastalığın araştırılmasında uzun yıllardır kullanılan duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Bununla birlikte özellikle aksiyel iskeletin değerlendirilmesi ve osteolitik lezyonların saptanmasında planar kemik sintigrafisinin sensitivitesinin MRG'ye göre düşük olduğu, ancak SPECT (single photon emission computarised tomography) tekniği kullanıldığında PET dahil olmak üzere tüm görüntüleme yöntemleri ile benzer sensitiviteye ulaştığı bildirilmektedir[20, 39].

PET'in onkolojide kullanım alanları yaygınlaşırken kemik metastazlarının saptanmasında da çok önemli bir yöntem olduğu belirlenmiştir[39]. PET'in kemik sintigrafisine göre en önemli avantajı osteolitik metastazları yüksek bir duyarlılıkla görüntüleyebilmesi, yüksek çözünürlüğü nedeniyle saptanabilen en düşük lezyon çapının 0.5 cm'e kadar düşmesidir[20]. PET-BT sistemlerinde anatomik ve fonksiyonel görüntülemenin eş zamanlı yapılabilmesi ve bazı kantitatif yöntemlerin kullanılması sonucunda metastatik lezyonları benign patolojiler ve



a



b

Şekil 20. Lezyon hakkında metabolik ve anatomik bilgileri aynı anda sağlayan PET-BT görüntüsü. **(a)** FDG ile tüm vücut PET-BT tarama, **(b)** aynı hastanın kemik sintigrafisinde saptanan metastatik kemik lezyonları.

dejeneratif değişikliklerden ayırt etmede yüksek bir doğruluk oranı elde edilebilmektedir (Şekil 20).

Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan radyonüklidlerden biri ^{18}F-FDG olup kemik için spesifik olmayan bir ajandır. ^{18}F-FDG-PET ile yapılan bir çalışmada, meme kanserli olgularda osteoblastik metastazlar daha düşük FDG tutarken, osteolitik lezyonlarda yoğun FDG akümülasyonu olduğu saptanmıştır[40]. Prostat karsinomu tanısı olan olgularda yapılan başka bir çalışmada da osteoblastik metastazlarda genellikle glikoz metabolizmasının sınırlı olmasına paralel olarak FDG tutulumunun düşük olduğu bildirilmiştir[41]. ^{18}F-FDG-PET ile kemik metastazı araştırılmasında karşılaşılan önemi sorunlardan bir diğeri de yalancı pozitif bulgulardır. Fraktürler, çevre yumuşak dokuların atenüasyonuna bağlı aktivite tutuluşları, inflamatuar-enfeksiyöz patolojiler, histiyositik ya da giant-cell komponenti olanlar gibi benign kemik patolojileri yalancı pozitif FDG tutulumlarının başında gelmektedir[39]. PET-BT sistemlerinin devreye girmesi ve böylece anatomik incelemenin de yapılabilmesi sonucunda yalancı pozitif bulguların büyük ölçüde önüne geçmek mümkün olmaktadır.

Son yıllarda kemik metastazlarında ^{18}F-flourid PET'in, FDG-PET'ten yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu bildiren çalışmalar göze çarpmaktadır[23, 24, 42-46]. ^{18}F-sodium floride (^{18}F-NaF), kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m işaretli fosfonatlar gibi kemik metabolizmasını gösteren bir ajandır.

^{18}F-NaF PET'in kemik sintigrafisine göre avantajları:

- Çözünürlüğünün daha yüksek olması ve bu nedenle en düşük çapı 5 mm olan lezyonları saptayabilme özelliği (SPECT'te yaklaşık 1 cm)
- Kemik metabolizmasının arttığı patolojik odaklarda ^{18}F-NaF tutulumunun, Tc-99m işaretli fosfonatlardan en az 2 kat yüksek olması (normal kemik ile metastatik odak arasında yüksek kontrast sağlar)
- ^{18}F-NaF'ın vasküler yataktan temizlenmesi çok daha hızlı ve buna paralel olarak enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki sürenin kemik sintigrafisine göre çok daha kısa olması
- Osteolitik metastazlar ile aksiyel iskeleti tutan metastatik lezyonlarda daha sensitif olması[20]

İskelet sistemi metastazlarında kemik sintigrafisi, ^{18}F-FDG ve ^{18}F-NaF PET'in birbirlerine göre üstün ya da yetersiz yönlerini araştıran bir çok çalışma göze çarpmaktadır[42-44]. Genel kanı ^{18}F-NaF PET'in osteolitik ve osteoblastik lezyonların her ikisinde de oldukça sensitif bir yöntem olduğu, FDG-PET'in osteoblastik komponenti fazla olan kemik metastazlarında daha düşük tutulum oranına sahip olması nedeniyle bazen yetersiz kalabildiğidir[20, 42-44].

Kemik SPECT, planar kemik sintigrafisine göre daha fazla sayıda lezyon saptayabilme kapasitesine sahip olup bazı çalışmalarda FDG-PET ile benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir[23, 45]. Ancak osteolitik metastazlarda her zaman PET'in üstünlüğüne dikkat çekilmektedir[46]. Özet olarak kemik metastazı olan olguların belirlenmesinde kemik sintigrafisi ile PET'in sensitivitelerinin yakın olduğu, ancak metastatik odak sayısı söz konusu olduğunda

PET'in kemik sintigrafisinin önüne geçtiği kabul edilmektedir[23, 39, 45, 47].

Çocukluk çağı kas-iskelet sistemi tümörlerinde PET

Osteosarkom ve Ewing ailesi tümörleri çocukluk çağının en sık primer malign kemik tümörleridir. Bu tümörlerde cerrahi öncesi neoadjuvant kemoterapiye tümör cevabı ve nekroz yüzdesi prognozu belirlemede en önemli faktörlerdir. Tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan yöntem MRG olup, özellikle osteoid içerikli tümörlerde tedaviye iyi yanıt olmasına karşın boyutsal değişiklik olmayabileceğinden yanıltıcı sonuçlar elde edilebilmektedir. Dinamik MRG görüntülemede kullanılan kantitatif incelemelerin doğruluğu daha yükselttiği bildirilmektedir[48]. Yapılan çalışmalarda FDG-PET ve tümörün metabolik aktivitesi için iyi bir gösterge olan maksimum standardize FDG uptake değerinde (SUV) tedavi öncesi ile sonrası arasındaki değişikliğin, neoadjuvant kemoterapi yanıtını değerlendirmede doğruluğu yüksek bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır[48-50]. PET ile primer kemik tümörlerine ait skip metastazlar ve uzak organ metastazlarının saptanması ve izlem sırasında nüks tümör dokusunun fibrotik alanlardan yüksek bir duyarlılıkla ayırt edilmesi önemli avantajlar arasındadır[48].

Pediatrik olgulardaki kemik tümörlerinde benign ve malign ayırımında SUV ve diğer PET bulgularının yeterli doğruluk oranına sahip olmadığı ve birçok malign-benign kemik lezyonunda SUV'un anlamlı farklılık göstermediği bildirilmektedir[51]. Sonuç olarak çocukluk çağında sarkomların evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET güvenilir bir yöntem olarak önerildiği halde, malign-benign ayırımında güvenilir bulunmamaktadır.

III. Ağrılı Kemik Metastazlarının Palyatif Tedavisinde Sistemik Radyonüklid Tedavi Yöntemleri

Ağrılı kemik metastazları ileri evre kanser hastalarının % 70'den fazlasında karşılaşılan ve yarattığı morbiditeler nedeniyle hastanın yaşam kalitesini azaltan önemli bir problemdir. Santral etkili analjezikler, hormonal tedaviler, bifosfonatlar ve antitümör tedavi oldukça etkin yöntemler olmakla birlikte bazı olguların tolere edemeyeceği yan etki profiline sahiptir[52-54]. Eksternal radyoterapi olguların % 75-90'ında birkaç gün içinde başlayan ve 12-15 hafta süren ağrı palyasyonu sağlamakta, ancak yaygın iskelet sistemi metastazı olan olgularda lokal-eksternal radyoterapi semptomların kontrolünde yetersiz kalmaktadır[55, 56]. Bu gibi durumlarda sistemik radyonüklid tedavi, tüm metastatik kemik odaklarında ağrı palyasyonu sağlama imkanı ile diğer geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak ön plana çıkmaktadır. Metastatik kemik ağrısının tedavisinde radyofarmasötikler intravenöz yolla hastaya verilir. Amaç metastatik tutuluma bağlı olarak kemik dokusundan yayılımı artan ağrı mediatörlerini azaltmaktır. Bu radyofarmasötikler kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m-MDP gibi osteoblastik aktivitenin arttığı kemik dokusunda akümüle olur ve osteoblastlara yüksek radyasyon dozu vererek ağrı mediatörlerinin yayılımını azaltır. Bu tedavi tümör boyutlarını azaltmaz ancak ağrıyı azaltarak hastanın yaşam kalitesini yükseltir.

Kemik metastazlarında sistemik radyonüklid tedavi yöntemlerinin en önemli avantajları;

1. Etkilenen tüm kemik alanlarının eş zamanlı tedavisinin mümkün olması
2. Kullanılan ajanların tümör spesifitesinin yüksek olması nedeniyle çevre doku, organ ve sistemlerin diğer tedavi yöntemlerine oranla daha az zarar görmesidir.

Endikasyonlar

- Analjezikler, kemoterapi ve hormonoterapiye yanıtsız,
- Günlük aktiviteleri kısıtlayan ve düzenli analjezik almayı gerektiren,
- Eksternal/lokal radyoterapi ile kontrol altına alınması güç, multipl kemik tutulumu olan
- Kemik sintigrafisinde birden fazla odakta osteoblastik yanıt oluşturduğu saptanan iskelet sistemi metastazlarının neden olduğu ağrının palyatif tedavisi[57, 58].

Kontrendikasyonlar

1. Mutlak kontrendikasyonlar
- Gebelik ve laktasyon
2. Rölatif kontrendikasyonlar
- Doğurganlık çağındaki kadınlar
- Hb < 9
  Total WBC $<4.0x10^9\ l^{-1}$
  Trombosit sayısı $<100x10^9\ l^{-1}$
- Böbrek fonksiyonları hızla kötüye giden olgular

(GFR<30 ml/dk)
- Akut-kronik spinal kanal basısının dekompresyonu ya da patolojik fraktürlerin tedavisinde sistemik radyonüklid tedavi yöntemlerinin yeri yoktur
- Dört haftadan az yaşam beklentisi olan hastaların tedavisi için uygun değildir[57].

Radyofarmasötikler

Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılacak radyofarmasötik ajanda olması gereken özellikler:
- Normal kemik dokuya oranla metastatik odakta yüksek akümülasyon oranına sahip olmalı
- Yumuşak doku ve normal kemik dokudan hızlı klire edilmeli
- Fiziksel yarı ömrü biyolojik yarı ömrüne eşit veya daha fazla olmalı
- b radyasyonu: 0.8 MeV< Emax < 2.0 MeV aralığında olmalı
- Biyodağılımı Tc-99m MDP ile yapılan kemik sintigrafisiyle önceden belirlenebilmeli
- Üretim ve transport aşaması zor olmamalı[58-60].

Ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve şu an klinik kullanımda olan radyofarmasötik ajanlar; ^{89}Sr-Strontium chloride, ^{153}Sm-Samarium lexidronam (EDTMP) ve ^{186}Re-Rhenium etidronate (HEDP)'dir. Radyofarmasötiğin metastatik odakta yeterli düzeyde absorbe edilmesini belirleyen faktörler; ajanın tümör sahasındaki konsantrasyon oranı, retansiyon süresi ve β partikülü enerjisidir. Kullanılan radyofarmasötiklerin karakteristikleri tablo 1 ve 2'de özetlenmektedir.

Hasta hazırlığı

- Metastatik odaktaki artmış osteoblastik aktivitenin varlığı uygulamadan önceki 8 hafta içerisinde kemik sintigrafisi ile kanıtlanmış olmalıdır. Radyografik olarak saptanan osteosklerotik lezyonlarda her zaman osteoblastik aktivite artışı gözlenemeyebilmektedir.
- Tedavi öncesi hastanın hematolojik ve biyokimyasal profili kontrol edilmelidir.
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), tedavi sonrası ağır trombositopeni için bir risk faktörü olabilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi testler ile subklinik DİK olasılığı araştırılmalıdır.
- ^{89}Sr-Strontium chloride, ^{153}Sm-Samarium lexidronam ve ^{186}Re-Rhenium etidronate tedavisi lokal-eksternal radyoterapi ile güvenle kombine edilebilir. Ancak bu tedavilerden sonraki 3 ay içinde uygulanacak geniş alan eksternal radyoterapi kemik iliği supresyonu riskini arttıracağından rölatif kontrendikedir[61].
- Uzun etkili myelosupresif kemoterapötik ajanlar uygulamadan 4 hafta önce kesilmeli ve sonraki 6-12 hafta süresince kullanılmamalıdır.
- Radyonüklidlerin kemik metastazlarındaki tutulumu ve ağrı palyasyonundaki etkinliğini azaltabileceğinden bifosfonat kullanımı ile sistemik radyonüklid tedavi arasındaki sürenin en az 48 saat olması önerilmektedir[57].

Tablo 2: Kemik metastazlarında ağrı tedavisi için kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri [59].

Radyofarmasötik	Yarı ömür (gün)	Maksimum β enerjisi (MeV)	Maksimum penetrasyon (mm)	γ foton enerjisi (keV)
Sr-89 klorid	50.5	1.46	6.7	-
Re-186 HEDP	3.8	1.07	4.7	137
Sm-153 EDTMP	1.95	0.8	3.4	103

Tablo 3: Bazı kritik organlar ve tümör dokusunda absorbe edilen radyasyon dozları (mGy/MBq) [59].

Radyonüklid	Kemik	Kemik iliği	Mesane	Tümör
Sr-89	17.0	11.0	1.30	108-594
Re-186	1.4	1.3	0.54	11.3
Sm-153	6.8	1.5	0.10	11.1

Hasta bilgilendirme

Bu uygulamanın palyatif bir tedavi olduğu ve metastatik kemik lezyonlarını tedavi etmeyeceği, olguların % 60-80'inin yarar gördüğü, ilk 72 saatte ağrılarda geçici artış olabileceği (pain flare) ve en az 4 ay boyunca gebelikten korunması gerektiği yazılı ve sözlü olarak açıklanmalıdır. Hastalarda kemik ağrısının genellikle 2. haftadan itibaren azalmaya başlayacağı, bazı olgularda bu sürenin enjeksiyon sonrası 28. güne kadar uzayabileceği belirtilmeli ve bu dönemde doktoru tarafından reçete edilen analjezik ilaçları alması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Uygulama

Kemik metastazlarında sistemik radyonüklid tedavi, ^{89}Sr-Strontium chloride, ^{153}Sm-Samarium

lexidronam ve ^{186}Re-Rhenium etidronate solüsyonlarının intravenöz enjeksiyonu ile gerçekleştirilmektedir. Tek yüksek doz ya da ardışık düşük doz tedavi seçenekleri mevcut olup hangisinin daha etkin olduğu konusunda henüz görüş birliğine varılmamıştır. Radyofarmasötiklerin üriner ekskresyonundan kaynaklanan aktivite bulaşını kontrol altında tutmak ve β fotonu yayan radyonüklidlerde çevredeki bireylerin radyasyon riskini azaltmak amacı ile en azından tedavinin ilk 24 saatinde hastaların bu amaca uygun izolasyonu bulunan tedavi odasında yatırılarak takibinin uygun olacağı bildirilmektedir[57].

Yineleyen ağrılarda, olgunun kemik iliği rezervi uygunsa 12 haftalık intervaller ile tedavinin tekrar uygulanması mümkündür. Ancak 2. ve bunu izleyen tedavilerde elde edilen ağrı palyasyonunun ilk uygulamadan daha az olacağı bildirilmektedir[57, 58].

Tedavi sonrası önlemler

Radyofarmasötiğin üriner ekskresyonu, özellikle tedaviden sonraki ilk 2 gün üzerinde dikkatle durulması gereken bir konudur. Hasta idrar bulaşından sakınması konusunda uyarılmalı, idrar inkontinansı olan olgular 3-4 gün süreyle kateterize edilmeli ve biriken idrar sık sık değiştirilmelidir.

Yan etkiler

Erken yan etkiler

Olguların %50'den azında ilk 72 saatte kemik ağrılarında geçici artış olabilmektedir.

Geç yan etkiler

Tedavi sonrası 4-6 hafta süre ile geçici kemik iliği supresyonu görülebilmekte ve düzelme süresi kemik iliği rezervine bağlı olarak değişebilmektedir.

Tedavi sonrası izlem

Özellikle yüksek riskli olgularda tedavi sonrası 6. haftaya kadar haftada 1 kez hematolojik inceleme yapılarak kemik iliği supresyonu açısından olgunun kontrol altında tutulması önerilmektedir.

IV. RADYOSİNOVEKTOMİ

Radyonüklid sinovektomi uygulaması yttrium-90 gibi beta ışıması olan radyonüklidlerin eklem içine verilerek sinoviyumun yüksek radyasyona maruz bırakılması ile gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir. Amaç hipertrofik sinoviyumun ortadan kaldırılmasıyla hastalığın yol açtığı morbiditeyi azaltmaktır. Cerrahi ve kimyasal sinovektomiye göre daha etkili bir tedavi yöntemidir. En sık kullanıldığı eklem patolojileri romatoid artrit ve kronik hemofilik sinovittir.

Eklem kapsülünün yapısı

Eklem boşuğunu örten ve sinovyal sıvıyı içeren eklem kapsülü biri dış diğeri içte olmak üzere başlıca 2 tabakadan oluşur:

Fibröz tabaka: Yoğun bağ dokusundan yapılmıştır. Eklem çevresindeki bağlar ve kemik içerisine giren bazı tendonlar bu tabaka ile sarılmış durumdadır.

Sinovyal membran: Hücreleri mezenkimden köken alır. Ortalama 1 mm kalınlığındadır. İç yüzeyi genel olarak yassı veya kübik hücrelerle döşelidir. Bu hücrelerin altında bağ dokusu ile birlikte yer yer yağ dokusundan oluşan bir tabaka vardır ve 2 tip hücreden oluşur. A hücreleri; fagositik hücreler olup mononükleer fagositer sistem hücrelerine benzer özellikler taşımaktadır. B hücreleri; fibroblastları andırırlar ve eklem kıkırdağının kayganlığını, besin maddelerini ve oksijenasyonu sağlayan sinovyal sıvıyı salgılarlar.

İnflamatuvar artritlerde vaskülaritede artma, sinovyal membranda proliferasyon, lenfosit infiltrasyonu ve efüzyon oluşur. Kronik inflamasyona neden olan herhangi bir durum sinovyal proliferasyon ve kronik sinovit gelişimine neden olabilmektedir.

Sinovektomi işlemi cerrahi, kimyasal ya da radyoaktif maddeler kullanılarak hipertrofiye olmuş sinovyumu ablate etmeyi amaçlar.

Cerrahi sinovektomi

Açık yada artroskobik olarak yapılabilir. İlk açık cerrahi sinovektomi 1877 yılında tüberküloz artitinde gerçekleştirilmiştir. Ancak cerrahi sinovektominin bazı dezavantajları vardır:

1.Genel anestezi altında yapılır. Ameliyat sonrası eklem hareket genişliğinin kazanılabilmesi için yoğun ve ağrılı bir rehabilitasyon dönemi gerektirir.

2.Cerrahi yöntemle sinovyal dokunun tamamen çıkarılması mümkün olmadığından, sinovyum ortalama 2-5 yıl içerisinde rejenere olur. Ancak önceki cerrahi işlemin neden olduğu fibrozis ve skar dokusu ikinci bir cerrahiyi çok zorlaştırmaktadır.

3.Cerrahi sonrası gelişebilen artofibrozis eklem

hareketlerinde ciddi kayıplara neden olmaktadır.

Kimyasal sinovektomi

1950'li yıllarda gündeme gelmiş olup Thiotepa, Osmik asid, D-penisilamin, Nitrojen Mustard, ve Rifampisin kullanılarak yapılabildiği gösterilmiştir[62]. Ancak hastanın eklemine defalarca uygulanması gerekmekte, özellikle rifampisin enjeksiyonu oldukça ağrılı olmakta ve osmik asidin toksik etkileri gelişebilmektedir.

İntraartiküler steroid uygulaması 1951'lerde tanımlanmış olup lokal sinovit tedavisinde halen güncelliğini koruyan bir tedavi yöntemidir. Ancak bazı çalışmalarda eklem kıkırdağının ekstraselüler komponentlerinin sentezinde azalma ve progresif hücre ölümüne neden olabildiği gösterilmiştir[63, 64]. Bunun yanısıra tekrarlayan steroid uygulamalarının periartiküler osteoporoz, osteonekroz ve tendon rüptürüne neden olabildiği de bildirilmektedir[65].

Radyonüklid sinovektomi, beta ışıması olan radyoizotopların sitrat, silikat, sülfid, ferrik hidroksid yada resin partikülleri gibi taşıyıcılara bağlanarak kolloid solüsyonları şeklinde eklem içine verilmesi ve kronik inflamasyon sonucu hipertrofiye olmuş sinovyumun lokal-yüksek radyasyon ile yok edilmesi temeline dayanır. Romatoid Artritte radyosinovektomi ilk olarak 1952 yılında Fellinger ve arkadaşları[66], Hemofilik Sinovitte 1969'da Ahlberg ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır[67].

Radyonüklid sinovektomi ile tedavi edilebilen eklem hastalıkları şunlardır:

- Romatoid Artrit
- Hemofilik Sinovit
- Psoriatik Artrit
- Pigmente Nodüler Sinovit
- Kalsiyum Pirofosfat Depozisyon Hastalığı
- Behçet Hastalığı ve Lyme Hastalığı gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıkları.

Mekanizma

İntra-artiküler radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben radyoaktif partiküller sinovyal membrandaki A hücreleri tarafından fagosite edilir. Beta radyasyonu koagülasyon nekrozuna neden olur. Ayrıca radyasyona maruz kalan dokuda oldukça reaktif lipid peroksidasyonu ile hücresel membranlara zarar veren sekonder oksijen radikalleri açığa çıkar. Bunun sonucu olarak sinovyal kıvrımlarda ve birkaç hafta içerisinde inflamatuvar dokuda azalma meydana gelir. Sinovyal zarın yüzeyel kapillerinde oklüzyon oluşması da sekretuar kapasitesi düşük olan fibröz dokunun oluşumuna katkıda bulunur.

Radyonüklid sinovektominin en önemli dezavantajı kullanılan radyonüklidin inorganik kolloid formunda olmasından kaynaklanan olası eklem dışı kaçağı riskidir. Bu durumda karaciğer, dalak ve bölgesel lenf nodları da radyasyona maruz kalmaktadır. Dolayısıyla yapılan tedavide klinik başarının yanısıra eklem dışına kaçağın minimale indirilmesi de amaçlanmalıdır.

İnra-artiküler radyoaktif partiküller kullanılarak inflamatuvar artritin tedavi edilmesi ilk olarak 1952 yılında Au-198 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ancak Au-198'in küçük partikül boyutu, 411 kEv gama emisyonuna sahip olması ve önemli eklem dışı kaçak değerlerinin rapor edilmesi nedeniyle (% 48) daha ideal radyoizotopların kullanımı gündeme gelmiştir[68].

İdeal radyoizotopların özellikleri

1. Kullanılan radyonüklidin beta partikül enerjisi ablate edilecek sinovyum dokusuna penetre olabilecek kadar yüksek ancak eklem kıkırdağına, subkondral kemiğe ve cilde zarar vermeyecek kadar düşük olmalıdır. Bu nedenle yüksek beta partikül enerjisine sahip radyonüklidler büyük eklemler, düşük partikül enerjisine sahip olanlar ise küçük eklemler için tercih edilmelidir.

2. Radyonüklid fagosite edilebilecek boyutta bir partikülle kolloid solüsyonu şeklinde uygulanmalıdır. Fagosite edilebilecek kadar küçük ancak eklem dışına kaçmayacak kadar da büyük olmalıdır. Bu iki özelliği bir arada taşıyan ideal partikül boyutu 2-5 μm'dir.

3. Kullanılan radyonüklidin kimyasal saflığı yüksek olmalı, tosik olmamalı ve biyolojik yıkıma uğrayarak eklem içinde granülasyon dokusu oluşumuna neden olmamalıdır.

4. Olası eklem dışı kaçağında alınacak dozun az olması amacıyla yarı ömrü çok uzun olmamalıdır.

Eklem dışına kaçağı engellemek için:

1. Enjeksiyon sonrası 48 saat eklemin immobilizasyonu gerekmektedir. Tedavi sonrası eklem hareketinin, enjekte edilen aktivitenin % 40'nın eklem dışına kaçmasına neden olduğu gösterilmiştir[69].

2. Uygun boyutta partikül seçimi önemlidir.

3. Eş zamanlı steroid enjeksiyonu önerilmektedir. Steroid radyasyona sekonder gelişen inflamatuvar cevabı, dolayısıyla radyasyon sinovitini azaltmakta ve radyonüklidin eklem içinde kalma süresini uzatarak lokal tedavi etkinliğini arttırmaktadır.

Rutin radyosinovektomide kullanılan radyonüklidler:

- Y-90-sitrat ve Y-90-silikat: Diz ekleminde kullanılır.
- Re-186-sülfid: Omuz, dirsek, el ve ayak bileği gibi orta büyüklükteki eklemlerde kullanılır.
- Er-169: El ve ayak parmak eklemleri gibi küçük eklemlerde tercih edilir.

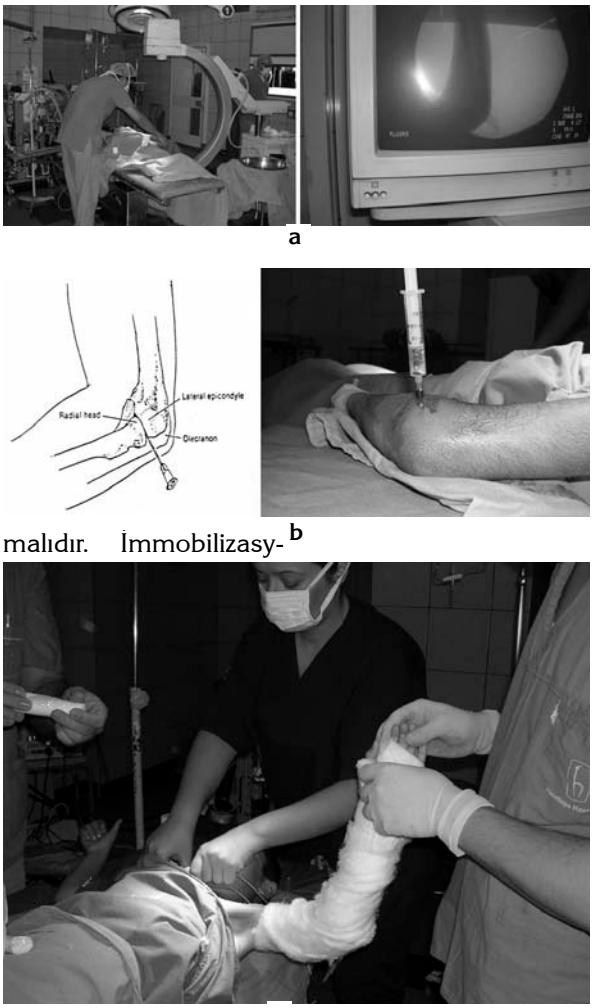
Yittrium-90: Saf Beta emisyonu ile bozunur. 2.27 MeV maksimum, 0.935 MeV ortalama beta partikül enerjisi ve 2.7 gün yarı ömre sahip bir radyonüklidir. Ortalama doku sinovyum penetrasyonu 3.6 mm (maksimum 11 mm), kıkırdak penetrasyonu 2.8 mm'dir (maksimum 8.5). Başta silikat olmak üzere sitrat, ferrik hidroksid makroagregatları, kalsiyum oxalat ve resin partikülleri ile kolloidal solüsyon şeklinde uygulanabilir.

Rhenium-186: 1.07 MeV maksimum, 0.349 MeV ortalama beta partikül enerjisi ve 3.7 gün yarı ömre sahip bir radyonükliddir. Ortalama doku penetrasyonu 1.1 mm'dir (maksimum 3.6 mm). En çok kullanılan kolloid formu Re-186 sülfiddir.

Erbium-169: 0.34 MeV maksimum, 0.099 MeV ortalama beta partikül enerjisi ve 9.4 gün yarı ömre sahiptir. Ortalama doku penetrasyonu 0.3 mm dir (maksimum 1 mm). En çok kullanılan kolloid formu Er-169 sitrat'tır.

Enjeksiyon Tekniği

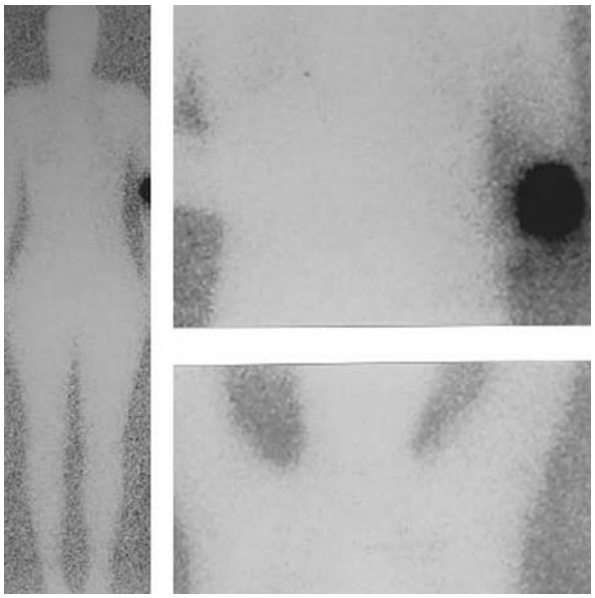
Aseptik şartlarda, lokal anestezi altında (% 0.5-1 lidokain infiltrasyonu), önce eklem ponksiyonu yapılarak eklem sıvısı örneğinin çıplak gözle değerlendirilmesi sonrası eklem boşluğunda olunduğundan emin olduktan sonra (USG, floroskopi veya Tc-99m-sülfür kolloid artrogram eşliğinde) radyoaktif maddenin enjeksiyonu gerçekleştirilmelidir (Şekil 21). Enjektörü eklemden çıkarmadan önce lokal anestezik yada steroid verilerek enjektörün radyoaktiviteden arındırılarak cilt kontaminasyonuna engel olunmalı ve radyoaktivitenin homojen dağılması için ekleme pasif olarak fleksiyon ve ekstensiyon yaptırılmalıdır. İmmobilizasyonun sağlanması için tedavi edilen eklem atele alınmalı bunun ardından eklem içi ve tüm vücut dağılımını değerlendirebilmek için gama kamera ile görüntü alınmalıdır (Şekil 22).



Şekil 21. Dirsek eklemine Rh-186-sülfid radyosinovektomi uygulanması. **(a)** Skopi eşliğinde ekleme giriş, **(b)** radyofarmasötiğin enjeksiyonu, **(c)** 48 saat atel ile eklemin immobilizasyonu.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Effüzyon miktarı, ağrı, midpatellar düzeyde diz çevresi ölçümü, USG ve MRG ile sinovyum kalınlığının takibi, tedavi öncesi sintigrafi varlığında üç fazlı kemik sintigrafisi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. İşlem sonrası 2 hafta hiç yanıt alınamayabilmekte ve bu süre 4 haftaya kadar da uzayabilmektedir. Ancak 6 hafta içersinde yanıt alınamıyorsa işlemin başarısız olduğu kabul edilmelidir. Tedaviden yanıt alınamadığı durumlarda



Şekil 22. Dirsek eklemine Rh-186-sülfid radyosinovektomi tedavisi uygulanan bir hastada, eklem dışına radyoaktivite kaçağının tüm vücut gama kamera taraması ile araştırılması.

aynı ekleme 6 ay ara ile 2. radyosinovektomi uygulanabilir. Ancak tedavi başarısızlığının devam ettiği durumlarda diğer tedavi yöntemleri düşünülmelidir.

Kontrendikasyonlar

Hamilelik, emzirme, periartiküler sepsis, selülit, stabil olmayan eklem, intraartiküler fraktür, septik artrit, bakteriyemi gibi durumların varlığında radyosinovektomi uygulaması kontrendikedir.

Dozimetri

5 mCi Y-90 uygulamasını takiben 150 cm^2 lik sinovyal dokuda absorbe edilen radyasyon dozu 50-100 Gy, bölgesel lenf nodlarında 2 Gy (48 saat immobilizasyon periyodundan sonra), karaciğerde 0.05 Gy ve tüm vücutta 0.13 Gy'dir. Gonadların aldığı doz 1.1 uGy/MBq'dir.

Erken dönem lokal komplikasyonlar:

1. Radyasyon sinoviti: Spontan regrese olur, önlemek için steroid enjeksiyonu önerilebilir.
2. Ciltte ülserasyon ya da periartiküler dokuda nekroz: Ülserasyona engel olmak için enjektör eklemden çıkarılmadan önce radyoaktiviteden arındırılmalı, enjeksiyondan önce enjekte edilecek olan ile eşit miktarda sıvı aspire edilerek eklem içi basınç azaltılmalıdır.
3. Periartiküler dokuda nekroz: İntraartiküler yerine paraartüküler enjeksiyon yapılmasına bağlı olarak gelişir ve sinovektominin en ciddi lokal komplikasyonudur.
4. Geçici lenfödem: Özellikle bilek eklemine uygulanan tedavi sonrası görülebilen nadir bir komplikasyondur.

Geç dönem komplikasyonlar:

Y-90 sadece sinovyum hücreleri tarafından değil aynı zamanda kondrositler tarafından da tutulabilmektedir. Kondrositler düşük proliferasyon hızlarından dolayı eksternal radyasyona duyarsızdır. Ancak yakın kaynak beta radyasyonunun etkileri farklı olabilmektedir. 30 yılı aşkın bir deneyim sonucunda radyonüklid sinovektominin radyasyona sekonder maligniteye neden olabileceğine dair anlamlı bir bulgu mevcut değildir. Ancak kondrosit nükleuslarında disentegrasyon, mitokondrilerde şişme ve Y-90'nın yıkım ürünü olan Circonium varlığı ultrastrüktürel çalışmalarda gösterilmiştir.

Kemik yüzeyi ve kemik iliği de radyasyona maruz kalabilmekte, ancak inflamatuvar olayın progresyonu ile sinovyal zardaki kalınlaşmaya ve sinovyal sıvıda artışa bağlı olarak kemik yüzeyinin alacağı doz azalmaktadır. Y-90 uygulamasını takiben kemik yüzeyinin aldığı doz sinovyal dokunun % 25'i, Re-186 uygulamasında % 4'ü, ve Er-169 uygulamasında ise % 0'dır. 5 mCi Y-90 uygulamasıyla kemik yüzeyinin aldığı radyasyon dozu (18 Gy) nekroz ya da diğer ciddi komplikasyonlara neden olmayacak kadar düşüktür. Kemik iliği intraartiküler alandaki radyasyon kaynağından oldukça uzak (1 cm) ve tedavide kullanılan radyonüklidlerin efektif penetrasyon uzaklıkları bu mesafeden kısa olduğundan radyasyonun kemik iliği üzerinde zararlı etkisi olmadığı kabul edilmektedir.

Yazışma Adresi: *Uz. Dr. Özgür Ömür*
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
İzmir
e-mail: ozomur@yahoo.com

Kaynaklar

1. Light TR. Musculoskeletal introduction: clinical applications of musculoskeletal nuclear medicine. İn: Henkin RE, Boles MA, Wagner RH et al. Nuclear Medicine. USA, Mosby-Yera Book 1996: 1123-56.
2. Thrall JH, Ziessman HA. Skeletal System. In: Nuclear Medicine. The Requisites. 2. ed. USA, Mosby 2001: 110-45.

3. Love C, Din AS, Tomas MB et al. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. RadioGarphics 2003; 23: 341-58.
4. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence,location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000; 31: 515-528.
5. Cornud F, Oven R. Role of imaging in the diagnosis and staging of prostatic adenocarcinomas. J Radiol 2002; 83: 863-80.
6. Citrin DL, Tormey DC, Carbone PP. Implications of the 99mTc diphosphonate bone scan on treatment of primary breast cancer. Cancer Treat Rep 1977; 61:1249-1252.
7. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005; 16: 236-6.
8. Erturan S, Yaman M, Aydin G, Uzel I, Musellim B, Kaynak K. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Chest 2005:127:449-54.
9. Kara G, Bozkurt MF, Ozcan PP, Caner B. Solitary rib lesions in bone scans of patients with breast carcinoma. Nucl Med Commun. 2003 Aug;24(8):887-92.
10. Ho YY. Review of non-positron emission tomography functional imaging of primary musculoskeletal tumours: beyond the humble bone scan. Australas Radiol 2005; 49: 445-59.
11. Matin P. The appearance of bone scans following fractures, including immediate and long-term studies. J Nucl Med 1979; 20:1227-1231.
12. Rupani HD, Holder LE, Espinola DA, Engin SI.Three-phase radionuclide bone imaging in sports medicine. Radiology 1985; 156:187-196.
13. Holder LE, Michael RH. The specific scintigraphic pattern of "shin splints in the lower leg": concise communication. J Nucl Med 1984; 25: 865-869.
14. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging of orthopedic infections. Semin Nucl Med 1997; 27: 334-345.
15. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. Q J Nucl Med 2001; 45:27-37.
16. DeSmet AA, Dalinka MK, Alazraki N, et al. Diagnostic imaging of avascular necrosis of the hip. Radiology 2000; 215(suppl):247-254.
17. Fournier RS, Holder LE. Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies. Semin Nucl Med 1998; 28:116-123.
18. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, Khairi MR, Johnston CC. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget's disease. Clin Orthop 1977; 127:55-62.
19. Duet M, Pouchot J, Liote F, Fraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. Joint Bone Spine 2007;74:14-23.
20. Buck AK, Schirrmeister H, Reske SN. Musculoskeletal tumors. In: Oehr P, Biersack HJ, Coleman E. PET and PET-CT in oncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004, pp:275-89.
21. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with F-18 FLT and positron emission tomography. Nat Med 1998;4:1334-36.
22. Watanabe H, Inoue T, Shinozaki T, et al. PET imaging of musculoskeletal tumors with fluorine-18 alpha-methyltirosine: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. Eur J Nucl Med 2000;27:1509-17.
23. Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18) F labelled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. J Nucl Med 2001;42:1800-18004.
24. Palmedo H, Schaible R, Textor J. PET with 18F Fluoride compared to bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases: results of a prospective study. J Nucl Med 2002 (suppl), abstract 1150.
25. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polimyalgia reumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. Am J Med 2000;108:246-9.
26. Behocine T, Blockmans D, Hustinx R, et al. Imaging of large vessel vasculitis with 18F-FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:1305-13.
27. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, et al. 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Arthritis Rheum 2005;53:122-5.
28. Beckers C, Ribbens C, Andre B, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. J Nucl Med 2004;45:956-64.
29. Vankuickenborne B, Maes A, Nuyts J, et al. The value of 18-F-FDG-PET for the detection of infected hip prosthesis. Eur J Nucl Med 2003;30:705-15.
30. van Acker F, Nuyts J, Maes A, et al. FDG-PET, Tc-99m HMPAO white blood cell SPECT and bone scintigraphy in evaluation of painful total knee arthroplasties. Eur J Nucl Med 2001;28:1496-504.
31. Gratz Sİ Dörner J, Fischer U, et al. 18-F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. Eur J Nucl Med 2002;29:516-24.
32. Stumpe KDM, Zanetti M, Weishaupt D, et al. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumber spine detected on MR imaging. Am J Roentgenol 2002;179:1151-7.
33. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxy glucose positron emission tomography. Br J Surg 1999;86:550-56.
34. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, et al. Quantitative (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. Clin Cancer Res 1998;4:12115-20.
35. Schulte M, Brecht-Kraus D, Heymer B, et al. Grading of tumors and tumor like of bone: evaluation by FDG-PET. J Nucl Med 2000;41:1695-1701.
36. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evauation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. Clin Nucl Med 2000;25:874-81.
37. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. Ann Oncol 2002;13:157-60.
38. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in assessment of patients with multiple myeloma. AJR

2005;184:1199-204.

39. Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL. Prevalence and patterns of bone metastases detected with positron emisson tomography using F-18 FDG. Clin Nucl Med 2003;28:302-7.
40. Cook GJ, Houston Sİ Rubens R, et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG-PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 1998;16:3375-3379.
41. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-(F-18) Fluoro-D-glucose. Radiology 1996; 199:751-6.
42. Hetzel M, Arslandemir C, König HH, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness and impact on patient management. J Bone Miner Res 2003;18:2206-14.
43. Schirrmeister H, Ghulmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. J Nucl Med 1999;40:1623-9.
44. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET and 18-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2004;45:272-8. J Nucl Med 2004; 45:272-8.
45. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparison whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Neoplasma 2002;49:267-71
46. Fujimoto R, Higashi T, Nakamoto Y, et al. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole body FDG-PET. Ann Nucl Med 2006;20:399-408.
47. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. Nucl Med Commun 2001;22:875-9.
48. McCrarville B. The role of positron emission tomography in pediatric musculoskeletal oncology. Skeletal Radiol 2006;35:553-54.
49. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. J Nucl Med 2003;44:930-42.
50. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for ewing sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005;23:8828-34.
51. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized up-take value in 52 lesions. Radiology 2001;219:774-77.
52. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In: Fields H L. Advances in pain research and therapy, vol 9. Raven, New York 1985, pp 589-616.
53. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of 153 Sm EDTMP in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 1997;33:1583-1591.
54. Taylor AJ Jr. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. JNucl Med 1994;35:2054.
55. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by Radiation Oncology Group. Cancer 1982;50:893-99.
56. McEwan AJ, Porter AT, Venner PM, et al. An evaluation of the safety and efficacy of treatment with strontium-89 in patients who have previously received wide field radiotherapy. Antibod Immunoconj Radiopharm 1990;3:91-98.
57. EANM Procedure Guidelines for Treatment of Refractory Metastatic Bone Pain. Eur J Nucl Med 2003;30:BP7-BP11.
58. McEwan AJB. Palliation of bone pain. In: Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, vol 1. elsevier Limited, Philadelphia 2004, pp 407-22.
59. McEwan AJB. Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update. Semin Nucl Med 1996;27:165-182.
60. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, et al. Samarium-153 -EDTMP: Pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. J Nucl Med 1992;33:1451-1458.
61. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:805-813.
62. Von Reis G, Swensson A. Acta Med Scand[Suppl], 1951, 259,27.
63. Robion FC, Doize B, Boure L, Marcoux M et al. Use of synovial fluid markers of cartilage synthesis and turnover to study effects of repeated intra,articılar administiration of methylprednisolone acetate on articular cartilage in vivo. J Orthop Res 2001;19:688-695.
64. Fubini SL, Todhunter RJ, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, MacLeod JN. Corticosteroid alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. J Orthop Res 2001; 19: 688-695.
65. Harbert JC. Radionuclide therapy in joint diseases. In: Harbert JC, ed. Nuclear medicine diagnosis and therapy. New York, Thieme Medical Publishers, Inc. 1996: 1093-1110.
66. Fellinger K, Schmid J. Die Lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Wien Z Inn Med 1952;33:351.
67. Ahlberg A, Petterson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. Acta Orthop Scand 1979;50:513-7.
68. Virkunen M, Krusium FE, Heiskanen T. Experineces of intrarticular administiration of radioactive gold. Acta Rheum Scand 1967;13:81.
69. Gratz S, Goebel D, Behr Tm, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovium thickness and efficacy of radiosynoviorthesis. J Rheumatol 1999;26:1242.