



Enfeksiyon-Enflamasyon: Moleküler Görüntülemeye Kullanılan SPECT Radyofarmasötikleri

Infection-Inflammation: SPECT Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging

Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Nükleer Tıp, fonksiyonel ve metabolik görüntüleme teknikleri ile enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının anatomik değişikliklere yol açmadan önce saptanmasına olanak sağlar. Yarım yüzyıldan fazla zamandır birçok radyofarmasötik kullanılarak hem klinik öncesi hemde klinik sintigrafik çalışmalarla enfeksiyon ve enflamasyonu görüntülemek mümkün olmuştur. Radyofarmasötiklerle görüntülemeye spesifik ve nonspesifik ajanlar kullanılmaktadır. Nonspesifik ajanların tutulumunda ajan ile enfeksiyon odağı arasında herhangi bir etkileşim yoktur, vasküler permeabiliteye bağlı olarak enfeksiyon odağında tutulum olur. Nonspesifik ajanlar enfeksiyon ve enflamasyonu ayırt edemez. Ga-67 sitrat birçok patolojik durumla birlikte enfeksiyonda da kullanılmaktadır. Enfeksiyonda tutulumu kanda sirküle eden tranferine bağlanmasıyla olur, In-111 ya da Tc-99m'ye bağlı immüoglobulinler lökosit infiltratındaki Fc-γ reseptörleriyle etkileşime girerek enfeksiyonda tutulur.

In-111 ve Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi 1970'lerde geliştirildiği halde hala altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Lökosit işaretlemenin kandan izolasyon ve işaretleme aşamaları zaman alıcı ve işlem gerektiren riskli bir süreç olmasından dolayı araştırmacılar in vivo olarak lökositleri bağlayan spesifik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. In vivo olarak lökosit reseptörlerini hedefleyen antigranülosit antikolar, peptidler, sitokinler Tc-99m ve I-123 ile işaretlenerek enfeksiyon görüntüleme için kullanılmıştır ve arayışlar devam etmektedir. Antibiyotikler ve antimikrobiyel peptidler de radyonüklidlerle işaretlenerek in vivo olarak spesifik enfeksiyonun görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Son zamanlarda pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme alanındaki gelişmelerle F-18

Abstract

Functional and metabolic Nuclear medicine imaging techniques demonstrate infectious as well as inflamed foci before the presence of any anatomical sign. Numerous techniques have been developed for scintigraphic visualisation of infection and inflammation for a period of more than a half century. Specific as well as nonspecific radiopharmaceuticals have been utilised. The uptake mechanisms of non-specific agents are mostly dependant on changes in vascular permeability. That's why it is not possible to distinguish infection and inflammation using non-specific agents. Ga-67 citrate can also be used for diagnosis of infection in several pathological cases. The uptake mechanism of Ga-67 citrate in infectious foci is dependent on many factors but binding to transferrin in the circulating blood is the initial step. On the other hand In-111 oxin or Tc-99m labelled immunoglobulin are accumulated at the infection site with the activation of Fc-γ receptors in the leukocytes. Although In-111 and Tc-99m labelled leukocyte scintigraphy have been developed in the 1970s, this method has been still a golden one. As the isolation and labelling process of leukocytes is time consuming and involved some risk factors, the researches have been investigating ways to develop specific agents which will trap in leukocyte in vivo. Tc-99m and I-123 labelled antigranulocyte antibodies, peptides, cytokines, all of which will target and bind leukocyte receptors have been used to visualise infections. Additionally antibiotics and antimicrobial peptides have been labelled with radionuclides in vivo, in order to carry out specific visualisation techniques.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

florodeoksiglikoz yanında Ga-68, Cu-64, C-11, I-124 gibi PET radyonüklidleri ile işaretli moleküllerle enfeksiyon ve enflamasyon araştırmaları sürmektedir.

Bu bölümde enfeksiyon ve enflamasyonda kullanılan ve geleceği işaret edecek olan araştırma aşamasındaki tek foton emisyonu/bilgisayarlı radyofarmasötiklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon, enflamasyon, radyofarmasötikler

Most recently surveys have been carried out to investigate infection and inflammation with molecules labelled with F-18 fluorodeoxyglucose, Ga-68, Cu-64, Zr-89 as well as other PET radionuclides. Here we aimed to carry out a survey on SPECT radiopharmaceuticals and to reflect a view for future studies.

Keywords: Infection, inflammation, radiopharmaceuticals

Giriş

Enfeksiyon ve enflamasyonun varlığı ve yerinin belirlenmesi, doğru tedavinin başlanması ve devam ettirilmesi için birincil öneme sahiptir (1,2,3,4,5,6). Bu açıdan nükleer tıp görüntüleme yöntemleri enfeksiyon ve enflamasyonu göstermede önemli bir role sahiptir (7,8). Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme tekniklerinin çoğu klinik koşullarda anatomik değişiklikler oluşmadan hastalığın tespit edilmesine olanak sağlar. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri non-invaziv özellikte olup tüm vücut görüntüleme olanağı sayesinde enfeksiyöz odakların lokalizasyonunu ve dağılımını tespit etmektedir. Enflamatuvar yanıtın farklı aşamalarını gösteren çok çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalarda enfeksiyon odağının tespit edilmesinde potansiyel diagnostik maddeler olarak bir çok radyofarmasötik üzerinde çalışılmıştır. Bununla birlikte, bu konuda araştırılan bir çok görüntüleme ajanından klinik uygulamada sadece bir kaçı kendine yer bulabilmiştir (9,10,11). Enfeksiyon ve enflamasyon görüntülemede kullanılan çok sayıda ajan temelde spesifik veya nonspecific ajanlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Tc-99m, In-111, I-123 gibi tek foton emisyonu/bilgisayarlı tomografi (SPECT) radyonüklidleri ile ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme alanındaki gelişmelerle F-18, Ga-68, I-124, Cu-64 gibi PET radyonüklidleri ile peptidler, antibiyotikler, antigranülosit antikorlar, sitokinler işaretlenmiş, enfeksiyon/enflamasyon ayırımında uygunlukları klinik öncesi ve klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir.

Ga-67 sitrat ve radyonüklid işaretli poliklonal insan immünooglobulin gibi spesifik olmayan radyonüklid bağlı bileşikler artmış permeabiliteye bağlı olarak enflamatuvar odaklarda toplanır. Spesifik olmayan bileşikler bir çok patolojik durumda olduğu gibi enfeksiyon odağında da

tutulurlar. Enfeksiyon ve enflamasyon odağında biriken bu bileşikler, aktive olmuş endotelyuma bağlanmak, lökosit akımı olması, mikroorganizmalar ya da glikoz tarafından tutulması gibi çeşitli yollarla kullanılırlar (5,7,12).

Enfeksiyon ve enflamasyon görüntüleme nükleer tıpta başlıca araştırma alanı olmasına rağmen bu güne kadar enfeksiyon ve enflamasyon ayırımını net olarak ortaya koyacak bir radyofarmasötik geliştirilememiştir.

Enfeksiyon ve Enflamasyon Alanında Kullanılan Radyofarmasötikler

Galyum-67 Sitrata

1970'lerin başlarından 1980'lerin ortalarına kadar Ga-67 sitrat kas-iskelet sistemi enfeksiyon ve enflamasyonlarını görüntülemede tercih edilen başlıca radyofarmasötik olmuştur (13,14).

Ga-67 elektron yakalama ile bozunur ve 93 keV (%40), 184 keV (%20), 300 keV (%17), 393 keV (%5) olmak üzere gama enerjileri vardır. Yarı ömrü 78 saattir. Zenginleştirilmiş Zn-68'den siklotronda üretilen Ga-67 Ga-67 sitrat olarak sentezlenir.

Ga-67 Sitrata Biyodağılımı ve Tutulum Mekanizması

Enjeksiyondan sonra Ga-67 sitrat dozunun %10-25 kadarı 24 saat içinde böbreklerden atılır. Yirmi dört saat sonra başlıca atılma yolu barsaktır. Enjekte edilen dozun geri kalan kısmı vücutta en yüksek oranda karaciğerde, kemik iliği, dalak, tükrük bezi, nazofarinks, gözyaşı bezleri, özellikle emzirenlerde ve hamilelerde meme, ilk 24 saatte böbrek ve safrada ve sonrasında 72 saate kadar görülen azalan aktivite ile birlikte 24 saate kadar hafif diffüz akciğer tutulumu izlenir. Doku dağılımı çocuklarda yetişkinlerden farklıdır, büyüme plakları, dalak ve timusta tutulum görülür (15,16). Enflamasyonda galyumun tutulumu birkaç faktörden etkilenir. Ga-67

iyonik formda ya da transferin reseptörleri CD71'e bağlı formda enfeksiyon bölgesindeki vasküler epitelden sızarak abse sıvısı ve nötrofillerde çok miktarda bulunan laktoferrine yüksek affinite ile bağlanır. Ga-67, tıpkı analogu olduğu demir gibi sideroforlara yoğun bağlanma gösterir. Ga-67 enfekte dokularda düşük demir seviyeli ortamlarda mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforlar tarafından tıpkı demirmiş gibi alınır ve hücre içine taşınır (13,16,17,18). Biyolojik yarı ömrü transferin, haptogloblin, albumin ve globulin gibi serum proteinlerine bağlandığından 2-3 haftayı bulur. Ayrıca Ga-67 laktoferrin aracılığı ile lenfositler ve makrofajlarla dokuya tutunur (19).

Sınırlamalarına rağmen geçmişte SPECT uygulamalarında başarılı bir şekilde kullanılan Ga-67 sitratın yerine aynı kimyasal özellikleri olan PET ajanı Ga-68 sitrat ile çalışmalar sürmektedir. Ga-68 sitrat PET görüntüleme daha kısa sürede ve daha yüksek rezolüsyonlu görüntüler sunarak enfeksiyon görüntüleme ümit vaat etmektedir (19,14).

Ga-67 ile görüntüleme enjeksiyondan sonra 48 saat beklemek gerekirken, Ga-68 ile enjeksiyondan sonra 30-60 dakika içinde görüntülemek mümkündür (20,21).

İşaretli Lökositler

Vücuttaki lökositler gibi radyonüklid işaretli lökositlerin de enfeksiyon odağında toplanmasıyla gerçekleştirilen enfeksiyon görüntüleme nükleer tıp tarihinde önemli bir adımdır. İlk kez 1970'lerde Thakur ve ark. tarafından otolog lökositler In-111 ile işaretlenmiş ve insanda enfeksiyon enflamasyon tanısında kullanılmıştır (22). Bugün hala işaretli lökosit sintigrafisi enfeksiyon enflamasyon tanısında altın standart kabul edilen radyonüklid görüntüleme yöntemidir. Yöntemde genellikle In-111 ve Tc-99m izotopları ile işaretli In-111 8-hidroksikolin (oksin) ve Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim (HMPAO) gibi lipofilik bileşikler ile in vitro olarak lökositler işaretlenmektedir. İşaretlenen hücrelerin çoğu nötrofillerdir ve bakteriyel enfeksiyon gibi nötrofil ağırlıklı enflamasyonların tanısında daha yararlıdır. Lenfositler radyasyona karşı daha duyarlıdır ve işaretlemeden sonra bozulabilir. Bu yüzden hücresel yanıtın ağırlıklı olarak nötrofillerden gelmediği tuberküloz gibi hastalık durumlarında yararı daha azdır.

Akut kas-iskelet enfeksiyonları için özellikle çocuklarda düşük radyasyon dozundan dolayı Tc-99m-HMPAO işaretli lökosit kullanımı daha uygundur. In-111 işaretli lökosit ise özellikle genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları için tercih edilir. Yağda çözünen molekül hücre zarından geçer ve sitoplazmik bileşenlere bağlanarak hücrede kalır.

Kullanılan lipofilik ajanlar diğer hücre tiplerini de bağlayacağı için tam kandan lökositler ayrılmalıdır. Lökosit işaretleme işlemi yaklaşık 3 saat zaman alır, hastadan 40-60 mL kan alınması gerekir ve görüntülemenin tamamlanması için Tc-99m ile 24 saati, In-111 ile 72 saati bulmaktadır (4).

Radyo-İşaretli Lökositlerin Biyodağılımı ve Tutulum Mekanizması

In-111 oksin bağlı lökositlerin normal dağılımı karaciğer, dalak ve kemik iliğidir. Enjeksiyondan sonra işaretli bileşiklerin yaklaşık %60'ı karaciğer dalak, kemik iliği ve diğer dokular tarafından alınır. Karaciğer ve dalaktan temizlenmesi çok yavaştır ve idrar ve feçes ile atılması çok düşüktür. Akciğerlerde uzamış tutulum akciğer patolojisi yoksa hücrelerin hasar gördüğünü gösterir. In-111, 67 saatlik yarı ömür ile birçok durumda gerekli olan geç görüntülemeye olanak sağlar. Dezavantajı çok uygun olmayan foton enerjisi [173 keV (%89), 247 keV (%94)] nedeniyle görüntülerin düşük rezolüsyonlu olması ve enjeksiyondan sonra görüntüleme için 18-30 saat beklenmesidir (23).

Tutulum kemotaksise, işaretli hücre sayısına, hücre tipine ve belirli özellikteki inflamatuvar yanıtı bağlıdır. In-111 oksin yağda çözünen nötral yapıdadır, hücre zarını kolaylıkla geçer ve hücre içinde laktoferrin gibi stoplazmik bileşenlere sıkıca bağlanır ve 8-hidroksikolinin hücreden ayrılır. Tc-99m işaretli lökosit biyodağılımı In-111 bağlı lökosit biyodağılımından değişiklik gösterir. Normal dağılımında retikuloendotel sistemine ilaveten üriner sistemde, enjeksiyondan dört saat sonra kalın barsakta ve safra kesesinde tutulum görülür. Bu durum işaretli lökosit birikimine değil düşük stabiliteli Tc-99m-HMPAO molekülünün kısa sürede bozulmasına bağlıdır ve geç görüntüleme gerektiğinde bu özellik dezavantajdır. Tc-99m işaretli lökosit görüntülemenin avantajı optimal foton enerjisi olması ve anormalitenin birkaç saat içinde tespit edilebilmesidir (24).

Tc-99m-HMPAO'nun hücre içinde kalmasıyla ilgili iki görüş ortaya konmuştur; lipofilik Tc-99m-HMPAO hücre içine girer, glutatyon gibi bir indirgeyici ajanla hidrofilik yapıya dönüşerek hücre içinde kalır. Diğer bir görüş Tc-99m-HMPAO'nin diffüze olmayan proteinlere ve hücre organellerine bağlanarak hücre içinde tutulmasıdır. Tüm lökositler işaretlendiğinde aktivitenin %80-90'ı granüositlere bağlanır. İzole granüositler yerine tüm lökositler işaretlendiğinde lenfositlere ve eritrositlere bağlanmadan dolayı özellikle erken görüntülerde kan havuzu aktivitesi daha çok görülür (25).

İyi bir işaretleme verimi için işaretlenecek lökosit sayısının (en az 2×10^8 lökosit) yeterli olması dolayısı ile hastadan alınan kan miktarı önemlidir. Yetişkinlerden 80 mL, çocuklardan ise minimum 10-15 mL venöz kan alınır. 18-20 gauge iğne kullanılır, işaretli lökositler 1-2 saat içinde hastaya geri enjekte edilmelidir, 3 saat sonra önemli oranda hücre canlılığında azalma olur. Lökositleri hazırlama sıcaklığı 22 dereceyi geçmemelidir (26). İn vitro metodun zahmetli ve zaman alıcı uzun bir prosedür olması, özel koşullarda çalışılması, kanla uğraşmayı gerektirmesi gibi sınırlayıcı nedenler araştırmacıları in vivo olarak lökositlere bağlanabilecek yeni yöntem arayışlarına itmiştir. Peptidler, antigranülosit antikolar/antikor fragmanları kullanılarak in vivo lökosit işaretleme amacıyla önemli oranda çaba sarfedilmiştir (18,27).

Radyo-ışaretli Antibiyotikler

Antibiyotiklerin spesifik mekanizmalar kullanarak enfeksiyon odağında bulunan bakteriler ile birleşip metabolize olmaları konusu enfeksiyon görüntüleme çalışmalarında geniş yer almıştır. Bugüne kadar enfeksiyon görüntüleme için radyonüklidli işaretli bir çok antibiyotik çalışmaları vardır. İşaretli antibiyotiklerde in vitro lökosit işaretleme prosedüründe bulunan dezavantajların hiçbir yoktur (18). Antibiyotik işaretleme çalışmaları içinde en çok çalışılanı, Tc-99m işaretli siprofloksasin (infekton) Vinjamuri ve ark. tarafından işaretlenmiş ve ilk kez klinik olarak işaretli lökositlerle karşılaştırılmıştır (28). Florokinolin antibiyotiklerin canlı olmayan bakteriye bağlanmadığı ve mikrobiyal olmayan enflamasyonda tutulmadığı ve bu yüzden enfeksiyon ile enflamasyonun ayrılmasında kullanılabilceği belirtilmiştir (18,28,29,30).

Radyo-ışaretli Antibiyotik Örnekleri ve Etki Mekanizmaları

Siprofloksasin sentetik bir florokinolon türevi olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, etki mekanizması bakterilerin DNA giraz (topoizomeraz II) enzimine bağlanıp inhibe etmesi yoluyla (31). Florokinolon türevi siprofloksasin moleküldeki flor içeriğinden dolayı PET radyonüklidli F-18 ile de işaretlenerek PET görüntüleme çalışmalarında da kullanılmıştır (32). Siprofloksasinin güçlü bir DNA giraz inhibitörü olması, molekül yapısında bulunan aminoasitin C-5 pozisyonundan kaynaklanır. Karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır (33,34). Diğer kinolon grubu antibiyotikler sparfloksasin, enrofloksasin, levofloksasin, norfloksasin ve ofloksazin moksifloksasin, nitrofurantoin, sefoperazon, alafosfalin, pefloksasin,

rifampisin, seftizoksim, seftriakzon, sitafloksasin, izoniazid, lomefloksasin, sefuroksim, kanamisin ile de radyonüklid işaretleme çalışmaları yapılmış ve enfeksiyon görüntüleme için kullanılmıştır (33,34).

Gemifloksasin enfeksiyon yerinde bakterilerde tutulur bakteri gelişiminde önemli olan DNA giraz ve topoizomeraz IV yavaşlatılarak bakteri gelişimini yavaşlatır (35,36).

Tc-99m amoksisilin, penisilin türevi bir antibiyotik, *Streptococcus pnömanide* çalışılmıştır (37). Seftizoksim sefalosporin grubu antibiyotiktir, beta laktamaz aktivitesi ile bakteri membranına bağlanarak glikan peptidin oluşumunu yavaşlatır, hücresel duvar oluşumu yavaşlar hücreyi ölüme götürür. Kimyasal yapısındaki elektron verici grupların bulunmasından dolayı kolaylıkla bağlanabilir. Enflamasyonda aktivite zamanla azalırken enfeksiyonda artar (38). Anti-fungal ajanlar Tc-99m-fluconazolent (39), Tc-99m izoniazid enfeksiyonda kullanılan ajanlardır (40,41).

Tc-99m-ethambutol tuberküloz tedavisinde kullanılan güçlü bir antibiyotiktir. Antitüberkülen ajan ethambutol tüberkül basilinin hücre duvarına mikolik asit transferini inhibe eder, bu da mikobakteride spermidin sentezini yavaşlatır. Hücre duvarını geçerek hücreye öldürücü etki yapar (42,43,44).

Radyo-ışaretli Antikolar

İnsan poliklonal immünglobulin G'nin (İPiG) ilk çalışmalarda lökositten salınan Fc-γ reseptörleriyle etkileşim yoluyla enfeksiyonda tutulduğu belirtilmiştir. Daha sonraki araştırmalarda ise işaretli İPiG'in vasküler permeabilite artışına bağlı olarak enfeksiyon odağında non-spesifik mekanizma ile biriktiği gösterilmiştir. İn-111 ve Tc-99m ile işaretlenmiştir ve her iki ajanla işaretli molekül yavaş kan klirensi göstermiş ve karaciğer, dalak ve böbreklerde fizyolojik tutulum izlenmiştir. İn-111 İPiG ve Tc-99m İPiG kapsamlı olarak birçok klinik çalışmada test edilmiştir. Kas-iskelet enfeksiyon ve enflamasyonunda, pulmoner enfeksiyonda, abdominal enfeksiyonlarda iyi sonuçlar vermiştir. Uzun süreli sirküle eden aktiviteye bağlı olarak endokardit ve vasküler lezyonlarda düşük sensivite göstermiştir (45).

Radyo-ışaretli Antikor Örnekleri ve Etki Mekanizmaları

Murine anti-CD4 monoklonal antikoları (mAbs) romatoid artrit enflamasyonunda çokça bulunan yardımcı T hücrelerinde ve makrofajlarda açığa çıkar. Tc-99m ile işaretli mAbs romatoid artrit görüntülemesi

için kullanılmıştır. Hastadan izole edilen lenfositler in vitro olarak monoklonal antikor ile işaretlenmiş ve hastaya enjekte edilerek enjeksiyondan 1,5 saat sonra alınan görüntüler, Tc-99m İPİG ile karşılaştırılmıştır. Tc-99m ile işaretli mAbs'in hasta eklemlerde daha yoğun kullanılabilceği belirtilmiştir (46).

Birçok araştırmacı immünoglobulinlerle karşılaştırmalı prelinik çalışmalar da gerçekleştirmiştir. Tsopelas ve ark. Tc-99m işaretli İPİG, rat immünoglobulin (RİG) ve infliksimab ile ratlarda enfeksiyon çalışmış ve 1. ve 4. saat görüntülerinde enfeksiyon yerinde en yüksek tutulumun Tc-99m RİG ile olduğunu rapor etmiştir (47).

Granülosit yüzey antijenine bağlandığı kabul edilen Mab fragmanları Fab' ve Fab'2, Tc-99m ile işaretlenerek özellikle eklem protez enfeksiyonlarında kullanılmıştır.

Tc-99m ile işaretli antigranülosit monoklonal antikor fragmanı Fab'2 akut osteomyelitte ve eklem protez enfeksiyonlarında kullanılmıştır. Eklem protez enfeksiyonlarında sensitivite %81, spesifisite %86 oranında bildirilmiştir (48,49,50).

İşaretli antigranülosit antikorların enfeksiyonda tutulum mekanizması artmış permeabiliteye bağlı olarak odakta toplanması ve ardından granülositlere bağlanmasıyla açıklanır.

Besilesomab: (BW250/183), Tc-besilesomab Nonspesifik Cross Reacting Antijen 95 tarafından (NCA95) tanınır, sitoplazmada granülositin ve granülosit prekürsör hücrelerin membranında bulunur (51).

Fanolesomab, bir fare M sınıfı anti granülosit antikorunu olup Tc-99m ile işaretlenmiştir. Enfeksiyonda birikimi iki mekanizmayla olur, kanda dolaşan nötrofillere bağlanır, bunlar enfeksiyon bölgesine göç eder, nötrofillerin içerdiği CD15 reseptörlerine bağlanır. Atipik apandisitte yüksek sensitivite ve spesifisite rapor edilmiştir. 2004 yılında Amerika'da apandisit hastalarında kullanımına izin verilmiş, çok sayıda advers reaksiyondan dolayı 2005 yılında piyasadan çekilmiştir (52).

Tc-99m ile işaretli sulesomab fare monoklonal antikor fragmanı granülositlerdeki anti-NCA-90 Fab' fragmanına bağlanır. Sulesomab enflamasyon görüntüleme kullanılmaktadır. Granülosit yüzeyindeki CD66 C olarak da bilinen NCA-90 granülosit yüzey antijenlerine bağlanır.

Tc-99m ile işaretli anti-NCA-95 antigranülosit antikorun subakut enfektif endokarditte değerli sonuçlar verdiği bildirilmiştir (53).

Enfeksiyon görüntüleme için kullanılan diğer bir Tc-99m ile işaretli monoklonal antikor olan anti-CD15 immünoglobulin M granülosit CD15 antijenine bağlanır. Enjeksiyondan bir saat sonra görüntüleme alınabilir.

Apandisit, iskemik barsak, ameliyat sonrası enfeksiyon ve hastane enfeksiyonlarında kullanılmıştır (54). Nötrofillerin yüzey antijenine bağlanan Tc-99m işaretli monoklonal antikorun apandisit şüphesi olan hastalarda yüksek sensitivite ve spesifisite ile kullanılabilceği gösterilmiştir (55). Radyo-ışaretli antigranülosit antikorların in vivo davranışları radyo-ışaretli lökosit davranışı gibi değildir. Kandan temizlenmesi daha yavaştır. Azalması çok yavaş olan yüksek zemin aktivite vardır. Bu yüzden iyi bir hedef/zemin aktivite oranı için enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki zamanın uzun tutulması gerekmektedir. Tam antikor molekülü yerine antikor fragmanları kullanılması daha avantajlıdır. Tc-99m işaretli Fab' kandan daha hızlı temizlenir ve daha az immünojenik özellik gösterir.

Radyo-ışareli Peptidler

Antigranülosit antikorlar gibi peptidler de yüksek affinite ile granülosit reseptörlerine bağlandığından in vivo olarak granülositler hedeflenir. Granülosit ve monosit yüzey reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanırlar. Enfeksiyonda çok çeşitli peptidler beyaz kan hücrelerinde bulunan reseptörler için test edilmiştir.

Radyo-ışaretili Peptid Çalışmaları ve Etki Mekanizmaları

İlk olarak 1981 yılında Zoghbi ve ark. tarafından kemotaktik peptid f-Met-Leu-Phe (fMLP) tripeptid bakteri tarafından üretilen kemotaktik faktöre uygun olarak formüle edilmiş ve Tc-99m ve In-111 ile işaretlenmiştir. Hayvan çalışmalarında Tc-99m f-Met-Leu-Phe'nin In-111 lökositte göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiş ve işaretli moleküllerin selektif olarak nötrofillere bağlandığını belirtilmiştir (56). Daha sonraki çalışmalarda geliştirilen antagonistler enfeksiyon odağında reseptör afinitesinin azalmasına bağlı olarak daha az tutulum göstermiştir. Enfeksiyon ve enflamasyonda hızlı görüntüleme avantajına rağmen istenmeyen yan etkileri nedeniyle daha ileri çalışmalara sekte vurulmuştur.

Üzerinde en çok çalışılan diğer bir antimikrobiyel peptid fragmanı ubikuitin, katyonik molekül yapısıyla, anyonik mikrobiyel hücre zarına tutunur. Antimikrobiyal peptid ubikuitin (29-41) Tc-99m ile işaretlenerek [Tc-99m ubikuitin (29-41)] *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* enfeksiyonlu ve enflamasyonlu tavşanlarda çalışılmıştır. *Escherichia coli*'de daha düşük tutulum gösterdiği tespit edilmiş ve bu peptidin *Escherichia coli* mikrobiyal membranına afinitesinin daha düşük olmasıyla açıklanmıştır. Enfeksiyon enflamasyon ayırımında kullanılabilceği rapor edilmiştir (57,58,59,60).

Tc-99m işaretli insan nötrofil peptid-1'in bakteriye tutunmasıyla enfeksiyon bölgesinde toplandığı farelerde

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Antibakteriyel ve antifungal özellikli fosfonodipepdid Alafosfalin Tc-99m ile işaretlenerek abdominal enfeksiyonlarda faydalı olabileceği ratlarda gösterilmiştir (61). Peptidlerin antikorlara göre avantajları vardır: Daha küçük moleküller olduğundan ekstravasküler boşluğa difüzyonu daha iyidir, kandan temizlenmesi daha hızlıdır, buna bağlı olarak daha düşük zemin aktivite görülür. Uygun peptid molekülü için doku hücrelerinde bulunan reseptör sistemlerinin iyi bilinmesi gerekir. Diğer bir avantajı da peptid analoglarının çeşitli boyutta, yükte ve özellikte optimal görüntüleme özelliklerinin seçilerek sentezlenebilmesidir (62).

Radyoışaretli Sitokinler

Radyonüklid işaretli sitokinler küçük molekülü protein radyofarmasötikleridir (<20 kDa). Hücre popülasyonu üzerinde özel hücre yüzeyi reseptörleri sitokinler ile etkileşime girerler. Düşük düzeyde bulunurlar fakat enflamasyon ya da enfeksiyon gibi patolojik durumlarda artarlar (63).

Radyoışaretli Sitokin Çalışmaları ve Etki Mekanizmaları

İnterlukin-1 (IL-1) granulosit lenfosit monosit reseptörlerine yüksek oranda bağlanır. Farede yapılan çalışmada *Staphilococcus aureus* enfeksiyonunda IL-1'in spesifik olarak bağlandığı gösterilmiştir (64).

IL-2, lenfosit infiltrasyonu ile karakterize olan kronik enflamasyonda I-123 ile işaretlenmiştir. IL-2'nin T lenfositleri tarafından aktive edilen IL-2 reseptörlerine spesifik olarak bağlandığı belirtilmiştir. Daha sonra Tc-99m ile bağlanarak yüksek spesifik aktiviteli Tc-99m IL-2 geliştirilmiştir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda, insulin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroidi, Graves hastalığı, kron hastalığı, çölyak ve diğer otoimmün hastalıklarda I-123 ya da Tc-99m işaretli IL-2'nin lenfosit infiltrasyonu olan yerlerde lokalize olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklarda, mononükleer hücre infiltrasyonunun radyoışaretli IL-2 görüntüleme ile gösterilebileceği bildirilmiştir (65).

IL-8 küçük protein molekülüdür (8.5 kDa), kemotaktik sitokindir ve nötrofillerdeki CXC1 ve CXC2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanır. I-123 ve Tc-99m ile işaretlenmiştir. Osteomyelitte, barsak enfeksiyonunda in vivo ve in vitro yöntemle çalışılmıştır (66). Tc-99m IL-8 vertebral enfeksiyonda çalışılmış, enjeksiyondan 4 saat sonra enfeksiyon yerinde biriktiği görülmüştür (67).

Diğer Nötrofil Bağlayıcı Mediatörler

Nötrofil bağlayıcı peptid NAP-2 nötrofillerdeki CXCR2 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlanır. Diğer nötrofil bağlayıcı mediatör, ENA-78, GCP-2, IP-10, GRO proteinleri

(GROalfa, GRObeta,GROgama) ve MCP proteinleri (MCP 1, 2, 3, 4) Tc-99m ile işaretlenerek IL-8 ile karşılaştırılmış, Tc-99m IL-8 in CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine daha yüksek spesifite ile bağlandığını gösterilmiştir (67).

Sonuç

Eğer radyofarmasötiğin belli bir hücre tipine in vivo bağlanması hedefleniyorsa in vivo bağlama düzeyi, hedef hücrede in vitro bağlanma deneyleri ile gösterilebilmelidir. Kandan veya hücre hattından izole edilen orijinal hücrelerden reseptörler ayrılarak ajanın hedef hücreye affinitesi ve spesifitesi reseptör bağlanma deneyleri ile kesinleştirilmelidir. Daha sonra yeni ajan enfeksiyon oluşturulmuş hayvan modellerinde test edilmelidir. Hedef/hedef olmayan oranları, kandan temizlenmesi ve başlıca atılım yolu belirlenmelidir.

İdeal enfeksiyon ajanından beklenen özellikler; enfeksiyon odağında ve enfeksiyonun bulunduğu yerlerde hızlı tutulması ve uygun sürede retansiyon göstermesi, enfekte olmayan dokudan hızlı temizlenme (yüksek hedef/hedef olmayan oranı), kanda ve karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, kemik, kemik iliği, böbrek gibi organlarda ve kaslarda önemli miktarda fizyolojik tutulum göstermemesidir. Bununla birlikte enfeksiyon ve nonmikrobiyel enflamasyonu ayırmada spesifik olması, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonu ayırt etmesi, tutulumun enfeksiyon derecesi ile orantılı olması beklenirken, farmakolojik etki/immünolojik cevap olmamalıdır. Tekrarında değişken olmayan sonuçlar elde edilmeli, düşük toksisite, düşük radyasyon dozu beklenen özelliklerdir. Düşük maliyet; radyofarmasötiğin yaygın kullanılan radyonüklidlerle ve kolay hazırlanması radyofarmasötiğin etkin kullanılabilirliği açısından önemli özelliklerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavai A. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clinical Microbiology Rev* 2008;21:209-224.
2. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med* 2010; 51:1937-1949.
3. Petrucci N, Shanthly N, Thakur M. Recent trends in soft tissue infection imaging. *Semin Nucl Med* 2009;39:115-123.
4. Vangu MW. Infection imaging in nuclear medicine Nuclear medicine has a role to play in investigating patients with suspected infection. *CME* 2013;31:295-297.

5. Mahfouz T, Miceli MH, Saghafifar F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to the diagnosis and management of infections in patients with multiple myeloma: a study of 165 infectious episodes. *J Clin Oncol* 2005;23:7857-7863.
6. Rakesh Kumar, Murali R Nadig, V Balakrishnan, Chandershekar Bal, Arun Malhotra. FDG-PET imaging in infection and inflammation. *IJNM* 2006;21:104-113.
7. Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Corstens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:2935-2950.
8. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol* 2004;32:47-57.
9. Goldsmith SJ, Vallabhajosula S. Clinically proven radiopharmaceuticals for infection imaging: Mechanisms and applications. *Semin Nucl Med* 2009;39:2-10.
10. Truluck CA. Nuclear Medicine Technology: Inflammation And Infection Imaging. *J Radiol Nurs* 2007;26:77-85.
11. Laverman P, Rovers CPB, Corstens FHM, Oyen WJG. Development of Infection and Inflammation Targeting Compounds. *Current. Radiopharmaceuticals* 2008;1:42-48.
12. Welling M, Feitsma HI, Calame W, Paulwels EK. Detection of experimental infections with 99mTc-labeled monoclonal antibodies against Tnf-alpha and interleukin-8. *Nucl Med Biol* 1997;24:649-655.
13. Das SS, Hal AV, Wareham DW, Britton KE. Infection imaging with Radiopharmaceuticals in the 21st Century. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2002;45:23-37.
14. Kumar V, Boddeti DK. (68)Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:189-219.
15. http://www.med.harvard.edu/jpnm/tf03_04/jan6/writeup.html,
16. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2001;1:326-333.
17. Auler MA, Bagg S, Gordon L. The role of nuclear medicine in imaging infection. *Semin Roentgenol* 2007;117-121.
18. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of infection: what the future holds. *Braz Arch Biol Technol* 2008;51:1-5.
19. Salouti M, Fazli A. Infectious Foci Imaging with Targeting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. *INTECH* 2013;9:193-229.
20. Kumar V, Boddeti DK, Evans SG, Angelides S. (68)Ga-Citrate-PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intraabdominal infection in a patient. *Curr Radiopharm* 2012;5:71-75.
21. Kumar V, Boddeti DK. (68)Ga-radiopharmaceuticals for PET Imaging of infection and inflammation. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:189-219.
22. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. Indium-111 labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 1977;18:1012-1019.
23. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. *Inflammation/ Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
24. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of inflammation and infection in the acute care setting. *Semin Nucl Med* 2013;43:102-113.
25. Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. *Inflammation/ Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
26. Palestro CJ, Brown ML, Lee A, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for 111In-Leukocyte Scintigraphy for Suspected Infection/Inflammation. *J Nucl Med* 2004;2:1-6.
27. Palestro CJ. In vivo leukocyte labeling: the quest continues. *J Nucl Med* 2007;48:332-334.
28. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, et al. Comparison of 99mTc infection imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996;27:233-235.
29. Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M, et al. Usefulness of 99mTc-Ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001;42:567-574.
30. Sharma R, Tewari KN, Bhatnagar A, et al. Tc-99m ciprofloxacin scans for detection of tubercular bone infection. *Clin Nucl Med* 2007;32:367-370.
31. Sierra JM, Rodriguez-Puig D, Soriano A, Mensa J, Pira C, Vila J. Accumulation of 99mTc-ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2691-2692.
32. Stanek J, Mairinger S, Wanek T, Kuntner C, Müller M, Langer O. Automated radiosynthesis of [18F]ciprofloxacin. *Appl Radiat Isot* 2015;99:133-137.
33. Benitez A, Roca M, Martin-Comin J. Labeling of antibiotics for infection diagnosis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:147-152.
34. Singh AK, Verma J, Bhatnagar A, Ali A. Tc-99m labelled sparfloxacin: A specific infection imaging agent. *W J Nucl Med* 2003;2:103-109.
35. Erfani M, Rekabgardan M, Mortazavi P, Shafiei M. Radiocomplexation and evaluation of the 99mTc-Gemifloxacin in artificially *Escherichia coli* infected mice. *J Radioanal Nucl Chem* 2016;3:825-833.
36. Shahzada S, Qadira MAI, Rasheed R, et al. Synthesis of 99mTc-gemifloxacin freeze dried kits and their biodistribution in *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, *Arabian Journal of Chemistry*, (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535215002981>) 2015.
37. Shahzadi SK, Qadir MA, Shabnam S, Javed M. 99mTc-amoxicillin: A novel radiopharmaceutical for infection imaging. *Arabian Journal of Chemistry* 2015.
38. Benitez A, Roca M, Martin-Comin J. Labeling of antibiotics for infection diagnosis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:147-152.
39. de Assis DN, Mosqueira VC, Vilela JM, Andrade MS, Cardoso VN. Release profiles and morphological characterization by

- atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy of 99mTechnetium-fluconazole nanocapsules. *Int J Pharm* 2008;12;349:152-160.
40. Singh AK, Verma J, Bhatnagar A, Sen S. Tc-99 Isoniazid: a specific agent for diagnosis of tuberculosis. *W J Nucl Med* 2003;2:292-305.
 41. Singh N, Bhatnagar A. Clinical evaluation of 99mTc-2IT-INH in normal subjects and patients with tubercular lesions. *Afr J Pharm Pharmacol* 2009;3:110-119.
 42. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00330>
 43. Causse JE, Pasqualini R, Cypriani B, et al. Labelling of ethambutol with 99mTc; using a new reduction procedure. Pharmacokinetic study in the mouse and rat. *Int J Rad Appl Instrum A* 1990;41:493-496.
 44. Nayak DP, Baishya R, Halder KK, et al. Evaluation of (99m) Tc(I)-tricarbonyl complexes of fluoroquinolones for targeting bacterial infection. *Metallomics* 2012;4:1197-1208.
 45. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Imaging infection/inflammation in the new millennium. *Eur J Nucl Med* 2001;28:241-252.
 46. Becker W, Emmrich F, Horneff G, et al. Imaging rheumatoid arthritis specifically with technetium 99m CD4-specific (T-helper lymphocytes) antibodies. *Eur J Nucl Med* 1990;17:156-159.
 47. Tsopelas C, Penglis S, Miller D, Rischmueller M, Bartholomeusz FDL. Evaluation of 99mTc-immunoglobulins for imaging infection in the rat. *J Label Compd Radiopharm* 2006;49:915-928.
 48. Vicente AG, Almoguera M, Alonso JC, et al. Diagnosis of orthopedic infection in clinical practice using Tc-99m sulesomab (antigranulocyte monoclonal antibody fragment Fab'2). *Clin Nucl Med* 2004;29:781-785.
 49. Jiménez Heffernan A, Contreras Puertas PI, Rebollo Aguirre AC. 99mTc-labelled antigranulocyte antibody fragment Fab scintigraphy (sulesomab, leukoscan) and three-phase bone scintigraphy in the study of painful hip and knee prosthesis. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:286-293.
 50. Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y. Use of anti-granulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. *PLoS One* 2013;8: e69857.
 51. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, et al. 99mTc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with 99mTc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:899-910.
 52. Love C, Tronco GG, Palestro CJ. Imaging of infection and inflammation with 99mTc-Fanolesomab. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:113-120.
 53. Skehan SJ, White JF, Evans JW, et al. Mechanism of accumulation of 99mTc-sulesomab in inflammation. *J Nucl Med* 2003;44:11-18.
 54. Rypins EB, Kipper SL, Weiland F, et al. 99mTc Anti-CD 15 monoclonal antibody (LeuTech) imaging improves diagnostic accuracy and clinical management in patients with equivocal presentation of appendicitis. *Ann Surg* 2002;235:232-239.
 55. Babich JW, Graham W, Barrow SA, et al. Technetium-99m-labeled chemotactic peptides: comparison with indium-111-labeled white blood cells for localizing acute bacterial infection in the rabbit. *J Nucl Med* 1993;34:2176-2181.
 56. Akhtar MS, Iqbal J, Khan MA, et al. 99mTc-labeled antimicrobial peptide ubiquicidin (29-41) accumulates less in *Escherichia coli* infection than in *Staphylococcus aureus* infection. *J Nucl Med* 2004;45:849-856.
 57. Beiki D, Yousefi G, Fallahi B, et al. (99m)tc-Ubiquicidin [29-41], a Promising Radiopharmaceutical to Differentiate Orthopedic Implant Infections from Sterile Inflammation. *Iran J Pharm Res* 2013;12:347-353.
 58. Saeed S, Zafar J, Khan B, et al. Utility of 99mTc-labelled antimicrobial peptide ubiquicidin (29-41) in the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:737-743.
 59. Welling MM, Nibbering PH, Paulusma-Annema A, Hiemstra PS, Pauwels EK, Calame W. Imaging of bacterial infections with 99mTc-labeled human neutrophil peptide-1. *J Nucl Med* 1999;40:2073-2080.
 60. Tsopelas C, Penglis S, Ruszkiewicz A, Bartholomeusz FD. 99mTc-alafosfalin: an antibiotic peptide infection imaging agent. *Nucl Med Biol* 2003;30:169-175.
 61. Corstens FH, van der Meer JW. Chemotactic peptides: new locomotion for imaging of infection? *J Nucl Med* 1991;32:491-494.
 62. Signore A, Glaudemans AW. The molecular imaging approach to image infections and inflammation by nuclear medicine techniques. *Ann Nucl Med* 2011;25:681-700.
 63. van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Specific targeting of infectious foci with radioiodinated human recombinant interleukin-1 in an experimental model. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1249-1255.
 64. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care* 2015;38:652-658.
 65. Rennen HJ, Bleeker-Rovers PC, van Eerd JE, et al. 99mTc-labeled interleukin-8 for scintigraphic detection of pulmonary infections. *Chest* 2004;126:1954-1961.
 66. Bleeker-Rovers CP, Rennen HJ, Boerman OC, et al. 99mTc-labeled interleukin 8 for the scintigraphic detection of infection and inflammation: first clinical evaluation. *J Nucl Med* 2007;48:337-343.
 67. Rennen HJ, Frielink C, Brandt E, et al. Relationship between neutrophil-binding affinity and suitability for infection imaging: comparison of 99mTc-labeled NAP-2 (CXCL-7) and 3 C-terminally truncated isoforms. *J Nucl Med* 2004;45:1217-1223.