



Protez Komplikasyonlarında Nükleer Tıp: SPECT ve PET ile Güncel Durum

Nuclear Medicine in Prosthetic Complications: Current Situation with SPECT and PET

Olga Yaylalı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amacımız, kemik ve eklem protez komplikasyonlarının tanısında kullanılan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri ile ilgili literatür bilgilerini ve ayrıca klinik deneyimimize dayanan bilgileri gözden geçirmektir. Literatür verileri tabanları, başta kemik ve eklem protez enfeksiyonları olmak üzere protez komplikasyonları ile ilgili SPECT ve PET yayınları için sistematik olarak taranmıştır. SPECT görüntüleme için kullanılan kombine radyoaktif işaretli lökosit ve Teknesyum-99m (Tc-99m) sülfür kolloid çalışmaları, kemik ve eklem enfeksiyonlarının teşhisinde, %96 gibi en yüksek tanısal doğruluğu koruyan halen altın standart bir non-invaziv yöntem olarak belirtilmektedir. Kombine Tc-99m metilen difosfonat ile birlikte çekilen radyoaktif işaretli lökosit SPECT ile de kabul edilebilir tanısal doğruluk elde edilmektedir. Bu kombine yöntemlerin uzun zaman gerektirmesi ve hassas laboratuvar süreci gibi kısıtlılıkları vardır. Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET görüntüleme de, SPECT görüntülemeye göre daha iyi uzaysal çözünürlük ve daha doğru lokalizasyon elde edilmesini sağlayarak ve genellikle %83'ün üzerinde bir duyarlılık ve özgüllük ile kemik ve eklem protez enfeksiyonlarının tanısı için yararlıdır. Ortopedik implant enfeksiyonlarında FDG-PET tanısal performansı değişkenlikler gösterebilmektedir ve bu da büyük ölçüde enfeksiyonun tanı kriterlerine bağlıdır. Metal implantları olan hastalarda FDG-PET ile enfeksiyonun gösterilebilmesinde iyi tanımlanmış kriterlerin doğrulanması, optimal tanı için çok önemlidir. Son zamanlarda yapılan metal artefakt azaltma yönteminin kullanıldığı bir klinik çalışmada, bu yöntemin PET/BT'de metal protezlerin kantitatif doğruluğuna olumlu etkisi olduğu ve görüntü yorumlamada güvenilirliği artırdığı

Abstract

Our aim is to review the literature on single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) imaging used in the diagnosis of bone and joint prosthesis complications, as well as information based on our clinical experience. Literature databases were systematically searched for SPECT and PET publications on prosthetic complications, especially bone and joint prosthesis infections. Combined radiolabeled leukocyte and Technetium-99m (Tc-99m) sulfur colloid studies used in SPECT imaging are still stated as the gold standard non-invasive method, which maintains the highest diagnostic accuracy of 96% in the diagnosis of bone and joint infections. Radioactively labeled leukocyte SPECT obtained with combined Tc-99m methylene diphosphonate also provides acceptable diagnostic accuracy. These combined methods have limitations such as being time consuming and requiring sensitive laboratory process. Fluor-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) PET imaging is also useful for the diagnosis of bone and joint prosthesis infections, providing better spatial resolution and more accurate localization than SPECT imaging, and with a sensitivity and specificity generally above 83%. The diagnostic performance of FDG-PET in orthopedic implant infections may vary, and this largely depends on the diagnostic criteria of the infection. Verification of well-defined criteria for the indication of infection with FDG-PET in patients with metal implants is very important for optimal diagnosis. In a recent clinical study using the metal artifact reduction method, it was shown that this method has a positive effect on the quantitative accuracy of metal prostheses in PET/CT and increases the reliability of image interpretation. The use of SPECT and PET methods in combination with CT provides

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Olga Taşkaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: olgataşkaya@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4920-865X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gösterilmiştir. SPECT ve PET yöntemlerinin BT ile birlikte kullanılması, yüksek çözünürlüklü görüntülerle doğru anatomik lokalizasyon sağlar ve tanısal doğruluğu artırır. Bu alanda yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile, gelecekte mevcut tanı yöntemlerinin yerine daha üstün alternatif tanı yöntemlerinin geliştirileceği beklentisi umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik, eklem, protez, enfeksiyon, komplikasyon, lökosit sintigrafisi, F-18 FDG

accurate anatomical localization with high-resolution images and increases diagnostic accuracy. With the results obtained from new studies conducted in this field, the expectation that the existing diagnostic methods will be replaced by superior alternatives in the future is promising.

Keywords: Bone, joint, prosthesis, infection, complication, leucocyte scintigraphy, F-18 FDG

Giriş

Dünya genelinde yaşlı nüfusun artması ile birlikte aktif yaşamlarının devam edebilmesi için özellikle total diz ve kalça protezlerinin sayısı sürekli artmaktadır (1,2,3). Protez cerrahisi sonrasında azımsanmayacak komplikasyonlar görülebilmektedir. Komplikasyonlar nedeni ile operasyon sonrası 5 yıl içinde %6 ve 10 yıl içinde %12 revizyon gerekmektedir (4). Eklem ve kemiğe protez uygulamalarından sonra en sık aseptik protez gevşemesi olmak üzere, ağrı, dislokasyon, enfeksiyon, komşu yumuşak doku reaksiyonu, periprotetik fraktür, heterotopik ossifikasyon ve güçsüzlük gibi komplikasyonlar görülebilir (1,2,5). Protez enfeksiyonları aslında %2'den yüksek olmayan sıklıkta izlense de en önemli, yaşamı tehdit eden ve en sık revizyon gerektiren komplikasyondur (6). Protez enfeksiyonları sıklıkla ameliyat sonrası bir yıl içinde protez yerleştirilmesi sırasında direkt veya hava yolu ile bakteri girişi nedeni ile izlenmektedir. Protez enfeksiyonu, erken ameliyat sonrası dönemde, tam iyileşmemiş yüzeysel enfeksiyon veya derin doku enfeksiyonlarından komşuluk yolu ile gelişebilirken yıllar sonra travma veya cerrahi geçiren dokulardan yayılım da söz konusu olabilir (7,8). Daha az sıklıkla da başka bir enfeksiyon odağından hematojen yayılarak protez yüzeyine yerleşen mikrobiyal biyofilmler ile olabilir ki antibiyotiklere dirençli ve bakterileri koruyucu kronik protez enfeksiyonları şeklinde seyreder (7,9). Klinisyenler, en sık görülen komplikasyon olan aseptik gevşemenin, protez enfeksiyonundan ayırıcı tanısında, her ikisinin de patolojik görüntülerinde benzerlikler olması nedeni ile, güçlük yaşarlar (2). Ortopedik protez enfeksiyonları, tanıları ve tedavileri, aseptik gevşemeden farklı ve zor olup klinisyen, radyologlar ve nükleer tıp doktorlarınca çözülmeye çalışılan, enfeksiyon hastalıklarındandır (7,10). Protez enfeksiyonlarının tanısında kan tetkikleri, sinovyal sıvı mikrobiyolojik incelemesi, sinovyal sıvı belirteçleri (alfa

defensin, C-reaktif protein vb.) kullanılmakta olup kronik veya düşük dereceli enfeksiyonlarda doğru tanıyı koymak zordur. Bu nedenle tanı için görüntüleme tetkikleri önemini korumakta fakat en doğru görüntüleme yöntemi netlik kazanmamıştır (11,12).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin enfeksiyon dışındaki diğer protez komplikasyonlarının tanısında doğruluğu yüksektir (5). Ortopedik protez veya metalik implant hastalarında enfeksiyonun saptanması, BT ve MR yöntemlerinde, metalin yarattığı artefaktlar nedeni ile zordur. Bununla birlikte, fonksiyonel görüntülemeye de, metalik implantlar, enfeksiyon veya enflamasyon ile ilişkisi olmayan, artmış fokal radyofarmasötik tutulumuna neden olabilir. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli nükleer tıp yöntemleri mevcuttur (13,14). Galyum 67 (Ga-67) sitrat 1970'lerin başlarından beri kullanılan enfeksiyon, enflamasyon görüntüleme ajanıdır (15). Kemik sintigrafisinde teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli difosfonatlar ve enfeksiyon sintigrafisinde radyoaktif işaretli lökositler, protez enfeksiyonlarının tanısı için klinik olarak en yaygın kullanılan ajanlardır. Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafisi uzun bir süre için enfeksiyon hastalıkları görüntülemeye altın standart idi. Günümüzde bazı yeni radyofarmasötikler enfeksiyon görüntülemeye kullanılmaktadır. Pek çoğu prelinik çalışmaları da devam eden radyoaktif işaretli antibiyotikler, sitokinler ve diğer reseptöre bağlanan ligandlar olmak üzere her ajan ve yöntemin kendine ait ayrıcalıkları ve kısıtlılıkları mevcuttur. Yıllarca protez enfeksiyonu tanısal görüntülemesinde standart olarak kullanılan planar sintigrafinin yerine single foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanılarak daha detaylı, üç boyutlu (3D) lokalizasyonun saptanabilmesi sayesinde daha doğru bilgi sağlanmıştır. Daha yakın dönemde de kullanıma giren SPECT/BT ve günümüzde daha da sık kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT yüksek rezolüsyonlu görüntüler ile doğru anatomik lokalizasyon elde edilmektedir (13).

Bu derleme yazısında özellikle en sık karşılaşılan aseptik protez gevşemesi ve protez enfeksiyonları olmak üzere, karşılaşılan protez komplikasyonlarının tanısında, nükleer tıpta kullanılan SPECT ve PET görüntüleme yöntemlerinin ve radyofarmasötiklerin en güncel bilgilerle aktarılması amaçlandı.

Aseptik Protez Gevşemesi

Yetersiz iç fiksasyon, fiksasyonun mekanik kaybı veya implant çevresinde osteolizis oluşumuna sekonder partiküllerin yarattığı fiksasyonun biyolojik kaybı gibi nedenlerle aseptik protez gevşemesi ortaya çıkar. Protez ve kemik arasında sinovya benzeri membran oluşarak protezi kemikten ayırır (16,17). Düz radyografi asetabuler komponentin aseptik gevşemesi tanısında en doğru yöntem olmakla birlikte radyografi veya BT görüntülerinin yetersiz olduğu bazı durumlarda, aseptik protez gevşemesinin tanısında, SPECT/BT ilave bilgiler sağlar. Kemik sintigrafisinde kan akımı ve kan havuzu fazında operasyon sonrası 3. ayda aktivite tutulumu normale dönse de protezin tipine bağlı olarak geç statik fazda artmış aktivite tutulumu devam eder (1,18). Kemik sintigrafisinde, asemptomatik hastalarda, normal kemik yenilenmesi (turnover) ve protez çevresindeki artmış aktivite tutulumu; çimentolu protezlerde 6 ayda normale gelirken çimentosuz protezde 2 yıla kadar uzayabilmektedir (1). Aseptik gevşemede, protez çevresinde, BT görüntüsünde >2 mm olacak şekilde parlaklığı artmış alanlarda kemik SPECT görüntülerinde artmış aktivite tutulumları izlenir. Takipli SPECT görüntülerinde artmış aktivite tutulumu görülmesi gevşemeyi destekleyen bulgudur (5,18). Bununla birlikte; protez ve kemik yüzeyi arasında SPECT/BT’de bu bulgu <2 mm olacak şekilde ise, stabil fibröz reaksiyon formasyonu olarak normal kabul edilir. Femur boynu fraktürü sonrası yerleştirilen internal fiksasyon protez materyaline sekonder femur başında gelişen avasküler nekrozun dışlanması kemik SPECT/BT’nin negatif öngörü değeri (NÖD) çok iyidir. Protez sonrası gelişebilecek asetabular kartilajın progresif dejenerasyonu ile aseptik protez gevşemesiyle karışabileceği de unutulmamalıdır (1,19).

Bao ve ark. (20) aseptik gevşeme tanısında Tc-99m sülfür kolloid SPECT/BT artrografinin tanısal doğruluğunu yüksek (%97) bulmuşlar. Artrografide yapıldığı gibi Tc-99m sülfür kolloid enjeksiyonunu takiben küçük bir miktar suda çözünür kontrast ajan eklem boşluğuna enjekte edilip alınan SPECT/BT görüntüsünde kemik protez yüzeyinin herhangi bir komponentinde aktivite veya kontrast tutulumu varsa gevşemeyi destekleyen

mükemmel tanısal bulgu olarak bildirilmiştir (1,21).

Protez Enfeksiyonu

Protez komplikasyonlarını ayırt etmede kullanılan en eski yöntem kemik sintigrafisi olup bu çalışmalar Tc-99m difosfonatlar ve genellikle de metilen difosfonat ile yapılmaktadır. Protez enfeksiyonunda, enfeksiyon odağında, üç fazlı kemik sintigrafisinin tüm fazlarında artmış aktivite tutulumu izlenir. Ancak düşük dereceli enfeksiyonlarda kan havuzu fazında aktivite tutulumunda artış olmayabileceği de unutulmamalıdır (1). Kemik sintigrafisinin proteze ait patolojinin saptanmasında duyarlılığı yüksek olsa da (%90-100), özgüllüğü düşüktür (%18-35) ve protez yetersizliğinin nedenini ayırt edemez. Doğruluğu ise %50-70 arasında bulunmuştur. Kalça protezlerinde; protez materyalinin etrafında diffüz artmış tutulum enfeksiyon lehine düşünülmekte olup protez ucunda, minör ve majör trokanterde fokal tutulum olması aseptik gevşemeyi gösterir. Ayrıca asetabulum çevresinde diffüz artmış aktivite tutulumu olması literatürde gevşeme ile uyumlu bulunmuştur. Ameliyat sonrası ilk yılda yeniden osseöz yapılanma nedeni ile kemik sintigrafisi pozitif seyreder (22,23). Kemik sintigrafisinin normal olması hasta semptomlarının protezle ilişkisi olmadığını göstermesi açısından faydalıdır (5).

Kemik SPECT/BT, nükleer tıp uygulama kılavuzları esas alınarak, planar üç fazlı kemik sintigrafisi geç statik görüntülemenin ardından uygulanır (24). Metal artefakt azaltan tekniklerin kullanılması, yoksa da artefaktları azaltmaya yönelik çekim protokolü uygulanması tanıda fayda sağlar (24,25). Ağrılı protez hastalarında SPECT yerine SPECT/BT uygulanmasının tanı ve tedavide %60-70 değişiklik yaptığı bildirilmiştir (26).

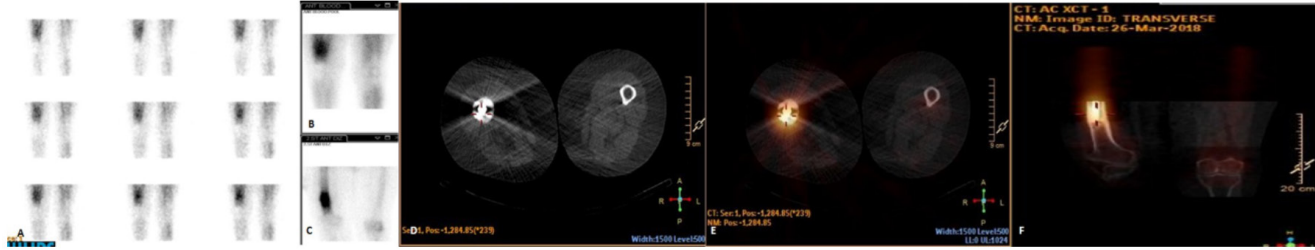
Proteze ait komplikasyonları ve özellikle aseptik gevşemeyi enfeksiyondan ayırt etmede kısıtlılıkları nedeni ile uzun yıllar kemik sintigrafisine avantaj sağlayacak teknikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bakteri tarafından direkt tutulan ve enfeksiyon, enflamasyon alanlarındaki artmış kan akımı sayesinde enfeksiyon alanında artmış tutulum gösteren Ga-67 sitrat sintigrafisi en eski tekniktir. Ancak birçok çalışmada, Ga-67 sintigrafisinin periprotetik enfeksiyon tanısında duyarlılık ve doğruluğu yeterli bulunmamış, kemik sintigrafisine göre ayırıcı tanıda bir gelişme sunmamıştır (5,14,22). Radyoaktif madde ile işaretlenmiş hücrelerin enfeksiyon alanına direk göç etmesine dayanan işaretli lökosit sintigrafisi ile protez enfeksiyonu tanısında önemli gelişme sağlanmıştır. İşaretlenen lökositler

içinde en çok nötrofiller olduğu için bu yöntem ile bakteriyel enfeksiyonlar gösterilmektedir. Opportunistik enfeksiyonlar ve spinal osteomyelitler gibi bazı hastalıkların gösterilmesinde faydalı değildir. Lökositler, enfeksiyon eşlik etmedikçe artmış kemik sirkülasyonu alanlarında tutulmayacağı için işaretli lökosit sintigrafisi teorik olarak çok iyi bir yöntem olmakla birlikte bazı çalışmalarda enfeksiyon tanısında özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük veya tersi şekilde bulunmuştur. Bunların nedeni olarak da görüntüleme yapılarına kadar geçen zamanda enfeksiyonun gerilemiş olma olasılığı veya enfeksiyon değil de yoğun enflamasyon olması gösterilmiştir (27,28). Lökosit sintigrafisini yorumlarken ilgi alanındaki aktivite tutulumu normal varsayılan alana göre daha fazla ise enfeksiyon açısından pozitif kabul edilir. Kendi kliniğimizde Şengöz ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada Tc-99m heksametil propilenamin oksim işaretli lökosit sintigrafisi planar görüntülemeye ilave olarak SPECT/BT eklenmesinin protez enfeksiyonlarının tanısına klinik katkısı değerlendirilmiş olup planar sintigrafide duyarlılık, özgüllük, NÖD ve pozitif öngörü değeri (PÖD) sırası ile; %100, %59, %99 ve %62,5 bulunmuş olup SPECT/BT çalışmasında sırası ile; %100, %90,1, %100 ve %88,2 olarak bulunmuştur (29). Sonuç olarak, SPECT/BT hibrit görüntüleme protez enfeksiyonlarında anatomik ve metabolik bilgi, yüksek özgüllük ve yüksek PÖD ile tanıya önemli katkı sağlamaktadır (Şekil 1, 2). İşaretli lökositlerin normal ve enfekte alanlarda tutulumları değişkenlikler gösterebilmektedir (30). İşaretli lökositler kemik iliğindeki retikuloendotelial hücrelerce fagositoz edilerek kemik iliğinde, genelde hematopoezin olduğu yerlere paralel olarak toplanırlar. Kemik iliği sintigrafisi enfeksiyon ve normal kemik iliği bölgesini ayırt etmede yardımcı olur. Bu nedenle, lökosit sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu görülüp kemik iliği sintigrafisinde artmış tutulumun olmadığı lokalizasyon enfeksiyon açısından pozitifdir (11,22,30). Eğer, lökosit/kemik iliği sintigrafilerinde aktivite dağılımı bunun tam tersi şekilde ise, enfeksiyon negatiftir (Şekil 3). Love ve ark. (31) protez komplikasyonlarını inceledikleri araştırmalarında, lökosit-kemik iliği sintigrafisi için duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %96, %87 ve %91 saptamış olup bu testin doğruluğu, kemik sintigrafisinden (%50), kemik/Ga-67 sintigrafisinden (%66) ve lökosit/kemik sintigrafisinden (%70) daha yüksek bulunmuştur (31).

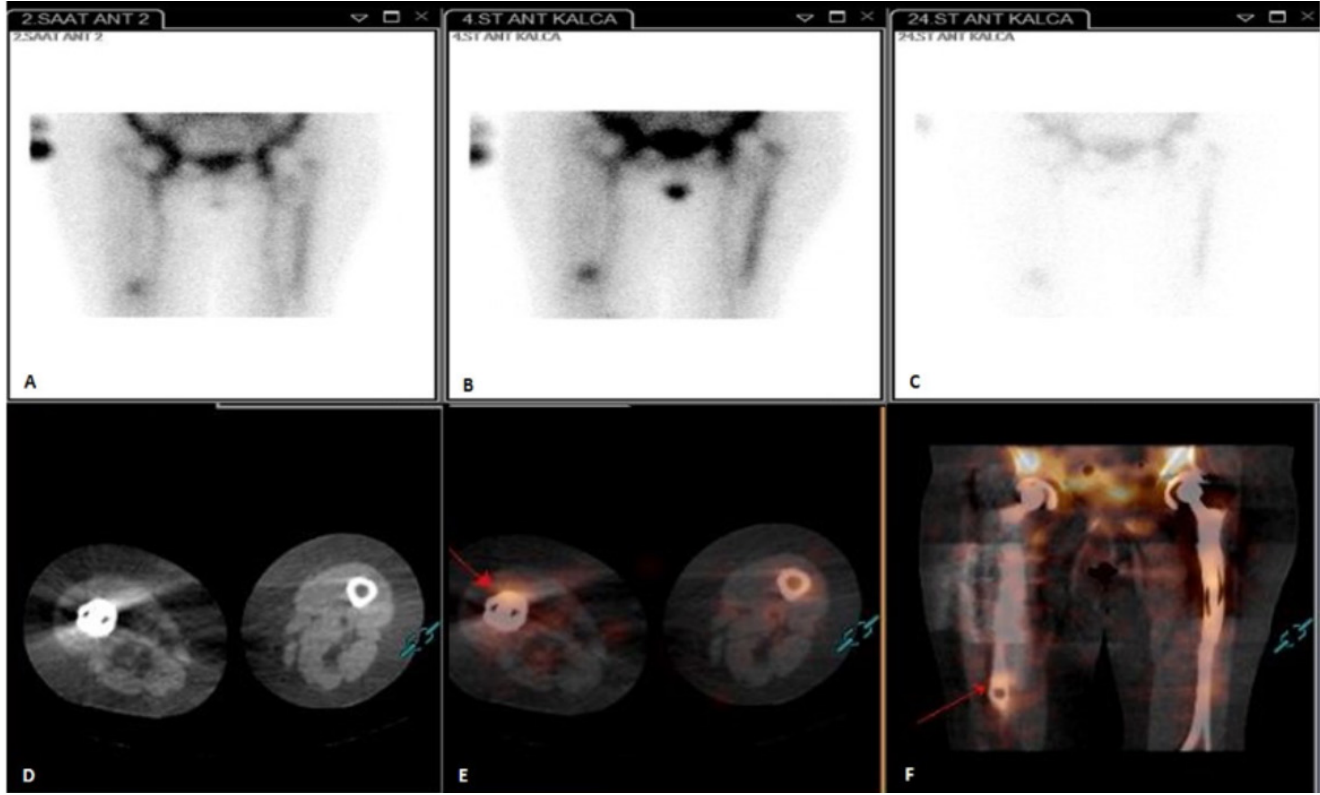
Birlikte indiyum-111 (In-111) oksin işaretli lökosit/ Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi kullanımı protez enfeksiyonunu aseptik gevşemeden ayırt etmede altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır (22,30). Protez enfeksiyonlarının doğru tanısında lökosit/

kemik iliği sintigrafisi diğer nükleer tıp yöntemlerinden daha üstündür. Ancak, zaman gerektirmesi ve hassas laboratuvar süreci gibi kısıtlılıkları vardır. Yakın zamanda, kronik protez enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada çift zamanlı lökosit sintigrafisi (2. ve 24. saat) ile çift ajan lökosit/kemik iliği (Tc-99m nanokolloid) sintigrafisi karşılaştırılmış olup planar veya SPECT/BT olsun farketmeksizin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından anlamlı üstünlükleri gösterilmemiştir (32).

Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) ve F-18 sodyum florid (F-18 NaF) ile PET/BT, ağırlı kemik protezlerinin araştırılmasında umut verici olup kısıtlılıkları da vardır (33). Enfeksiyon sırasında enflamatuvar hücrelerin görüntülenmesine olanak sağlaması nedeni F-18 FDG PET ile görüntülemenin protez enfeksiyon değerlendirmesindeki rolü benzersiz görünmekte; enfeksiyon tanısında duyarlılığı yüksek ve protez enfeksiyonu/aseptik protez gevşemesi ayırıcı tanısında lökosit/kemik iliği sintigrafisine iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konu ile ilgili çelişkili sonuçları olması ve daha fazla inceleme ve veri gerekmesi nedeni ile lökosit/kemik iliği sintigrafisi halen daha yaygın kullanılmaktadır (34). Bir meta-analizde alt ekstremitte protezinde duyarlılık %82,1 ve özgüllük %86,6 saptanmıştır (35). Basu ve ark.'nın (36) 88 ağırlı eklem protezi ile yaptığı çalışmada, FDG PET ile lökosit ve kemik iliği sintigrafileri birlikte değerlendirilerek enfeksiyon tanısında FDG PET'in duyarlılığı %81,8, özgüllüğü %93,1 olup lökosit/kemik iliği sintigrafisi için duyarlılık %38,5, özgüllük %95,7 olarak hesaplanmıştır (36). Protez enfeksiyonu tanısında, In-111 oksin işaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi ile birlikte kullanıldığında doğruluğu %90'ları geçmektedir (37). Protez enfeksiyonu ve aseptik protez gevşemesi birlikte olduğunda, kalça protezi için sadece femur boynu çevresinde periprotetik FDG tutulumu olması, protez çevresi yumuşak dokuda FDG tutulumu olmaması aseptik protez gevşemesi veya sinovit lehine, tüm protez çevresinde diffüz artmış FDG tutulumu ise enfeksiyon lehine bulgudur (38,39,40). Kalça protez enfeksiyonlarında, diz protez enfeksiyonlarına göre daha başarılı olmakla birlikte, protez enfeksiyonunu değerlendirmede çok önemli rolü yoktur (22,23). Gelderman ve ark.'nın (41) yabancı cisme ait reaktif enflamatuvar yanıt ile protez enfeksiyonu ayırıcı tanısına ışık tutmak üzere yaptığı bir çalışmada, enfeksiyon olmayan total kalça protezinde, en fazla protezin boyun bölgesinde olmak üzere, fizyolojik diffüz F-18 FDG tutulumu olacağı, protezi çevreleyen



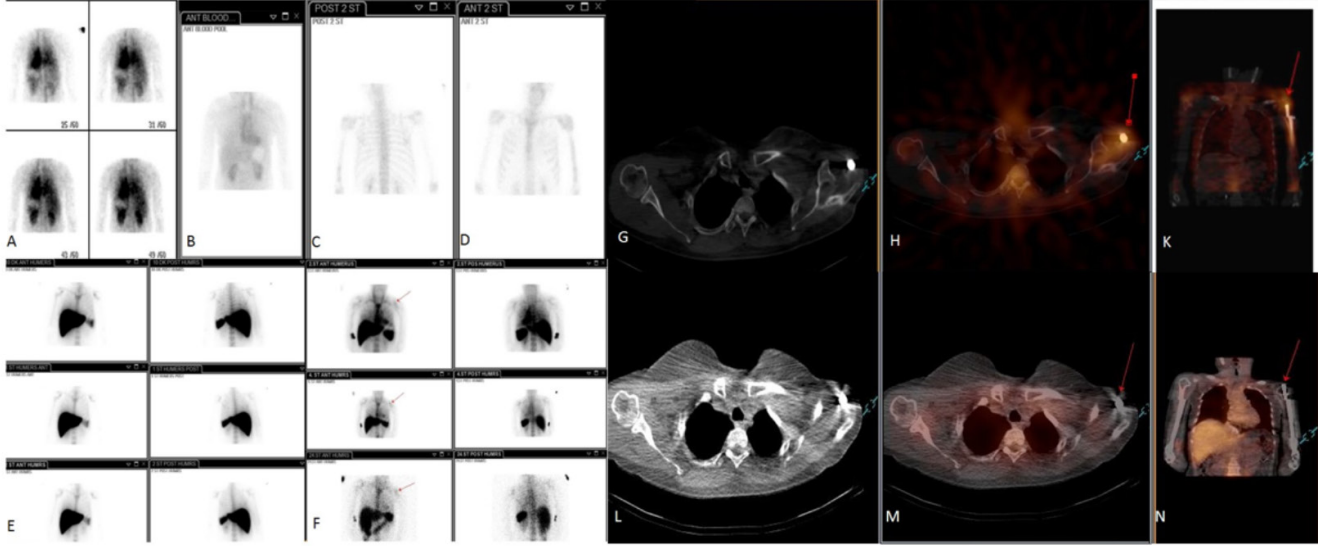
Şekil 1. Kadın hasta, 70 yaşında, 2 yıl önce sağ kalça protezi ameliyatı olan hastanın sağ kalçada belirgin olmak üzere sağ dize yayılan ağrısı ve yürüme kısıtlılığı mevcut. Kliniğimizde Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde kan akımı (A) ve kan havuzu (B) fazında sağ femur distalinde belirgin artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup geç statik fazda (C, D) sağ femur distalinde simetriğine göre yoğun artmış aktivite tutulumu izlendi. Ek olarak alınan Kemik SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (D), aksiyel füzyon (E) ve koronal füzyon (F) görüntülerinde sağ femur distal lokalizasyonunda protez materyali distal komşuluğunda fokal artmış aktivite tutulumu izlendi
MDP: Metilen difosfonat, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 2. Aynı hastanın Tc-99m HMPAO lökosit sintigrafisinde; 2. saat (A), 4. saat (B) ve 24. saat (C) statik görüntülerinde sağ femur distalinde simetriğine göre yoğun artmış aktivite tutulumu izlendi. Ek olarak alınan işaretli lökosit SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (D), aksiyel füzyon (E) ve koronal füzyon (F) görüntülerinde sağ femur distal lokalizasyonunda protez materyali distal komşuluğunda kemik sintigrafisi ile aynı lokalizasyonda daha fokal artmış aktivite tutulumu izlendi. **Şekil 1**'deki kemik sintigrafisi ile korele edildiğinde protez enfeksiyonu lehine yorumlandı. Yapılan revizyon ameliyatı sonrasında da kültür sonuçları enfeksiyon ile uyumlu olarak saptanmıştır
HMPAO: Heksametil propilenamin oksim, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

yumuşak dokuda aktivite tutulumu olmayacağı; ayrıca enfeksiyon olmasa da yaşa ve protez tipine göre bu tutulumun derecesinin değişebileceği bildirilmiştir. Kemik iliğinde fizyolojik F-18 FDG akümüasyonu

olduğu bilinmekte olup enfekte olmayan protezlerde kemik iliği dağılımının değişmesine bağlı periprotetik FDG tutulumu izlenebilmesi nedeni ile FDG PET'in kemik iliği sintigrafisi ile birlikte yorumlanmasının



Şekil 3. Kadın hasta, 40 yaşında, 16 ay önce travma sonrası, sol humerusta çok parçalı kırık nedeni ile opere olan ve implant materyali takılan hastanın sol omzunda belirgin olmak üzere sol kol ağrısı mevcut. Kliniğimizde Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde kan akımı (A) ve kan havuzu (B) fazında aktivite tutulumu normal sınırlarda olup geç statik fazda (C, D) sol humerus proksimalinde daha belirgin olmak üzere, sol humerusta simetriğine göre artmış aktivite tutulumu izlendi. Ardından yapılan Tc-99m nanokolloid kemik iliği sintigrafisi (E) ve Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde (F) sol humerus proksimalinde artmış aktivite tutulumu kemik iliği görüntüsünde biraz daha yoğun olmak üzere dikkat çekmektedir. Ek olarak alınan Kemik SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (G), aksiyel füzyon (H) ve koronal füzyon (K) görüntülerinde sol humerus başı lokalizasyonunda implant materyali proksimal komşuluğunda fokal artmış aktivite tutulumu izlendi. Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi aksiyel BT (L), aksiyel füzyon (M) ve koronal füzyon (N) görüntülerinde sol humerus proksimali implant materyali komşuluğunda artmış aktivite tutulumu izlenmedi. Tanımlanan bulgu enfeksiyon lehine yorumlanmadı. Yapılan revizyon operasyonu sonrası kültürlerde de enfeksiyon olmadığı bildirildi

MDP: Metilen difosfonat, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, HMPAO: Heksametil propilenamin oksim

tanıda özgülüğü artırabileceği belirtilmiştir (38).

Protez enfeksiyon tanısında lökosit/kemik iliği sintigrafinin birlikte kullanılmasının FDG PET'e göre duyarlılık ve özgülük açısından daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar olsa da tanıda bu sintigrafiler yerine FDG PET kullanılmasının pratik avantajları vardır. Bunlar: Radyofarmasötik rutininde kolay bulunabilir olması, tek bir radyofarmasötik gerektirmesi, çok kısa zamanda testin tamamlanması, güvenilir olması, radyasyon maruziyetinin önemli ölçüde düşük olması, belirgin üstün uzaysal rezolüsyonu olması ve yüksek kantitatif veya kantitatif görüntüleme sağlamasıdır (37).

Flor-18 florid PET kemik görüntülemenin protez enfeksiyonu ve aseptik gevşeme ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (5,14,42). Ullmark ve ark.'nın (34) F-18 florid PET çalışmasında çimentosuz total kalça protezi femoral komponenti çevresindeki kemik mineralizasyonunun analizinde faydalı bulunmuş. Bazı araştırmacılar bu konu ile ilgili, F-18 florid PET duyarlılık ve özgülüğünü protez

enfeksiyonu ve aseptik gevşeme için sırasıyla; %81, %80 ve %95, %82 olarak belirtmişlerdir (43,44). Aynı bir çalışmada, F-18 florid PET görüntüleme, hızlanmış kemik sirkülasyonu nedeni ile oluşan ağrılı kemik protezi ayırıcı tanısında faydalı bulunmuştur (45).

Protez enfeksiyonlarını değerlendirirken atenüasyon düzeltilmiş görüntüler yerine düzeltilmemiş PET görüntülerinin incelenmesi daha akıllıca olur. Çünkü, aşırı düzeltmelerde metalik materyal yoğun artefaktlara neden olur (22,23). Yakın zamanda, metal artefakt redüksiyonu yönteminin kullanıldığı, ilk ve yeni bir klinik çalışmada, metal protezlerde PET/BT'nin kantitatif doğruluğunun pozitif etkisini ve görüntü yorumlamada güvenilirliği artırdığı gösterilmiştir (46).

Protez Enfeksiyonlarında Yeni Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde enfeksiyon değerlendirilmesinde kullanılan, nükleer tıp görüntüleme ajanları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Radyoaktif işaretli

antigranülosit antikörler, lökosit antijenleri veya reseptörleri hedef olarak enfeksiyon ve enflamasyon alanını gösterir. Nötrofillerdeki çapraz-reaktif antijenlere bağlanan mürin monoklonal immünoglobulin G (Granulosint) ve lökositlerde çapraz-reaktif antijenlere bağlanan monoklonal immünoglobulin G1 ajanı Fab' fragmanı (leukoScan) geliştirilen ve çalışmaların devam ettiği ajanlardır. Antikörün tamamına göre sadece Fab' fragmanı daha az immün reaksiyon gösterir, daha yüksek hedef/zemin aktivite oranı ve hızlı renal klirensi ile görüntü kalitesi de daha iyidir. Radyoaktif işaretli immünoglobulin G, protez enfeksiyonu ve enflamasyon görüntülemesinde faydalı olup bu alanda akümüasyonu, kapiller permeabilite, artmış ekstrasellüler aralık ve enfeksiyon alanındaki makromoleküler tutulum ile ilişkilidir. Ancak, birbiri ile tutarsız sonuçları olması nedeni ile pratik kullanımda çok ilgi bulamamıştır (22,47).

Çok duyarlı kemik iliği görüntüleme ajanı olan Tc-99m nanokolloid, kemik ve protez enfeksiyonlarında, kapiller bazal membrandan ekstrasvasyonu takiben partiküllerin granülosit ve makrofajlarca fagositoz veya adsorbsiyonu ile tutulur. Bu ajan hem steril hem de enfekte enflamatuvar alanda tutulabilir. Tek başına kullanım açısından fazla ilgi bulamamıştır (22,48).

Tc-99m Siprofloksazin (Infecton) gibi radyoaktif işaretli antibiyotiklerin enfeksiyon görüntülemesinde ılımlı duyarlılık (%70-85) ve yüksek özgüllük (%91-96) gösterdiği bulunmuş olup değişken sonuçlar vermesi nedeni ile az ilgi duyulmuştur. *In vitro* ve hayvan çalışmalarında lokalize apselerde Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında tutulum olduğu gösterilmiştir (22,49).

Tc-99m işaretli antimikrobiyal peptitlerin enfeksiyonu göstermede klasik ajanlara göre daha yüksek özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Mürin makrofajlardaki Ubiquicidin'in radyoaktif sentetik fragmanı yapılan çalışmalarda, kas-iskelet sistemi enfeksiyonları için duyarlı ve özgül bulunmuş ve enfeksiyon sintigrafisi için ticari ilgi de görmüştür (22,50).

Radyoaktif işaretli reseptör özgül proteinler içinde enfeksiyon görüntülemesinde, büyük ve daha non-spesifik (antigranülosit antikörler gibi) olanlardan, küçük ve reseptör özgül proteinler ve peptitlere (sitokinler, kemotaktik peptitler ve kemokinler gibi) geçiş oldu. Henüz bunlarla ilgili yeterli veri elde edilememiştir (22,48,50).

Yeni SPECT/BT ve PET/BT izotopları olan, aktive makrofajları hedef alan Tc-99m Tilmanocept

(Lymphoseek®) ve Galyum-68 (Ga-68) işaretli Tilmanoceptin ağırlı protez değerlendirilmesinde hızlı ve doğru tanı koymada faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu yeni ajan, floresan benzeri kıvılcık ötesi boya ile kombine edilip SPECT, PET ve optik görüntüleme yapılabilir. *In vivo* Tilmanocept'in, bakteri, mantar, virüs, parazitler ve yabancı materyallerdeki intrasellüler patojenik organizmalara bağlanan CD206'nın gösterilmesinde önemli rolü vardır. Protezin histolojik incelenmesi için gereken uzun zaman nedeni ile tanıda lymphoseek kullanılabileceği belirtilmiştir (33).

Enflamasyon ve enfeksiyon alanlarında akümüle olan aktive makrofajlar üzerinde artmış beta folat reseptörler bulunur. Folat reseptör afinitesi olan izotoplar enflamasyonu gösteren belirteç olarak rol oynayabilir. F-18 FDG folat ve Tc-99m EC20 radyoizotoplar ile PET ve SPECT folat görüntüleme yapılabileceği bildirilmiştir (51).

Enfeksiyon görüntülemesinde en büyük ilgi deneysel çalışılan yeni PET ajanlarına olmuştur. Ga-68 sitrat PET/BT şüpheli kemik enfeksiyonlarında kullanılabilecek olası ajan olarak bildirilmiş olup Ga-67 ile karşılaştırıldığında görüntü kalitesi belirgin üstün, aynı günde sonuç elde edilmekte ve kullanımı pratiktir. Maltoz derivativesi olan ve F-18 ile işaretlenen 6''[18 F]- fluoromaltotriose da Gram-pozitif ve negatif bakteri enfeksiyonlarında umut vaat eden ajan olarak tanımlanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonu aseptik enflamasyondan ayırmak üzere çalışılan diğer bir ajan da F-18 F-PABA, F-18 FDG'den farklı olarak, sadece bakteriyel hücrelerce tutulan oldukça özgül bir görüntüleme ajanı olarak bildirilmiştir (22,52). Stafilokokkus epidermidisi de içeren koagülaz negatif stafilokokklar, protez enfeksiyonlarını da kapsayan implant, intravasküler kateter enfeksiyonlarında en sık etken olan patojendir. Ahtinen ve ark.'nın (53) yaptığı bir deneysel hayvan çalışmasında implant materyali ile ilişkili staphilococcus epidermidis enfeksiyonunun yarattığı enflamatuvar doku yanıtının PET ile görüntülenmesinde, VAP-11 lökosit ligandı olan sialik asit bağlayıcı immünoglobulin benzeri lektin 9 (Siglec-9) ve Ga-68 işaretli 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasteik asit (DOTA) konjuge peptid (Ga-68 DOTA Siglec 9) geliştirilmiştir. Enfeksiyon odağında, Ga-68 DOTA Siglec 9 PET ile görüntülemesinde, enfeksiyon negatif alana göre anlamlı yükseklikte aktivite tutulumu izlenmiş olup protez enfeksiyonu tanısı için faydalı olabileceği ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Tüm anlatılan yöntemlerin kullanılabilirliğine ait pozitif sonuçları gösteren az sayıda çalışma olması nedeni ile günümüzde halen lökosit/kemik iliği sintigrafisi protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek en doğru nükleer tıp görüntüleme seçeneği olarak yerini korumaktadır.

Diğer Protez Komplikasyonları

Heterotopik Ossifikasyon

Heterotopik ossifikasyon şüphesi olan olgularda protez operasyonu sonrası erken dönemde dahi kemik sintigrafisi, protez komşuluğunda etkilenen yumuşak dokudaki patolojiyi saptamada faydalıdır. Kemik sintigrafisine ek olarak alınan SPECT/BT ise heterotopik ossifikasyon ile komşuluğundaki kemik dokuda psödoartrozisi saptar. Aktivite tutulumu ne kadar fazla olursa metabolik hastalık derecesini, gerekli ise cerrahi girişimin zamanlaması ve planlamasını belirler (1,54). Cerrahi sonrası heterotopik ossifikasyon oluşumunda kemik SPECT görüntüsünde birinci aya kadar giderek artan patolojik artmış aktivite tutulumu, 6-12. aya kadar normale dönerken bu lokalizasyonda BT görüntülerinde kasta şişlik ve amorföz, immatür (trabeküler yapının zayıf olduğu) veya matür kalsifikasyon izlenir (54,55).

Periprostetik Fraktür

Özellikle kalça protezlerinde femoral protez ucunda veya majör trokanterde ciddi periprostetik fraktürler izlenebilir ve radyografi ile tanısı konur yalnızca bazı gizli (occult) fraktürlerin tanısı için ileri görüntülemeler gerekir. Ağrı, fonksiyonel kısıtlılık izlenir ve özellikle trokantör için yeniden yerleştirme cerrahisi gerekir. Kemik sintigrafisinde, kan havuzu ve geç görüntüde, BT'de fraktür hattına uyan alanda, lineer veya fokal yuvarlak artmış aktivite tutulumu şeklinde izlenir. Kemik sintigrafisinde fraktürü daha net göstermek için tüm vücut görüntüsünde alt ekstremitayı kısaltarak eksternal rotasyon yaptırılabilir (56).

Tendinopati

Protez sonrası gelişen tendinopati durumunda, lokalize ağrı, hassasiyet, üzerine ağırlık verememe veya yatamama şeklinde şikayetler izlenir. Bu ağrı, özellikle, kalça protezi sonrasında klasik enflamasyon bulgusunun eşlik etmediği trokanterik bursit olarak belirtilir (56). Tanıda kullanılan ultrasonografide (USG) ödeme bağlı ekojenite kaybı, heterojen ekojenite ve sıklıkla fokal veya diffüz tendon kalınlaşması şeklinde izlenir iken MR görüntülerinde parsiyal veya tam yırtık, bursal sıvı, yağlı doku atrofisi, komşu kemikte değişiklikler izlenebilir.

Kemik SPECT/BT'de kan akımı ve kan havuzu fazında aktivite tutulumu sıklıkla normal olup geç görüntüde trokanterde majör superior ve lateralinde lineer bant şeklinde artmış tutulum izlenir. Bu görüntüleme BT kısmı lokalizasyonu saptamak veya periprostetik fraktür ya da heterotopik ossifikasyonu dışlamak dışında çok katkı sağlamaz (1,57,58).

İstenmeyen Lokal Doku Reaksiyonu

Protez yüzeyinde zamanla partiküllerin dökülmesi; histiyositik reaksiyon, nötrofilik infiltrasyon, sinovya benzeri metaplazi, psödötümör, nekrozis, fibrin depozisyonu, psödo romatoid reaksiyon, aseptik lenfositik vaskülit gibi çeşitli immünolojik yanıtlara yol açar. Kanda metal iyon düzeylerini ölçmek, düz radyografi, USG, BT ve MR görüntüleme yöntemleri tanıda kullanılır. Sıvı içeren kistik lezyon ve solid kitle veya psödötümör bulguları için MR veya kasta bölgesel tendinozis, ödem, atrofiyi görmek için USG ya da osteolizis bulgusunu saptamak üzere BT tercih edilebilir. Tanıda SPECT/BT pek önerilmese de, BT'de protez çevresinde radyolüsent görünüm ile kortikal destrüksiyonun eşlik ettiği periprostetik granülom oluşumunda geç SPECT'de litik lezyon çevresinde fokal artmış tutulum izlenmesi gibi bazı bildirilen olgular vardır. Yumuşak doku lezyonlarının aksine pseudotümör veya aseptik lenfositik vaskülit ilişkili lezyonlarda üç fazlı kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu izlenmez, tanı BT bulguları ile konur (1,59).

Sonuç

Sonuç olarak, bu derlemede, özellikle klinisyenleri ayırıcı tanıda ve tedavi kararında en çok zorlayan aseptik gevşeme ve protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı olmak üzere protez komplikasyonları tanısında en sık kullanılan, güncel ve diğer yeni nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ile ilgili bilgi verilmesi amaçlandı. Kemik sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafisi ve kemik iliği sintigrafisi ile SPECT/BT görüntülemenin birlikte değerlendirilmesi halen tanılal değerini korumakta olup F-18 FDG, F-18 NaF ile PET/BT görüntülemenin de iyi bir alternatif olduğu görülmektedir. Şüpheli protez enfeksiyonlarında üç fazlı kemik sintigrafisi ve SPECT/BT ile başlayıp ardından işaretli lökosit sintigrafisini değerlendirmek tanıda faydalı olup, buna işaretli lökosit SPECT/BT çalışmanın ilave edilmesi doğru tanıda çok önemli katkı sağlayacaktır. Yukarıda bahsi geçen tüm radyofarmasötiklerin her nükleer tıp kliniğinde bulunma şansı olmadığı göz önüne alındığında, her klinik kendisinde mevcut olan en uygun

radyofarmasötikler ile standardize edilmiş işaretleme yöntemleri, görüntüleme protokolleri ve yorumlama kriterlerini esas alarak, protez komplikasyonlarının doğru tanısında maksimum fayda sağlayacağı unutulmamalıdır. Bu alanda devam eden ve yapılacak yeni çalışmalardan elde edilen sonuçların ışığında gelecekte mevcut yöntemlerin yerine daha üstün alternatif yöntemlerin geliştirileceği umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Van den Wyngaert T, Paycha F, Strobel K, et al. SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty. *Semin Nucl Med* 2018;48:425-438.
2. Kremers MH, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Jt Surg Am* 2015;97:1386-1397.
3. Lam V, Teutsch S, Fielding J. Hip and knee replacements: a neglected potential savings opportunity. *JAMA* 2018;319:977-978.
4. Labek G, Thaler M, Janda W, Agreiter M, Stöckl B. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:293-297.
5. Mushtaq N, To K, Gooding C, Khan W. Radiological Imaging Evaluation of the Failing Total Hip Replacement. *Front Surg* 2019;6:35.
6. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: a report from a middle-income country. *J Infect Public Health* 2016;9:494-498.
7. Kwee RM, Kwee TC. ¹⁸F-FDG PET for Diagnosing Infections in Prosthetic Joints. *PET Clin* 2020;15:197-205.
8. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302-345.
9. Gbejaude HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilm in prosthetic joint infections. *Acta Orthop* 2015;86:147-158.
10. Charette RS, Melnic CM. Two-stage revision arthroplasty for the treatment of prosthetic joint infection. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:332-340.
11. Gludemans AWJM, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacterial imaging in prosthetic bone infection. *Eur Cells Imaging* 2013;25:61-77.
12. Verberne SJ, Sonnega SJA, Temmerman OPP, Rainmakers PG. What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:1395-1410.
13. Wouter van der Bruggen, Chantal P Bleeker-Rovers, Otto C Boerman, Martin Gotthardt, Wim J G Oyen. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med* 2010;40:3-15.
14. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: past, present, and future. *World J Radiol* 2014;6:446-458.
15. Boerman OC, Rennen H, Oyen WJ, Corstens FH. Radiopharmaceuticals to image infection and inflammations. *Semin Nucl Med* 2001;31:286-295.
16. Dattani R. Femoral osteolysis following total hip replacement. *Poster Med J* 2007;83:312-316.
17. Mulcahy H, Chew FS. Current concepts of hip arthroplasty for radiologists: part 2, revisions and complications. *Am J Roentgenol* 2012;199:570-580.
18. Tam HH, Bhaludin B, Rahman D, Weller A, Ejindu V, Parthipun A. SPECT-CT in total hip arthroplasty. *Clin Radiol* 2014;61:81-95.
19. Arican P, Okudan Tekin B, Sefizade R, Naldöken S, Bastug A, Özkurt B. The role of bone SPECT/CT in the evaluation of painful joint prostheses. *Nucl Med Commun* 2015;36:931-940.
20. Bao B, Liu CS, Masson ECO, Abele JT. Diagnostic accuracy of SPECT/CT arthrography in patients with suspected aseptic joint prostheses loosening. *Eur J Hybrid Imaging* 2021;5:4.
21. Roth TD, Maertz NA, Parr JA, Buckwalter KA, Choplin RH. CT of the hip prosthesis: Appearance of components, fixation, and complications. *Radiographics* 2012;32:1089-1107.
22. Seltzer A, Xiao R, Fernandez M, Hasija R. Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2019;721-732.
23. Cyteval C, Bourdon A. Imaging orthopedic implant infections. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:547-557.
24. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723-1738.
25. Blum A, Meyer JB, Raymond A, et al. CT of hip prosthesis: New techniques and new paradigms. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:725-733.
26. Schweizer T, Schiapparelli FF, Rotigliano N, Rasch H, Amsler F, Hirschmann MT. Patterns of bone tracer uptake on SPECT-CT in symptomatic and asymptomatic patients with primary total hip arthroplasty. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:283-291.
27. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nuclear Med Technol* 2004;32:47-57.
28. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. *Q J Nuclear Med Mol Imaging* 2009;53:105-123.
29. Şengöz T, Yaylılı O, Yuksel D, Demirkan F, Uluyol O. The clinical contribution of SPECT/CT with ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy in hip and knee prosthetic infections. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019;38:212-217.
30. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium ^{99m}sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics* 2006;26:859-870.

31. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med* 2009;39:66-78.
32. Teller J, Akerlund B, Brismar H, et al. Dual-tracer approach vs. dual time-point approach in leukocyte scintigraphy in treatment evaluation of persistent chronic prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun* 2021;42:719-724.
33. Adesanya OO, Hutchinson CE. Designing a New Molecular Probe: The Potential Role for Tilmanocept (Lymphoseek®) in the Assessment of Patients with Painful Hip and Knee Joint Prostheses. *Open Orthop J* 2017;11:212-224.
34. Ullmark G, Nilsson O, Markup E, Sörensen J. Analysis of bone mineralization on uncemented femoral stems by [18F]-fluoride-PET: a randomized clinical study of 16 hips in 8 patients. *Act Orthopaed* 2013;84:138-144.
35. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2122-2132.
36. Basu S, Kwee TC, Saboury B, et al. FDG PET for diagnosing infection in hip and knee prostheses: Prospective study in 221 prostheses and sub-group comparison with combine (111) Ni-Labeled leukocyte/ (99m)Tc- sülfür colloid bone marrow imaging in 88 prostheses. *Clin Nucl Med* 2014;39:609-615.
37. Al-Zaghal A, Raynor W, Khosravi M, Guermazi A, Werner TJ, Alavi A. Applications of PET Imaging in the Evaluation of Musculoskeletal Diseases Among the Geriatric Populations. *Semin Nucl Med* 2018;48:525-534.
38. Love C, Marwin SE, TomasMB, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: Acomparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/ 99mTc-sulfurcolloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1864-1871.
39. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M, et al. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: Comparison with conventional radiography and three- phase bone scintigraphy. *Radiology* 2004;23:333-341.
40. Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun* 2002;23:851-855.
41. Gelderman SJ, Jutte PC, Boelleard R, et al. 18F-FDG-PET uptake in non-infected total hip prosthesis. *Acta Orthop* 2018;89:634-639.
42. Lee JW, Yu SN, Yoo IK, et al. Clinical application of dual-phase F-18 sodium-fluoride bone PET/CT for diagnosing surgical site infection following orthopedic surgery. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14770.
43. Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, et al. Use of F-18 fluoride PET to differentiate septic from aseptic loosening in total hip arthroplasty patients. *Clin Nucl Med* 2011;36:156-161.
44. Adesanya O, Sprowson A, Masters J, Hutchinson C. Review of the role of dynamic 18F-NaF PET in diagnosing and distinguishing between septic and aseptic loosening in hip prosthesis. *Orthopedic Surg Res* 2015;10:5.
45. Kobayashi N, Inaba T, Tezuka T, et al. Evaluation of local bone turnover in painful hip by 18F-fluoride positron emission topography. *Nuclear Med Commun* 2016;37:399-405.
46. Van der Vos CS, Arens AIJ, Hamill JJ, et al. Metal artifact reduction of CT scans to improve PET/CT. *J Nuclear Med* 2017;58:1867-1872.
47. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nuc Med* 2009;39:52-65.
48. El-Maghraby TA, Mustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:167-192.
49. Amaral H, Morales B, Pruzzo R, Britton KE. Cold-hot mismatch between Tc-99m HMPAO-labeled leukocytes and Tc-99m ciprofloxacin in axial skeleton infections: a report of three cases. *Clin Nucl Med* 1999;24:855-858.
50. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nuc Med* 2016;57:1406-1412.
51. Fischer CR, Müller C, Reber J, et al. [18F] fluoro-deoxyglucose folate: a novel PET radiotracer with improved In vivo properties for folate receptor targeting. *Bioconjug Chem* 2012;23:805-813.
52. Kumar V, Boddeti DK. (68) Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation. *Recent Results Canc Res* 2013;194:189-219.
53. Ahtinen H, Kulkova J, Lindholm L, et al. 68 Ga-DOTA-Siglec-9 PET/CT imaging of peri-implant tissue responses and staphylococcal infections. *EJNMMI Res* 2014;4:45.
54. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med* 2002;43:346-353.
55. Zagarella A, Impellizzeri E, Maiolino R, Attolini R, Castoldi MC. Pelvic heterotopic ossification: When CT comes to the aid of MR imaging. *Insights Imaging* 2013;4:595-603.
56. Vaz S, Ferreira TC, Salgado L, Paycha F. Bone scan usefulness in patients with painful hip or knee prosthesis: 10 situations that can cause pain, other than loosening and infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:147-156.
57. Robertson-Waters E, Berstock JR, Whitehouse MR, Blom AW. Surgery for greater trochanteric pain syndrome after total hip replacement confers a poor outcome. *Int Orthop* 2018;42:77-85.
58. Klauser AS, Martinoli C, Tagliafico A, et al. Greater trochanteric pain syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17:43-48.
59. Miller RA, Ro JY, Schwartz MR. Adverse tissue reactions after total hip arthroplasty. *Ann Diagn Pathol* 2017;27:83-87.