

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Konstitüsyonel Semptomu Olan Hastalarda FDG-PET/BT'nin Tanısal Değeri

Uzmanlık Tezi
Dr. Nevzat KAHVECİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU

İSTANBUL
2020

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım boyunca üzerimde emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı ve nezdinde tüm hocalarıma,

Asistanı olmaktan gurur duyduğum, bana Genel Dahiliyeyi sevdiren ve mesleğine olan hakimiyetini kendime örnek aldığım, aynı zamanda birlikte tez çalışması yürüterek beni onurlandıran Sayın Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu hocama,

Uzmanlık tezimin başından itibaren tüm aşamalarında bana destek olan, her vakit kendisini yanımda hissettirerek bilgi ve deneyimlerini paylaşan, mesleki başarısı ve ahlakını örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Timur Selçuk Akpınar hocama,

Tez yazım süreci boyunca deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren, birlikte çalışarak çok şeyi paylaştığım Sayın Uzm. Dr. Mustafa Altınkaynak'a ve yine tez aşamalarında bana yardımcı dokunan Sayın Uzm. Dr. Ebru Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, ortak pek çok şeyi paylaştığımız, gereğinde destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Rabia Deniz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde sonsuz emek sahibi olan çok sevdiğim ailem ve arkadaşlarıma,

Tüm bu süreçte varlığı ile hayatıma hayat katan, sevgisi ve desteği ile her daim yanımda olan sevgili Eşime ve biricik Kızıma her şey için teşekkür eder, sevgi ve saygılarımla şükranlarımı sunarım.

Dr Nevzat KAHVECİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KONSTİTÜSYONEL SEMPTOMLAR TANIMI.....	2
2.2.PARANEOPLASTİK SENDROM TANIMI.....	7
2.3.KONSTİTÜSYONEL SEMPTOMU OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	8
2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	9
2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH).....	10
2.3.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	10
2.3.5. Nükleer Tıp Testleri.....	10
2.3.6. Diğer Testler	11
2.3.7. Biyopsi	11
2.3.8. Terapötik Girişimler.....	11
2.4. NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ.....	12
2.5. FDG-PET VE FDG-PET/BT.....	14
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	17
3.1. HASTALAR.....	17
3.2. FDG-PET/ BT ÇALIŞMASI.....	17
3.3. DEĞERLENDİRME	18
4. BULGULAR	19
TARTIŞMA	29
SONUÇ	32
KAYNAKLAR.....	33
ÖZGEÇMİŞ	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gece terlemesine yol açabilen hastalıklar	3
Tablo 2. Kilo kaybı mekanizması ve ilişkili hastalıklar	4
Tablo 3. Nedeni bilinmeyen ateşli (NBA) hastaların gruplandırılması ve tanımları.....	6
Tablo 4. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Yaygın Nedenleri.....	7
Tablo 5. Hastalarda tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları.....	19
Tablo 6. Olguların gruplandırılması ve dağılımı	20
Tablo 7. Hastalarda tanı anı fizik muayene bulgularının dağılımı	23
Tablo 8. Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları	25
Tablo 9. Tanı sırasında hastaların tümör markerları sonuçlarının karşılaştırması	26
Tablo 10. PET görüntülemesi bulgularının karşılaştırılması.....	27

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Tanı dağılımları	20
Grafik 2. Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı	22
Grafik 3. Hasta gruplarında LDH ortalamalarının dağılımı	24
Grafik 4. Hasta gruplarında AFP ve CEA ortalamalarının dağılımı	26
Grafik 5. Gerçek hasta oranları ve PET sonuçlarının karşılaştırılması	27
Grafik 6. Hastalık grupları arasında PET sonuçlarının karşılaştırılması	28



KISALTMALAR DİZİNİ

NBA	: Nedeni bilinmeyen ateş
FDG	: Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Tbc	: Tüberküloz
SLE	: Sistemik lupus eritematosus
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik Rezonans
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
Ga	: Galyum
Tc	: Teknesyum
In	: İndium
HMPAO	: Heksametilpropilenamin oksim
GLUT	: Glukoz taşıyıcı transmembran protein
SUD	: Standart uptake değeri
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
CRP	: C-Reaktif Protein
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
AFP	: Alfa-feto Protein
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada konstitüsyonel semptomları nedeniyle kliniğimize başvuran, özellikle malignite şüphesi olan hastalarda tanıya yardımcı ve yol gösterici olması nedeni ile FDG-PET/BT nin ayırıcı tanıdaki rolü araştırıldı.

Materyal ve metod: Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda konstitüsyonel semptomlarla (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, eklem ağrıları) yatırılarak veya ayaktan tetkik edilen ve malignite şüphesi ile FDG-PET/BT çekilen 155 hasta çalışmaya alındı. Geriye dönük incelendiğinde, PET/BT'lerin tümünün İTF Nükleer Tıp Laboratuvarında 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET-BT) çekildiği ve işlem öncesinde en az 4 saatlik açlıkta bütün hastaların 8-15 mci FDG enjeksiyonunu IV yoldan almış olduğu görüldü. Görüntülerin değerlendirilmesinde FDG'nin vücuttaki fizyolojik tutulum bölgeleri dışında saptanan tutulumlar patolojik kabul edildi. Tüm hastaların, PET/BT öncesinde yapılmış olan temel tanısal testleri incelendi.

Bulgular: Hastaların 59'u kadın (%41,0), 85'i erkek (%59,0) olmak üzere toplam 144 olgu dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $58,05 \pm 17,24$ (Dağılım aralığı=18-84 yaş) yıl olan hastaların; erkek yaş ortalamaları $56,46 \pm 17,77$, kadın hastaların yaş ortalamaları ise $60,34 \pm 16,32$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama semptom süresi 4.01 ± 4.46 ay olarak saptanmıştır. Olguların %95,1'inde (n=137) hastalık teşhisi konurken, olguların %4,9'una (n=7) herhangi bir hastalık teşhisi konamamıştır. Hastalık tanısı alan olgu grubunda tanılarının dağılımı incelendiğinde %57,7 (n=79) oranı ile en sık maligniteler; takiben %16,1 (n=22) oranı ile romatizmal hastalıklar, %13,9 (n=19) oranı ile enfeksiyonlar ve %12,4 (n=17) oranı ile diğer hastalık grupları yer almıştır. FDG-PET/BT'nin hastaların %82,6' sında tanıya katkı sağlamıştır. PET görüntülemesinin %86,8 sensitivite, %100 spesifite, %0 yalancı pozitiflik, %13,1 yalancı negatiflik, %100 pozitif prediktif değer ve %28 negatif prediktif değere sahip olduğu anlaşılmıştır.

Sonuç: Konsitüsyonel semptomu olan hastalarda malignite teşhisi ve ayırıcı tanısında FDG-PET/BT, duyarlılığının ve spesifitesinin yüksek olması nedeniyle değerli bir görüntüleme yöntemidir.

ABSTRACT

Introduction: We investigated the role of FDG-PET/CT for diagnostic evaluation of patients admitted with constitutional symptoms and suspicious for malignancy.

Method: In this retrospective, cross-sectional study, we enrolled 155 consecutive patients with constitutional symptoms (fever, night sweats, weight loss, fatigue, and arthralgia) between January 2017 and December 2019 evaluated with FDG-PET/CT for diagnosis/differential diagnosis of malignancy at outpatient or inpatient clinics of İstanbul Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine. All PET/CT was performed with 6-slice multidetector CT integrated high resolution scanner (Siemens Biograph LSO HI-RES PET-CT) in Nuclear Medicine laboratory of our institute, with at least 4 hours of fasting and injection of 8-15 mci FDG intravenously. Any increased FDG accumulation except for physiological uptake area of body (buralarda da normalin üstü pozitif oluyor ama sen ne yazdıysan onu çevirdim) was accepted as pathologic in assessment of images. Before PET/CT, demographics and baseline laboratory or diagnostic tests of all patients were recorded.

Results: Overall 144 patients (59 female/85 male, 41/59%, respectively) with mean age of $58,05 \pm 17,24$ (range 18-84 year, mean age of female $60,34 \pm 16,32$ and male $56,46 \pm 17,77$) were included. Mean duration of symptoms was 4.01 ± 4.46 months. Of 95,1% (n=137) patients got diagnosis, while remaining 4,9% (n=7) not. The most frequent diagnosis in identified group was malignancy in 57,7% (n=79), followed by rheumatic diseases in 16,1% (n=22), infections in 13,9% (n=19), and other diseases in 12,4 % (n=17). Of 82,6% of cases, FDG-PET/CT gave additional benefit for diagnosis of constitutional symptom. PET/CT showed 86,8% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value, 28% negative predictive value, 13,1% false negativity, and no false positivity.

Conclusion: FDG-PET/CT seems to be a helpful imaging technique with high sensitivity and spesificity for diagnosis and differential diagnosis of malignancy in patients with constitutional symptoms.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konstitüsyonel semptomlar; kişinin veya vücudun bütününe ilgilendiren, spesifik karakterde olmayan; fakat genellikle de ciddi bir hastalık belirtisi olarak karşımıza çıkan ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi belirtilerdir. Bu belirtiler tek tek olabileceği gibi birlikte de görülebirlirler. Birçok malign hastalık bu semptomlar ile karşımıza çıkabilmektedir, sıklıkla konstitüsyonel semptomlara yol açan malign hastalıkların başında lenfomalar, renal hücreli kanser, hepatoselüler karsinom, lösemiler, metastatik karaciğer tümörleri gelmektedir.

Konstitüsyonel semptomlar ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene çok büyük önem taşımaktadır. Anamnez ve fizik muayenenin ardından yapılacak olan temel tanısal testlerden sonra beliren klinik ipuçlarına göre birinci ve ikinci basamak tanı yöntemleri uygulanır (1).

Tanı yöntemlerinin gelişmesine ve kolay ulaşılabilirliğine rağmen günümüzde halen bu tarz olgularda zaman zaman kesin tanıya ulaşamadığı bilinmektedir. Bu durum konstitüsyonel semptomları ve malignite şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan tanısal test ve prosedürlerin yerini ve sıralamasını yeniden gözden geçirme gerekliliğini ortaya koymaktadır.18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) nükleer tıpta modern bir görüntüleme yöntemi olup, onkolojideki tartışılmaz katkısının yanında vücuttaki enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının görüntülenmesinde de faydalı olduğu gösterilmiş bir yöntemdir (2). Bu çalışmada konstitüsyonel semptomlarla başvuran ve özellikle malignite şüphesi olan, birinci basamak tanı testleri ile nedenin saptanamadığı olgularda FDG-PET/BT’ nin nihai tanıdaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KONSTITÜSYONEL SEMPTOMLAR TANIMI

Konstitüsyonel semptomlar; kişinin veya vücudun bütününe ilgilendiren, spesifik karakterde olmayan; fakat genellikle de ciddi bir hastalık belirtisi olarak karşımıza çıkan ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, eklem ağrısı gibi belirtilerdir. Bu belirtiler tek tek olabileceği gibi birlikte de görülebilirler.(3)

Gece terlemesi; kişiyi uykudan uyandırmaya varacak düzeyde olabilen yatak örtüsünün ve iç çamaşırının ıslanması durumu olarak tanımlanabilir. Terleme organizmanın dış ortam ısısının yükselmesine karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır, gece terlemesi de bu mekanizma ile normal günlük ısı değişiminin abartılı bir hali olarak görülmekte ve geceleyin vücut ısısının düşmesine bağlanmaktadır. Gece terlemesine yol açan hastalıklara bakıldığında lenfomalar, tüberküloz gibi ciddi hastalıkların yanında, gastroözofageal reflü, uyku apnesi, ilaç kullanımı gibi görece daha selim durumların da yol açabildiği görülmektedir. (Tablo 1)

Enfeksiyonlar	Tüberküloz Bruselloz Akut bakteriyel endokardit
Maligniteler	Lenfoma
Endokrin hastalıklar	Hipertiroidi Feokromasitoma
Diğerleri	Akut romatizmal ateş Erişkin Still hastalığı GÖRH Uyku apne sendromu

Tablo 1. Gece terlemesine yol açabilen hastalıklar

Kilo kaybı ise enerji kaybının enerji alımını geçmesi ile meydana gelmektedir. Dolayısıyla etiyolojisi enerji tüketiminin artması, enerji kaybının artması ve azalmış gıda alımı olarak sınıflandırılabilir. Patolojik kilo kaybı diyebilmek için kişinin son 6 ay içinde kilosunun %10 undan fazlasını istemsiz bir şekilde vermiş olması gerekmektedir. Kaşeksi ise kilo kaybının daha ağır bir şekli olup, çeşitli hastalıklarda salınan sitokinlere bağlı olarak ileri protein yıkımı, ciddi katabolik süreç olarak tanımlanmaktadır. Yol açan hastalıklara bakıldığında maligniteler, kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, endokrin bozukluklar, malabsorbsiyon tabloları gibi pek çok hastalığın sebep olabileceği bilinmektedir. (Tablo 2)

MEKANİZMA	HASTALIKLAR
Enerji tüketiminin artması	Hipertiroidi Feokromasitoma Aşırı egzersiz
Enerji kaybının artması	Diabetes mellitus Malabsorbsiyon
Azalmış gıda alımı	Enfeksiyonlar İnflamatuvar hastalıklar Maligniteler Kronik obstruktif akciğer hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Depresyon Addison hastalığı Kronik karaciğer hastalığı Kronik böbrek yetersizliği

Tablo 2. Kilo kaybı mekanizması ve ilişkili hastalıklar

Ateş; ölçüldüğü yere göre vücut sıcaklığının rektal 38 °C, oral 37,8 °C, aksiller 37,2 °C' nin üzerinde oluşu olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojisine bakıldığında birçok mekanizma belirtildiği gibi en önemli mekanizma olarak bakteriyel toksinler gibi eksojen ya da IL-1, IL-6, TNF alfa gibi endojen pirojenlerin artışının hipotalamustaki termoregülatuar merkezi uyarması ve buna bağlı olarak Prostaglandin E2 salgısının artışı olduğu bilinmektedir. Özellikle enfeksiyonlarda olmak üzere birçok akut hastalıkta ateş görülebileceği gibi, kronik hastalık durumlarında da ateş özgün olmayan bir belirti olarak karşımıza çıkabilmektedir. (4)

Ateş seyrine bakarak değişik ateş şekilleri ve bunların değişik hastalıklar ile ilişkileri tanımlanmıştır (5,6):

- **Subfebril ateş:** Akşamları 37.3 dereceyi (oral) geçmez, sabah ise normal veya hafif yüksektir. Soğuk algınlığı, tüberküloz, fokal enfeksiyonlarda görülebilmektedir.

- **Sürekli ateş (Febris continua):** Sabah ve akşam farkı 1°C tan daha az olan ateş şeklidir. Günlerce, haftalarca sürebilir. Tifo, paratifo, bruselloz, infektif endokardit, tularemi, psittakoz, Kawasaki hastalığında görülebilmektedir.
- **Bacaklı ateş (Febris remittens):** Sabah ve akşam farkı 1°C tan fazla olup, gün içerisinde 37°C ın altına inmeyen ateş şeklidir. Yine remitan ateşin bir varyantı olan hektik ateş tipinde sabah ve akşam sıcaklık farkı 1°C 'tan fazladır; fakat farklı olarak sabah ateşi normaldir. Tüberküloz, kızamık, tifo, bruselloz, falsiparum sıtması, lejyoner hastalığı, mikoplazma pnömonisi ve grip gibi enfeksiyon hastalıklarında görülebilmektedir.
- **Aralıklı ateş (Febris intermittens):** 1-3 günde bir, aniden yükselerek aradaki günlerin ateşsiz seyrettiği ateş tipidir. En iyi örneği sıtmadır, ateş birden titreme ile 40°C 'ye kadar çıkar ve birkaç saat içinde terleme ile birlikte düşer. Aradaki günlerde ateş yoktur. Safra yolları enfeksiyonları (kolanjit) sıtmayı andıran tarzda intermittan ateş ile seyredebilir.
- **Dönek ateş (Febris recurrens):** Birdenbire yükselip birkaç gün süren, birdenbire düşerek ateşsiz dönemlerin ardından birkaç günlük ateşli dönemlerin görüldüğü ateş şeklidir. Sıtma, dönek humma, Kalaazar, brusellozda görülebilmektedir.
- **Dalgalı ateş (Febris undulans):** Ateş yavaş yavaş yükselerek 5-7 günde zirveyi bulduktan sonra birkaç gün yüksek olarak devam edip yavaş yavaş azalarak normale dönen, izleyerek yeniden yükselerek dalgalanmalar gösteren ateş şeklidir. Tipik örnekleri bruselloz ve Hodgkin hastalığında görülen Pel-Ebstein tipi ateştir.
- **Düzensiz ateş** sık görülen bir tip olup bazı günler sabah ile akşam ateş farkının 1°C 'den az, bazı günler ise fazla olduğu ateş tipidir. Düşme ve yükselmeler göstererek seyreder. Tüberküloz, Hodgkin hastalığı, böbrek ve kolon kanserlerinde görülebilir.

Malignite hastalarında görülebilecek venöz tromboembolizme bağlı da ateş görülebilir, özellikle adenokarsinom olgularında bu tablo sıklıkla ortaya çıkar.

Ateşli dönemin sonlanması da hastalık hakkında fikir verebilir; *lysis* denilen tipte ateş yavaş yavaş veya birkaç gün içinde sonlanırken, *crysis* ismi verilen tipte ise aniden normale değerlere düşer. Birinci tipe en iyi örnekler kızamık, kızıl, tifo gibi hastalıklar iken ikinci tipe ise sıtma, pnömoni örnek olarak verilebilir (6).

Ateşin sebebi bulunamadığında ise ‘nedeni bilinmeyen ateş’ tanımı ile hastalar incelenmektedir. Klasik olarak NBA tanımı ilk kez; “3 haftadan uzun süren, birçok defa 38.3°C’nin üzerinde ölçülen ateşle seyreden ve bir haftalık hastanede yatış ve araştırma sonucunda kesin bir tanıya ulaşılamayan hastalıkla karakterize tablo” şeklinde yapılmıştır (7). 1991 yılında Durack ve Street tarafından bu tanımlamada iki büyük değişiklik yapılmıştır. Bu değişikliklerle birlikte klasik NBA, tanı ve tedavide tamamen farklı bir yaklaşım gerektiren diğer NBA tipleri (nozokomial NBA, nötropenik NBA, HIV ile ilişkili NBA) ile birbirinden ayrılmıştır; ayrıca bir haftalık hastanede yatış kriteri, 3 günlük yatış veya 3 kez klinikte kontrol şeklinde değiştirilmiştir (1). (Tablo 3).

Tablo 3. Nedeni bilinmeyen ateşli (NBA) hastaların gruplandırılması ve tanımları

NBA’lı hasta grubu	Tanımı	İnceleme sırasında hastalığın süresi
Klasik	38.3° C üzerinde en az üç haftadır süren ateş	Bir hafta * veya ayaktan üç ziyaret
Nötropenik	PMNL** 500 /mm ³ ve altı	Üç gün*
HIV ile ilişkili	HIV pozitif	Üç gün* veya ayaktan dört hafta
Nozokomial	Hastanede yatan ve ilk yattığında enfeksiyonu olmayan	Üç gün*

*Kültürler için en az iki gün inkübasyon süresi gerekir.

**PMNL (Polimorf çekirdekli lökosit)

Tablo 4. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Yaygın Nedenleri

Infeksiyonlar	Kollajen Vasküler Hastalıklar	Neoplazmlar	Değişik Hastalıklar
Nispeten sık	Nispeten sık	Nispeten sık	Nispeten sık
Ekstrapulmoner tüberküloz*	Still hastalığı*	Hodgkin lenfoma*	İlaç ateşi
Abdominopelvik apse*	Temporal arteritis (yaşlı)	Non-Hodgkin lenfoma*	Siroz ve kronik hepatit*
		Metastaz (KC ve SSS)*	
		Hipernefroma	
Seyrek	Seyrek	Seyrek	Seyrek
Endokardit*	Periarteritis nodosa*	Lösemi*	Granülatöz hepatit
Sitomegalovirüs**	Romatoid artrit (yaşlı)**	Hepatoma**	Ailevi Akdeniz ateşi**
Toksoplazmozis		Pankreas**	
Enterik ateş*		Kolon**	
Bazen	Bazen	Bazen	Bazen
Brusellozis*	Sistemik lupus eritematozis*	Atriyal miksoma	Sarkoidoz*
Mycoplasma pneumoniae	Polimyaljia romatika**	SSS tümörleri**	Tiroidit**
Lejyoner hastalığı	Behçet hastalığı**	Myelodisplastik sendrom**	Hipertiroidizm
Lyme hastalığı	Serum hastalığı	Mide**	Hipertrigliseridemi
Yersinia enterocolitica	Romatizmal ateş**	Over, uterus**	Pulmoner emboli
EBV**	Sistemik vaskülit*	Karotis cisim karsinomu	Derin ven trombozu**
HIV		Vasküler tümörler	Hematom
Malarya**		Melanoma**	Siklik nötropeni
Leishmaniasis		Myeloma**	Yapay ateş

* Türkiye'den bildirilen serilerde nispeten sık, **Türkiye'den bildirilen serilerde seyrek

Erişkinlerde sebebi bilinmeyen ateşin en sık sebeplerine bakıldığında yapılan çalışmalar özellikle 65 yaş üzerinde en sık sebebin vaskülitleri de içeren romatizmal bağ dokusu hastalıkları olduğu (%31), ardından enfeksiyonlar (%25) ve neoplazmların (%12) görüldüğü belirtilmiştir (8). Tek başına tüberküloz ise bağ dokusu hastalıkları ve malignitelerden sonra gelmektedir (9,10). Bu oranlar coğrafik bölgelere ve toplumlara göre değişebilir. Örneğin Türkiye’de yapılan 154 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada; hastaların % 34.4’ünde enfeksiyöz hastalıklar saptanırken %30.5’ inde nonenfeksiyöz hastalıklar tespit edilmiştir. Enfeksiyöz hastalıklardan ise en sık %13.6 ile tüberküloz görüldüğü saptanmıştır (42).

2.2. PARANEOPLASTİK SENDROM TANIMI

Bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, yerleşim yerlerinden uzaktaki, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyeblen belirti ve bulgularıdır. Belirtiler tümör hücrelerinin hormon veya sitokinler gibi biyolojik olarak aktif komponentler sekrete etmesi sonucunda oluşur. Paraneoplastik sendromun en çok görüldüğü kanserler; akciğer ve meme kanseri, lenfomalar, over

kanserleridir. Paraneoplastik sendromlar bazen, malign tümör tanı almadan önce dahi görülebirlirler. (12)

Endokrinolojik, hematolojik, gastrointestinal, nefrolojik, dermatolojik, nöromusküler, kas ve eklem ile ilgili olmak üzere çeşitli sistemlerde bulgu verebilir. Kanser hücrelerinin salgıladıkları hormonlara göre görülebilen tablolardan bazıları şunlardır;

- ADH (Antidiüretik Hormon) » hiponatremi
- ACTH (Adrenokortikotrop Hormon) » Cushing sendromu
- Kalsitonin » hipokalsemi
- Gonadotropik hormonlar » jinekomasti
- Serotonin » Karsinoid sendrom

2.3.KONSTITÜSYONEL SEMPTOMU OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Konstitüsyonel semptomu olan hastalarda yapılacak olan klinik değerlendirme aşağıdaki basamakları içermelidir;

- Detaylı tıbbi öykünün alınması,
- Sistemik fizik muayenenin eksiksiz olarak yapılması ve sık aralıklarda tekrarlanması,
- Tam kan sayımı (Hemogram),
- Kan kültürleri (ateşi olan, özellikle de nedeni bilinmeyen ateş sınıfına giren olgularda ve antibiyotik verilmeden önce birkaç saat arayla üç farklı lokalizasyondan),
- Rutin biyokimya (karaciğer enzimleri, bilirubinler, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, Ürik asit, LDH vb.),
- Hepatit serolojisi (HbsAg, Anti Hbs, Anti HCV, AntiHbc IgM) ve HIV serolojisi (Anti HIV) ,
- İdrar incelemesi (mikroskopik inceleme, idrar kültürü),
- Akciğer grafisi,

- Eğer başlangıçta belirti ve semptomlar, hastalık konusunda belirli organ veya sisteme yönlendiriyorsa bununla ilişkili ileri basamak testleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi yapılmalıdır.

Konstitüsyonel semptomu olan hastaların değerlendirilirken en önemli olan şey dikkatli bir öykü almak, bu şekilde klinik ipuçları elde etmek ve hastayı sık aralıklarla tekrar değerlendirmektir. Bu olgularda nadir görülen hastalıklardan ziyade sık görülen hastalıkların atipik formları daha sıklıkla görülmektedir.

2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene

Anamnez ve fizik muayene laboratuvar testlerinden önce çok değerli tanısal ipuçları sağlar. Bu ipuçları laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve diğer tanısal testlerle birleştirilip hekimin de klinik bilgi ve tecrübesi ortaya konulduğunda pek çok hastada teşhis doğru bir şekilde konabilmektedir.

Doğru bir öykü alınırken aşağıdaki bilgilerin cevabı mutlaka aranmalıdır:

- Semptomların süresi, lokalizasyonu, semptomlarla birlikte olan diğer bulgular,
- Seyahat öyküsü,
- Hayvan teması (meslek, hobi, çevre),
- İmmünsüpresyon durumunun varlığı,
- İlaç ve toksin öyküsü.

Örneğin; çene klavikasyonu dev hücreli arteritle, davranış ve bilinç değişikliği granülomatöz menenjitte, noktüri prostatitle uyumludur. Zor olgularda öyküyü dikkatli bir şekilde tekrar tekrar gözden geçirmek tanısal açıdan önemli ipuçları sağlayabilir. Ateşin derecesi, seyrinin özelliği, tipi, hastalık tanısında spesifik bilgi vermemekle birlikte nonsteroid türevi ilaçlar ile ateşe yanıt alınması malignite açısından uyarıcı olabilmektedir. Yine ateşin seyri de hastalığın aktivitesi hakkında bilgi verebilir (13)

Fizik muayenede sistem muayeneleri dışında özellikle lenfadenomegali, organomegali varlığı, eklem ve cilt muayenelerinde saptanabilecek bulgular büyük önem taşımaktadır.

Örneğin; yaygın lenfadenomegali saptanması lenfomaya, somon renginde cilt döküntüsü ile birlikte ateş ve diğer konstitüsyonel semptomların varlığı Erişkin Still hastalığına, ele gelen sert, nodüler hepatomegali ise metastatik karaciğer tümörlerine işaret edebilir. Bu yüzden fizik muayene de en az öykü kadar önem taşımaktadır.

2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Herhangi bir hastalığa ya da duruma spesifik olmamasına rağmen ESH birçok klinisyen tarafından istemektedir. Daha önce yapılmış bir çalışmada 263 nedeni bilinmeyen ateş olgusu incelenmiş, ESH'ı 100 mm/saat'in üzerine çıkaran olguların, %58'inin malignite, ki en fazla lenfoma, miyeloma, metastatik kolon ya da meme kanseri olduğu görülmüş, %25'inin ise endokardit gibi infeksiyonlar ya da romatoid artrit ve dev hücreli arterit gibi inflamatuvar hastalıklar olduğu saptanmıştır.(14).

ESH yüksekliği konstitüsyonel semptomu olan olgularda ciddi bir hastalığa işaret edebilmesi açısından büyük bir öneme sahiptir ve daha dinamik tanısal yaklaşım uygulanması gerektiğini gösterebilir. Ancak infeksiyon ve malignite olmaksızın yüksek ESH değerlerinin görülebileceği bazı tablolar da mevcuttur; hipersensitivite reaksiyonları, trombofili, renal hastalık, derin anemi ve özellikle nefrotik sendrom gibi.

2.3.4. Bilgisayarlı Tomografi

Anamnez ve fizik muayene ile herhangi bir bulgu saptanmamasına rağmen bazen gizli kalmış/saptanamamış patolojilerin araştırılmasında batın tomografisi büyük oranda diagnostik laparotomi ve diğer radyolojik testlerin yerini almıştır. Bu şekilde saptanan batın içi lenfadenomegali, lenfoproliferatif hastalıkları ve granülomatöz hastalıkların tanısında ipucu olabilir, yine hematoma veya apse gibi problemler ateş nedeniyle takip edilen olgularda tanıyı koydurabilir. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha duyarlı olduğu bazı durumlar mevcuttur. Örneğin; spinal epidural apse tanısında MRG daha önceliklidir. Mediastinal ya da hiler lenfadenopatilere mediastinoskop eşliğinde biyopsi yapılmasıyla lenfoma, tüberküloz ya da sarkoidoz tanısı konulabilir.

2.3.5. Nükleer Tıp Testleri

Konstitüsyonel semptomu olan olgularda nükleer tıp testlerinin yeri tartışmalıdır. Bütün vücut için oldukça yüksek duyarlılığa sahip olan hem galyum 67 hem de indiyum işaretli lökosit sintigrafisi sorunu lokalize etmede katkı sağlayabilir ancak spesifik adım için kolaylık

sağlayamaz. Nedeni bilinmeyen ateş ile takip edilen 145 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada; galyum 67 sintigrafisinin %29, ultrasonografinin %6, tomografinin ise %14 oranında tanıya katkı sağladığı görülmüştür (15). Yine Galyum sintigrafisi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada 47 yaşlı olgunun 17'sinde tanısız katkı sağladığı görülürken, 11'inde yanlış pozitif sonuç verdiği görülmüştür. Bu çalışma yaşlı popülasyonda rutin laboratuvar testleri, temporal arter biyopsisi ve abdominal ultrasonografinin ardından yapılması gereken test olarak galyum sintigrafisini önermektedir (16). İnflamasyon ve malignitenin anatomik lokalizasyonun belirlenmesinde FDG-PET (florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi) incelemesi duyarlıdır. Bu tarz konstitüsyonel semptomu olan, uzun süren ateş nedeniyle tetkik edilen hastaların tanısında önemli yer tutabilir. (17,18).

2.3.6. Diğer Testler

Öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle etiyoloji saptanamadıysa spesifik testlerin yapılması gerekir. Örneğin; santral sinir sistemi belirtileri varsa, beyin görüntülemesi ve lomber ponksiyon yapılmalıdır. Seyahat öyküsü varsa, bölge ile ilgili riskli mikroorganizmalara yönelik spesifik tanısız testler yapılmalıdır.

2.3.7. Biyopsi

Görüntüleme yöntemleri konstitüsyonel semptomu olan hastalarda tanıya dolaylı olarak katkı sağlarken, biyopsi doğrudan katkı sağlayan önemli yöntemlerden birisidir. Görüntüleme yöntemleriyle saptanan anatomik lokalizasyon, biyopsi ile doku tanısına dönüşürerek hastalık teşhisi konmuş olur. Burda dikkat edilmesi gereken husus lenfoproliferatif hastalık ön tanısı ile planlanan lenf nodu biyopsilerinin muhakkak eksiyonel biyopsi şeklinde planlanmasıdır. Eğer tanısız süreç bu anlamda olmuyorsa klinisyen trucut biyopsiyi istemelidir. Özellikle ince iğne aspirasyon biyopsisinden sakınılmalıdır.

2.3.8. Terapötik Girişimler

Bazı durumlarda antibiyotik ya da glukokortikoidlerle tedavi denemeleri tanısız açıdan katkı sağlayabilir. Önal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özellikle yaşlı olan 21 tüberküloz olgusundan, kültür ve histolojik incelemelerin negatif kaldığı 9'unda antitüberküloz tedavi uygulanarak remisyon sağlanmış ve böylece tedaviden tanıya varılmıştır (19). Ancak antibiyotik kullanılmaya başlanması her türlü kültür yönteminde mikrobu baskılayarak başarı oranını azaltmaktadır.

Antibiyotik kullanımı kanıtlanmış spesifik bir ajana yönelik olarak yapılırsa da diğer infeksiyonların ve mikrobiyallerin baskılanması da söz konusu olabilir. Örneğin; tüberküloz için rifampisin kullanılması endokardite yol açan mikroorganizmaların izolasyonunu güçleştirebilir veya stafilokok osteomyelitini baskılayabilir. Bu yüzden kesin kanıt olmadıkça ampirik antibiyotik kullanımı yoluna gidilmemelidir. Vaskülitler, sarkoidoz ve diğer granümatöz hastalıklar gibi steroide yanıtı tablolarında da biyopsi ile tanı konulmadıkça ampirik kortikosteroid tedavisi uygulanmamalıdır. Uygulanacaksa da immunsupresif etkisinden dolayı öncesinde var olabilecek infeksiyonlar dikkatlice araştırılmalıdır.

2.4. NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

Nükleer tıp yöntemleri konstitüsyonel semptomları olan hastalarda genelde ikinci basamak tanı yöntemleri arasında yer alır. Bu daha önce nedeni bilinmeyen ateş olgularında yapılan çalışmalarda görülebilmektedir. En sık kullanılanları işaretli lökosit sintigrafileri (Tc-99m, In-111), Ga-67 sitrat sintigrafisi, işaretli immunglobulin sintigrafileri (Tc-99m, In-111) ve FDG-PET sintigrafisidir (1, 20,21).

Ga-67 sitrat dolaşımdaki transferrine bağlanan bir demir analogudur. Transferrine bağlı olan Ga-67 sitrat kompleksi enflamasyonun olduğu bölgede artmış lokal vasküler permeabiliteye bağlı olarak ekstravaze olur. Enflame dokuda transferrinden ayrılarak serbest kalan Ga-67, mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforlara veya lökositler tarafından salınan laktoferrine bağlanır (17). Ga-67 sintigrafisi akut, kronik enfeksiyonları, granümatöz enflamasyonları ve nonenfeksiyöz enflamasyon odaklarını göstermesinin yanında malign dokularda da tutulum görülmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda genellikle ilk tercih edilen nükleer tıp yöntemi olmuştur (20,22). Tanıya yardımcı olma oranı %29 olarak bildirilmiştir (15). Sensitivitesi %67, spesifitesi ise %78'dir (21). Bu tarz olgularda hastalık spektrumu çok geniş olduğundan, Ga- 67 sintigrafisinin spesifitesinin düşük olması bir avantaj olarak kabul edilebilir (20). Dezavantajlarına bakıldığında ise kolay ulaşılabilir olmaması, verilen radyasyon dozunun yüksek olması, görüntülemenin ve raporlamanın uzun sürmesi ve barsak yoluyla atılımı sağlandığından batin içindeki patolojik odaklarla süperpoze olabilme ihtimalinin bulunması olarak söylenebilir (20, 22).

Enfektif patolojilerin görüntülenmesinde işaretli lökosit sintigrafileri yüksek doğruluk oranlarına sahiptir. Lökositler lipofilik bir şelatör olan HMPAO kullanılarak Tc-99m ile In-111 oksinle in vitro olarak işaretlenebilir. Bunlar karşılaştırıldığında In-111'in nispeten yüksek radyasyona maruz kalma, yüksek fiyat ve kolay ulaşılama gibi dezavantajları mevcut olup, bu nedenle

birçok durumda Tc-99m ile işaretli lökosit sintigrafisi In-111'le işaretli lökosit sintigrafisinin yerine kullanılmaktadır. Tc-99m HMPAO enjeksiyondan sonra lökositlerden kana salınır ve dakikalar içinde böbreklerden atılmaya başlar. Saatler sonrasında da hepatobiliyer sistemden atılır. Özellikle safra kesesinin, böbreklerin ve mesanenin değerlendirilmesi gereken durumlarda, ayrıca geç görüntüleme yapılması gereken kronik enflamasyonlarda In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi tercih edilebilir (17). Akut ve kronik enfeksiyonları saptamada In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir (%60-85, %78-94). Bazı malign tablolarda da bu sintigrafi ile tutulum görülebilir.

Sintigrafide saptanan soğuk bölgeler kronik enfeksiyonları veya metastatik odakları temsil edebilir (22,23). Özellikle intraabdominal patolojilerin gösterilmesinde Ga-67 sintigrafisinden üstün olduğu bildirilmiştir (20). Ancak In-111 ile işaretli lökosit sintigrafisi çok uzun zaman alan bir çalışmadır. Bu nedenle piyojenik bir etken şüphesine dair kuvvetli ipuçları saptandığında işaretli lökosit sintigrafisi kullanılmalıdır. Örneğin pozitif kan kültürleri, 6 ay içinde geçirilmiş bir cerrahi girişim, endokardit varlığı, intravenöz veya peritoneal kateter bulunması gibi durumlarda işaretli lökosit sintigrafisinden yüksek oranda fayda beklenebilir (24).

Yine enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının tespitinde kullanılan bir başka nükleer tıp yöntemi işaretli immunglobulin sintigrafisidir. İmmunglobulinler In-111 ile veya Tc-99m ile işaretlenebilirler. Diğer sintigrafik yöntemlere benzer şekilde vücuttaki enflamasyon bölgesindeki lokal vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle poliklonal antikorlar bu bölgeye ekstravaze olurlar. Bu şekilde enfeksiyöz ya da enflamatuvar dokunun yeri işaretlenmiş immunglobulinler aracılığıyla tespit edilmiş olunur. Tc-99m radyoaktif özellikleri nedeniyle genellikle In-111'den daha çok tercih edilen bir ajandır. Fakat özellikle kronik enflamatuvar durumlar ve göğüs bölgesini ilgilendiren hastalıklarda Tc-99m ile işaretli immunglobulin sintigrafisinin In-111 ile işaretli immunglobulin sintigrafisine göre daha düşük sensitivitesinin olduğu saptanmıştır (17). Lökositlerin hücre yüzey antijenlerini hedef alan monoklonal antikorların da radyonüklidlerle in vivo olarak işaretlendiği çalışmalar bulunmaktadır. En çok kullanılan anti-granülosit antikorlardan biri immunglobulin G'nin G1 subtipinde bir monoklonal antikor olan BW 250/183 (anti-NCA-95)'tür. Tc-99m ile bu antikorun işaretlenmesi ile yapılan sintigrafik çekim enfektif endokarditte, kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında, enflamatuvar barsak hastalıklarında kullanıldığı gibi nedeni bilinmeyen ateş tanısında odak saptanması amacıyla da kullanılmaktadır. İmmunosintigrafide tutulum olan

yerler enfeksiyon odaklarını gösterdiği gibi kemik iliğindeki soğuk bölgeler de maligniteye işaret edebilir (22).

Enflamasyon bölgesindeki artmış aktive, hücrelerden salınan sitokinler ile endotelial hücrelerin luminal yüzeyinde E-selektin adındaki adhezyon molekülünün artmış ekspresyonu görülür. Bu moleküle karşı oluşan monoklonal antikorun In-111 ile işaretlenerek ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit gibi hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (17).

2.5. FDG-PET VE FDG-PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET) insan vücuduna pozitron yayıcı olarak verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal, sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Yapısal detaydan ziyade dokunun fonksiyonel ve metabolik aktivitesini göstermeye yönelik olması ve böylece henüz yapısal bozukluğun oluşmadığı birçok patolojik durumun erken evresinde dahi fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesi bu yöntemi diğer radyolojik yöntemlerden ayıran önemli özelliğidir (25). PET’ te kullanılan başlıca radyonüklidler ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F ’dir. Bunlar içerisinde en çok kullanılan radyonüklid Flor-18 (^{18}F) dir. Çünkü diğerlerine göre nispeten daha uzun yarı ömürlü olup çevredeki PET görüntüleme merkezlerine nakledilebilmeyi sağlamaktadır. ^{18}F ile işaretli fluorodeoksiglukozun yarı ömrü 110 dakikadır ve bu element bir 2-deoksiglukoz analogudur (26) FDG hücreler içerisine girmesi ise taşıyıcı proteinler (GLUT 1-13) aracılığıyla glukozun hücreye girişine benzer şekilde olmaktadır. Hücre içerisinde de yine glukoz benzer şekilde heksokinaz enzimiyle fosforillenerek 2-deoksiglukoz-6-fosfata dönüşür. Bundan sonra normalde defosforile olarak katabolize edilen Glukoz, 2-deoksiglukoz-6-fosfat formunda iken defosforile olmaz ve herhangi bir şekilde katabolize edilmez, böylece hücre içerisinde kalır (26, 27, 28). FDG’nin vücutta fizyolojik olarak en çok tutulduğu yerler serebral korteks, serebellum, bazal ganglia, talamusdur; çünkü beyin glukoz metabolizmasının vücutta en yoğun olduğu organdır.

Myokarddaki FDG tutulumu ise açlık süresiyle ilişkilidir. Tokluk halinde myokard hücreleri kandaki fazla glukozu alarak aktif olarak metabolize edeceğinden FDG tutulumu da yüksek olur. Açlık süresi uzadığında ise myokard dokusu glukoz yerine yağ asitlerini kullanacağından tutulum azalır. Daha sonra FDG böbreklerde glomeruler filtrasyona uğrar ve glukoz gibi tubuluslardan geri emilmez. Bu nedenle böbrek toplayıcı sistemlerinde, üreterlerde ve

mesanede yoğun FDG aktivitesi izlenir. Karaciğerde, dalakta, kemik iliğinde ve renal korteks de metabolik olarak sürekli aktif dokular olduğundan daha az bir tutulum olmakla birlikte FDG birikimi görülebilir. Kas tutulumu da hastanın hareketlerine göre değişkenlik gösterir, kullanılan kas grubu aktif metabolik süreç içerisinde olacağından tutulum buralarda görülür. Örneğin; egzersizle birlikte iskelet kaslarındaki tutulum artarken konuşmayla larengeal kaslarda, hiperventilasyonla solunum kaslarında tutulum artabilir. Lenfatik dokularda normalin varyantı şeklinde tutulumlar görülebilir. Gastrointestinal sistemdeki tutulum da benzer şekilde düz kasların kasılmasına ve mukozanın metabolik aktivitesine göre değişkenlik gösterir. Kemik iliğindeki FDG tutulumu da değişkendir. Granülosit koloni stimulan faktör gibi kök hücreleri uyarıcı tedaviler alan hastalarda kemik iliği tutulumu artmış gözlemlenebilir (29).

GLUT' lar interlökinlerin artışına bağlı olarak artabilirler, bu nedenle ateşli, konstitüsyonel bulguları olan hastalarda, sitokin salınımı ile seyreden durumlarda kemik iliğinde GLUT'ların artışı nedeniyle FDG tutulumu genellikle yüksek beklenir ve bu tutulum genellikle reaktif olarak yorumlanır (26).

FDG-PET sintigrafisi günümüzde onkoloji alanında sıkça kullanılan bir tanı yöntemidir; malign odakların lokalizasyonunun saptanmasında, hastalığın yayılımının belirlenmesinde, tedaviye cevap ve prognoz tayininde oldukça önemli bir yere sahiptir. Tümör hücrelerinde glukoz metabolizması aerobik ve anaerobik glikoliz yolları ile artar. Ayrıca FDG'nin sadece tümör hücresi tarafından değil, %29'unun da makrofajlar ve tümör etrafındaki granülosit dokusu tarafından tutulduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (30). Aktif haldeki enflamatuar hücrelerde (granülositlerde, aktive makrofajlarda ve lenfositlerde) glukoz kullanımı artar. Bu nedenle FDG- PET'in sadece tümöral dokuları göstermede değil, enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada da önemli rolünün olduğu son yıllarda bildirilmektedir. Bu hücrelerde FDG tutulumunu artıran diğer bir neden ise tümöral dokularda ve enflamatuar hücrelerde glukoz taşıyıcılarının (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ekspresyonunun artmasıdır (2, 27).

Tümör hücrelerinden farklı bir şekilde enflamatuar hücrelerde glukoz taşıyıcılarının glukozla olan affinitesinin de arttığı gösterilmiştir (2). Ayrıca bu hücrelerdeki aktif metabolik süreç nedeniyle glikolitik yoldaki enzimlerin aktivasyonu ve buna bağlı glikoliz hızında da artış görülmektedir (27). FDG-PET'in fokal enfeksiyonları, eklem protez enfeksiyonlarını, osteomyelitleri, diyabetik enfeksiyonları, karaciğer transplant adayı olan hastalarda şüpheli intra ve ekstra hepatik enfeksiyonları, AIDS hastalarında santral sinir sistemi enfeksiyonlarını göstermede faydalı olduğu bildirilmiştir (2, 31). Diğer sintigrafik yöntemlere göre özellikle

fokal enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada; yine nonpiyojenik enfeksiyonları, vaskülitleri, subakut ve kronik enflamasyonları göstermede üstün olduğu bildirilmiştir (32). FDG-PET'in konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerine göre diğer üstünlükleri ise; hızlı ve erken görüntüleme, erken raporlama, yüksek rezolüsyon, tomografik bilgi, yüksek hedef arkaplan oranı ve tedaviye cevabın değerlendirilebilmesidir (32, 33, 34).

FDG-PET sintigrafisi hem enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını hem de neoplazileri gösterme konusunda oldukça başarılıdır. Bu nedenle konstitüsyonel semptomlar ile başvuran hastalarda klinik ipuçları elde edildikten sonra etyolojinin araştırılmasında kullanılabilecek değerli bir yöntemdir. Nedeni bilinmeyen ateş tablosu ile takip edilen hastalar ile bugüne kadar yapılan çalışmalarda FDG-PET'in %16-69 arasında bir oranda tanıya katkı sağladığı bildirilmiştir (35).

FDG-PET'in, Ga-67 sintigrafisine benzer şekilde sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin ise nispeten düşük olması bir avantaj olarak görülmektedir; çünkü bu tarz hasta grubunda altta yatan hastalık spektrumunun geniş olması nedeniyle FDG-PET' in bu hastalıklardan birçoğuna işaret edebileceği, sadece bir hastalığa ait bulgu vermeyeceği anlaşılmaktadır. (32). PET ile BT görüntülemelerinin kombinasyonunun özellikle hibrid sistemlerde tek başına PET'ten üstün olduğu gösterilmiştir. Çünkü BT' nin sağladığı anatomik görüntüleme ile PET'te saptanan patolojik odakların tam lokalizasyonu belirlenebilmekte ve lezyonların malign-benign ayrımı yapılabilmektedir. Ayrıca PET görüntüsünde atenuasyon düzeltme de PET/BT hibrid kullanımıyla gerçekleştirilebilmektedir (29).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

2017-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda konstitüsyonel semptomlar nedeni ile yatırılarak veya ayaktan tetkik edilen ve teşhisi saptamak amacıyla PET/BT çekimi yapılmış 155 hastanın bilgileri retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 11' inin organik hastalık açısından anlamlı derecede patolojik PET tutulumları olması; fakat takipleri boyunca herhangi bir teşhis konamaması nedeniyle var olan PET bulgularının anlamlı olup olmadığı yorumlanamadığından 11 hasta istatistiki çalışmaya dahil edilmedi, kalan 144 hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların PET-BT öncesinde yapılmış olan tüm laboratuvar tetkikleri, doku sıvıları incelemeleri, serolojik incelemeler, kültür ve biyopsi sonuçları, görüntüleme sonuçları, tümör belirteçleri geriye doğru incelenmiştir.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whityney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

3.2. FDG-PET/ BT ÇALIŞMASI

Tüm PET incelemeleri hastanemizde mevcut olan 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET/BT, Illinois, ABD) yapıldı. Hastalara en az 4 saatlik açlık ve iyi hidrasyon önerildi. FDG enjeksiyonu öncesi parmaktan kan şekeri ölçümü yapıldı. Kan glukoz düzeyi 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 296-405 MBq (8-15 mci). FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalar FDG'nin vücuttaki biyodağılımını tamamlaması için yaklaşık 1 saat sakin bir ortamda bekletildi. Ardından hastaların mesanesi boşaltılarak sırtüstü pozisyonunda PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Kontrastsız düşük doz BT taraması yapıldı, takiben verteks-ayakucu tüm

vücut PET görüntüleri alındı. PET görüntüleri verteks-üst uyluk kısmı için her biri 2-3 dakikalık 7-8 yatak pozisyonunda tamamlandı. Alt ekstremitelerde ise uyluk üst kısmından ayakucuna kadar 6-7 yatak pozisyonunda her biri 1-2 dakikalık görüntüler alındı.

3.3. DEĞERLENDİRME

Görüntülerin değerlendirilmesinde FDG'nin vücuttaki fizyolojik dağılım bölgeleri dışında kalan yerlerde saptanan tutulumlar patolojik olarak kabul edildi ve buna göre 'tutulum +/-' olarak ifade edildi. Saptanan bu tutulumların yorumlanmasında seçilen alandaki aktivite

yoğunluğunun vücuttaki ortalama aktiviteye oranı olan ve "maksimum standart uptake değeri (SUD)" adı verilen semikantitatif parametreden de faydalanıldı.

PET/BT çalışmasından sonra hastalığın tanısına yönelik yapılan tetkik ve girişimler ile hastalığın klinik seyri takip edildi. PET/ BT'de patolojik bulgu saptanan hastalarda bu bulgulara yönelik yapılan lokalize ayrıntılı görüntüleme yöntemleri, biyopsiler ve diğer invaziv işlemler incelendi. Klinik gözlem ile tanıya gidilen diğer hastalarda da tanıya yönelik olarak yapılan diğer ikinci basamak değerlendirmeler incelendi.

PET/BT'de gösterilen patolojik odaklar hastaların kesin tanıları ile uyumluysa FDG-PET/BT'nin tanıya yardımcı olduğu (doğru pozitif) kabul edildi. Tanı ile uyuşmayan odaklar saptanan sintigrafiler (yanlış pozitif) ile konvansiyonel yöntemlerle ya da klinik izlemde bir odak saptandığı halde PET/ BT'de herhangi bir patolojik odak saptanmayan sintigrafilerin (yanlış negatif) ise tanıya yardımcı olmadığı kabul edildi. PET/BT'nin negatif kaldığı, klinik izlem ve diğer yöntemlerle de herhangi bir patolojik odağın belirlenemediği olgularda sonuç doğru negatif olarak değerlendirildi. Tüm bunlara göre hastaların patolojik PET-BT tutulumları nihai tanıları ile karşılaştırılarak yorumlandı ve hastalık ile uyumlu tutulumu olanlar 'PET +', olmayanlar ise 'PET -' olarak belirtildi.

4. BULGULAR

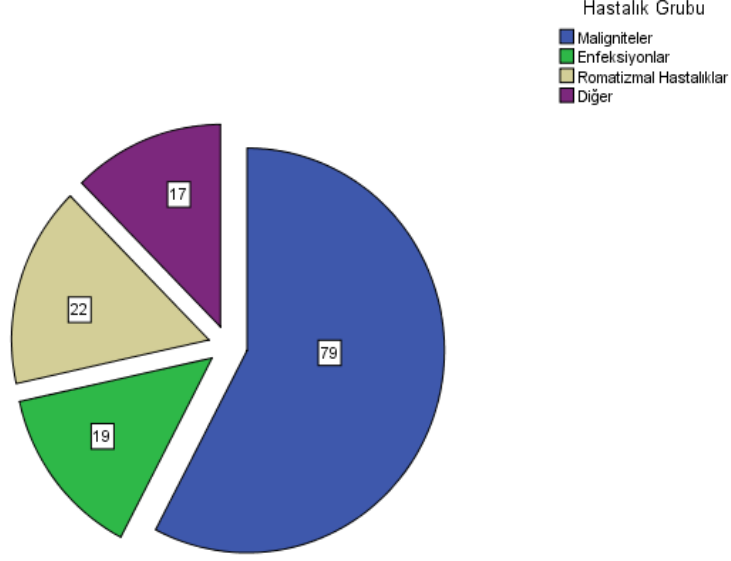
Çalışmamıza konstitüsyonel semptomları olan 59'u kadın (%41,0), 85'i erkek (%59,0) toplam 144 olgu dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $58,05 \pm 17,24$ (Dağılım aralığı=18-84 yaş) yıl olan örneklem gurubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları $56,46 \pm 17,77$, kadın hastaların ise yaş ortalamaları $60,34 \pm 16,32$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,195$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarda tanı gruplarına göre yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları

Tanı Grupları	n (%)	Yaş (Ort±SS)	P-değeri*
Maligniteler	79 (%57,7)	61,14±15,57	p=0,008^a
Enfeksiyonlar	19 %13,9)	44,79±18,70	
Romatizmal Hastalıklar	22 (%16,1)	59,23±17,61	
Diğer	17 (%12,4)	55,24±18,39	
Toplam Katılımcı	Erkek	85(%59,0)	p=0,195
	Kadın	59(%41,0)	
	Toplam	144 (%100)	

a= Kruskal Wallis grup analizi sonucu. **SS=** Standart Sapma ***=** $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda yapılan fiziksel muayene, görüntüleme, laboratuvar bulguları ve diğer tanısal testler ile olguların %95,1'inde ($n=137$) hastalık teşhisi konurken, olguların %4,9'una ($n=7$) herhangi bir hastalık teşhisi konamamıştır. Hastalık tanısı alan olgu grubunda tanıların dağılımı incelendiğinde %57,7 ($n=79$) oranı ile en sık maligniteler; takiben %16,1 ($n=22$) oranı ile romatizmal hastalıklar, %13,9 ($n=19$) oranı ile enfeksiyonlar ve %12,4 ($n=17$) oranı ile diğer hastalık grupları yer almıştır (Grafik 1, Tablo 6).Hastalara bakıldığında ise 4 hastada eşzamanlı 2 farklı primer hastalık olduğu görülmüştür.Bunlar over kanseri ile birlikte kolon kanseri, Castleman hastalığı ve Kaposi sarkomu birlikteliği, akciğer kanseri ve GİST birlikteliği ve sonuncu hastadada nikel allerjisi zemininde greftit olarak saptanmıştır.



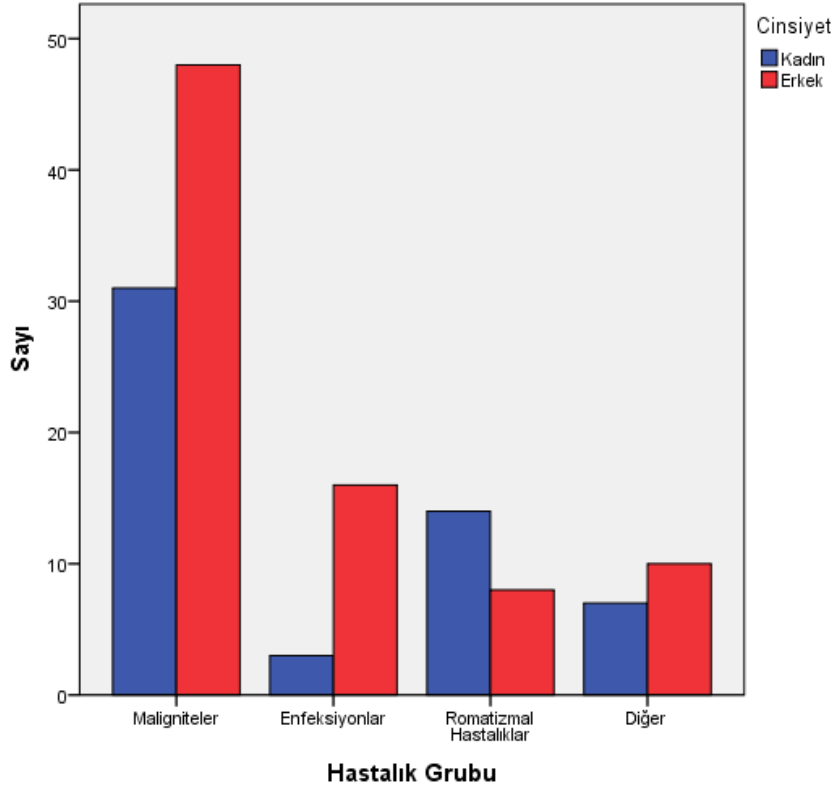
Grafik 1. Tanı dağılımları

Tablo 6. Olguların gruplandırılması ve dağılımı

	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>(%)</u>
Enfeksiyonlar	19	13,3
Tüberküloz	10	
Enfektif Endokardit	3	
Prostat absesi	1	
Pnömoni	1	
Mezenter pannikülit	2	
Greftit	2	
Bartonella enfeksiyonu	1	
Neoplaziler	79	54,8
Non-Hodgkin Lenfoma	21	
Hodgkin Lenfoma	4	
GIST	2	
Meme kanseri	1	
Primeri bilinmeyen adenokanser	3	
Renal hücreli kanser	3	
Mide kanseri	6	
Pankreas kanseri	3	
Safra kesesi kanseri	1	
Akciğer kanseri	12	
Multipl myelom	4	
Kolon kanseri	3	
Malign mezotelyoma	5	
Warthin tümörü	1	
Kolanjiokanser	1	
Castleman hastalığı	1	
Malign melanom	1	
Ozofagus kanseri	1	
Over Kanseri	2	
Paraganglioma	1	
Lösemi	3	
Kaposi sarkomu	1	

Enflamatuvar ve Romatizmal hastalıklar	22	15,3
Sistemik Lupus Eritematozus	3	
Büyük damar vaskülit	6	
Miks bağ doku hastalığı	1	
Erişkin Still Hastalığı	5	
Temporal arterit	1	
Behçet hastalığı	1	
Polimyalji Romatika	5	
Mikroskopik polianit	1	
Diğer	17	11,8
Primer Sklerozan Kolanjit	1	
Hemolitik anemi	1	
Onkositom	1	
Otoimmün poliglandüler sendrom	1	
MDS	1	
Subakut tiroidit	1	
Makrofaj aktivasyon sendromu (CMV ilişkili)	1	
CVID	1	
İmmün trombositopenik purpura	1	
Primer myelofibrozis	1	
Postenfeksiyöz poliserözit	1	
Lenfomatoid granülomatozis	1	
Kronik fibrinli plörit	1	
Nikel alerjisi	1	
Diabetik hepatopati	1	
Amiloidoz	1	
Sarkoidoz	1	
Hipereozinofilik sendrom	1	
Tanı konulamayan	7	4,8

Tanı grupları arasında olguların ortalama yaşları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$). Buna göre malignite grubu hastalar ortalama $61,14 \pm 15,57$ yıl ile en yaşlı grubu oluştururken, enfeksiyon grubu ortalama $44,79 \pm 18,70$ yıl ile en genç grupta yer almıştır (Tablo 1). Bununla beraber hasta tanı grupları arasında olguların cinsiyetleri değerlendirildiğinde ise kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde en sık romatizmal hastalıklar (%63,6), erkeklerde ise anlamlı şekilde en sık oranda enfeksiyon hastalıkları (%84,2) tanı almıştır ($p=0,021$) (Grafik 2).



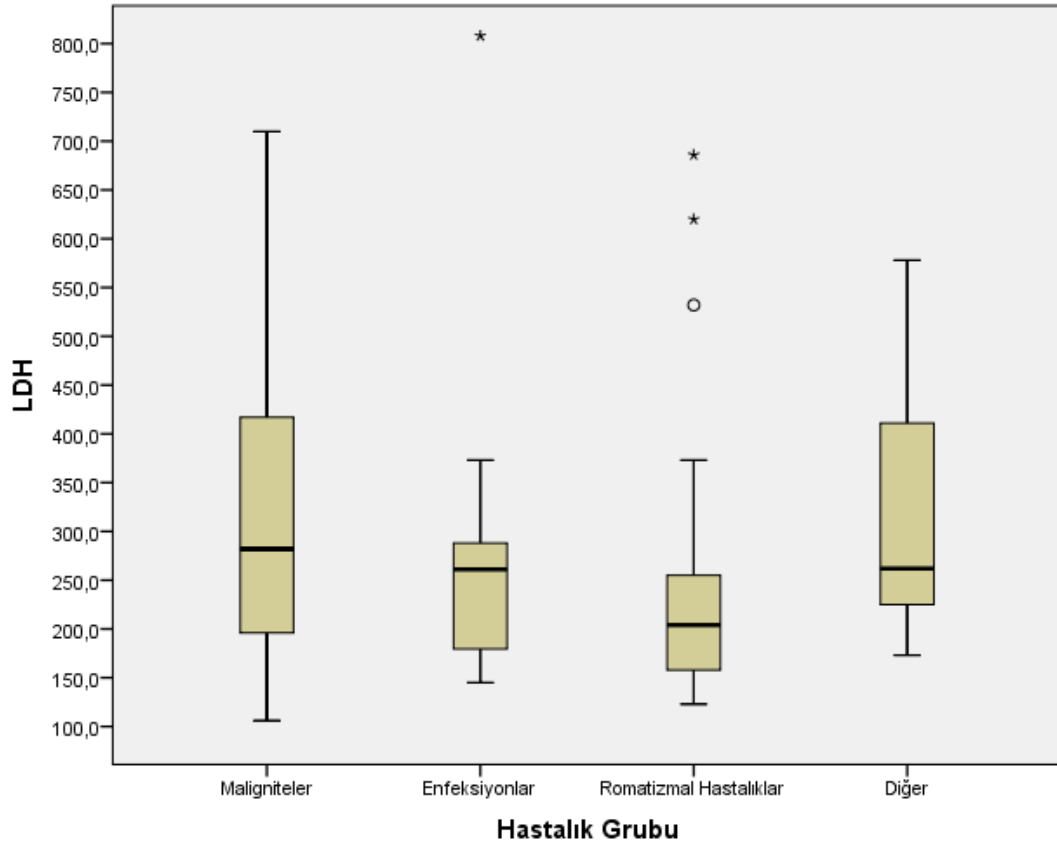
Grafik 2. Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı

Hastaların ortalama semptom süresi 4.01 ± 4.46 ay olarak saptanmıştır. Hastalarımızda %26,4 oranıyla (n=38) en sık rastlanan başvuru bulgusu hepatosplenomegali olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla kardiyak bulgular (%18,1), yüzeysel LAP (%14,6), eklem bulguları (%9,0), cilt bulguları (%8,3) ve ele gelen kitleler (%2,8) izlemiştir. (Tablo 7). Bu bulgular ciltte döküntü, renk değişikliği; kalpte üfürüm, S3-S4 duyulması, kardiyak kökenli olduğu düşünülen boyun venöz dolgunluğu, assit, pretibial ödem; eklemden artralji ve artrit varlığı ile değerlendirildi.

Tablo 7. Hastalarda tanı anı fizik muayene bulgularının dağılımı

Başvuru Bulguları	n	%
Yüzeyel LAP	21	% 14,6
Hepatosplenomegali	38	% 26,4
Kitle	4	% 2,8
Cilt Bulgusu	12	% 8,3
Eklem Bulgusu	13	% 9,0
Kardiyak Bulgu	26	% 18,1

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen labratuar bulgularının hasta grupları arasında karşılaştırması tablo 3’de sunulmuştur. Tüm katılımcılarda ortalama $9,06 \pm 5,16 \times 10^9/L$ lökosit, $1,75 \pm 1,84 \times 10^9/L$ lenfosit, $11,48 \pm 7,44$ g/dL hemoglobin, $32,87 \pm 6,59$ % hematokrit, $284,83 \pm 158,3 \times 10^9/L$ trombosit, $8,62 \pm 1,30$ fL MPV, $71,19 \pm 69,06$ mg/dL CRP, $3,52 \pm 0,71$ g/dL albumin, $92,39 \pm 149,45$ U/L gama glutamil transferaz (GGT), $164,30 \pm 178,08$ U/L alkalen fosfataz, $44,24 \pm 36,13$ ug/dl demir, $260,09 \pm 69,48$ ug/dl total demir bağlama kapasitesi (TDBK), $919,90 \pm 2823,9$ ng/mL ferritin, $9,40 \pm 0,65$ mg/dl kalsiyum, $5,17 \pm 2,22$ mg/dl ürik asit, $379,14 \pm 401,73$ U/L LDH, $17,45 \pm 14,82$ % transferrin saturasyonu, ve $68,40 \pm 36,51$ mm/h sedimentasyon değerleri elde edilmiştir. Buna göre malignite ve diğer hastalıklar grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek LDH ($p=0,024$) (Grafik 3); romatizmal hastalık grubunda ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde yüksek sedimentasyon ($p=0,051$) değerleri elde edilmiştir. Bununla beraber gruplar arasında lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, trombsit, CRP, albumin, GGT, alkalen fosfataz, demir, TDBK, ferritin, kalsiyum, ürik asit ve transferrin saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 3).



Grafik 3. Hasta gruplarında LDH ortalamalarının dağılımı

Tablo 8. Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları

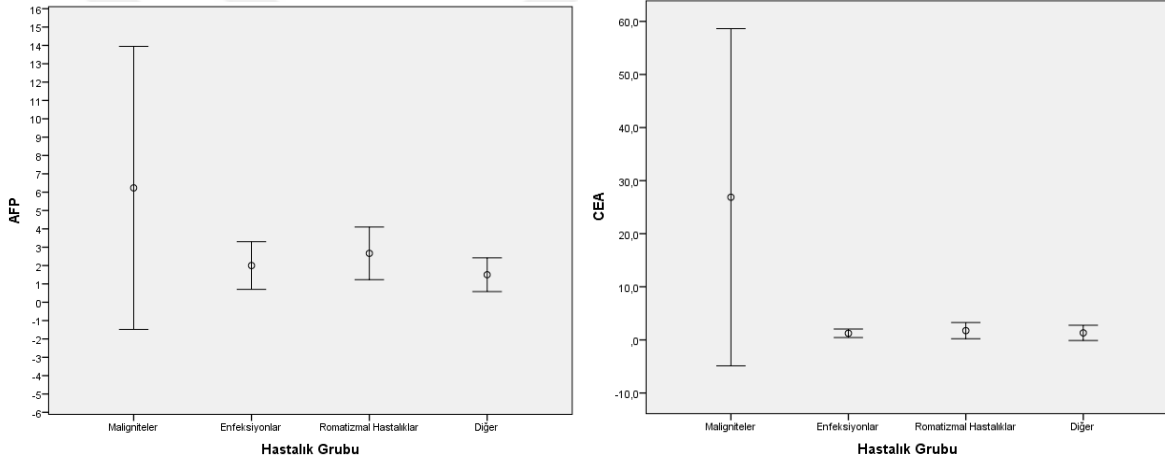
Laboratuvar Bulguları	Malignite (Ort±SS)	Enfeksiyon (Ort±SS)	Romatizmal Hastalık (Ort±SS)	Diğer (Ort±SS)	P-değeri
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9,30±6,13	8,99±4,94	9,32±3,81	7,94±1,90	0,650
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	1,81±2,26	1,86±1,84	1,70±0,91	1,54±0,58	0,841
Hemoglobin (g/dL)	11,72±9,89	11,78±2,13	10,90±1,75	10,73±2,45	0,290
Hemotokrit (%)	32,18±6,99	35,78±6,00	32,80±4,97	32,17±7,22	0,199
MPV (fL)	8,77±1,41	8,20±1,00	8,37±1,13	8,80±1,44	0,390
Trombosit ($\times 10^9/L$)	295,91±165,90	252,26±101,16	334,31±169,72	222,61±160,55	0,220
CRP (mg/dl)	74,61±71,19	73,47±87,58	72,47±60,13	45,20±40,77	0,453
Albümin (g/dl)	3,43±0,69	3,75±0,57	3,68±0,70	3,57±0,65	0,234
GGT (U/L)	109,66±176,74	53,00±65,39	52,13±55,11	124,64±176,48	0,615
Alkalen fosfataz (U/L)	198,65±212,11	102,57±37,26	115,13±84,64	171,70±193,21	0,299
Demir (ug/dl)	40,22±34,90	43,17±40,45	39,20±24,59	63,00±45,45	0,073
TDBK (ug/dl)	265,94±73,41	235,06±39,22	247,45±67,60	268,00±71,05	0,323
Ferritin (ng/ml)	802,45±2217,95	528,50±433,39	1518,00±4991,77	1243,82±3437,84	0,419
Kalsiyum (mg/dl)	9,49±0,79	9,31±0,21	9,40±0,54	9,17±0,41	0,471
Ürik asit (mg/dl)	5,36±2,20	5,06±1,74	4,89±1,86	5,22±3,30	0,744
LDH (U/L)	435,35±491,94	274,36±145,08	253,40±158,11	443,29±382,65	0,024*
Transferrin satürasyonu %	15,43±11,36	17,81±21,15	16,20±10,72	25,71±22,51	0,158
ESH (mm/h)	70,28±36,77	57,52±33,42	82,95±33,29	55,35±36,62	0,051

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

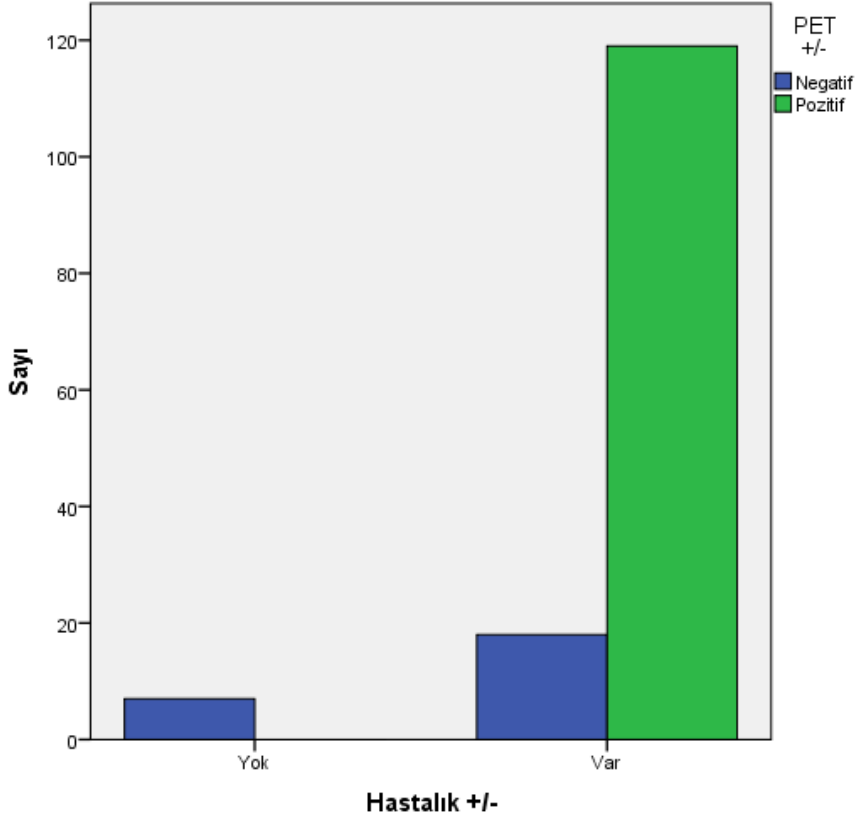
Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen tümör markerları sonuçlarının hasta grupları arasında karşılaştırması tablo 4’de sunulmuştur. Tüm katılımcılarda ortalama 5,10±17,70 ng/ml alfa-feto protein (AFP), 925,33±1391,0 U/ml CA-15.3, 115,85±270,36 U/ml CA-19.9, 21,50±89,70 ng/ml karsinoembriyonik antijen (CEA), 126,50±137,8 ng/ml nöron spesifik enolaz (NSE) ve 920,82±1472,9 U/ml CA-125 değerleri elde edilmiştir. Buna göre malignite grubunda tüm tümör markırları sayısal olarak diğer gruplara kıyasla yüksek bulunmuş olsa da gruplara düşen yetersiz örneklem sayısı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Grafik 4) (Tablo 4).

Tablo 9. Tanı sırasında hastaların tümör markerları sonuçlarının karşılaştırması

Tümör Markırları	Malignite (Ort±SS)	Enfeksiyon (Ort±SS)	Romatizmal Hastalık (Ort±SS)	Diğer (Ort±SS)	P-değeri
AFP (ng/ml)	6,23±20,66	2,00±0,81	2,67±0,57	1,50±0,57	0,379
CEA (ng/ml)	26,87±100,59	1,25±0,50	1,75±0,95	1,33±0,57	0,260
NSE (ng/ml)	126,50±137,8	-	-	-	-
CA-125 (U/ml)	1091,14±1578,62	141,50±119,50	95,00	-	0,266
CA-15.3 (U/ml)	1372,50±1634,12	-	31,00	-	0,221
CA-19.9 (U/ml)	138,67±299,47	23,25±24,58	12,50±9,25	57,66±79,85	0,759

**Grafik 4.** Hasta gruplarında AFP ve CEA ortalamalarının dağılımı

Çalışmamızda yapılan PET görüntüleme sonucunda hastaların %93,1'inde (n=134) fizyolojik olmayan tutulum gözlenirken hastaların %82,6'sı (n=119) PET pozitif ve %17,4'ü (n=25) PET negatif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yapılan fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar bulguları sonucunda olguların %95,1'inde (n=137) hastalık bulgusuna rastlanırken, olguların %4,9'u (n=7) herhangi bir hastalık tanısı almamıştır. Çalışmamızda PET görüntülemesi sonucu pozitif çıkan 119 hastanın tamamı (%100) ve PET görüntülemesi sonucu negatif çıkan hastaların ise 18'i (%72,0) hastalık tanısı almıştır (p=0,000) (Tablo 5). Dolayısıyla PET görüntülemesinin %86,8 sensitivite, %100 spesifite, %0 yalancı pozitiflik, %13,1 yalancı negatiflik, %100 pozitif prediktif değer ve %28 negatif prediktif değere sahip olduğu anlaşılmıştır (Grafik 5).



Grafik 5. Gerçek hasta oranları ve PET sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda PET görüntülemesi sonucu tutulum gözlenen 134 hastanın %88,8'i (n=119) PET görüntülemesi sonucu pozitif ve %11,2'si (n=15) PET görüntülemesi sonucu negatif olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla PET pozitif sonuçların %100'ünde tutulum gözlenmiş, PET negatif olan hastaların ise %60'ında tutulum bildirilmiştir (p=0,000) (Tablo 10).

Tablo 10. PET görüntülemesi bulgularının karşılaştırılması

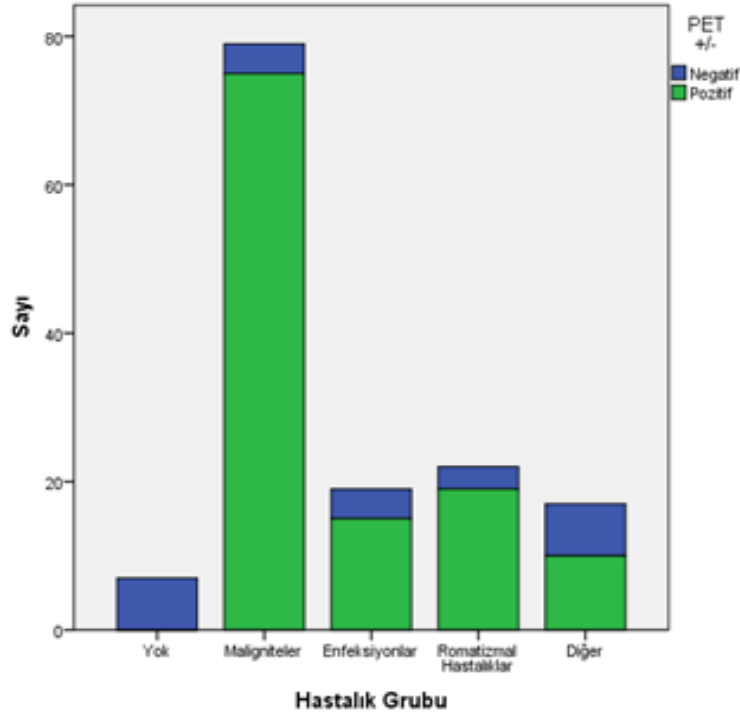
	Klinik Değişken	PET Negatif n (%)	PET Pozitif n (%)	Toplam	p-değeri
Tutulum	Yok	10 (%40,0)	0 (%0)	10 (%6,9)	0,000*
	Var	15 (%60,0)	119 (%100)	134 (%93,1)	
Hastalık	Yok	7 (%28,0)	0 (%0,0)	7 (%4,9)	0,000*
	Var	18 (%72,0)	119 (%100,0)	137 (%95,1)	
Toplam	-	25 (%17,4)	119 (%82,6)	144 (%100,0)	-

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda PET görüntülemesi ile malignitelerin %94,9'u (n=75), enfeksiyon hastalıklarının %78,9'u (n=15), romatizmal hastalıkların %86,4'ü (n=10), diğer hastalık gruplarının %58,8'i (n=10) tespit edilmiştir. Hastalık tanısı almayan 7 olgunun tamamı PET negatif olarak değerlendirilmiştir (p=0,000). Malignitelerin %5,1'i (n=4), enfeksiyon hastalıklarının %21,1'i (n=4), romatizmal hastalıkların %13,6'sı (n=3), diğer hastalık gruplarının %41,2'si (n=7) PET görüntülemesi sonucu negatif olarak değerlendirilmiştir (Grafik 6, Tablo 11).

Tablo 11: Hastalık grupları arasında PET sonuçlarının karşılaştırılması.

		Hastalık Grubu					Total
		Yok	Maligniteler	Enfeksiyonlar	Romatizmal Hastalıklar	Diğer	
PET Negatif	n	7	4	4	3	7	25
	%	100,0%	5,1%	21,1%	13,6%	41,2%	17,4%
Pozitif	n	0	75	15	19	10	119
	%	0,0%	94,9%	78,9%	86,4%	58,8%	82,6%
Total	n	7	79	19	22	17	144
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Grafik 6. Hastalık grupları arasında PET sonuçlarının karşılaştırılması

TARTIŞMA

Konstitüsyonel semptomlar daha önce de belirtildiği gibi spesifik olmayan, fakat genellikle altta yatan organik patolojilere işaret edebilen önemli semptomlardır. Bu semptomlara yol açabilecek hastalıkların spektrumu oldukça geniş olup, basit bir viral enfeksiyondan malign süreçlere kadar pek çok hastalık görülebilmektedir. Burada hastaların semptomlarının süresi ve ek şikayetleri ile fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleri ve diğer tanısal testlerin, özellikle de görüntüleme yöntemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda bahsedilen tanısal yöntemlerle herhangi bir teşhis elde edilememekte ve daha ileri testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda altta yatan önemli hastalıkların erken evrelerinde USG,BT,MR gibi görüntüleme yöntemlerinin duyarlılıkları düşük kalabilmektedir, bu yöntemler vücudun belli bölgesini göstermekte olup tüm vücutta var olabilecek patolojiyi gösterme hususunda eksik kalabilmektedir (36).Tüm bu nedenlerden ötürü vücuttaki fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri gösteren nükleer tıp yöntemleri bu tarz hastaların yönetiminde genellikle ikinci basamak tanı testi olarak kullanılmaktadır.

Nükleer tıp yöntemlerine bakıldığında ise başlıcaları olan Ga-67 sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafileri ve işaretli immünglobulin sintigrafileri kolay ulaşılamama, işlemin uzun sürmesi, yüksek radyasyon dozu ve görüntü kalitesindeki yetersizlik gibi bir takım dezavantajlara sahiptir.

Son yıllarda FDG-PET sintigrafisinin malignitelerin saptanmasında, hastalığın yaygınlığını, tedaviye cevabı ve prognozu belirlemede olduğu kadar enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada etkin rolü olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla konstitüsyonel semptomları olan ve özellikle de malignite şüphesi olan hastalarda hastalığın tespiti, malignitelerin en başta ayırıcı tanısına giren enfeksiyonlar ve romatizmal bağ dokusu hastalıklarının saptanabilmesi açısından FDG-PET sintigrafisi bu gibi tablolarda başvurulacak faydalı bir tetkik gibi gözükmemektedir.

Bu çalışmada tanı konulan olguların dağılımı incelendiğinde %57,7 (n=79) oranı ile en sık maligniteler; takiben %16,1 (n=22) oranı ile romatizmal hastalıklar, %13,9 (n=19) oranı ile enfeksiyonlar ve %12,4 (n=17) oranı ile diğer hastalık gruplarının yer aldığı görülmüştür.Daha önce nedeni bilinmeyen ateş tablosu ile yapılan pek çok çalışmada elde edilen sonuçlar enfeksiyonların 1. sıklıkta görüldüğü, neoplazi ve bağ dokusu hastalıklarının değişken oranlarda bunu takip ettiği görülmektedir.Günümüzde Türkiye ve pek çok Avrupa ülkesinde bu tabloya yol açan nedenlere bakıldığında enfeksiyonların giderek gerilediği, enfeksiyon dışı nedenlerin oranlarının arttığı gözlenmektedir.Bu çalışmada da sadece nedeni bilinmeyen ateş

kliniği olan hastalar ele alınmamış, konstitüsyonel semptomu olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Nihai tanılar incelendiğinde ise en sık malignitelerin saptandığı, bunlardan da en sık olarak yine önceki çalışmalara benzer şekilde lenfomaların saptandığı görülmüştür.

Jaruskova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 94'ü nedeni bilinmeyen ateş olmak üzere uzamış ateş tablosu olan toplam 118 hastada FDG-PET veya PET/BT'nin tanıya katkısı %36 bulunmuştur (36). Buysschaert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise nedeni bilinmeyen ateş tablosu ile izlenen 74 hasta değerlendirilmiş, hastaların % 53'ünde tanıya ulaşılmış ve FDG-PET'in tanıya katkısı %26 olarak bulunmuştur (37).

Bleeker-Rovers ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada nedeni bilinmeyen ateş veya şüpheli enfeksiyon ve enflamasyon odağı araştırılan hastalarda FDG-PET'in katkısı retrospektif olarak araştırılmıştır. 35 hastanın %46'sında tanıya ulaşılırken FDG-PET'in tanıya katkısı %37 saptanmıştır. Sensitivitesi %93, spesifitesi %90, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %95 olarak bildirilmiştir (38). Aynı grubun 2 yıl sonra yayınlanan başka bir çalışmasında FDG-PET'in nedeni bilinmeyen ateş tanısındaki yeri prospektif bir araştırmayla değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FDG-PET, temel tanısal testlerden hemen sonra veya başlangıçta saptanan ipuçlarına yönelik araştırmalarla bir sonuca varılamadığında konvansiyonel tanı yöntemlerinden önce uygulanmıştır. 70 hastalık bu çalışmada hastaların %50'sinde tanı konulabilmiş ve FDG-PET'in %33 hastada tanıya katkı sağladığı bildirilmiştir. FDG-PET'in sensitivitesi % 88, spesifitesi %77, pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın 43 hastalık bir subgrubunda abdominal ve toraks BT de uygulanmıştır. Bu hastalarda abdomen ve toraks BT'nin pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %86 bulunurken FDG-PET'in pozitif prediktif değeri %65, negatif prediktif değeri %90 bulunmuştur.

FDG-PET/BT' nin günümüzde malignitelerin tanısı, evrelemesi ve tedaviye takiplerinin değerlendirilmesin yaygın olarak ve etkin bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Malignite şüphesi olan hastalarda FDG-PET tüm vücutta fonksiyonel ve metabolik bir tarama yaparak normal dışı olan dokuları tespit edebilmektedir. Bu özellikle primeri bilinmeyen kanser odaklarının bulunması, maligniteden yüksek oranda şüphe edilen hastalarda primerin bulunmasına olanak tanımaktadır. Bu konuda Arzu Cengiz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada primeri bilinmeyen kanserlerde primer araştırması PET-BT ile yapılmış, çalışmaya alınan 121 hastanın 59'unda (49%) primer malignite odağı saptanmıştır (39). Bizim

çalışmamızda ise malignite tanısı olan 79 hastanın 75'inde (%94,9) FDG-PET'in tanıya yardımcı olacak şekilde tutulum gösterdiği görülmüştür.

FDG-PET'in özellikle vaskülitleri saptamada diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu da bildirilmiştir. Dev hücreli arteritlerde, polymyalgia romatikada, Takayasu arteritinde, Wegener granülomatosisine bağlı periaortitlerde ve enfeksiyöz vaskülitlerde FDG tutulumu gösterilmiştir (40). FDG-PET'in vaskülitleri saptamada sensitivitesi %77-100, spesifitesi % 89-100 olarak bildirilmiştir. Takayasu arteritinin teşhisinde özellikle erken evredeki lezyonlarda FDG-PET, BT ve MR' göre üstün bulunmuştur (41). Dev hücreli arterit yalnızca temporal arterlerde sınırlı kaldığında damar çapının küçük olması ve beyindeki arka plan FDG tutulumunun yüksek olması nedeniyle FDG-PET'in sensitivitesi düşük kalabilir (40). Bizim çalışmamızda da; romatizmal hastalık tanısı konan 22 hastanın 19'unda PET-BT de tanıya yardımcı tutulum olduğu görüldü (%86,4). Vaskülit tanısı konulan 8 hastanın 8'inde de tanıya yardımcı FDG-PET tutulumunun olduğu görüldü (%100). Bu hastalardan 5'i büyük damar vaskülit (Takayasu-aortit), 1'i temporal arterit, 1'i mikroskobik polianjitis, 1'i de Behçet hastalığı idi.

Bu çalışmada hastaların demografik verilerine bakıldığında erkek ve kadınlar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı; fakat hastalık gruplarına bakıldığında ise malignitesi olan hastaların anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu, enfeksiyonu olan hasta grubunun ise en genç grup olduğu saptandı. Yine kadınlarda anlamlı olarak en sık romatizmal hastalıklar gözlenirken, erkeklerde en sık enfeksiyonların görüldüğü saptandı. Hastalardaki konstitüsyonel semptomların ortalama süresi 4 ay olarak bulundu ve fizik muayenede en sık saptanan bulgunun hepatosplenomegali olduğu görüldü. Temel tanısal testler incelendiğinde ise LDH'nin malignite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunduğu, ESR' nin ise romatizmal hastalık grubunda anlamlılığa yakın düzeyde yüksek bulunduğu görüldü.

SONUÇ

Konstitüsyonel semptomlar çok geniş bir hastalık spektrumu içerisinde görülebilecek semptomlar olup, herhangi bir hastalığa spesifik olmamaları ve genellikle de altta yatan önemli bir hastalığa işaret edebilmeleri nedeniyle önemli semptomlardır. Diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde özellikle de malignite şüphesi olan vakalarda; malignitenin teşhisi ve ayırıcı tanısında yer alan enfeksiyonlar ile romatizmal bağ dokusu hastalıklarının saptanması için, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ile FDG-PET/BT' nin bu hasta grubunda kullanılacak diagnostik protokoller içerisine girmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Burada kullanımı kısıtlayan başlıca nedenler olarak; herhangi bir hastalıkla uyumlu olmayan, düşük düzeyde ve reaktif olarak değerlendirilen FDG tutulumlarının görülebilmesi ve bunun kafa karışıklığına yol açması, çalışma sonucunda saptanan FDG-PET/BT'nin düşük negatif prediktif değeri söylenebilir. Bu da romatizmal hastalık grubundan vaskülit dışı bazı hastalıkların FDG tutulumu göstermemesi, bazı erken evre malignitelerin FDG tutulumu göstermemesi ve diğer hastalık grubunda yer alan özellikle benign tabloların FDG tutulumu göstermemesi nedeniyle açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 205-11.
2. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics*. 2005; 25: 1357-68.
3. Lokich J.J. (1978) Management of Constitutional Symptoms. In: *Primer of Cancer Management*. Springer, Dordrecht
4. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200
5. Dall L, Stanford JF. Fever, Chills, and Night Sweats. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 211
6. Abaoglu-Aliksanyan Teshiste Temel Bilgi ‘Propedötik’ 4. Baskı 2007, s:35-38
7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* (Baltimore). 1961; 40: 1-30
8. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1187-92.
9. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 93-9.
10. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med* 2002; 252: 295-304
11. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR318-22.
12. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):364
13. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 291-300.
14. Zacharski LR, Kyle RA. Significance of extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 1967; 202: 264-6.
15. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 601.
16. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1187-92.

17. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 694-703.
18. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 17-29.
19. Onal IK, Cankurtaran M, Cakar M et al. Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country? *J Infect.* 2006; 52: 399-404.
20. Peters AM. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med.* 1999; 43: 61-73.
21. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 1617-25.
22. Meller J, Ivancevic V, Conrad M, Gratz S, Munz DL, Becker W. Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1248-53.
23. Kjaer A, Lebech AM. Diagnostic value of (111).In-granulocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2002; 43: 140-4.
24. Peters AM. Imaging infection and inflammation with Tc-99m-HMPAO-labeled leukocytes. In: Henkin RE et al. *Nuclear Medicine*. 2nd edition. Pennsylvania: Mosby, 2006: 1678-95
25. Sonmezoglu K. Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni 2001; Cilt 1, No:1:s:5-8
26. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2007; 48: 35-45.
27. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* 1998; 25: 317-22.
28. Zhu A, Lee D, Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin Oncol.* 2011;38(1):55–69
29. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics.* 2004; 24: 1411- 31.
30. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2001; 22: 779-83.

31. Sturm E, Rings EH, Schölvink EH, Gouw AS, Porte RJ, Pruijm J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to management of pediatric liver transplantation candidates with fever of unknown origin. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1698-704.
32. Oyen WJ, Mansi L. FDG-PET in infectious and inflammatory disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 1568-70
33. Hsieh HJ, Lin SH, Chu YK, Chang CP, Liu RS. F-18 FDG PET and Ga-67 scintigraphy in a case of fever of unknown origin with underlying cutaneous diffuse large B-Cell lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2004; 29: 859-60.
34. Hoshino A, Kawada E, Ukita T. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol.* 2004; 76: 236-9.
35. Federici L, Blondet C, Imperiale A. et al. Value of (18).F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract.* 2008.
36. Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 913-8.
37. Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18).fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2004; 15: 151-156.
38. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 29-37.
39. Arzu Cengiz, Sibel Göksel, Yakup Yürekli. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. . 2018; 27(3): 0-0
40. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med.* 2003; 61: 323-9.
41. Umekita K, Takajo I, Miyauchi S et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a useful tool to diagnose the early stage of Takayasu's arteritis and to evaluate the activity of the disease. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 243-7
42. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):71–79.

ÖZGEÇMİŞ

1.GENEL

DÜZENLEME TARİHİ	20.03.2020		
T.C. KİMLİK NO	45904249322		
DOĞUM YERİ VE YILI	Gaziosmanpaşa-İSTANBUL, 1991		
GÖREV YERİ	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzm. Öğr. Dr.		
YAZIŞMA ADRESİ	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Çapa		
TEL	2124142000	GSM	5362843061
E-POSTA	nevzat-53@hotmail.com	FAX	

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2015- ...	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıpta Uzmanlık
2009-2015	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Lisans, Tıp
2005-2009	İstanbul Atatürk Fen Lisesi
2002-2005	Rami Atatürk İlköğretim Okulu
1997-2002	Dumlupınar İlköğretim Okulu