



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

**NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ VE İNFLAMASYONDA
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİSİNİN (PET BT) ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir Saygın ÖĞÜT

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ VE İNFLAMASYONDA
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİSİNİN (PET BT) ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir Saygın ÖĞÜT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Veli YAZISIZa, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ateş ve nedeni bilinmeyen ateş.....	3
a. Ateşin tanımı	3
b. Ateş patogenezi	3
c. Nedeni bilinmeyen ateş	6
2.2 Nedeni bilinmeyen inflamasyon	6
a. Akut faz yanıtı ve İnflamasyon Patogenezi.....	6
b. Akut faz proteinlerinin görevleri.....	7
i. C-Reaktif Protein	7
ii. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	8
c. Nedeni bilinmeyen inflamasyon.....	9
d. Nedeni bilinmeyen inflamasyon/nedeni bilinmeyen ateşe yol açan hastalıklar..	9
i. Enfeksiyon hastalıkları.....	9
ii.Romatolojik Hastalıklar	11
iii.Maligniteler.....	12
iv. Diğer nedenler.....	13
2.3 18F-FDG-PET.....	14

a. FDG-PET temel prensipleri.....	14
b. Görüntüleme yöntemi ve kullanım alanları	14
3. Nedeni bilinmeyen inflamasyon/nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalara tanısal yaklaşım	15
a. FDG-PET'in potansiyel kullanımı	16
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	40
7.ÖZET.....	41
8. ABSTRACT.....	43
9. KAYNAKLAR	45
10. EKLER.....	52

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

NBİ	Nedeni bilinmeyen inflamasyon
NBA	Nedeni bilinmeyen ateş
FDG- PET	Flouro deoksi glukoz – Pozitron Emisyon Tomografisi
GLUT 1	Glukoz Taşıyıcısı 1
18-F-FDG	18-F-Florodeoksi Glukoz
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
İL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
İFN	İnterferon
PGE	Prostaglandin
CRP	C Reaktif Protein
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
AFR	Akut faz reaktanı
ITP	İmmün Trombositopenik Purpura
Ca	Kanser
İV	İntravenöz
MR	Manyetik Rezonans
PPD testi	Pürifiye protein derivasyon testi
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
SUV max	Standart uptake volum, maximum değeri

TABLÖLAR DİZİNİ - I

Tablo 2.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızını Artıran Durumlar

Tablo 2.2 NBA'e yol açan Bağ Doku Hastalıkları

Tablo 2.3 NBA/NBİ'lu hastalara tanısal yaklaşım

Tablo 4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların PET istem nedenleri

Tablo 4.2 Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Tablo 4.3 PET CT İstem Nedenleri ile Nihai Tanıların Karşılaştırılması

Tablo 4.4 PET CT İstem Yapılan Kliniklere Ön tanı/İstem nedenleri

Tablo 4.5 PET CT İstem Nedenlerine Göre Genel Özellikler

Tablo 4.6 NBA/NBİ ile takipli 62 hastanın klinik tanı ve etyolojik
klasifikasyonu

Tablo 4.7 NBA ve NBİ nedeni ile PET CT çekilen hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.8 PET CT Organ Tutulum Oranları ve SUV Max Değerleri

Tablo 4.9 NBİ ve NBA Nedeni ile Çekilen ve Malignite veya Romatolojik Tanısı
alan Hastaların PET/BT'de En Yüksek SUVmax Değerleri

Tablo 4.10 NBİ ve NBA Nedeni ile Çekilen ve Malignite veya Romatolojik
Tanısı alan Hastaların PET/BT'de Organ Tutulumlarının karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Ateş patogenezi

Şekil 3.1 18-F-FDG PET/BT’de vasküler yapılarda aktivite örnekleri

Şekil 4.1 İnflamatuvar Patoloji Saptanan hastaların hastalık gruplarına göre dağılımı

Şekil 4.2 İnflamatuvar Patoloji Saptanan hastaların primer tanılar açısından dağılımı



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ve nedeni bilinmeyen inflamasyon (NBİ) sık karşılaşılan ve tanısal süreci klinisyenler için zor olan durumlardır. NBA ilk kez Petersdorf ve Beeson tarafından tanımlanmıştır ve ateşin 38.3 °C ve üzerinde olduğu, en az 3 haftadır süren ve 1 haftalık hospitalizasyona rağmen nedeni ortaya konulamayan durumları tarifler [1]. NBA etyolojisinde birçok hastalık yer almaktadır. Literatüre göre gruplandırıldığında enfeksiyonlar (%21-54), neoplazmlar (%6-31), nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar (%13-24) ve diğer hastalıklar saptanmıştır (%4-6.5) [2].

Nedeni bilinmeyen inflamasyon ise uzamış inflamatuvar belirteçlerde yükseklik ile beraber ateşin 38.3 °C'nin altında seyretmesi olarak kabul edilmiştir. [3,4]. NBA ve NBİ'nin klinik presentasyonları birbirinden farklı olabilmekle beraber etiyolojide bulunan hastalıklar benzerdir [5].

NBA ve NBİ'nun etyolojisinin araştırılması sürecinde hastalara çok sayıda tetkik yapılmakta ve çeşitli tedavilere maruz kalmaktadırlar. Medikal hikaye, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, periferik kan ve idrar kültürleri, standart radyografi, ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografi bu tetkiklerden bazılarıdır. Bazı çalışmalara göre NBA/NBİ'ü olan hastaların %30-50'sine kesin tanı konulamamaktadır [3,6].

FDG - PET/BT (Flouro deoksi glukoz – Pozitron Emisyon Tomografisi) malignitesi olan hastalarda, metastatik odakların lokalizasyonunu belirlemede ve hastalığın evrelendirilmesinde faydalı bir vücut görüntüleme yöntemidir [7,8]. FDG - PET/BT NBİ/NBA'i olan hastalarda altta yatan hastalığın tanısının ortaya konulması açısından yardımcı olabilir [5,9]. Son yıllarda PET BT ateş nedeni olarak fokal enfeksiyon ve malignensiye dışlamak amacı ile daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

FDG – PET/BT florin 18 molekülü ile bağlanmış glukoz utilizasyonuna dayalı nükleer görüntüleme yöntemidir. Glukoza benzer biçimde GLUT – 1 ile hücre içine giriş yapan 18 F- FDG fosforile olur, glikoliziste kullanılmaz ve hücre içinde birikir. Yayılan pozitron tarayıcı tarafından algılanır ve FDG – PET taramasında parlak sinyal artan glukoz metabolizmasını yansıtır. Özellikle onkolojik hastalıkların saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi) onkolojik hastalıkların yanı sıra glukoz tüketiminin arttığı inflamatuvar hastalıklar için de kullanılabilir bir yöntem gibi gözükmektedir. Sistemik vaskülit, sarkoidoz gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda etkin olduğu bildirilmektedir ve bu hastalıkların tanı ve tedavi yönetiminde kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur [9].

Bu çalışmanın amacı, NBİ ve NBA nedeni ile tetkik edilen, PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda PET/BT'nin tanıya katkısını değerlendirmek, inflamatuvar hastalıklarda görülen PET/BT tutulum bölgeleri ve paternlerini tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateş

a. Ateşin Tanımı: Vücut ısısının düzenlenmesi nöronal sistemin dış uyaranlar ve vücut dokularından gelen ısı ile ilgili bilgileri bir araya getirmesi ile sağlanır. Vücut ısısı, anterior hipotalamusta yer alan termoregülatör merkezde kontrol edilir. Anterior hipotalamusta yer alan preoptik alanda normal durumlarda sabit bir sıcaklığı korumaya programlıdır ve hipotalamik termoregülatör merkez, kas ve karaciğerdeki metabolik aktiviteden elde edilen aşırı ısı üretimini cilt ve akciğerlerden ısı yayılımı ile dengeler [10].

Deneyisel olarak preoptik alanda olan ısı kaybı titremeye ve ısı üretimine neden olur. Bazı hormonlar tiroid hormonları, adrenalin, nöradrenalin ve glukokortikoidler gibi kahverengi yağ dokusundaki metabolik aktivite artışını ve termogenezi uyarır. Preoptik bölgedeki ısı artışı ise deride vazodilatasyon, terleme, solunum sayısında artışa neden olur [11].

Normal vücut ısısı Carl Reinhold ve August Wunderlich çalışmalarından sonra 37°C olarak kabul edilmekte ise de sağlıklı insanlarda 36.8 ± 0.4 °C'dir. Vücut ısısı sirkadyen değişiklikler gösterir. Oral ısı sabah erken saatlerde (04:00-06:00 arasında) 37.2°C, akşama doğru (16:00-18:00 arasında) 37.7°C'ye yükselir [12].

Ateş vücut sıcaklığının yükselmesidir ve birçok enfeksiyonun karakteristik özelliğidir, aynı zamanda otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar gibi bir dizi enfeksiyöz olmayan hastalıkta da görülür. Ateş sırasında hipotalamik termoregülatör merkezindeki termostat ayarı, yukarı doğru kayar. Hipotalamustaki yükselmiş prostaglandin E2 (PGE2) seviyeleri, ayar noktasını yükseltmek için tetikleyici gibi görünmektedir.

b. Ateş patogenezi: Uluslararası fizyolojik bilimler komisyonu ateşi, çok hücreli organizmaların patojen ve yabancı maddelerin işgallerine karşı geliştirdikleri savunmayla ilişkili yanıtların bir parçası olarak kabul etmiştir [13]. Febril yanıt ise organizmanın hastalığa verdiği yanıttır ve sitokin kaynaklı vücut ısısında artış ile karakterizedir. Febril yanıt fizyolojik olarak veya immünolojik sistemin aktivasyonundan kaynaklanan akut faz yanıtının bir parçası olarak gerçekleşir.

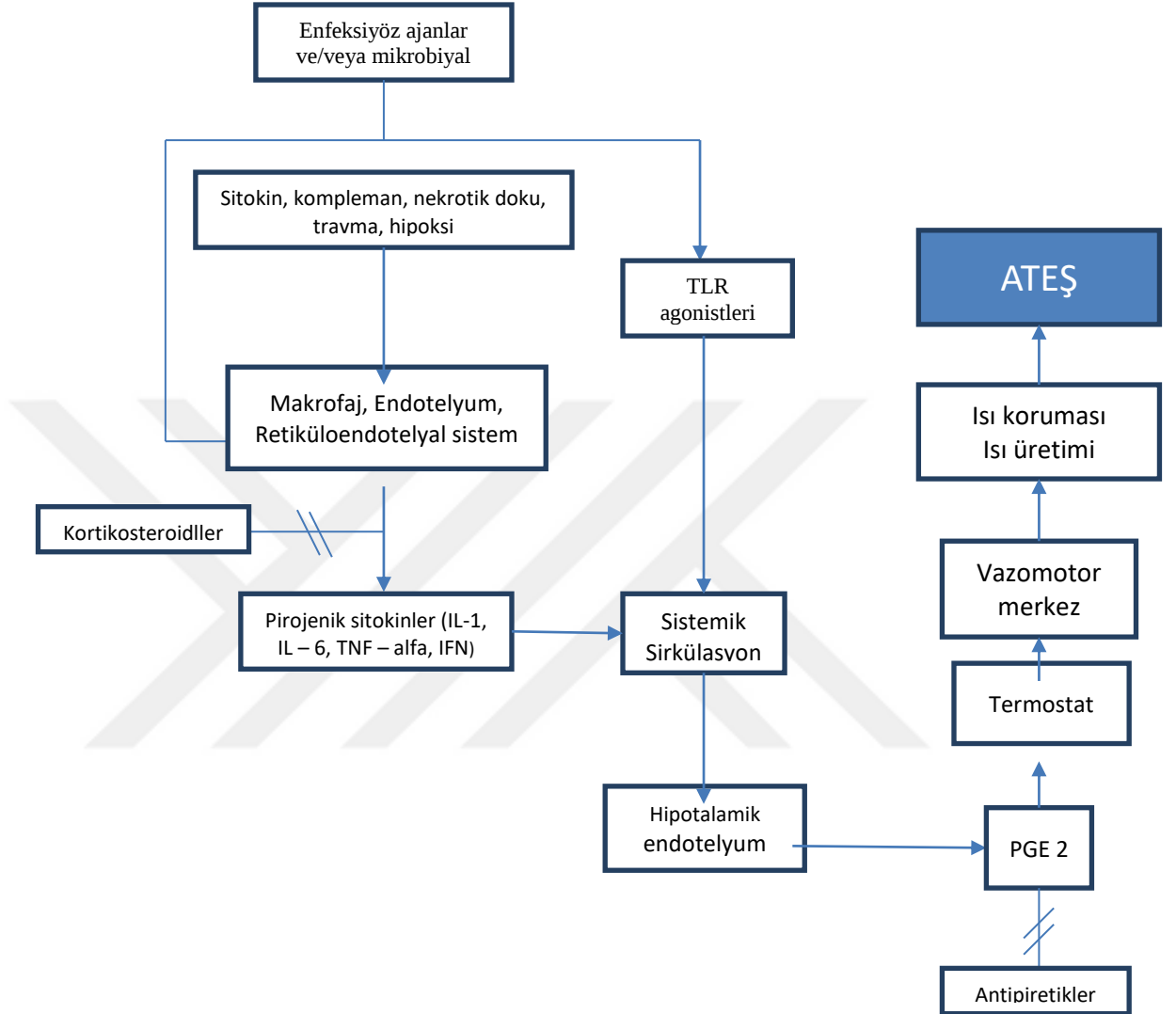
Pirojen terimi ateşe neden olan maddeleri tanımlamak için kullanılır. Endojen ve ekzojen pirojenlerler olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Ekzojen pirojenler; mikroorganizmalar ya da mikroorganizmaların toksinleri ya da ürünleri olabilir. Ekzojen bir pirojenin klasik örneği, tüm gram-negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkarit endotoksindir [14]. Makrofaj ve monositlerden salınan sitokinler ise endojen pirojenler arasında yer almaktadır. Bu sitokinler: Tümör nekrozis faktör - alfa (TNF- α), tümör nekrozis faktör-beta (TNF- β), interlökin-1 α (IL-1 α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin - 6 (IL-6) ve silier nötrofilik faktör örnek verilebilir [15].

Ateş, periferik kandaki veya dokulardaki fagositik hücreler tarafından IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü, interferon-alfa (IFN- α) ve diğer endojen pirojenik sitokinlerin sentezi ve salınımı ile başlar. Bu sitokinler sistemik dolaşıma geçer ve PGE2 sentezine neden olacakları anterior hipofize ulaşırlar. Beyindeki PGE2 indüksiyonu vücut ısısı için hipotalamik ayar noktasını yükseltir. Ayar noktası yükseltildikten sonra, termoregülatör merkez mevcut vücut sıcaklığını çok düşük olarak algılar ve vücut sıcaklığını yeni ayar noktasına yükseltmek için bir dizi olay başlatır.

Artan metabolik hız ve kas tonusu aktivitesi ile ısı üretimiminin artırılması sağlanırken, deri perfüzyonunun azalması ile vücut ısısının kaybı engellenmiş olur. Vücut sıcaklığı, yükseltilmiş ayar noktasında yeni bir denge elde edilene kadar yükselir. Ateşe bağlı sıcaklığın üst sınırı 42 ° C (107.6 ° F) olarak kabul edilmektedir. Ancak vücut ısısının 41°C'yi geçmesi beklenen bir durum değildir [16-18].

Ateşe neden olan pirojenik sitokinler karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini arttırır, serum demir ve çinko seviyelerini azaltır. Lökositoza ve iskelet kasında proteolize neden olur. Periferik PGE2'deki artış, sıklıkla ateşe eşlik eden miyalji ve artraljiden sorumlu olabilir. Artan kalp hızı ateşe karşı normal fizyolojik bir yanıttır.

Şekil 2.1 Ateş patogenezi



TLR: toll-like reseptör, IL-1: interlökin-1, IL-6: interlökin-6, TNF: tümör nekroz faktörü, IFN: interferon; PGE2, prostaglandin E2.

Courtesy of Reuven Porat, MD, and Charles A Dinarello, MD.

Özetle enfeksiyöz ajanlar ve/veya mikrobiyal ürünler, sitokinler ve diğer enflamatuvar süreçlerden başlayarak, dolaşımda pirojenik sitokinleri üretmek ve salgılamak için makrofajları, endotelyal hücreleri ve retiküloendotelyal sistemi uyarır. İsmi geçen hücreler tarafından üretilen pirojenik sitokinler hipotalamusta PGE2'nin sentezini indükler. Ayrıca hipotalamustaki toll like

benzeri reseptörlere ligand olarak etki eden mikrobiyal toksinler de hipotalamustaki PGE2'nin sentezini uyarır. PGE2, hipotalamustaki termostatik ayar noktasını febril seviyelere yükseltir. Vazomotor merkezi ısı koruma (vazokonstriksiyon) ve ısı üretimi (titreme) için sinyaller gönderir. Kortikosteroidler pirojenik sitokinlerin periferik sentezini azaltırken, antipiretikler beyindeki PGE2 seviyelerini azaltır.

c. Nedeni Bilinmeyen Ateş: NBA ilk kez Petersdorf ve Beeson tarafından tanımlanmıştır. Ateşin 38.3 °C ve üzerinde olduğu, en az 3 haftadır süren ve 1 haftalık hospitalizasyona rağmen nedeni ortaya konulamayan ateşe NBA olarak kabul edilir [1]. Ayaktan takip edilen hastada en az üç poliklinik muayenesi veya hastanede izlenen hastada mikrobiyolojik kültürlerin 48 saat inkubasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamaması da kriter olarak kabul edilmiştir. NBA'lı hastaların çoğu subakut veya kronik semptomlarla hastaneye başvururlar [19].

Nozokomiyal NBA enfeksiyon ve/veya inkübasyon döneminde olmayan diğer nedenlerle hastaneye yatırılmış ve tedavi edilmekte olan hastalarda 38.3° C'nin üzerinde ateş ataklarının görülmesi ve ateş etyolojisinin iki günlük kültür sonuçlarını da içerecek şekilde üç günlük gerekli araştırmalara rağmen bulunamamasıdır [19]. Ayrıca nötropenik NBA ve HIV (İnsan immünyetmezlik virüsü) ilişkili NBA'da farklı bir antite olarak tanımlanmıştır [20,21].

Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde yer alan hastalıkları nedeni bilinmeyen inflamasyon etyolojisinde yer alan hastalıklarla beraber bölüm 2.2.d'de incelenecektir.

2.2 Nedeni Bilinmeyen İnflamasyon

a. Akut faz yanıtı ve inflamasyon patogenezi: Akut faz yanıtı ismine rağmen hem akut hem de kronik inflamatuvar durumlara eşlik eder. Enfeksiyon, travma, enfarktüs, inflamatuvar artritler ve diğer sistemik otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar ve çeşitli neoplazmlar dahil olmak üzere çok çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlar sırasında serum

konsantrasyonları en az yüzde 25 oranında artmış veya azalmış proteinler olarak tanımlanır [22]. Düzeyleri artan proteinlere pozitif akut faz reaktanı (AFR), azalanlara ise negatif AFR ismi verilmektedir.

AFR olarak adlandırılan serum proteinlerinin konsantrasyonundaki artış, iltihap ve doku yaralanmasına eşlik eder [22,23]. Akut faz fenomeni, ilk olarak, pnömokokal pnömoninin akut fazı sırasında hastaların serumundaki C-reaktif proteinin (CRP) keşfiyle ortaya çıkmıştır [24,25]. İnflamasyon esnasında akut faz reaktanlarının kan düzeyleri çok büyük oranda değişiklikler gösterebilir. Değişikliklerin ev sahibi savunmaya ve diğer uyarlanabilir yeteneklere katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Enflamatuar süreç esnasında makrofaj ve monositler gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen sitokinler nedeni ile akut faz proteinlerinin hepatositler tarafından üretimi değişir. IL-6 çoğu akut faz proteinin ana indükleyicisidir [26]. Akut faz yanıtı ile ilgili diğer majör sitokinlerin bazıları IL-1 beta, TNF - α ve IFN - γ 'dır. Bu sitokinler ayrıca negatif bir AFR olarak bilinen albüminin sentezini de baskılar [27]. Akut faz reaktanlarındaki artış serüloplazmin için %50, bazı kompleman proteinleri için 1000 kat, CRP ve serum amiloid A (SAA) için ise bu rakamdan da fazla olabilir [28-30]. Negatif akut faz reaktanları ise albümin, transferrin ve transtretindir.

b. Akut Faz Proteinlerinin İnflamasyonda Görevleri: Akut faz yanıtına katılan moleküllerinin çoğunun birden fazla işlevi vardır. İltihap, iyileşme, skarlaşma ve uyarım bunlardan bazılarıdır. Olumlu yönleri olabildiği gibi olumsuz durumlara da neden olabilirler. Ateşe ek olarak kronik inflamasyon anemisi, anoreksi, letarji, uyku hali ve bazı davranışsal değişiklikler, kas kaybı ve kaşeksi buna örnek verilebilir [31-35]. Ayrıca akut faz reaktanları serum demir, bakır ve çinko düzeylerinde değişiklikler ve sekonder amiloidoza da neden olabilir.

i. C-Reaktif Protein: İnflamasyonun birçok basamağını etkileyebilen ve pentraksinler adı verilen protein grubunda yer alan bir moleküldür. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselir. 36-60 saat sonra en yüksek

değerine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasındadır. İnflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normal değerlere gelmektedir[36]. İnflamatuvar etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Patojenlerin tanınmasını, yok edilmesini teşvik edebilir ve nekrotik apoptotik hücrelerin temizlenmesini artırabilmektedir [37, 38]. CRP'nin en önemli işlevlerinden biri de fosfokoline bağlanma yeteneğidir, bu şekilde hasarlı hücrelerin ve yabancı patojenlerin tanınmasına aracılık eder [37].

CRP kompleman sistemini aktive edebilir ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücrelere bağlanabilir. Bu da inflamasyonun hem humoral hem de hücresel efektör sistemleri ile etkileşerek patojenlerin ve hedeflenen hücrelerin eliminasyonunu başlatabileceğini göstermektedir[39]. Birçok olumlu yan etkisinin yanında negatif etkileri de bulunmaktadır. İmmün trombositopenik purpura (ITP) hastalarında artan CRP düzeyleri antiplatelet antikorların trombositlere fosfokolin üzerinden bağlanmasını artırarak trombosit yıkımını artırabilir.

Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) aksine, CRP inflamatuvar süreçte daha hızlı artış göstermektedir. Daha erken normale düzeylerine dönmekle beraber CRP düzeyleri ESH'nı etkileyen faktörlerden (anemi, polisitemi, eritrosit şekli, plazma protein düzeyi, yaş, cinsiyet) etkilenmez. Ancak travma, yanık, iskemi ve infarkt gibi her türlü doku yıkımı yapan olayda artış göstermektedir [37].

ii. Eritrosit Sedimentasyon Hızı: Akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan bir tetkiktir. İnflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselmeye başlar. Normale değerlere dönmesi bir ay kadar zaman alabilir. Test, antikoagülan eklenmiş venöz kanın, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda, eritrositlerin plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olmaları nedeni ile aşağı doğru çökmesi prensibine dayanır. Birimi mm/saat olarak belirtilir. Eritrosit sayısı, boyutu ve şeklinden etkilenir ve nonspesifik bir test olarak kabul edilir. ESH'nın 100 mm/saat ve üzerinde olması hastalık endeksi olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde yüksek değerler saptanan hastalarda ileri tetkikler yapılması önerilir. Hastanın yaşı ve cinsiyetine göre normal aralıkları farklılık arz eder. Kadınların bazal değeri erkeklere göre daha fazladır. 40 yaşın altındaki erkeklerde 18 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat sınır değer olarak

kabul edilirken, Westergren metoduna göre ise 40 yaş üstündeki erkeklerde yaş/2 mm/saat, kadınlarda ise (yaş+10)/2 mm/saat sınır değerler olarak kabul edilir [40]. ESH'nı artıran durumlar Tablo 2.1 'de listelenmiştir.

Tablo 2.1 Eritrosit Sedimentasyon Hızını Artıran Durumlar

Yüksek fibrinojen seviyesi	Hodgkin hastalığı
Enfeksiyonlar	Paraneoplastik sendromlar
Maligniteler	Serum hastalığı
Yaşlılık	Travma
Obezite	İnflamatuvar barsak hastalığı
Gebelik	Romatizmal ve diğer poststreptokok sendromları
Anemi	Postperikardiektomi
Polimyaljia romatika	Rosai-Dorfman hastalığı
Temporal arterit	Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Multipl myelom	Sweet sendromu
Kronik böbrek yetmezliği	Castleman hastalığı
Diabetes mellitus	Heparin tedavisi
Myokard enfarktüsü	Glomerulonefrit
Lenfosittik tiroidit	Oral kontraseptif ajanlar
Kawasaki hastalığı	Hipotiroidi
Yanık	Hiperkolesterolemi
Makrositoz	

c. Nedeni Bilinmeyen İnflamasyon: Son yıllarda NBİ yeniden tanımlanmış olup uzamış inflamatuvar belirtilerde yükseklik ile beraber ateşin 38.3 °C'nin altında seyretmesi olarak kabul edilmiştir [3,4]. NBİ etyolojisi malignitelerden kendini sınırlayıcı hastalıklara kadar değişkenlik göstermektedir. NBA ve NBİ'nin klinik prezentasyonları birbirinden farklı olabilmekle beraber, etiyolojide bulunan hastalıklar benzerdir [5]. Bu nedenle, her iki durumda da standardize edilmiş teşhis protokollerinin oluşturulmasına yönelik girişimlere devam edilmelidir [6].

d. Nedeni Bilinmeyen Ateş/Nedeni Bilinmeyen İnflamasyona Yol Açan Hastalıklar:

Enfeksiyon Hastalıkları: NBA etyolojisinde son yayınlarda %14-58 ile en sık nedeni oluşturmaktadır. 65 yaş üzeri hastalarda en sık ikinci veya üçüncü neden olarak dikkati çekmektedir. NBA açısından endokardit, tüberküloz, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve apseler en sık karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarıdır [41]. Uluslararası seyahat öyküsü olan hastalarda ise NBA yapan yaygın klasik NBA yapan enfeksiyon hastalıklarından farklıdır. Sıtma, solunum ve üriner sistem

bu duruma örnek olarak verilebilir. Tropikal bölgeye seyahat edenlerde ise amebik karaciğer apsesi ve Dengue ateşi klasik NBA yapan enfeksiyonlar arasında görülebilir [41].

Tüberküloz: Çoğu NBA serisinde en sık enfeksiyöz neden olarak bulunmuştur. Erken teşhis edilemeyen tüberküloz vakalarının prezentasyonu ekstrapulmoner, miliyer veya önceden var olan pulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olan hastaların akciğerlerinde görülür. Örnek olarak edinsel immün yetmezliği olan tüberküloz hastalarının akciğer grafileri %15-30 oranında normal olarak izlenir [42, 43].

Miliyer tüberküloz tedavi edilebilir nedenler arasında yer aldığı için mutlaka nedenler içerisinde aranmalıdır. PPD (Pürifiye protein derivasyon) testi tüberkülozu olan NBA'li hastaların %50'sinden azında pozitifdir. Çoğunda kutanöz anerji görülür [44]. Ayrıca aktif tüberkülozun tanısında interferon – gama salınımına dayalı testlerin duyarlılığı düşüktür [45]. Balgam örnekleri ise vakaların sadece dörtte birinde pozitif olarak bulunmaktadır. Tanısal zorluklardan dolayı tüberküloz tanısı için çoğunlukla lenf düğümü, karaciğer ve kemik iliği biyopsisi gerekmektedir.

Apse: Apsse formasyonuna zemin hazırlayan altta yatan durumlar arasında siroz, steroid veya immünsüpresif ilaç kullanımı, postoperatif dönem ve diyabet bulunmaktadır [46]. Apandisit, divertikülit veya inflamatuvar barsak hastalığında olduğu gibi barsak duvarı bariyerlerinde bozulma olan durumlarda apseler daha kolay ortaya çıkmaktadır. İntraabdominal apseler, visseral bölgelere ek olarak Douglas poşunda, pelvik ve retroperitoneal bölgelerin subfrenik, omental, keselerinde gelişebilir.

Apselerde enfeksiyon kaynağı apse oluşumu alanına göre değişebilir:

- Piyojenik karaciğer apseleri genellikle biliyer sistem hastalığı, apandisit veya divertikülit gibi intraabdominal olayları takip eder. Amebik karaciğer apseleri klinik olarak piyojenik karaciğer apselerinden ayırt edilemez. Seroloji ekstraintestinal hastalığı olan vakaların %95'inde pozitifdir.
- Dalak apselerinin çoğunluğu hematogen yayılım neticesinde görülür. Dalak apseleri ile ilişkisi en çok gösterilmiş enfeksiyon endokardittir.

- Perinefrik veya renal apseler her ne kadar idrar kültürleri aralıklı pozitif ya da negatif olsa da genellikle idrar yolundaki enfeksiyondan kaynaklanır.

Enfektif Endokardit: Enfektif endokarditi olan vakaların %2-5'inde yeterli sayıda kan kültürü örnek sayısı ve kan hacmine rağmen kültür sonuçları negatif olarak gelebilmektedir. Antibiyotik kullanan veya damar içi uyuşturucu kullanan hastalarda kültür negatif endokardit daha sık görülür[47]. Kültür negatifliği, kültürde izole edilmesi daha zor olan aşağıdaki organizmalarla özellikle olasıdır.

- Coxiella Burnetii ve Tropheryma whipplei nadir endokardit nedenlerindendir ve hücre kültürü olmaksızın ürememektedirler.
- Brucella, mycoplasma, klamidy, histoplasma, legionella ve bartonella, özel ortam veya mikrobiyolojik yöntemler kullanılmadıkça ürememektedirler.
- Kan kültürleri 7 ila 21 gün boyunca inkübe edilmedikçe Haemophilus spp, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella ve Kingella (HACEK grubu) saptanamamaktadır.

NBA olarak ortaya çıkan subakut endokarditte periferik bulgular nadiren tespit edilir. İntravenöz ilaç kullanan kişilerde görülen endokarditler genelde sağ kalpte görülür ve üfürüm nadiren duyulur. NBA hastalarında görülen endokarditlerde transözefageal ekokardiyografi %90 oranında pozitif saptanmaktadır [44].

Osteomiyelit: Enflamasyon ve lokal ağrının erken görülmediği durumlarda osteomiyelit uzun süre NBA tablosunda izlenebilir. Ultrasonografi ve radyoizotop incelemeler konvansiyonel yöntemlere göre daha erken tanı koyabilir[48]. Semptomları silik olduğunda ve sinir kökü basılarına neden olduğu zaman, ön planda diskopati olarak düşünülerek gözden kaçırılabilir.

Romatolojik Hastalıkları: Genç ve orta yaşlı hastalarda erişkin Still hastalığı ve yaşlı hastalarda Dev Hücreli arterit NBA tablosuna en çok neden olan romatolojik hastalıklardır. 65 yaş üstü hastalarda NBA'li hastaların %15'ni dev hücreli arterit hastaları oluşturmaktadır[44]. NBA'e yol açan romatolojik hastalıklar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2: NBA’ye yol açan romatolojik hastalıklar

Erişkin Still hastalığı	Poliarteritis Nodosa
Dev Hücreli arterit	Mikst konnektif doku hastalığı
Polimyaljiya Romatika	Romatizmal ateş
Sistemik Lupus Eritematozus	Eritema multiforme
Hipersensivite vaskülit	Eritema nodozum
Hipersensivite pnömonisi	Romatoid artirit
Takayasu arteriti	Granülomatoz polianjitis
	Mikst Kryoglobülinemi

Erişkin Still Hastalığı: Erişkin Still hastalığı ateş, artirit ve döküntülerle karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın klinik prezentasyonu sistemik juvenil idiyopatik artritle çocuklara benzer özelliklere sahiptir.

Dev Hücreli Arterit: Baş ağrısı, ani görme kaybı, polimiyaljiya romatika semptomları (vaskülit belirtisi olmadan ortaya çıkabilen), açıklanamayan ateş, anemi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı saptanan 50 yaş üstü bir hastada dev hücreli arterit akla gelmesi gereken ön tanımlar arasındadır. Çene klavikasyonu dev hücreli arterit teşhisine yardımcı olur. Şüpheli dev hücreli arteriti olan tüm vakalara temporal arter biyopsisi önerilir.

Takayasu Arteriti: Takayasu arteriti büyük çaplı arterlerin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Birincil olarak aorta ve dallarını tutar. Hastalık genellikle 50 yaş altı Asya kökenli kadınları etkiler. Başlangıç semptomları çoğunlukla düşük dereceli ateş, artralji, myalji, halsizlik ile inflamatuvar markerların artışı gibi nonvasküler semptomlardır [49,50]. Bu durum hastalığın tanısını güçleştirir. Geç dönem Takayasu arteriti çoğunlukla vasküler daralma, stenoz ve anevrizma gibi postinflamatuvar sekellerin bilgisayarlı tomografi, MR anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografide görüntülenmesiyle tanınır [51].

Maligniteler: Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde en çok yer alan maligniteler: Özellikle Non-Hodgkin lenfomalar, lösemiler, renal hücreli karsinomlar, hepatosellüler karsinom veya karaciğere metastaz yapmış diğer malignitelerdir. Ateşe neden olan maligniteler genellikle retikuloendotelial orijinlidir. (Örneğin

lenfoma ve lösemi). Ateş genellikle ileri evre veya agresif histolojik özellik taşıyan lenfomalarda görülür. Miyelodisplastik sendrom nadiren kan hücrelerinin üretimi esnasında matürasyonun durması veya displastik değişikliklerin görülmesi nedeni ile görülen ateş nedeni ile tanı alabilir. Multipl myelom da NBA etyolojisinde yer alan hastalıklar arasındadır [52].

Renal hücreli karsinom, vakalarının yaklaşık yüzde 20'si ateşle ortaya çıkar. Diğer adenokarsinomlar da karaciğer metastazı yapmışlar ise ateş ile prezente olabilirler [46].

Nadir bir tümör olan atriyal miksomada da hastaların 1/3'ü ateş ile prezente olabilir. Diğer bulgular artralji, hipergamaglobülinemi, emboliyi içerir. Tanı ekokardiyografi ile konulur [46].

Diğer Nedenler:

İlaçlar: Alerjik veya idiosinkratik reaksiyonlara neden olarak veya termoregülasyonu etkileyerek ateşe neden olurlar. Hastaların yüzde 25'inde eozinofili ve döküntü görülür. Bu nedenle ateş ve döküntü olmaması ilaçların etyolojide aranmasını engellememelidir [53]. Etiyolojide en çok yer alan ilaçlar ise antimikrobiyaller (sülfonamidler, penisilinler, vankomisin, antimalaryal ilaçlar), histamin reseptör blokörleri, antiepileptikler, antitiroid ilaçlar, digoksin ve kinindir.

İlaç ateşi genellikle tedaviden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazen ilacın kullanımından birkaç hafta veya aylar ve yıllar sonrasında ortaya çıkması da nadir değildir.

Dental apse: Apikal dental apseler hasta ve hekim tarafından göz ardı edilebilecek nadir bir ateş nedenidir. Literatürde yer alan 20 olgu sunumunda enfekte dişin çekiminden sonra antibiyotik alsın ya da almasın hastaların hepsinin ateşi gerilemiştir [54].

NBA etyolojisinde yer alan diğer hastalıklar [55, 56]:

- Hematom,
- Venöz tromboz ve tromboembolizm,

- Hipertiroidi
- Adrenal yetmezlik ve feokromositoma
- Herediter periyodik ateş sendromları olarak kabul edilebilir.

2.3 18F-FDG-PET:

FDG-PET temel prensipleri: PET, dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu ve viabilitesini gösteren, pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden oluşan fotonların üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Anatomik bilginin yanında fonksiyonel bir görüntüleme sağlamaktadır. Malign hücrelerin DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizis hızında artış normal hücrelerden en önemli farklılıklarıdır. Kullanılan uygun radyofarmasötikler ile sitolojik düzeyde izlenen bu süreçler PET BT cihazları sayesinde radyolojik olarak görüntülenir [57].

FDG – PET (Flouro deoksi glukoz – Pozitron Emisyon Tomografisi) florin 18 molekülü ile bağlanmış glukoz utilizasyonuna dayalı nükleer görüntüleme yöntemidir [58]. Glukoza benzer biçimde GLUT – 1 ile hücre içine giriş yapan 18 F- FDG fosforile olur, glikoliziste kullanılmaz ve hücre içinde birikir. Yayılan pozitron tarayıcı tarafından algılanır ve FDG – PET taramasında parlak sinyal artan glukoz metabolizmasını yansıtır. Özellikle onkolojik hastalıkların saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

b. Görüntüleme yöntemi ve kullanım alanları:

Maligniteler için metastatik hastalığın yerinin belirlenmesinde ve evrelendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/CT onkolojide önemli bir tüm vücut görüntüleme sistemidir [7,8].

Tümör hücrelerinde glukoz ihtiyacının artmış olması FDG'nin tümör görüntülenmesinde kullanılmasının nedenidir. Tümör çapı ve boyutu arttıkça, oksijen tüketimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak anaerobik glikoliz artar [59]. Tümör hücrelerindeki glikoliz artışına bağlı olarak özellikle GLUT1 gibi glukoz transport proteinleri (GLUT 1 ve GLUT 4) düzeyleri de artış göstermektedir. FDG

hücre içine girdikten sonra tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek oranda bulunan intrasellüler hekzokinaz enzimi ile fosforilize edilerek FDG–6-fosfat formuna dönüşmektedir. Katabolize edilemeyen ve hücre içinde biriken fosforilize FDG PET görüntülemesinin temel noktasıdır [60].

Tümörlerin metabolik aktivitesi standartlaştırılmış alım değeri – SUV - (daha önce standart alım oranı olarak adlandırılan) kullanılarak ölçülebilmektedir. Yüksek SUV değeri, yüksek metabolik glikolitik aktivite nedeniyle güçlü FDG tutulumunu gösterir, bu da maligniteyi veya aktif inflamasyon ile ilişkilidir. SUV değeri görsel olarak veya nicelik olarak güvenilir bir biçimde karşılaştırılabilir [61].

Kalitatif değerlendirmede tümör tarafından tutulan FDG arka plan aktivitesi ile karşılaştırılır. Kantitatif değerlendirmede ise PET taramasında sayısal bir değer belirlenir ve 2.5'i aşan bir SUV genel olarak malignite veya aktif inflamasyonun yüksek olduğunu düşündürmektedir. SUV, FDG'nin aktivitesi, enjeksiyon ve tarama arasındaki zamanlama, lezyonun boyutu ve yeri dahil olmak üzere birçok parametreye bağlıdır. SUV akciğer gibi bazı kanser türlerinde ek prognostik bilgi sağlayabilir ve tümör nüksünün tespiti ile tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir [62-64].

PET/BT günümüzde en çok malign hastalıkların yaygınlığı ve metastaz taramasında kullanılmasına rağmen, yüksek glukoz tüketimi olan malign olmayan hastalıklarda da yardımcı görüntüleme metodu olarak tercih edilmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda PET/BT'nin yeri konusundaki araştırmalar devam etmektedir.

2.4 Nedeni bilinmeyen inflamasyon/nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalara tanısal yaklaşım: NBA/NBİ olan bir hastanın değerlendirmesinde en kritik nokta dikkatli bir anamnez ve hastayı sıklıkla tekrar değerlendirmektir. Sık görülen hastalıkların nadir prezentasyonlarını tanımak için detaylı fizik muayene yapılması gereklidir.

Anamnez ve Fizik Muayene: Ayrıntılı hikayede muhakak yer alması gerekenler; seyahat öyküsü, hayvanlarla olan etkileşim, immünsüpresyon, ilaç, toksin ve antibiyotiklere maruziyettir. Ateşin derecesi, ateş eğrisinin doğası, ateş düşürücü ilaçlara verilen yanıt NBA'lı hastaların değerlendirilmesinde yeterli spesifikite sağlamamaktadır [65]. Ateş yaşlı hastalarda özellikle steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar nedeni ile daha düşük derecelerde seyredebilir. Bununla beraber ateş eğrisinin seyri hastalığın progresyon ve regresyon gösterdiği dönemleri tanımak için önemlidir.

NBA/NBİ'lu hastalara tanısal yaklaşımda yer alması gereken tetkikler Tablo 2.3'de listelenmiştir.

Tablo 2.3: NBA/NBİ'lu hastalara tanısal yaklaşımda yer alması gereken tetkikler

*Eritrosit Sedimentasyon Hızı	*Tüberkülin cilt testi veya
*C- Reaktif Protein	*İnterferon – gama salınımına
*Serum laktat dehidrogenaz	dayalı testler
*HIV immünoassay	Antinükleer antikor
*HIV viral yükü (Yüksek riskli hastalarda)	*Serum protein elektroforezi
*Romatoid faktör	Abdomen ve toraks BT
*Kreatinin fosfokinaz	görüntülemesi
*Ekokardiyografi	*Heterofil antikor testi
	*Periferik kan ve idrar kültürleri

a.Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri: Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri NBA/NBİ tanısında tartışmalı bir alandır. Genellikle abdomen ve toraks bilgisayarlı tomografide anlamlı bulgu saptanamayan hastalarda tüm vücut görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır. Bununla birlikte nükleer tıp görüntülemeleri ile yanlış pozitiflik oranı pozitif sonuç oranına benzer olarak saptanmıştır [9].

Galyum 67 ve indium 111 işaretli lökosit sintigrafisinin duyarlılığı tüm vücudu taraması nedeni ile oldukça yüksektir. NBA olan hastalarda her iki sintigrafinin verimi BT ve USG'den daha yüksektir [65,66]. 145 NBA ile takipli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada galyum 67 taramalarının yüzde 29 tanı koymada yardımcı iken bu oran USG'de %6 ve BT'de %14'tür [67].

NBA nedeni ile tetkik edilen 47 yaşlı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada galyum taramasının 47 olgunun 17'sinde tanısal katkısı olduğu bildirilirken, 11

hastada ise yanlış pozitif sonuç vermiştir[68]. Bu çalışmanın sonuçlarına göre otorler, yaşlı popülasyonda rutin laboratuvar testleri, temporal arter biyopsisi ve abdominal ultrasonografiden bir sonraki adım olarak galyum taramasını önermektedir.

FDG-PET çok hassas bir görüntüleme tetkikidir. Görüntüleme yöntemi olarak NBA'in değerlendirilmesinde değerli bir yer bulabilir gibi gözükmektedir [9,69]. Ancak PET BT'nin rutin BT'ye tanısai katkısını belirlemek için ek verilere ihtiyaç vardır.

Uygun biyokimyasal veya görüntüleme biyobelirteçleri olmaması nedeniyle, büyük damar vaskülitlerinin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, immünosupresif tedavi sırasında veya sonrasında zorlu bir konudur. F-18 FDG PET veya PET / BT'nin büyük damar vaskülitli olan hastalarda aktif hastalık durumunun saptanması için iyi bir performansla sahip olduğunu sistematik bir meta analiz sayesinde kanıtlanmıştır [70].

Sarkoidozun değerlendirilmesinde PET/BT'nin rolü açık değildir. Biyopsi için daha kolay erişilebilen gizli lezyonların akciğer lezyonlarından daha iyi tanımlanması açısından yararlı olabilir [71,72]. Gelecekte PET/BT farklı yan moleküllerin kullanıma girmesi ile sarkoidoz lezyonlarının tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir [73].

Erişkin Still Hastalığının prevalansı düşüktür ve spesifik bir tanı testi yoktur [74]. Ayırıcı tanı potansiyel taklit edici hastalıkların (enfeksiyöz, neoplastik, otoimmün, diğer otoinflamatuvar) dışlanmasını gerektirmektedir [75]. Literatürde PET/BT'nin erişkin Still hastalığının tanısında FDG tutulum özellikleri veya paternleri kullanılarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur [76]. Gerfaud ve ark. yaptığı 57 erişkin Still hastasının olduğu bir seride BT'de pulmoner anormallikler, lenf nodlarında büyüme, splenomegali ve hepatomegali saptanmıştır. Ayrıca PET taramalarında lenf nodlarında, tükürük bezlerinde ve diğer dokularda artmış FDG tutulumu gösterilmiştir [77].

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2012-KAEK-20 sayılı (Ek-1) izin alındı. Başhekimlikten veri kullanım izni alındı.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniklerinde Ocak 2014 - Aralık 2017 tarihleri arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 18F-FDG PET/BT çekimi yapılan 286 hasta tespit edildi. PET/BT çekilme endikasyonları, PET/BT raporları, rutin laboratuvar sonuçları, nihai olarak konulan tanılar ve aldıkları ilaçlar hastane bilgi işlem sistemi Miamed kayıtlarından öğrenildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterlerini (18 yaş üstünde olması, belirtilen tarihler arasında primer tanı, evreleme, nedeni bilinmeyen ateş, nedeni bilinmeyen inflamasyon veya vaskülit ön tanıları ile PET BT çekilmiş olması) karşılayan hastaların verileri analizlere çalışmaya dahil edildi.

PET BT çekilen hastalar arasında vücut ısısının 38.3°C ve üzerinde olduğu, en az üç hafta süren ve hastaneye yatırılarak yapılan bir haftalık incelemeye karşın nedeni saptanamamış hastalar nedeni bilinmeyen ateş olarak kabul edildi [1].

PET BT çekilen hastalar arasında uzamış inflamatuvar belirteçlerde yükseklik ile beraber ateşin 38.3 °C'nin altında seyreden hastalar nedeni bilinmeyen inflamasyon olarak kabul edildi [3,4].

3.2 18-F-FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirilmesi

Hastaların büyük çoğunluğunda 18F-FDG PET/BT çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcı ile yapılmıştı. Az sayıda hastanın görüntülenmesi yakın civardaki PET/BT ünitelerinde yapılmış

ve raporlanmıştı. Bu hastaların BET/BT görüntülerinin elektronik kayıtları alınarak değ erlendirildi.

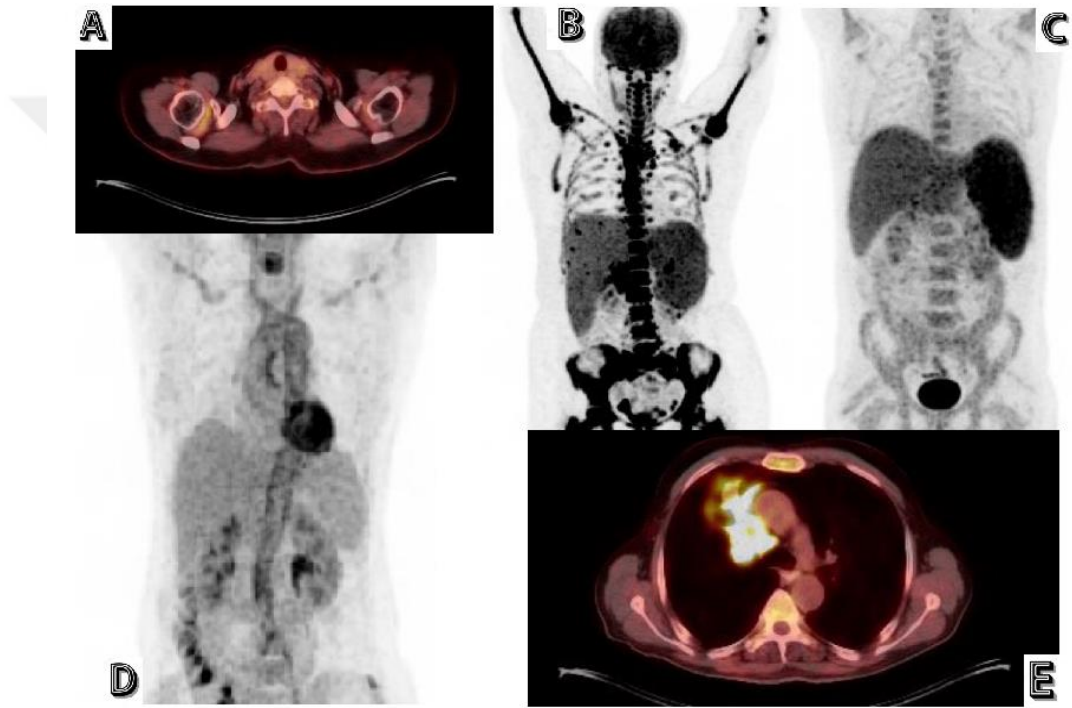
Standart olarak PET/BT çekimleri ö ncesinde hastaların en az 4 saatlik açlık periyodu bulunan ve hidrate edilmiş hastalarda FDG enjeksiyonu ö ncesinde parmakdan kan şek eri ölçümü yapılır. Açlık kan şek eri (AKŞ) 180 mg/dl'nin altında olan hastalara 210-473 MBq (5-13mCi) FDG intravenöz yoldan enjekte edilir. Hastalar, enjeksiyon sonrasında FDG'nin vücuttaki biyodağı lımını tamamlaması için yaklaşık 60-90 dakika süreyle sakin ve rahat bir ortamda bekletilir. Hastalar bekleme süresi sonunda mesanelerini boşalttıktan sonra çekim odasına alınır. Hastalar supin pozisyonda 30 dk' da PET/BT tarayıcıya alınır. İV kontrast kullanılmadan yapılan düşük doz BT taramasını takiben proksimal uyluktan vertekse doğru supin pozisyonda, altı-yedi yatak pozisyonunda ve her yatak pozisyonu bir buçuk-iki dakika süreli PET görüntüleri elde edilir. Çalışmamız retrospektif dizayndadır ve PET/BT çekimlerine müdahale edilmemiştir. Hastaların PET/BT çekimlerinin tüm bu kurallara uygun olarak yapıldığı ö ngörölmüş tür. Kurumuzdaki PET/BT cihazı Siemens Biograph True Point16 markadır ve görüntüleme 3D mod ile yapılır. Klinik gereklilik durumlarında bazı hastalarda verteks-uyluk proksimalini içeren veya verteks-ayakucu gerçek tüm vücut PET görüntüleri alınır. 18F-FDG'de atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntüleri ve kontrastsız BT görüntüleri değ erlendirilir.

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların kantitatif olarak yorumlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda görsel değ erlendirmeyi desteklemek amacıyla tutulumların değ erlendirilmesinde seçilen alandaki aktivite yoğunluğunun vücuttaki bazal aktiviteye oranı olan ve "maksimum standart uptake değ eri (SUV max) olarak bilinen semi kantitatif parametreden faydalanılır. SUV max, tutulum gösteren bölgedeki FDG aktivitesini gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımında kullanılan yarı kantitatif bir birimdir. "Region Of Interest" (ROI) adı verilen ilgi alanı SUV değ erinin belirlenmesinde kullanılır. ROI iç erisindeki FDG akümü lasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG miktarı ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır.

SUV değerine seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama tutulumun enjekte edilen doza bölünmesi ile ulaşılmaktadır [69].

$SUV = \frac{\text{Dokudaki (tümördeki) aktivite konsantrasyonu (mCi/ml veya Bq/ml)}}{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi veya Bq)/vücut boyutları}^*$

*Vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi alınabilir. En sık kullanılan yöntem vücut ağırlığıdır. Bu durumda nihai birim kg/ml olur.



Şekil 3.1 NBİ/NBA nedeni ile çekilen 18-F-FDG PET/BT’lerde aktivite örnekleri: A) **Polimyaljia Romatika**, sağ omuzda artmış FDG tutulumu, B) **Akut Lenfoblastik Lenfoma**, lenf nodları, kemik iliği, karaciğer ve dalakta artmış FDG tutulumu, biyopsi ile kanıtlanmış, C) **Leishmania**, dalakta ve kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu biyopsi ile kanıtlanmış, D) **Takayasu arteriti**, bilateral karotis ve subklavyen arterlerde ve abdominal aortada yaygın lineer tarzda artmış FDG tutulumu, E) **Bronşiyal karsinom**, sağ akciğerde kalp komşuluğunda artmış FDG tutulumu biyopsi ile kanıtlanmış.

3.3 Klinik Değerlendirme

Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bilgisayar veri tabanı ve hasta dosyaları kullanılarak hastalara ait anamnez, semptom, bulgular ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların tam kan sayımı, ESH, CRP, prokalsitonin, rutin biyokimya testleri, tam idrar tetkiki, periferik yayma, Wright tüp aglütinasyon testi, rose bengal, mono spot, Ebstein Barr Virüs profili, otoantikör testleri, ferritin, anti HIV ve hepatit markerları, tiroid fonksiyon testleri, PPD testi, kan-idrar- boğaz- balgam- gaita kültürleri, posteroanterior akciğer grafisi, batın ultrasonugrafisi, ekokardiyografi, kalın damla ve ince yayma, boyun-toraks-abdominal bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ve diğer biyopsileri araştırıldı.

Son aşamada hastalar etiyolojik yönden; enfeksiyöz nedenler, inflamatuvar patolojiler, maligniteler, tanısız olmayanlar gruplara ayrıldı. Elde edilen sonuçlar elektronik ortamda formlara kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS Windows version 16.0 kullanıldı. yaş, CRP (mg/dl), ESH (mm/saat), hemoglobin (gr/dl), laktat dehidrogenaz (U/L), lökosit $10^3/\text{mm}^3$ ve trombosit $10^3/\text{mm}^3$ gibi tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (std) olarak verildi. Cinsiyet gibi kategorik veriler ise sayısal değerleri ve yüzdelilerle ifade edildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik programı kullanıldı.

İstatistiksel analizde kategorik veriler için ki-kare testi, numerik verilerde dağılımları eşit olanlarda Student T testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2014 ve Aralık 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniklerinde primer tanı ve evreleme amacı ile 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar tarandı. 286 hastaya PET BT görüntüleme yapıldığı tespit edildi. 286 hastanın 182'sine (%63.6) malignite ön tanısı ile, 42 (%14.7) hastanın malignitesinin tanımlı olduğu ve evreleme/nüks amacıyla, 33 (%11.5) hastaya nedeni bilinmeyen inflamasyon, 25 (%8.7) hastaya nedeni bilinmeyen ateş ve 4 hastaya (%1.4) vaskülit ön tanısı ile görüntüleme yapıldığı görüldü. (Tablo-4.1 de gösterilmiştir).

Tablo 4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların PET/BT istem nedenleri

	Sayı	Yüzde (%)
Malignite ön tanısı	182	63,6
Malignite evreleme/nüks	42	14,7
Nedeni bilinmeyen inflamasyon	33	11,5
Nedeni bilinmeyen ateş	25	8,7
Vaskülit ön tanısı	4	1,4
Toplam	286	100

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri analiz edildi. PET/BT görüntüleme endikasyonlarına göre hastaların genel özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

	Malignite öntanısı	Malignite evreleme/nüks	NBİ	NBA	Vaskülit
Cinsiyet: Erkek	101/182 (%64.7)	25/42 (%59.5)	15/33 (%45.5)	15/25 (%60)	0/4 (%0)
Yaş (yıl; Ort ± SD)	59±16.1	59,9±14.8	60,8±11.8	45.3±17	47±15
CRP (mg/dl; Ort ± SD)	5.2±6	4.7±6.5	6.8±6.4	10.8±7.2	0.4±0.5
ESH (mm/saat; Ort ± SD)	41.3±31.1	49.7±30.9	76.6±22.7	57±29.9	22.2±14
Hemogloblin (g/dl, Ort ± SD)	10.8±2	10.3±1.8	9.4±1.5	10±1.7	10.6±1.4
LDH (U/L; Ort ± SD)	413±599	321±291	233±167	398±378	295±99
Lökosit (10³/mm³; Ort ± SD)	8.8±4.9	8.1±4	9.1±4.7	10.3±6.2	7.2±2.2
PLT (10³/mm³; Ort ± SD)	275±151	267±132	346±165	314±143	296±101

Malignite ön tanısı ile 18F-FDG PET/BT çekilen 121 hastaya (%66.5) malignite, 5 hastaya enfeksiyöz nedenler (%2.7), 19 hastaya (%10.4) inflamatuvar patolojilerin mevcut kliniğe neden olduğu görülmüştür. 27 hastada (%14.8) tanısal olmayanlar bulgular tespit edilmiştir. 10 hastada (%5.5) ise yeterli dosya bilgisi olmadığı için kesin tanı ve PET/BT'nin tanıya katkısı saptanamamıştır (Tablo-4.3 de gösterilmiştir).

Malignite evreleme nedeni ile 18F-FDG PET/BT çekilen hastaların 38 hasta (%90.5) malignite, 4 hasta tanısal olmayanlar bulgular (%9.5) saptanmıştır (Tablo-4.3 de gösterilmiştir).

Nedeni bilinmeyen inflamasyon ile 18F-FDG PET/BT çekilen hastaların 12 hasta (%36.4) malignite, 3 hasta enfeksiyöz nedenler (%9.1), inflamatuvar patolojiler 13 hasta (%39.4), tanısal olmayanlar bulgular 3 hasta (%9.1) ve kesin tanı konulamayan 2 hasta (%6.1) saptanmıştır (Tablo-4.3 de gösterilmiştir).

Nedeni bilinmeyen ateş ile 18F-FDG PET/BT çekilen hastaların 8 hasta (%32) malignite, 3 hasta enfeksiyöz nedenler (%12), 12 hasta (%48) inflamatuvar patolojiler, tanısal olmayanlar 2 hasta (%9) olarak saptandı (Tablo-4.3 de gösterilmiştir).

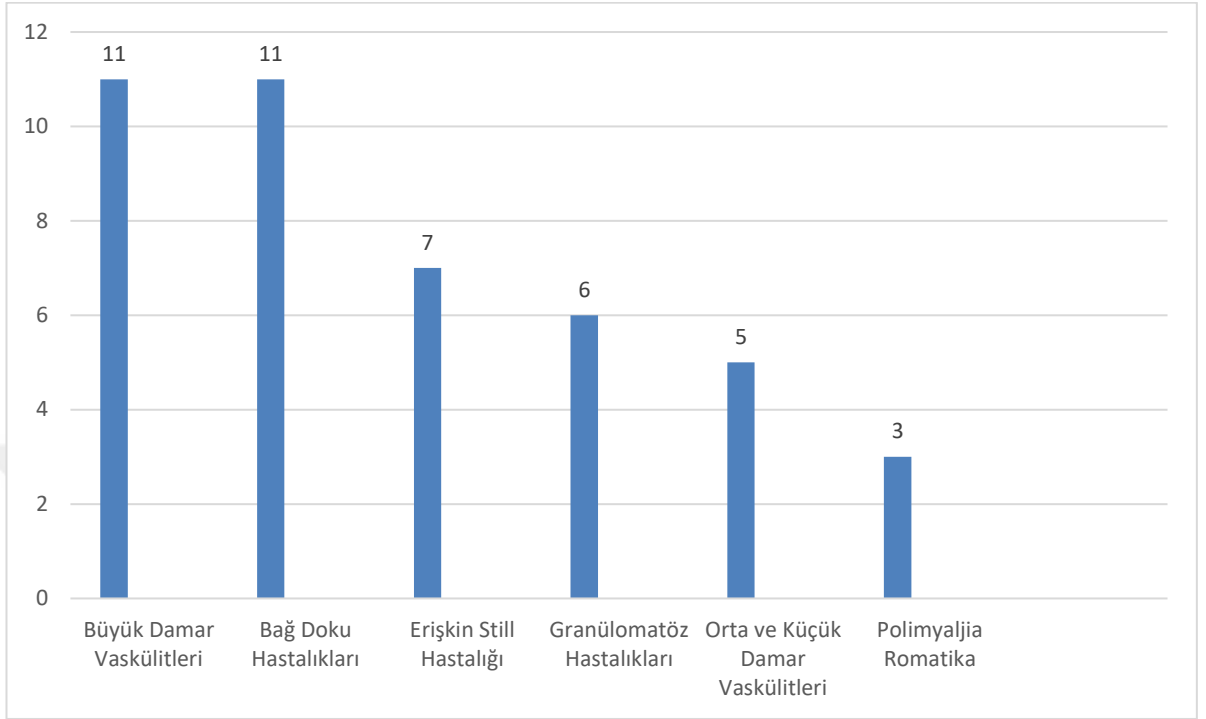
Tablo 4.3 PET CT İstem Nedenleri ile Nihai Tanıların Karşılaştırılması

Nihai Tanı	Ön Tanılar					
	Malignite	Malignite evreleme	NBİ	NBA	Vaskülit	Toplam
Malignite	121 %66.5	38 %90.5	12 %36.4	8 %32	0 %0	179
Enfeksiyon	5 %2.7	0 %0	3 %9.1	3 %12	0 %0	11
İnflamatuvar hastalık	19 %10.4	0 %0	13 %39.4	12 %48	2 %50	46
Tanısal değil	27 %14.8	4 %9.5	3 %9.1	2 %8	2 %50	38
Bilinmiyor	10 %5.5	0 %0	2 %6.1	0 %0	0 %0	12
Toplam	182	42	33	25	4	286

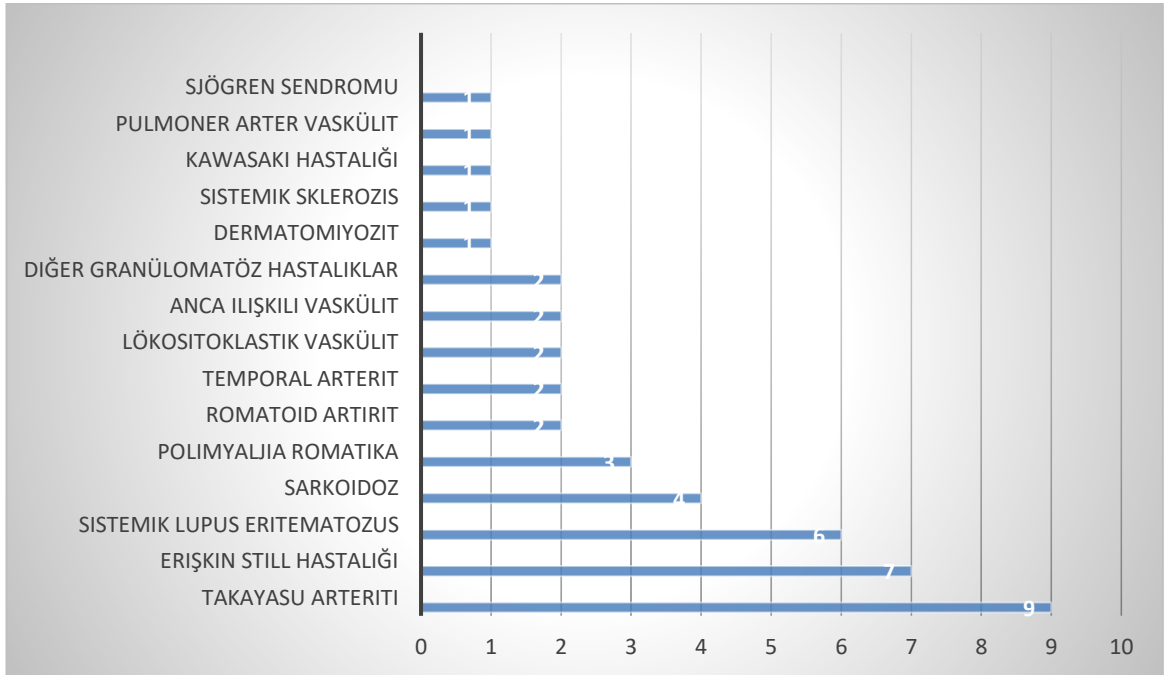
Tüm ön tanıları nedeni ile 18F-FDG PET/CT çekilen hastaların 46'sında inflamatuvar patolojiler saptanmıştır. İnflamatuvar patoloji saptanan hastaların dağılımı;

- **Büyük damar vaskülitleri 11 hasta** (Takayasu arteriti 9 hasta, temporal arterit 2 hasta),
- **Bağ doku hastalıkları 11 hasta** (Sistemik lupus eritematozus 6 hasta, romatoid artirit 2 hasta, dermatomiyozit 1 hasta, sistemik sklerozis 1 hasta, sjögren sendromu 1 hasta),
- **Erişkin Still hastalığı 7 hasta,**
- **Granülomatöz hastalıklar 6 hasta,** (Sarkoidoz 4 hasta, granülomatöz hepatit ve granülomatöz peritonit 1 hasta),
- **Küçük ve orta damar vaskülitleri 5 hasta,** (lökositoklastik vaskülit 2 hasta, ANCA ilişkili vaskülit 2 hasta, Kawasaki hastalığı 1 hasta),
- **Polimyaljia romatika ise 3 hasta,**
- Primer biliyer siroz, pemfigus vulgaris, seronegatif spondiloartropati 1 hasta olarak tanı almıştır (Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir).

Şekil 4.1 İnflamatuvar Patoloji Saptanan hastaların hastalık gruplarına göre dağılımı



Şekil 4.2 İnflamatuvar Patoloji Saptanan hastaların primer tanılar açısından dağılımı



Romatoloji kliniğinde 19 hastaya (%34,5) NBİ/NBA ve 36 hastaya (%65,5) malignite ön tanıları ile 18F-FDG PET/BT görüntüleme istenmiştir. İç Hastalıkları kliniğinde 31 hastaya (%34,5) NBİ/NBA ve 126 hastaya (%80,3) malignite ön tanısı ile PET/BT istenmiştir. Diğer dahili kliniklerde ise 12 hastaya (%16,2) NBİ/NBA ve 62 hastaya (%65,5) malignite ön tanıları ile 18F-FDG PET/BT istenmiştir.

Tablo 4.4 PET CT İstem Yapılan Kliniklere Ön tanı/İstem nedenleri(*)

	Ön Tanı	Hasta Sayısı	
		n	%
Romatoloji	NBİ/NBA	19	34.5
	Malignite	36	65.5
İç Hastalıkları	NBİ/NBA	31	19.7
	Malignite	126	80.3
Diğerleri	NBİ/NBA	12	16.2
	Malignite	62	83.8

***p=0.03, kıkare testi**

Kliniklerin 18F-FDG PET/BT çekimi için ön tanıları arasındaki farklılığı araştırmak için kıkare testi uygulandı. Sonuçta klinikler ile PET/BT çekimi için ön tanı nedenleri arasında anlamlı farklılık bulundu (**p=0.03**). Romatoloji kliniğinde PET/BT istem nedeni olarak NBİ/NBA istatistiksel olarak yüksekti.

Tablo 4.5 PET CT İstem Nedenlerine Göre Genel Özellikler

	Malignite	NBİ/NBA	<i>p değeri</i>
Cinsiyet: Erkek	126/224 (%56.3)	30/62 (%48.4)	0.169 ¶
Yaş (yıl; Ort ± SD)	59.2±15.8	53.7±16	0.017 £
CRP (mg/dl; Ort ± SD)	5.1±6.1	8±7	0.040 £
ESH (mm/saat; Ort ± SD)	42.8±31.2	65.3±29	0.001 £
Hemoglobin (g/dl, Ort ± SD)	10.7±2	9.7±1.6	0.001 £
LDH (U/L; Ort ± SD)	395±554	305±282	0.224 £
Lökosit (10³/mm³; Ort ± SD)	8.6±4.8	9.5±5.3	0.246 £
PLT (10³/mm³, Ort ± SD)	273±147	330±152	0.09 £

¶: Kikare testi ile. £ :Student T testi ile.

PET BT istem nedenlerine göre hastalar malignite ön tanı, evreleme ve NBA/NBİ olarak iki ana gruba ayrıldı, Hastaların genel özellikleri Student T testi ile analiz edildi. Hasta yaşı malignite ön tanısı grubunda 59.2±15.8, NBA/NBİ grubunda ise 53.7±16 saptandı (***p=0.017***). Hasta yaşı malignite ön tanısı grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

CRP düzeyi malignite ön tanısı grubunda 5.1±6.1 mg/dl, NBİ/NBA grubunda ise 8±7 mg/dl olarak saptandı (***p= 0.04***). CRP düzeyi NBİ/NBA grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

ESH malignite ön tanısı grubunda 42.8±31.2 mm, NBİ/NBA grubunda ise 65.3±29 mm olarak saptandı (***p= 0.001***). NBİ/NBA grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Hemoglobin düzeyi malignite ön tanısı grubunda 10.7 ± 2 gr/dl, NBİ/NBA grubunda 9.7 ± 1.6 gr/dl olarak saptandı ($p = 0.001$). Hemoglobin düzeyi NBİ/NBA grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Trombosit sayısı malignite ön tanısı grubunda 273 ± 147 $10^3/\text{mm}^3$, NBİ/NBA grubunda ise 330 ± 152 $10^3/\text{mm}^3$ olarak saptandı. ($p = 0.09$) İki grup arasında lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Lökosit sayısı malignite ön tanısı grubunda 8.6 ± 4.8 $10^3/\text{mm}^3$, NBİ/NBA grubunda ise 9.5 ± 5.3 $10^3/\text{mm}^3$ olarak saptandı. ($p = 0.246$) İki grup arasında lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Laktat dehidrogenaz (U/L) düzeyi malignite ön tanısı grubunda 395 ± 554 U/L, NBİ/NBA grubunda ise 305 ± 282 U/L olarak saptandı. ($p = 0.224$) İki grup arasında laktat dehidrogenaz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Malignite ön tanısı grubu ve NBİ/NBA grubu cinsiyetlere göre dağılımı Fisher ki-kare testi ile analiz edildi. ($p = 0.169$) İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5'te gösterilmiştir).

Tablo 4.6 NBA/NBİ + Vaskülit nedeniyle PET/BT çekimi yapılan 62 hastanın kesin tanıları

Etyolojik sınıflama	Sayı	Yüzde (%)	Klinik Tanılar
İnfeksiyon	6	%9,7	Pnömoni (2), osteomyelit (1), enfektif endokardit (1), leishmania (1), tüberküloz lenfadenit (1).
Romatolojik Hastalık	27	%43,5	Erişkin Still Hastalığı (7), takayasu arteriti (6), polimyaljia romatika (2), ANCA ilişkili vaskülit (2), temporal arterit(2), bağ doku hastalığı (2), kawasaki hastalığı (1), pannikülit (1), seronegatif spondiloartropati (1), sarkoidoz (1), pemfigus vulgaris (1), primer biliyer siroz (1).
Malignite	20	%32,3	Lenfoma (5), kolon adenokarsinomu (3), multipl myelom (3), küçük hücreli dışı akciğer ca (2), myelodisplastik sendrom (2), mide kanseri (1), lösemi (1), kaposi sarkomu (1), sarkom (1), primeri bilinmeyen adenokarsinom (1).
Tanısal olmayanlar	7	%11,3	
Bilinmiyor	2	%3,2	
Toplam	62	%100	

NBİ ve NBA nedeni ile PET BT çekilen hastaların nihai tanıları tablo 4.6’da incelenmiştir. 62 hastanın 27’si (%43.5) romatolojik hastalık tanısı almıştır. Malignite tanısı alan hasta sayısı 20 (%32.3) olarak saptanmıştır. 6 hastanın (%9.7) etyolojisi ise enfeksiyöz nedenlere bağlanmıştır. Çekilen PET BT’lerin 7’sinde (%11.3) ise görüntülemeye patolojik olarak artmış 18F-FDG tutulumu görülmemiştir. 2 hastanın ise tanısal süreci tam olarak tamamlanamamış olduğu görüldü.

NBİ/NBA nedeni ile çekilmiş PET/BT’lerde 6 hastaya takayasu arteriti ve 2 hastaya temporal arterit tanısı konulmuş olup NBİ/NBA olan hastalardan %12.9’una (n: 8) büyük arter vaskülit tanısı konulduğu saptandı. Bununla birlikte 2 hastada ANCA ilişkili vaskülit ve 1 hasta Kawasaki hastalığı tanısı almıştır. Toplamda NBİ/NBA nedeni ile PET/BT çekilen 62 hastanın 11’inin (%17.7) vaskülit tanısı aldığı görüldü.

Tablo 4.7 NBA ve NBİ nedeni ile PET CT çekilen hastaların karşılaştırılması

γ	NBİ	NBA	<i>p değeri</i>
Cinsiyet: Erkek	15/33 (%45.5)	15/25 (%60)	0.203 ¶
Yaş (yıl; ortalama $\pm$ SD)	60.8 $\pm$ 11.8	45.3 $\pm$ 17	0.001 λ
CRP (mg/dl; ortalama $\pm$ SD)	6.8 $\pm$ 6.4	10.8 $\pm$ 7.2	0.021 λ
ESH (mm/saat; ortalama $\pm$ SD)	76.6 $\pm$ 22.7	57 $\pm$ 29.9	0.028 λ
Hemoglobin (g/dl, ortalama $\pm$ SD)	9.4 $\pm$ 1.5	10 $\pm$ 1.7	0.206 δ
LDH (U/L; ortalama $\pm$ SD)	233 $\pm$ 167	398 $\pm$ 378	0.004 λ
Lökosit (10³/mm³; ortalama $\pm$ SD)	9.1 $\pm$ 4.7	10.3 $\pm$ 6.2	0.410 δ
PLT (10³/mm³ ortalama $\pm$ SD)	346 $\pm$ 165	314 $\pm$ 143	0.456 λ

¶: Kikare test, δ : Student T, λ :Mann –Whitney U testi

NBİ ve NBA nedeni ile PET BT çekilen hastaların karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir. NBİ ve NBA grubu cinsiyet açısından Kikare testi ile analiz edildi ($p= 0.203$). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

NBİ grubunda ortalama yaş 60.8 $\pm$ 11.8 yıl, NBA grubunda ise 45.3 $\pm$ 17 yıl olarak saptandı ($p= 0.001$). Hasta yaşı NBİ grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

CRP düzeyi NBİ grubunda 6.8 $\pm$ 6.4 mg/dl, NBA grubunda ise 10.8 $\pm$ 7.2 mg/dl olarak saptandı ($p= 0.021$). CRP düzeyi NBA grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

Hemoglobin düzeyi NBİ grubunda 9.4 $\pm$ 1.5 gr/dl, NBA grubunda 10 $\pm$ 1.7 gr/dl olarak saptandı ($p= 0,206$). İki grup arasında hemoglobin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

ESH NBİ grubunda 76.6 $\pm$ 22.7 mm/saat, NBA grubunda ise 57 $\pm$ 29.9 mm/saat olarak saptandı ($p= 0.028$). NBİ grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

Laktat dehidrogenaz NBİ grubunda 233 ± 167 U/L, NBA grubunda ise 398 ± 378 U/L olarak saptandı ($p = 0.004$). Laktat dehidrogenaz düzeyi NBA grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

Lökosit sayısı NBİ grubunda 9.1 ± 4.7 $10^3/\text{mm}^3$, NBA grubunda ise 10.3 ± 6.2 $10^3 / \text{mm}^3$ olarak saptandı. ($p = 0.410$) İki grup arasında lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

Trombosit sayısı NBİ grubunda 346 ± 165 $10^3/\text{mm}^3$, NBA grubunda ise 314 ± 143 $10^3/\text{mm}^3$ olarak saptandı ($p = 0.456$). İki grup arasında lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.7’te gösterilmiştir).

Tablo 4.8 NBA/NBİ neden ile PET/BT Çekilen Hastalarda Organ Tutulum Oranları ve En Yüksek Organ SUV Max Değerleri

	Toplam tutulum	En yüksek Suv Max
Lenf Nodu	25 (%41.7)	13.8 ± 9.4
Kemik iliği	12 (%20)	5.3 ± 2.6
Akciğer	17 (%28.3)	14.3 ± 7.5
Karaciğer	3 (%5)	10.1 ± 2.4
Dalak	8 (%13.3)	8.5 ± 2.2
Kemik	9 (%15)	15 ± 5.5
Vasküler	8 (%13.3)	5.4 ± 1.8
Eklemler	5 (%8.3)	5.4 ± 2.2
Diğer	8 (%13.3)	10.8 ± 6.3
Tutulum yok	14 (%23.3)	---

NBA/NBİ neden ile PET/BT 62 hastanın 60 tanesinin PET/BT bulguları incelendi. Hastaların PET/BT’de organ tutulum oranları ve en yüksek organ SUVmax değerleri tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.9 NBİ ve NBA Nedeni ile Çekilen ve Malignite veya Romatolojik Tanısı alan Hastaların PET/BT’de En Yüksek SUVmax Değerleri(*)

	Hasta Sayısı	PET’de anlamlı bulgu	En Yüksek SUV Max
Romatolojik Hastalık (Ort ± SD)	25	19 (%76)	5.1±4.0 *
Malignite (Ort ± SD)	20	17 (%85)	13.3±7.9 *

(*)Student T testi, $p<0.001$.

NBİ ve NBA nedeni ile PET/BT çekilen ve malignite veya romatolojik tanısı alan hastaların en yüksek SUVmax değerleri bağımsız değişkenler T testi ile karşılaştırıldı. Romatolojik hastalık tanısı alan hastalarda en yüksek SUVmax değeri 5.1±4.0, malignite tanısı konulan hastalarda ise 13.3±7.9 olarak saptandı ($p<0,001$). Malignite tanısı alan grupta en yüksek SUVmax değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.9’te gösterilmiştir).

Tablo 4.10 NBİ ve NBA Nedeni ile Çekilen, Malignite veya Romatolojik Tanısı alan Hastaların PET/BT’de Organ Tutulumlarının karşılaştırılması

	Malignite (n=20)	Romatolojik hastalık (n=25)	p *
Lenf Nodu	13 (%65)	7 (%28)	0.013
Kemik iliği	3 (%15)	5 (%20)	0.487
Akciğer	6 (%30)	5 (%20)	0.438
Karaciğer	2 (%10)	0 (%0)	0.192
Dalak	3 (%15)	2 (%8)	0.392
Kemik	6 (%30)	0 (%0)	0.005
Vasküler	1 (%5)	7 (%28)	0.001
Eklemler	0 (%0)	2 (%8)	0.303
Diğer	8 (%13.3)	10.8±6.3	

*Kikare testi

NBİ ve NBA nedeni ile çekilen ve malignite veya romatolojik tanısı alan hastaların PET/BT'de organ tutulumlarının karşılaştırılması tablo 4.10'da gösterilmiştir. Lenf nodu tutulumu malignite tanısı alan 20 hastanın 13'ünde (%65) gözlenirken, romatolojik hastalık grubunda 25 hastanın 7'sinde (%28) gözlenmiştir ($p= 0.013$). Lenf nodu tutulumu malignite grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.10'da gösterilmiştir).

Kemik tutulumu ise malignite tanısı alan 20 hastanın 6'sında (%30) gözlenmiştir. Romatolojik hastalık grubunda ise hiçbir hastada kemikte FDG tutulumu gözlenmemiştir ($p= 0.005$). Kemik tutulumu malignite grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.10'da gösterilmiştir).

Vasküler FDG tutulumu romatolojik hastalık grubunda 25 hastanın 7'sinde (%28) gözlenirken malignite grubunda 20 hastanın 1'inde (%5) görülmüştür ($p= 0.001$). Vasküler tutulum anlamlı olarak romatolojik hastalık grubunda yüksek saptandı (Tablo 4.10'da gösterilmiştir).

NBİ ve NBA nedeni ile PET/BT çekilen malignite veya romatolojik tanısı alan hastaların PET/BT'de akciğer, kemik iliği, karaciğer, dalak ve eklem tutulumları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.10'da gösterilmiştir).

5.TARTIŞMA

Klinik olarak tanı konulamayan hastalarda PET/BT' nin geniş alan görüntüleme fırsatı olması nedeniyle konvansiyonel görüntüleme teknikleriyle saptanamayan lezyonların belirlenmesinde yardımcıdır. NBİ/NBA'de PET/BT'nin tanısal rolü hakkında son dönemde çok sayıda bildiri yayınlanmıştır [4-6,9,69,78-90]. Bu retrospektif çalışmada NBİ/NBA nedeni ile PET/BT çekimi yapılmış hastaların klinik ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi. NBİ/NBA etyolojisi araştırılması amacıyla PET/BT görüntüleme yapılan 62 hastanın 53'ne (%85,4) kesin tanı konulduğu görüldü. NBİ/NBA nedeni ile PET/BT görüntülemesi yapılmış hastaların %43.5'inde romatolojik hastalıklar, %9.7'sinde enfeksiyöz nedenler ve %32.3'nde ise malignite tanısı konulduğu tespit edildi.

Malignite tanısı alan 20 hastanın 17'sinde (%85) PET'de tanı için anlamlı pozitif bulgu saptanırken romatolojik hastalık tanısı alan 25 hastanın 19'unda (%76) tanı için anlamlı FDG tutulumu saptanmıştır. Hastane sisteminde kayıtlı olan NBİ/NBA nedeni ile çekilmiş 60 hastanın PET/BT raporları değerlendirildiğinde 36 hastada (%61.6) tanıya yardımcı ve klinik anlamlı FDG tutulumu olduğu görülmüştür.

NBİ veya NBA hastalarına kesin tanı koymak klinisyen için zorlayıcı bir durumdur. Çünkü 200 kadar potansiyel farklı hastalıktan kaynaklanabilir ve çoğu hasta spesifik olmayan semptomlar ve az sayıda ipucuna sahiptir. Literatürde tanı konulamamış vakaların yüzdesi NBA için %9-50 [91-100] ve NBİ için %11 - %60 arasında değişmektedir [4,5]. 18F-FDG, artmış hücre metabolizmasının bir göstergesidir ve bu nedenle sadece malign hücreler tarafından değil, aynı zamanda enfeksiyöz ve enflamatuar süreçlerle ilgili olan hücreler tarafından da tutulur [69,79]. FDG-PET/BT'nin NBİ/NBA hastalarının %42-92'sinde altta yatan patolojik durum açısından klinik olarak önemli bilgiler sağlayabileceği bildirilmiştir [88]. Bu çalışmada PET/BT görüntüleme yapılan NBİ/NBA hastalarının %85.4'ne kesin tanı konulduğu ve hastaların %61.6'sında PET/BT'nin tanısal süreçte ek bilgiler sağladığı görülmektedir. Bulgularımız PET/BT'nin tanısal zorluk çekilen bu hasta gruplarında yararlı olduğunu

göstermektedir. Ancak maliyeti yüksek bir görüntüleme yöntemi olduğu için maliyet/etkinlik analizlerine ihtiyaç vardır.

Çin’de yapılan bir çalışmada 1979 – 2012 arasında görülen 10201 NBA hastasında enfeksiyöz hastalıklar (%53.5), romatolojik hastalıklar (%20.1), maligniteler (%12), çeşitli nedenler (%6.4) ve bilinmeyen nedenler (%8.2) olarak saptanmıştır [101]. Schönauf ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise NBİ/NBA nedeni ile PET/BT çekilen 240 hasta değerlendirilmiştir. NBİ’da romatolojik hastalıklar (%62), enfeksiyöz hastalıklar (%11.3) ve NBA hastalarında ise romatolojik hastalıklar (%47.2) ve enfeksiyöz hastalıklar (%15.3) olarak saptanmıştır[69]. Prospektif olarak yapılan çalışmada NBİ/NBA ile tetkik edilen hastalara tanı konulma oranı %71.6 olarak hesaplanmıştır. Çin’de 2018 Wang ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise NBİ/NBA hastalarında enfeksiyon ve romatolojik hastalıkların sırasıyla %33 ve %32.4 olduğu, tanı konulma oranının ise %84.5 olduğu saptanmıştır [102]. Bizim çalışmamız son dönemde yapılan diğer çalışmalara benzer sonuçlar göstermekte ve tanı konulma oranlarının (%85.4) benzer olduğu görülmektedir. Bununla beraber NBİ/NBA hastalarında yıllar içinde romatolojik hastalıkların oranı artarken, enfeksiyöz nedenlerin oranı azalmaktadır.

NBİ/NBA nedeni ile takipli hastaların PET/BT’de FDG tutulumunun tanısal sürece katkısı Schönauf ve ark. yaptığı çalışmada %56.7 [69] ve Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise %77.4 olarak saptanmıştır [102]. Çalışmamızda ise iki çalışmanın ortalamasına yakın olarak %61.6 bir oran saptanmıştır.

Takayasu arteriti tanısı alan 9 hastanın 7’sinin (%77.7) PET BT’sinde anlamlı vasküler tutulum mevcuttur. 3 hastaya temporal arterit tanısı konulmuş ve bu hastalardan 2’sinde anlamlı FDG tutulumu saptanmıştır. Literatürde, FDG PET’nin özellikle atipik bulgularla başvuran büyük damar vaskülitli hastaların damar duvarı lezyonlarının görüntülenmesi için iyi bir seçenek olduğu bildirilmektedir [103]. Aort ve ana dallarında lineer veya uzun segmental FDG tutulumu büyük damar vaskülitlerinin karakteristik tutulum şeklidir. Damar FDG tutulumunun karaciğer tutulumundan yüksek olması vaskülit açısından önemli bir bulgudur. Kalitatif metodlar semikantitatif metodlardan daha spesifiktir ancak

sensivitesi düşüktür [104]. Bu araştırmada büyük damar vaskülit tanısı alan toplam 12 hastanın 9'unda (%75) anlamlı vasküler FDG tutulumu görülmüştür. Bulgularımız, PET/BT görüntülemenin büyük damar vaskülitleri tespit etmede yararlı bir görüntüleme yöntemi olabileceği görüşünü desteklemektedir.

PET/BT'nin büyük arter vaskülitli olan hastaların takibindeki kullanımı ise belirsizliğini korumaktadır. FDG tutulumunun klinik, biyolojik ve manyetik rezonans görüntülemeye yorumlanan hastalık aktivitesi ile arasındaki korelasyon açısından uyumsuz veriler mevcuttur [105].

F-18 FDG PET veya PET/BT'nin büyük damar vaskülitlerinde diagnostik açıdan sensivitesi %76, spesifitesi %93; dev hücreli arteritte ise sensitivite %83 ve spesifite %90 olarak saptanmıştır [103]. Soussan ve ark. yaptığı çalışmada ise takayasu arteritinde PET BT'nin sensivitesi %87, spesifitesi ise %73 olarak bulunmuştur [106]. Çalışmamızda ise toplam 9 hastaya Takayasu arteriti tanısı konmakla beraber 7 hastada (%77.7) anlamlı vasküler FDG tutulumu saptanmıştır. Bu hastalarda PET/BT öncesi yapılan diğer görüntüleme yöntemlerinde 7 hastanın 4'ünde Takayasu arteritini düşündürecek herhangi bir patolojik bulgu yoktu ve sadece PET/BT görüntülemeye dayalı olarak aortit (Erken dönem Takayasu arteriti) tanısı konulmuştur. 7 hastanın 6'sında doppler ultrasonografide patolojik bulgular saptanmadı ve sadece PET/BT'de damar duvarı anormallikleri görüldü.

Bu çalışmada biz geniş bir Takayasu kohortunda PET/BT'nin aortitin görüntülenmesinde sensitivite ve spesifisite analizi yapmadık ancak fizik muayene ve diğer görüntüleme yöntemlerinde Takayasu arteritinin klasik bulguları olmayan bazı hastalarda sadece PET/BT ile aortidin görüntülenebildiği gösterdik. Takayasu arteriti tanısının ilk semptomlardan itibaren aylar, hatta yıllar, sonra konulabildiği bilinmektedir [107,108]. Hastalıktan damar duvarında darlıklar geliştikten sonra ortaya çıkan üfürüm, nabız farkı ve iskemik semptomlar ile şüphe edilmekte ve tanı konulabilmektedir. Mevcut tanı kriterleri [109,110] erken dönem hastalara tanı koymaktan oldukça uzaktır, çünkü kriterlerin çoğu yerleşmiş damar lezyonlarının varlığına işaret etmektedir [111,112].

Takayasu arteritinde büyük damarların lümeninde daralma ve oklüzyon hastalığın geç dönem lezyonları hatta komplikasyonlarıdır [113]. Hastalığın erken

döneminde tüm olaylar büyük damarların adventisia ve media tabakasında gerçekleşmektedir. Kronik inflamasyon ve akut faz yüksekliğine neden olan IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinler bu dönemde artmakta, subfebril ateş, kırgınlık, yorgunluk ve kronik hastalık anemisi gibi ek sorunlar ortaya çıkmaktadır. Halbuki bu dönemde damar lümeninde daralma olmadığı için kan akımı normal olarak devam etmekte ve fizik muayene bulguları tamamen normal bulunmaktadır. Bu dönemdeki hastalarda tanı koymanın güçlükleri vardır ve bizim bulgularımız PET/BT'nin iyi bir alternatif tanı yöntemi olabileceğini göstermektedir. Takayasu arteriti erken dönemindeki bu hastalara tanı konulması erken tedavi fırsatı sunacak, belki de kronik dönemdeki kalıcı damar patolojilerinin gelişiminin engellenmesi yolunda avantaj sağlayacaktır. Takayasu arteritine daha erken dönemde tanı konulabilmesi için mevcut tanı kriterlerinin de yeterli olmadığı görülmektedir. Bizim sonuçlarımız NBA/NBI olan hastalarda olası erken dönem Takayasu arteritini gözden kaçırmamak için PET/BT görüntüleme yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Amow ve ark. yaptığı çalışmada NBA hastalarının etyolojisinde hastaların %15'inde temporal arterit saptanmıştır [44]. Çalışmamızda ise NBI/NBA nedeni ile PET/BT çekilen 62 hastadan sadece 2'sinde (%3.2) temporal arterit konulduğu saptanmıştır. Bu durum Kuzey Amerika popülasyonunda temporal arteritin daha sık görülmesine veya temporal arterite daha sık olarak PET/BT çekilmeden tanı konulabilmesine bağlı olabilir.

Erişkin Still Hastalığının prevalansı düşüktür ve spesifik bir tanı testi yoktur [74]. Ayırıcı tanı potansiyel taklit edici hastalıkların (infeksiyöz, neoplastik, otoimmün, diğer otoinflamatuvar) dışlanmasını gerektirmektedir [75]. Literatürde PET/BT'nin erişkin Still hastalığının tanısında FDG tutulum özellikleri veya paternleri kullanılarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur [76]. Bu çalışmada erişkin Still Hastalığı tanısı alan 7 hastanın 6'sında klinik olarak anlamlı kemik iliği (%85.7), 3'ünde dalak (%42.8) ve 2'sinde lenf nodu (%28.5) tutulumu olduğu saptanmıştır. Bulgularımız literatür bilgilerini destekler nitelikte olup erişkin Still hastalığında enflamatuvar süreçlerin gerçekleştiği kemik iliği, dalak ve lenf nodları gibi organlarda FDG tutulumun normalden fazla olduğunu göstermektedir. Ancak, bulgular tanı için spesifik ve tanısal değildir, halen erişkin

still hastalığı tanısı klinik olarak konulmaktadır. Bu hastalarda ayırıcı tanıda yer alan lenfoma gibi malign hastalıkların ekartasyonu için PET/BT görüntüleme yapılması düşünülebilir.

NBİ/NBA nedeni ile çekilen malignite ve romatolojik hastalık tanısı alan gruplar arasında PET/BT’de organ FDG tutulumları karşılaştırıldı. FDG tutulumu lenf nodu ($p= 0.013$) ve kemik için ($p= 0.005$) malignite grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Vasküler tutulum ise ($p= 0.001$) romatolojik hastalık tanısı alan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. PET/BT’de en yüksek FDG tutulum olan organda SUVmax ortalama değeri maligniteler için 13.3 ± 7.9 , romatolojik hastalar için 5.1 ± 4 olarak saptanmıştır. SUVmax değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında malignite grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p= 0.001$). Çalışmamızda malignite grubunda SUVmax değerinin Wang ve ark. yaptığı çalışmaya göre daha yüksek bulunmasının nedeni sadece en yüksek SUVmax değerinin hesaplanmış olması olabilir.

Çalışmamızda PET/BT çekilen 286 hastadan 11’ne bağ dokusu hastalığı tanısı konulmuştur. Bağ dokusu hastalıklarının tanısı her hastalık için oluşturulmuş tanı kriterleri ile konulmaktadır ve algoritmalarda PET/BT yer almamaktadır. Bu hastalar genellikle önceden bağ doku hastalığı tanısı almış ve malignite tetkik nedeni ile PET/BT çekilmiş hastalardır.

NBİ/NBA nedeni ile tetkik edilen hastalarda PET/BT’nin bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi diğer görüntüleme yöntemlerine göre bazı dezavantajları vardır. PET/BT yüksek maliyetli, deneyimli personel gerektiren, zaman alıcı ve radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir. En önemli avantajları ise geniş alan taraması yapılabilmesi ve FDG tutulumu ile sadece anatomik değil aynı zamanda metabolik aktivite değerlendirilmesi yapılabilmesidir. BT ile altta yatan hastalığın neden olduğu anatomik değişiklikleri, FDG ile bu lezyonların aktivitesi tespit edilebilir. Büyük damar vaskülitlerinde olduğu gibi BT anjiyografi dahil klasik görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen damar duvarı anatomik değişikliklerin FDG tutulumu sayesinde PET/CT ile görüntülenebildiği görülmektedir. PET/BT altta yatan hastalığın tanısının konulması yanı sıra,

özellikle malign hastalıklarda, hastalığın yaygınlığının belirlenmesini de sağlar. PET/BT'nin avantaj ve dezavantajları gözönünde bulundurulduğunda, NBA/NBİ hastalarında PET/BT'nin klinik, serolojik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak diğer tüm yöntemler ile araştırılmış buna rağmen tanı konulamamış hastalarda tercih edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Bu çalışmanın bazı avantajları ve kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın avantajları tek merkezde yapılmış olması, PET/BT çekilen tüm hastalara ulaşabilme olanağı, hastaların PET/BT sonrası izlemlerinin aynı klinikte yapılmış olması ve hastaların uzun dönem sonuçlarının biliniyor olmasıdır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı ise retrospektif olmasıdır. PET/BT görüntülerinin değil raporlarının baz alınması ve PET/BT görüntülemelerinin farklı uzmanlar tarafından değerlendirilmesi başka bir kısıtlılığdır. Ayrıca, PET/BT çekilmeyen NBİ/NBA hastaları çalışmaya dahil edilmediği için bu grupla karşılaştırma yapılamamıştır.

6. SONUÇ

NBA/NBİ'u olan hastalarda kesin tanı koymak klinisyen için zorlayıcı bir durumdur. Çünkü 200 kadar potansiyel farklı hastalıktan kaynaklanabilir ve çoğu hasta spesifik olmayan semptomlar ve az sayıda ipucuna sahiptir. PET/BT aynı anda hem tomografi hem de FDG tutulum özelliği nedeniyle patolojik süreçlerin organ/doku tutulumunun tespitinde iyi bir görüntüleme yöntemidir. Geniş bir alanın taranması fırsatı da sunmaktadır. Bu retrospektif çalışmada NBİ/NBA nedeni ile tetkik edilen 62 hastanın %85,4'üne kesin tanı konulmakla beraber PET/BT bulgularının incelendiği 60 hastanın 36'sında (%61,6) klinik tanıya yardımcı FDG tutulumunun olduğu görülmüştür. Bulgularımız PET/BT'nin tanısal süreçte zorluk çekilen bu hasta grubunda yararlı olduğunu göstermiştir. Malignite ve romatolojik hastalık grubu arasında SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Romatolojik hastalık grubunda SUVmax değeri daha düşük izlenirken vasküler tutulum istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum PET/BT'de SUVmax değeri ve vasküler tutulum paterni ile büyük damar vaskülitlerinin öngörülebileceğini göstermiştir. NBİ/NBA'lı hastalarda birçok tetkik ve uzun bir hospitalizasyon sonrası PET/BT görüntülemesi yapılmaktadır. Büyük damar vaskülitlerine genellikle vasküler daralma, stenoz ve anevrizma gibi postinflamatuvar komplikasyonlar nedeni ile tanı konulmaktadır. Bu hasta grubuna doppler ultrason ve üfürüm, nabız farkı gibi geç dönem fizik muayene bulgularının olmadığı erken dönemde PET/BT ile tanı koymak mümkündür. Bununla beraber NBİ/NBA'i olan hastalarda PET/BT görüntülemesinin daha erken planlanması maliyetin azaltılmasını ve radyasyon maruziyetinin azaltılmasını sağlayabilir. Ancak maliyeti yüksek bir görüntüleme yöntemi olduğu için maliyet/etkinlik analizlerine ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

Giriş: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ve nedeni bilinmeyen inflamasyon (NBİ) sık karşılaşılan ve tanısal süreci klinisyenler için zor olan durumlardır. NBA/NBİ'nun araştırılmasında hastalar geniş ve pahalı medikal tetkiklere maruz kalırlar. Bu hastalarda FDG PET/BT altta yatan hastalığın tanısının ortaya çıkarılmasında yardımcı olabilir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, NBİ/NBA nedeni ile tetkik edilen hastalarda PET/BT'nin tanısal önemini değerlendirmek, FDG tutulum bölgesi ve dağılım paternlerini tanımlamaktır.

Yöntem: Ocak 2014 - Aralık 2017 tarihleri arasında 18F-FDG PET/BT çekimi yapılan 286 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. NBİ ve NBA nedeni ile PET/BT çekilmiş 62 hastanın kesin tanıları, PET/BT görüntü özelliklerini, organ tutulumları ve SUVmax değerlerini incelendi.

Bulgular: NBİ/NBA nedeni ile PET BT çekilen 62 hastanın 27'sine (%43.5) romatolojik hastalık, 20'sine malignite (%32.3) ve 6 hastada (%9.7) enfeksiyöz hastalık tanısı konulduğu tespit edildi. PET/BT'nin NBİ/NBA hastalarının %61.6'sında tanıya yardımcı, malignite tanısı alan hastaların %85, romatolojik hastalık tanısı alan hastaların %76'ında anlamlı FDG tutulumu olduğu görüldü.

62 hastanın 11'inin (%17.7) vaskülit tanısı aldığı görüldü. Takayasu arteriti tanısı alan 9 hastanın 7'sinde (%77.7) anlamlı vasküler FDG tutulumu vardı. 7 hastanın 4'ünde diğer görüntüleme yöntemlerinde Takayasu arteritini düşündürecek herhangi bir patolojik bulgu yoktu.

NBİ/NBA nedeni ile çekilen malignite ve romatolojik hastalık tanısı alan gruplar arasında PET/BT'de organ FDG tutulumları lenf nodu ($p=0.013$) ve kemik için ($p=0.005$) malignite grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Vasküler tutulum ise ($p=0.001$) romatolojik hastalık tanısı alan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. PET/BT'de en yüksek FDG tutulum olan organda SUVmax ortalama değeri malignite grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$).

Sonuç: Bulgularımız, PET/BT'nin pahalı bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen tanısal süreçte zorluk çekilen NBA/NBI hastalarında yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda malignitelere ek olarak inflamatuvar hastalıkların gözönünde bulundurulması gerektiği ve vasküler inflamasyonların tespitinde PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu tespit edilmiştir.



8. ABSTRACT

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) and unknown cause of inflammation (IUO) are common problems and diagnostic process is difficult for clinicians. Patients are exposed to extensive and expensive medical examinations for the identification of the FUO/IUO. FDG PET/CT can help to identify the underlying disease in these patients.

Objective: The aim of this study was to evaluate the role of PET/CT in patients with FUO/IUO and to identify FDG uptake sites and patterns.

Methods: Total of 286 patients who were performed 18F FDG-PET/CT between January 2014 and December 2017 were evaluated retrospectively. 62 patients who had PET/CT scan for FUO/IUO were examined for definitive diagnosis, PET/CT patterns, organ involvement and SUVmax values.

Results: Out of total 62 patients who received PET / CT for FUO/IUO; rheumatic disease in 27 patients (43.5%), malignancy in 20 patients (32.3%) and infectious diseases in 6 patients (9.7%) was found. Clinically significant FDG uptake in 36 patients (61.6%) is found in PET / CT reports of 60 patients with FUO/IUO. 17 of the 20 patients (85%) with malignancy were found to be positive for diagnosis in PET. 19 of the 25 patients (76%) diagnosed with rheumatologic disease FDG uptake was determined.

A total of 62 patients who received PET / CT for FUO/IUO 11 (17.7%) were diagnosed with vasculitis. In our study, a total of 9 patients were diagnosed with Takayasu's arteritis. Significant vascular FDG involvement was detected (77.7%). Other imaging modalities before PET / CT shows no pathological finding for Takayasu's arteritis in 4 of 7 patients.

Among the groups diagnosed as malignancy and rheumatologic disease due to FUO/IUO FDG uptake in the PET / CT, lymph node ($p = 0.013$) and bone ($p = 0.005$) malignancy group was significantly higher. Vascular involvement ($p = 0.001$) was significantly higher in the group diagnosed with rheumatic disease.

The highest FDG uptake in PET / CT SUVmax mean value was significantly higher in the malignancy group ($p = 0.001$).

Conclusion: Our findings revealed that PET/CT is a useful imaging modality in the FUO/IUO patients who have very difficult diagnostic process for clinicians. In these patients, inflammatory diseases should be considered in addition to malignancies and PET / CT was found to be superior to other imaging modalities in the detection of vascular inflammations.



9. KAYNAKLAR

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1–30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35–51.
3. de Kleijn EM, Knockaert DC, van der Meer JW. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up. *Eur J Intern Med*. 2000;11(1):1–3. 5.
4. Balink H, Bennink RJ, Veeger NJ, et al. Diagnostic utility of 18FFDG PET/CT in inflammation of unknown origin. *Clin Nucl Med*. 2014;39(5):419–25
5. Vanderschueren S, Biondo ED, Ruttens D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med*. 2009;20:415–8.
6. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545–51.
7. Kim, T.Y., et al., 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope*, 2005. **115**(6): p. 1074-8
8. Nakamoto, Y., et al., Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology*, 2005. **234**(3): p. 879-85.
9. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multicentre 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(5):694–703.
10. Lee-Chiong TL Jr, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995; 21:697.
11. Boulant JA. Role of the Preoptic- anterior hypothalamus in thermoregulation and fever *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):S157.
12. Hasday JD. The influence of temperature on host defenses. “Mackowiak PA(Ed): *Fever. Basic Mechanisms and Management*” kitabı. İkinci Baskı. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997. p.177-96.
13. Sajadi MM, Mackowiak PA. Temperature Regulation and the Pathogenesis of the Fever. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. New York: Churchill Livingstone 2015;55: 708-720
14. Kemik RC. Gram negatif sepsis: modern tıbbın ikilemi. *Clin Microbiol Rev* 1993; 06:57.

15. Yenen Oğ. Ateş , patogenezi ve Hipertermi. Türkiye klinikleri J Inf Dis- Special Topics 2009;2(1:1-13).
16. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier 2018, Philadelphia 2018. p.52.
17. Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, et al. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). Pediatrics 2006; 118:34.
18. El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? Arch Dis Child 2008; 93:918.
19. Küçükdağ Y, Öztürk MA, Sönmezoğlu M. Nedeni bilinmeyen ateş. Gç hastalıkları dergisi. 2011;18:1-11.
20. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: Re-examined and redefined. In: Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Remington JS, Swartz MN (Eds), Blackwell Science, Boston 1991. p.35.
21. Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. Br J Hosp Med 1996; 56:21.
22. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci 1982; 389:39.
23. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340:448.
24. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. J Exp Med 1930; 52:561.
25. Kushner I, Samols D. Oswald Avery and the pneumococcus. Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc 2011; 74:14.
26. Gaudie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84:7251.
27. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. J Clin Invest 1987; 79:1635.
28. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. J Clin Invest 1997; 99:2930.
29. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003; 101:2461.
30. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000; 28:458.
31. Dinarello C. Cytokines as endogenous pyrogens. In: Fever: Basic mechanisms and management, Mackowiak P (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997. p.87.

32. Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *Am J Physiol* 1997; 272:R675.
33. Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. *Hematology* 2004; 9:357.
34. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185:171.
35. Krueger JM. Cytokine involvement in sleep responses to infection and physiological sleep. In: *Cytokines in the Nervous System*, Rothwell NJ (Ed), Landes Publishing, Austin 1996. p.41.
36. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:465-467.
37. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
38. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192:1353.
39. Marnett L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117:104.
40. Wallach J and; *Interpretation of Diagnostic Tests*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p.55-7.
41. Wright WF, Mackowiak PA. Fever of Unknown Origin. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. New York: Churchill Livingstone 2015;56: 721-731
42. Foley NM, Miller RF. Tuberculosis and AIDS: is the white plague up and coming? *J Infect* 1993; 26:39.
43. Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193:115.
44. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575.
45. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204 Suppl 4:S1120.
46. David H Bor, *Etiologies of fever of unknown origin in adults*. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018
47. Molavi A. Endocarditis: recognition, management, and prophylaxis. *Cardiovasc Clin* 1993; 23:139.
48. Aktuğlu Y, İlçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G. Nedeni bilinmeyen ateş. İç hastalıkları. Güneş kitabevi Ankara. 2003; 2969-2979.

49. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:406.
50. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120:919.
51. Hata A, Numano F. Magnetic resonance imaging of vascular changes in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1995; 52:45.
52. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162:1305.
53. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med* 1987; 106:728.
54. Siminoski K. Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16:550.
55. Simon HB, Daniels GH. Hormonal hyperthermia: endocrinologic causes of fever. *Am J Med* 1979; 66:257.
56. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345:1748.
57. J. Ruhlman, , Basic and Clinical Application. PET in oncology. 1999. 89-101.
58. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1821.
59. Lynch, T., PET/CT in Clinical Practice, T. Lynch, Editor. 2007.
60. I. Ziegler, S., Nuclear Physics A. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. Vol. 752. 2005. 679-687.
61. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994; 35:1771.
62. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014; 271:6.
63. Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib: Heterogeneity of (18)F-FDG Uptake at PET-Association with Treatment Response and Prognosis. *Radiology* 2015; 276:883.
64. Soussan M, Cyrta J, Pouliquen C, et al. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT volume-based indices in locally advanced non-small cell lung cancer: prediction of residual viable tumor after induction chemotherapy. *Radiology* 2014; 272:875.
65. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:291.
66. 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.
67. Syrjälä MT, Valtonen V, Liewendahl K, Myllylä G. Diagnostic significance of indium-111 granulocyte scintigraphy in febrile patients. *J Nucl Med* 1987; 28:155.

68. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1187.
69. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:70.
70. Lee SW, Kim SJ, Seo Y, Jeong SY, Ahn BC, Lee J. F-18 FDG PET for assessment of disease activity of large vessel vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2018 Aug
71. de Prost N, Kerrou K, Sibony M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose with positron emission tomography revealed bone marrow involvement in sarcoidosis patients with anaemia. *Respiration* 2010; 79:25.
72. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007; 132:1949.
73. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007; 131:1019.
73. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L (2006) Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 65:564–572
75. Besson FL, de Boysson H, Parienti JJ, Bouvard G, Bienvenu B, Agostini D (2014) Towards an optimal semiquantitative approach in giant cell arteritis: an (18)F-FDG PET/CT case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:155–166
76. Dong MJ, Wang CQ, Zhao K, Wang GL, Sun ML, Liu ZF, Xu L. 18F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2015 Dec;34(12):2047-56
77. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:91.
78. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med*. 2007;48(1):35–45.
79. Kouijzer IJ, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, et al. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2018;48(2):100–7.
80. Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, et al. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications. *Clin Radiol*. 2015;70(7):787–800.
81. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54(4):647–58.
82. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, et al. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2008;49(12): 1980–5.
83. Ergül N, Halac M, Cermik TF, et al. The diagnostic role of FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2011;20(1):19–25.

84. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, et al. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2014;19:53–8.
85. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *Q J Med.* 2015;108(4):289–98
86. Hung BT, Wang PW, Su YJ, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/ CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017;62:10–7.
87. Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(6):601–8.
88. Hess S, Hansson SH, Pedersen KT, et al. FDG-PET/CT in infectious and inflammatory diseases. *PET Clin.* 2014;9(4):497–519. vivii
89. Pereira AM, Husmann L, Sah BR, et al. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2016;37(1):57–65.
90. Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, et al. Contribution of 18FFDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1887–95
91. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263–75.
92. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618–20. 8
93. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:917–36.
94. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med* 2014;53:2471–5.
95. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2015;15:280–4.
96. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, et al. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect* 2004;48:81–5.
97. Chin C, Chen YS, Lee SS, Ssj L, et al. Fever of unknown origin in Taiwan. *Infection* 2006;34:75–80.
98. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. *Scand J Infect Dis* 2006;38:632–8.
99. Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, et al. Fever of unknown origin in a Mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991–2002). *Intern Emerg Med* 2008;3:219–25.
100. Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, et al. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med* 2014;43:e233–e240. 16 Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, et al. Inflammation of unknown origin

101. Tan XY, He QY. Chinese literature review of etiology distribution of adult patients with fever of unknown origin from 1979 to 2012. *Chin J Intern Med*. 2013;52:1013–7. Chinese
102. Wang Q, Li YM, Li Y, Hua FC, Wang QS, Zhang XL, Cheng C, Wu H, Yao ZM, Zhang WF, Hou QY, Miao WB, Wang XM. (18) F-FDGPET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Aug 11
103. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2016;75:924-31.
104. Grayson et al, *Arthritis Rheum* 2018
105. Piplitone et al, *Rheumatology* 2008; Arnaud et al, *Arthritis Rheum* 2009; Mason, *Nat Rev Rheumatol* 2010; Lee et al, *arthritis Rheum* 2012.
106. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, Mekinian A. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(14):e622.
107. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM*. 2011 Sep;104(9):797-800
108. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jul;6(7):406-15
109. Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S103.
110. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S141.
111. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:619.
112. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, et al. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011; 164 Suppl 1:11.)
113. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55:481–6

10. EKLER

EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

