

MAKALAH LENGKAP

^{18}F -FDG PET PADA PROSES INFEKSI DAN INFLAMASI

Dipresentasikan pada

**Annual Scientific Meeting
Radioisotopes, Radiopharmaceuticals. Cyclotron
and Nuclear Medicine 2013
RS MRCCC Siloam, Semanggi Jakarta
8-9 November 2013**

A. Hussein S. Kartamihardja

**Departemen I. Kedokteran Nuklir
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran**

¹⁸F-FDG PET PADA PROSES INFEKSI DAN INFLAMASI

B. Hussein S. Kartamihardja

Dept of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran
Dr. Hasan Sadikin General Hospital

Annual Scientific Meeting
Radioisotopes, Radiopharmaceuticals. Cyclotron and Nuclear Medicine 2013
RS MRCCC Siloam, Semanggi Jakarta
8-9 November 2013

Pendahuluan

Proses terjadinya inflamasi atau peradangan steril dan septic (infeksi) berkembang melalui perjalanan yang mirip ditandai dengan peningkatan aliran darah, molekul-molekul kecil dan protein, kebocoran cairan dan infiltrasi dari sel-sel peradangan. Sel granulosit akan meningkat pada jaringan yang mengalami kerusakan dalam beberapa jam setelah dimulainya proses inflamasi. Proses dimulai dengan fagositosis dan pelepasan molekul kemoatraktan yang akan menumbuhkan sel monosit menjadi makrofag yang kemudian menjadi bagian selk predominan dalam proses inflamaasi. Di antara fungsi-fungsi lainnya, sel-sel tersebut juga akan memfagositasi sel-sel mati, bakti mati dan bakteri hidup serta proses apoptosis granulosit.

Deteksi dan lokalisasi proses infeksi/inflamasi merupakan masalah yang menjadi tantangan di klinik, karena dapat memberikan implikasi yang penting dalam pengelolaan pada penderita dengan penyakit infeksi atau inflamasi. Waktu penentuan atau penegakan diagnosis fokal infeksi sangat krusial, karena fokal

infeksi tersebut memerlukan pemberian antibiotic yang lebih lama, bahkan mungkin diperlukan pembersihan dan pengeluaran pus. Eradikasi infeksi yang tidak memadai menyebabkan kekambuhan setelah pemberian antibiotic dihentikan pada 12%–16% penderita dan mortalitasnya lebih tinggi secara bermakna pada penderita dengan komplikasi pada metastasis atau kekambuhan. Diagnosis sering sulit dilakukan, karena 32% dari focus infeksi tidak disertai dengan keluhan dan gejala. (J Nucl Med 2010; 51:1234–1240) Masalah juga dapat timbul pada saat timbul pertanyaan apakah proses inflamasi tersebut merupakan infeksi atau inflamasi steril.

Dalam makalah ini, akan dibahas pencitraan infeksi dan inflamasi menggunakan kamera gamma PET, yaitu ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG).

Teknik pencitraan untuk diagnosis dan lokalisasi infeksi dan inflamasi

Berbagai modalitas pencitraan dapat digunakan untuk diagnosis dan lokalisasi proses infeksi dan inflamasi. Prinsip dasar dari modalitas tersebut dapat dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok dengan prinsip dasar perubahan anatomi dan fisiologi. (table 1)

Tabel 1. Modalitas imaging untuk diagnosis infeksi dan inflamasi

| | Perubahan anatomi | Perubahan fisiologi |
|----|--------------------|---------------------|
| 1. | Konvensional x-ray | Nuclear medicine |
| 2. | CT scan | |
| 3. | MRI | |
| 4. | USG | |

Suatu modalitas pencitraan yang sensitive dan cocok digunakan untuk penapisan focus infeksi mungkin sangat membantu untuk idedntifikasi penderita yang memerlukan poengobatan antibiotic jangka panjang. Modalitas ultrasound, CT dan MRI akan efektif untuk deteksi inflamasi jika lesi sudah menyebabkan perubahan anatomi local, permeabilitas kapiler atau perubahan pada komposisi cairan, namun kurang memadai jika digunakan untuk penapisan. Modalitas kedokteran nuklir sering digunakan pada penderita demam yang tidak diketahui penyebabnya atau pada kecurigaan infeksi bakteri untuk tujuan diagnosis dan menentukan perlu tidaknya pengobatan antibiotik diberikan.

Radiofarmaka untuk pencitraan infeksi dan inflamasi

Pencitraan menggunakan modalitas kedokteran nuklir tidak dapat dilepaskan dari ketersediaan radiofarmaka. Berbagai radiofarmaka dapat digunakan untuk keperluan tersebut dan dapat digolongkan menjadi radiofarmaka untuk pencitraan menggunakan kamera gamma planar/SPECT dan untuk pencitraan menggunakan kamera gamma PET (table 2).

Tabel 2. Radiofarmaka yang digunakan untuk pencitraan infeksi dan inflamasi

| Non specific | Specific process | Specific disease |
|---------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Ga-67 citrate | In-111 oxine-wbc | Tc-99m cyprofloxacin |
| Tc-99m albumin | Tc-99m HMPAO-wbc | Monoclonal antibody |
| Tc-99m Nano colloid | Peptide labeled | Tc-99m UBI |
| F-18 FDG | Polyclonal-antibody (Tc-99m-HIg) | Tc-99m Ethambutol |

Radiofarmaka yang sering digunakan untuk pencitraan infeksi dan inflamasi menggunakan kamera gamma PET adalah ^{18}F -FDG.

^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG)

^{18}F merupakan radionuklida yang dihasilkan atau diproduksi oleh siklotron. Radionuklida ini memiliki karakteristik fisik peluruhan positron dengan waktu paro 109.7 menit.

^{18}F -FDG merupakan analog dari glukosa yang akan ditangkap oleh sel hidup yang memerlukan glukosa sebagai bahan untuk proses metabolismenya. ^{18}F -FDG akan masuk ke dalam sel melalui transporter glukosa yang ada pada membran sel dan selanjutnya mengalami fosforilasi dengan hexokinase yang ada di dalam hampir semua sel.

Neutrofil dan monosit atau yang termasuk family makrofag memiliki kemampuan yang tinggi untuk mengekspresikan transporter glukosa, terutama GLUT1 dan GLUT 2 serta aktivitas hexokinase.

Kemampuan prosedur pencitraan ini untuk mendeteksi lokasi infeksi dan inflamasi berhubungan dengan aktivitas glikolisis pada sel yang mengalami proses inflamasi. Konsumsi glukosa yang meningkat demikian juga dengan peningkatan uptake ^{18}F -FDG dapat sebagai reaksi stress dari sel yang terkena sebagai respon terhadap kerusakan sel (*metabolic flare*).

^{18}F -FDG telah diusulkan untuk digunakan sebagai modalitas pencitraan infeksi dan inflamasi setelah dengan tidak sengaja fokus infeksi/inflamasi ditemukan pada pemeriksaan ^{18}F -FDG yang secara rutin digunakan pada penderita

kanker. Hal ini disebabkan karena dapat menentukan lokasi dari peningkatan proses metabolisme. Pemeriksaan ini digolongkan sebagai pemeriksaan yang non-invasif.

Pemanfaatan pemeriksaan PET menggunakan ^{18}F -FDG telah digunakan secara luas dalam bidang onkologi, namun demikian ^{18}F -FDG bukan agen yang spesifik untuk kanker, karena bahan tersebut juga diketahui terakumulasi pada inflamasi akut, penyakit ghranulomatus, dan penyakit autoimmune.

Mekanisme penangkapan ^{18}F -FDG pada infeksi/inflamasi

Penangkapan radiofarmaka yang meningkat oleh sel radang seperti neutrofil, limfosit, dan makrofag berhubungan dengan peningkatan proses glikolisis sebagai akibat dari jumlah protein glukosa transporter pada permukaan sel dan peningkatan kadar hexokinase and phosphofruktokinase intraseluler, terutama setelah rangsangan terhadap sel oleh sitokin yang multiple. Sekali ^{18}F -FDG mengalami fosforilasi, struktur akan berubah dan akan menghambat ^{18}F -FDG untuk dikatabolis atau mengeluarkannya kembali dari dalam sel. Proses tersebut dikenal sebagai '*metabolic trapping*', yang menyebabkan penangkapan meningkat dan akumulasi ^{18}F -FDG dalam sel tumor yang mengalami metabolisme abnormal.

Tabel 3 menunjukkan berbagai indikasi dari penggunaan ^{18}F -FDG PET/CT pada infeksi dan inflamasi.

Tabel 3. Indikasi pencitraan ^{18}F -FDG PET/CT pada infeksi dan inflamasi

-
- Sarcoidosis
 - Peripheral bone osteomyelitis (nonpostoperative, non diabetic foot)
 - Suspected spinal infection (spondylodiskitis or vertebral osteomyelitis, nonpostoperative)
 - Evaluation of fever of unknown origin (FUO)
 - Evaluation of metastatic infection and of high-risk patients with bacteremia
 - Primary evaluation of vasculitides
-

Indikasi lain yang tidak didukung evidence-based yang cukup

Pencitraan menggunakan ^{18}F -FDG PET/CT juga dapat digunakan pada berbagai penyakit lain seperti untuk evaluasi terhadap penyakit polikistik pada liver dan ginjal yang mempunyai potensi untuk terjadinya infeksi. Kecurigaan terjadinya infeksi pada pemasangan inplant, seperti pada pemasangan pace-makers dan kateter. Penderita AIDS yang disertai dengan kecenderungan mengalami infeksi, menyertai tumor dan penyakit Castleman serta penilaian aktivitas metabolic pada penderita tuberculosis.

^{18}F -FDG PET/CT dapat mendeteksi aktivitas metabolisme sel yang terganggu dan menunjukkan sensitivitas untuk infeksi pada penderita limfopenia dan neutropeni yang mungkin secara klinis manifestasinya tidak jelas dan sulit dideteksi menggunakan modalitas radiologi.

Demam yang tidak diketahui asalnya

Demam yang tidak diketahui sumbernya atau (*Fever of Unknown Origin/FUO*) sering menimbulkan masalah di klinik. Hal ini disebabkan sulit untuk menentukan apakah pada penderita tersebut perlu diberikan antibiotik atau tidak.

Pada tahun 1961 Petersdorf dan Beeson memberikan definisi untuk FUO sebagai berikut : demam dengan suhu tubuh $> 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) dalam beberapa waktu yang berlangsung paling kurang selama 3 minggu dan diagnosis belum dapat ditegakkan. Kurun waktu 3 minggu digunakan untuk menghindarkan penyakit yang disebabkan oleh virus yang dapat sembuh dengan sendirinya dan memberikan kesempatan waktu untuk menjalani pemeriksaan diagnostik yang memadai.

FUO dapat dikategorikan berdasarkan patofisiologi sebagai berikut:

1. Infeksi (20% - 30%),
2. Malignansi (15% - 25%),
3. Inflamasi non infeksi (penyakit rheumatik, autoimun, penyakit sistemik, *collagen vascular diseases* atau vaskulitis, penyakit jaringan ikat, dan penyakit granulomatosa),
4. Gangguan lain seperti karena obat-obatan, kebiasaan, hipertermia, dan *factitious fever*.

Identifikasi sumber FUO sering sulit dilakukan. Pada kasus seperti in pemeriksaan menggunakan radionuklida merupakan bagian penting untuk diagnostik, walaupun sampai saat ini belum ada konsesus radionuklida mana yang paling tepat digunakan pada kasus FUO. Pencitraan menggunakan lekosit bertanda lebih sensitif pada stadium awal penyakit, sedangkan Gallium lebih sensitif pada stadium lanjut, sehingga penentuan prosedur pemeriksaan tergantung pada lamanya sakit.

FUO sangat bervariasi, sehingga beberapa orang lebih senang menggunakan radionuklida yang sensitif tapi tidak spesifik seperti Gallium untuk pemeriksaan awal. Pencitraan dengan lekosit bertanda baru dapat dilakukan antara 7-10 hari

setelah pemeriksaan menggunakan Gallium. Jika pencitraan dengan lekosit bertanda dilakukan lebih awal, maka pemeriksaan menggunakan Gallium dapat segera dilakukan.

Beberapa studi yang mensupport penggunaan ^{18}F -FDG PET/CT pada penderita FUO adalah Blockmans dkk yang menyatakan bahwa pemeriksaan ini memberikan informasi yang bermanfaat pada 41% 58 kasus. Meller dkk mendapatkan tingkat sensitivitas 84% dan spesifisitas 86% dalam mendeteksi sumber FUO pada 20 penderita. Bleeker-Rovers dkk melakukan penelitian terhadap 35 penderita FUO dan diperoleh tingkat sensitivitas 93% dan spesifisitas 90%, nilai prakiraan positif 87%, dan nilai prakiraan negatif 95%.

Diagnosis of tuberculosis (TB)

Menegakkan diagnosis tuberculosis menjadi suatu tantangan pada penderita tanpa pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum atau pada penderita dengan extrapulmonal atipikal.

Tuberculin skin tests atau serum *interferon-gamma release assays* dapat menentukan adanya paparan dari TB, namun tidak dapat membedakan penyakit aktif dari keadaan laten. X-rays dada hanya dapat digunakan pada proses aktif, sedangkan CT scan dapat menunjukkan jumlah abnormalitas yang lebih banyak.

Pencitraan menggunakan ^{18}F -FDG PET/CT dapat memberikan gambaran penangkapan radiofarmaka yang meningkat baik pada lesi keganasan maupun pada infeksi aktif *M. tuberculosis*. Modalitas ini merupakan modalitas yang menjanjikan untuk diagnosis TB, pemantauan respon terapi terutama apabila kultur sputum tidak

dapat dilakukan. Penangkapan radiofarmaka yang tidak berubah menunjukkan tidak adanya respon terhadap terapi yang diberikan.

Pada kasus tuberkuloma ekstra pulmonal akan tampak tidak ada atau sedikit perubahan jika dievaluasi dengan radiologi konvensional, walaupun pengobatan berhasil.

Penangkapan ^{18}F -FDG merefleksikan glikolisis dalam sel dan ditemukan pada makrofag dan limfosit yang aktif pada TB dan proses inflamasi granulomatosa, demikian juga pada sel neoplastik.

Kesimpulan

Pencitraan menggunakan ^{18}F -FDG PET/CT merupakan modalitas pencitraan yang sangat sensitif untuk deteksi dan menentukan lokasi preses infeksi atau inflamasi, namun kurang sensitive karena penyakit dan keadaan lain yang meningkatkan metabolisme glukosa akan memberikan hasil yang sama.

Pencitraan ^{18}F -FDG PET/CT lebih bermanfaat pada stadium dini penyakit, khususnya pada demam yang tidak diketahui sebabnya.

Daftar pustaka

1. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ. ^{18}F -FDG PET/CT for Detection of Metastatic Infection in Gram-Positive Bacteremia. *J Nucl Med* 2010; 51:1234–1240

2. Cuijpers MLH, Adang AMM, Wanten GJA, Kullber Bart-Jang, dan WJG Oye. A Rationale for the Use of F18-FDG PET/CT in Fever and Inflammation of Unknown Origin. *Inter Jour of Mol Imaging*. 2012, 1-12
3. Balink H, Verberne H. J, Bennink R. J, and van Eck-Smit B.L.F. Zhuang H and Alavi A, Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V. Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21(1):209
4. Stumpe KDM, No'tzli HP, Zanetti M, Kamel MH, Hany TF, Go'rres GW, von Schulthess GK, Hodler J. FDG PET for Differentiation of Infection and Aseptic Loosening in Total Hip Replacements: Comparison with Conventional Radiography and Three-Phase Bone Scintigraphy. *Radiology* 2004; 231:333–341
5. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of Infection and Inflammation. *RadioGraphics* 2005; 25:1357–1368
6. Sathekge M, Maes A, and Vandewiele C. FDG-PET Imaging in HIV Infection and Tuberculosis. *Semin Nucl Med* 43:349-366
7. Palestro JC. FDG-PET in Musculoskeletal Infections. *Semin Nucl Med* 43:367-376.
8. Servaes S. Imaging Infection and Inflammation in Children with 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Technol* 2011; 39:179–182

9. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, Stallenberg B, Remmelink M, del Marmol V, Van Simaey G, Jacobs F, and Goldman. Imaging Infection with 18F-FDG–Labeled Leukocyte PET/CT: Initial Experience in 21 Patients. *J Nucl Med* 2006; 47:625–632
10. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, Pitman JT, Mariani G, and Carter EA. Inflammation and Infection: Imaging Properties of 18F-FDG–Labeled White Blood Cells Versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005; 46:1522–1530
11. Matsui T, Nakata N, Nagai S, Nakatani A, Takahashi M, Momose T, Ohtomo K, and Koyasu S. Inflammatory Cytokines and Hypoxia Contribute to 18F-FDUptake by Cells Involved in Pannus Formation in Rheumatoid Arthritis. *J Nucl Med* 2009; 50:920–926
12. Love C and Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Infection. *J. Nucl. Med. Technol.* 2004;32:47-57.
13. Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. *Nucl Med Commun.* 2003 Jun;24(6):615-24.
14. Heysell SK, Thomas TA, Sifri CD, Rehm PK and Houpt ER. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for tuberculosis diagnosis and management: a case series. *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13:14
15. Ishimori T, Saga T, Mamede M, Kobayashi H, Higashi T, Nakamoto Y et al. Increased 18F-FDG Uptake in a Model of Inflammation: Concanavalin A–Mediated Lymphocyte Activation. *J Nucl Med* 2002; 43:658–663