



İnfektif Endokarditte Radyonüklit Kardiyak Görüntüleme

Radionuclide Cardiac Imaging in Infective Endocarditis

✉ Nazım Coşkun^{1,2}, ✉ Elif Özdemir^{1,2}, ✉ Fevziye Canbaz Tosun³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

İnfektif endokardit (İE), kalbin endotel yüzeyinde, doğal veya protez kalp kapaklarında ve implante edilebilir kardiyak cihaz yüzeylerinde gelişebilen bir enfeksiyon tablosudur. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Avrupa Kardiyoloji Derneği uygulama kılavuzu ve Duke-Uluslararası Kardiyovasküler Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Duke-ISCVID) tanı kriterleri ile İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü belirginleşmiştir. Bu derlemede, İE tanısına yönelik başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemleri olan flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ve işaretli lökosit sintigrafisinin temel prensipleri, güncellenen kılavuzlar ışığında klinik pratikteki konumları ve gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfektif endokardit, F-18 FDG PET/BT, işaretli lökosit sintigrafisi

Abstract

Infective endocarditis (IE) is a microbial infection that can develop on the endocardial surface, native or prosthetic heart valves and implantable cardiac devices. The role of radionuclide imaging modalities in the management of IE has become prominent with the recently updated suggestions in the European Society of Cardiology guideline and Duke-International Society of Cardiovascular Infectious Diseases (Duke-ISCVID) diagnostic criteria. In this review, the basic principles of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and labeled leukocyte scintigraphy, which are the main radionuclide imaging methods for the diagnosis of IE are examined along with their role in clinical practice and potential future applications are discussed in light of updated guidelines.

Keywords: Infective endocarditis, F-18 FDG PET/CT, labelled leukocyte scintigraphy

Giriş

İnfektif endokardit (İE), kalbin endotel yüzeyinde, doğal veya protez kalp kapaklarında ve implante edilebilir kardiyak cihaz yüzeylerinde gelişebilen bir enfeksiyon tablosudur. Nadir görülmesine rağmen yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden önemli bir sağlık sorunudur. İE olguları çoğunlukla bakteriyel kaynaklıdır ve genel popülasyon içindeki prevalansı düşüktür. Ancak geçirilmiş kalp kapak cerrahisi, kardiyak cihaz implantasyonu, kronik hemodiyaliz, intravenöz

ilaç kullanımı, kronik deri enfeksiyonu gibi risk faktörleri hastalığın görülme sıklığını artırabilir. Özellikle son on yılda kardiyak cihazların ve cerrahi biyomalzemelerin kullanımındaki artış nedeniyle, yakın gelecekte İE olgularının ve ilişkili komplikasyonların insidansında bir artış olması beklenmektedir.

İE tanı algoritmalarında hastanın klinik özellikleri, laboratuvar testleri, kan kültürü ve görüntüleme bulguları temel teşkil etmektedir. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Avrupa Kardiyoloji Derneği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nazım Coşkun, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: nazimcoskun@aybu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1458-9392



Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

(European Society of Cardiology - ESC) uygulama kılavuzu ve Duke-Uluslararası Kardiyovasküler İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Duke-ISCVID) tanı kriterleri ile İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü belirginleşmiştir (1,2).

Bu derlemede, İE tanısına yönelik başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemleri olan flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) ve işaretli lökosit sintigrafisinin (İLS) temel prensipleri, güncellenen kılavuzlar ışığında klinik pratikteki konumları ve gelecek perspektifleri ele alınmaktadır.

İnfektif Endokardit

Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde yıllık İE insidansı 100.000'de 3-10 olgu düzeyindedir (3). Avrupa'daki 156 farklı merkezden hasta verilerinin kaydedildiği EURO-ENDO veritabanına göre son yıllarda hastalığın epidemiyolojisinde yaşlı ve protez kapaklı hastalara doğru bir kayma mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde ise akut romatizmal ateş sonrası doğal kapak endokarditi daha ön plandadır. Ülkemizdeki İE prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, yılda yaklaşık 5000 yeni olgu görüldüğü ve 1250 hastanın İE nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir (4).

Mikrobiyoloji

İE'nin mikrobiyolojik etkeni hastanın yaşına, özgeçmişine, kalp kapak hastalığı varlığına ve enfeksiyonun ortaya çıkış şekline bağlı olarak değişiklik gösterebilir (1,5). En sık görülen etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus faecalis* bulunur. Nispeten daha nadir etkenler arasında HACEK grubu bakteriler, *Candida* türleri ve *Coxiella burnetii* yer alır. Hastalığın mikrobiyolojik profili de yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Son yıllarda stafilokok ve enterokok türlerinin sebep olduğu endokardit olgularının oranı artma eğilimindedir. Öte yandan, olguların %30'a varan kısmında kültür sonucu negatif olabilmektedir (6). Kapak cerrahisi geçiren 327 hastalık bir seride kültür negatif İE'nin postoperatif erken mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Klinik

İE olgularında enfeksiyon tablosunun şiddeti, sebep olan patojenin türüne, konağın immün sistemine, mevcut biyomateryallerin konumuna ve kardiyak cihaz çevresinde oluşan biyofilmin özelliklerine göre değişiklik gösterir (8). İlk başvuru semptomları çoğunlukla ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemeleri, baş ağrısı gibi

hastalığa spesifik olmayan semptomlardır (9). Daha spesifik semptomlar arasında peteşiyal deri lezyonları, Osler nodülleri, retinal Roth lekeleri sayılabilir. Kalpte üfürüm, anemi, lökositoz, splenomegali İE olgularında görülen başlıca klinik bulgulardır. Hastalık seyrinde kalp yetmezliği, septik embolizasyon ve intrakraniyal komplikasyonlar gelişebilir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki güncel gelişmelere rağmen İE mortalitesi yüksek seyretmeye devam etmektedir. Mortalite oranları ilk 30 gün içinde %20 (10), geç dönemde %40-50 düzeyindedir (11). Hastaların kaybedilme nedeni çoğunlukla kapak disfonksiyonu gibi lokal komplikasyonlar veya uzak embolik olaylardır (12). Olguların %25'i tanı anında bir embolik komplikasyon ile başvurabilir (13). Özellikle inme tablosuyla başvuran ve yatışında dirençli ateş izlenen olgularda İE göz önünde bulundurulması gereken bir tanıdır.

Tanı

İE tanısı temel olarak hastanın klinik özelliklerine, laboratuvar testlerine ve görüntüleme bulgularına dayanır. Kan kültürleri, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi biyobelirteçler ile transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve/veya transözefageal ekokardiyografi (TÖE) tanı sürecindeki ilk basamakları oluşturur.

Radyonüklit Dışı Görüntüleme Yöntemleri

İE şüphesi bulunan doğal kapaklı hastalarda TTE veya TÖE yüksek tanısal performans sunar ancak protez kalp kapağı ve kardiyak cihaz varlığında tanısal doğrulukları nispeten düşüktür (14). Ekokardiyografideki tipik İE bulgusu vejetasyon olarak adlandırılır. Fibrin matrisi, plateletler, lökositler ve bakterilerin bir araya gelerek oluşturduğu vejetasyon görünümü, İE patofizyolojisindeki mikroskopik süreçlerin makroskopik bir belirtisidir. Kalp kapaklarına, endotelial dokuya veya protez endovasküler malzemeye bağımlı, ancak kapak hareketlerinden bağımsız olarak hareket eden bir ekojenite alanı olarak görülür.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme yüksek yumuşak doku kontrastı ile kapak lezyonlarının ve intrakardiyak komplikasyonların değerlendirilmesinde katkı sağlayabilir. Klinik pratikte daha sıklıkla septik embolik komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle atipik yerleşimli vejetasyon/trombüs tespitinde ve cerrahi planlamada MR görüntüleme katkı sağlayabilir (15). Enfekte kapaklarda anevrizmatik dejenerasyon gibi komplikasyonlar MR görüntüleme ile görüntülenebilir (16). MR görüntüleme ayrıca kardiyak

boyut ve fonksiyon hakkında bilgi sağlar ve perivalvüler enfeksiyon süreçlerini ekokardiyografi ile görülebilir hale gelmeden önce gösterebilir (17).

Tedavi ve Takip

İE tedavisi çoğunlukla uzun süreli intravenöz antibiyoterapi gerektirir. Antibiyotik seçimi izole edilen mikroorganizmanın türüne ve duyarlılığına göre belirlenir. Kalp kapak hasarı, septik emboli veya tedaviye dirençli cihaz enfeksiyonu varlığında girişimsel seçenekler ve cihaz revizyonu gündeme gelir. Tedavi boyunca hastanın kliniği düzenli olarak izlenir ve gereklilik halinde tedavi revize edilir. Kalp kapaklarındaki hasarın değerlendirilmesi ve nöks riskinin azaltılması için tedavi sonrası takip önemlidir. Uzun dönem takip ile hastanın yaşam kalitesini artırılması ve komplikasyon riskinin azaltılması hedeflenir.

Pozitron Emisyon Tomografisi

F-18 FDG PET/BT günümüzde İE tanı ve takibindeki başlıca radyonüklit görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme prensibi bakteriyel ve immün hücre metabolizması nedeniyle enflamasyon alanlarında artan glukoz metabolizmasının tespitine dayanır. Miyokard dokusundaki bazal glukoz metabolizmasını baskılamak amacıyla hastaların tetkik öncesinde en az 24 saat süreyle düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli bir diyet uygulamaları ve tetkikten önceki 6-12 saat boyunca aç kalmaları önerilir (18). Fizyolojik miyokard metabolizmasını baskılamak için radyofarmasötik enjeksiyonundan önce heparin uygulaması yapılabilir (19).

F-18 FDG PET/BT görüntülerinin yorumlanmasındaki birincil yöntem FDG tutulum paterninin görsel olarak değerlendirilmesidir. Ek olarak semi-kantitatif standart tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV) ölçümleri ile tanı doğruluğu artırılabilir. F-18 FDG PET/BT görüntüleri yorumlanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, artmış FDG tutulumunun her zaman enfeksiyonu yansıtmadığıdır. Genel bir prensip olarak heterojen ve multifokal tutulum paterni öncelikle enfeksiyon lehine, diffüz ve homojen tutulum ise öncelikle enfeksiyon dışı enflamasyon lehine değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Özellikle kardiyovasküler cerrahi sonrası erken dönemde veya aseptik enflamasyon varlığında enfeksiyon tablosu olmaksızın artmış FDG tutulumu görülebilir ve bu tutulum cerrahi sonrası 12 aya kadar devam edebilir (20,21). Nadir durumlarda cerrahi sonrası 13 yıla kadar süren non-enfeksiyöz tutulumlar bildirilmiştir (22).

İE şüphesiyle F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılan olgulardaki SUV değerleri kullanılan görüntüleme protokolüne, görüntüleme süresine, PET tarayıcı özelliklerine, hasta vücut yapısına, kan şekeri düzeyine ve görüntülenen dokunun anatomisine göre değişiklik gösterebilir (19). Literatürde enfeksiyon ve enflamasyonun ayırıcı tanısı için farklı SUV eşik değerleri ve referans ölçüm yöntemleri önerilmiş olsa da standart olarak kabul edilen bir eşik değeri bulunmamaktadır.

F-18 FDG PET/BT değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli konu hastanın klinik özellikleridir. Klinik ve serolojik açıdan İE olasılığı düşük olan hastalarda yanlış pozitif değerlendirmenin daha olası olduğu dikkate alınmalıdır. Başlıca yanlış pozitiflik nedenleri intraoperatif doku yapıştırıcıların kullanımı, aktif non-infektif trombüs, kardiyak malignite, vaskülit ve aterosklerotik plak varlığıdır (23). Yanlış negatiflik nedenlerinden en önemlisi ise süregelen antibiyotik tedavisidir (24,25). Ancak, F-18 FDG PET/BT öncesinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi veya geciktirilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Klinik şüphenin yüksek olduğu ancak PET sonucunun negatif olduğu durumlarda, İLS, enflamasyon ile enfeksiyon ayırımı için yol gösterici olabilir (26). F-18 FDG PET/BT'de yanlış negatifliğin olası diğer nedenleri arasında vejetasyon boyutunun 5 mm'den küçük olması, enflamatuvar aktivite düşüklüğü, yetersiz hasta hazırlığı ve kan şekeri yüksekliği sayılabilir (23).

FDG PET/BT'nin İE tanısındaki tanısal performansı büyük ölçüde altta yatan klinik senaryoya bağlıdır. EURO-ENDO veritabanı kayıtlarına göre F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı protez kapak endokarditinde en belirgin (%66,8), doğal kapaklarda ise düşüktür (%28) (27).

Doğal Kapak Endokarditinde PET/BT

Şüpheli İE nedeniyle F-18 FDG PET BT görüntüleme yapılan doğal kapaklı olgularda metabolik aktivitenin düşük olması ve küçük vejetasyon boyutları nedeniyle tanısal doğruluk düşüktür. Yedi çalışma ve 351 doğal kapak endokarditi olgusunun değerlendirildiği bir meta-analizde FDG PET duyarlılığı %36, özgüllüğü %99 olarak bulunmuş ve doğal kapaklı hastalarda PET'in sadece tamamlayıcı bir tanısal değeri olduğu sonucuna varılmıştır (27). Benzer şekilde, 303 hastanın değerlendirildiği geniş bir seride doğal kapak endokarditi için F-18 FDG PET/BT duyarlılığı %22, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri %66 olarak bildirilmiştir (28). Dolayısıyla F-18 FDG PET/BT doğal kapak endokarditi için diğer görüntüleme

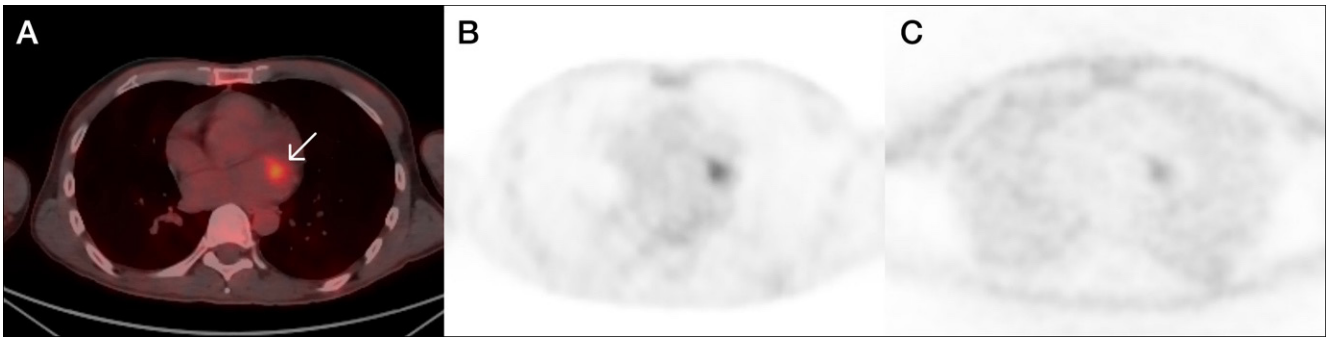
modalitelerinin sonuçsuz kaldığı olgularda tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak konulanmaktadır. Şekil 1'de doğal kapak endokarditi tanısı F-18 FDG PET/BT ile doğrulanan bir örnek olgu gösterilmektedir.

Doğal kapak endokarditinde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı düşük olsa da tüm vücut tarama avantajı ile ekstrakardiyak bulgular değerlendirilebilmektedir. Prospektif çok merkezli TEPVENDO çalışmasında toplam 140 hastada (70 doğal kapak, 70 protez kapak) F-18 FDG PET/BT'nin tedavi kararına etkisi incelenmiş ve doğal kapaklı hastaların %31,4'ünde PET'in tedavi planını değiştirdiği, bu değişimin çoğunlukla ekstrakardiyak tutulumlara bağlı olduğu görülmüştür (29).

Protez Kapak Endokarditinde PET/BT

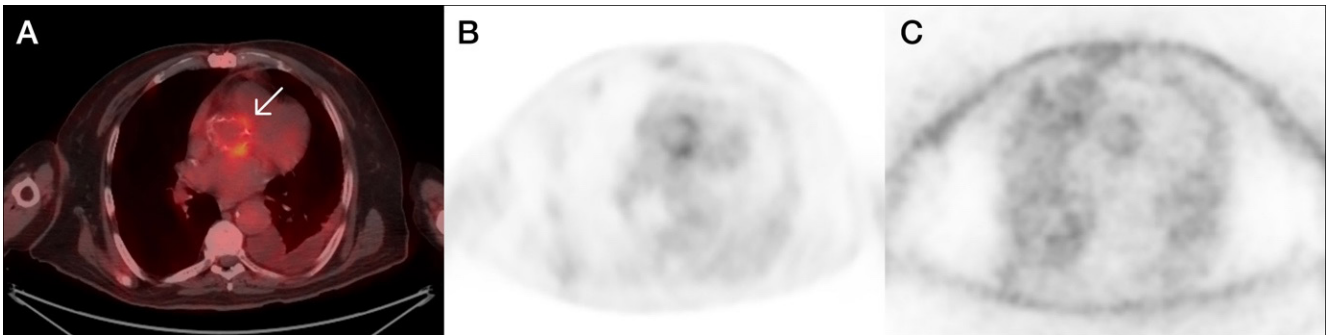
FDG PET/BT'nin tanısal performansı protez kapak endokarditinde doğal kapaklara kıyasla belirgin olarak daha yüksektir. Şekil 2'de protez kapak çevresinde İE ile uyumlu hipermetabolizma izlenen bir örnek

olgu gösterilmektedir. Bu farkın protez kapaklardaki perivalvüler apse oluşumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30). Prospektif TEPVENDO çalışmasında protez kapaklı hastaların %21,4'ünde PET görüntülemenin hasta yönetimini değiştirdiği ve bu değişimin çoğunlukla perivalvüler tutulumlara bağlı olduğu bildirilmiştir (29). Protez kapaklı hastaların dahil edildiği sekiz çalışmayı inceleyen bir derlemeye göre F-18 FDG PET'nin protez kapak endokarditine yönelik duyarlılığı %73-100, özgüllüğü %71-100, pozitif prediktif değeri %67-100 ve negatif prediktif değeri %50-100 düzeyindedir. F-18 FDG PET/BT bulgularının Modifiye Duke kriterlerine dahil edilmesi, duyarlılığı %52-70'ten %91-97'ye yükseltmiştir (31). İE tanılı 173 hastada (109 protez kapak, 64 doğal kapak) F-18 FDG PET/BT'nin prognostik değerini inceleyen bir çalışmada, protez kapaklı hastalarda PET pozitifliğinin kardiyak adverse olay riski ile ilişkili olduğu ancak doğal kapaklı hastalarda anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur (32).



Şekil 1. Doğal mitral kapak lokalizasyonunda infektif endokardit ile uyumlu fokal artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)

FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 2. Protez aort kapağı çevresinde infektif endokardit ile uyumlu multifokal tarzda artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)

FDG: Florodeoksiglukoz

Kardiyak Cihaz İlişkili Endokarditte PET/BT

Kardiyak cihaz ilişkili endokardit olgularında hastalık yükü ilerledikçe cihaz revizyonuna gereksinim duyulabilir ve bu nedenle erken ve doğru tanı önem taşır. F-18 FDG PET/BT bu hasta grubunda kullanılacak birincil görüntüleme yöntemidir (33,34). Kardiyak cihaz varlığında PET'in tanısal performansı genel olarak yüksek olmakla birlikte cihazların türüne, modeline ve enfeksiyonun yaygınlığına göre değişkenlik gösterir.

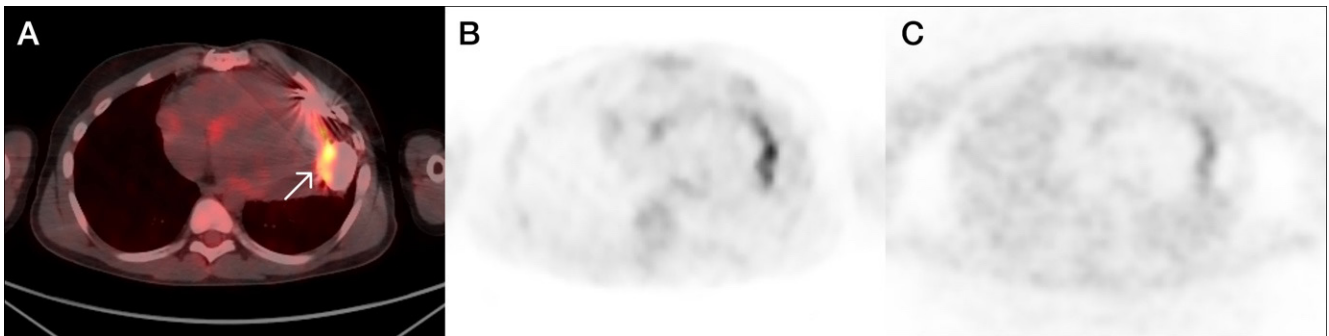
Ventrikül destek cihazları (*ventricular assist device - VAD*) ileri evre kalp yetmezliği hastalarında ventriküler ejeksiyonu desteklemek amacıyla giderek artan sıklıkla implante edilen cihazlardır. Kardiyak apekse yerleştirilen bir pompa, dolaşımı aort veya pulmoner artere ulaştıracak olan bir kanül ve vücut dışındaki kontrol ünitesine bağlanacak olan driveline bileşenlerinden oluşur. Driveline bileşeni derideki geçiş noktası nedeniyle en sık enfeksiyon kaynağıdır (35). Daha az sıklıkla pompa ve kanül enfeksiyonları gelişebilir (36). Bu olgularda yoğun metal artefaktı ve atenüsyon düzeltmeye bağlı sinyal artımları görülebileceğinden atenüsyon düzelmesi yapılmış ve yapılmamış görüntüler bir arada dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer klinik senaryolara benzer şekilde, komponentlerin çevresinde multifokal tarzda artmış FDG tutulumu görülmesi enfeksiyon varlığını destekleyen bir bulgudur. Şekil 3'te sol ventrikül destek cihazı komponentlerinin çevresinde İE ile uyumlu hipermetabolizma izlenen örnek bir olgu gösterilmektedir. VAD ilişkili İE olgularını derleyen 10 çalışmanın incelendiği 230 hastalık bir meta-analizde, F-18 FDG PET/BT'nin VAD enfeksiyonlarındaki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %91 olarak bildirilmiştir (36).

FDG'nin cihaz çevresindeki kinetiğinin değerlendirilmesi için geç faz görüntüleme, tutulum düzeyinin karaciğer ve kan havuzu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve metal artefaktı azaltma algoritmaları tanısal doğruluğu artırabilir (37). Cihaz implantasyonu sırasındaki cerrahi manipülasyonlar komponentlerin çevresinde homojen artmış tutulumu neden olabileceğinden FDG tutulum paternleri dikkatle değerlendirilmelidir (38).

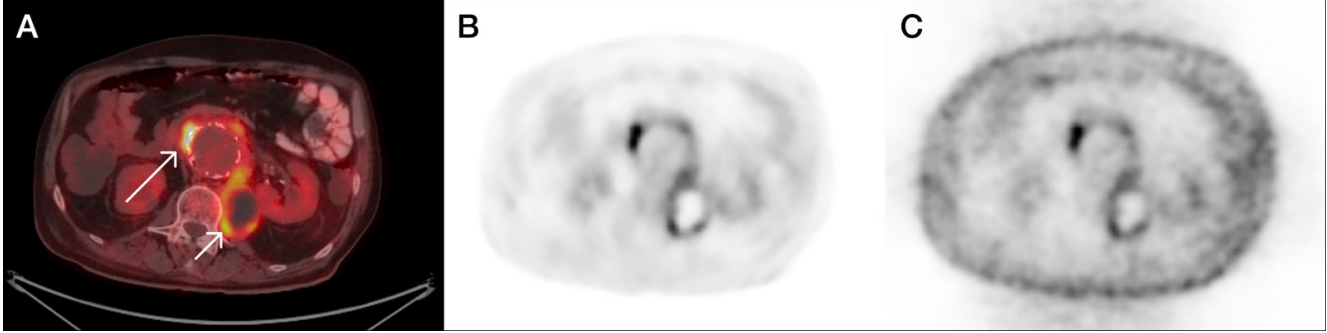
Vasküler Greft İlişkili Enfeksiyonlarda PET/BT

Özellikle aort kökünün anevrizmatik dilatasyonu izlenen hastalarda aort kapağının yanı sıra aort kökünün de replasmanı gündeme gelir. Bentall prosedürü olarak bilinen bu cerrahi yaklaşımdan sonra endokardit şüphesi oluşması halinde aort kökü de olası enfeksiyon odağı açısından değerlendirilmelidir. Bu olgularda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal performansına yönelik veriler sınırlıdır. Toplam 39 hastanın dahil edildiği ve 14 hastada aort kökü enfeksiyonunun doğrulandığı bir seride, heterojen ve multifokal tutulum paterninin enfeksiyon varlığı için bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Periferik vasküler greft implantasyonu yapılan hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal performansı yüksektir (40). Post-operatif 4. haftadan sonra cerrahiye sekonder metabolik aktivitenin normale dönmesi beklenir ve hastalar F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilebilir (41). Özellikle BT ile tanı konulamayan olgularda F-18 FDG PET/BT belirgin tanısal katkı sağlamaktadır (42). Enfekte abdominal aort grefti ve psoas apsesi izlenen bir olguya ait görüntüler Şekil 4'te gösterilmektedir. Benzer şekilde, greftler veya kardiyak cihazlar ile tedavi edilen konjenital kalp hastalarında İE şüphesi ile yapılan F-18 FDG PET/



Şekil 3. Sol ventrikül destek cihazı pompa komponenti çevresinde infektif endokardit ile uyumlu heterojen artmış F-18 FDG tutulumu (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)
FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 4. Abdominal aort grefti çevresinde enfeksiyon (uzun ok) ve sol psoas kas planında apse (kısa ok) ile uyumlu artmış F-18 FDG tutulumları (A: Füzyon kesiti, B: AC kesiti, C: NAC kesiti)
FDG: Florodeoksiglukoz

BT görüntüleme ek tanısal katkı sunar (43). Toplam 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde vasküler greft enfeksiyonu tanısı için FDG tutulum paterni, göreceli tutulum, SUV_{maks} hedef-zemin oranı, dual-faz retansiyon indeksi gibi parametrelerin performansı karşılaştırılmış ve diğer parametrelere kıyasla multifokal tutulum paterninin daha ön planda olduğu görülmüştür (41). Aynı meta-analizde, SUV_{maks} için önerilen eşik değerlerinin çalışmalar arasında farklılık gösterdiği ve bu konuda bir fikir birliği olmadığı sonucuna varılmıştır (41).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi

İLS hastanın lökosit hücrelerinin radyoaktif olarak işaretlenmesi ve lökosit migrasyonunun görüntülenmesiyle enfeksiyon odaklarının tespiti prensibine dayanır. Bu amaçla hastadan 40 mL kan alınır ve *in vitro* işaretleme yapılır. Tetkik öncesinde hasta hazırlığı gerekmez. Lökositlerin radyoaktif olarak işaretlenmesi ek kontaminasyon riski taşıyan bir süreçtir ve aseptik koşullarda, A sınıfı laminar hava akımlı kabinlerde yapılmalıdır. Lökositler teknesyum-99m heksametil propilen amin oksim (Tc-99m HMPAO) ile işaretlendikten sonra hastaya tekrar enjekte edilir ve 4-24 saat sonra planar ve kesitsel (SPECT veya SPECT/BT) görüntüleme yapılır. Tablo 1'de F-18 FDG PET/BT ve Tc-99m HMPAO SPECT/BT tetkiklerinin karşılaştırmalı özeti yer verilmiştir.

İLS'de aktivite tutulumu; radyoaktif işaretleme başarısı, süregelen antibiyotik tedavi süresi, enfekte dokuların kemotaktik özellikleri, patojenlerin türü ve miktarı gibi bir dizi faktör tarafından etkilenebilir (44).

Tablo 1. F-18 FDG PET/BT ve Tc-99m HMPAO SPECT/BT tetkiklerinin karşılaştırmalı özeti

	F-18 FDG PET/BT	Tc-99m HMPAO SPECT/BT
Radyasyon dozu (mSv/MBq)	0,095	0,011
Diyet	Gerekli	Gerekli değil
Kontrolsüz diyabet	Sorun	Sorun değil
Duyarlılık	Daha yüksek	Yüksek
Özgüllük	Yüksek	Daha yüksek
Cerrahi sonrası	Yapılabilir	Yapılabilir
Rezolüsyon	4-5 mm	1 cm
Kan ürünleri ile temas	Hayır	Evet
Hazırlık süresi	Uzun	Kısa
Görüntüleme süresi	Kısa	Uzun
Bulunabilirlik	Yüksek	Orta
Lökopeni	Sorun değil	Sorun
Maliyet	Benzer	Benzer

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim

Tc-99m HMPAO SPECT/BT özellikle yüksek negatif prediktif değeri ile ön plana çıkan ve kardiyak cihaz ilişkili enfeksiyonun dışlanmasında önemli tanısal katkı sunan bir görüntüleme yönetimidir (44,45). Cihaz ilişkili İE şüphesi olan 63 hastada, İLS'nin duyarlılığı %94, negatif prediktif değeri %95 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar sintigrafisi sonucu negatif olan hastaların 12 aylık takibinde İE gelişmediğini bildirmiştir (44).

İLS'nin TTE'ye kıyasla daha yüksek bir tanısal performans sunduğuna dair bulgular mevcuttur. Şüpheli İE nedeniyle araştırılan 40 hastanın incelendiği bir seride, İLS ve TTE'nin klinik olarak İE tanısı konmuş olgularda benzer duyarlılığa sahip olduğu, ancak İLS ile yanlış pozitif oranlarının TTE'ye kıyasla çok daha düşük olduğu belirtilmiştir (özgüllük %88'e karşı %42) (46).

Toplam 103 hastanın değerlendirildiği bir seride, modifiye Duke kriterlerine göre şüpheli cihaz enfeksiyonu olduğu düşünülen hastaların %49'unda, Tc-99m HMPAO SPECT/BT ile enfeksiyon tanısının dışlanabildiği ve şüpheli İE kategorisindeki hastaların oranında yaklaşık %12'lik bir azalma sağlandığı görülmüştür (47). Benzer şekilde, İLS'nin tanı algoritmalarına dahil edilmesi, şüpheli İE olarak değerlendirilen hastaların kesin İE tanısı almasına da yol açabilir (47).

Fungal endokardit gibi non-bakteriyel İE durumlarında lökosit kemotaksisinin azalması nedeniyle İLS'nin yanlış negatif olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (47). Benzer şekilde *Staphylococcus epidermidis* ve *Enterococcus faecalis* gibi bazı bakteriler, lökosit kemotaksisini azaltan bir biyofilm oluşturarak konağın immün sisteminden kaçabilir (48). Süregelen antibiyotik tedavisi de tutulum

düzeyini azaltabilir ve bu da duyarlılığı ve özgülüğü negatif yönde etkiler (49).

Güncellenen Duke-ISCVID Kriterleri

Duke-ISCVID 2023 kriterlerine göre kesin, olası ve dışlanan endokardit tanımları Tablo 2'de özetlenmektedir. Yeni kriterlere F-18 FDG PET/BT bir görüntüleme modalitesi olarak dahil edilmiştir (2). Bu değişiklik, F-18 FDG PET/BT'nin Duke Kriterleri'ne bir majör kriter olarak eklendiğinde, sadece ekokardiyografi kullanılmasına kıyasla protez kapak endokarditi tanısını önemli ölçüde iyileştirdiği yönündeki bulgulara dayandırılmıştır. FDG PET/BT'nin İE'nin dışlanmasına yönelik rolü halen tartışmalı olduğundan, güncellenen Duke-ISCVID kriterlerinde PET'in pozitif prediktif değerine odaklanılmaktadır.

Protez kapak implantasyonundan en az 3 ay sonra tespit edilen yoğun, fokal/multifokal veya heterojen FDG tutulum paterni, Duke-ISCVID kriterlerine bir majör kriter olarak kabul edilmiştir. Kardiyak cihaz ilişkili enfeksiyon şüphesinde de FDG pozitifliği bir majör kriter olarak kabul edilir ancak bu hastalarda klinik şüphenin yüksek olması halinde PET negatifliği enfeksiyon varlığını dışlamaz. Doğal kapaklı hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı

Tablo 2. 2023 Duke-ISCVID kriterlerine göre kesin, olası ve dışlanan endokardit tanımları

Kesin endokardit
a) Patolojik kriterler
i) Vejetasyon alanında, kardiyak dokuda, çıkarılan protez kapakta, çıkan aort greftinde (eşlik eden kapak tutulumu ile birlikte), kardiyak cihazda veya arteriyel embolide; aktif endokarditin klinik belirtileri ile uyumlu mikroorganizma varlığı veya
ii) Vejetasyonun içinde veya üzerinde, kardiyak dokuda, çıkarılan protez kapakta veya dikiş halkasında, çıkan aort greftinde (eşlik eden kapak tutulumu ile birlikte), kardiyak cihazda veya arteriyel embolide aktif endokardit (akut veya subakut/kronik olabilir)
b) Klinik kriterler
i) 2 majör kriter veya
ii) 1 majör kriter + 3 minör kriter veya
iii) 5 minör kriter
Olası endokardit
a) 1 majör kriter + 1 minör kriter veya
b) 3 minör kriter
Dışlanan endokardit
a) Belirtileri/semptomları açıklayan alternatif kesin tanı veya
b) 4 günden kısa antibiyotik tedavisine rağmen nük olmaması veya
c) 4 günden kısa antibiyotik tedavisi ile cerrahi veya otopside İE'ye ilişkin bulgu olmaması veya
d) Yukarıdaki olası İE kriterlerini karşılamaması
(2 no'lu referanstan modifiye edilmiştir)
Duke-ISCVID: Uluslararası Kardiyovasküler Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Konseyi -The Council of the International Society of Cardiovascular Infectious Diseases, İE: İnfektif endokardit

düşüktür ancak çok yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle, Duke-ISCVID Çalışma Grubu, doğal kapaklarda görsel olarak patolojik bir tutulum varlığını da majör kriter olarak dahil etmiştir.

Duke-ISCVID kriterlerinde F-18 FDG PET/BT kullanımına dair en önemli değişiklik cerrahi sonrası ilk 3 ay içindeki PET pozitifliğinin bir minör kriter kabul edilmesidir. Özellikle protez kapak implantasyonundan sonraki ilk 3 ay içinde postoperatif enflamasyon ile enfeksiyon ayırımındaki belirsizlik giderek azalmaktadır.

Güncellenen ESC Kılavuzu

ESC tarafından yayınlanan İE kılavuzlarının 2015'te yayınlanan bir önceki versiyonunda, doğru tanı ve hasta yönetimi için farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmasının önemi ilk kez vurgulanmıştı (13). 2015'ten bu yana yayınlanan verilerin ışığında bu öneriler güncellenmiş ve 2023 yılında kılavuzun yeni bir versiyonu yayınlanmıştır (1). Güncellenen kılavuzdaki değişiklikler özellikle risk altındaki popülasyon tanımı, profilaksi ve tedavi önerileri gibi alanlarda yapılmıştır. Bunlara ek olarak F-18 FDG PET/BT kullanımına dair Duke-ISCVID kriterlerine paralel önerilere yer verilmiştir. Tablo 3'te ESC 2023 kılavuzunda önerilen İE tanı kriterlerine yer verilmiştir. Doğal kapak, protez kapak ve kardiyak cihaz ilişkili endokardit şüphesi için önerilen yeni tanı algoritmaları sırasıyla Şekil 5,6 ve 7'de gösterilmektedir.

ESC 2023 kılavuzundaki görüntüleme kriterlerine ilişkin başlıca değişiklik, "herhangi bir modaliteyle herhangi bir lezyon" yaklaşımının benimsenmesidir. Buna göre, kullanılan görüntüleme modalitesinden bağımsız olarak (ekokardiyografi, BT, PET/BT veya İLS) herhangi bir tipik görüntüleme bulgusu görülmesinin İE tanısı için majör bir kriter olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu önemli değişiklik, literatürde her bir modalite için bildirilen yüksek tanılabilirlik oranlarına dayandırılmıştır. Güncellenen versiyonda radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin kesin İE tanısını artırdığı vurgulanmaktadır. Nitekim protez kapak endokarditi ve kardiyak cihaz ilişkili endokardit şüpheli olgularda F-18 FDG PET/BT kullanımının Modifiye

Duke Kriterleri'nin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (50).

Yenilenen ESC kılavuzunda radyonüklit görüntülemeye ilişkin en önemli değişiklik, Duke-ISCVID kriterlerine benzer şekilde, F-18 FDG PET/BT için cerrahi sonrası 3 aylık kısıtlamanın kaldırılmasıdır. Bu öneri, FDG PET/BT'nin cerrahi sonrası dönemde süre kısıtlaması gözetmeksizin enflamasyon ve enfeksiyonu ayırt etme yeteneğini gösteren verilere dayandırılmıştır (21).

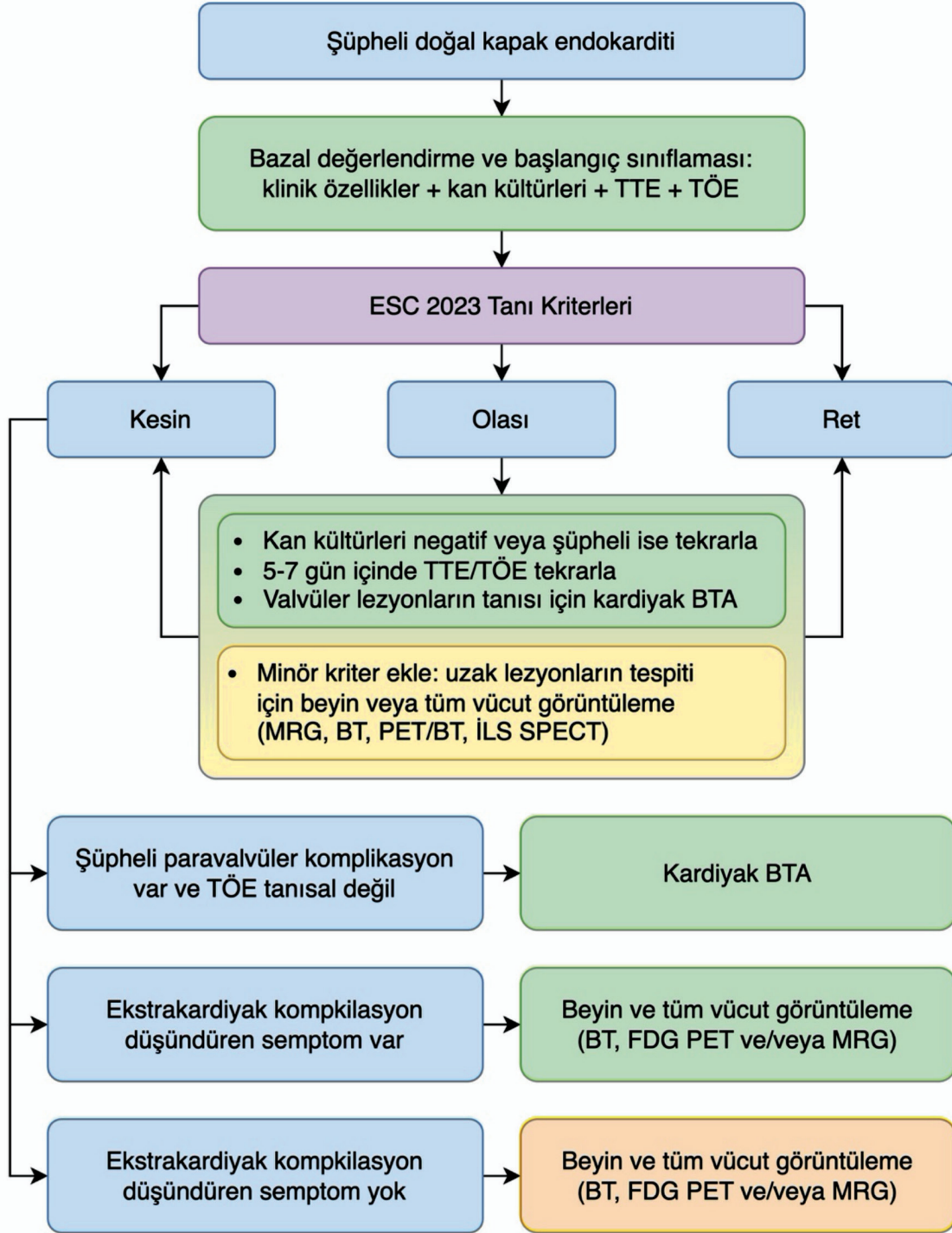
Sonuç

Son yıllarda yayınlanan literatür verilerinin ve güncellenen uygulama kılavuzlarının ışığında radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin İE yönetimindeki rolü belirginleşmiştir. F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılık, İLS ise yüksek özgüllük avantajı ile ön plana çıkmaktadır. Protez kapak cerrahisi geçiren ve kardiyak cihaz implantasyonu yapılan hastalarda radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin rolü daha belirgindir. Doğal kapaklı hastalarda ise ekokardiyografi başlıca görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle 2023 yılı içinde güncellenen Duke-ISCVID kriterleri ve ESC kılavuzunda İE yönetimi için F-18 FDG PET/BT'nin rolü vurgulanmış ve cerrahi sonrası ilk 3 ay içindeki PET pozitifliğinin de önemli bir bulgu olarak kabul edilmesi önerilmiştir.

Bununla birlikte, İE yönetiminde radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin kullanımına dair cevaplanmayı bekleyen sorular bulunmaktadır. Örneğin, PET/BT görüntülerinden elde edilen SUV değerleri tıbbi onkoloji pratiğinde artık önemli bir değişken olarak kabul edilse de, İE tanısı için öne çıkan bir SUV eşik değeri bulunmamaktadır. Benzer şekilde bazı çalışmalarda antibiyotik tedavisi sonrasında tutulum düzeylerinin gerilediği gösterilmiş olmasına rağmen, PET/BT'nin tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki rolü belirsizdir. Yakın gelecekte yapay zeka, entrumantasyon ve radyofarmasi alanında yaşanacak gelişmeler ile radyonüklit görüntülemenin İE yöntemindeki rolü daha da belirginleşecektir.

Tablo 3. ESC 2023 kılavuzunda önerilen İE tanı kriterleri

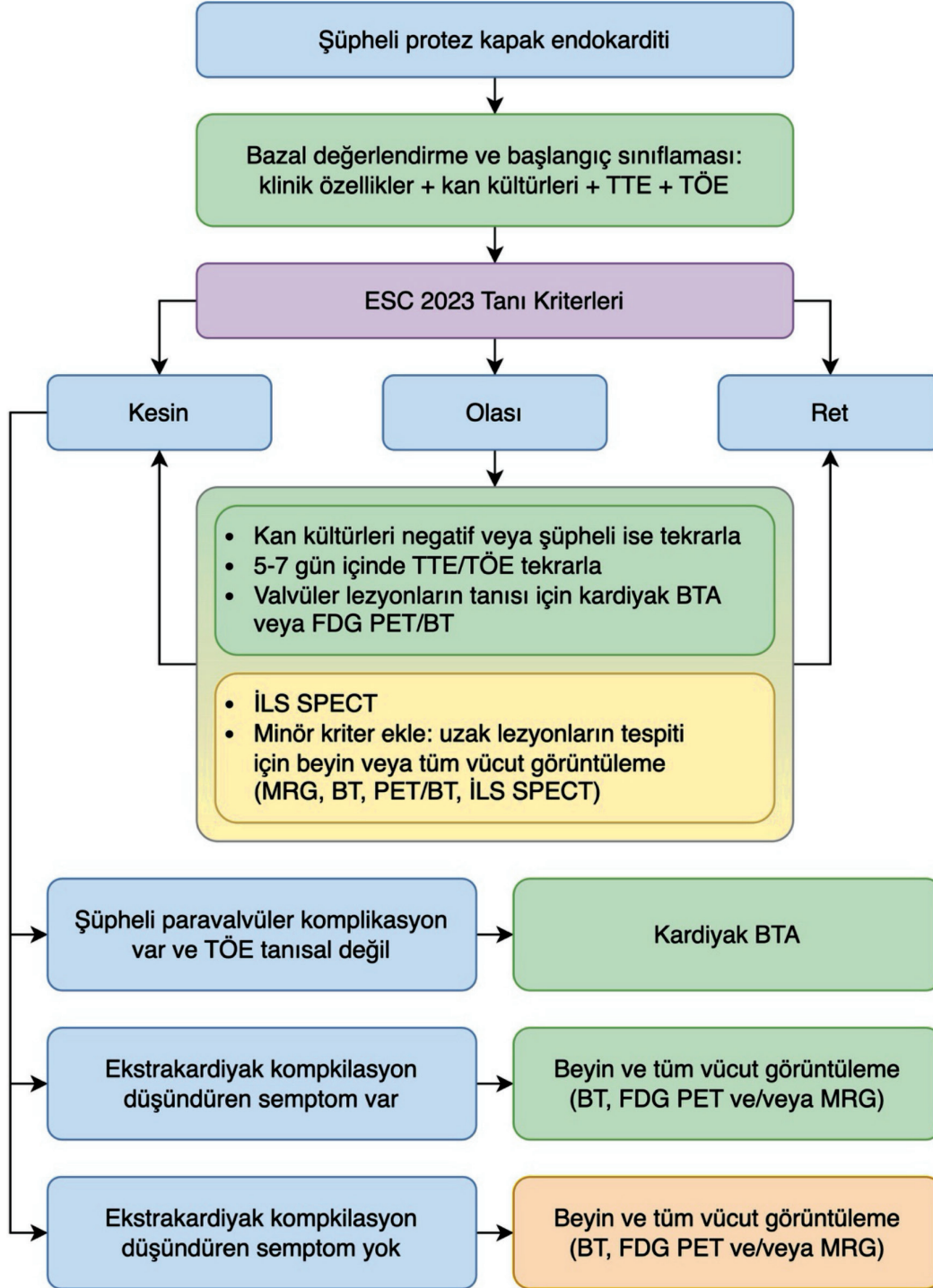
Majör kriter
i) Pozitif kan kültürü
a) İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu üreme olması: <i>Oral streptokok, Streptococcus gallolyticus, HACEK grubu bakteriler, S. aureus, E. faecalis</i>
b) Ardışık kan kültürlerinde İE ile uyumlu üreme olması • >12 saat arayla alınan iki kan kültüründe ≥ 2 pozitif sonuç • 3 kan kültürünün tümünde veya ≥ 4 kan kültürünün çoğunda pozitif sonuç
c) <i>C. burnetii</i> üremesi olan tek kan kültürü veya faz 1 >1:800 IgG antikor pozitifliği
ii) Görüntüleme bulguları
Aşağıdaki görüntüleme tekniklerinden herhangi biri ile tespit edilen, valvüler, perivalvüler/periprotetik veya yabancı cisim ile ilişkili İE için karakteristik bulgular
• Ekokardiyografi (TTE ve TÖE)
• Kardiyak BT
• F-18 FDG PET/BT
• İLS SPECT/CT
Minör kriter
i) Predispozan durumlar (örneğin; orta/yüksek İE riski varlığında predispozan kalp hastalığı veya damar içi madde kullanımı)
ii) Ateş >38°C
iii) Embolik vasküler yayılım (yalnızca görüntülemeyle tespit edilen asemptomatik durumlar):
• Sistemik ve pulmoner emboli/enfarkt ve apseler
• Hematojen osteoartiküler septik komplikasyonlar (örneğin; spondilodiskit)
• Mikotik anevrizmalar
• İntrakraniyal iskemik/hemorajik lezyonlar
• Konjonktival hemorajiler
• Janeway lezyonları
iv) İmmünolojik olaylar
• Glomerülonefrit
• Osler nodülleri ve Roth lekeleri
• Romatoid faktör
v) Mikrobiyolojik kanıt
• Yukarıdaki majör kriterlere uymayan kan kültürü pozitifliği
• İE ile uyumlu mikroorganizma için serolojik aktif enfeksiyon kanıtı
İE Sınıflaması (ilk kabulde ve takipte)
Kesin:
• 2 majör kriter
• 1 majör kriter ve en az 3 minör kriter
• 5 minör kriter
Olası:
• 1 majör kriter veya 1 veya 2 minör kriter
• 3-4 minör kriter
Dışlanan:
• İlk başvuruda kesin veya olası tanı kriterlerini karşılamıyor (alternatif kesin tanı olsun ya da olmasın) (1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir)
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit, İLS: İşaretli lökosit sintigrafisi



Şekil 5. ESC 2023 kılavuzunda doğal kapak endokarditi için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B.

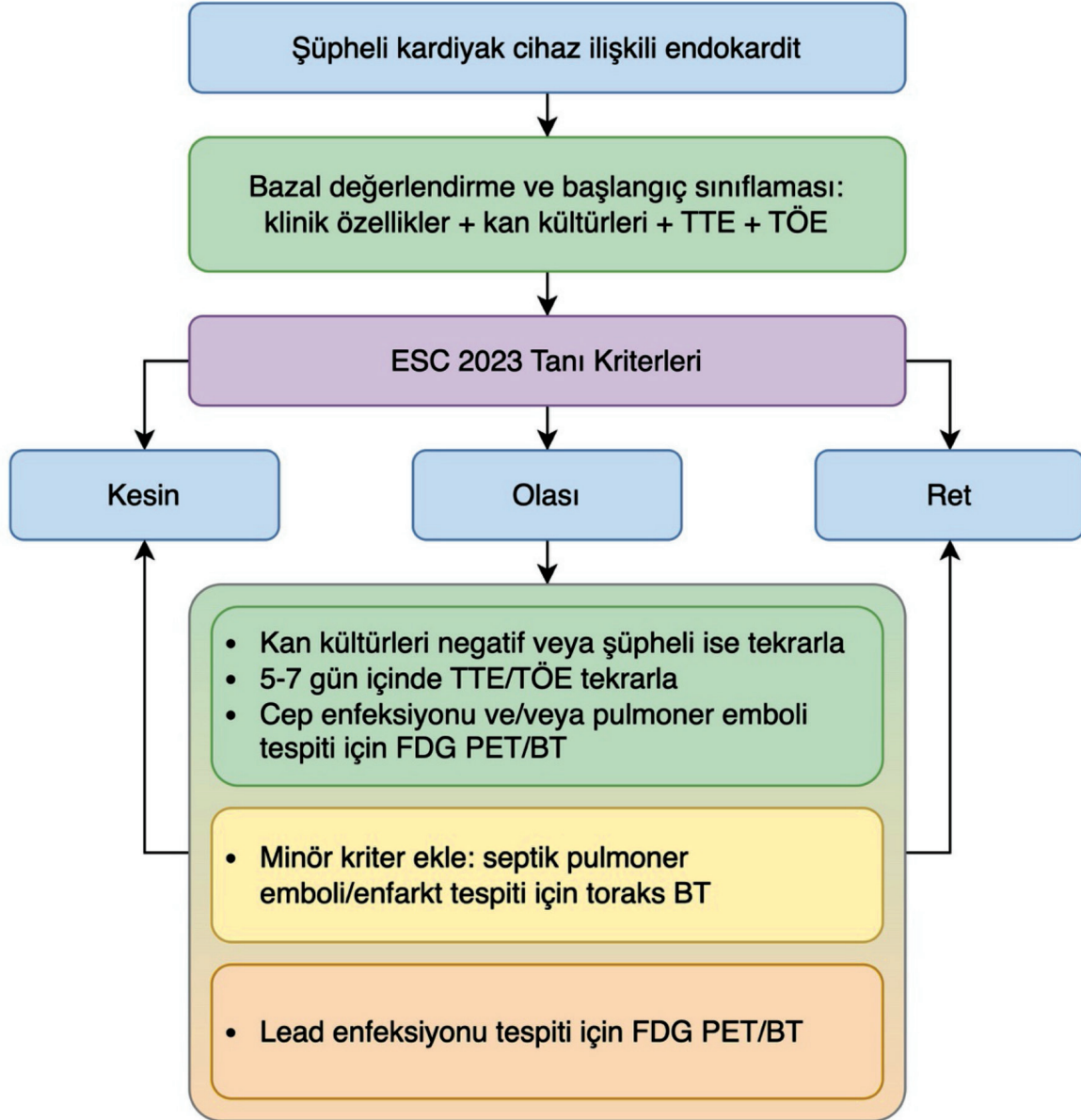
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit



Şekil 6. ESC 2023 kılavuzunda protez kapak endokarditi için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözofageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit



Şekil 7. ESC 2023 kılavuzunda kardiyak cihaz ilişkili endokardit için önerilen tanı algoritması

1 no'lu referanstan modifiye edilmiştir. Yeşil, kanıt düzeyi 1; sarı, kanıt düzeyi 2A, turuncu, kanıt düzeyi 2B

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, HMPAO: Heksametil propilen amin oksim, ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, TÖE: Transözefageal ekokardiyografi, İE: İnfektif endokardit

Kaynaklar

- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2023;44:3948-4042.
- Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518-526.
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-893.
- Şimşek-Yavuz S, Rüçhan Akar A, Aydoğdu S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report. *Klinik Dergisi* 2019;32:2-116.
- Wilson WR, Bower TC, Creager MA, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e412-e460.
- Habib G, Erba PA, Lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-3232.
- Salsano A, Giacobbe DR, Del Puente F, et al. Culture-negative infective endocarditis (CNIE): impact on postoperative mortality. *Open Med (Wars)* 2020;15:571-579.
- Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol* 2011;33:295-306.
- Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mariani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-395.
- Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117741772.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017;317:1652-1660.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-1076.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
- Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;253:183-188.
- Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology* 2013;268:26-43.
- Saghir S, Ivey TD, Kereiakes DJ, Mazur W. Anterior mitral valve leaflet aneurysm due to infective endocarditis detected by cardiac magnetic resonance imaging. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:157-159.
- Dursun M, Yilmaz S, Yilmaz E, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:28-33.
- Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, et al. Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol* 2017;24:86-99.
- Scholten AM, Verberne HJ, Budde RP, Lam MG. Additional Heparin Preadministration Improves Cardiac Glucose Metabolism Suppression over Low-Carbohydrate Diet Alone in (1)(8)F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med* 2016;57:568-573.
- Mathieu C, Mikail N, Benali K, et al. Characterization of (18) F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005585.
- Roque A, Pizzi MN, Fernandez-Hidalgo N, et al. Morpho-metabolic post-surgical patterns of non-infected prosthetic heart valves by [18F]FDG PET/CTA: "normality" is a possible diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:24-33.
- Scholten AM, Swart LE, Verberne HJ, Budde RPJ, Lam M. Dual-time-point FDG PET/CT imaging in prosthetic heart valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1960-1967.
- Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e1-e14.
- Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic Impact of (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients With Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007188.
- Pijl JP, Glaudemans A, Slart R, Yakar D, Wouthuyzen-Bakker M, Kwee TC. FDG-PET/CT for Detecting an Infection Focus in Patients With Bloodstream Infection: Factors Affecting Diagnostic Yield. *Clin Nucl Med* 2019;44:99-106.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-1985.
- Kamani CH, Allenbach G, Jreige M, et al. Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT in Native Valve Endocarditis: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Diagnosics (Basel)* 2020;10:754.
- de Camargo RA, Sommer Bitencourt M, Meneghetti JC, et al. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis of Left-

- sided Endocarditis: Native vs Prosthetic Valves Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2019;70:583-594.
29. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of Systematic Whole-body 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:393-403.
 30. Abou Jokh Casas E, Pubul Núñez V, Pombo Pasín MDC, et al. Advantages and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of infective endocarditis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2019;38:573-580.
 31. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2374-2382.
 32. San S, Ravis E, Tessonier L, et al. Prognostic Value of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1031-1040.
 33. Calais J, Touati A, Grall N, et al. Diagnostic Impact of (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and White Blood Cell SPECT/Computed Tomography in Patients With Suspected Cardiac Implantable Electronic Device Chronic Infection. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e007188.
 34. Diemberger I, Bonfiglioli R, Martignani C, et al. Contribution of PET imaging to mortality risk stratification in candidates to lead extraction for pacemaker or defibrillator infection: a prospective single center study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:194-205.
 35. Pienta M, Shore S, Pagani FD, Likosky DS. Rates and types of infections in left ventricular assist device recipients: A scoping review. *JTCVS Open* 2021;8:405-411.
 36. Ten Hove D, Treglia G, Slart R, et al. The value of (18)F-FDG PET/CT for the diagnosis of device-related infections in patients with a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:241-253.
 37. Memmott MJ, James J, Armstrong IS, Tout D, Ahmed F. The performance of quantitation methods in the evaluation of cardiac implantable electronic device (CIED) infection: A technical review. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1457-1466.
 38. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1616-1625.
 39. Lucinian YA, Lamarche Y, Demers P, Martineau P, Harel F, Pelletier-Galarneau M. FDG-PET/CT for the Detection of Infection Following Aortic Root Replacement Surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1447-1449.
 40. Garcia-Arribas D, Vilacosta I, Ortega Candil A, et al. Usefulness of positron emission tomography/computed tomography in patients with valve-tube graft infection. *Heart* 2018;104:1447-1454.
 41. Rojoa D, Kontopodis N, Antoniou SA, Ioannou CV, Antoniou GA. 18F-FDG PET in the Diagnosis of Vascular Prosthetic Graft Infection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:292-301.
 42. Guenther SP, Cyran CC, Rominger A, et al. The relevance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in diagnosing prosthetic graft infections post cardiac and proximal thoracic aortic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21:450-458.
 43. Pizzi MN, Dos-Subira L, Roque A, et al. (18)F-FDG-PET/CT angiography in the diagnosis of infective endocarditis and cardiac device infection in adult patients with congenital heart disease and prosthetic material. *Int J Cardiol* 2017;248:396-402.
 44. Erba PA, Sollini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1075-1086.
 45. Holcman K, Malecka B, Rubis P, et al. The role of 99mTc-HMPAO-labelled white blood cell scintigraphy in the diagnosis of cardiac device-related infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:1022-1030.
 46. Holcman K, Szot W, Rubis P, et al. 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT and transthoracic echocardiography diagnostic value in infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:749-758.
 47. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;53:1235-1243.
 48. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1795-1815.
 49. Malecka BA, Zabek A, Debski M, et al. The usefulness of SPECT-CT with radioisotope-labeled leukocytes in diagnosing lead-dependent infective endocarditis. *Adv Clin Exp Med* 2019;28:113-119.
 50. Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015;132:1113-1126.