



# İnfektif Endokardit Tanısında Nükleer Tıp Uygulamaları

## Nuclear Medicine Procedures in Diagnosis of Infective Endocarditis

✉ Hakan Demir<sup>1</sup>, ✉ Mustafa Kula<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### Öz

İnfektif endokardit (İE) kalbin endokardiyal yüzeylerinin ve varsa kalpteki protez materyallerin enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İE tanısı ve tedavideki tüm güncel gelişmelere karşın halen mortal ve morbid bir hastalıktır. İE hastalarda pek çok özgül olmayan şikayet ve bulgulara neden olur. Halen tanısı ve ayırıcı tanısında çeşitli güçlükler bulunmaktadır. Tanıyı desteklemek için Duke kriterlerinden yararlanılır. Ayrıca ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT işaretli lökosit sintigrafisi, kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu incelemeleri kullanılmakla birlikte histopatolojik tanı altın standarttır. Bu derlemede son yıllarda İE tanısında kullanılan güncel uluslararası kılavuzlara giren nükleer tıp yöntemleri (PET/BT ve işaretli lökosit sintigrafisi) ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfektif endokardit, işaretli lökosit sintigrafisi, Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim, In-111 hegzametilpropilenaminoksim, F-18 fluorodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisi

### Abstract

Infective endocarditis (IE) is described as infection of the endocardial surfaces of the heart and if available prosthesis materials. Despite all up-to-date developments in diagnosis and treatment, IE is a mortal and morbid disease. IE causes numerous non-specific symptoms and findings in patients. Currently, various difficulties are observed in diagnosis and differential diagnosis of IE. Duke criteria is used to support the diagnosis. Also, echocardiography, computed tomography (CT), positron emission tomography (PET)/CT, magnetic resonance, labeled leukocyte scintigraphy, blood culture, and polymerase chain reaction investigations are used. However, histopathological diagnosis is the gold standard. In this review, we discuss nuclear medicine methods (PET/CT and labeled leukocyte scintigraphy) that found place in current international practice guidelines in recent years for diagnosis of IE.

**Keywords:** Infective endocarditis, labeled leukocyte scintigraphy, Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime, In-111 hexamethylpropyleneamine oxime, F-18 fluorodeoxyglucose, positron emission tomography/computed tomography

### Giriş

#### İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) kalbin endokardiyal yüzeylerinin ve varsa kalpteki protez materyallerinin enfeksiyonu olarak tanımlanabilir (1). Doğal kapaklarda olabildiği gibi protez kapaklarda ve kalbe takılan

cihazlarda da görülebilir. İE tanısı ve tedavisindeki tüm güncel gelişmelere karşın halen mortal ve morbid bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut dönemde %12-22, bir yıllık dönemde %40'a varan oranlarda mortal olabilmektedir (2). Ülkemizdeki İE sıklığı konusunda sağlıklı rakamlara ulaşmak mümkün değildir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hakan Demir, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: hakandemir99@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4466-0011

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yıllık görülme sıklığı 2-4 olgu/100.000'dir (1). Gelişmekte olan ülkelerde daha çok akut romatizmal ateş geçiren gençlerde doğal kapaklarda, gelişmiş ülkelerde ise yaşlı hastalarda iyatrojenik olarak daha sık görülmektedir (3).

İE ateş, halsizlik, baş ağrısı, gece terlemesi, tırnak değişiklikleri, anemi, kalpte üfürüm, splenomegali, lökositoz gibi pek çok özgün olmayan şikayet ve bulgulara neden olur (1). Bu nedenle tanı ve ayırıcı tanısında güçlükler yaşanmaktadır. İE klinik olarak akut, subakut ve kronik olgular şeklinde görülebilir. Hastaların %90'ında ateş, %85'inde kalpte üfürüm, yaklaşık %25 olguda ise tanı anında beyin, akciğer veya dalakta emboli birlikte bulunmaktadır. Yaşlı ve immün yetmezlikli hastalarda atipik seyredabilmektedir. Ayırıcı tanısında diğer enfeksiyonlar, romatolojik, nörolojik, otoimmün hastalıklar ve maligniteler düşünülmelidir. İE rutin laboratuvar incelemelerinde özgün bulgulara neden olmaz. Tanısında transtorasik ekokardiyografi, transözefagial ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, işaretli lökosit sintigrafisi (İLS), kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu incelemeleri kullanılmakla birlikte histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edilmektedir. İE'ye neden olan mikrobiyolojik etkenler genellikle *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* veya *Neisseria gonorrhoeae*'dir (3).

İE tek bir hastalıktan daha çok ortaya çıkış anından itibaren pek çok uzmanlık alanını ilgilendirebilen klinik bir durum olarak tanımlanabilir. Klinik tabloyu hastalığın ilk etkilediği organ, etken mikroorganizma, varsa altta yatan kardiyak hastalık, oluşan komplikasyonlar ve hastanın özellikleri etkilemektedir.

İE seyri sırasında hastaların yaklaşık yarısında cerrahi girişim gerekmektedir. Komplike olgularda erken dönemde cerrahi ihtiyacı doğabilmektedir. İE pek çok farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabildiğinden son yıllarda uluslararası kılavuzlarda tanı ve tedavi sürecinin bir ekip tarafından yönlendirilmesi gerektiği önerilmektedir. Bu ekip içerisinde kardiyoloji, kalp damar cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, nükleer tıp, patoloji, nöroloji, beyin cerrahisi ve anestezi uzmanlarının bulunması tavsiye edilmektedir. Bu ekip sayesinde İE tanı ve tedavi işlemleri daha hızlı, doğru, standart ve etkin bir şekilde yapılabilmektedir. Ayrıca komplike olguların daha çok hasta gören, tüm tanı ve tedavi olanaklarının bulunduğu referans merkezlere yönlendirilmesi önerilmektedir (4).

Özgün olmayan bulgular nedeniyle klinik olarak İE tanısı konulması zorluklar barındırdığından tanıyı desteklemek için 1994 yılında Duke Üniversitesi Endokardit Servisi tarafından ortaya konulan ve 2000 yılında modifiye edilen Duke Kriterleri kullanılmaktadır (4).

Doğal kapaklı hastalarda ekokardiyografide (EKO) vejetasyonlar görülmesi pek çok olguda tanı koydurucu olmaktadır. Ancak protez kapaklı hastalarda ve kardiyak cihaz bulunan hastalarda EKO artefaktlar nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Doğal kapaklı hastalarda Duke kriterleri yardımıyla %80 duyarlılık ve özgüllük ile İE tanısı konulabilmektedir. Ancak protez kapaklı, kardiyak cihaz bulunan veya EKO'su normal hastalarda tanı konulması zorlaşmaktadır. Olguların yaklaşık %30'unda tanı kesinleştirilememektedir. Ayrıca bu olgularda EKO'da vejetasyon görülmesi yeterli ve özgün bir bulgu değildir. Bu nedenle İE tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni yöntemlere gereksinim bulunmaktadır. İşaretli lökosit sintigrafisi (İLS) ve F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) PET/BT gibi nükleer tıp yöntemleri İE tanısında kullanılabilir.

### İE ve PET/BT

F-18 FDG PET/BT sıklıkla onkolojik, kardiyolojik, nörolojik ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan yüksek teknolojiye ve duyarlılığa sahip, bir hibrit nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Diğer pek çok nükleer tıp uygulamalarına benzer olarak PET/BT tüm vücut görüntülemeye imkan sağlamaktadır. Bu nedenle primeri bilinmeyen tümörler, gizli metastazlar, gizli enfeksiyon kaynakları tek bir görüntüleme ile yüksek duyarlılıkla saptanabilmektedir (5,6,7).

Onkolojik hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntüleme için hastaların 4-6 saat aç olması, kan glukoz düzeyinin en fazla <150-200 mg/dL olması gereklidir. Miyokard dokusunda F-18 FDG tutulumu değişken olmakla birlikte fizyolojik olarak yoğun bir tutulum gösterebilmektedir. Bu durum İE tanısında PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü düşürmektedir. Bu nedenle fizyolojik miyokardiyal F-18 FDG tutulumunu azaltmak için hastaların tetkikten bir gün öncesinden başlamak üzere düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içerikli diyet uygulamaları önerilmektedir. Hastaların <1 gr. daha düşük karbonhidrat içeren diyet yapmaları gerekmektedir (8). Böylece miyokardın glukoz tüketiminin azaltılması hedeflenmektedir. İE tanısı için 10-15 mCi F-18 FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra tüm vücut PET/BT görüntüleme yapılmalıdır. Bazı yayınlarda ek olarak 2.-3. saatlerde

geç görüntüleme yapmanın İE tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir (9). Ancak bu konuda kesin bir kanıya varabilmek ve rutin çalışmalarda kullanılmasını önermek için henüz yeterli veri yoktur. PET görüntülerinin kalitesini arttırmak, yarı-sayısal ve sayısal değerlendirmeler yapabilmek için BT ile attenüasyon düzeltilmesi işlemi yapılmaktadır. Ancak protez kapaklı hastalarda ve metalik kardiyak cihaz bulunan hastalarda BT'de oluşan metalik artefaktlar nedeniyle attenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerinde (AC-PET) yeni artefaktlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum aktivite yoğunluklarının olduğundan daha yüksek görülmesi ve yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bunu engelleyebilmek için mutlaka attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntülere (NAC-PET) de bakılması önerilmektedir (10).

F-18 FDG PET/BT ile İE tanısında görüntüler görsel, yarı-sayısal ve sayısal olarak değerlendirilebilir. Görsel olarak aktivite tutulum yeri, yoğunluğu ve dağılımına göre değerlendirme yapılır. İE olgularında doğal kapak, protez kapak, kardiyak cihaz santral veya periferik bölümlerinde, damar greftleri çevresinde yoğun, heterojen, yer yer fokal artmış FDG tutulumları görülür. Damar greftlerinde peritubuler tutulum sütürlerdeki tutulumdan daha fazladır. Ameliyat sonrası enflamasyon olgularında ise daha çok orta düzeyde, homojen ve diffüz artmış aktivite tutulumları gözlenir. Damar greftlerindeki post-operatif değişikliklerde, İE'de görülenin aksine, sütürlerdeki tutulum peritubuler tutulumdan daha fazladır (11). İE hastalarında primer enfeksiyon dışında gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, eşlik eden gizli kolon kanseri, metastatik enfeksiyonlar hastalığa eşlik edebilir. Bu açıdan kardiyak bölge dışındaki alanlar da dikkatlice incelenmelidir.

Yeni geçirilmiş cerrahiye bağlı enflamasyon (post-op. ilk 3 ay), doku yapıştırıcıları, aktif non-enfektif trombüs, kardiyak tümör, kardiyak metastaz, vaskulit, aterosklerotik plak F-18 FDG PET/BT'de yanlış pozitiflik nedenleridir (2). Uzun süreli antibiyotik kullanımı, vejetasyon boyutunun PET/BT rezolüsyon sınırı altında olması (<3-5 mm), beyin embolisi, yetersiz hasta hazırlığı (diyet), yüksek kan şekeri PET/BT değerlendirmede yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir (2).

Klinik olarak İE şüphesi bulunan bir hastada yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleme Şekil 1-3'de sunulmuştur.

### İE ve İLS

İLS hastadan alınan kanda lökositlerin veya granülositlerin *in-vitro* olarak Tc-99m

hegzametilpropilenaminoksim (HMPAO) veya In-111 oksin ile işaretlenmesi, ardından tekrar hastaya intravenöz olarak enjekte edildikten sonra tüm vücutta enfeksiyon odağı araştırmada kullanılan bir sintigrafik yöntemdir. Tc-99m, In-111'e göre daha ucuz ve daha fazla bulunabilir olduğundan günümüzde Tc-99m HMPAO ile işaretleme daha fazla tercih edilmektedir. Kılavuzlara göre erişkin hastalarda İLS için 5-10 mCi Tc-99m HMPAO veya 300-500 µCi In-111 oksin önerilmektedir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte işaretleme işlemleri genellikle aseptik koşullarda ve sınıf A laminar hava akımlı çalışma kabinlerinde yapılmaktadır. İşaretleme kan

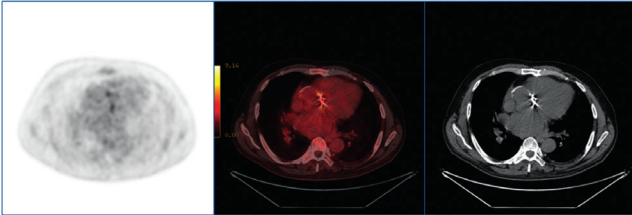


**Şekil 1.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü. Dört yıl önce aort kapak protezi takılan 60 yaşındaki erkek hastada infektif endokardit (İE) düşündürülen klinik mevcut olup, protez kapakta ekokardiyografide vejetasyon izlenmiştir. İE tanısını desteklemek için PET/BT çalışması yapılmıştır. Tetkikten 1 gün önce 24 saat süre ile düşük karbonhidratlı diyet yapılmıştır. Tetkik günü 6 saat açlığı takiben 8 mCi F-18 FDG intravenöz enjekte edilmiştir. Bir saat sonra tüm vücut PET/BT görüntüleme yapılmıştır. Burada hastanın MIP görüntüleri izlenmektedir. Görüntülerde kardiyak bölgede fokal artmış FDG tutulumu dikkati çekmektedir

ve kan elemanları ile 1-2 saat uğraşı gerektirdiğinden kontaminasyona azami dikkat edilmesi gerekmektedir. Olası yanlış kan enjeksiyonlarına neden olunmaması için aynı anda birden fazla hastanın kanı ile işaretleme önerilmez. Tc-99m HMPAO ile yapılan sintigrafide enjeksiyondan sonra 4-24. saatlerde, In-111 oksin ile yapılan sintigrafilerde ise 24-48. saatlerde tüm vücut görüntüleme, ilgili bölgelerden statik görüntüleme, SPECT ve imkanlar uygun ise SPECT/BT görüntüleme yapılabilir (12,13).

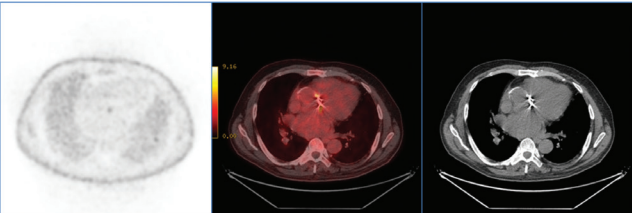
### İE Tanısında Nükleer Tıp Yöntemlerinin Üstünlükleri ve Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması

Konvansiyonel nükleer tıp yöntemleri BT, MR ve EKO gibi morfolojik yöntemlerde olduğu gibi metalik artefaktlardan etkilenmez. Bu nedenle metalik kapak protezi ve kalp cihazı bulunan hastalarda artefakt sorunları yaşanmaz. BT görüntülerindeki metalik artefaktlardan dolayı SPECT/BT ve PET/BT'de attenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerde (AC) artefaktlar



**Şekil 2.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) kesitleri (AC). Şekil 1'deki hastanın torakal bölge aksiyel kesitleri görülmektedir. Solda PET, ortada füzyon, sağda BT kesitleri izlenmektedir. Aort protez kapak bölgesinde SUVmaks: 6,9 olan fokal artmış FDG tutulumu görülmektedir

AC: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntüler



**Şekil 3.** F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) kesitleri (NAC). Şekil 1'deki hastanın torakal bölge aksiyel kesitleri görülmektedir. Solda PET, ortada füzyon, sağda BT kesitleri izlenmektedir. Aort protez kapak bölgesinde fokal artmış FDG tutulumu görülmektedir. AC görüntüleme göre aktivite yoğunluğu daha az ve daha küçüktür

NAC: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntüler

oluşabilmektedir. Bu durumda attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış (NAC) görüntülerin de mutlaka incelenmesi yanlış pozitiflikleri engeller. Sintigrafi ve PET/BT ile hızlı bir şekilde tüm vücut görüntüleme yapılabilmektedir. Bu sayede sintigrafi ve özellikle PET/BT İE hastalarında görülen gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, eşlik eden gizli kolon kanseri, metastatik enfeksiyonların ortaya çıkarılmasını sağlar. Nükleer tıp yöntemlerinde genellikle morfolojik yöntemlerden daha önce bulgular ortaya çıkmakta, bu sayede daha erken dönemde İE tanısı konulabilmektedir. Son yıllarda kardiyak cihaz takılan hastaların sayısı giderek artış göstermektedir. Kardiyak cihazlara bağlı oluşan İE olgularında enfeksiyon kaynağının lokalizasyonu tedavinin şekillendirilmesi için önemlidir. Enfeksiyon odağı periferde (deri, deri altı) ya da santralde (kalpte) bulunabilir. Nükleer tıp yöntemleri ile enfeksiyon odağının yerleşim yerinin saptanması kolay bir şekilde yapılabilmektedir. Sintigrafi ve PET çalışmaları ile İE tedavi etkinliğinin takibi görsel ve yarı-sayısal şekilde yapılabilir. PET/BT'nin rezolüsyonu sintigrafiye göre daha iyi olduğundan duyarlılığı daha yüksektir. İLS'de yaklaşık 1-2 saat süren hücre işaretleme aşaması mevcuttur. Bu aşamada hastadan kan alınması ve uzun süren hücre ayırma ve radyoaktif işaretleme işlemleri yapılmaktadır. Ayrıca radyoaktif işaretlenmesi yapılan lökositlerin intravenöz enjeksiyonundan sonra görüntülemeye başlamak için en az 4-24 saat beklenmesi gerekir. Bu nedenlerde İLS'nin toplam görüntüleme süresi PET/BT'den daha uzundur. PET/BT ile İLS'ye göre daha hızlı tanı konulabilir. Ayrıca PET/BT yarı-sayısal değerlendirmeye olanak sağladığından hastaların tedavi takipleri daha doğru ve kolay yapılabilir. İLS'nin bir diğer dezavantajı da düşük lökosit sayıları bulunan hastalarda işaretleme sorunları oluşabilmesidir. Bu hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak PET/BT seçilmelidir. Buna karşın operasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde PET/BT'nin post-operatif enflamasyona bağlı olarak yanlış pozitiflikleri sıklıkla görülebilir. Bu nedenle operasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde İLS düşünülmemelidir. Kan şekeri >200 mg/dL olan ve kan şekeri düzenlenmesi yapılamayan diyabet hastalarında PET/BT görüntüleme sorunları yaşanabilir. F-18 PET/BT'nin duyarlılığı azalabilir. İLS yüksek kan şekeri düzeylerinden etkilenmediği için bu hastalarda öncelikle sintigrafi tercih edilebilir. İE tanısında F-18 FDG PET/BT ve İLS'nin üstünlük ve dezavantajları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mevcut uluslararası uygulama kılavuzları incelendiğinde nükleer tıp yöntemlerinin sadece protez kapaklı hastalarda İE primer tanısı için önerildiği görülmektedir (4). Doğal kapaklı hastalarda ise özellikle

**Tablo 1. İnfektif endokardit tanısında F-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi ve işaretli lökosit sintigrafisi yöntemlerinin karşılaştırılması**

	PET/BT	İLS
Radyasyon dozu (mSV)	4	4
Düşük karbonhidratlı diyet	Gerekli	Gerekli değil
Kontrolsüz diyabet	Sorunlu	Sorunlu değil
Duyarlılık	Daha Yüksek	Yüksek
Özgüllük	Yüksek	Daha yüksek
Cerrahi sonrası görüntüleme (<3 ay)	Önerilmez	Yapılabilir
Rezölüsyon	3-5 mm	1 cm
Uzun hazırlık aşaması ve kan ile temas	Yok	Var
Uzun görüntüleme süresi	Yok	Var
Bulanabilirlik	Yüksek	Orta
Düşük lökosit sayısı	Sorunlu Değil	Sorunlu
Sayısal veri	Yüksek Doğruluk	Yapılabilir
Maliyet (TL, 2018 SUT fiyatlarına göre)	1030	702
mSV: MiliSievert, PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi, İLS: İşaretli lökosit sintigrafisi		

EKO ile İE tanısı kolaylıkla konulabilmektedir. Ayrıca PET/BT ve İLS ile yapılan çalışmalarda duyarlılık düşüktür (%6-14) (2). Bu nedenle bu hasta grubunda nükleer tıp yöntemleri öncelikli değildir. Ancak özellikle PET/BT'nin metastatik enfeksiyon, gizli enfeksiyon kaynakları, septik embolileri göstermedeki üstünlüğü nedeniyle tanı basamaklarında diğer tanı yöntemleri ile birlikte yer alması önerilir. Doğal kapaklı hastalarda PET/BT ile %15-32 olguda ilave potansiyel enfeksiyon odağı gösterilebilir (2). PET/BT bu hastalarda %35 tedavi değişikliğine neden olabilmektedir (2). Protez kapaklı hastalarda 13 PET/BT çalışması Gomes ve ark. tarafından incelendiğinde duyarlılığın %73-100, özgüllüğün %71-100, pozitif öngörü değerinin %67-100, negatif öngörü değerinin %50-100 olduğu gösterilmiştir (2). PET/BT bu hastalarda %11-24 olguda ilave enfeksiyon odağı saptanmasını sağlayabilmiştir (2). Aynı çalışmaya göre protez kapaklı hastalarda İLS'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %64-90, %36-100, %85-100 ve %47-81'dir (2). Kardiyak cihaza

bağlı İE tanısında PET/BT ile yapılan dokuz araştırma incelendiğinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %80-89, %86-100, %94-100 ve %85-88 olarak görülmektedir (2).

Juneau ve ark. 2018 yılında yayınladıkları 14 makaleyi içeren (10 F-18 FDG PET/BT, 3 İLS, 1 her iki modalite) meta-analiz çalışmasında F-18 FDG PET/BT'nin ortalama duyarlılığını %81, özgüllüğünü %85, İLS'nin ortalama duyarlılığını %86, özgüllüğünü %95 olarak hesaplamışlardır (14).

Beyin gri cevherde F-18 FDG tutulumunun fizyolojik olarak çok yüksek olması nedeniyle beyin septik embolisi tanısında duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle beyin bölgesi incelemeleri için MR kullanılmalıdır.

Modifiye Duke kriterlerinde kesin olarak İE tanı konulan ya da kesin olarak dışlanan ancak klinik olarak düşük olasılıklı İE tanısı düşünülen hastalarda nükleer tıp yöntemlerine ihtiyaç yoktur. Klinik olarak yüksek olasılıklı İE düşünülen modifiye Duke kriterlerine göre olası İE veya İE tanısı dışlanmış hasta gruplarında ise sintigrafi veya PET/BT kullanılması önerilmektedir. Bu grup hastalarda nükleer tıp yöntemleri hem primer tanı hem de embolik olayların tanısı için kolaylık sağlamaktadır. Modifiye Duke kriterlerine PET/BT'nin eklenmesi ile duyarlılık %60'lardan %90'lara çıkmaktadır (4).

Son yıllarda İE tanısı için özellikle F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda artış izlenmektedir. Bu nedenle yakın dönemde protez kapaklı hasta grubu dışında kalan İE tanısı araştırılan hastalarda da nükleer tıp yöntemlerinin kılavuzlarda yer alması olası gözükmemektedir. Ancak bunun için yeterli kanıt ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İE tanısı net olarak ortaya konulamayan kardiyak cihazlı hastalar, nedeni bilinmeyen ateş veya bakteriyemi bulunan kardiyak cihazlı hastalar, klinik olarak İE tanısı olasılığı yüksek olan ancak EKO ve/veya kan kültüründe tanı koyulamayan hastalar, enfeksiyon yaygınlığının araştırılması, olası emboli odaklarının saptanması, antibiyotik tedavi yanıtının değerlendirilmesi nükleer tıp yöntemlerinin önümüzdeki dönemde kılavuzlara girmesi beklenen endikasyonları olarak tanımlanabilir (4).

Protez kapaklı hastalarda İE veya ekstra kardiyak komplikasyonların tanısında İLS değerinin araştırıldığı üç retrospektif çalışma gözden geçirildiğinde, İE tanısında genel olarak %64-90 duyarlılık, %36-100 özgüllük, %85-100 pozitif öngörü değeri ve %47-81 negatif öngörü değerleri bildirilmiştir (2,15,16,17). Apse formasyonunun tanısında ise %83-100 duyarlılık, %78-87 özgüllük, %43-71 pozitif öngörü değeri ve %93-100 negatif öngörü değeri bildirilmektedir.

ICD ve/veya kalp pili ile ilişkili enfeksiyonların tanısında SPECT/BT'nin kullanıldığı Tc-99m HMPAO İLS'nin değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında, %94 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif öngörü değeri ve %94 negatif öngörü değeri bildirilmektedir (16). Ventriküler destekli cihaz ile ilişkili enfeksiyonların ve ekstra kardiyak komplikasyonların tanısında, SPECT/BT'nin kullanıldığı Tc-99m HMPAO İLS'nin değerinin araştırıldığı retrospektif kohort çalışmasında ise; ventriküler destek cihazı ile ilişkili enfeksiyon için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri %100 olarak bildirilmiştir (18). Ayrıca, %23 olguda, toraks ve batin görüntülerinde, ekstra kardiyak odaklar tespit edilmiştir.

Enfeksiyon bölgesinde granülositlerin birikimine bağlı olarak enfeksiyon tanısında İLS oldukça spesifiktir. Vejetasyonlar az miktarda granülosit içerebilir. Pozitif bir lökosit sintigrafisi enfekte kapağı saran iltihaplı dokudaki ve/veya iyileşme evresindeki ortamda mevcut granülositleri de gösterebileceğinden tutulum vegatasyondaki granülositlere özgü olmayabilir (19).

İLS tekniğinin, prostetik kapak endokarditi, ICD ve/veya kalp pili ile ilişkili ve ventriküler destek cihazına bağlı İE için tanı güçlüğü bulunan olgularda olumlu katkısı gösterilmiştir (15,16,17,18). Ayrıca, SPECT/BT'nin kullanıldığı İLS oftalmik ve intra-serebral enfeksiyon hariç ekstra kardiyak komplikasyonları da saptayabilmektedir (16,20). İE için, pozitif bir İLS yüksek enfeksiyöz aktivite ile korelasyon gösterir ve kötü prognozu öngörmektedir (17). Ek olarak, pozitif bir çalışma, apse ve perivalvüler enfeksiyona işaret edebilir ve bu nedenle cerrahi müdahale gereksinimini gösterir (17,21). Aksine, negatif çalışma enfeksiyöz aktivite yokluğunu gösterir ve antimikrobiyal tedavi tek başına başlatıldığında olumlu klinik sonuçlar alınabilir (20,21). Ayrıca İE tanısı olan hastada negatif İLS çalışması, yaygın perivalvüler enfeksiyonu ve hastalara yönelik cerrahi girişim gereksinimini güvenilir bir şekilde dışlayabilir (17,22).

SPECT/BT'nin kullanıldığı İLS yüksek özgüllüğü ile özellikle F-18 FDG PET/BT'den sonra tanı belirsizliğinin devam ettiği olgularda yararlı olacaktır (23,24). Prostetik kapak endokarditi şüphesi olan hastalarda, EKO sonuçsuzsa, F-18 FDG PET/BT ve İLS ile sıralı bir çalışma stratejisi önerilmiştir (15). Bu çalışmada, F-18 FDG PET/BT çalışması negatif olan hastaların yanı sıra, kalp kapakçıkları bölgesinde yoğun fokal F-18 FDG tutulumunun gösterilmesi durumunda (pozitif çalışma) ek lökosit çalışmasına gerek olmadığı bildirilmektedir.

## Mevcut Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Bugüne kadar yayınlanmış araştırmalarda İE tanısında F-18 FDG PET/BT için bir günlük düşük karbonhidratlı diyetin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ancak diyetin içeriği ve süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bu konuda karşılaştırmalı çalışmalar yapılması düşünülebilir. PET/BT ile 2.-3. saatlerde geç görüntülemenin yararlı olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte günlük uygulamalarda önerilebilmesi için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Onkolojik hastalarda PET/BT sayısal değerlendirmede standart uptake değeri (SUV) önemli bir değişkendir. Ancak İE tanısında belirlenebilmiş herhangi bir eşik SUV değeri yoktur. Bu konuda yeni araştırmalara gereksinim vardır. İE tanısı almış hastalarda antibiyotik tedavisi ile PET/BT'de saptanan tutulumların yoğunluğunun azaldığı bazı olgu sunumlarında gösterilmiştir. Ancak kesin bir kanıya varmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. İE oluşturan farklı patojen mikroorganizmalar mevcuttur. Bu patojenlere göre nükleer tıp yöntemlerinin duyarlılıkları henüz araştırılmamıştır. İLS ve F-18 FDG PET/BT'nin İE tanı basamaklarına eklenmesinin maliyet-etkinlik analizlerini inceleyen araştırmalar mevcut değildir. Son yıllarda nükleer tıp hibrit görüntüleme cihazları arasına giriş yapan PET-MR onkolojik ve nörolojik hastalıkların tanısında giderek daha fazla yer almaktadır. Ancak henüz İE hastalarında PET-MR'ın kullanımı ile ilgili yayınlar mevcut değildir. İE tanısına PET-MR'ın katkısını ele alan yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Sonuç

Mevcut uluslararası uygulama kılavuzlarında İE tanısı için nükleer tıp tetkikleri sadece protez kapaklı olgularda önerilmektedir. Ancak F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılık, İLS ise yüksek özgüllük ile İE tanısında ön plana çıkmakta ve İE tanı basamaklarında giderek artan oranlarda yer bulmaktadırlar. Morfolojik yöntemlerden daha önce bulgu vermesi, metalik artefaktlardan etkilenmemesi (NAC görüntüleri ile), yarı-sayısal değerlendirmeye olanak tanınması ve özellikle PET/BT'nin metastatik enfeksiyon, gizli enfeksiyon kaynakları, septik emboli, İE'ye eşlik eden gizli maligniteleri göstermedeki üstünlüğü nedeniyle yakın gelecekte tanı basamaklarında nükleer tıp yöntemlerinin daha çok yer alması beklenmelidir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Erba PA, Sollini M, Lazzeri E, Mriani G. FDG-PET in cardiac infections. *Semin Nucl Med* 2013;43:377-395.
- Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1-14.
- Yavuz ŞS. İnfektif Endokardit: Güncel Bilgiler. *Klimik Dergisi* 2015;28:46-67.
- 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.
- Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. 18F-FDG PET/CT for the Detection of Septic Embolisms in Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1045-1046.
- Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, et al. 18-F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1190-1196.
- Bertagna F, Bisleri G, Motta F, et al. Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review of the literature. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1417-1425.
- Coulden R, Chung P, Sonnex E, Ibrahim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiol* 2012;22:2221-2228.
- Caldarella C, Leccisotti L, Treglia G, Giordano A. Which is the optimal acquisition time for FDG PET/CT imaging in patients with infective endocarditis? *J Nucl Cardiol* 2013;20:307-309.
- Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:459.
- Pizzi MN, Roque A, Cuéllar-Calabria H, et al. 18F-FDG-PET/CTA of Prosthetic Cardiac Valves and Valve-Tube Grafts: Infective Versus Inflammatory Patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1224-1227.
- Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835-841.
- de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842-848.
- 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.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leucocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;55:1980-1985.
- Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leucocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;53:1235-1243.
- Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, et al. Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:586-594.
- Litzler PY, Manrique A, Etienne M, et al. Leucocyte SPECT/CT for detecting infection of left ventricular-assist devices: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1044-1048.
- Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8th edition. Philadelphia: PA: Elsevier Saunders; 2015:992-996.
- 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.
- Borst U, Becker W, Maisch B, Börner W, Kochsiek K. Clinical and prognostic effect of a positive granulocyte scan in infective endocarditis. *Clin Nucl Med* 1993;18:35-39.
- Munz DL, Morguet AJ, Sandrock D, et al. Radioimmunoimaging of subacute infective endocarditis using a technetium-99m monoclonal granulocyte-specific antibody. *Eur J Nucl Med* 1991;18:977-980.
- Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis: ready for prime time. *Circulation* 2015;132:1076-1080.
- Rewers KI, Scholtens AM, Thomassen A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in infectious endocarditis and cardiac deviceinfection. *Curr Mol Imag* 2014;3:216-224.