Enfeksiyon ve Enflamasyon Görüntülemesinde F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

F-18 Fluorodeoxy Glucose Positron Emission Tomography/
Computed Tomography Imaging in Infection and Inflammation

Tansel Çakır, Tamer Atasever

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), artmış metabolik aktivite gösteren bir alanın tespit edilmesine olanak sağlayan non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG PET/BT kanser hastalarının takibinde kullanılmakla birlikte, bu amaçla kullanımda karşılaştığımız en sık en problemlili durum enfeksiyon ve enflamasyondur. Yapılan çalışmalar enfeksiyon ve enflamasyondan sorumlu hücrelerden özellikle nötrofil ve monosit/makrofajların yüksek oranda F-18 FDG tutulumuna sahip olduğu göstermiştir. Enfeksiyon ve enflamasyonun görüntülenebilmesi birçok klinik durumun tanısında kullanılabilir. Enfeksiyon ve enflamasyonda F-18 FDG PET/BT'nin kullanılmasının endikasyonları arasında; sarkoidoz, periferik osteomyelit, spinal enfeksiyonlar (spondilodiskit), sebebi bilinmeyen ateş, bakteriyemi riski yüksek hastalar - metastatik enfeksiyon tayini ve vaskulit primer evrelemesi yer almaktadır. Polikistik hastalarda potansiyel olarak enfekte karaciğer ve böbrek kistlerinin tespiti, intravasküler cihaz, kalp pili ve kateter enfeksiyonlarının tayini, AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyonların tayininde, tüberküloz lezyonlarında metabolik aktivite tayini potansiyel olarak faydalı olabileceği diğer klinik durumlardır. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, ortopedik ve vasküler protez enfeksiyonlarında, enflamatuvar barsak hastalıkları ve endokarditte F-18 FDG PET/BT'nin potansiyel rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma planlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: F-18 florodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, enfeksiyon, enflamasyon

Abstract

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a non-invasive diagnostic imaging tool allowing to determinate the localization of increased metabolic activity. F-18 FDG has been used as an universal tool to monitor cancer patients; however infection/inflammation has been the main problem in the diagnosis and follow up of those patients due to FDG uptake in infectious tissues. Further studies showed that the cells involved in the infection and inflammation, especially neutrophils and monocytes/macrophages, have demonstrated levels of F-18 FDG uptake. PET imaging of infection and inflammation can be used in the diagnosis of various clinical situations. Indications for F-18 FDG PET/CT imaging of infection and inflammation include sarcoidosis, peripheral bone osteomyelitis, suspected spinal infection (spondylodicitis), fever of unknown origin, evaluation of metastatic infection and of high-risk patients with bacteremia, primary evaluation of vasculitis. It is possibly helpful in these situations: evaluation of potentially infected liver and kidney cysts in polycystic disease, suspected infection of intravascular devices, pacemakers, and catheters, AIDS-associated opportunistic infections, assessment of metabolic activity in tuberculosis lesions. Further studies are needed to better understand the potential of the F-18 FDG PET/CT in the role of diabetic foot infections, joint and vascular prosthetic infections, inflammatory bowel diseases, and endocarditis.

Keywords: F-18 fluorodeoxyglucose, positron emission tomography/computed tomography, infection, inflammation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tamer Atasever, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: tamerata@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

F-18 florodeoksiglukozun (FDG) neoplazilerdeki klinik kullanımları konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Neoplazilerin tanı ve evrelemesinde, yanlış pozitifliklere sebep olan durumların başında enfeksiyonlar ve enflamatuvar süreçler geldiği birçok yayında bahsedilmektedir. Malign hastalıklarda sorun teşkil eden bu durumun, uygun non-neoplastik endikasyonlarda fayda sağladığı anlaşılmaktadır (1).

Enfeksiyon ve enflamasyon halinde salınan sitokinler ile nötrofil ve makrofajlar başta olmak üzere enflamatuvar hücrelerin aktive olduğu bilinmektedir. Aktive olan hematopoetik hücrelerde glikoz taşıyıcılarının ekspresyonu artmakta ve hücre içerisinde F-18 FDG girişinde artış olmaktadır (Tablo 1) (2,3,4).

Klinik Uygulamalar

Osteomiyelit

Osteomiyelitin erken tanısı ve tedavisi hastanın iyileşmesi için önemlidir. Primer osteomiyelit tanısında F-18 FDG pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), yüksek duyarlılık (>%95) ve özgüllük (>87) değerleri ile manyetik rezonans (MR) ve konvansiyonel görüntülemelerden başarılı bulunmuştur (5). Ancak F-18 FDG PET/BT'nin, diğer görüntüleme yöntemlerinin başarısız olduğu kronik osteomiyelitteki (rekürren osteomiyelit kuşkusunu ve altı haftadan uzun süren semptomlar) faydası daha belirgindir (6). Ayrıca her ne kadar pediatrik radyasyon dozu nedeniyle tüm vücut MR görüntülemeyi tercih etse de çocuklarda dissemine osteomiyelit olabileceğinden F-18 FDG PET/BT ümit vaat eden bir yöntemdir.

Kronik osteomiyelitlerde F-18 FDG PET/BT'nin antibiyotik tedavisinin sonlandırılması ve tedavi yanıtını tayininde rolü ile ilgili yeterli yayın bulunmamaktadır. Chatzioannou ve ark. gerçekleştirdikleri deneyde enfektif ve nonenfektif yabancı cisim yerleştirilen tavşanlarda F-18-FDG PET/BT'nin doğruluk değerini %93 bulmuşlardır (7). İki, üç ve altı hafta antibiyotik tedavisi uygulanan farklı gruplardaki tavşanlarda otopsi öncesi alınan PET/BT görüntülerinde tedavi sonucu kültür negatif olan tüm tavşanlarda F-18 FDG negatif, persistan hastalığı olanlarda ise F-18 FDG pozitif olarak saptanmıştır (7). Riccio ve ark.'nın çalışmalarında 20 piyogenik vertebra enfeksiyonu bulunan hastadan klinik tedavi yanıtı kötü olanların takip görüntülemelerinde yüksek F-18 FDG tutulumu gösterdiği, klinik cevabı iyi seyredenlerin ise sadece destrükte diskin sınırlarında çevresel tutulum gösterdiği ve bu grupta antibiyotik tedavisi sonlandırıldığında rekürren hastalık izlenmediği belirtilmektedir (8).

Diyabetik Ayak

Diyabetik hastalarda ayaklarda gözlenen spesifik osteomiyelitlerin tanısında altın standart tetkik işaretli lökosit sintigrafisidir. Tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT uygulanması tetkikin doğruluk oranını arttırmaktadır (9). Ancak farklı grupların yaptıkları çalışmalarda F-18 FDG PET/BT'nin osteomiyelit tanısında işaretli lökosit sintigrafisi ile karşılaştırılabilecek oranda başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Basu ve ark. 63 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; komplike olmamış Charcot nöroartropatisi ile osteomiyelit, yumuşak doku enfeksiyonunu ayırımında F-18 FDG'nin rolünü araştırmıştır (10). Normal kontrol grubu ve komplike olmamış diyabetik ayak hastalarında eklemde SUV_{maks}

Tablo 1. Avrupa Nükleer Tıp Derneği/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği F-18 florodeoksiglukoz PET/BT enfeksiyon ve enflamasyonda kullanımı konulu ortak kılavuzunda yer alan endikasyonlar (4)

Major Endikasyonlar

- Sarkoidoz
- Periferik kemiklerde osteomiyelit (postoperatif hasta veya diyabetik ayak harici)
- Spinal enfeksiyon kuşkusunu (postoperatif harici spondilodiskit veya vertebral osteomiyelit)
- Sebebi bilinmeyen ateş, postoperatif ateş ve tekrarlayan sepsis, yaratılan veya kazanılmış immün yetmezlikte ateş, nötropenik ateş, izole C reaktif protein veya sedimentasyon yüksekliği
- Metastatik enfeksiyon değerlendirilmesi, bakteriyemi riski yüksek hastalar
- Vaskülitin primer değerlendirilmesinde

Minör Endikasyonlar

- Polikistik hastalarda potansiyel olarak enfekte olan karaciğer ve böbrek kistlerinin değerlendirilmesi
- İntravasküler cihaz, pacemaker veya kateterde enfeksiyon kuşkusunu
- AIDS ilişkili oportünistik enfeksiyonlar
- Tüberküloz lezyonlarının metabolik aktivitelerinin değerlendirilmesi

0,2-0,7 (0,42±0,12) olarak saptanmış, Charcot eklemine SUV_{maks} 0,7-2,4 (1,3±0,4), osteomyelitte SUV_{maks} 2,9-6,2 (4,38±1,39) olarak hesaplanmış olup, fark anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık (%77-100) ve doğruluk (%75-94) oranları MR'dan yüksek bulunmuştur (10). Nawaz ve ark. 110 hasta ile yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT ve MR'ın diyabetik ayak olgularında osteomyelit tanısında; duyarlılığı %81-91, özgüllüğü %78-93, Pozitif Öngörü Değeri (PÖD) %56-78, Negatif Öngörü Değeri (NÖD) %94-97 ve doğruluğu %81-90 olarak bulunmuştur (11). Yang ve ark. 48 diyabetik ayak kuşku olguda yaptıkları çalışmada F-18 FDG enjeksiyonu sırasındaki glukoz düzeylerinin 150 mg/dL'nin üzerinde ve altında olmasının tetkikin duyarlılığını etkilemediğini bulmuşlardır (12). Treglia ve ark. dokuz yayın ve 299 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin diyabetik ayakta osteomyelit tayinindeki duyarlılığı %74 (%60-85) ve özgüllüğü %91 (%85-96) olarak bulmuş olup, MR veya işaretli lökosit sintigrafisi ile kombine edilmesinin faydalı olacağı vurgulamışlardır (13).

Protez Enfeksiyonları

En sık gözlenen protez komplikasyonu olan aseptik gevşeme ile en ciddi komplikasyon olan protez enfeksiyonunun ayırımı hasta tedavi yaklaşımlarında ciddi farklar olması nedeniyle önem arz etmektedir. Protez enfeksiyonları primer operasyonlarda %1-2, revizyon artroplastilerde %5 oranında gözlenmekte olup, olguların 1/3'ünde ilk 3 ayda, 1/3'ünde ise ilk yılda gözlenmektedir. Nötrofil infiltrasyonu septik vs. aseptik gevşeme ayırımındaki en önemli histopatolojik farklılıktır. En özgül tanısal yöntem aspirasyondan kültür çalışılması olmakla birlikte, duyarlılığı uygulayana bağlı olarak değişmektedir. En yüksek doğruluk oranı %90 ile işaretli lökosit sintigrafisidir. SPECT/BT ile görüntü almak, kemik iliği sintigrafisi yapmak veya semikantitatif yöntemler kullanmak doğruluk oranlarını %95'e kadar arttırmaktadır (14,15).

F-18 FDG PET/BT'nin protez enfeksiyonundaki yerine dair çalışmalarda değişken sonuçlar izlenmektedir. Van der Bruggen ve ark. 44 makale ve 1934 hasta ile yaptıkları bir meta-analizde, F-18 FDG PET/BT osteomyelit tanısında %95'in üzerinde duyarlılık ve özgüllük gösterirken, protez enfeksiyonlarında duyarlılık (%28-91) ve özgüllük (%9-97) değerlerinde belirgin varyasyonlar gösterdiğini belirtmektedir (15). 2014 yılında 14 yayın ve 838 hastada yapılan meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %86 (%82-90) ve özgüllüğü %86 (%83-89) olarak bulunmuştur (16). Zhuang ve ark.

asemptomatik protez hastalarının %81'inde (ortalama 71 ay boyunca) femur başı ve boynu çevresinde fizyolojik F-18 FDG tutulumu gözlemlendiğini bulmuşlardır (17). Yapılan çalışmalarda F-18 FDG PET/BT'nin kalça protez enfeksiyonlarının tanısında, diz protezlerinden görece başarılı olduğu söylenmektedir.

F-18 FDG işaretli lökosit görüntüleme ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Yüksek uzaysal çözünürlüğü ve lökosit-kemik iliği kombine görüntülemesinden kısa sürede tamamlanması genel olarak avantajları olmakla birlikte, F-18 FDG lökosit bağlanma oranlarındaki değişkenlik ve bağlayan kişinin maruz kalacağı radyasyon dozu nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir (Şekil 1) (18,19).

Spondilodiskit

Spondilodiskit hematojen olarak eksternal inokülasyon ile oluşur, direkt invazyon ile yayılım göstermektedir. Sıklıkla vertebraları tutar. Tüberküloz enfeksiyonlarında torasik vertebralarda ikiden fazla tutulum sıktır.

Yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle tercih edilen MR incelemesine, radyonüklid görüntülemenin belirgin katkısı mevcuttur. Yanlış negatif sonuçlar izlenebilmekle birlikte, ulaşım kolaylığı nedeniyle tarama testi olarak

Şekil 1. Nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisinin araştırılması amacıyla yapılan F-18 florodeoksiglukoz PET/BT görüntülemesinde sağ diz eklem protezi çevresinde yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumu saptanmış olup, alınan kültürler ile protez enfeksiyon tanısı doğrulanmıştır

kemik sintigrafisi tercih edilebilmektedir. Kemik sintigrafisi eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonlarının gösterilmesinde yetersizdir. Ayrıca enfeksiyonlar iyileştikten sonra kemik sintigrafisinde bir müddet daha anormal görüntü vermeye devam etmektedir. İşaretli lökosit sintigrafisi diyabetik ayak veya prostetik eklem enfeksiyonları gibi komplite osteomyelitlerde tercih edilen görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, yaklaşık %50 olguda non-spesifik azalmış lökosit tutulumu izlenmesi nedeniyle, spondilodiskit tanısında faydasızdır (20).

F-18 FDG PET/BT görüntüleme birçok yayında spondilodiskit tanısında kemik sintigrafisinden, lökosit ve antigranülosit antikör görüntülemesinden faydalı bulunmuş ve MR'a yakın doğruluk oranları göstermektedir. F-18 FDG'nin MR ve BT'ye üstün olduğu noktalardan biri metalik implantlardan kaynaklanan artefaktların gözlenmemesidir. Gratz ve ark. yaptıkları bir çalışmada 16 spondilodiskit kuşkulu olguda MR, F-18 FDG PET/BT, MDP ve Ga-67 görüntülemelerini karşılaştırmıştır (21). On iki olgunun histopatolojik olarak pozitif bulunduğu çalışmada tüm pozitif olguların F-18 FDG ile tespit edildiği gösterilmiştir. Lezyon/zemin aktivite oranında kesim değeri $1,45 \pm 0,05$ bulunmuştur. Özellikle cerrahi öyküsü olan olgularda

ve paravertebral absenin eşlik ettiği yüksek dereceli enfeksiyon olgularında F-18 FDG'nin MR'dan üstün olduğu gözlenmiştir. Ga-67 ve MDP ile yanlış pozitif olan olgular hem F-18 FDG PET/BT ile hem de MR ile eş düzeyde ekarte edilebilmiştir (21). Fuster ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 18'i pozitif/34 spondilodiskit kuşkulu hastada F-18 FDG PET/BT incelemesinin duyarlılığını %89, özgüllüğünü %88 bulmuşlar ve 12/18 olguda yumuşak doku enfeksiyonunu gösterebildiğini belirtmişlerdir (22). Aynı grubun 2014 yılında 26 hastada F-18 FDG ile MR'ın spondilodiskit tanısında etkinliğini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada; F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD sırası ile %83, %88, %94 ve %70 ve MR'ın %94, %38, %77 ve %75 bulunmuştur. Doğruluk değerleri benzer olmakla birlikte F-18 FDG PET/BT daha özgül, MR ise daha duyarlıdır (23). Stumpe ve ark.'nın uç plakası anormalliklerinde dejeneratif değişikliklerin enfeksiyondan ayırımında MR ile PET/BT'yi karşılaştırdıkları 30 hastalık çalışmalarında; MR Modic tip 1 anormali gözlenen bir olguda yalnızca pozitif ve tip 2 anormali gözlenen iki olguda yalnızca negatif sonuç vermektedir. F-18 FDG PET/BT ise hiç yalnızca pozitif veya negatif sonuç vermemiştir (24). Seifen ve ark. 38 spondilodiskit kuşkulu olgunun 22'sinde F-18 FDG PET/BT'yi pozitif bulmuşlardır ve PET/

Şekil 2. Lumbar vertebralarında internal fiksator olan hastada enfeksiyonundan kuşulanılması üzerine uygulanan lökosit sintigrafisi negatif gelmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları enfeksiyonu destekleyen hastada F-18 florodeoksiglukoz PET/BT ile görüntüleme yapılmış olup, F-18 florodeoksiglukoz PET/BT görüntülerinde internal fiksatöre komşu kemik ve disk alanlarında enfeksiyon ile uyumlu yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumları saptanmıştır

BT görüntülemenin duyarlılığını %82, özgüllüğünü %100 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada MR'ın duyarlılığı %75, özgüllüğü %71 olarak bulunmuştur (25). Fahnert ve ark. spondilodiskit tanısından bir biri ile yarışan iki görüntüleme modalitesi olan PET/BT ve MR'ın PET/MR cihazında birlikte kullanılmasının tanıda faydasını araştırdıklarında; MR ile tanı konulamayan 30 olgu, F-18 FDG PET/MR ile değerlendirilmiştir. MR'ın tek başına duyarlılığı %50, özgüllüğü %71, PÖD %54, NÖD %67 bulunmuş, PET/BT eklendiğinde bu değerlerin sırası ile %100, %88, %86 ve %100'e yükseldiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada spondilodiskit/normal disk SUV_{maks} oranında kesim değeri 2,1 olarak tespit edilmiştir (ROC 0,95) (26). Yapılan farklı çalışmalarda erken tedavi cevabında F-18 FDG PET/BT'nin, geç dönemde ise MR'ın tercih edilebileceği belirtilmekte ve etkilenen diskin kenarlarında izlenen tutulumun enfeksiyon lehine değerlendirilmemesi gerektiği söylenmektedir (8,27). Tüberküloz ve brusella gibi kronik enfeksiyonlarda da F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını göstermede başarısı gösterilmiştir (28,29). Otuz sekiz hematogen enfektif diskit olgusu ile yapılan bir çalışmada tedavi yanıtını tespitinde SUV_{maks} değerinde izlenen azalmanın (Cut-off: %34 azalma) tedavi yanıtını tayindeki duyarlılığı %82, özgüllüğü %82 olarak bulunmuş olup, c-reaktif proteinde izlenen azalmanın tedavi yanıtını tayindeki duyarlılığı ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 2) (30).

Sebebi Bilinmeyen Ateş

Sebebi bilinmeyen ateşin (SBA) klasik tanımı; en az iki farklı zamanda 38,3'den yüksek ateş, en az 3 hafta süren veya bu süre zarfında multiple ateş atakları, immün yetmezliğin olmaması ve çeşitli klinik, laboratuvar ve radyolojik testlere rağmen sebebin bulunamamasıdır. Genel olarak SBA'nın dört ana nedeni; enfeksiyon, malignite, non-enfeksiyon enflamatuvar patolojiler veya sebebi bilinmeyen diğer patolojiler olarak gruplanmaktadır. F-18 FDG PET/BT, malignitelerin, enfeksiyon ve enflamasyonun gösterilmesinde bilinen etkinliği nedeniyle SBA değerlendirmesinde önemli rol oynamaktadır. Besson ve ark.'nın yeni meta-analizinde SBA'nın en sık nedeni (%42) enfeksiyon olup, non-enfeksiyon enflamatuvar süreçler %33, maligniteler %17 ve diğer sebepler %8 oranındadır (31). Hao ve ark. 595 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin SBA'daki duyarlılığını %85 (%81-88) olarak saptanmıştır (32). Takeuchi ve ark. 42 çalışma ve 2058 hasta ile yaptıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin çalışmalar arası heterojenite gözlemlendiği belirtilmekte ve havuz duyarlılık ve özgüllük değerleri

%86 (%81-90) ve %52 (%36-67) olarak saptanmaktadır. Yapılan alt grup analizlerinde özet duyarlılık ve özgüllük değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. F-18 FDG PET/BT'nin tanısal değerleri de çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Ortalama tanısal doğruluk oranı %58 (%51-64) bulunmuş olup, neoplazi ve enfeksiyon kaynaklı SBA oranları yüksek olan çalışmalarda tanısal doğruluğun daha yüksek olduğu söylenmektedir (p=0,003). F-18 FDG PET/BT'nin tanıda negatif olduğu en sık sebepler; erişkin başlangıçlı still hastalığı, tüberküloz, polimiyalgiya romatikadır. Aynı çalışmada BT'siz F-18 FDG PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları %76, %50, %44; galyum sintigrafisinin %60, %63, %35; işaretli lökosit sintigrafisinin %33, %83, %20 bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT genel olarak olguların %44'ünde tanıyı, %36'sında tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (33). Becerra ve ark. yaptıkları bir çalışmada SBA'da PET/BT'nin tanıda daha erken basamaklarda kullanılmasının hasta başı maliyeti %49 oranında azaltacağını belirtilmektedir. Aynı çalışmada duyarlılık ve özgüllük değerleri %78 ve %83 olarak bulunmuştur (Şekil 3) (34).

Enfektif Endokardit

Kardiyak enfeksiyonların insidansı düşük olmakla birlikte, yüksek morbidite ve mortalite gösterirler.

Şekil 3. Akciğer kanseri nedeniyle karın ağrısı ve ateş gelişmesi üzerine yapılan görüntülemelerde apendikste yoğun artmış F-18 florodeoksiglukoz tutulumu ve periapendiküler F-18 florodeoksiglukoz tutulumu gösteren lenfadenopatiler izlenmektedir

Son yıllarda protez kapak ve kardiovasküler elektronik cihazların kullanımının artması ile kardiyak enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. SPECT/BT ve PET/BT gibi hibrid cihazların gelişmesi ile endokarditler ve kardiyak elektronik cihazlara ait enfeksiyonların görüntülemesinde nükleer tıp yöntemlerinin kullanımı artmıştır.

Enfektif endokardit (EE), kalbin endokardiyal yüzeyinin enfeksiyonudur. Sıklıkla kalp kapaklarına yerleşmekle birlikte, septal defektleri veya mural endokardi de tutabilir. Arteriyo-venöz şantlarda gelişen enfeksiyonlar da aynı klinik tabloya neden olur. Nadir görülmekle birlikte tanı ve tedavisinin güçlüğü ile morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sıklığı gelişmiş ülkelerde, 3-9 olgu/100,000 kişi veya 30-100 atak/1,000,000 hasta yıldır (35,36). Gelişmiş ülkelerde mortalite oranı %20, gelişmekte olan ülkelerde ise %30 düzeyindedir. Batı toplumlarında EE'nin klinik görünümü 40-50 yıl öncesine göre değişiklik göstermiştir. Uyuşturucu bağımlılarının intravenöz uygulamaları, protez kapaklar, implante kardiyovasküler elektronik cihazlara bağlı enfeksiyonlar, nozokomial enfektif endokarditler artış göstermiştir (37).

Romatizmal kapak hastalıklarına bağlı EE, halen gelişmekte olan ülkelerde genç nüfusu etkileyen EE'nin başlıca nedenidir. Batı toplumlarında yaşlı popülasyonda kalsifik aort stenozlarında gelişen enfeksiyonlar artmıştır. Diğer taraftan, mitral valv prolapsusu EE'nin önemli predispozisyon faktörüdür. Daha az sıklıkla, hemodializ için uygulanan arteriyovenöz fistül, santral venöz kateterler, asitli hastalarda uygulanan peritoneal-venöz şantlar ve organ transplantasyonları enfektif endokardit için predispozan faktörlerdir.

Nedeni izah edilemeyen ateşli hastalarda EE'den şüphelenilmelidir. Ayrıca, anemi, mikroskobik hematüri, septik embolik bulguları mevcut ise EE ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İmmünitesi bozulmuş hastalarda atipik klinik görünüm olabilir. EE'li hastalarda görülen en önemli kardiyak bulgular üfürüm ve progresif kalp yetmezliğidir. EE'lerin %80'inin etkeni, streptokok ve stafilokok türleridir. Bunların dışında, enterokoklar, *Brucella*, *Coxiella* ve fungal enfeksiyonlar EE'ye neden olabilir. Günümüzde,

EE tanısında temel olarak mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ve ekokardiyografide vejetasyon ve eşlik eden diğer bulguları içeren modifiye Duke kriterleri kullanılır (38). EE tanısında Duke kriterlerinin duyarlılığı %80 düzeyindedir (39). Birçok olguda kan kültüründe üreme olmamakta ve ekokardiyografide tipik bulgular izlenmemektedir. Kan kültürü öncesi uygulanan antibiyotik tedavileri, mantar enfeksiyonları ve diğer sinisi ve atipik enfeksiyonlar negatif kan kültürünün başlıca sebebidir. Ekokardiyografi, EE tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Vejetasyon, apse ve protez kapakta yeni gelişen ayrışma başlıca bulgulardır. Düşük riskli hastada normal transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulgusu, tanıyı invazif olmayan bir yöntemle ekarte ettirebilir. Transözofagial ekokardiyografinin (TÖE) vejetasyonları gösterme duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. TTE ve TÖE'nin her ikisi de yapıldığında negatif öngörü %95 düzeyindedir (40). Klinik EE şüphesi yüksek, TTE/TÖE incelemesi negatif olan hastalarda, 5-7 gün sonra incelemenin tekrarlanması faydalıdır. Erken dönemde küçük kapak vejetasyonları, vejetasyon olmayan hastalar, yapay kalp kapakları ve önceden mevcut olan önemli anatomik distorsiyonlar ise TTE/TÖE'nin duyarlılığını azaltır (41). Diğer tarafta, dejeneratif kapak hastalıkları, romatizmal kapak hastalıkları, kapakta trombus, kord rüptürü ve küçük intrakardiyak tümörler vejetasyonları taklit edebilirler (42). Son yıllarda, kardiyak yapıların farklı planlarda değerlendirilmesini sağlayan üç boyutlu ekokardiyografi incelemesi konvansiyonel ekokardiografiye göre ilave bilgiler verebilir.

Üç boyutlu görüntüleme, embolik risk, enfeksiyonun perivasküler yayılımı, kapak perforasyonu ve protez kapağın ayrışması konularında daha iyi bilgi verebilir (43). BT'nin, apse ve yalancı anevrizma belirleme duyarlılığı TÖE ile benzerdir. Perivalvüler yayılım, yalancı anevrizma, apse ve fistül anatomisine yönelik daha iyi bilgi verebilir. Aortik EE'de, BT ile aort kapağı, aort kökü, asendan aorta boyutu, anatomisi ve kalsifikasyonuna yönelik elde edilen bilgiler, cerrahi planlanan hastalar için oldukça önemlidir (44,45). Kontrastlı BT, splenik ve diğer organ apselerinin belirlenmesinde de önemlidir. Multiplanar

Tablo 2. Avrupa İlaç Ajansı F-18 florodeoksiglukoz PET/BT enfeksiyöz hastalıklarda kullanım endikasyonları (6)

1. Sebebi bilinmeyen ateş olgusunda odak tayini
2. Kemik ve kemiğe komşu yumuşak dokuda (osteomyelit, spondilit, diskrit, metalik implantlar dahil osteit) kronik enfeksiyon kuşkusu, Charcot nöroartropati kuşkulu diyabet hastası, osteomyelit ve/veya yumuşak doku enfeksiyonu, ağırlı kalça protezi, vasküler protez, AIDS olgularında ateş
3. Sarkoidoz, enflamatuvar barsak hastalığı, büyük damarları tutan vaskülitlerde uzamış enflamasyonunun tespiti
4. Unrezekektabl ekinokokus olgularında tıbbi tedavi sırasında ve tedavi sonrası takiplerde parazitik aktif lokalizasyonlarının araştırılmasında

ve üç boyutlu kontrastlı anjiyografik rekonstrüksiyon ile EE'nin vasküler komplikasyonları belirlenebilir ve takibi yapılabilir. MR, EE'nin serebral problemlerine yönelik detaylı bilgiler verir. EE'li hastalarda rutin serebral MR ile hastaların yaklaşık %50'sinde subklinik serebrovasküler komplikasyonlar belirlenmiştir (46).

Son yıllarda, nükleer tıp bölümlerinde SPECT/BT ve PET/BT gibi cihazların yaygınlaşması ile EE'li hastalarda yapılan radyonüklid görüntülemeler artmıştır. Enfeksiyon görüntülemesinde önemli bir yeri olan işaretli lökosit sintigrafisinin SPECT/BT ile yapılması inceleme duyarlılığını artırmıştır. İşaretli lökosit sintigrafisi, özgüllüğü yüksek bir yöntem olmakla birlikte, kanın işleme sürecinin zahmeti, işlemin tabiatı gereği 4-6 saat ile 18-24 saat sonra yapılan geç görüntülemeler ve görüntü rezolüsyonun göreceli düşük olması, daha hızlı sonuç verebilecek, hastayı daha kısa süre işlemde tutan, yüksek görüntüleme rezolüsyonuna sahip yöntemlerin arayışına yöneltmiştir. EE'li hastalarda, F-18 FDG, PET/BT ile yapılan olgu sunumları ve klinik çalışmalar ümit verici sonuçlar göstermiş ve kullanımı artırmıştır. F-18 FDG, aktive olmuş lökositlerde, monosit-makrofajlarda ve CD4+ T lenfositlerde tutulur (47,48). F-18 FDG PET/BT ekstrakardiyak enfeksiyon odağının belirlenmesi yanı sıra nativ ve protez kapak enfeksiyonunu gösterebilir. Saby ve ark., protez kapak endokardit şüphesi olan 72 hastanın %50'sinde protez kapak çevresinde F-18 FDG tutulumunu göstermiştir. Tetkikin duyarlılığı %73, özgüllüğü %80, pozitif öngörüsü %85, negatif öngörüsü %76 olarak bildirilmiştir (49). Bu çerçevede, F-18 FDG PET/BT ile EE'nin kardiyak komplikasyonlarının, aort kök apselerinin belirlenebileceği, özellikle yapay kapak endokarditlerinde valvüler tutulumun değerlendirilerek tanıya katkı sağlanabileceği bildirilmiştir. EE şüphesi olan 23 hastanın (16 protez kapak, yedi nativ kapak) değerlendirildiği diğer bir çalışmada, protez kapak enfeksiyonu kesinleşen altı hastanın hepsinde, protez kapak alanında F-18 FDG tutulumu belirlenmiştir. Protez kapak enfeksiyonu olasılığı olan beş hastanın üçünde F-18 FDG tutulumu saptanmıştır. Diğer tarafta EE'li yedi nativ kapak hastasından sadece paravalvüler apsesi olan bir hastada F-18 FDG tutulumu izlenirken, F-18 FDG tutulumu göstermeyen, ekokardiyografide belirgin vejetasyonu olan diğer altı hastada tutulum saptanmamıştır. Yazarlar, paravalvüler tutulum olmayan hastalarda F-18 FDG'nin duyarlılığının düşük olduğunu, paravalvüler tutulumun erken belirlenmesinde faydalı olabileceği sonucuna varmıştır (50). Diğer olgu sunumları da bu bulguları desteklemektedir. Enfekte kapak vejetasyonlarında F-18 FDG tutulumunun izlenmemesi,

lezyonların küçüklüğü ve sürekli hareket ile açıklanmıştır. Hastaların yakın zamanda aldığı antimikrobiyal tedaviler de F-18 FDG duyarlılığını düşürebilir. EE'li hastaların tedavi cevabı değerlendirilmesinde de F-18 FDG PET/BT faydalı olabilir.

EE şüphesi olan hastalarda henüz standardize edilmiş bir görüntüleme protokolü yoktur. Kan glukoz düzeyi normal bireylerde miyokarda fokal veya diffüz olarak değişken F-18 FDG tutulumu görülmektedir. F-18 FDG'nin miyokard tutulumunu etkileyebilecek faktörler, açlık süresi, kan glukoz düzeyi ve düşük karbonhidratlı beslenmedir. Düşük karbonhidratlı ve yağdan zengin beslenme veya düşük karbonhidratlı ve proteinden zengin beslenmeyi takiben 3-6 saatlik açlık miyokard tutulumunu azaltabilir. Bazen interatriyal septumda lipomatöz hipertofi ile fokal F-18 FDG tutulumu yalnızca pozitif sonuca neden olabilir. Yalancı pozitif F-18 FDG tutulumuna neden olabilecek başlıca nedenler; aktif trombüs, yumuşak aterosklerotik plaklar, vaskulit, primer kardiyak tümörler ve kardiyak metastazlar, cerrahi sonrası enflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonlarıdır. F-18 FDG PET/BT, EE'nin septik emboli gibi ekstrakardiyak tutulumlarının belirlenmesinde de yardımcı olur. Bir prospektif çalışmada, EE'li, 24 hastanın 11'inde (%44), akciğer, kemik ve dalakta septik emboli odakları belirlenmiştir. Septik emboli saptanan 7 (%28) hastada klinik şüphe olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT endokardit odağını hastaların sadece üç (%12)'ünde belirlemiştir (51).

Son yıllarda, implante kardiovasküler elektronik cihaz (pacemaker, defibrilatör vb.) uygulamalarının artışı ile cihazlara sekonder gelişen enfeksiyon sıklığı da artmıştır. Günümüzde tüm EE olgularının %10'unun bu cihazlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde de EE olgularının %6'sı bu araçlarla ilişkilidir (52). İntravasküler ve ekstravasküler komponentleri olan bu cihazlar için oluşturulan deri altı ceplerde enfeksiyon gelişebileceği gibi cihazların jeneratörlerinde, tellerinde ve tellerin komşuluğundaki kalp dokularında enfeksiyon gelişebilir. Özellikle transvers veya epikardiyal tellerde gelişen enfeksiyon ile perikardit, mediastinit ve sağ taraflı endokardit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu enfeksiyonların tanı ve tedavisi güçtür; endokardit varlığında mortalite %25-30 düzeyindedir. Implante cihaz varlığında enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, F-18 FDG PET/BT ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (53). F-18 FDG PET/BT görüntülerinde non-atenüye PET imajlarının değerlendirilmesi de önemlidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2015 yılında yayınlanan kılavuzda, protez kapak EE şüphesi olan hastalarda BT,

MR ve F-18 FDG PET/BT gibi görüntülemelerin, Duke kriterleri duyarlılığını artırdığı belirtilmiştir. Yapay kapak operasyonu geçiren, EE şüphesi olan hastalarda, operasyondan 3 ay sonra F-18 FDG'nin çevresel tarzda metabolik tutulumu, EE'nin major görüntüleme kriterleri arasında yer almıştır. Beyin dışı periferik septik emboli odaklarının belirlenmesinde de F-18 FDG PET/BT önerilmektedir. Kılavuzda, işaretli lökosit sintigrafisinin de gerekli durumlarda özgüllüğü artırmak için kullanılması önerilmektedir (54). Yan ve ark. yayınladıkları meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin IE'de duyarlılığı %61 (%52-88) ve özgüllüğü %88 (%80-93) olarak bulunmuş olup, düşük duyarlılığı nedeniyle EE tanısından kullanılması önerilmemektedir (55).

Vasküler Greft Enfeksiyonları

Yapay vasküler greftler biyolojik, sentetik ve biyosentetik materyallerden yapılır. Sentetik greftlerden Dakron, aort cerrahisi ve aorta iliak bypass gibi büyük damar cerrahilerinde, polietrafloroetilen ise femoral ve popliteal damarlar gibi orta boyutta damarların cerrahisinde kullanılır. Dakron greftler enfeksiyona daha duyarlıdır. Tüm vasküler greft çeşitlerinde oklüzyon, distal emboli, enfeksiyon ve anevrizma gibi önemli problemler gelişebilir. Greft enfeksiyonlarının insidansı %1-6 oranında bildirilmiştir. Enfeksiyon nedenleri hastaya ve yapılan işleme bağlı olarak değişkendir. Greft enfeksiyonları sıklıkla cerrahiden 4 ay sonra gelişir. Tanı ve tedavide gecikme ciddi komplikasyonlar ve ölüme neden olabilir (56). Tanıda, klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra görüntülemelerde sıklıkla BT kullanılır. Enfekte greftlerin BT görüntülemesinde, greft etrafında sıvı koleksiyonu, hava habbecikleri, greft duvarında kalınlaşma ve yumuşak dokuda şişlik gibi bulgular izlenebilir. Yıllardır kullanılan işaretli lökosit sintigrafisi yanı sıra F-18 FDG PET/BT ile görüntülemeler yapılmıştır. Vasküler greft enfeksiyonu şüphesi olan 33 hastalık bir seride F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %64 olarak bildirilmiştir (57). Yetmiş altı hastalık diğer bir seride ise doğruluk %94 olarak bildirilmiştir (58). Ayrıca, vasküler greft enfeksiyonu takibinde de F-18 FDG PET/BT'nin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Cerrahi sonrası enflamatuvar değişiklikler, skar dokusu gibi enfeksiyon olmayan süreçlerde görülebilen F-18 FDG tutulumu, yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Vaskülit

Sistemik vaskülitler, damar duvarlarında enflamasyon ile seyreden multisistem hastalıklarıdır. Yapısal vasküler anomalileri göstermede MR en başarılı yöntemdir. Ancak enflamasyonu göstermede yetersizdir. Uzaysal

çözünürlüğü nedeniyle F-18 FDG PET/BT sadece aorta ve büyük damarlarda enflamasyonun gösterilmesinde başarılıdır. Dev hücreli arterit (temporal arterit, DHA), polimiyalji romatika (PAN), takayasu (aortik ark sendromu, TA) arteritine bağlı periaortit, sınıflanamayan büyük damar vaskülitleri ve enfeksiyöz vaskülitlerde F-18 FDG tutulumu gösterilmiştir. DHA'da aorta, subklavian, karotid ve iliak arterlerde tutulum gözlenir. Eklemlerde enflamasyon izlenebilir. Temporal arterde tutulum uzaysal çözünürlük nedeniyle çoğunlukla gösterilemez. Takayasu arteritis daha merkezi yerleşimlidir. Toraksta; aorta ve dallarının yanı sıra pulmoner arteri tutar. PAN'da orta ve küçük boyutlu arterler tutulmakta olup, en iyi tutulum ekstremitelerde damarlarında gösterilebilmektedir (6). DHA'da duyarlılık ve özgüllük değerleri %77-92 ve %89-100 iken, TA'da %92 ve %100 olarak bulunmuştur (59,60). PET/BT incelemesi ayrıca biyopsi yerinin lokalize edilmesinde ve hastalık yaygınlığının tayininde de kullanılabilir. Blockmans ve ark. DHA olgularında F-18 FDG'nin üçüncü ayda tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olduğunu, ancak relaps tayininde faydasız olduğunu belirtmektedir (61).

Aterosklerotik Plaklarda Enflamasyon

Enflame aterosklerotik plakların belirlenmesi akut kardiovasküler hastalıklar yönünden önemlidir. F-18 FDG enflame plakları göstermede başarılıdır. Bu amaçla yapılacak değerlendirmede F-18 FDG enjeksiyonu sonrası üçüncü saatte alınan geç görüntülerin daha başarılı olduğu bildirilmiştir (62).

Sarkoidoz

Sarkoidoz birçok organ sistemini tutan genellikle 20-40 yaşlar arasında başlayan, nedeni bilinmeyen non-kazefiye granülatöz bir hastalıktır. Akciğer ve torasik lenf nodlarının tutulumu siktir. Hastaların %30-50'sinde torasik tutulumun yanı sıra ekstratorasik tutulum görülür. F-18 FDG PET/BT'nin sarkoidozda yüksek duyarlılığı bilinmektedir, ancak F-18 FDG PET/BT ile sarkoidozun lenfoma ve tüberküloz gibi hastalıklardan ayırt edilmesi mümkün değildir.

F-18 FDG PET/BT, kronik sarkoidozda gelişen yeni enflamatuvar alevlenmeyi belirlemede, serolojik incelemeleri negatif fakat semptomları pozitif hastalarda, radyolojik bulguları itibari ile akciğerde fibrozis gelişmiş evre dört hastada enflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Ayrıca, ekstratorasik aktif enflamatuvar bölgelerin değerlendirilmesi, biyopsi yapılacak bölgenin belirlenmesi ve tedavi cevabının

değerlendirilmesinde de faydalı sonuçlar verir (63).

Tüberküloz ve HIV

Gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun prevalansı yüksektir. Onkolojik amaçlı F-18 FDG PET/BT değerlendirmelerinde yalancı pozitif sonuçlara neden olur. F-18 FDG tutulumu enflamatuvar aktivite derecesine göre değişken olup belirli karakteristik özelliği yoktur. F-18 FDG PET/BT, tüberkülozun beklenmedik uzak tutulum alanlarını gösterebilir. Metabolik tutulum alanları biyopsi ve histopatolojik inceleme için kılavuzluk yapar. Seçilmiş hastalarda tedavi cevabı değerlendirmesinde kullanılabilir.

HIV ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonların en sık görüleni tüberkülozdur. Ayrıca HIV hastalarında virüsün CD4⁺ T lenfositlere bağlanmasıyla gelişen enflamasyon ve yaygın lenfadenopatilerde yoğun F-18 FDG tutulumu izlenebilir (64). Hastalığın immünovirolojik durumunu non-invaziv olarak değerlendirilmesine katkıda bulunabilir. F-18 FDG PET/BT, HIV enfeksiyonu ile ilişkili malignitelerden, Kaposi sarkom, non-Hodgkin lenfoma ve invaziv serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde de önemlidir.

Enflamatuvar Barsak Hastalıkları

Enflamatuvar barsak hastalıklarında F-18 FDG'nin tutulumu ile aktif hastalığı göstermede başarılı olduğu ve işaretli lökosit sintigrafisi ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (65). Erişkinlerde F-18 FDG'nin barsak tutulumu oldukça farklılık gösterebilir. Çocuklarda öncelikle hastalığı değerlendirmede MR tercih edilmekle birlikte, F-18 FDG PET/BT pediatrik popülasyonda hastalığın erken tanısı ve yaygınlığının belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile faydalı olabilir (66). Tetkikin majör limitasyonları; fizyolojik barsak tutulumları, antidiyabetik ilaç kullanan hastalar ve çekim süresince devam eden barsak hareketlerine bağlı registrasyon hatalarıdır.

Tedavi Yanıtı Takipte F-18 Florodeoksiglukoz PET/BT

Enfeksiyöz hastalıklarda tedavi yanıtını takipte kabul edilmiş tek endikasyon unrezektabl ekinokokus olgularıdır (Tablo 2). Ancak vaskülitlerde, sarkoidozda, otoimmün hastalıklarda (romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün pankreatit), osteomyelitte ve fungal enfeksiyonlarda da tedavi yanıtını takipte faydaları çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (Tablo 2) (6).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol* 2006;7:57-69.
2. Hakim G, Fiorentini D, Maraldi T, Landi L. Acute regulation of the facilitative glucose transporter GLUT1 in a hematopoietic cell line. *Ital J Biochem* 2004;53:135-140.
3. Ahmed N, Kansarave M, Berridge MV. Acute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line: Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst. *Biochem J* 1997;327:369-375.
4. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647-658.
5. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med Technol* 2013;41:157-169.
6. Glaudemans AW, Signore A. FDG-PET/CT in infections: the imaging method of choice? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1986-1991.
7. Chatzioannou S, Papamichos O, Gamaletsou MN, et al. 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan for monitoring the therapeutic response in experimental *Staphylococcus aureus* foreign-body osteomyelitis. *J Orthop Surg Res* 2015;10:132.
8. Riccio SA, Chu AK, Rabin HR, Kloiber R. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Interpretation Criteria for Assessment of Antibiotic Treatment Response in Pyogenic Spine Infection. *Can Assoc Radiol J* 2015;66:145-152.
9. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med* 2009;50:1042-1046.
10. Basu S, Chrysikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and soft-tissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
11. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chrysikos T, Alavi A, et al. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol* 2010;12:335-342.
12. Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2016;37:259-262.
13. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.

14. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol* 2014;6:446-458.
15. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med* 2010;40:3-15.
16. Jin H, Yuan L, Li C, Kan Y, Hao R, Yang J. Diagnostic performance of FDG PET or PET/CT in prosthetic infection after arthroplasty: a meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:85-93.
17. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 2002;32:47-59.
18. Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:556-564.
19. Lazzeri E, Israel O, Erba PA, et al. Comment on Aksoy et al.: FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1811-1812.
20. Palestro CJ, Loveve C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:105-123.
21. Gratz S, Dörner J, Fischer U, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:516-524.
22. Fuster D, Solà O, Soriano A, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with 67Ga SPECT/CT in the Diagnosis of Spondylodiskitis. *Clin Nucl Med* 2012;37:827-832.
23. Fuster D, Tomás X, Mayoral M, et al. Prospective comparison of whole-body (18)F-FDG PET/CT and MRI of the spine in the diagnosis of haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:264-271.
24. Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1151-1157.
25. Seifen T, Rettenbacher L, Thaler C, Holzmannhofer J, Mc Coy M, Pirich C. Prolonged back pain attributed to suspected spondylodiscitis. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in the diagnostic work-up of patients. *Nuklearmedizin* 2012;51:194-200.
26. Fahnert J, Purz S, Javers JS, et al. The use of simultaneous 18F-FDG-PET/MRI for the detection of spondylodiscitis. *J Nucl Med* 2016.
27. Niccoli Asabella A, luele F, Simone F, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of response to antibiotic therapy in patients affected by infectious spondylodiscitis. *Hell J Nucl Med* 2015;18(Suppl 1):17-22.
28. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumatics SG, Zormpala A, Sipsas NV. Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiskitis. *BMC Infect Dis* 2013;13:73.
29. Ozmen O, Gökçek A, Tatçı E, Biner I, Akkalyoncu B. Integration of PET/CT in Current Diagnostic and Response Evaluation Methods in Patients with Tuberculosis. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48:75-78.
30. Nanni C, Boriani L, Salvadori C, et al. FDG PET/CT is useful for the interim evaluation of response to therapy in patients affected by haematogenous spondylodiscitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1538-1544.
31. Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, et al. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1887-1895.
32. Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:682-688.
33. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016.
34. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, et al. [Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:178-186.
35. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-1433.
36. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012;379:965-975.
37. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
38. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
39. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.
40. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-2948.
41. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993;17:321-322.
42. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.

43. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:318-323.
44. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012;22:2407-2414.
45. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436-444.
46. Duval X, Jung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
47. Ishimori T, Saga T, Mamede M, et al. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002;43:658-663.
48. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
49. 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.
50. Salomäki SP, Saraste A, Kemppainen J, et al. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2015.
51. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1189-1197.
52. Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis* 2015;30:106-114.
53. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;8:1478-1481.
54. 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.
55. Yan J, Zhang C, Niu Y, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in infectious endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:337-342.
56. Saleem BR, Meerwaldt R, Tiellu IF, Verhoeven EL, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg* 2010;200:47-52.
57. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg* 2005;42:919-925.
58. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:850-858.
59. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol* 2010;73:504-509.
60. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:627-634.
61. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-137.
62. Blomberg BA, Akers SR, Saboury B, et al. Delayed time-point 18F-FDG PET CT imaging enhances assessment of atherosclerotic plaque inflammation. *Nucl Med Commun* 2013;34:860-867.
63. Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V. FDG PET imaging in sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 2013;43:404-411.
64. Sathekge M, Maes A, Kgomo M, Van de Wiele C. Fluorodeoxyglucose uptake by lymph nodes of HIV patients is inversely related to CD4 cell count. *Nucl Med Commun* 2010;31:137-140.
65. Pio BS, Byrne FR, Aranda R, et al. Noninvasive quantification of bowel inflammation through positron emission tomography imaging of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-labeled white blood cells. *Mol Imaging Biol* 2003;5:271-277.
66. Däbritz J, Jasper N, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Noninvasive assessment of pediatric inflammatory bowel disease with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:81-89.