

İnfektif Endokardit: Güncel Bilgiler

Infective Endocarditis: An Update

Serap Şimşek-Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İnfektif endokardit (İE), çok uzun yıllardan beri bilinen bir hastalık olmasına ve tanı ve tedavisinde birçok gelişmeler sağlanmasına karşın, tüm tıbbi olanaklara erişimin mümkün olduğu gelişmiş ülkelerde bile %20 gibi yüksek bir mortalite hızı sergiler. Ülkemizde ise bu hız %30'u bulmaktadır. İE'nin tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda yayımlanmış çok fazla sayıda rehber vardır. Ancak günlük klinik pratikte, bu rehberlere uyum konusunda önemli sorunlar yaşanmakta, bu da hasta prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. İE'li hastaların tanı ve tedavisi için infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi uzmanlarının birlikte çalışması (İE ekibi) ve ortak bir yaklaşım oluşturması, başvuru alan hekimden bağımsız olarak, her hastaya standard bir tedavi uygulanmasını sağlayabilir. Bu derlemede, İE epidemiyolojisi, etkenleri, tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda ülkemizde ve dünyadaki mevcut durum, güncel yayınlar ve rehberler eşliğinde değerlendirilmiş, İE'li hasta bakımının daha iyi hale getirilebilmesi için öneriler sunulmuştur. *Klimik Dergisi 2015; 28(2): 46-67.*

Anahtar Sözcükler: Endokardit, tanı, tedavi, önleme ve kontrol.

Abstract

Although infective endocarditis (IE) has been recognized for years and despite the advances in the diagnosis and treatment, it is associated with a mortality rate as high as 20% even in developed countries in which IE cases have more access to new diagnostic technologies and surgical facilities. The mortality rate is even higher in Turkey and is reported to be 30%. There are many guidelines on the management of IE, but compliance with these guidelines is poor in daily clinical practice. A standardised strategy based on a local consensus of IE among infectious diseases and clinical microbiology specialists, cardiologists and cardiac surgeons (i.e., infective endocarditis team) can result in reproducibility of treatment for all patients regardless of the attending physician. In this review, epidemiology, etiology, diagnosis and prevention of IE in Turkey and other parts of the world were discussed in the light of current guidelines and recent research; and some recommendations were made to improve the management of IE.

Klimik Dergisi 2015; 28(2): 46-67.

Key Words: Endocarditis, diagnosis, therapy, prevention and control.

Giriş ve Sınıflama

İnfektif endokardit (İE), kalbin endokardiyal yüzeyinin infeksiyonu olup, sıklıkla kalp kapaklarını etkilemekle birlikte, septal defektleri veya mural endokardı da tutabilir. Arteriyovenöz şantlar ve arteriyarteriyel şantlarda (patent ductus arteriosus gibi) gelişen infeksiyonlar da aynı klinik tabloya neden olur. İE, nadir görülmesine karşın, gerek tanı ve tedavisinin güçlüğü, gerekse yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle halen önemini koruyan bir hastalıktır.

İE olguları tutulan kapağa, predispozisyon yaratan duruma, infeksiyonun edinildiği yere, klinik seyre ve infeksiyon etkenine göre sınıflandırılabilir. Tutulan kapağa göre sağ kalp (triküspid ve pulmoner kapaklar) ve sol kalp (aort ve mitral kapakları) endokarditi olarak; predispozisyon yaratan duruma göre doğal kapak endokarditi,

intrakardiyak yabancı cisim (yapay kapak vb.) endokarditi ve damar içi ilaç bağımlılarındaki İE olarak gruplandırılır. Yapay kapak İE'si de kendi içinde erken (kapak ameliyatından sonraki ilk bir yılda) ve geç (>1 yıl) yapay kapak endokarditi olarak ikiye ayrılır. Yapay kapak takılan hastalarda kümülatif İE riski, ameliyattan sonraki ilk 12 ayda en yüksektir. Risk, özellikle ilk iki ayda en üst düzeye çıkar (1).

İE'ler klinik seyre göre, akut (hastalığın toplam süresi 6 hafta), subakut (hastalığın toplam süresi 6 hafta-3 ay arasında) veya kronik (hastalığın süresi >3 ay) olarak değerlendirilir. Bu sınıflama, tedavisiz hastalığın klasik seyrine göre yapılmıştır ve tarihsel bir anlamı vardır. Akut İE genellikle yüksek ateş, sistemik toksisite ve lökositozla birlikte fulminan bir seyir gösterir ve hasta altı haftadan kısa bir süre içinde ölür. Etken sıklıkla *Staph-*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Serap Şimşek-Yavuz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: serapsimsekyavuz@gmail.com

(Geliş / Received: 6 Mart / March 2015; Kabul / Accepted: 6 Nisan / April 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.11



Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* veya *Neisseria gonorrhoeae*'dir. Subakut ve kronik İE birlikte değerlendirilir ve sıklıkla altta yatan kapak hastalığı olanlarda, hafif ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı ve müphem yakınmalarla yavaş ve hafif bir seyir gösterir. En sık etken viridans streptokoklardır. Bakteriyeminin başlamasından İE gelişmesine kadar geçen inkübasyon süresi genellikle iki haftadan kısadır (2). Ancak semptomların ortaya çıkmasından sonra tanı konulma süresi subakut İE'de ortalama beş haftayı bulur (1). Toplam 635 İE olgusunu içeren bir çalışmada, semptomların başlamasından, tanı konuluncaya kadar geçen süre ortalama 49.6±64.5 gün (sınırlar 1-731 gün) olarak belirlenmiş, olguların %25'inde tanı ilk 10 günde konulurken, 5 olguda >1 yılda konulabilmiştir. Bir yıldan uzun sürede tanı konulabilen bu 5 olgunun 3'ünde etken viridans streptokoklar olmuştur (3).

İE'de klinik seyre göre sınıflama, yararlı olmakla birlikte, bakteriyel olmayan İE olgularını kapsamaması, enterokoklar gibi her iki şekle de neden olan etkenler için uygun olmaması nedeniyle, günümüzde yerini etkene göre sınıflamaya bırakmıştır. Çünkü etkene göre sınıflama, hastalığın seyri ve altta yatan olası kardiyak hastalıkla ilgilidir ve antibiyotik seçimi üzerine etkilidir.

İnfeksiyonun ortaya çıktığı yere göre toplum kökenli ve sağlık bakımıyla ilişkili İE olarak ikiye ayrılır. Hastane başvurusunun ilk 48 saatinde İE semptom ve bulguları olan hastalar toplum kökenli olarak kabul edilir. Sağlık bakımıyla ilişkili İE iki türdür. Birincisi nozokomiyal İE'dir ve semptom ve bulguları hastane başvurusundan 48 saat sonra ortaya çıkar. Sağlık bakımıyla ilişkili diğer İE ise non-nozokomiyaldir ve hastaların ya son 30 gün içinde hemodiyaliz ve damar içi tedavi alması ya da semptomlar başlamadan önceki altı ay içinde herhangi bir nedenle hastanede yatması söz konusudur (4,5).

Epidemioloji

Ülkemizde İE sıklığıyla ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Gelişmiş ülkelerde yapılmış çalışmalarda İE sıklığı 3-9 olgu/100 000 kişi veya 30-100 atak/1 000 000 hasta yılıdır (6-9). İE, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde görülün bir hastalık olmasına karşın, hastaların profili, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp kapak hastalıkları sıklığının azalması ve nüfusun yaşlanmasıyla dejeneratif kalp kapak hastalıklarının sıklığının artmasına paralel olarak İE gelişen hasta yaşı, hastalarda ek komorbidite sıklığı ve etken olarak büyük oranda iyatrojenik olarak edinilmiş *S. aureus* sıklığı da artmıştır. Tıbbi tanı ve tedavi olanaklarının artmasına karşın, İE'ye bağlı mortalite hızları gelişmiş ülkelerde bile %20 dolaylarındadır (6-9). Gelişmekte olan ülkelere ise halen süren romatizmal kalp kapak hastalığı sorunu nedeniyle hasta yaşı daha düşük, infeksiyonun toplumdan edinilme sıklığı daha yüksek ve etken mikroorganizmalar daha farklıdır.

Gelişmiş ülkelere son yıllarda yapılmış çalışmalarda, İE'li hastalarda yaş ortalaması 60'ın üzerindedir (6-9). Türkiye'de İE ile ilgili 1990'lı yıllarda yapılmış hasta sayısı yüksek ilk çalışmada yaş ortalaması 36 olarak bildirilmişse de (10), 2000'li yıllarda yapılmış çalışmalara göre yaş ortalaması 45-51 arasındadır (11-15). Gerek ülkemizde, gerekse geliş-

mekte olan diğer ülkelerde İE hastalarının yaş ortalamasının düşük olmasının en önemli nedeni, bu ülkelerde akut romatizmal ateş (ARA) ve doğumsal kalp kapak hastalıkları sıklığının halen yüksek olmasının bir sonucu olarak erken yaşta kalp kapak hastalığı gelişmesidir. Ülkemizde yakın geçmişte yapılmış ve kalp kapak hastalıklarının nedenini araştıran 1300 olgulu bir çalışmada, ARA'nın kalp kapak hastalıklarının en önde gelen nedeni olduğu ve olguların %46'sını oluşturduğu bildirilmiştir (16). ARA insidansı, gelişmekte olan ülkelere 100 000 kişide 1 olarak bildirilirken (17), Türkiye'de 100 000 kişide 50-100 arasında bildirilmektedir (18). Ülkemizde 1990'lı yıllarda İE olguları arasında ARA sonucu gelişen kronik romatizmal kalp kapak hastalığı bulunma hızı %64 (13) iken, 2000'li yıllarda %18-36'ya kadar düşmüştür (14,15). Endüstrileşmiş ülkelere ise kronik romatizmal kalp hastalığı İE'li hastaların <%10'unda söz konusudur (4,8). Bildirim sistemimizdeki yetersizlikler nedeniyle ARA'nın ülkemizdeki güncel sıklığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Mevcut veriler, ülkemizde de ARA sıklığının azaldığını, ancak halen gelişmiş ülkelerekinden daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu veriler, romatizmal kalp kapak hastalıklarını azaltmak için, her şeyden önce ARA ve kronik romatizmal kalp kapak hastalığı açısından ayrıntılı ve sürekli bir sürveyans sisteminin gerekliliğine işaret etmektedir. ARA'da ilk atakla da ciddi kapak hastalığı gelişebilmekle birlikte, kronik romatizmal kapak hastalığı çoğunlukla, semptomları çok az olan reküran ARA ataklarının yaptığı kapak hasarlarının birikiminden kaynaklanır. Bu nedenle kronik romatizmal kapak hastalığı insi olarak ilerleyebilir. Sekonder profilaksilerle bu tür kötü sonuçlar engellenebileceği için, minimal kapak lezyonlu sessiz romatizmal kapak hastalığı olan (herhangi bir klinik bulgu göstermeyen) kişilerin, erken ekokardiyografik incelemenin kullanıldığı aktif sürveyans programlarıyla belirlenmesi önemlidir (19).

Intrakardiyak yabancı cisim kullanımının artış göstermesine paralel olarak, "pacemaker" ve "implantable cardioverter defibrillator" (ICD) gibi implantabl kardiyak elektronik araçlara (ICED) bağlı endokardit sıklığı tüm dünyada artış göstermiştir. Günümüzde tüm İE olgularının %10'unun ICED'le ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde de İE olgularının %6'sı bu araçlarla ilişkilidir (15). ICED'in intravasküler ve ekstravasküler bileşenleri vardır; jeneratörlerinde, tellerinde ve tellerin geçtiği kalp dokularında infeksiyon gelişebilir. ICED infeksiyonlarının tanı ve tedavisi güçtür; endokardit varlığında mortalite %35 kadar yüksek olabilmektedir. ICED infeksiyonlarının güncel tanı ve tedavisi, iki ayrı rehberde ele alınmıştır (20,21).

Damar içi ilaç kullanımı, gelişmiş ülkelere tüm İE olgularının %10'unda predispozisyon yaratan durum olarak belirlenirken, ülkemizde halen oldukça nadir karşılaşılan bir durum olup, olguların %1'inden azında predispozisyon yaratan durum olarak belirlenmektedir (6,15).

Son yıllarda, normal doğal kalp kapaklarında da artan sıklıkta İE bildirilmektedir. Normal doğal kapakta sol kalp İE'si gelişmiş 173 hastanın, altta yatan İE'ye eğilim yaratan durumu olan 262 hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada, normal doğal kapağı olan hastaların daha genç olduğu, bunlarda etkenin sıklıkla *S. aureus* ve *Streptococcus bovis* olduğu ve vejetasyon görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca

bu hastalarda kalp yetmezliği, septik şok, cerrahi gereksinimi ve mortalite hızı da daha yüksek bulunmuştur (22).

Etyolojik Etkenler

İE olgularının %80'inin etkeni, streptokok ve stafilokok türleridir. Bu mikroorganizmaların oranları, yapay veya doğal kapak varlığına, enfeksiyonun kaynağına, hastanın yaşına ve var olan diğer hastalıklarına bağlı olarak değişir. Son yıllarda stafilokoklar, birçok İE türünde en sık karşılaşılan etkenler olmuştur. Yirmi beş ülkeden 58 merkezli 2781 erişkin İE hastasını içeren prospektif bir kohort International Collaboration on Endocarditis (ICE) çalışmasında, tüm İE türlerinde *S. aureus* en sık belirlenen etken olmuştur (8). Bunun en önemli nedeni sağlık bakımıyla ilişkili İE oranının artış göstermesidir. Buna paralel olarak oral streptokoklara bağlı İE oranı, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde olmak üzere azalma göstermiştir. Ülkemizde de tüm İE'ler birlikte değerlendirildiğinde *S. aureus* %20 sıklıkla en sık etken iken, onu %19 sıklıkla viridans streptokoklar, %16 sıklıkla koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) izlemektedir. Doğal kapak endokarditlerinde ise viridans streptokoklar %31 sıklıkla en sık etken iken, onu %19 sıklıkla *S. aureus*, %16 sıklıkla KNS izlemektedir (15). Mitral kapak prolapsusu (MVP) olanlarda ve mitral kapak tutulumu olan genç kadın hastalardaki İE'lerde hemen her zaman viridans streptokoklar etkindir.

Stafilokoklar

S. aureus gelişmiş ülkelerde İE'nin en sık etkindir ve *S. aureus* İE oranları artış göstermektedir. Bu durum esas olarak İE ve bakteriyemi için risk faktörü olarak sağlık bakımıyla temasın öneminin artmasına bağlıdır. ICE kohortunda yer alan 558 kesin *S. aureus* İE'sinde, olguların %39'unun sağlık bakımıyla ilişkili olduğu görülmüştür (23). *S. aureus* bakteriyemilerinin %10-12'sinde İE vardır. Mikroorganizma, olguların yaklaşık 1/3'ünde normal kalp kapaklarını tutar. Klinik seyri fulminandır, metastatik enfeksiyon siktir ve hastaların %40'ından fazlası kaybedilir (1).

Bu durum, sağlık bakımıyla ilişkili *S. aureus* bakteriyemilerinde, İE varlığının araştırılmasının önemini vurgulamaktadır. *S. aureus* İE'sinde miyokard apsesi (iletim bozukluklarıyla birlikte), pürülan perikardit ve kapak halkası apsesi diğer etkenlere bağlı İE'lere göre daha siktir. Olguların %40'ından fazlasında akciğer, beyin, dalak veya böbreklerde periferik süpürasyon bulguları belirlenir (1).

Stafilokok endokarditinin etkeni doğal kapaklarda genellikle metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), yapay kapaklarda ise *S. epidermidis*'tir. Ancak son yıllarda KNS de doğal kapak endokarditlerinde etken olarak bildirilmektedir. ICE kohortunda doğal kapak İE'lerinin %8'inde (24), ülkemizdeyse %11'inde (15) KNS etken olarak bildirilmiştir. Burada da sağlık bakımıyla temas, enfeksiyon için primer risk faktörü olarak tanımlanmıştır, hastaların çoğunda altta yatan kapak hastalığı söz konusudur.

KNS içinde özellikle daha agresif bir klinik seyir gösteren *S. lugdunensis*'in tanınması önemlidir (25). *S. lugdunensis* penisiline genellikle duyarlı olduğu için, İE düşünülen hastaların kan kültüründe penisiline duyarlı bir stafilokok türü üretildiğinde akla gelmelidir. *S. lugdunensis* kanlı besiyerin-

de hemoliz yapması ve sarı pigment oluşturması nedeniyle laboratuvarında *S. aureus*'la karıştırılabilir, tüp koagülaz testi yapılarak bu iki türün ayırt edilebilmesi mümkündür.

Yapay kapak endokarditlerinde ise hem *S. aureus*, hem de KNS sık etkenlerdir.

Streptokoklar

İE olgularından en sık izole edilen streptokoklar *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *Gemella morbillorum*, nütrisyonel olarak varyant streptokoklar (NVS) ve *S. bovis*'i içerir. Bu grup mikroorganizmalar penisilin G'ye hemen her zaman duyarlıdır.

Oral streptokoklar (viridans streptokoklar): Viridans grubu streptokoklar gerçek bir tür olmayıp, α -hemolitikler ve genellikle Lancefield sistemiyle tiplendirilemezler. İE'ye neden olan *S. pneumoniae* dışındaki α -hemolitik streptokoklar *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. salivarius*, NVS (*Abiotrophia* spp. ve *Granulicatella* spp.) ve *S. intermedius* grubunun (*S. intermedius* ve *S. anginosus*) bazı izolatlarıdır. Günümüzde, *S. morbillorum*, *G. morbillorum* olarak adlandırılmakta; *S. mitior* ise *S. mitis*'in bir "genotürü" olarak değerlendirilmektedir. Ancak *S. mitior* ismi İE literatüründe çok fazla yer aldığı için İE konusundaki yazılarda halen bu ismin kullanılmasına devam edilmektedir. D grubu streptokoklar bazen α -hemolitik olabilir ancak viridans streptokoklar içine dahil edilmemektedir. *S. mutans*, en tipik İE etkenlerinden biri olup, yapılan bir çalışmada kan kültüründe üretilen *S. mutans* suşlarından İE etkeni olanların olmayanlara oranı 14/1 olarak belirlenmiştir. Bu oran *S. sanguinis* için 3/1, *Enterococcus faecalis* için 1/1.2'dir (1). *S. mutans* asidik ortamlarda çomak şeklinde görülebilir ve kan kültüründe ürediğinde kontaminan difteroidler olarak yorumlanabilir (1,26,27). "*S. milleri*" veya "*S. anginosus*" grubundan (*S. anginosus*, *S. intermedius* ve *S. constellatus*) olanların ayırt edilmesi gerekir; çünkü bunların neden olduğu İE olgularında *S. aureus* enfeksiyonlarındaki gibi virülan intrakardiyak komplikasyonlar (myokard apsesi, pürülan perikardit gibi) daha sık görülür ve sıklıkla uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir. Aynı şekilde NVS olarak da bilinen ve *Abiotrophia* spp. ve *Granulicatella* spp. olarak sınıflandırılmış olan bakteriler de ayırt edilmelidir; çünkü bunlar sıklıkla penisiline karşı tolerans gösterirler (minimal bakterisid konsantrasyon, minimal inhibitör konsantrasyondan çok yüksektir). Sıvı kan kültürü şişelerinde üreme uyarısı olmasına karşın, katı besiyerine yapılan pasajlarda üreme olmaması halinde, özellikle sıvı besiyerinden alınmış örneğin direkt Gram boyamasında Gram-pozitif koklar görüldüğünde bu mikroorganizmalar akla gelmeli, *S. aureus*'la satellit üreme özelliği değerlendirilmelidir (28).

D grubu streptokoklar: "*S. bovis/S. equinus*" kompleksi, penisilin G'ye genellikle duyarlıdır. *S. bovis/equinus* grubunun adlandırılması yeniden tanımlanmış olup, *S. bovis* biyotip I, *S. bovis* biyotip II/1 ve *S. bovis* biyotip II/2 şeklindeki isimlendirme, sırasıyla *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (SGG), *S. infantarius* ve *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* halini almıştır (29). Ancak günümüzde eski isimler de halen kullanılmaktadır. *S. infantarius* ve *S. pasteurianus* hepatobiliyer enfeksiyonlarla ilişkilik; SGG, İE ve kolorektal kansinomla ilişkilidir (30-33). Kolorektal kanser, *S. bovis*'e bağlı infeksi-

yonlar içinde, en fazla İE'li olgularda belirlenmiştir (31). Bu konuda yapılmış bir meta-analizde, *S. bovis*'le infekte olup, kolonoskopi yapılmış hastaların %60'ında aynı zamanda adenom/karsinoma belirlendiği bildirilmiştir. Meta-analizde *S. bovis* biyotip I enfeksiyonu, *S. bovis* biyotip II enfeksiyonuna göre önemli ölçüde artmış kolorektal kanser ve İE riskiyle ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak SGG bakteriyemisinin kolorektal kanserle yakından ilişkili olduğu görülmüştür (32). Ancak SGG bakteriyemisinin, kolorektal kanserin bir sonucu olarak mı geliştiği, yoksa bu bakterinin kolorektal kanser gelişiminde bir rolü olmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. SGG'nin kapsüllü olması, lamina propria'daki bağışıklık hücrelerinden kaçmasını ve kan dolaşımında yaşamını sürdürmesini; piluslara benzer bir yapısının varlığı da kapak endotel gibi kolajenden zengin yüzeylerde kolonize olmasını kolaylaştırır. Bu özellikler SGG için oldukça özgüdür (33). Bakterinin bu özelliklerinin kolon tümörü oluşumuna katkısı olup olmadığı konusu açıklık kazanmamıştır.

Sonuç olarak *S. bovis* klinik pratikte tek bir tür olarak kabul edilmemeli, izole edilen suşlar moleküler yöntemlerle yeni sınıflamaya göre tanımlanmalı ve özellikle SGG (*S. bovis* biyotip I) enfeksiyonunun kolorektal kanserler ve İE ile birlikteliği olduğu bilinmelidir.

Enterokoklar

Enterokoklar, stafilokoklar ve streptokoklardan sonra İE'nin en sık karşılaşılan üçüncü etkenidir ve olguların %10-15'inden sorumludur. Enterokok İE'sinin yaklaşık %90'ına *E. faecalis*, <%5'ine *E. faecium* ve nadiren de *E. durans* neden olur. Enterokok İE genellikle yaşlı, komorbid durumları olan hastalarda ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon olarak ortaya çıkar. Olgular genellikle subakut klinik seyir izler; özellikle yapay kapağı olanları etkiler ve bu hastalarda perivalvüler apse yapma eğilimindedir; ayrıca hemodiyaliz uygulanan hastalarda da daha sık olarak belirlenir (1,15,34-36). Enterokok bakteriyemisi olan hastalarda, bakteriyeminin toplumdan edinilmiş olması, alta yatan kapak hastalığının varlığı, kaynağın belirlenememesi ve polimikrobiyal bir enfeksiyon olmaması İE olabileceğini düşündürür (1).

Enterokok İE'sinde morbidite ve mortalite hızları yüksektir; olguların %42'sinde kalp cerrahisi gerekir; bir yıllık mortalite hızı, son 30 yılda hemen hemen hiç değişmemiş olup %30'lar dolayındadır; hatta son yıllarda artma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (37).

Brucella spp.

Brucella spp. ülkemizde endokardit etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bir çalışmada, İE olgularının %5'inde etken olarak izole edilmiş, stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklardan sonra en sık izole edilen dördüncü mikroorganizma olmuştur (15). Bu nedenle ülkemizde, özellikle kültür-negatif İE olgularında olmak üzere İE'nin primer serolojik incelemelerinde Wright aglütinasyon testi de yer almalıdır.

Diğer Mikroorganizmalar

Gram-negatif kokobasil şeklinde, zor üreyen, ancak günümüzde kullanılan kan kültür sistemleriyle üremeleri daha kolaylaşmış bakteriler olan ve kısaca HACEK olarak gösterilen *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (önceden *Actinobacillus*

spp. olarak adlandırılırdı), *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., *Kingella* spp. gibi mikroorganizmaların neden olduğu İE'ler benzer klinik özellikler gösterir. Tümünde subakut bir seyir söz konusudur; vejetasyon büyük ve gevrektiler ve hastalarda emboli ve kalp yetmezliği sıklığı ve kapak replasmanı gereksinimi yüksektir (1). Bazı türleri β-laktamaz yaptığı için tek başına ampisilinle tedavi edilmemelidir.

Coxiella burnetii ve *Bartonella* spp. özellikle kültür-negatif endokardit olgularında etken olabilir. Fransa'dan yapılmış bir çalışmada 348 kültür-negatif İE olgusunun 167 (%48)'sinde *C. burnetii*, 99 (%28)'unda *Bartonella* spp. etken olarak belirlenmiştir (38). Ancak ülkemizde yapılmış bir çalışmada 26 kültür-negatif İE olgusunun tümünde kanda *C. burnetii* DNA negatif, 5'inde kanda *B. henselae* DNA pozitif bulunmuştur (39). Bu mikroorganizmaların ülkemizdeki İE olguları içindeki yeri konusunda ek çalışmalara gereksinim vardır.

Candida spp. özellikle erken yapay kapak endokarditlerinde etken olmaktadır. Daha önce İE geçirmiş hastalar risk grubundadır ve çoğunlukla nozokomiyal İE şeklinde ortaya çıkar. *C. albicans* veya *C. parapsilosis* en sık etken olan türlerdir. *Candida* endokarditlerinde komplikasyon ve mortalite hızları (%40) da yüksektir (40,41).

Gram-negatif çomaklar da sıklıkla erken yapay kapak İE'sinde etken olarak izole edilmektedir (15).

Tanı

İE'nin çok çeşitli klinik şekillerde seyredebilmesi ve değişen epidemiyolojik özellikleri nedeniyle tanısında güçlükler olabilmektedir.

Klinik tablo etken mikroorganizmaya, alta yatan eğilim yaratan duruma ve klinik prezentasyona göre çok değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle çok farklı klinik durumlarda İE'den kuşkulmalıdır. Bir çalışmada İE olgularının %27-38'inde tanının, otopsiye kadar konulamadığı, bu oranın yıllar içinde değişmediği (1970-1985 arası %35, 1986-2008 arası %42.8), özellikle yoğun bakım birimi ve transplantasyon hastalarında gözden kaçtığı bildirilmiştir (42). Tablo 1'de İE'den kuşkulması gereken klinik durumlar verilmiştir (4).

Duke ölçütleri, klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla geliştirilmiş, klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik bulgulara dayanan, İE tanısında kullanılan ölçütlerdir.

İE'de stafilokokların etken olarak sıklığının artışı, O ateşinin rolü ve transözofageal ekokardiyografi (TEE)'nin yaygın kullanımını sonucu bu ölçütler de modifiye edilmiştir ve günümüzde modifiye Duke ölçütleri olarak kullanılmaktadır (Tablo 2).

Duke ölçütlerinin, İE tanısında duyarlılık ve özgüllüğü ortalama %80'dir. Bu ölçütler klinik pratikte objektif bulgularla İE tanısına destek sağlamakla birlikte, özellikle kan kültürü negatif veya az sayıda kan kültürü alınmış olgular, yapay kapak İE'si veya sağ kalp İE'si gibi duyarlılığının daha düşük olduğu olgularda olmak üzere klinik değerlendirmenin önüne geçmemelidir (4).

İnfektif Endokarditte Etkenin Belirlenmesi

İE'de etken mikroorganizmanın belirlenmesi, tanının konulması ve antimikrobik tedavinin yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Tanı olanaklarının daha yüksek olması nedeniyle gelişmiş ülkelerde İE olgularında etken mikroorga-

Tablo 1. İnfektif Endokardit Olasılığının Düşünülmesi ve Araştırılması Gereken Durumlar

Ateşli bir hastalık varlığında yeni gelişen valvüler regürjitasyon
İnfektif endokardit eğilimi yaratan kardiyak durumu olan hastada, başka bir odak bulunamayan ateşli hastalık
Ateşi olan bir hastada aşağıdakilerden herhangi birinin olması:
• Predispozisyon ve yakın geçmişte bakteriyemiye neden olabilecek işlem yapılmış olması
• Yeni başlayan konjestif kalp yetmezliği bulguları
• Yeni ritm-ileti bozukluğu
• Vasküler veya immünolojik fenomen (embolik olaylar, Roth lekeleri, kıymıksı kanamalar, Janeway lezyonları, Osler nodülleri)
• Yeni inme
Nedeni bilinmeyen periferik apse (renal, splenik, serebral, vertebral)
Riskli kardiyak durumu olan bir hastada uzun süreli terleme, kilo kaybı, iştahsızlık veya yorgunluk olması
Başka bir nedenle açıklanamayan yeni bir embolik olay (örneğin serebral iskemik veya ekstremite iskemisi)
Başka bir nedenle açıklanamayan persistan kan kültürü pozitifliği
Kateter çekildikten 72 sonra da süren persistan kan kültürü pozitifliği belirlenmiş damar içi kateter infeksiyonu

Tablo 2. İnfektif Endokardit Tanısında Modifiye Duke Ölçütleri

Majör Ölçütler
İnfektif endokarditle uyumlu pozitif kan kültürü
* İki ayrı kan kültüründe infektif endokarditle uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi: viridans streptokoklar, <i>Streptococcus bovis</i> , HACEK grubu, <i>Staphylococcus aureus</i> ; ya da başka bir odak olmaması koşuluyla, toplumdaki edinilmiş enterokoklar; ya da
* İnfektif endokarditle uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli olarak üremesi: >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması; ya da
* <i>Coxiella burnetii</i> için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması
Endokard tutulumunun kanıtları
* İnfektif endokardit düşündürülen ekokardiyografi bulguları: vejetasyon - apse - yapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma (dehisens)
* Yeni valvüler yetersizlik
Minör Ölçütler
Yatkınlık: yatkınlık oluşturan kalp hastalığı, damar içi madde kullanımı
Ateş: vücut sıcaklığının >38°C olması
Vasküler olaylar: majör arteriyel emboli, septik pulmoner infarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama, konjunktival kanama, Janeway lezyonları
İmmünolojik olaylar: glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör pozitifliği
Mikrobiyolojik kanıtlar: majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü pozitiflikleri ya da infektif endokarditle uyumlu bir mikroorganizmayla aktif infeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar
<i>Şunlar varsa infektif endokardit tanısı kesindir: 2 majör ölçüt, ya da 1 majör ölçüt ve 3 minör ölçüt, ya da 5 minör ölçüt</i>
<i>Şunlar varsa infektif endokardit tanısı olasıdır: 1 majör ve 1 minör ölçüt ya da 3 minör ölçüt</i>

nizmaların tanımlanması oranı %90'ların üzerindedir (6-9). Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu oran %41-67 arasında bildirilmektedir (43-47). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda etken belirlenme oranı ortalama %68'dir (sınırlar %50-84) (10-15). İE'de etken belirlenme oranını artırabilmek için uygun şekilde kan kültürü alınması, serolojik ve gereğinde moleküler yöntemlerle bazı incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Kan kültürleri, antimikrobik tedavi başlanmadan önce ve 6-12 saat içinde 3 set (her set bir aerop bir anaerop şişeden

oluşur) olmak üzere alınmalıdır. İE'nin en önemli özelliği olan sürekli bakteriyeminin gösterilmesi açısından, kan kültürlerinin farklı zamanlarda alınması çok önemlidir. İE'de sürekli bakteriyemi olduğu için kan kültürlerinin ateşli dönemde alınması da zorunlu değildir ve kan kültürü setlerinin tümünde üreme olması beklenir. Setlerin sadece tekinde üreme olması halinde durum dikkatle değerlendirilmelidir; çünkü özellikle KNS ve *Corynebacterium* spp. söz konusuysa kontaminasyon olasılığı yüksektir. Ağır sepsis bulguları olan ve İE düşünülen

hastalarda bir saat içinde 2-3 set kan kültürü alındıktan sonra tedaviye başlanabilir. Daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda, antibiyotikler kesilmeli; kan kültürleri 2-3 gün sonra alınmalıdır. Bu hastalarda kan kültürlerinin pozitifleşmesi için antibiyotiksiz 7-10 günlük bir sürenin gerekli olduğu ileri sürülmektedir (48). İE tanısında kullanılacak laboratuvar testlerinin ve bunların yapıma zamanının standardize edilmesi, İE'nin tüm potansiyel etkenlerini sistematik olarak taramaya olanak tanıyarak, kültür-negatif İE oranını azaltabilir. Fransa'da yapılmış bir çalışmada, İE'li hastalara yapılacak kan testleri standardize edilerek, testler için gereken malzemeler, üç ünite olacak şekilde bir kit içine yerleştirilmiş; birinci üniteye hasta başvurusunda hemen kullanılacak ve bir set (biri aerop, biri anaerop olmak üzere iki şişeden oluşan) kan kültürü şişesi ve romatoid faktör (RF) ve *C. burnetii*, *Bartonella* spp, *Brucella* spp, *Chlamydia* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Aspergillus* spp.'ye karşı özgül antikorları bakmak üzere serum örneğinin konulacağı düz tüp; ikinci ve üçüncü üniteye, birinci şişelerden 2 ve 4 saat sonra kullanılmak üzere birer set kan kültürü şişesi konulmuştur. Bu şekilde sistematik serolojik inceleme yapılmasıyla modifiye Duke ölçütlerinin performansı artırılmış ve olguların %8'inde etyolojik tanının konulması sağlanmıştır (49).

Hangi serolojik testlerin yapılacağına karar verirken, o bölgedeki infeksiyonların prevalansı da önemlidir. Örneğin ülkemizde, *Brucella* spp. serolojisi öncelikle yapılması gereken testtir.

Etken mikroorganizmanın belirlenmesinde, kan ve serum örneklerinin dışında, ameliyat olan hastalarda çıkarılan kalp kapakları da kullanılabilir. Kalp kapakları homojenize edildikten sonra mikrobiyolojik işlemler uygulanmalıdır. İE düşünülen hastalardan çıkarılmış kapak veya vejetasyonların hem kültürü, hem de histolojik incelemesi yapılmalıdır; kültür-negatif İE hastalarından alınmış kapak veya dokularda ek olarak geniş bakteriyel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve dizileme de yapılarak patojenler daha hızlı ve güvenilir bir şekilde tanımlanabilir (50,51). Pozitif PCR sonucu endokardit etkenini belirlemede yararlıdır; ancak tedavi süresini yönlendirmediği belirlenmez (48).

İE düşünülmeyen ve kalp kapak replasmanı yapılan hastalarda, çıkarılan kapakların rutin olarak kültürünün yapılması gerekli değildir. 2004-2006 arasında çıkarılan tüm kapakların kültürünün yapıldığı bir çalışmada, toplam 1101 kalp kapağının 321 (%29.2)'inde kültür pozitifliği elde edilmiştir. İE olmayan 1030 hastanın 293 (%28.4)'ünde, İE olan 71 hastanın ise 28 (%39.4)'inde kapak kültürünün pozitif olduğu görülmüş ve kapak kültürünün İE tanısında duyarlılığının %25.4; özgülüğünün %71.6; pozitif prediktif değerinin %5.8 ve negatif prediktif değerinin %93.3 olduğu belirlenmiştir. İE tanısı konulmuş olanlarda da kapak kültürü sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (52).

Kapak dokusunun histopatolojik incelemesinde özgül olmayan histokimyasal boyamalar veya immünohistokimyasal analizler kullanılabilir. Özgül antikorları bulmak her zaman mümkün olmadığı için, kapak örneklerinde mikroorganizmaların belirlenmesinde, otoimmünohistokimya denilen ve hastanın kendi serumunun kullanıldığı yeni yöntemler de tanımlanmıştır (53).

Kanda yapılan patojene özgü veya geniş PCR testleri de umut vericidir. Ancak bu yöntemlerde kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitiflik olabileceği akılda tutulmalı ve sonuçlar klinik tabloyla birlikte değerlendirilmelidir. PCR, kültür-negatif İE olgularında patojenin tanımlanmasında olduğu gibi, kültürde üretilmiş mikroorganizmaların tanımlanmasında, özellikle farklı kültürlerde birden fazla mikroorganizmanın izole edilmesi halinde olası kontaminasyonu belirlemek için ve antibiyotik direnç genlerinin belirlenmesinde de çok yararlı olabilir (54).

Serum proteinlerinin özgül profilleri, İE tanısına yeni bir bakış açısı getirmiştir. Fenollar ve arkadaşları (55) SELDI-TOF kütle spektrometrisi kullanarak, İE tanısında kullanılma potansiyeli olan bir serum proteomik belirteci saptamıştır. Bu çalışmada belirlenen serum protein modeli endokardit olan ve olmayan hastaları mükemmel bir şekilde ayırmıştır.

Bu yeni yöntemlerin kullanımının da standardize edilmesi, kültür-negatif endokarditlerde etkenlerin tanımlanmasına çok yardımcı olabilir (Şekil 1) (7).

Bu şekilde standardize yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, ameliyat sonrası gelişen İE olgularında mantarların sıklığının fazla olduğu, birçok kültür-negatif hastada kanser veya otoimmün hastalıklarla ilişkili nontrombotik non-bakteriyel endokarditin söz konusu olduğu bulunmuştur (56,57). Ayrıca domuz kaynaklı biyoprotez kapak takılmış hastalarda, domuz proteinlerine karşı alerji sonucu gelişen yineleyen ve ateşsiz bir kültür-negatif hastalık da tanımlanmıştır (58).

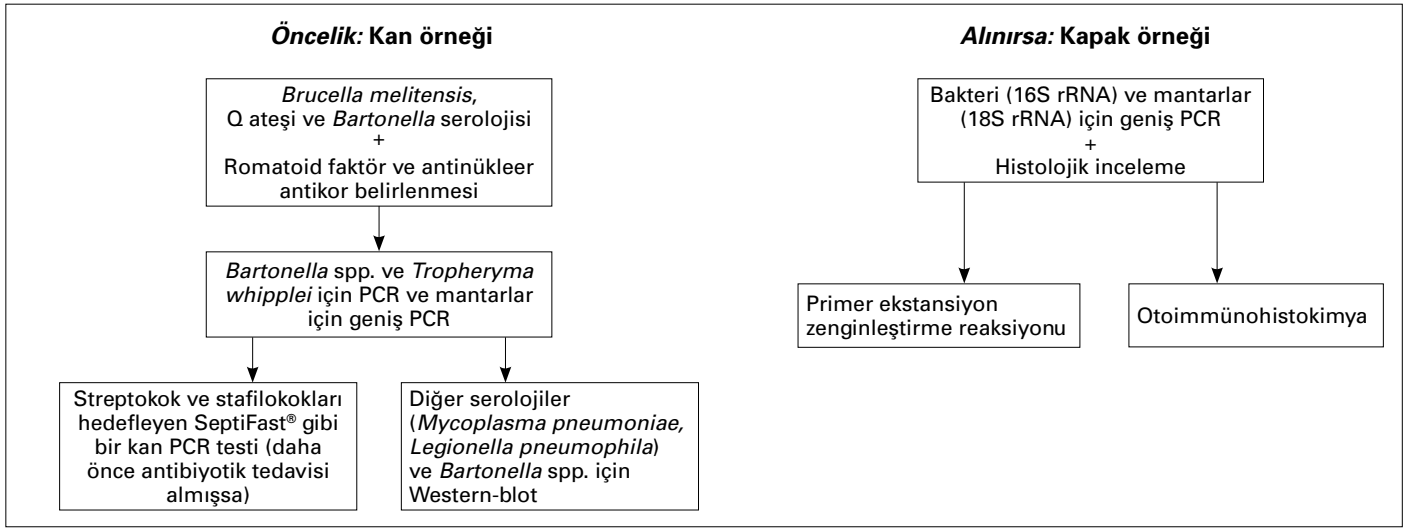
İE'li hastalarda etkene yönelik tetkikler dışında tam idrar tetkiki, C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) da tanıda yardımcı testlerdir.

İE tedavisinde etken ve etkenin antimikrobiallere karşı duyarlılıkları kritik öneme sahiptir. Bu nedenle kan kültüründe üretilmiş suşlar tür düzeyinde tanımlanmalı, gerekirse 16S rRNA gibi moleküler yöntemler de kullanılmalıdır. Mikroorganizmaların, özellikle kullanılacak antimikrobiallere karşı olmak üzere minimal inhibitör konsantrasyon (MIC)'ları belirlenmelidir. İE etkeni olan suşlar, gerektiğinde ek incelemeler yapabilmek ve rekürans durumlarını tanımlayabilmek için en az bir yıl süreyle saklanmalıdır (59).

İnfektif Endokarditte Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografik inceleme, İE tanısında halen en çok kullanılan ve en doğru sonuçları veren görüntüleme yöntemidir. İE düşünülen hastalarda hızlıca ilk yapılması gereken, transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesidir. Düşük riskli hastada normal çıkan bir TTE sonucu, tanıyı invazif olmayan bir yöntemle ekarte ettirebilir. Ayrıca, anterior aort kapak apselerinin ve kapak disfonksiyonunun hemodinamik değerlendirilmesinde TTE, transözofageal ekokardiyografi (TEE)'den daha üstündür. Ancak daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle, şu durumlarda TEE yapılmalıdır: [1] TTE negatif olmasına karşın, klinik olarak İE'den yüksek kuşku duyulması; [2] torasik görüntü kalitesinin kötü olması; [3] yapay kapak veya diğer intrakardiyak araç varlığı; [4] TTE sonucunun pozitif olması (4,7).

Ekokardiyografide vejetasyon, apse, kapak perforasyonu veya yapay kapağın yeni ayrışması, olguların çoğunda İE tanısını koymaya olanak tanır (4). Özellikle intrakardiyak yabancı



Şekil 1. Kan kültürü negatif olan infektif endokarditlerde tanısal testler (7).
SeptiFast®: LightCycler SeptiFast (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya).

cisim, yapay kalp kapağı veya İE öncesi ciddi kapak lezyonu, küçük vejetasyon olan veya vejetasyon olmayan hastalar gibi bazı olgularda her iki yöntemle de sonuç alınamayabilir.

Bu durumların çözümünde kullanılabilecek yeni teknolojiler üç boyutlu ekokardiyografi (3D), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi-BT (PET-BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI)'dir. İlk çalışmalarda 2D-TEE ile karşılaştırıldığında 3D-TEE, vejetasyonun ve komplikasyonların (apse, perforasyon, chordae tendineae rüptürü gibi) belirlenmesinde daha iyi bulunmuştur (60). BT genellikle embolik komplikasyonların belirlenmesi ve ameliyat öncesi koroner arterlerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmakla birlikte, son yıllarda valvüler ve paravalvüler hasarın değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (61). İE'li hastalarda PET-BT uygulamalarının sonuçları daha umut vericidir. PET-BT'nin özellikle gizli periferik embolik odakları ve metastatik infeksiyonları belirlemede yararı olduğu söylenmektedir. Bir çalışmada, İE'li olguların %28'inde PET-BT ile daha önceden bilinmeyen emboli veya metastatik infeksiyon odağı belirlenmiş ve bu bulgu olguların 1/3'ünde tedaviyi etkilemiştir (62). Son yıllarda, uygun şekilde çekilmiş kardiyak PET-BT kullanımıyla, İE'nin kalp içi komplikasyonlarının, aort kök apselerinin belirlenebileceği, özellikle yapay kapak endokarditlerinde valvüler tutulumun tanıda ek bir majör ölçüt olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (63).

İE tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde serebral MRI'nin rolünü tanımlayan çalışmalar vardır. İE'li hastalarda rutin serebral MRI ile hastaların yaklaşık %50'sinde subklinik serebrovasküler komplikasyonlar belirlenmiştir (64).

Tüm bu görüntüleme yöntemlerinin indikasyonları henüz açıklık kazanmamıştır. Bu işlemleri yaparken kullanılacak kontrast maddelerin, akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği akılda tutulmak zorundadır. Ayrıca konunun uzmanı olan bazı araştırmacılar, radyolojik inceleme için hastane içi transfer yapılan İE'li bazı hastalarda gözlemledikleri ani ölümler nedeniyle, İE'li hastaların akut dönemde mümkün olduğunca istirahatte tutulmasını ve az hareket ettirilmesini önermektedir (7).

Tedavi

İnfektif Endokarditte Antimikrobik Tedavi

İE'de antimikrobik tedavi çok zordur ve belli kurallara uyulması gereklidir. Vejetasyonda konak savunması yetersizdir ve bakteri yoğunluğu çok yüksektir (10^9 - 10^{10} cfu/gr). Ayrıca vejetasyon içindeki mikroorganizmaların metabolik aktivitesi yavaştır. Bu nedenlerle antimikrobik tedavinin yanında cerrahi girişim de sıklıkla gerekmektedir. İE'nin antimikrobik tedavisinde genel ilkeler tedavinin sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli kullanılmasıdır (1). Etkili bir antimikrobik tedavi için etkenin izolasyonu ve tür düzeyinde adlandırılması, MIC değerlerinin belirlenmesi, hasta yakınmalarının süresi ve tutulan kapağın doğal bir kapak mı yapay bir kapak mı olduğu önemlidir.

Antimikrobiklerin vejetasyondaki dağılımı konusunda yapılmış az sayıdaki deneysel modeller ve insan çalışmasında, dağılımın antimikrobikler arasında farklılık gösterebildiği bildirilmiştir, ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir (1).

İE tedavisi özel durumlar (*Brucella* İE'si gibi) dışında parenteral yoldan yapılmalıdır; oral ajanların etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli bilgi yoktur. Parenteral başlanmış ilaçların belli bir süre sonra orale geçilmesi önerilmemektedir.

Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda, İE'li hastalarda antimikrobik tedavinin erken başlanmasının ağır sepsisi, çoklu organ yetmezliğini, emboli riskini ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir (7,65). Ayrıca İE olgularının %1-3'ünde ani ölüm de olabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların tanı ve tedavisinde hızlı davranılması akılcıdır. Akut seyirli veya ağır sepsis bulguları olan olgularda, kan kültürleri bir saat içinde alınmalı ve ardından hemen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Subakut seyirli olgularda da uygun şekilde kan kültürleri alındıktan sonra hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, antibiyotikler kültür sonuçlarına göre gerekirse yeniden düzenlenmelidir (7).

Sinerjik kombinasyon tedavisi: Gram-pozitif kokların neden olduğu İE'de β -laktam ve aminoglikozid kombinasyon tedavisinin önerilmesine dayanak oluşturan veriler genellikle

in vitro laboratuvar testleri ve hayvan deneylerinden edinilmiştir. Kombinasyon tedavisinin etkinliği konusunda en güçlü dayanak enterokok İE'si için vardır. Mevcut klinik verilerin meta-analizi, stafilokok ve viridans streptokoklara bağlı doğal kapak İE'sinde kombinasyonun etkinliğini desteklememektedir. Mortalite, tedavi başarısı ve cerrahisiz tedavi başarısında, β-laktam monoterapisiyle aminoglikozidli kombinasyon tedavisi arasında fark bulunmamış, nefrotoksitenin kombinasyonda daha yüksek olduğu görülmüştür (66). Konunun açıklık kazanması için büyük, çok merkezli randomize, kontrollü klinik çalışmalar gereklidir. Kombinasyon uygulanacak hastalarda, maksimum sinerji için antibiyotikler aynı anda veya yakın aralarla uygulanmalıdır (59).

Tedavi süresi: İE tedavisi uzun sürelidir ve genellikle 4-6 hafta devam ettirilir (8-12 hafta olabilir). Ancak son yıllarda özellikle duyarlı viridans streptokokların neden olduğu İE olgularında iki haftalık kombinasyon tedavisinin yeterli olduğu belirtilmektedir. Komplike bir seyir izleyen olgularda, yakınmaları üç aydan uzun süren hastalarda veya yapay kapak varlığında kısa süreli tedaviler önerilmemektedir. Aynı şekilde MSSA'nın etken olduğu sağ kalp doğal kapak İE'sinde de iki haftalık kombinasyon tedavisi yeterlidir. Ancak komplikasyon gelişmiş, >7 gün ateş, HIV-pozitif, >1 cm vejetasyon olan olgularda dört haftalık tedavi önerilir. Tedavi süreleri, spondilodiskit veya beyin apsesi olanlarda belirtilenlerden daha uzun olabilir (1).

İE olgularında tedavinin erken dönemlerinde kan kültürünün negatifleştiği gösterilmelidir, tedavinin süresi, kan kültürünün negatifleştiği ilk günden itibaren hesaplanır. Doğal kapak İE'si nedeniyle opere olmuş hastada tedavinin kalan süresinin belirlenmesinde, ameliyat olan hastalarda, çıkarılan kapak kültürü çok önemlidir. Kapak kültürü pozitifse yapay kapak için önerilen tam süre tedavi verilir; kapak kültürü negatifse yapay kapak için eksik kalan süre tamamlanır (59).

İE'li hastada, uygun antimikrobik tedaviye karşın ateşin düşmemesinin en önemli nedenleri infeksiyonun kapak halkası ve komşu dokulara yayılımı ve dalak apsisi vb. metastatik infeksiyonlardır. Ayrıca pulmoner veya sistemik emboliler ve ilaç ateşi de söz konusu olabilir (1).

Yapay kapak endokarditlerinin antimikrobik tedavisi, doğal kapak endokarditlerinde uygulanan 2-6 hafta daha uzun sürdürülmeleri (en az 6 hafta olmak üzere) dışında aynıdır. Ayrıca stafilokokoksik yapay kapak endokarditlerinde, önerilen tedavi rejimine, suşun duyarlı olması halinde, rifampisin de eklenmelidir.

Streptokokoksik infektif endokarditte antimikrobik tedavi: Tedavi, izole edilmiş kökenin penisilin MIC değerine ve hastanın risk faktörlerine göre yönlendirilmelidir.

Abiotrophia spp., ve *Granulicatella* spp.'nin neden olduğu İE'de, suşların antimikrobik duyarlılık testlerinin yapılması zordur ve sonuçlar güvenilir değildir. Ayrıca bu türler penisilin toleransı gösterebilirler. Bu nedenle tedavileri zordur ve penisilin ve gentamisin kombine olarak kullanılmalıdır.

Penisilin G MIC >0.5 µg/ml olan streptokok suşlarının neden olduğu İE olgularının tedavisi enterokok İE gibi yönlendirilmelidir.

İngiltere'de yapılmış bir çalışmada İE etkeni olan 53 viridans streptokok suşunda penisilin duyarlılığının yıllar içindeki değişimi incelenmiş ve yıllar içinde penisilin direncinin

arttığı ve suşların %4'ünün penisiline dirençli olduğu görülmüştür (67). Ancak ülkemizde izlenmiş İE etkeni olarak izole edilmiş 45 streptokok ve NVS suşunda penisilin direnci saptanmamıştır (15,68). Bu nedenle ülkemizde streptokokoksik İE tedavisinde penisilin, halen güvenle kullanılabilir bir antibiyotiktir.

Enterokokoksik infektif endokarditte antimikrobik tedavi: Duyarlı enterokok İE'sinde klasik olarak önerilen tedavi ampisilin ve gentamisin kombinasyonunun 4-6 hafta verilmesidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar enterokok İE'sinin tedavisinde yeni yaklaşımların kabul edilmesine yol açmıştır. Çünkü klasik öneride yer alan altı haftalık aminoglikozid tedavisi, özellikle enterokok İE'sinin görüldüğü yaşlı ve çok sayıda komorbid durumları olan hastalarda önemli nefrotoksisteye yol açmakta, tedavi çoğu zaman tamamlanamamaktadır. Bu konuda Danimarka'da yapılan bir çalışmada, 4-6 haftalık ampisilin tedavisinin sadece ilk 2 haftasında gentamisin kullanımının, altı haftalık kullanım kadar etkili olduğu ve belirgin olarak daha az nefrotoksisteye neden olduğu gösterilmiştir (69). Bir diğer konu, İE etkeni olan enterokok suşlarında artış gösteren yüksek düzey aminoglikozid direnci (HLAR) oranlarıdır. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %22 ve diğer ülkelerde %38 olarak bildirilmektedir (37). HLAR olan suşlarda hem gentamisin, hem de streptomisin test edilmeli, duyarlıysa ampisilin veya penisilin G ile streptomisin kombinasyonu kullanılmalıdır. Her iki aminoglikozide de direnç varsa güncel rehberlerde tek β-laktam veya vankomisinle 12 haftalık tedavi önerilmektedir (4,59). Ancak son yıllarda sinerjistik iki β-laktam kombinasyonunun, farklı penisilin bağlayan protein (PBP) hedeflerinin saturasyonu yoluyla etkili olabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (37,70). En çok kullanılan kombinasyon ampisilin + seftriaksondur. Altı haftalık seftriakson + ampisilin kombinasyonunun, HLAR olan ve olmayan enterokok İE'lerinde, standard tedaviler kadar etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar da vardır (71-73). Konunun uzmanı olan kişiler bu çalışmalardan hareketle günümüzde enterokok İE'si tedavisinin aşağıdaki şekilde düzenlenmesini önermektedir. HLAR olmayan enterokok İE'sinde iki seçenekten biri kullanılabilir: birincisi, altı haftalık ampisilin tedavisinin ilk iki haftada günde tek doz gentamisinle kombine olarak verilmesi; ikincisi, altı haftalık seftriakson + ampisilin kombinasyonudur. HLAR enterokok İE'si tedavisinde ise, altı hafta kombine ampisilin + seftriakson kullanılabilir. Ancak bu konuda var olan çalışmalarda olgu sayılarının az olması, tasarım eksikliklerinin bulunması nedeniyle, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmaya gereksinim olduğu da bir gerçektir (37).

Enterokok İE'sinde daptomisin tedavisiyle mikrobiyolojik ve klinik başarısızlık hızlarının, standard tedavilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle enterokok İE'sinde tek başına daptomisin tedavisinin kullanılması önerilmemektedir (74). Daptomisin seftriaksonla kombinasyonunun, *in vitro* vejetasyon modelinde vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'a karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir (75), ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Enterokok suşları içinde β-laktamaz-pozitif suşlar bildirilmekle birlikte ülkemizden henüz böyle bir bildirim yapılmamıştır. Ancak İE etkeni olan enterokok suşlarına β-laktamaz testi yapılmalıdır. β-laktamaz oluşturan suşlarda ampisilinsulbaktam + gentamisin tedavisi uygulanmalıdır.

Penisiline dirençli enterokok İE'sinde (MIC >16 µg/ml) vankomisin + gentamisin kombinasyonu kullanılabilir. Ancak bu kombinasyon çok nefrotoksik olduğu için, özellikle yaşlı, komorbid durumları olan hastalarda vankomisin yerine teikoplanin yeğlenebilir. Bu durumda teikoplanin MIC değerinin <2 µg/ml olduğu gösterilmeli, dozu 10 mg/kg/gün şeklinde olmalıdır (48). VRE İE'sinde ampisilin, teikoplanin, linezolid veya daptomisinin ≥8 hafta kullanılması önerilir. VRE İE'sinde daptomisin kullanılacaksa, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek ve etkinliği artırmak için mutlaka yüksek dozlarda (8-12 mg/kg) verilmesi ve gentamisin veya bir β-laktamla kombinasyon yapılması gerektiği bildirilmektedir (70).

Stafilokoksik infektif endokarditte antimikrobik tedavi:

Avrupa ve ABD rehberlerinde MSSA İE'si tedavisinde ilk seçenek olarak anti-stafilokoksik penisilinler, alternatif olarak da sefazolin önerilmektedir. MSSA İE'si ve bakteriyemilerinin tedavisinde nafsilin vankomisinden daha etkilidir (76-78). ABD'de yapılmış çok merkezli çalışmada 129 MSSA bakteriyemisinde nafsilinle vankomisin karşılaştırılması yapılmış, vankomisinle %20, nafsilinle %4 tedavi başarısızlığı bildirilmiş; vankomisin tedavisi relaps için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (76). Bir başka çalışmada 294 MSSA bakteriyemisinde mortalite, vankomisin uygulanmışlarda %37 (10/27), β-laktam uygulananlarda %11 olarak belirlenmiştir (71). MSSA İE'sinde de vankomisinle %38, nafsilinle %1.4 tedavi başarısızlığı olduğu bildirilmiştir (78).

Ülkemizde anti-stafilokoksik penisilinler bulunmadığı için MSSA İE'si tedavisinde en sık sefazolin kullanılmaktadır. MSSA İE'si tedavisinde sefazolin ve anti-stafilokoksik penisilinlerin etkinliği konusunda yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur; var olan çalışmalar ya MSSA bakteriyemisi olan hastalarda ya da *in vitro* yapılmıştır. MSSA bakteriyemisi olan 133 hastada nafsilin ve sefazolin tedavileri karşılaştırılmış, etkinliklerinin benzer olduğu ve sefazolin alan hastalarda yan etki sıklığının daha az olduğu görülmüştür (79). Sefazolin, deneysel MSSA İE'sinde nafsilinden daha az etkili bulunmuş olmakla birlikte bunun klinik önemi bilinmemektedir. Yine sefazolin kullanılan bir MSSA İE'si olgusunda tedavi başarısızlığı bildirilmiş, bu olgudan izole edilmiş suşta yüksek inokulumda yüksek sefazolin MIC değeri, sefazolinin tam yıkımı ve tip A β-laktamaz varlığı belirlenmiştir (80). Bir diğer çalışmada sefazolin MIC₉₀ değeri standard inokulumda 2 µg/ml, yüksek inokulumda 32 µg/ml olarak belirlenmiş, suşların %19'unda tip A β-laktamaz üretimi nedeniyle belirgin inokulum etkisi saptanmıştır (81). Vegetasyondaki bakteri yoğunluğunun yüksekliği göz önüne alındığında (10⁹-10¹¹ cfu/gr), bu durumun önemi daha da artmaktadır. MSSA bakteriyemisi olan hastalarda diğer β-laktam ajanlarla (sefuroksim, seftriakson, β-laktam + β-laktamaz inhibitörü) kloksasilin ve sefazolini karşılaştıran retrospektif bir kohort çalışmasında da, kloksasilin ve sefazolinin tedavi başarısının benzer olduğu, diğer β-laktamlarda ise mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. "Odds ratio" sefuroksim, seftriakson ve β-laktam + β-laktamaz inhibitörleri için sırasıyla 1.98 (p=0.058), 2.24 (p=0.08) ve 2.68 (p=0.013) olarak bulunmuştur (82). Ancak sefuroksim, deneysel İE'de metisilin ve sefazolinle benzer etkinlikte bulunmuş, tip A β-laktamaz üreten MSSA'da sefazolinden daha etkili saptanmış, 98 MSSA suşuyla yapılan

bir çalışmada MIC değerleri inokulumdan etkilenmemiştir (83). Sefazolinle ilgili bir diğer sorun merkezi sinir sistemi (MSS)'ne geçmemesidir (79). Bir yıllık çok merkezli bir çalışmada toplam 198 İE olgusunun, 108 (%55)'inde en az bir nörolojik komplikasyon olduğu belirlenmiş ve etkenin *S. aureus* olması nörolojik komplikasyon için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (84). Yine bir başka çalışmada 60 sol kalp İE'si olgusunda, %35'i klinik olarak belirti veren toplam %65 serebral komplikasyon belirlenmiştir (85). Olguların en az %50'sinde intrakraniyal septik emboli olduğu düşünüldüğünde, sefazolin MSSA İE'si tedavisinde bu açıdan sorun yaratabilir; ancak bu durumun klinik önemi bilinmemektedir.

Sonuç olarak MSSA İE'sinde sefazolin kullanılıyorsa, mümkünse etken suşta tip A β-laktamaz varlığı ve yüksek inokulumda MIC değeri araştırılmalıdır (86). Nörolojik komplikasyon hızı oldukça yüksek olan MSSA İE'sinde MSS'ye geçen sefuroksim, seftriakson gibi ajanlarla tedavinin etkinliğini araştıran klinik çalışmalara da acilen gereksinim vardır.

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) İE'sinde tüm rehberlerde ilk önerilen tedavi seçeneği vankomisin (4,48,59). İE etkeni olarak izole edilen suşun vankomisin MIC değeri mutlaka belirlenmelidir. Serum vankomisin vadi (doz öncesi) düzeyleri izlenmeli, 15-20 µg/ml olması sağlanmalıdır. MRSA bakteriyemilerinde vankomisin MIC değeriyle (özellikle ≥2 µg/ml ise) vankomisin tedavi başarısızlığı arasında bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (87). Bazı çalışmalarda ise vankomisin MIC değeri >1 µg/ml olanlarda, vankomisin kullanımıyla tedavi başarısının azaldığı bildirilmiştir (88). Vankomisin MIC değeri ≤2 µg/ml olanlarda tedavide vankomisin önerilmektedir. Vankomisin MIC değeri >2 µg/ml olanlarda, duyarlı olanlarda daptomisin seçilmelidir (89). Ancak tüm *S. aureus* İE'lerinde apse gibi infeksiyon odaklarının uygun cerrahi girişimlerle ortadan kaldırılması, kullanılan antibiyotik kadar önemlidir.

Daptomisin stafilokoklara karşı hızlı bakterisid etkinlik göstermesi nedeniyle, özellikle MRSA endokarditlerinin tedavisinde büyük umut olarak kullanıma girmiştir. *S. aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan 246 hastalık randomize kontrollü bir çalışma olan faz 3 çalışmasında, 6 mg/kg/günlük daptomisin tedavisinin, *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditinde, standard tedaviden daha az etkili olmadığı belirlenmiş, bu durumlar için FDA'dan onay almıştır. Ancak bu çalışmadaki 6 (5'i MRSA olmak üzere) hastada tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiş (MIC ≥2 µg/ml), daptomisinle mikrobiyolojik başarısızlık hızının standard tedaviden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada yer alan az sayıdaki (n=18) sol kalp endokarditinde daptomisin, standard tedaviden daha az etkili bulunmuş ve daptomisin, sol kalp endokarditlerinde FDA tarafından onaylanmamıştır (90). Bunu izleyen retrospektif bir çalışmada ise daptomisin hem MRSA hem de MSSA sol kalp endokarditlerinde >%80 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (91). Daha sonra yapılan çalışmaların bulguları, daptomisin sol kalp endokarditlerinde yüksek dozlarda (8-10 mg/kg/gün) ve diğer antimikrobiklerle (gentamisin, ampisilin, seftriakson, seftarolin gibi) kombine kullanılması gerektiğini düşündürmektedir (92). Daptomisin pulmoner surfaktanla inaktive olduğu için, septik pulmoner emboli gelişmiş sağ kalp İE'sinde kullanılması halinde, akciğer infeksiyonunun tedavisi edilemeyeceği akılda tutulmalıdır (93).

Teikoplaninin etkinliğinin, hayvan modellerinde, MSSA'nın neden olduğu İE'lerde nafsilin ve kloksasilinden, MRSA'da vankomisinden daha kötü olduğu belirlenmiş (94,95), bir diğer çalışmada da bazı hayvanlarda tedavi sırasında direnç gelişmiştir (96). *S. aureus* bakteriyemisinde vankomisine teikoplanini karşılaştıran randomize çift kör bir çalışmada, teikoplanin verilen dört sol kalp İE'si olgusunun tümünde tedavi başarısızlığı görülünce çalışma sonlandırılmıştır (97). Bu nedenlerle şu anda *S. aureus*'un neden olduğu İE'lerde teikoplanin kullanımı önerilmemektedir (86). *S. aureus* İE'sindeki teikoplanin başarısızlığının nedeninin, teikoplaninin vejetasyon difüzyonunun β-laktamlardan daha kötü olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (1). Ancak yeni yapılmış çalışmalar, teikoplanin başarısızlığının en önemli nedeninin, doz yetersizliği olabileceğini düşündürmektedir (98-100). Kısa süre önce Ueda ve arkadaşları (98) tarafından yapılmış, ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde teikoplaninin ilk iki gün 6 mg/kg 4 dozluk yüklemesiyle, 10-12 mg/kg 5 dozluk yüklemesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek doz grubunda tedavi başarısının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (98). Aynı şekilde MRSA bakteriyemilerinde klasik teikoplanin uygulamasıyla, günlük 12 mg/kg teikoplanin uygulamasının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da İE dahil bakteriyemi olgularında yüksek dozla mortalite hızlarının daha az olduğu belirlenmiştir (99). Ancak yüksek teikoplanin dozlarında döküntü ve nötropeni gibi yan etkilerin artış gösterdiği de unutulmamalıdır (86).

Teikoplanin vankomisinden daha az nefrotoksiktir. MIC değerleri streptokok ve enterokoklarda vankomisinden daha düşüktür ve bu etkenlerle gelişmiş İE olgularında etkinliğini gösteren çalışmalar vardır (101). Bu nedenlerle, stafilokok dışındaki duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu İE'lerde, özellikle gentamisin kombinasyonu gereken hastalarda yeğlenmesi önerilmektedir. İE nedeniyle teikoplanin kullanılacak hastalarda yükleme ve idame dozlarının yüksek olması (ilk iki doz 12 saat arayla olmak üzere 10 mg/kg/gün) ve tedavi sırasında teikoplanin serum vadi düzeyleri ölçülmesi ve ≥ 20 µg/ml (ve < 60 µg/ml) olmasının sağlanması önerilmektedir. Ayrıca serum vadi düzeyi ölçümünün haftada bir yinelenmesi gerektiği belirtilmektedir (48).

Doğal kapak stafilokok İE'si tedavisinde aminoglikozid eklenmesiyle ilgili yeterli kanıt yoktur. Güncel rehberlerde önerilen kısa süreli gentamisin uygulamasının bile nefrotoksik olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta kısa süreli (3-5 gün) gentamisin alan veya gentamisin almayan hastaların değerlendirildiği 222 *S. aureus* İE'si hastasını içeren bir çalışmada, nefrotoksik etki, kısa süreli gentamisin alan grupta, almayan gruba göre belirgin olarak daha yüksek oranda bulunmuş; > 65 yaş, diyabet ve başlangıç böbrek fonksiyonlarının bozuk olması nefrotoksisite için risk faktörü olarak saptanmıştır (102). Bu nedenle, özellikle böbrek fonksiyonları başlangıçta bozuk olan hastalar olmak üzere nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda aminoglikozidden kaçınılmalıdır.

Stafilokoklara bağlı yapay kapak İE'sinde, duyarlı olması halinde tedaviye rifampisin de 600-900 mg/gün olacak şekilde eklenmelidir. Yüksek bakteri yoğunluğunda, rifampisine dirençli subpopülasyonlarla karşılaşılabilir. Rifampisin, β-laktam + gentamisin başlandıktan iki gün sonra eklenmelidir (103). Doğal kapak stafilokok endokarditlerinde rifampisi-

nin yararı gösterilememiş; hepatotoksisite, diğer ilaçlarla etkileşim ve tedavi sırasında dirençli suşların ortaya çıkma olasılığı, rifampisin verilenlerde daha fazla görülmüştür (104).

Tablo 3'te İE'lerde etkene göre antimikrobik tedavi özetlenmiştir.

Tedavi başlamadan önce hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bakılmalı, böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda aminoglikozidler ve vankomisinden mümkünse kaçınılmalı, kullanılacaksa uygun şekilde doz ayarı yapılmalıdır. Yapay kapaklı hastalarda varfarin kullanımı söz konusu olabilir. Bu hastalarda rifampisinle metabolizması hızlandığı için varfarin dozlarının artırılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle varfarin kullanan yapay kapak İE'li hastalarda, rifampisin kullanılması halinde yakın izlem gerekir.

Tedavi sırasında ilaç düzeylerinin ve yan etkilerinin izlenmesi: Vankomisin ve teikoplanin kullanılan hastalarda serum vadi düzeyleri izlenmeli, vankomisin için 15-20 µg/ml, teikoplanin için > 20 µg/ml olması sağlanmalıdır (106). Vankomisine bağlı nefrotoksisite, birkaç günlük vankomisin tedavisinden sonra bazal kreatinin düzeyinde ≥ 0.5 mg artış olması şeklinde tanımlanır. Sıklığı monoterapide %5-7'dir, kombinasyonda 6.7 kat fazladır. Nefrotoksisite için diğer risk faktörleri ileri yaş, > 21 gün kullanım ve yüksek vadi düzeyleridir (107). Bu nedenle İE nedeniyle vankomisin kullanılacak hastalarda, vankomisin vadi düzeyinin monitorizasyonu önerilmektedir. Vadi düzeylerine, dördüncü dozdan sonra bir kez bakılmalı, hemodinamisi stabil olan hastalarda haftada bir yinelenmelidir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ise günlük olarak bakılmalıdır (106).

Tedaviye yanıtın izlenmesi: Tedaviye yanıtın izlenmesinde, ateşin düşme süresi, kontrol kan kültürlerinin negatifleşmesi, seri CRP değerleri ve ekokardiyografide vejetasyon boyutunun küçülmesi kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin, prognoz açısından bir gösterge olup olmadığını inceleyen 123 kesin sol kalp endokarditli hastada yapılmış prospektif bir çalışmada, bir haftalık tedaviden sonra CRP düzeyi > 122 mg/lt olanlarda ciddi infeksiyon komplikasyonu veya ölüm görülmesi olasılığı, CRP düzeyi < 69 mg/lt olanlara göre 10.3 kat yüksek olarak hesaplanmıştır; CRP düzeylerinin düşme hızı yavaş olan hastalarda da prognozun kötü olması riskinin daha yüksek olduğu; ancak CRP düzeylerinin hiçbir dönemde ameliyat gereksiniminin ortaya konulması için bir gösterge olmadığı belirtilmiştir (108).

İnfektif Endokarditte Cerrahi Tedavi

Son 10 yılda İE tedavisinde cerrahinin önemi artmıştır. Sol kalp İE'si olguları, acil cerrahi girişim yapılabilecek bir merkezde izlenmelidir. Ciddi kapak hasarı durumlarında, kalp yetmezliği, embolik olaylar ve septik şok antibiyotiklerle önlenemez. İndikasyonu olan İE'li hastalarda erken cerrahi girişim mortaliteyi azaltır. İE olgularının %25-50'sinde akut dönemde, %20-40'ına da konvalesans döneminde cerrahi girişim yapılması gerekir. İE'de en önemli cerrahi indikasyonlar, kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen infeksiyon ve embolilerin önlenmesidir (109-113). Şekil 2'de İE'de klinik durumlara göre cerrahinin zamanlaması gösterilmiştir (113).

Kalp yetmezliği, doğal aort kapak İE'sinde %29, mitral kapa İE'sinde %20 oranında gelişmektedir ve İE'de mortaliteye etki

Tablo 3. İnfektif Endokarditlerde Etikene Göre Antimikrobik Tedavi*

Mikroorganizma	Antimikrobik	Dozu ve Uygulama Yolu	Süresi [†]	Yorum	
Etken belirlenmeden önce ampirik endokarditi tedavi (> 1 yıl)	Ampisilin-sulbaktam ve 12 gr/gün, IV, 4 dozda	4-6 hafta	Başlangıçta kreatinin yüksekse gentamisin den kaçınılmalıdır.		
	Gentamisin	3 mg/kg/gün, IV, 3 dozda	4-6 hafta		
	Vankomisin ve	30 mg/kg/gün, IV, 3 dozda	4-6 hafta		
	Gentamisin ve	3 mg/kg/gün, IV, 3 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda gentamisin kullanılmamalıdır.	
	Siprofloksasin	800 mg/gün, IV, 2 dozda	4-6 hafta		
	Erken yapay kapak endokarditi (<= 1 yıl)	Vankomisin ve	30 mg/kg/gün, IV, 3 dozda	6 hafta	Özellikle kapak replasmanının ilk iki ayında Gram-negatif çomaklar etken olabileceği için sefepim eklenmelidir.
Gentamisin ve		3 mg/kg/gün, IV, 3 dozda	2 hafta		
Sefepim ve		6 gr/gün, IV, 3 dozda	6 hafta		
Rifampisin		900 mg/gün, oral, 3 dozda	6 hafta		
Oral streptokoklar ve D grubu streptokoklar		Penisilin G veya Ampisilin veya Seftriakson veya Gentamisin [†] veya Netilmisin	12-18 MU/gün, IV, 6 dozda	2 hafta	Kısa süreli tedavi, yalnız komplike olmayan, yakınmaların süresinin 3 aydan kısa olduğu doğal kapak IE'sinde kullanılmalıdır. Etkenin <i>Gemella</i> spp. ve <i>Abiotrophia</i> spp. olduğu durumlarda da uygun değildir.
		Penisilin G veya Ampisilin veya Seftriakson	200 mg/kg/gün, IV, 6 dozda	2 hafta	
	Penisilin G veya Ampisilin ve Gentamisin	2 gr/gün, IV/IM, tek dozda	2 hafta		
	Vankomisin [§] veya Teikoplanin ve Gentamisin	3 mg/kg/gün, IV/IM, tek dozda	2 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek hastalarda teikoplanin yeğlenmelidir.	
	Penisilin G	10 mg/kg/gün, tek dozda	4 hafta		
	MIC >0.125-≤0.5 µg/ml	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4 hafta		
	Penisilin G	10 mg/kg/gün, IV/IM, tek dozda	2 hafta		
	MIC >0.5 µg/ml	3 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4 hafta		
	Penisilin G	24 MU/gün, IV, 6 dozda	4-6 hafta	<i>Abiotrophia</i> spp., <i>Granulicatella</i> spp. ve <i>Gemella</i> spp.'de de bu rejim önerilir.	
	MIC >0.5 µg/ml	2-3 mg/kg/gün, IV/IM, 2-3 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksik veya ototoksik etki gelişmesi halinde gentamisin kesilmelidir.	
	Penisilin G	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek hastalarda teikoplanin yeğlenmelidir.	
	MIC 2 µg/ml, dirençli suşlar ve penisilin alerjisi	10 mg/kg/gün, tek dozda	4 hafta		
	Gentamisin	3 mg/kg/gün, IV/IM, 2-3 dozda	2 hafta		

Tablo 3. İnfektif Endokarditlerde Etkene Göre Antimikrobik Tedavi* (Devam)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Dozu ve Uygulama Yolu	Süresi*	Yorum
Stafflokoklar, metisiline duyarlı [†]	Sefazolin ve	6 gr/gün, IV, 3 dozda	4-6 hafta	Başlangıçta kreatinin yüksekse gentamisin den kaçınılmalıdır.
	Gentamisin (opsiyonel)	3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	3-5 gün	
Flukloksasilin ve	Flukloksasilin ve	12 gr/gün, IV, 4-6 dozda	4-6 hafta	Ülkemizde flukloksasilin bulunmamaktadır.
	Gentamisin (opsiyonel)	3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	3-5 gün	
Vankomisin	Vankomisin	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4-6 hafta	Sadece β-laktamları tolere edemeyen veya penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılmalıdır.
	Vankomisin**	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4-6 hafta	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
Stafflokoklar, metisiline dirençli, vankomisine duyarlı (MIC ≤2 µg/ml) [‡]	Daptomisin ve	8-10 mg/kg/gün, IV, tek dozda	4-6 hafta	
	Gentamisin	3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	4-6 hafta	
Enterokoklar, penisilin ve gentamisin direnci olmayan	Penisilin G veya	24 MU/gün, IV, 6 dozda	4-6 hafta	Semptomları <3 ay sürenlerde 4 hafta, >3 ay sürenlerde 6 hafta verilir.
	Ampisilin ve	200 mg/kg/gün, IV, 4-6 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksisite ve ototoksisite gelişirse kesilmelidir.
	Gentamisin	2-3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda teikoplanin ve gentamisin veya streptomisin kullanılabilir.
Enterokoklar, penisiline dirençli, gentamisine yüksek düzey dirençli olmayan	Vankomisin veya	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda teikoplanin ve gentamisin kullanılabilir.
	Teikoplanin ve	10 mg/kg/gün, tek dozda	4-6 hafta	
	Gentamisin	2-3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	4-6 hafta	
Enterokoklar, penisiline dirençli, gentamisine yüksek düzey dirençli olmayan	Vankomisin veya	30 mg/kg/gün, IV, 2 dozda	4-6 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda, iki satır aşağıda verilmiş olan ampisilin ve seftriakson kombinasyon rejimi kullanılabilir.
	Teikoplanin ve	10 mg/kg/gün, tek dozda	4-6 hafta	
	Gentamisin	2-3 mg/kg/gün, IV/IM, 3 dozda	4-6 hafta	
Enterokoklar, penisiline duyarlı, gentamisine yüksek düzey dirençli** (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC <2000 µg/ml)	Ampisilin ve	200 mg/kg/gün, IV, 6 dozda	6-8 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda, aşağıdaki satırda verilmiş olan ampisilin ve seftriakson kombinasyon rejimi kullanılabilir.
	Streptomisin	15 mg/kg/gün, IV/IM, 2 dozda	4-6 hafta	
Enterokoklar, penisiline duyarlı, gentamisin ve streptomisine yüksek düzey dirençli (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC >2000 µg/ml)	Ampisilin ve	200 mg/kg/gün, IV, 6 dozda	6-8 hafta	Bu kombinasyonun tedavi başarısının, ampisilin ve gentamisinle benzer olduğu bildirilmiştir (68-70).
	Seftriakson	4 gr/gün, IV, 2 dozda	6-8 hafta	

Tablo 3. Infektif Endokarditlerde Etkene Göre Antimikrobik Tedavi* (Devam)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Dozu ve Uygulama Yolu	Süresi [†]	Yorum
HACEK mikroorganizmaları	Seftriakson veya	2 gr/gün, IV, tek dozda	4 hafta	β-laktamaz taşıyan suşlar bildirildiği için tek
	Ampisilin-sulbaktam	12 gr/gün, IV, 4 dozda	4 hafta	başına ampisilinden kaçınılmalıdır.
	veya Siprofloksasin	800 mg/gün, IV, 2 dozda	4 hafta	
<i>Brucella</i> spp.	Rifampisin ve	600 mg/gün, oral, tek dozda	3-6 ay	Tedaviye yanıtın izleminde IgG sınıfı antikor
	Doksisisiklin ve	200 mg/gün, oral, tek dozda	3-6 ay	titrelerinin düzeyi izlenebilir.
	Kotrimoksazol ve	10 mg/kg/gün (TMP), oral, 2 dozda	3-6 ay	
	Streptomisin veya	1 gr/gün, IM, tek dozda	2-3 hafta	
	Gentamisin	5 mg/kg/gün, IV/IM, tek dozda	2-3 hafta	
<i>Coxiella burnetii</i>	Doksisisiklin ve	200 mg/gün, 2 dozda	≥18 ay-<4 yıl	<i>Coxiella</i> faz I IgG <1/200, IgA ve IgM <1/50
	Hidroksiklorokin	600 mg/gün, 3 dozda	≥18 ay-<4 yıl	olması tedavinin başarısını gösterir.
	Doksisisiklin ve	200 mg/gün, oral, 2 dozda	≥3 yıl	
	Siprofloksasin	400 mg/gün, oral, 2 dozda	≥3 yıl	
	Seftriakson ve	2 gr/gün, IV, tek dozda	6 hafta	
<i>Bartonella henselae</i>	Gentamisin	3 mg/gün, IV/IM, 3 dozda	4 hafta	
	Doksisisiklin ve	200 mg/gün, oral, 2 dozda	6 hafta	
	Gentamisin	3 mg/gün, IV/IM, 3 dozda	3 hafta	
	Lipozomal amfoterisin B	4-5 mg/kg/gün, IV	6-8 hafta	İlk 1 hafta içinde olmak üzere kısa süre içinde
	veya Kasprofungin	10 mg/gün, IV yüklemeyi izleyerek, 50 mg/gün, IV	6-8 hafta	kapak cerrahisi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda 400 mg/gün flukonazole yaşam boyu oral süpresyon tedavisi uygulanmalıdır.
<i>Candida</i> spp.	ve Flusitozin	100 mg/kg/gün, oral, 3 dozda	6-8 hafta	

*Kaynak 4, 46 ve 103'ten yararlanılarak hazırlanmıştır.

[†]Yapay kapak IE'lerinde tedavi süresi 6 hafta olmalıdır.^{††}Böbrek fonksiyonları ve serum gentamisin düzeyine haftada bir bakılmalıdır. Streptokok IE'sinde gentamisin günde tek doz olarak da kullanılabilir. Tek doz kullanılan hastalarda gentamisin serum vadi (doz öncesi) düzeyi <1µg/ml, tepe düzeyi (injeksiyondan bir saat sonra) ~10-12 µg/ml olmalıdır.^{†††}Vankomisin serum vadi düzeyinin (doz öncesi) 10-15 µg/ml, tepe (doz yapıldıktan hemen sonra) düzeyinin ise 30-45 µg/ml olması sağlanmalıdır.^{††††}Teikoplanin, 10 mg/kg/gün dozunda ve serum vadi düzeyi (doz öncesi) ≥20 µg/ml olacak şekilde kullanılmalıdır.^{†††††}Yapay kapak varlığında ve üreyen suşun duyarlı olması halinde tedaviye 900-1200 mg/gün oral rifampisin eklenmelidir. Rifampisin, varfarinin hepatik metabolizmasını artırır. Bu nedenle yapay kapak nedeniyle varfarin kullanan hastalarda, varfarin dozunun dikkate alınması gerekir.^{††††††}Vankomisin serum vadi düzeyinin (doz öncesi) 15-20 µg/ml olması sağlanmalıdır.^{†††††††}Yüksek düzey gentamisin direnci olanlarda, yüksek düzey streptomisin direnci olmayanlarda streptomisin kullanılmalıdır.

eden en önemli risk faktörüdür (4,109). İE'li hastada kalp yetmezliği geliştiğinde cerrahi girişim için geç kalınmamalıdır. Kalp yetmezliği gelişen İE'li hastalardaki mortalite hızı, sadece medikal tedavi uygulananlarda %56-86; medikal tedaviyle birlikte uygun cerrahi tedavi uygulananlarda %11-35 olarak bildirilmektedir (109).

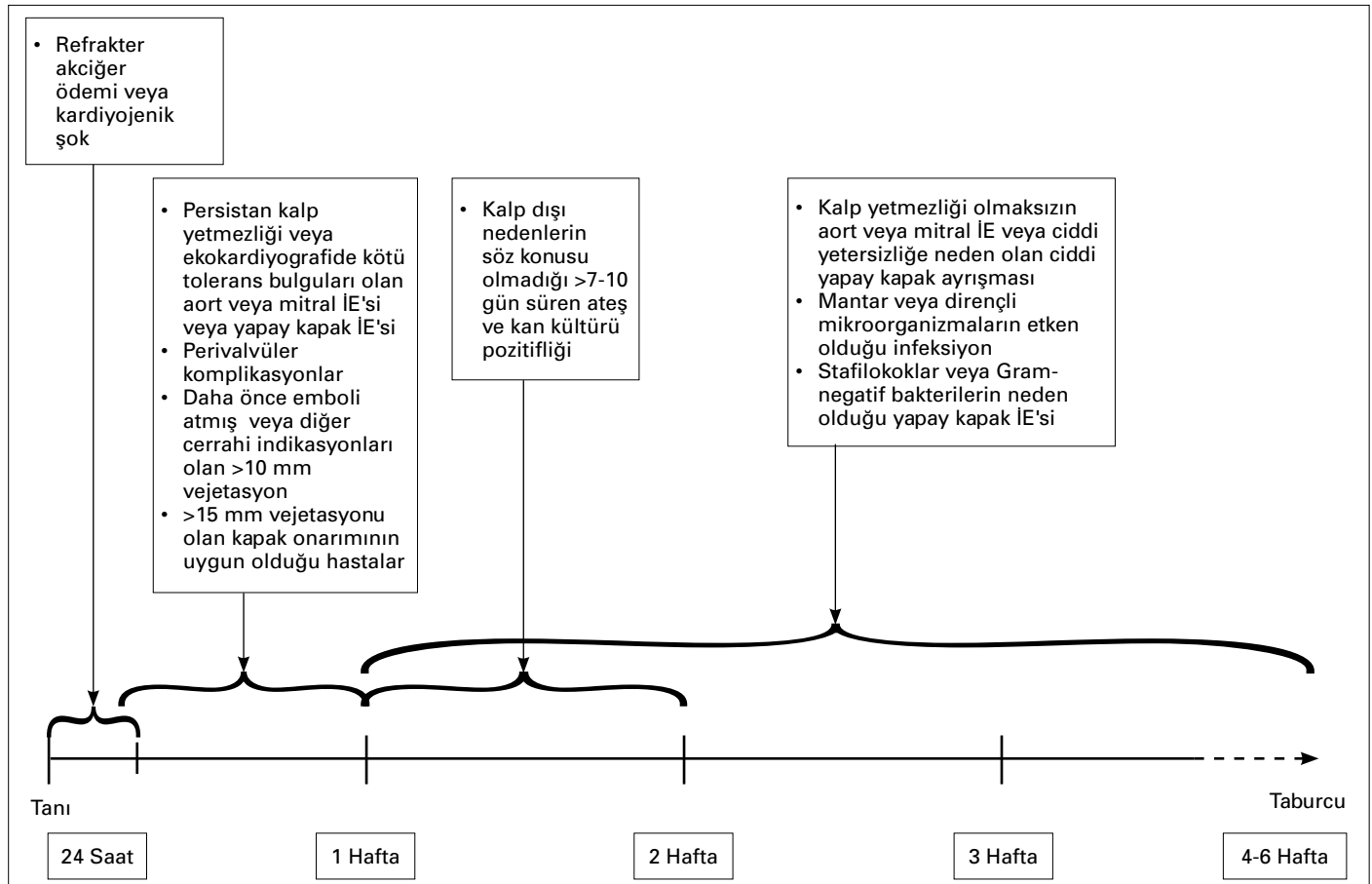
Refrakter pulmoner ödem, kardiyojenik şoka neden olan ciddi regürjitasyon veya kapak darlıklı aort veya mitral İE'si olguları acilen (ilk 24 saat içinde) ameliyata alınmalıdır. Ciddi regürjitasyonlu veya kapak darlıklı ve sürekli kalp yetmezliği olan veya ekokardiyografide hemodinamik tolerans bulguları kötü olan (erken mitral kapanması veya pulmoner hipertansiyon gibi) hastalar hızlıca opere edilmelidir. Ciddi regürjitasyonu olan, ancak kalp yetmezliği olmayan aort veya mitral İE'sinde ameliyat elektif olarak yapılmalıdır. Kontrol edilemeyen infeksiyon bulguları varsa (lokal olarak kontrol edilemeyen infeksiyon, >7-10 gün süren ateş ve pozitif kan kültürü, mantar veya dirençli organizmalarla infeksiyon) ameliyatın hızlıca yapılması önerilir (109).

Yapılmış çalışmalarda, indikasyonu olan hastaların %40'ından fazlasında cerrahi girişimin ya yapılmadığı ya da geciktirildiği görülmüştür. İE'de mortaliteyi azaltmak için var olan en önemli fırsatlardan biri, hastalarda cerrahi girişimlerin zamanında ve uygun şekilde yapılmasının sağlanmasıdır. Hastalar kısa süre içinde cerrahi gereksinimi ve zamanlaması açısından değerlendirilmelidir. Ancak cerrahi kararının veril-

mesi genellikle çok zor olmaktadır. Bu zorluk, sadece hastanın klinik durumundan değil, aynı zamanda farklı uzmanlık alanlarından, farklı tecrübesi olan klinisyenlerin ortak karar almasını gerektirmesinden de kaynaklanmaktadır. İE'li hastaların tanı ve tedavisi için infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi uzmanlarının birlikte çalışarak (İE ekibi) ortak bir yaklaşım oluşturması, hastanın başvurduğu hekimden bağımsız olarak, her hastaya standard bir tedavi uygulanmasını sağlayabilir (7).

Nörolojik komplikasyonu olan hastalarda ameliyat yapılması: Avrupa 2009 rehberinde, intrakraniyal kanaması olan hastalarda cerrahi için en az bir ay beklenmesi, diğer nörolojik komplikasyonları olanlarda indikasyon olması halinde cerrahinin geciktirilmemesi önerilmektedir (4).

Ancak bu konuda tartışmalar sürmektedir. ICE kohortunda yer alan 4794 kesin İE olgusunun iskemik inme gelişmiş 857'siyle yapılan bir çalışmada, bu olguların 198'ine kapak replasmanı yapıldığı görülmüştür. Kapak replasmanı yapılan hastaların 58 (%29.3)'i inme sonrası erken dönemde (1-7 gün), 140 (%70.7)'i geç dönemde (7 günden sonra) ameliyat edilmiştir. Erken cerrahi uygulanan grupta hastane içi mortalite, edilmeyenlere göre farklı bulunmamıştır. Bir yıllık izlemde ölüm riski tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiş olmakla birlikte, erken cerrahi yapılan grupta %27.1, geç cerrahi yapılan grupta %19.2 olup, rakamsal olarak daha yüksektir. Sonuç olarak, iskemik inme



Şekil 2. İnfektif endokarditli hastalarda kapak cerrahisinin zamanlaması (113).

geçiren hastalarda gerektiği durumlarda, cerrahiye ertelenin, belirgin bir sağkalım avantajı sağlamadığı ileri sürülmüştür (111). Yakın geçmişte yapılmış bir diğer çalışmada ise akut İE nedeniyle kapak cerrahisi yapılmış hastalarda, sessiz veya belirgin serebral emboli varlığı, sağ kalımı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu araştırmacılar, asemptomatik serebrovasküler emboli sıklığının çok yüksek olması nedeniyle İE hastalarında rutin serebral BT incelemesi yapılmasını önermişlerdir (114).

İE'li hastaların tanı ve tedavisi Şekil 3'te özetlenmiştir (115).

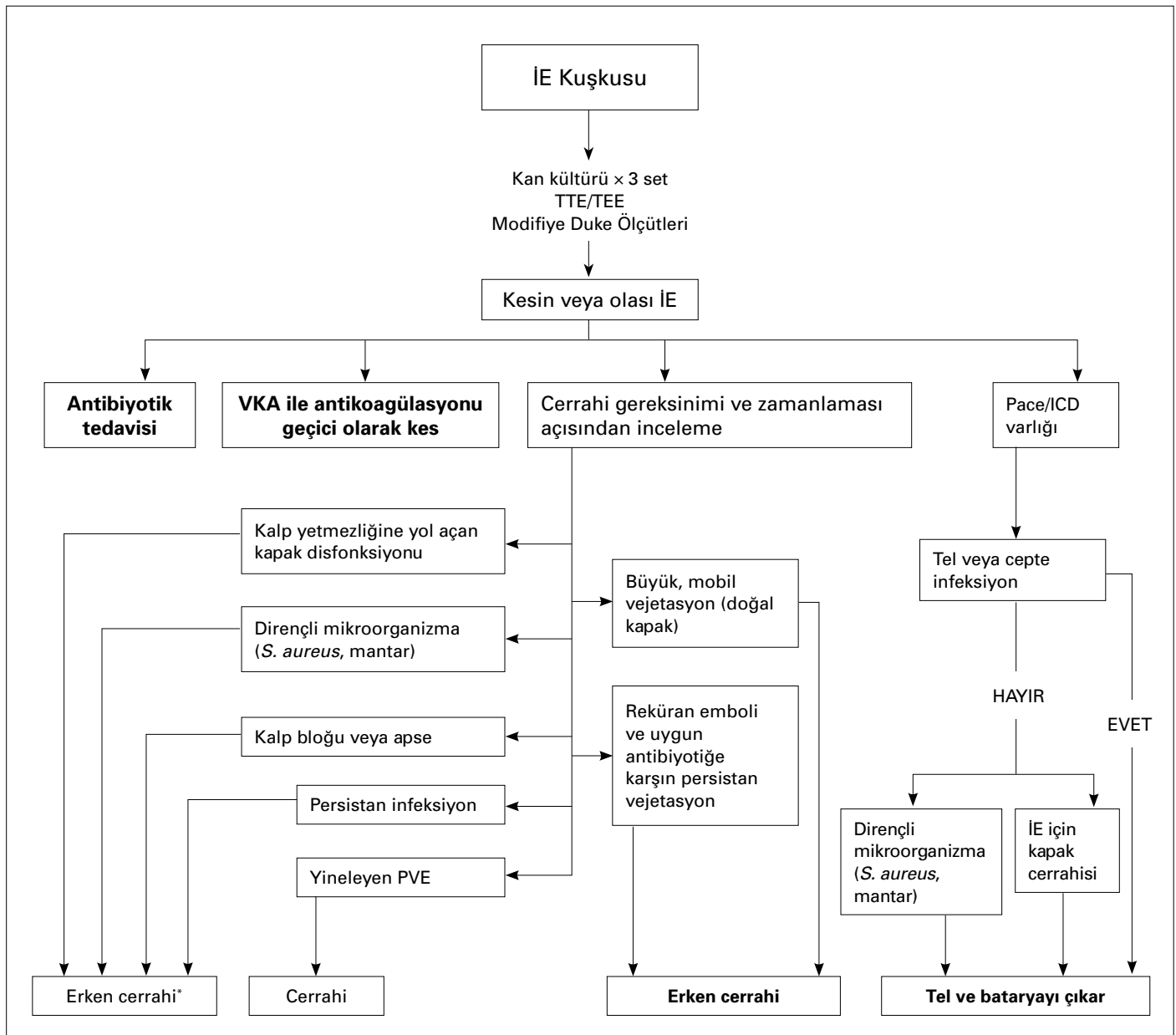
İnfektif Endokarditli Hastanın Taburcu Edildikten Sonraki İzlemi

İE'li hasta taburcu edilmeden önce, bazal TTE (kalp yetmezliğinin derecesini belirlemek üzere) yapılmalıdır. Hasta,

reküran İE semptomları, endokardit profilaksisi, diş bakımı ve oral infeksiyon odaklarının eradikasyonu, İV kateterin en kısa sürede çekilmesi ve İV ilaç kullanıcısıysa rehabilitasyon programları konusunda bilgilendirilmeli ve bu programlara yönlendirilmelidir.

İE'li hastalar, herhangi bir ateşli hastalık gelişmesi halinde mutlaka hastaneye başvurmaları ve antibiyotik başlamadan önce en az üç set kan kültürü alınması gerektiği konusunda eğitilmelidir.

Poliklinik kontrolleri sırasında kalp yetmezliği açısından fizik muayene yapılmalı, antimikrobik tedavi yan etkileri (aminoglikozid kullanılmışlarda odyolojik ve vestibüler toksisite, nefrotoksisite) değerlendirilmelidir. Hasta taburcu edildikten sonraki 1, 3, 6 ve 12. aylarda poliklinik kontrolüne çağrılma-



Şekil 3. İnfektif endokarditin tanı ve tedavisi. *Erken cerrahi, ilk hastane yatışı sırasında, antibiyotik tedavi süresi tamamlanmadan yapılan cerrahi olarak tanımlanmaktadır (ICD: "implantable cardioverter defibrillator"; İE: infektif endokardit; NVE: doğal kapak endokarditi; PVE: yapay kapak endokarditi; TEE: transözofageal ekokardiyografi; TTE: transtorasik ekokardiyografi; VKA: vitamin K antagonisti).

lı, bu kontrollerde klinik değerlendirme, lökosit sayımı, CRP, ESR ve TTE incelemeleri yapılmalıdır (59).

İnfektif Endokarditli Hastaların İzleminde Protokollerin Önemi

İE'li hastaların tanı ve tedavisi içinde infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi uzmanlarının yer aldığı bir ekip tarafından yapılmalıdır. İE tanı ve tedavisindeki güçlükler, bu hastaların bakımında da önemli aksamalara yol açmaktadır. Bir çalışmada Fransa'da izlenmiş 116 İE hastasının tanı ve tedavi uygulamaları değerlendirilmiş, riskli hastaların çoğuna riskli girişimler öncesi profilaktik antibiyotiklerin uygulanmadığı, İE eğilimi yaratan kardiyak durumu olan ve ateş yakınmasıyla bir doktora başvuran hastaların %58'ine kan kültürü alınmadan antibiyotik başlandığı, hastaların %20'sine başlangıçta uygun olmayan antibiyotikler başlandığı, giriş yeri belirlenen hastaların %26'sında bu giriş bölgesinin tedavi edilmediği, uygun antibiyotik tedavisine rağmen ciddi kalp yetmezliği veya iki haftadan uzun süre ateş nedeniyle erken cerrahi yapılması gereken hastaların %42'sine cerrahinin geciktirildiği veya yapılmadığı görülmüştür. Sonuç olarak İE tanı ve tedavisiyle ilgili var olan bilgilerin, ilgili hekim ve hastalara iletilmesinin önemi vurgulanmıştır (116).

İE'li hastalar için iyi bakım ölçütleri olarak kullanılabilenleri bildirilen ölçütler Tablo 4'te gösterilmiştir (7).

İE'li hastalar için uygulanacak tanı ve tedavi protokollerinin standardize edilmesi, hastalığın mortalitesinin de azaltılmasını sağlamaktadır. Fransa'da yapılmış bir çalışmada İE tanı ve tedavisinin kardiyolog, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji

ve kardiyovasküler cerrahi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip ve standardize protokollerle yönlendirilmesiyle İE mortalitesinin %18'den %8'e düştüğü gösterilmiştir (117).

İE, çok uzun yıllardan beri bilinen bir hastalık olmasına ve tanı ve tedavisinde birçok gelişmeler sağlanmasına karşın, tüm tıbbi olanaklara erişimin mümkün olduğu gelişmiş ülkelerde bile %20 gibi yüksek bir mortalite hızı sergiler. Bu nedenle İE'li hastalarda mevcut bakım önerilerine ek önerilere gereksinim vardır. Şekil 4'te İE'li hastaların bakımında, mevcut önerilere ek olarak yapılabilecekler gösterilmiştir (7).

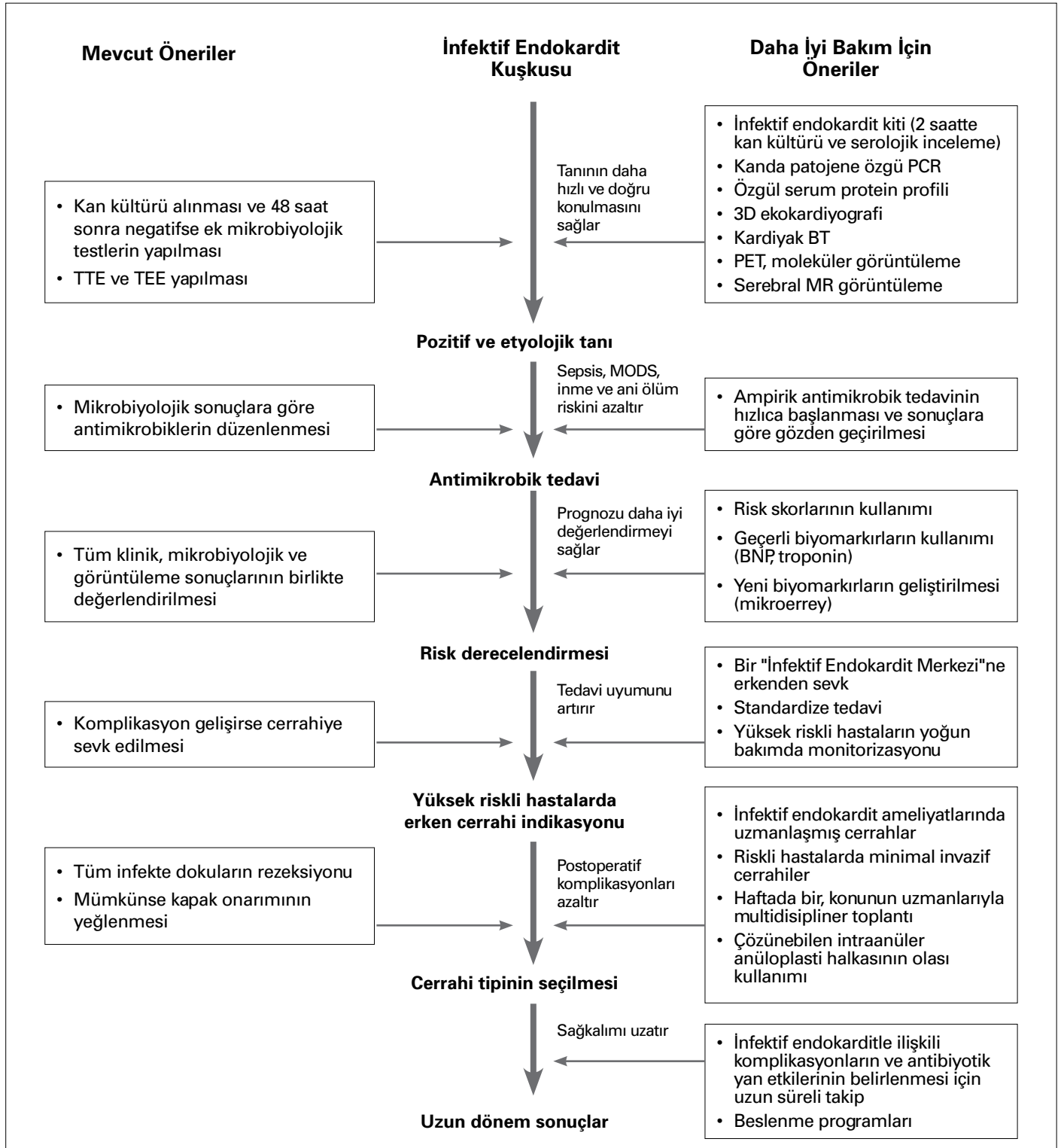
İnfektif Endokarditten Korunma

Profilaksi

Kalp hastalığı olan kişilerde, bakteriyemiye yol açabilecek invaziv girişimlerden önce antimikrobik profilaksi verilmesi, tüm dünyada yıllardan beri İE'yi engellemek için uygulanan bir strateji olarak düşünülmüştür. Ancak bu uygulamanın etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Bu konuda yapılmış olgu-kontrol çalışmalarında dental işlemlerle İE arasında bir ilişki bulunmaması, İE profilaksi rehberlerinde, antibiyotik indikasyonlarında büyük azalmaya yol açmıştır. Son ABD ve Avrupa rehberinde antimikrobik profilaksi, sadece İE gelişmesi açısından en yüksek riskli gruba ve sadece kanamalı dental işlemlere sınırlandırılmıştır (4,118). Örneğin artık MVP ve biküspid aort gibi kalp kapak hastalığı olanlardaki dental girişimlerde İE için antimikrobik profilaksi önerilmemektedir. İE için en riskli kardiyak durumlar, geçirilmiş İE, yapay kapak halkası varlığı, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, rezidüel defekt kalmış opere konjenital kalp hastalıkları

Tablo 4. İnfektif Endokarditli Hastalar İçin İyi Bakım Ölçütleri Olarak Kullanılabileceği Bildirilen Ölçütler (7)

Mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra, ampirik antimikrobiklerin hızlıca başlanması
Laboratuvar sonuçlarına göre uygun antimikrobik tedavinin tekrar değerlendirilerek düzenlenmesi
Yüksek riskli hastaların hızla tanımlanması:
• Kalp yetmezliği
• İnme, mental durum anormallliği
• Reküran embolik olaylar
• Septik şok
• Persistan ateş >7-10 gün
• Büyük veya büyüyen vejetasyon
• İnfeksiyonun perivalvüler yayılımı (apse, psödoanevrizma, fistül)
• Yeni gelişen kalp bloku
• Ciddi sol kalp regürjitasyonu, ciddi yapay kapak disfonksiyonu
• Sol boşluk dolum basıncının artması ve pulmoner hipertansiyon belirtileri
• Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
• Viridans streptokoklar dışındaki mikroorganizmalar, özellikle <i>S. aureus</i> , mantarlar ve Gram-negatif çomaklar
• Akut böbrek yetmezliği
Yüksek riskli hastaların konusunda uzman, cerrahi ve dahili branşların bir arada bulunduğu merkezlere transferi
Yüksek riskli hastaların yakından izlenmesi (bir yoğun bakım ünitesine nakil konusu tartışılmalıdır)
Kalp cerrahisi indikasyonu olanlarda, ameliyatın gecikmesinin önlenmesi
Multidisipliner bir ekip tarafından uzun süreli izlem ve eğitim



Şekil 4. İnfektif endokarditte hasta bakımının iyileştirilerek mortalitenin azaltılabilmesi için uzmanlaşmış merkezlerde yapılabilecekler (7). (İE: infektif endokardit; TTE: transtorasik ekokardiyografi; TEE: transözofageal ekokardiyografi; MODS: multi-organ disfonksiyon sendromu; BNP: beyin natriüretik peptidi)

ve rezidüel defekt kalmamış konjenital kalp hastalıklarının ilk altı aydır. Bu hastalarda sadece oral mukoza perforasyonu olan veya gingival doku veya dişin periapikal bölgesini içeren dental işlemlerde, işlemten bir saat önce oral amoksisilin 2 gr, penisilin alerjisi varsa oral klindamisin 600 mg verilmeli-

dir. İnfekte deri, yumuşak doku ve bazı solunum yolu işlemlerinde ise, tedavide kullanılan ajan, endokardit etkenlerine de etkili olanlar arasından seçilmelidir (4,118).

İngiliz National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rehberinde, en yüksek riskli kardiyak durumlar

dahil hiçbir durumda antimikrobik profilaksi önerilmemektedir. Bu önerinin gerekçeleri, dental veya dental olmayan bir işlemle İE gelişimi arasında kesin olarak kanıtlanmış bir ilişkinin olmaması; düzenli diş fırçalamanın, oral florayla sürekli yineleyen bakteriyemilere, tek bir dental işleme göre daha fazla neden olması; antibiyotik profilaksisinin klinik etkinliğinin kanıtlanamamış olması; antibiyotik profilaksisinde kullanılan antibiyotiklerin, özellikle anafilaksi nedeniyle ölüme neden olabilmesi ve maliyet etkin olmamasıdır. Buna paralel olarak kalp kapak hastalığı olduğu bilinen hastaların daha iyi ağız ve genel hijyen sağlamaları açısından cesaretlendirilmeleri ve stafilokok İE riskini azaltmak için deri bütünlüğünü bozan işlemlerin veya kateter kullanımının sınırlandırılması gibi genel önlemler önerilmektedir (119). Rehberlerdeki bu değişikliklerden sonra İE insidansında bir değişiklik olup olmadığını araştıran çalışmalardan biri olan Fransa'dan Duval ve arkadaşları (120)'nin çalışmasında toplumda toplam İE ve streptokoksik İE insidansının değişiklik öncesi ve sonrası dönemde stabil kaldığı, sadece altta yatan kapak hastalığı olanlarda *S. aureus*'a bağlı İE olgularının 2000'li yıllarda belirgin artış gösterdiği bildirilmiştir; bu verilerle antibiyotik profilaksi uygulamalarının azaltılmasının, oral streptokoksik İE insidansında artışa neden olmadığı, riskli hastalarda *S. aureus* bakteriyemisinin önlenmesine yönelik uygulamaların İE önlenmesinde daha gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Yine ABD'de yapılmış benzer bir çalışmada da İE insidansında artış olmadığı ifade edilmiştir (121). Kısa süre önce yapılmış bir diğer çalışmada, İngiltere'de değişikliklerin uygulanmaya başlandığı 2008 yılından itibaren İE profilaksisi için antibiyotik reçeteleme oranında belirgin azalma, toplumdaki İE insidansında belirgin artma olduğu gösterilmiş, ancak bu iki durum arasında bir neden sonuç ilişkisi kurulamadığı ifade edilmiştir (122). Konunun uzmanları, İngiltere'de belirlenmiş İE insidansındaki artışın, İE için risk grubundaki hasta sayısının artışına, çalışmanın tasarımıyla ilgili vb. faktörlere bağlı olabileceğini, konunun açıklık kazanabilmesi için acilen randomize kontrollü bir çalışmaya gereksinim olduğunu belirtmişlerdir (123).

Mevcut durumda, yukarıda verilmiş olan ABD ve Avrupa rehberlerinin önerilerine uyulması en akılcı yaklaşım olarak görülmektedir.

Bakteriyemilerin Etkin Tedavisi ve Önlenmesi

İE riski yüksek olan hastalarda veya komplike bakteriyemi göstergeleri bulunan bakteriyemik hastalarda, İE varlığı araştırılmalı ve tedavi uygun şekilde yönlendirilmelidir. *S. aureus* bakteriyemisi olanlarda, enfeksiyonun toplumdan edinilmiş olması, akut sistemik enfeksiyonu düşündüren deri bulgularının varlığı, ateşin 72. saatte devam ediyor olması, >72 saatte alınmış kan kültürlerinin pozitif olması ve intrakardiyak yabancı cisim varlığı İE gibi komplike bir durumun olabileceğini göstermektedir. Bu risk faktörleri bulunan *S. aureus* bakteriyemili hastalarda TEE incelemesi yapılması, endokardit olan hastaların tanınmasına ve tedavisine yardımcı olabilir (124,125).

Yine İE riski olan hastalarda kullanılmış damar içi kateterlerin ucunda üreyen bakteriler de, kan kültüründe üreme olmasa dahi dikkatle değerlendirilmelidir. Damar içi kateterinde *S. aureus* kolonizasyonu olan hastaların, özellikle ilk

24-48 saatte antibiyotik başlanmayanlarında olmak üzere, %12-24'ünde aynı etkenle bakteriyemi geliştiği gösterilmiştir (126,127). Bu nedenle, kateter ucunda *S. aureus* üremesi varsa, kan kültürlerinin negatif olduğu gösterildikten sonra 5-7 günlük kısa süreli sistemik antimikrobik tedavi önerilmektedir (128).

Ancak kateter ucu Gram-negatif bakteriler ve *Candida* türleri gibi diğer mikroorganizmalarla kolonize olan hastalarda da bakteriyemi/fungemi riskinin arttığı gösterilmiştir. (127,128). Bu nedenle İE açısından yüksek riskli hastalardan çıkarılmış damar içi kateterlerde mikroorganizma kolonizasyonu belirlenmesi halinde, olası bir bakteriyemi/fungemi dikkatle değerlendirilmeli, gerektiğinde uygun şekilde kan kültürleri alınmalı, hastalar enfeksiyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Bu hastalarda kısa süreli antibiyotik tedavilerinin yararı konusunda ek çalışmalara gereksinim vardır.

İnfektif Endokardit ve Kanser

İE ile kanser arasında farklı şekillerde bağlantılar olabileceğine dair görüşler ve yayınlar vardır. Gizli kanseri olan İE gelişmiş hastalarda, İE için eğilim yaratan diğer risk faktörlerinin genellikle bulunmaması da, gizli kanserin endokardit gelişiminde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kanseri olan hastalar, İE'ye neden olabilen bakterilerin hematogen yayılımı için bir kaynak oluşturabilir. Yukarıda daha ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi *S. gallolyticus* (*S. bovis* biyotip I) İE'si ve bakteriyemileri, kolorektal kanserlerin varlığı için erken bir ipucu oluşturabilir. Ancak kolorektal kanserlerin SGG bakteriyemisi için bir odak görevi mi gördüğü, yoksa bu bakterinin kolorektal kanser gelişiminde bir rolü mü olduğu konusu açıklık kazanmamıştır (29-33).

Bunun dışında hematolojik ve diğer kanserler immüno-süpresyona neden olarak İE dahil enfeksiyon riskini artırabilir. Ayrıca kalıtsal, edinsel veya ilaçların neden olduğu immüno-süpresyonlar da, hem endokardit, hem de malign lenfomalar veya deri kanserleri gibi belli kanserlerin riskinde artışa neden olabilir. Bir diğer konu, bakteriyel enfeksiyonların kanser gelişiminde rolü olduğu ve İE'li hastalarda olduğu gibi uzun süreli yoğun antibiyotik kullanımının antimikrobik veya antiinflamatuvar etkilerle bu riski değiştirebileceğine ilişkin kanıtların olmasıdır. Tersine, antibiyotikler intestinal floranın, fitokimyasalları kansere karşı koruyucu olabilen bileşenlere metabolize etme yeteneklerini bozabilir. Danimarka'dan Thomsen ve arkadaşları (129)'nin, yukarıda belirtilen konuları açıklığa kavuşturabilmek üzere ülke çapında yaptıkları bir çalışmada, 30 yıllık süreçte belirlenmiş 8445 İE olgusunun 997'sinde kanser belirlenmiş, kanser riskinin normal popülasyona göre 1.61 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. En yüksek riskin özellikle İE sonrası ilk üç aylık dönemde (8.03 kat) belirlendiği, risk artışının esas olarak hematolojik ve karaciğer kanseri olan hastalardan (sırasıyla 15 ve 30 kat) kaynaklandığı ve beş yıllık izlem sonunda kanser riskinde herhangi bir azalma olmadığı belirlenmiştir. Bu verilerle İE'nin gizli kanser varlığı için önemli bir gösterge olduğu, uzun dönem kanser riskinde artışla ilişkili olduğu ve yoğun antibiyotik tedavisinin hastalarda kanser riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır (131). İE ve kanser arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması için ek çalışmalara gereksinim vardır.

İnfektif Endokardit Konusunda Ülkemizde Gelecekte Yapılması Gerekenler

Ülkemizde İE açısından risk yaratan kardiyak durumların, özellikle kronik romatizmal kapak hastalıklarının prospektif sürveyansla belirlenmesi ve bu hastalarda ARA reküranslarını ve İE gelişimini engelleyebilecek yukarıda belirtilmiş önlemlerin alınması önemlidir.

İE tanı ve tedavisinde etkenin bilinmesinin önemi dikkate alınarak, ülkemizdeki mevcut %70'lik İE etkenini belirleme oranının, gelişmiş ülkelerdeki gibi %90'ların üzerine çıkarılması hedeflenmelidir.

Ülkemizde İE'li hastalarda mortalite hızı gelişmiş ülkelerden daha yüksek olup, %30'a yakındır. İE'li hastaların tanısı ve tedavisi özelliğidir ve multidisipliner bir çalışmayı gerektirir. Belli merkezlerde İE'li hastaların bakımı için infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji, kardiyovasküler cerrahi uzmanlarının yer aldığı ekiplerin kurulması, uzmanlık derneklerinin bu ekiplerin kurulmasında aktif rol alması, bu hastaları izleyen hekimlerin bilgi açıklarının giderilmesi ve standard tanı ve tedavi protokollerinin oluşturularak, uygulamaya konulmasıyla mortalite hızlarının azaltılabileceği kuşkusuzdur.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 990-1028.
- Starkebaum V, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med*. 1977; 50(1): 49-58.
- Issa VS, Fabri J Jr, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Pereira-Barreto AC, Mansur AJ. Duration of symptoms in patients with infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2003; 89(1): 63-70. [CrossRef]
- 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(19): 2369-413. [CrossRef]
- Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis*. 2004; 38(6): 843-50. [CrossRef]
- Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Eng J Med*. 2012; 368(15): 1425-33. [CrossRef]
- Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819): 965-75. [CrossRef]
- 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(5): 463-73. [CrossRef]
- Selton-Suty C, Célaro M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-9. [CrossRef]
- Çetinkaya Y, Akova M, Akalin HE, et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease still common. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18(1): 1-7. [CrossRef]
- Leblebicioğlu H, Yılmaz H, Taşova Y, et al. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(1): 25-31. [CrossRef]
- Tuğcu A, Yıldırım Türk Ö, Baytaroğlu C, et al. Clinical spectrum, presentation, and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2009; 37(1): 9-18.
- Elbey MA, Akdağ A, Kalkan MA, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13(6): 523-7. [CrossRef]
- Sucu M, Davutoğlu V, Özer O, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2010; 38(2): 107-11.
- 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: 106-14. [CrossRef]
- Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2013; 41(1): 1-10. [CrossRef]
- Tibazarwa KB, Volmink JB, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008; 94(12): 1534-40. [CrossRef]
- Orün UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(2): 361-8. [CrossRef]
- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012; 379(9819): 953-64. [CrossRef]
- Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(2): 325-59. [CrossRef]
- Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121(3): 458-77. [CrossRef]
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol*. 2014; 114(2): 278-83. [CrossRef]
- Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005; 293(24): 3012-21. [CrossRef]
- Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E, et al. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(10): 1527-30. [CrossRef]
- Liu PY, Huang YF, Tang CW, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010; 43(6): 478-84. [CrossRef]
- Emmerson AM, Eykyn S. Streptococcus mutans endocarditis—a trap for the unwary. *Br Med J*. 1977; 1(6065): 905. [CrossRef]
- Schelenz S, Page AJ, Emmerson AM. Streptococcus mutans endocarditis: beware of the 'diphtheroid'. *J R Soc Med*. 2005; 98(9): 420-1. [CrossRef]
- Şimşek-Yavuz S, Eren M, Yavuz A, et al. İnfektif endokardit: 58 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2003; 16(2): 55-62.
- Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the Streptococcus bovis/Streptococcus equinus

- complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003; 53(Pt3): 631-45. [\[CrossRef\]](#)
30. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med*. 1979; 91(4): 560-2. [\[CrossRef\]](#)
 31. Boleij A, Muytjens CM, Bukhari SI, et al. Novel clues on the specific association of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* with colorectal cancer. *J Infect Dis*. 2011; 203(8): 1101-9. [\[CrossRef\]](#)
 32. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53(9): 870-8. [\[CrossRef\]](#)
 33. Corredoira-Sánchez J, García-Garrote F, Rabuñal R, et al. Association between bacteremia due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* I) and colorectal neoplasia: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(4): 491-6. [\[CrossRef\]](#)
 34. Chirouze C, Athan E, Alla F, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(12): 1140-7. [\[CrossRef\]](#)
 35. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(10): 665-70. [\[CrossRef\]](#)
 36. Spies C, Madison JR, Schatz IJ. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med*. 2004; 164(1): 71-5. [\[CrossRef\]](#)
 37. Miro JM, Pericas JM, del Rio A; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. A new era for treating *Enterococcus faecalis* endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013; 127(17): 1763-6. [\[CrossRef\]](#)
 38. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(3): 162-73. [\[CrossRef\]](#)
 39. Özdemir S. *Nadir Rastlanan Enfektif Endokardit Etkenlerinin Araştırılması: HACEK Grubu Mikroorganizmalar, Chlamydia pneumoniae, Coxiella Türleri ve Bartonella Türleri* [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2012.
 40. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(7): 519-29. [\[CrossRef\]](#)
 41. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(1): 50-62. [\[CrossRef\]](#)
 42. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(3): 152-64. [\[CrossRef\]](#)
 43. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(5): e394-8. [\[CrossRef\]](#)
 44. Math RS, Sharma G, Kothari SS, et al. Prospective study of infective endocarditis from a developing country. *Am Heart J*. 2011; 162(4): 633-8. [\[CrossRef\]](#)
 45. Garg N, Kandpal B, Garg N, et al. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol*. 2005; 98(2): 253-60. [\[CrossRef\]](#)
 46. Tariq M, Alam M, Munir G, Khan MA, Smego RA Jr. Infective endocarditis: a five-year experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Infect Dis*. 2004; 8(3): 163-70. [\[CrossRef\]](#)
 47. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2007; 11(5): 430-3. [\[CrossRef\]](#)
 48. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(2): 269-89. [\[CrossRef\]](#)
 49. Raoult D, Casalta JP, Richet H, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10): 5238-42. [\[CrossRef\]](#)
 50. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*. 2005; 111(11): 1415-21. [\[CrossRef\]](#)
 51. Rovey C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(1): 163-7. [\[CrossRef\]](#)
 52. Muñoz P, Bouza E, Marín M, et al. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(9): 2897-91. [\[CrossRef\]](#)
 53. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis*. 2006; 193(12): 1711-7. [\[CrossRef\]](#)
 54. Syed FF, Millar BC, Prendergast BD. Molecular technology in context: a current review of diagnosis and management of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007; 50(3): 181-97. [\[CrossRef\]](#)
 55. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, et al. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis*. 2006; 194(10): 1356-66. [\[CrossRef\]](#)
 56. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(2): 131-40. [\[CrossRef\]](#)
 57. Thuny F, Fournier PE, Casalta JP, et al. Investigation of blood culture-negative early prosthetic valve endocarditis reveals high prevalence of fungi. *Heart*. 2010; 96(10): 743-7. [\[CrossRef\]](#)
 58. Fournier PE, Thuny F, Grisoli D, et al. A deadly aversion to pork. *Lancet*. 2011; 377(9776): 1542. [\[CrossRef\]](#)
 59. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111(23): 394-434. [\[CrossRef\]](#)
 60. 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(5): 318-23. [\[CrossRef\]](#)
 61. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transthoracic echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(5): 436-44. [\[CrossRef\]](#)
 62. 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(6): 1189-97. [\[CrossRef\]](#)
 63. 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(23): 2374-82. [\[CrossRef\]](#)
 64. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intra-

- cardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 2009; 120(7): 585-91. [\[CrossRef\]](#)
65. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al.* Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital--prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(5): 769-75. [\[CrossRef\]](#)
 66. Leibovici L. Aminoglycoside-containing antibiotic combinations for the treatment of bacterial endocarditis: an evidence-based approach. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(Suppl. 2): S46-9. [\[CrossRef\]](#)
 67. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(11): 4463-5. [\[CrossRef\]](#)
 68. Berzeg Deniz D, Şimşek Yavuz S, Öcalmaz MŞ, Eren-Şensoy A, Ertürk A, Çeken S. Penisilin G: unutmak için çok mu erken? [Özet]. In: Timurkaynak F, Şimşek-Yavuz S, eds. *XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (25-29 Mart 2015, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015: 212.
 69. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, *et al.* Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation*. 2013; 127(17): 1810-7. [\[CrossRef\]](#)
 70. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's new in the treatment of enterococcal endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16(10): 431. [\[CrossRef\]](#)
 71. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, *et al.* Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(12): O1075-83. [\[CrossRef\]](#)
 72. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, *et al.* Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): 1261-8. [\[CrossRef\]](#)
 73. Gavalda J, Len O, Miró JM, *et al.* Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007; 146(8): 574-9. [\[CrossRef\]](#)
 74. Cerón I, Muñoz P, Marín M, *et al.* Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(6): 1669-74. [\[CrossRef\]](#)
 75. Hall Snyder A, Werth BJ, Barber KE, Sakoulas G, Rybak MJ. Evaluation of the novel combination of daptomycin plus ceftriaxone against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic simulated endocardial vegetation model. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(8): 2148-54. [\[CrossRef\]](#)
 76. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, *et al.* Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(5): 333-9. [\[CrossRef\]](#)
 77. Kim SH, Kim KH, Kim HB, *et al.* Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(1): 192-7. [\[CrossRef\]](#)
 78. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(6): 1227-31. [\[CrossRef\]](#)
 79. Lee S, Choe PG, Song KH, *et al.* Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(11): 5122-6. [\[CrossRef\]](#)
 80. Nannini EC, Singh KV, Murray BE. Relapse of type A beta-lactamase-producing Staphylococcus aureus native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(9): 1194-8. [\[CrossRef\]](#)
 81. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, *et al.* Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(8): 3437-41. [\[CrossRef\]](#)
 82. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, *et al.* Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(10): 1581-6. [\[CrossRef\]](#)
 83. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, *et al.* Determination of an inoculum effect with various cephalosporins among clinical isolates of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(5): 2206-8. [\[CrossRef\]](#)
 84. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, *et al.* Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011; 39(6): 1474-81. [\[CrossRef\]](#)
 85. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, *et al.* Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(1): 23-30. [\[CrossRef\]](#)
 86. Murray RJ. Staphylococcus aureus infective endocarditis: diagnosis and management guidelines. *Intern Med J*. 2005; 35(Suppl. 2): S25-44. [\[CrossRef\]](#)
 87. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in Staphylococcus aureus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(6): 755-71. [\[CrossRef\]](#)
 88. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(1): 51-8. [\[CrossRef\]](#)
 89. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3): 285-92. [\[CrossRef\]](#)
 90. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, *et al.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*. 2006; 355(7): 653-65. [\[CrossRef\]](#)
 91. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, *et al.* Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(4): 936-42. [\[CrossRef\]](#)
 92. Smith JR, Claeys KC, Barber KE, Rybak MJ. High-dose daptomycin therapy for staphylococcal endocarditis and when to apply it. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16(10): 429. [\[CrossRef\]](#)
 93. Zainah H, Zervos M, Stephane W, Chamas Alhelo S, Alkhoury G, Weinmann A. Daptomycin failure for treatment of pulmonary septic emboli in native tricuspid and mitral valve methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. *Case Rep Infect Dis*. 2013; 2013: 653582.
 94. Chambers HF, Sande MA. Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 26(1): 61-4. [\[CrossRef\]](#)
 95. de Górgolas M, Avilés P, Verdejo C, Fernández Guerrero ML. Treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or methicillin-resistant Staphylococcus aureus with trimethoprim-sulfamethoxazole and antibiotics that inhibit cell wall synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(4): 953-7. [\[CrossRef\]](#)
 96. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of Staphylococcus aureus endocarditis. *J Infect Dis*. 1990; 162(1): 103-8. [\[CrossRef\]](#)

97. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with Staphylococcus aureus intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(1): 79-87. [\[CrossRef\]](#)
98. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother.* 2014; 20(1): 43-7. [\[CrossRef\]](#)
99. Lee CH, Tsai CY, Li CC, Chien CC, Liu JW. Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(1): 257-63. [\[CrossRef\]](#)
100. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(10): 4069-79.
101. Finch G, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(Suppl. 2): ii5-13. [\[CrossRef\]](#)
102. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(6): 713-21. [\[CrossRef\]](#)
103. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2006; 31(4): 274-352. [\[CrossRef\]](#)
104. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(7): 2463-7. [\[CrossRef\]](#)
105. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(Suppl. 7): 19-37. [\[CrossRef\]](#)
106. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(1): 82-98. [\[CrossRef\]](#)
107. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(9): 1243-55. [\[CrossRef\]](#)
108. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. *Arch Intern Med.* 2008; 168(3): 302-7. [\[CrossRef\]](#)
109. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation.* 2010; 121(9): 1141-52. [\[CrossRef\]](#)
110. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012; 366(26): 2466-73. [\[CrossRef\]](#)
111. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation.* 2010; 121(8): 1005-13. [\[CrossRef\]](#)
112. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(2): 209-17. [\[CrossRef\]](#)
113. Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart.* 2010; 96(11): 892-7. [\[CrossRef\]](#)
114. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147(6): 1837-44. [\[CrossRef\]](#)
115. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(1): e1-e132. [\[CrossRef\]](#)
116. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3): 788-93. [\[CrossRef\]](#)
117. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009; 169(14): 1290-8. [\[CrossRef\]](#)
118. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 116(15): 1736-54. [\[CrossRef\]](#)
119. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Br Med J.* 2008; 336(7647): 770-1. [\[CrossRef\]](#)
120. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22):1968-76. [\[CrossRef\]](#)
121. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation.* 2012; 126(1): 60-4. [\[CrossRef\]](#)
122. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet.* 2015; 385(9974): 1219-28. [\[CrossRef\]](#)
123. Duval X, Hoen B. Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate. *Lancet.* 2015; 385(9974): 1164-5. [\[CrossRef\]](#)
124. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003; 163(17): 2066-72. [\[CrossRef\]](#)
125. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, et al. Predicting risk of endocarditis using a clinical tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(1): 18-28. [\[CrossRef\]](#)
126. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(1): 114-8. [\[CrossRef\]](#)
127. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated Staphylococcus aureus central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9): 933-6. [\[CrossRef\]](#)
128. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(1): 1-45. [\[CrossRef\]](#)
129. van Eck van der Sluijs A, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, Hoepelman IM, Peters EJ. Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram-negative micro-organisms in patients without preceding bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(6): 1027-33. [\[CrossRef\]](#)
130. Park KH, Kim SH, Song EH, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 742-6. [\[CrossRef\]](#)
131. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med.* 2013; 126(1): 58-67. [\[CrossRef\]](#)