



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**İNFEKTİF ENDOKARDİTTE KARDİYOVASKÜLER  
KOMPLİKASYON VE MORTALİTE BELİRTEÇLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Ümit KURTARAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN**

**KAHRAMANMARAŞ 2019**



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**İNFEKTİF ENDOKARDİTTE KARDİYOVASKÜLER  
KOMPLİKASYON VE MORTALİTE BELİRTEÇLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Ümit KURTARAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN**

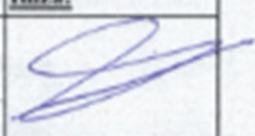
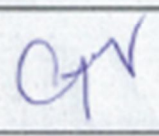

**KAHRAMANMARAŞ 2019**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**  
**(Tez Onay Formu)**

Arş. Gör. Dr. Ümit KURTARAN tarafından hazırlanan "Enfektif Endokarditte Kardiyovasküler Komplikasyon ve Mortalite Belirteçlerinin Belirlenmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

(imza)  
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 05.12./2019... tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN	Kardiyoloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Üye Prof. Dr. Gülizar SÖKMEN	Kardiyoloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Üye Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU	Kardiyoloji Anabilim Dalı (Gaziantep Üniv.)	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih: 05.12./2019

Prof. Dr. Mehmet BEKRETCİOĞLU  
Dekan

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca gerek mesleki gerekse insani bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum; ben ve diğer asistan arkadaşlarıma evlat sevgisi ile yaklaşan; bizim her şeyden önce iyi birer insan, ardından mesleğini bilimin ışığında ve evrensel etik kurallara uygun olarak layıkıyla yapan iyi birer hekim olmamız için engin bilgi ve tecrübelerini sonsuz sevgi, sabır ve hakkaniyetle bizimle paylaşan kardiyojji ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr.Gülizar Sökmen'e,

Tez çalışmalarım sırasında, ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi tecrübelerinden faydalandığım, bu zorlu süreçte yolumu gösteren gerçek bir kılavuz olan, ben ve diğer asistan arkadaşlarımızı hep daha ileriye gitmemiz için teşvik eden, kardiyojji vizonumuzu genişleten, alanında bir çok ilkin altında imzası olan, değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Ahmet Çağrı Aykan' a,

Kendisini tanıma ve kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, engin bilgisi ve mütevazi kişiliyle hocalığına hayranlık duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Sami Özgül' e; kendisiyle kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum halde bu kısa sürede bile farklılığını hissettiren sayın hocam Prof. Dr. Mahmut Tuna Katırcıbaşı'na,

İyi bir insan olmanın tüm erdemlerini kendisinde toplamayı başarmış, bunu bilimsel kişiliği ve mütevazi kişiliğiyle harmanlamış, benim için aynı zamanda bir ağabey olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e ; kardiyojji ailesine sonradan dahil olan, kendilerini tanımış olmaktan kıvanç duyduğum, bilgi ve tecrübelerini paylaşma konusundaki cömertliklerinden bolca faydalandığım sayın hocalarım Doç . Dr. Serhat Balcıoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Hakan Güneş, Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Aksu ve Dr. Öğr. Üyesi Ünal Öztürk'e,

Rotasyon sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları anabilim dallarınının değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Bu zorlu süreçte birlikte çalıştığım, aynı zamanda kardiyojjiideki ilk hocalarım olarak görüp saygı duyduğum, değerli kıdemli mesai arkadaşlarım Dr. Mehmet Çelebi, Dr. Hüseyin Nacar ve Dr. Kemal Göçer'e ; bana kıdemli asistanlık duygusunu ilk yaşatan Dr. Murat Kerkütlüoğlu'a ; varlığıyla kliniğimize renk katan Dr. Bayram Öztürk'e ; soğukkanlı ve sakin duruşundan taviz vermeyen Dr. Enes Çelik'e ; aramıza sonradan katılan ve karınca gibi çalışarak klinimizin yüküne ortak olan değerli kardeşlerim Dr.Musa Dağlı, Dr. Ali Eren Onuş ve Dr. Mehmet Hakan Uzun'a,

Kardiyoloji rotasyonu vesilesiyle kendisiyle tanışma fırsatı bulduğum, tez yazım aşamasında yabancı kaynak taraması yaparken pratik fikir ve önerilerinden faydalandığım, gerçek bir entellektüel, iyi bir hekim ve samimi bir arkadaş olan Dr. Cem Zafer Yıldır'a ; asistanlık hayatım boyunca tanıştığım, mesleğimi icra ederken kendileriyle sık sık görüş alış verişi yaptığım, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım diğer bölümlerdeki asistan arkadaşlarıma,

Başarılı hekimliğin bir ekip işi olduğunu hatırlatan, büyük bir özveriyle çalışan anjiyo ünitesinin teknisyen ve hemşirelerine; klinikte yatırdığımız hastaları büyük bir özveri ve titizlikle takip eden, yoğun bakımdaki en büyük yardımcılarımız başta hemşireler olmak üzere yoğun bakımın sağlık personeli ve çalışanlarına,

Benim fikri hür vicdanı hür bir birey olarak yetişmemde en büyük katkısı olan, öğretmenlik mesleğindeki idealistliğini hekimlik mesleğimi yaparken bana rehber tayin eden babam Emin Kurtaran'a; her daim yanımda hissettiğim annem Besime Kurtaran'a ; meslek tercihi yaparken kritik bir aşamada önerilerinden yararlanıp hekimliğin seçmeme vesile olan abim Ahmet Kurtaran'a; tez yazım aşamasında bilgisayar ve yazılım gibi teknik konularda bilgi ve deneyimlerine sıkça başvurduğum kardeşim Bülent Kurtaran'a; tez yazımı sırasında grafik ve tasarımlar hakkındaki önerilerinden faydalandığım yeğenim Harun Aydoğdu'ya verdikleri desteklerinden dolayı sonsuz minnet ve teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ümit KURTARAN

# İNFEKTİF ENDOKARDİTTE KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYON VE MORTALİTE BELİRTEÇLERİNİN BELİRLENMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ümit KURTARAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Aralık-2019

## ÖZET

**Amaç:** Enfektif endokardit tanımı olarak endokardın, kardiyak valvuler yapıların, intrakardiyak yabancı cisimlerin (Pacemaker, ICD, CRT, katater) veya intratorasik büyük vasküler yapıların patojen mikroorganizmalarca enfeksiyonu sonucu oluşan vejetasyonlarla karakterize enflamatuar bir hastalıktır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması sebebiyle, önemini korumaktadır. Epidemiyolojik verilere göre insidansı 3-10/ 100.000 hastane başvurusu arasında değişmektedir. Biz bu çalışmamızda 2011-2019 yılları arasında hastanemizde enfektif endokardit tanısı ile takip edilmiş olan hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, takipte gelişen komplikasyonlar ve laboratuvar bulguları ile hastane içi ve bir yıllık mortalite arasındaki bağlantıyı inceledik.

**Gereç ve Yöntemler:** Yaptığımız çalışmada hastanemizde 2011-2019 yılları arasında enfektif endokardit tanısı ile takip edilen  $\geq 18$  yaş olan 56 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı. Bu veriler ile konu hakkında yapılmış diğer çalışmaların verileri kıyaslandı. Çalışmalar arasındaki benzerliklerin ve farkların sebepleri araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında 36'sı (%64,2) erkek, 20'si (%35,7) kadın olmak üzere toplam 56 hasta incelendi. Hastaların ortalama yaşı kadınlarda 48, erkeklerde 53 olarak hesaplandı. Predispozan faktörler arasında % 58,9'luk (n=33) oranla romatizmal kapak hastalığının ön plana çıktığı görüldü. Bir diğer önemli predispozan faktör olan mekanik kapak protezinin % 21 (n=12) oranında olduğu tespit edildi. Her iki klinik tablonun mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir. Hastaların %60,7'sine (n=34) sadece medikal tedavi ve % 39,3'ne (n=22) kombine tedavi (medikal + cerrahi tedavi) verilmiştir. Her iki tedavi protokolünde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

tespit edilmemiştir. Eşlik eden hastalıklardan KBY artmış mortalite ile bağlantılıyken diğer hastalıklarda istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı tespit edilmemiştir. Benzer şekilde hastaların klinik takibinde ortaya çıkan komplikasyonlar arasında ABY artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diğer kardiyak, embolik ve sistemik komplikasyonların mortalite ile bağlantısı tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerden bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (artmış BUN, kreatin; azalmış eGRF) artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Endokardit, epidemiyoloji, komplikasyon, mortalite, prognoz.

**Sayfa Adedi:** 100

**Danışman:** Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN

# ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AND MORTALITY FACTORS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

(Medical Speciality Thesis)

Dr. Ümit KURTARAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE

December–2019

## ABSTRACT

**Introduction:** Infective endocarditis is an inflammatory disease characterized by the vegetations due to the infection of endocardium, heart valves, intracardiac foreign bodies (pacemaker, ICD, CRT and catheter) and/or intrathoracic big vessels. Although it is a rare disease, it maintains its importance because of its high morbidity and mortality. According to epidemiological data, the incidence varies between 3-10 / 100.000 hospital admissions. In this study, we investigated the relationship between demographic characteristics, concomitant diseases, follow-up complications, laboratory findings and in-hospital and one-year mortality of patients followed up with infective endocarditis in our hospital between 2011-2019.

**Material and Methods:** In this study, the data of 56 patients aged  $\geq 18$  years with the diagnosis of infective endocarditis in our hospital between 2011-2019 were evaluated retrospectively. Statistical analysis of the data was performed. These data were compared with other studies on the subject. The causes of similarities and differences between the studies were investigated.

**Results:** A total of 56 patients, 36 (64.2%) males and 20 (35.7) females, were included in the study. The mean age of the patients was 48 in women and 53 in men. Among the predisposing factors, rheumatic valve disease was prominent in 58.9% (n = 33) of the patients. Another important predisposing factor, mechanical valve prosthesis was found to be 21% (n = 12). The effect of both clinical conditions on mortality was not determined. 60.7% of the patients (n = 34) received only medical treatment and 39.3% (n = 22) received combined treatment (medical + surgical treatment). There was no statistically significant difference in mortality between the two treatment protocols. While CRF was associated with increased mortality, no statistically significant



correlation was found in other diseases. Similarly, complications developed in clinical follow-up of patients were associated with increased mortality. Other cardiac, embolic and systemic complications have not been linked to mortality.

**Conclusion:** We found that impaired renal function tests (increased BUN, creatine; decreased eGRF) were associated with increased mortality

**Key words:** Endocarditis, epidemiology, complications, mortality, prognosis.

**Page Number:** 100

**Advisor:** Assoc. Prof. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Enfektif Endokardit Tanımı ve Tanısı.....	3
2.2. Tarihçe.....	6
2.3. Risk Faktörleri.....	9
2.3.1. Hastaya ait faktörler.....	9
2.3.2. Komorbid hastalıklara bağlı risk faktörleri.....	9
2.4. Epidemiyoloji.....	10
2.5. Enfektif Endokardit Sınıflandırılması.....	11
2.6. Patofizyoloji.....	13
2.7. Mikrobiyoloji.....	14
2.7.1. Stafilokoklar.....	14
2.7.2. Streptokoklar.....	15
2.7.3. Enterokoklar.....	16
2.7.4. HACEK grubu mikroorganizmalar.....	16
2.7.5. Aerobik gram negatif basiller.....	16
2.7.6. Coxiella burnetti.....	16
2.7.7. Fungal endokardit.....	17
2.7.8. Kültür negatif endokardit.....	17
2.8. Endokardit Tanısı İçin Kullanılan Klinik Testler.....	17
2.8.1. Laboratuvar testleri.....	17
2.8.2. Görüntüleme yöntemleri.....	17
2.8.2.1. Ekokardiyografi.....	18
2.8.2.2. Multislice bilgisayarlı tomografi (MSCT).....	20
2.8.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	20
2.8.2.4. Nükleer görüntüleme.....	22
2.8.3. Mikrobiyolojik Tanı.....	22

2.9. Profilaksi.....	23
2.10.Tedavi.....	24
2.10.1. Antibiyoterapi .....	24
2.10.1.1. Ampirik tedavi .....	24
2.10.1.2. Etkene yönelik tedavi .....	25
2.10.1.3. Stafilokoklar .....	27
2.10.1.4. Enterokoklar .....	29
2.10.1.5. Gram Negatif Organizmalar.....	31
2.10.1.6. Coxiella burnetti.....	31
2.10.1.7. Fungal enfektif endokardit.....	32
2.10.1.8. Kültür-negatif enfektif endokardit.....	33
2.10.2. Cerrahi tedavi.....	34
2.10.3. Kardiyak cihazlara ilişkili EE (KCİEE) .....	36
2.11. EE Komplikasyonları .....	36
2.11.1. Kardiyak komplikasyonlar.....	37
2.11.2. Embolik komplikasyonlar.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi .....	38
3.1.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri .....	38
3.1.2. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri .....	38
3.2. Çalışma Protokolü.....	38
3.2. İstatiksel Analiz .....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇLAR .....	65
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ .....	66
TABLolar DİZİNİ .....	67
KAYNAKÇA.....	69
EKLER .....	83

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>EE</b>	: Enfektif endokardit
<b>NBTE</b>	: Non bakteriyel trombotik endokardit
<b>ESC</b>	: Avrupa kardiyoloji derneği
<b>18F-FDG</b>	: 18F florodeoksiglukoz
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>SPECT</b>	: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>HACEK</b>	: Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodens, Kingella
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>RKH</b>	: Romatizmal kapak hastalığı
<b>MVP</b>	: Mitral valv prolapsusu
<b>AS</b>	: Aort stenozu
<b>PS</b>	: Pulmoner stenoz
<b>ASD</b>	: Atriyal septal defekt
<b>VSD</b>	: Ventriküler septal defekt
<b>PDA</b>	: Patent ductus arteriosus
<b>ARA</b>	: Akut romatizmal ateş
<b>ICD</b>	: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör
<b>CRT</b>	: Kardiyak resenkron tedavisi
<b>PKE</b>	: Protez kapak endokarditi
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>TTE</b>	: Transtorasik ekokardiyografi
<b>TÖE</b>	: Transözefagial ekokardiyografi
<b>MSCT</b>	: Multislice bilgisayarlı tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MIC</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyon

<b>VRE</b>	: Vankomisin rezistan enterokok
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>VREF</b>	: Vankomisin rezistan enterococcus faecium
<b>KCİEE</b>	: Kardiyak cihazla ilişkili enfektif endokardit
<b>KSÜ</b>	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
<b>HBYS</b>	: Hastane bilgi yönetim sistemi
<b>BMI</b>	: Boy kilo indeksi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>PHT</b>	: Pulmoner hipertansiyon
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>AVR</b>	: Aortik valvüler replazman
<b>MVR</b>	: Mitral valvüler replazman
<b>AGHBS</b>	: A Grubu beta hemolitik streptokok
<b>MRSA</b>	: Metisilin rezistans staf aureus
<b>RDW</b>	: Eritrosit dağılım aralığı
<b>WBC</b>	: Beyaz hücre sayısı
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>CK</b>	: Kreatinin kinaz
<b>TSH</b>	: Troid stimulan hormon
<b>eGRF</b>	: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfektif endokardit (EE) geniş intratorasik vasküler yapıların (aort koarktasyonu, PDA, arterio-venöz şant gibi) veya dolaşım sistemi ile doğrudan temas halinde olan kalp içindeki yabancı cisimleri de (örn. mekanik protez kapaklar, pacemaker veya ICD elektrodları, ASD ve VSD kapama cihazları, CVP kateteri) içeren kardiovasküler yapıların endovasküler enfeksiyonudur (1). Hastalığın tarihçesi oldukça eskiye dayanır. Hastalığın otopsi bulguları 1723 yılında Lazaire Liviere tarafından tanımlanmıştır. William Osler ise 1885 yılında hastalığı ilk tanımlayan kişi olarak kayıtlara geçmiştir (2).

Enfektif endokarditin gerçek insidansını belirlemek zordur. Bunda tanı kriterlerinin değişkenliği ve birçok klinik tablo ile karışması rol önemli oynar (3). İnsidansı yaklaşık olarak 1000 hastane başvurusunda 1 hasta olarak tahmin edilmektedir (4). Gelişmiş ülkelerde, intravenöz girişimlerin, ilaç ve cihaz kullanımlarının artmasına bağlı olarak, primer risk faktörü kabul edilen *S. aureus* enfeksiyonlarının arttığı görülmektedir. Bu nedenle *S. aureus* enfektif endokardit için primer patojen olarak kabul edilmektedir (5).

Son 30 yılda enfektif endokardit epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklerin, infeksiyöz mikroorganizma virülansındaki değişiklikler, duyarlı konak sayısının ve invaziv metodlarla tedavi edilen hasta sayısındaki artış ve akut romatizmal ateş (ARA) ile romatizmal kalp hastalığı (RKH) insidansındaki azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (6-8).

Normal koşullarda kalbin kapakları ve endotelial yüzeyi bakteri ve mantar gibi enfeksiyon ajanlarına karşı dirençlidir. Enfektif endokardit gelişimi için birçok bağımsız olayın aynı anda ortaya çıkması gerekmektedir. Bu faktörlerin her biri konak hücreye ait faktörlerle etkileşir (9-12).

Enfektif endokardit patofizyolojisinde, ilk basamak endokardın hasarudur. Ardından trombositlerin ve fibrinin fokal adheransı başlar. Endokardiyal hasara bağlı olarak trombosit ve fibrin birikimi ile oluşan yapı non bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) olarak adlandırılır. Bu birikimler EE başlangıcında patojen mikroorganizmaların bakteriyemi sırasında yapıştığı alanlardır (13). NBTE bakteri kolonizasyonu için normal endotelden daha duyarlı bir endotel oluşturur. NBTE yüzeyinde bulunan endotel, trombositler ve fibroblastlardan gibi hücrelerden salınan

fibronektin; subendotel kollajene bağlanır. Fibronektin reseptörleri, S.aureus, Viridans streptokoklar, Streptococcus pneumoiae, Candida albicans gibi patojen mikroorganizmaların yüzeyinde bulunur (14).

Enfektif endokardit tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken uygun dozda ve sürede antibiyotik tedavisine başlamaktır. Tedavi prensipleri belirlenirken güncel tedavi kılavuzları takip edilmelidir (15). Parenteral tedavi oral tedaviden üstündür. Benzer şekilde kombinasyon tedavisi monoterapiden daha etkilidir ve hızlı bakterisidal etki gösterir (16). Medikal tedaviye yanıt alınamayan yada bazı komplikasyonların geliştiği hastalar için cerrahi tedavi gerekebilir. Vakaların yaklaşık olarak %30' unda cerrahi tedavi gerekmektedir (17,18).

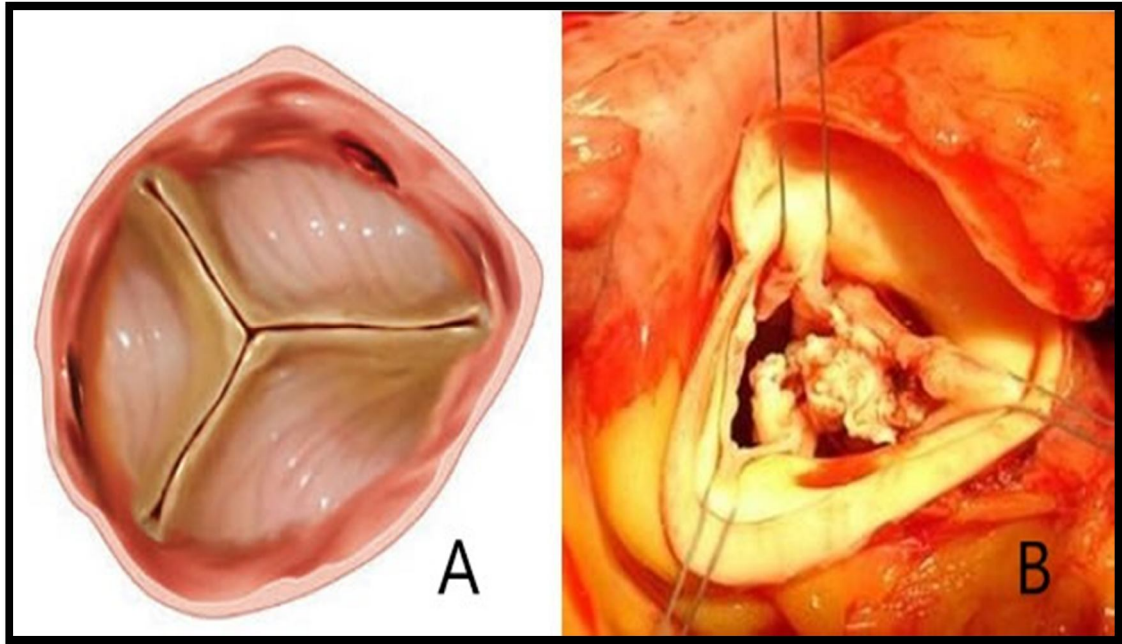
Bu çalışmada hastaların bireysel özellikleri, eşlik eden komorbiditeler, enfeksiyon belirteçleri, tam kan, biyokimya, ekokardiyografik parametreler ile hastaların morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu amaçla Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011 ile 2019 tarihleri arasında EE tanısı alıp tedavi ve izlemine tamamlayan hastaların verileri değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enfektif Endokardit Tanımı ve Tanısı

Enfektif endokardit (EE) geniş intratorasik vasküler yapıların (aort koarktasyonu, PDA, arterio-venöz şant gibi) veya dolaşım sistemi ile doğrudan temas eden kalan kalp içindeki yabancı cisimleri de (örn. mekanik protez kapaklar, pacemaker veya ICD elektrodları, ASD ve VSD kapama cihazları, CVP kateteri) içeren kardiovasküler yapıların endovasküler enfeksiyonudur (1). Gerek seyri gerekse komplikasyonları göz önüne alındığında enfektif endokarditi sistemik bir hastalık olarak düşünmek gerekir (1).

Hastalığın karakteristik lezyonları vejetasyonlardır. Vejetasyon patojen mikroorganizma (bakteri, virus, mantar), eritrosit, beyaz küreler, trombositler, fibrin ve fibrin ürünlerinden oluşan makroskopik lezyonlardır. Bazı vakalarda vejetasyonlar görülmeyebilir ve böyle durumlarda sorumlu lezyon harabiyet, ülserasyon ve abse olarak klinik tabloya eşlik edebilir (1).



**Resim 2.1.** Normal aortik kapak (A). Aort kapakta vejetasyon (B).

Enfektif endokardit hastaları klinisyenlerin karşısına birçok semptom ve bulgularla çıkabilir. Ateş, üşüme, titreme, halsizlik, terleme, üfürüm, splenomegali bu semptom ve bulguların başında gelir. Bazı vakalarda ritm bozuklukları, kalp yetmezliği semptom ve bulguları klinik tabloya eşlik eder (19). Hastalığın seyrinin her hastada farklı olması, bu hastalıkta görülen en sık semptomların nonspesifik semptomlar olması

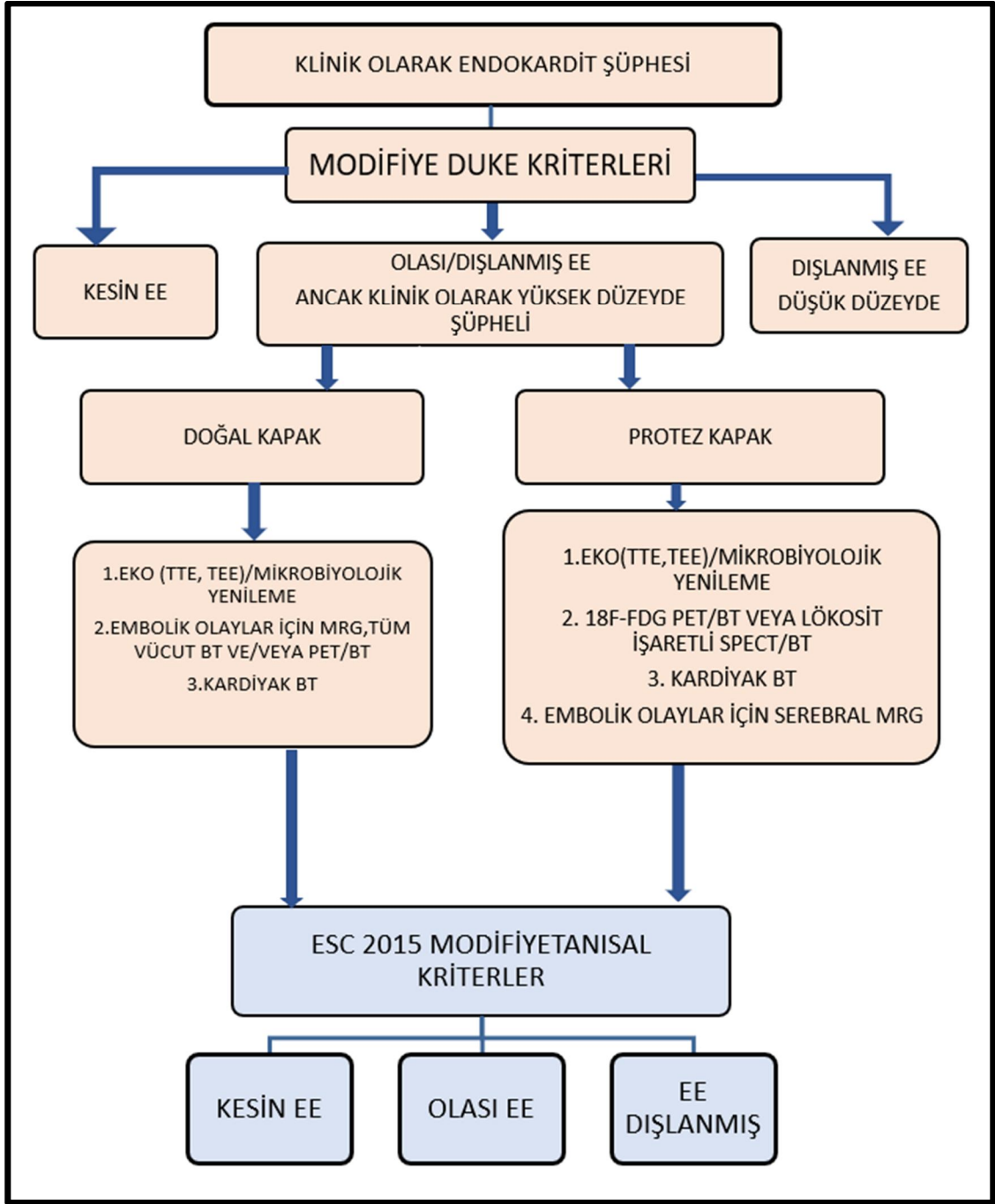


ve giderek artan ampirik antibiyotik kullanımı nedeniyle bu hastalığın tanı ve tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Bu gibi sebeplerden dolayı Modifiye Duke kriterleri, hastalığın tanısının klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik bulgular ile yüksek duyarlılık ve özgüllükte konulmasını klinisyenler için kolaylaştırmıştır (6). Tablo 2.2 de Duke Kriterleri gösterilmiştir.

EE'yi tanımlamak için akut ve subakut gibi ifadeler sıklıkla kullanılır. Akut EE belirgin toksisite ile ortaya çıkar ve günler-haftalar gibi kısa süre içerisinde kapak yıkımına ve metastatik enfeksiyonlara ilerleyebilir. Subakut EE ise haftalar-aylar içinde daha ılımlı bir toksisiteye ve nadiren metastatik enfeksiyonlara neden olur. Bu iki klinik tabloya neden olan mikroorganizmalar da çoğunlukla birbirinden farklıdır. Akut EE hemen daima etken olan mikroorganizma staf. aureus nedeniyle iken, subakut EE çoğunlukla viridans streptokok, enterokok, koagülaz negatif stafilokok ve Gr (-) kokobasiller tarafından oluşturulur.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2015 yılında enfektif endokardit ile ilgili yeni bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda Modifiye Duke kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Ekokardiyografide yeni kapak yetmezliğinin saptanması kriterler arasında yer almadığı görülmüştür. Buna ilaveten <sup>18</sup>F-FDG PET/BT (protez kapak implantasyonundan >3 ay sonrası için) ya da radyoaktif işaretlenmiş lökosit ile yapılan SPECT 'de protez kapak etrafında artmış aktivite gösterilmesi ve kardiyak BT'de paravalvüler lezyon tanımlanması majör kriterler arasında yerini almıştır (20).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2015 yılında modifiye tanısal kriterleri de içeren yeni bir EE tanı algoritması yayınlamıştır. Buna göre EE tanısı halen Klasik Duke Kriterlerine dayanmaktadır. Bu algorithmada tanının olası çıkması veya reddedilmesi durumunda devam eden yüksek düzeyde klinik şüphe varsa ekokardiyografi ve kan kültürleri yenilenmesiyle birlikte, diğer görüntüleme tekniklerin de kullanılması önerilmiştir (20).



**Şekil 2.1.** EE tanısı için uygulanan ESC 2015 algoritması (20)

EE hastalarının başvuru semptom ve bulguları birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin başında hastayı etkileyen mikroorganizmanın virulansı ve tedaviye verdiği yanıt, hastanın komorbiditeleri nedeniyle mevcut hemodinamik durumu, kapaklarda meydana gelen harabiyet ve enfeksiyonun paravalvüler yayılımı, hastalarda gelişen embolik olaylar ve hastalığın seyrinde gelişen sistemik immünopatolojik olaylar gelmektedir. Hastaların başvuru semptom ve bulguları tablo 2.1’de gösterilmiştir (7).

**Tablo 2.1.** Enfektif endokarditte semptom ve bulgular

Semptom	Prevalans	Fizik Muayene Bulgusu	Prevalans
Ateş	%80-95	Ateş	%80-90
Üşüme-Titreme	%40-70	Üfürüm	%75-85
Halsizlik	%40-50	Yeni gelişen üfürüm	%10-50
Terleme	%20-40	Nörolojik anormallikler	%20-40
Anoreksi	%20-40	Splenomegali	%10-40
Baş ağrısı	%20-40	Peteşi/ konjunktival hemoraji	%10-40
Dispne	%20-40	Splinter hemoraji	%5-15
Öksürük	%20-30	Janeway lezyonları	%5-10
Kilo kaybı	%20-30	Osler nodülleri	%3-10
Artralji	%10-30	Retinal lezyon veya Roth spot	%2-10
İnme	%10-20		
Konfüzyon/deliryum	%10-20		
Bulantı/kusma	%10-20		
Ödem	%5-15		
Göğüs ağrısı	%5-15		
Karın ağrısı	%5-15		
Hemoptizi	%5-10		
Sırt ağrısı	%5-10		

## 2.2. Tarihçe

Kalp kapak hastalıklarının tanımlanması günümüzden yaklaşık 300 öncesine dayanmaktadır (25). İlk olarak Riveriere hastalığının otopsi bulgularını tanımlamış, ardından Morgagni enfektif endokarditin tanımını yapmıştır. Ondokuzuncu yüzyıl başlarında EE'nin karakteristik makroskobik görüntüsü için vejetasyon terimi Jean Nicolause Corvisart tarafından kullanılmıştır. Rosenbach, Wyssokowitsc ve Weichsebaum çalışmalarında EE için predispozan faktörler hakkında günümüzde de önemini koruyan sonuçlara ulaşmışlardır (26).

EE'in klinik özelliklerini sistematik olarak tanımlayan ilk kişi 1885 yılında William Osler olmuştur. Osler EE'i klinik olarak dört ana başlık altında açıklamıştır: persistan bakteriyemi, aktif valvülit, damar embolisi ve immünoolojik fenomenlerdir.

**Tablo 2.2.** Modifiye Duke Kriterleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği 2015 EE kılavuzu önerisi

<b>Majör Kriterler</b>	
	<b>I- Enfektif endokardit için kan kültürü pozitifliği :</b>
	<p>a)İki ayrı kan kültüründe enfektif endokardit için tipik mikroorganizmaların üremesi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Strep. viridans , Strep. bovis, HACEK grubu bakteriler, Staf. aureus ya da,</li><li>➤ Birincil odak olmaması koşuluyla, toplumdan kazanılmış Enterekoklar ya da,</li></ul> <p>b) Pozitif olmaya devam eden kan kültüründe EE ile uyumlu mikroorganizmalar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ En az 12 saat arayla alınmış <math>\geq 2</math> kan kültüründe sonucun pozitif olması ya da</li><li>➤ Üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da <math>\geq 4</math> ayrı kan kültürünün çoğunda (ilk ve son kan kültürü örnekleri arasında <math>\geq 1</math> saat olması koşuluyla) sonucun pozitif olması ya da,</li></ul> <p>c) Coxiella burnetti için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz 1 IgG antikor titresinin <math>&gt;1:800</math> olması</p>
	<b>II- Enfektif endokardit için pozitif görüntülenme kriterleri</b>
	<p>a)Ekokardiyografik kriterler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Vejetasyon</li><li>➤ Abse, psuedoanevrizma, intrakardiyak fistül</li><li>➤ Anevrizma veya valvuler perforasyon;</li><li>➤ Mekanik protez kapakta yeni ortaya çıkan parsiyel ayrışma</li></ul> <p>b)PET/BT ve SPECT/BT :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ PET/BT : Protez kapak implantasyon bölgesindeki anormal aktivitenin 18F-FDG PET/CT tarafından gösterilmesi( protez kapak implantasyonundan üç ay sonra) ya da;</li><li>➤ SPECT/BT: Protez kapak implantasyon bölgesindeki anormal aktivitenin radyolojik olarak işaretlenmiş lökositler tarafından SPECT/BT de gösterilmesi</li></ul> <p>c)Kardiyak BT: Paravalvuler lezyonun kardiyak BT'de gösterilmesi</p>
<b>Minör Kriterler</b>	
	<p>1- Kalp hastalığı gibi predispozan faktörlerin olması ya da i.v. ilaç kullanımı</p> <p>2- Ateş (<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>).</p> <p>3- Vasküler fenomenler :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Major arteryel emboli,</li><li>➤ Septik pulmoner enfark,</li><li>➤ Enfektif (mikotik) anevrizma,</li><li>➤ İntrakraniyal kanama,</li><li>➤ Konjuktival hemoraji,</li><li>➤ Janeway lezyonları.</li></ul> <p>4- İmmünolojik fenomenler : Glomerulonefrit, Osler nodülleri, Roth's spots, Romatoid faktör.</p> <p>5- Mikrobiyolojik kanıtlar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Major kriterleri karşılamayan kan kültürü pozitifliği ya da ;</li><li>➤ Enfektif endokardite neden olduğu düşünülen mikroorganizma ile aktif enfeksiyon olduğunu gösteren serolojik testler</li></ul>

HACEK: Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodens, Kingella

**Tablo 2.3.** Değiştirilmiş Duke kriterlerine göre EE tanımlaması

<b>Kesin EE:</b>
<b>I - Patolojik tanı kriterler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hastadan alınan örneklerden (vegetasyon, embolize olmuş vegetasyon materyali ya da kalp içindeki abse rneği) yapılan kültür testlerinde veya histopatolojik olarak tipik mikroorganizmaların gösterilmesi</li><li>➤ Hastadan alınan örneklerden (vegetasyon, embolize olmuş vegetasyon materyali ya da kalp içindeki abse rneği) histolojik araştırmada, lezyonlarda aktif endokardit bulgularının gösterilmesi.</li></ul>
<b>II- Klinik kriterler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Tek başına 2 majör kriter; veya</li><li>➤ 1 majör kriter ve 3 minör kriterin birlikte olması; veya</li><li>➤ 5 minör kriterin olması</li></ul>
<b>Olası EE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 1 majör kriter ve 1 minör kriter aynı anda bulunması ;veya</li><li>➤ 3 minör kriterin karşılanması</li></ul>
<b>EE'nin dışlanması</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alternatif tanıların kesinleştirilmesi; veya</li><li>➤ Dört gün veya daha kısa süreli antibiyotik tedavisi ile semptomatik iyileşme; veya</li><li>➤ Dört gün veya daha kısa süreli antibiyotik tedavisi sonrası yapılan cerrahi materyal rneği veya otopsi örneğinde patolojik olarak endokarditin dışlanması; veya</li><li>➤ Kesin veya olası EE kriterleri karşılamayan hastalar.</li></ul>

Osler aynı zamanda fokal endarterit olarak mikotik anevrizmayı tanımlamış ve bunun çoklu organ embolisine yol açarak (beyin, dalak, böbrek, retina) komplikasyonlara sebep olabileceğini belirtmiştir. Günümüzde Duke Minör Kriterleri arasında yer olan Osler nodln "en sık parmak ucu yanında gözlenen, bazıları bezelye boyutunda, diğerleri 1 cm veya yarısı çapında merkezi lekeli küçük şiş alanlar" şeklinde tanımlamıştır (28).

Antibiyotiklerin keşfine kadar mortal seyreden bu hastalığın prognozunda, medikal ve cerrahi alandaki ilerlemelere paralel olarak önemli değişiklikler olmuştur. Hastalığın tanı koyulabilirliği artmıştır. Bu ekokardiyografideki yeni metodların, yeni görüntülenme yöntemlerinin ve moleküler araçların kullanıma girmesiyle mümkün olmuştur. Bu gelişmelere rağmen EE, hem hastalık popülasyonunun heterojen oluşu hem de dirençli organizmaların artması nedeniyle klinisyen için önemli bir hastalık olmayan devam etmektedir.

## **2.3. Risk Faktörleri**

### **2.3.1. Hastaya ait faktörler**

- Yaş: Hastalık yaşla birlikte artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın insidansının 70-80 yaşları arasındaki kişilerde 14.5/100 000'e kadar çıkabildiği görülmüştür (41). Bu artış intrakardiyak cihaz kullanımının artması ve gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı bakteriyemiyle ilişkilendirilmiştir (41). Ayrıca toplumda yaşlı popülasyonun artması sonucu dejeneratif kalp hastalığı prevalansının artması bu artışın nedenleri arasında gösterilmektedir.
- Erkek cinsiyet: Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerin kadınlara oranla iki kat daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (42).
- Diş infeksiyonu: Diş eti dokusunun manipülasyonunu veya oral mukozanın bütünlüğünü bozan diş prosedürleri EE için risk oluşturabilir (43).
- İntravenöz ilaç kullanımı

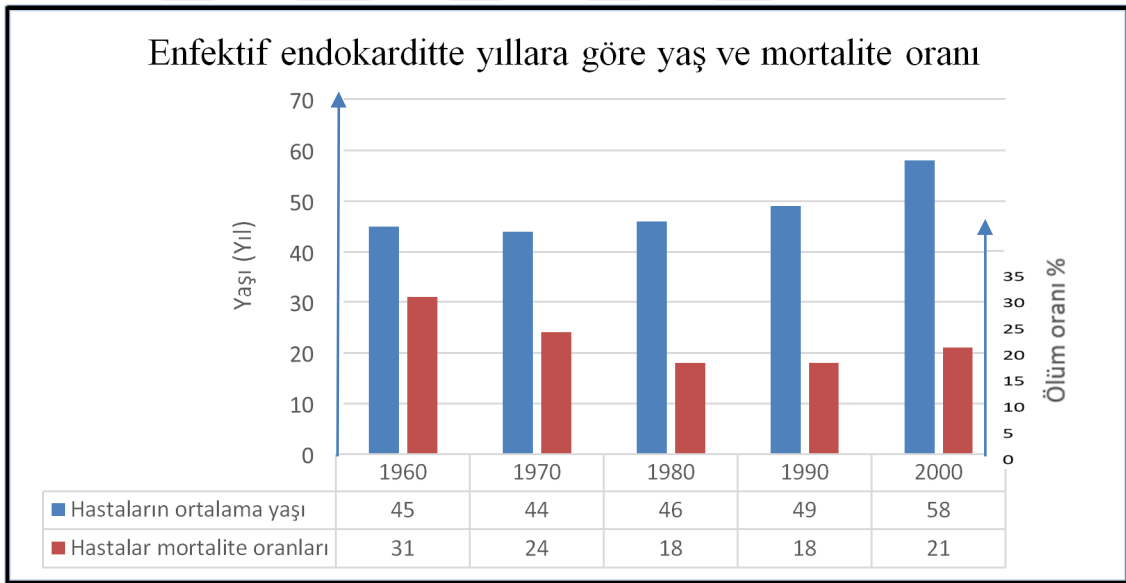
### **2.3.2. Komorbid hastalıklara bağlı risk faktörleri**

- Yapısal kalp hastalığı: Hastaların büyük bir çoğunluğunda önceden yapısal bir kalp hastalığı olduğu raporlanmıştır (44).
- Valvüler hastalıklar: Geçmiş yıllarda mitral darlığı olan romatizmal kalp hastalığı (RKH) EE'de en sık nedeniydi. Son yapılan çalışmalar en sık yatkınlık yaratan lezyonun mitral yetersizliğin eşlik ettiği mitral valv prolapsusu (MVP) olduğunu göstermiştir (45, 46). Ayrıca aort kapak hastalığı (skleroz, stenoz ve / veya yetersizlik) EE olgularının% 12-30'unda görülmektedir (45).
- Konjenital kalp hastalığı: Aort stenozu (AS), biküspit aort kapak, aort koarktasyonu (AK), pulmoner stenoz (PS), patent ductus arteriosus (PDA), ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot tetralojisi EE'e yol açabilecek konjenital kalp hastalıklarıdır.
- Protez kalp kapağı varlığı,
- İntravasküler cihaz varlığı
- Kronik hemodiyaliz

## 2.4. Epidemiyoloji

EE'nin gerçek insidansının belirlenmesi tanı kriterlerinin ve rapor yöntemlerinin farklı serilerde değişken olması sebebiyle zordur (3,4). İnsidansının 1/1000 hastane başvurusu olduğu tahmin edilmektedir. Bu oranın 10 büyük survey çalışmasında, 1000 hastane başvurusunda 0.16-5.4 arasında değiştiği görülmüştür (3,4,29). Batı toplumlarında yapılan prospektif çalışmalarda yıllık insidans 1,9-6,2 /100000 olarak hesaplanmıştır (30).

Enfektif endokarditin insidansını etkileyen faktörlerden başında cinsiyet gelir. Erkeklerin kadınlardan daha fazla etkilendiği görülmektedir (18 büyük seride oran 1.7:1) (29). Fakat 30 yaş altı hasta popülasyonunda çoğunluğu oluşturan kadın hastalardır. Günümüzde halen çocuklarda ve infantlarda nadir görülmekte olup konjenital kalp hastalığı gibi predispozan faktörlerin varlığında hastane içi bakteriyemi sonucu meydana gelmektedir (31,32).



**Şekil 2.2.** EE hastalarının yıllara göre ortalama yaşı ve mortalite oranı

EE hastalarının yaş ortalaması 1900'lü yılların başlarında 30'un altında iken bu ortalama 1950'li yıllarda 39'a çıkmıştır. Günümüze gelindiğinde vakaların %50'sinden fazlasının 50 yaş üzerinde olduğu görülmüştür(33-35). Akut romatizmal ateş (ARA) ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) insidansının azalması, dejeneratif kalp hastalığı insidansı artması, romatizmal ve konjenital kalp hastalarının yaşam sürelerinin uzaması bu yaş değişikliğinin nedenlerinden bazılarıdır (35). Mortalite 1960'lı yıllarda % 30 civarındayken iken bu oran 2000' li yıllarda % 20 seviyesine düştüğü görülmüştür

(121). Tablo 2.4 'te Slipczuk ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada 1960-2000 yılları arasında tanı alan hastaların ortalama yaşları ve mortalite oranları gösterilmiştir.

Prostetik kalp kapağı, EE için hem önemli bir risk faktörüdür hem de hasta sayısının artmasının nedenlerinden biridir. Dünyada yıllık 150.000 civarında kapak implante edilmektedir (36). Kapak implantasyonunu takiben prostetik kapak endokarditi riski ilk yıl için %1-4 arasındadır. Sonraki yıllarda risk yaklaşık olarak yıllık %1'dir (37,38). Kapağın mekanik yada biyoprotez olması önemli bir fark yaratmamakla beraber EE için ilk yıl mekanik protez kapağın sonraki yıllarda ise biyoprotez kapağın daha duyarlı olduğu bilinmektedir (39,40).

Son yıllarda kalp pillerinin (Pacemaker, ICD, CRT) artan kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yeni bir klinik tablo ise pace endokarditidir. Enfeksiyon genellikle cilt kesinden ya da pace cebinden ortaya çıkar. Enfeksiyona neden olan patojen süreye göre değişmektedir. S. aureus erken vakalarda en sık sorumlu patojen olarak karşımıza çıkarken, S. epidermidis geç vakalarda ön plana çıkmaktadır. Tablo 2.4'te yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda EE nedenleri gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Enfektif endokardit serilerinde altta yatan nedenler

Çalışmacı	Zaman	Romatizmal	Distrofik	Prostetik	Konjenital
Cherubin	1938-1967	%8,5	%24	-	%6
Von Reyn	1970-1977	%22	%19	%12,5	%4
Bayliss	1981-1982	%23	%26	%14	%18
McKinsey	1980-1984	%6	%50	-	%13
Delahaye	1991-1992	%36	-	%17	%4

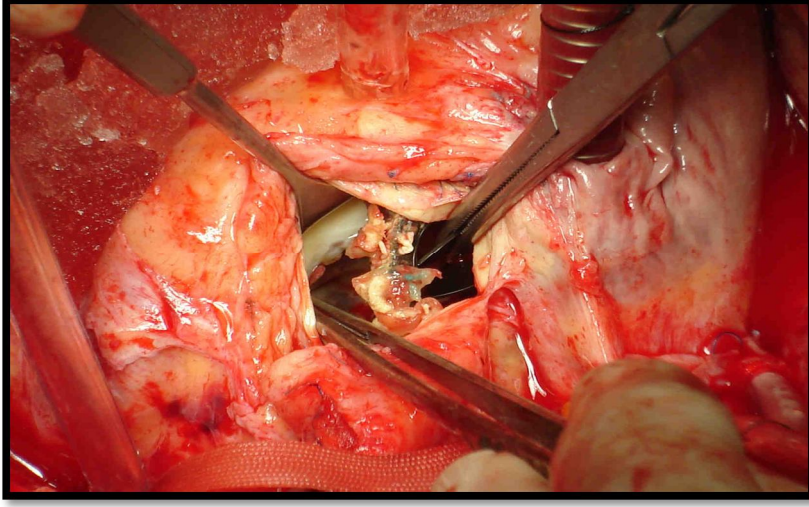
## 2.5. Enfektif Endokardit Sınıflandırılması

Enfektif endokardit için birçok sınıflandırma yapılmıştır. Eski sınıflandırmada etken patojen ve klinik prezentasyona göre, hastalık akut ve subakut olarak ikiye ayrılmaktaydı. Günümüze gelindiğinde hastalığın lokalizasyonu, kalpte yabancı cisim olup olmaması, hastalığın edinilme yolu, hastalığın aktif olup olmaması gibi parametreler dikkate alınarak daha kapsamlı bir sınıflandırma yapılmıştır. Tablo 2.5'te ESC 2009 EE güncellemesine göre EE sınıflandırılması gösterilmiştir.



**Tablo 2.5.** Enfektif endokardit sınıflaması ve tanımlamaları

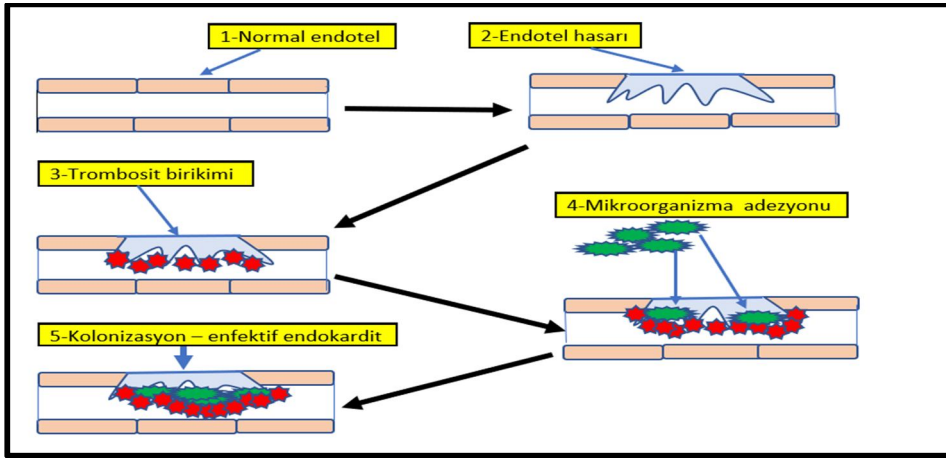
<b>I - Lezyonun lokalizasyonu ve kalp içinde yabancı materyal olup olmamasına göre EE</b>
<p>a) Sol taraf doğal kapak enfektif endokarditi</p> <p>b) Sol taraf protez kapak enfektif (PKE) endokarditi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Erken PKE: Kapak cerrahisini takiben ilk bir yıl içinde gelişen EE</li><li>➤ Geç PKE: Kapak cerrahisinden bir yıl sonra gelişen EE</li></ul> <p>c) Sağ taraf kaynaklı EE</p> <p>d) Cihazla ilişkili EE (kalıcı-geçici pacemaker , ICD, CRT)</p>
<b>II - Hastalığın edinilme şekline göre EE sınıflandırılması</b>
<p>a) Sağlık hizmetleri ile ilgili</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>Nazokomiyal EE :</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalarda başvuru sırasında EE semptom bulguları olmayan ve tipik semptom ve bulguların hastaneye yatıştan 48 saat sonra başlayan EE; veya</li><li>• Semptomların başlamasından önceki 6 ay içinde, 48 saatten fazla hastane yatış ve/veya manüplasyon(invaziv girişim) öyküsü olan hastalarda EE</li></ul></li><li>➤ <b>Nazokomiyal olmayan EE :</b> Aşağıdaki kriterlere göre sağlık hizmetleriyle teması olan bir hastada tipik semptom ve bulguların hastaneye yatırılmayı izleyen &lt;48 içinde gelişen EE<ul style="list-style-type: none"><li>• Evde verilen hemşirelik hizmetleri veya i.v. tedavi, hastalığın başlangıcından &lt;30 gün önce uygulanmış hemodiyaliz ya da intravenöz kemoterapi ya da</li><li>• EE başlamadan önce hastanın 90 gün içinde bir bakımevine yatırılma hikayesi ya da</li><li>• Hastanın bakımevinde veya uzun süreli bir tedavi kurumunda kalıyor olması</li></ul></li></ul> <p>b) <b>Toplumdan edinilmiş enfektif endokardit:</b> Yukarıda belirtilen sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyon kriterlerine uymayan bir hastada hastaneye yatırılmayı takiben &lt;48 içinde tipik semptom ve bulguların görülmesiyle gelişen EE</p> <p>c) <b>İ.V. ilaç bağımlılıyla ilişkili EE:</b> İ.V. ilaç bağımlısı bir kişide alternatif bir enfeksiyon odağı tespit edilmediğinde gelişen EE</p>
<b>III - Aktif EE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Klinik olarak inatçı ateş ve kan kültüründe etkenin izole edildiği EE ya da</li><li>➤ Cerrahi olarak tespit edilen aktif enflamatuvar morfoloji ya da</li><li>➤ Antibiyoterapisine devam edilen hasta ya da</li><li>➤ Histopatolojik olarak materyalde aktif EE kanıtının olması</li></ul>
<b>IV - Yineleme</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>Nüks EE :</b> İlk EE atağından sonraki ilk 6 ay içinde aynı mikroorganizmaya bağlı olarak ortaya çıkan EE atağı</li><li>➤ <b>Yineleyen enfeksiyon EE:</b> İlk EE atağından 6 ay sonra aynı patojen mikroorganizmaya bağlı olarak ortaya çıkan tekrarlayan EE atağı</li></ul>



**Resim 2.2.** Protez mitral kapakta vejetasyon ve kapak ayrılması görülmektedir

## 2.6. Patofizyoloji

EE nin karakteristik lezyonu olan vejetasyonlardır. Vejetasyon patogenezinde ilk basamak endotel hasarıdır. Hasarlı bölgede trombosit adezyonu ve fibrin oluşumu sonucu non-bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) oluşur. Bu steril yapı kanda dolaşan mikroorganizmaların bölgeye adezyonunu kolaylaştırır. Mikroorganizmaların da olaya dahil olmasıyla vejetasyonlar oluşur. Matür bir vejetasyon dokusu; fibrin, platelet, lökositler, eritrosit kalıntıları ve yoğun bakteri kümelerinden oluşur. Yüzeyde genellikle fibrin ve çeşitli lökositler vardır. Vejetasyonlarda vasküler yapılar bulunmaz. Ancak tedavi sürecini takiben kılcak vasküler yapılar ortaya çıkabilir.



**Şekil 2.3.** Enfektif endokardit lezyonun oluşumu

Vejetasyonların klasik yerleşim yeri kalp kapakçıklarının kapanma hattıdır. Regürjitan jetler endotel hasarına sebep olarak vejetasyon oluşumuna neden olabilir. Endotelize olmayan intrakardiyak yabancı cisimler (Pacemaker, ICD, CRT, Kateter) platelet-fibrin aktivasyonunu başlatabilir. Bakteriyemi non-bakteriyel endokarditi (NBTE) EE' ye dönüştüren durumdur.

Vejetasyonlar genellikle kapak koaptasyon bozukluğunun ilerlemesine, kapak perforasyonuna veya korda rüptürüne sebep olarak, regürtijan akımın daha da kötüleşmesine yol açar. Artan regürjitasyon konjestif kalp yetmezliğine neden olur. Lezyondan kopan vejetasyonlar, septik veya aseptik periferik embolilere neden olarak komplikasyonlara sebep olabilir.

## **2.7. Mikrobiyoloji**

Mikrobiyolojik patojenler arasında Gr (+) bakteriler serum bakterisidal aktivitesine karşı daha dirençli olduklarından, Gr (-) bakterilere kıyasla enfektif endokardite daha sık yol açmaktadırlar. Bu yüzden EE etiyojisinde birçok patojen mikroorganizma yer alsada stafilokoklar ve streptokoklar listenin başında yer alır. 325 hastanın yer aldığı bir EE çalışmasında etken olarak ilk sırada %36,1 oran ile stafilokoklar, ikinci sırada ise %19,4 oran ile streptokoklar yer almıştır (47). Tablo 2.6'da EE'e neden olan mikroorganizmalar ve görülme oranları gösterilmiştir (47).

### **2.7.1. Stafilokoklar**

Stafilokoklar akut endokardit hastalarında en sık izole edilen Gr (+) koklardır. Bu grup hem doğal kapaklarda hem de protez kapaklarda enfeksiyon yapabilmektedir. Lezyonun lokalizasyonuna göre morbidite ve mortalite değişmektedir. Staf.aureus'un neden olduğu sol kalp endokarditi vakaları, yapılan cerrahi tedavilere rağmen yüksek mortalite ile seyrederken, sağ taraf endokarditlerinde ise küratif tedavi şansı daha yüksektir. Ayrıca sağ taraf endokarditleri sıklıkla i.v. madde kullananlarda görülmektedir. Staf.aureus EE'i tedavisinde en ciddi sorun antibiyotik direncidir (15,48).

Protez kapak endokarditlerinde en sık izole edilen bir grup koagülaz (-) stafilokoklardır. Genellikle subakut bir klinik seyir izler. Staf.epidermidis bu grupta en sık izole edilen etkidir. Bir diğer koagülaz (-) olan Staf. Lugudensis, oldukça mortal seyreden ve toplum kaynaklı etkidir. Bu organizma penisilinin dahil birçok antistafilokokal antibiyotiğe duyarlıdır (49).

**Tablo 2.6.** EE' e neden olan mikroorganizmalar ve oranları

Etken mikroorganizmalar	Doğal Kapak	İntrakardiyak cihaz			Toplam, <i>n</i> (%)
		Kalp Pili / ICD *, <i>n</i>	Erken protez kapak, <i>n</i>	Geç protez kapak, <i>n</i>	
Tanımlanmış ajan	122	15	47	69	253 (77,8)
Staphylococcus spp	49	14	23	31	117 (36,1)
Streptococcus spp	52	0	2	9	63 (19,4)
Enterococcus spp	11	0	0	11	22 (6,8)
Brucella melitensis	5	1	0	9	15 (4,6)
Non-Fermentatif Gr(-)	2	0	12	2	16 (4,6)
Candida spp	1	0	6	1	8 (2,4)
Enterobacteriaceae	0	0	4	2	6 (1,8)
HACEK	1	0	0	2	3 (0,9)
Actinobacillus	0	0	0	2	2 (0,6)
Kytococcus schroeteri	0	0	0	1	1 (0,3)
Bartonella henselae	0	0	0	1	1 (0,3)
Bacillus licheniformis	1	0	0	0	1 (0,3)
Tanımsız etken ajanlar	44	3	5	20	72 (22,2)
Genel Toplam	166	18	52	89	325 (100)

\* ICD, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör

### **2.7.2. Streptokoklar**

Streptokoklar da Gr (+) koklar arasında olup EE' e en sık neden olan ikinci ajandır. Bu grupta en sık görülen alt grup streptococcus viridans'dır. Klinik olarak düşük ateş, gece terlemeleri ve yorgunluk gibi nonspesifik semptom ve bulgularla seyreden subakut endokardit etkenidir. Bu patojen insanlarda ağız florasında bulunur ve sıklıkla ağızda ağırlı lezyonlara yol açar. Viridan streptokoklar tek bir grup olmayıp birçok alt gruptan oluşmaktadır. Bu gruplar; streptococcus sanguis, oralis (mitis), salivarius, bovis, mutans, anginosus ve abiotrophia defecta'dan oluşmaktadır. Strep.bovis gastrointestinal hastalıklar ve kolon kanseri ile yakın ilişkilidir. Viridans türü streptokoklar romatizmal

kalp hastalığının (RKH) sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde RKH daha az olması nedeniyle streptokokların görülme sıklığı giderek azalmıştır (15).

Pnömonokoklar EE vakalarının yaklaşık %1-3'ünden sorumludur. Genellikle normal aort kapağını tutarak akut bir seyir izler (49).

### **2.7.3. Enterokoklar**

Enterokoklar yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı artan mikroorganizmalardır. Alt gruplar içinde en sık görülen etken olan ent.faecalis, genitoüriner (GÜS) hastalıklar ile ilişkilidir. İnsanda normal flora üyesi olan bulunan enterokoklar, santral venöz kateter kullanımı ve sağlık bakımı ilişkili endokarditlerde önemli bir etkindir. Diğer bir alt grup olan ent.faecium ise vankomisin direnci başta olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı gelişen direnç geliştirebilmektedir ve bu durum tedavilerindeki en büyük problemi oluşturmaktadır (15).

### **2.7.4. HACEK grubu mikroorganizmalar**

HACEK; Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodens, Kingella kingae'den oluşan Gr (-) basillerdir. Sıklıkla orofarenks ve daha üst solunum yollarının doğal flora üyesi olan mikroorganizmalardır. İnkübasyon süreleri oldukça uzun olup, sıklıkla subakut EE'e neden olurlar. Bu durum hastaların, merkezi sinir sistemi (MSS) veya periferik emboli gibi oldukça ciddi komplikasyonlar ile başvurmasına sebep olabilir (15).

### **2.7.5. Aerobik gram negatif basiller**

Gram negatif basiller sıklıkla akut EE etkeni olan mikroorganizmalardır. Enfeksiyonlarında toksinleri önemli rol oynar ve ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Nadir olarak endokardit etkeni olup klinik olarak yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Klebsiella, E. coli, Pseudomonas, Enterobacter bu gruba dahil olan patojen mikroorganizmalar arasında yer almaktadır (15).

### **2.7.6.Coxiella burnetti**

Coxiella burnetti Q ateşi etkenidir ve bir zorunlu hücre içi patojenidir. Hücre içinde lokalize olduğundan relapslar siktir ve aynı zamanda eradikasyonunu da zorlaştırmaktadır. EE etkeni olduğunda kür için genellikle kapak replasmanı gerekir ve uzun süre antibiyotik tedavisi ile desteklenir. Bazı kaynaklar IgG antikor titresinin 1:400

altına inene kadar ve IgA faz 1 antikoru kayboluncaya kadar antibiyotik tedavisinin en az 3 yıl kullanılması gerektiğini söylemektedir. Ancak son çalışmalar doksisisiklin ile hidroklorokin kombinasyon tedavisinin hem tedavi süresinin kısalttığını hem de relaps riskini azalttığını göstermektedir (50).

### **2.7.7. Fungal endokardit**

Mantarlar kan kültürlerinde üretilenlerinden, mantar endokarditleri tanısı zor olan vakalardır. Mantar infeksiyonları, genellikle artan santral venöz kateter kullanımına bağlı sağlık bakımı ile ilişkilidir. Sıklıkla protez kapaklarda endokardite olup en sık izole edilen alt grubu Candida spp.' dir. Fungal endokardit klinik olarak akut subakuta kadar değişebilen farklı klinik tablolara yol açabilir. Hastalarda komplikasyonlar sık görülür ve genellikle cerrahi müdahale gerekmektedir (15).

### **2.7.8. Kültür negatif endokardit**

Hastaların tanı öncesi antibiyotik veya bazı mikroorganizmaların rutin olarak kullanılan kan kültürü ortamında geç üremesi kültür negatif endokarditlere sebep olabilmektedir. Bu klinik tabloda yapılması gereken kan kültürü sonucu için daha uzun süre beklemek (en az 14 gün) veya mikroorganizmanın üretilmesi için daha özellikli kültürlerin seçilmesidir. Başta mantarlar olmak üzere Coxiella burnetii, Bartonella spp., Brucella spp., Tropheryma whipplei ve Legionella spp. gibi patojenler kültür negatif endokarditlerin önde gelen nedenleri arasındadır (15).

## **2.8. Endokardit Tanısı İçin Kullanılan Klinik Testler**

### **2.8.1. Laboratuvar testleri**

Enfektif endokardit tanısı için başta mikrobiyolojik ve görüntüleme testleri olmak üzere birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır. Bu testler hem hastalığın tanısı hem de tedaviye değerlendirmek için kullanılır. Aynı zamanda hastalık süresince meydana getirdiği komplikasyonların tanısı için de gereklidir (51). Tam kan sayımı; CRP, prokalsitonin gibi enfeksiyon markerları; BUN, kreatinin, bilirubin, ALT, AST gibi biyokimyasal parametreler sık kullanılan laboratuvar testleridir (52,53).

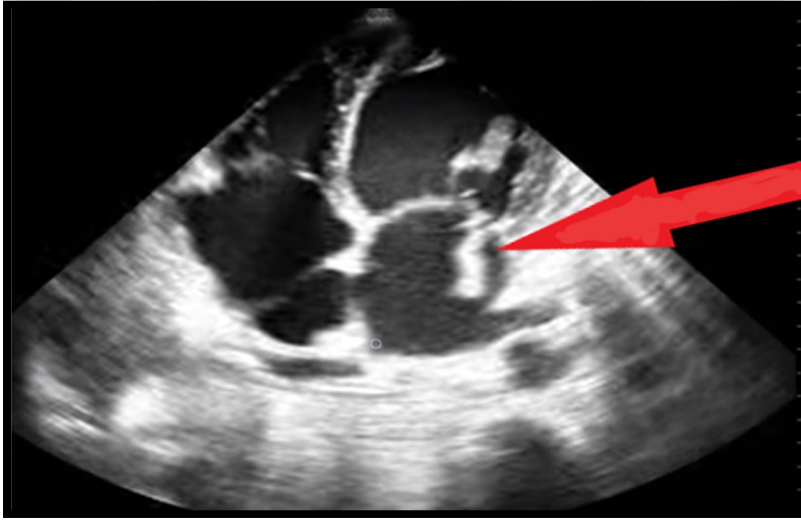
### **2.8.2. Görüntüleme yöntemleri**

Endokarditli hastaların kliniğinde transtorasik ekokardiyografinin (TTE) ayrı bir önemi vardır. TTE hastalığın tanısı, tedavi stratejisinin belirlenmesi, tedavi öncesi ve sonrasında hastaların takibi için kullanılmaktadır (54). Bir diğer görüntüleme yöntemi

olan transözefagial ekokardiyografi (TÖE) ise özellikle intraoperatif değerlendirmede kullanılır. Ayrıca hastalığın tanısı için MSCT, MRG, 18F-FDG PET/BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri de artık daha sık kullanılmaktadır (55).

#### 2.8.2.1. Ekokardiyografi

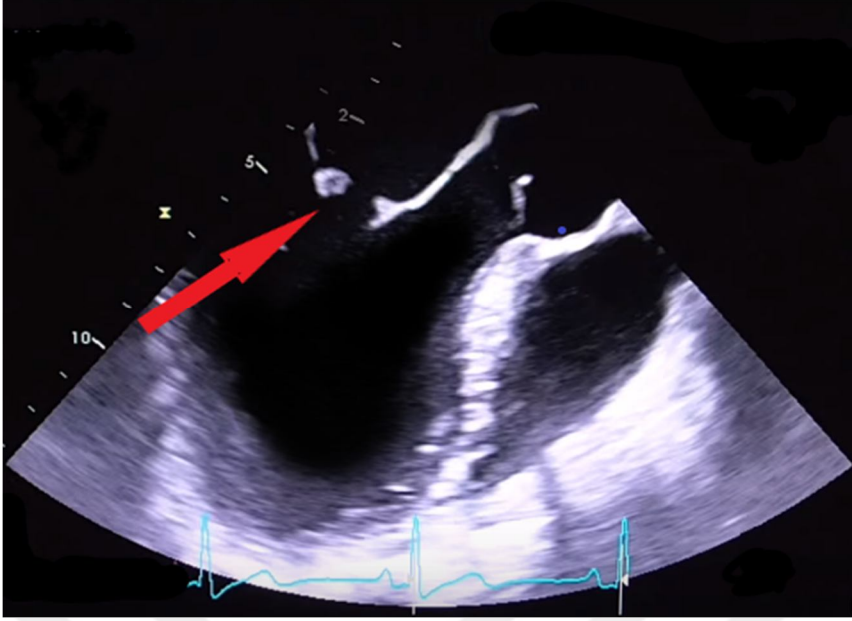
EE hastalarının tanısında transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefagiyal ekokardiyografi (TÖE) sık kullanılmaktadır. TÖE'nin hem doğal kapaklarda hem de protez kapaklarda TTE'ye göre duyarlılığı daha üstündür. TTE'nin doğal kapak vejetasyonlarını değerlendirmedeki duyarlılığı %65 düzeyinde iken, TÖE'de bu oran %85 ila %95 arasında değişmektedir. Benzer şekilde protez kapaklarda TTE'nin duyarlılığı %50'e düşerken, TEE'nin duyarlılığı %82 ila %96 arasındadır (45).



**Resim 2.3.** Mitral kapaktaki vejetasyonun TTE'da görünümü

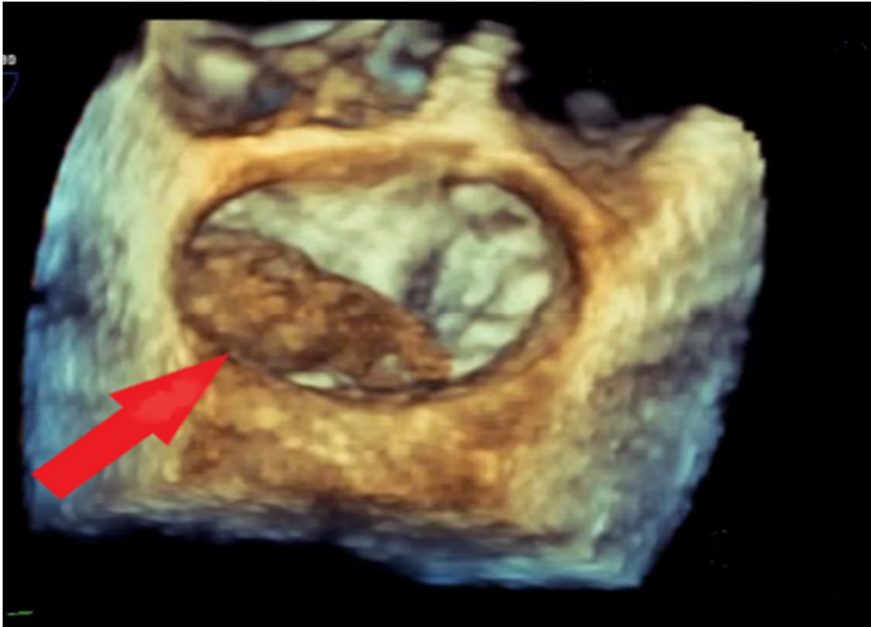
EE vejetasyonları ekokardiografide tipik olarak hareketli, düşük ekojeniteli, türbülant jet akımının düşük basınç tarafına yerleşen vejetasyonlar şeklinde görülür (56,57). Bununla birlikte apse formasyonu, yeni oluşan kapak yetersizliği ve prostetik kapaklarda yeni oluşan kısmi ayrılma EE'nin diğer tipik bulgularıdır. Kalbin sağ tarafından köken alan endokarditler, sol taraftakilere kıyasla büyük olma eğilimindedirler (58).

Üç boyutlu ekokardiografinin (3B) kullanımının giderek artması onun aynı zamanda EE tanı ve takibinde de önemli bir yer edinmesini sağlamıştır. Kardiyak yapılar hakkında daha detaylı bilgi verebilmesi, vejetasyon boyutunun daha iyi ölçülmesine olanak sağlaması 3B TEE'nin başlıca avantajlarından (59).



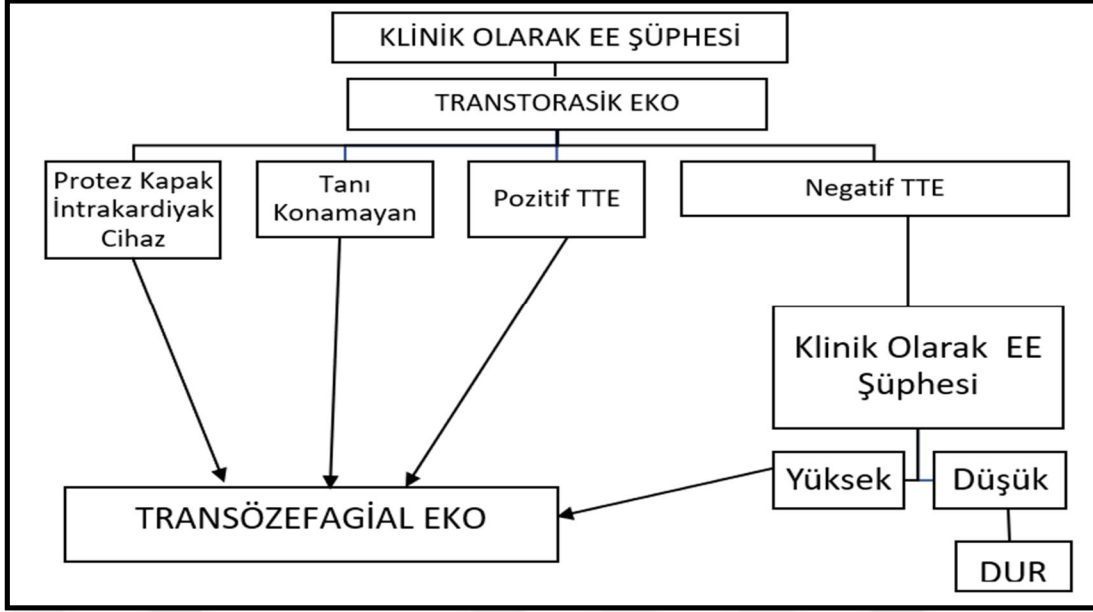
**Resim 2.4.** Mitral kapaktaki vejetasyonun TÖE ile görünümü

Benzer şekilde 3B TÖE ile enfeksiyonun paravalvüler yayılımı, prostetik kapak ayrılması ve kapak yetmezlikleri gibi patolojik durumlar hakkında daha yararlı bilgiler edinilebilmektedir (60).



**Resim 2.4.** Mitral kapaktaki vejetasyonun 3B TÖE ile görünümü





**Şekil 2.4.** EE şüphesi olan hastalarda TÖE endikasyonları (20)

#### 2.8.2.2. Multislice bilgisayarlı tomografi (MSCT)

MSCT endokarditli hastalar için bir diğer görüntüleme yöntemidir. Genellikle koroner anjiyografi sırasında emboli gelişmesi ve hemodinamik dekompanzasyon gelişmesini önlemek amacıyla kullanılmaktadır (61). Aynı zamanda bu tetkik abse ve psödoanevrizmaların tanısında, perivalvuler yayılımın değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler verebilmektedir. Bazı çalışmalarda protez kapaklarda vejetasyon, abse, psödoanevrizma gibi patolojik yapıların değerlendirilmesinde ekokardiyografik görüntüleme tekniklerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (63,64).

Endokarditli hastalarda gelişen santral ve periferik embolilerin tanısında MSCT sıklıkla kullanılmaktadır. Embolilerin tanısında yüksek duyarlılık (%90) ve özgüllüğe (%86) sahiptir (64). Bir diğer endikasyon subaraknoid kanama ve intraparaknoidal beyin kanamasıdır (65).

#### 2.8.2.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG özellikle hastaların serebral görüntülenmesi için kullanılan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip altın standart bir görüntüleme yöntemidir. Nörolojik semptom veya bulguları olan hastalarda MRG ile yapılan görüntüleme, embolik etiolojinin EE'ye bağlı olup olmadığı konusunda önemli bilgiler verebilmektedir (66,67).

**Tablo 2.7.** Enfektif endokarditli hastalarda TTE'nin rolü (20)

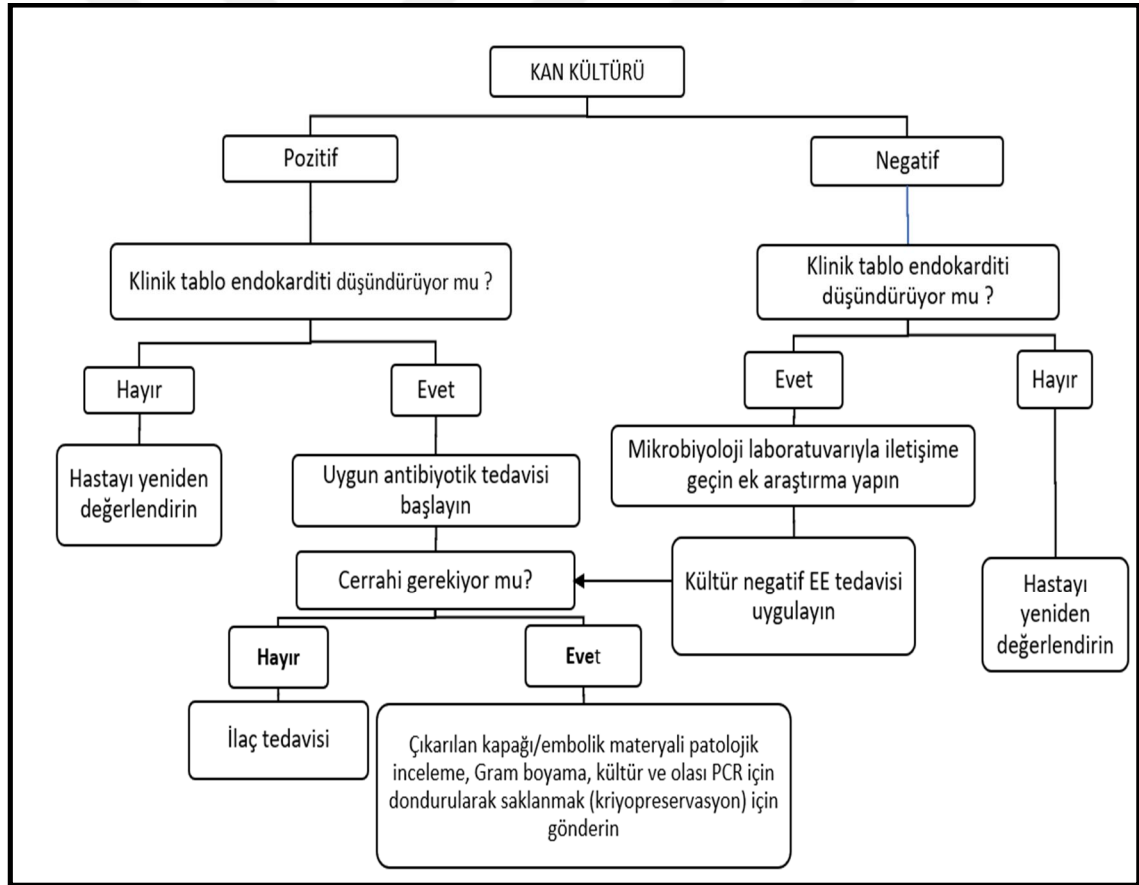
Enfektif endokarditte Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) Önerileri	Sınıf	Kanıt Düzeyi
<b>A – Tanı sırasında</b>		
1. EE şüphesi olan vakalarda TTE birincil görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir	I	B
2. Klinik olarak EE şüphesi yüksek olan ancak TTE'de EE lehine bulgu saptanamayan hastalarda TÖE önerilmektedir	I	B
3. Başlangıç bulguları negatif çıkan, ancak klinik olarak EE şüphesinin yüksek olarak devam ettiği vakalarda 7-10 gün içinde tekrar TTE/TÖE'nin yapılması önerilmektedir	I	B
4. Absenin tanısında veya vejetasyon boyutlarının daha doğru ölçülmesinde, TÖE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazla olduğu için TÖE, TTE'nin pozitif çıktığı olgularda bile erişkin hastaların çoğunda düşünülmelidir	IIa	C
5. Kaliteli TTE sonucu olan ve EE kuşkusu düşük olan hastalarda TÖE endikasyonu yoktur	III	C
<b>B – İlaç tedavisi altında izleme</b>		
1. Yeni EE komplikasyonundan kuşkulandırılması durumunda (yeni üfürüm, emboli, inatçı ateş, kalp yetersizliği, apse, atriyoventriküler blok) hemen TTE ve TÖE'nin tekrarlanması tavsiye edilmektedir	I	B
2. Komplikasyonsuz EE'de izleme sırasında sessiz yeni komplikasyonları saptamak ve vejetasyon boyutlarını izlemek için TTE ve TÖE'nin tekrarlanması düşünülmelidir. Tekrarlanacak görüntülemenin zamanı ve yöntemi (TTE ya da TÖE) ilk bulgulara, patojen mikroorganizmanın tipine ve tedavide görülen ilk yanıtı bağlıdır	IIa	B
<b>C – İntraoperatif ekokardiyografi rolü</b>		
Cerrahi işlem planlanan tüm EE hastalarında intraoperatif ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	I	C
<b>D – Tedavinin tamamlandıktan sonra</b>		
Antibiyotik tedavisinin tamamlandıktan sonra kalp ve kapak yapısı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi için TTE önerilmektedir	I	C

#### 2.8.2.4. Nükleer görüntüleme

EE tanısında nükleer görüntülenme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla 18F-FDG PET/BT ve radyoaktif işaretli lökosit ile yapılan SPECT/BT kullanılmaktadır. Özellikle protez kapak endokarditlerinde, kapak çevresinde artmış radyonüklid kontrastlanma tanıda yardımcı olmaktadır (20,68)

#### 2.8.3. Mikrobiyolojik Tanı

Kan kültürü hem tanı hem de antibiyotik duyarlılığını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bu amaçla 30 dakika ara ile en az 10 ml olmak üzere 3 set kan kültürü alınmalı ve bu kanlar aerobik ve anaerobik kültüre ekilmelidir. Kan alırken dikkatli olunmalı ve kontaminasyondan kaçınmak için sterilizasyon kurallarına özen gösterilmelidir.



**Şekil 2.5.** Kültür pozitif ve negatif EE mikrobiyolojik tanı algoritması (20)

EE olgularının yaklaşık %85'inde kan kültürü pozitifdir. Kültür negatif olması durumunda antibiyotik tedavisi kesilmemeli kan kültürlerinin yinelenmelidir. Bu durumun en sık nedeni daha önce antibiyotik kullanım öyküsüdür. Bazı zor üreyen

mikroorganizmalar ve intraselüler bakterilerde kültür negatif endokarditlerin diğer nedenleri arasındadır. Tanı koymak için serolojik testlere, immünolojik tekniklere, moleküler biyoloji tekniklerine ihtiyaç duyulabilir (5).

## 2.9. Profilaksi

Enfektif endokarditte profilaksi prensipleri 20. yüzyılın başlarında yapılan gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (39). Buradaki anafikir, bazı tıbbi girişimleri takiben, hastalarda yatkınlaştırıcı faktörler bulunması durumunda, dolaşım sistemine geçebilecek bakterilerin enfektif endokardite sebep olabileceği ve bu durumu önleyebilmek için işlem öncesi profilaktik antibiyotik verilmesinin bakteriyemiği azaltarak ya da önleyerek bakterilerin endotele tutunmalarına engel olmaktır. Profilaksi önerileri kısmen antibiyotiklerin bakteri inokülasyonu sonrasında deneysel olarak EE oluşumunu engelleyebileceğini ortaya çıkaran hayvan çalışmalarının neticelerine dayanmaktadır (40).

**Tablo 2.8.** Profilaktik antibiyoterapi önerileri (20)

Tavsiye: EE’i önlemede profilaksi önerileri	Sınıf	Kanıt Düzey
<b>Profilaksisi antibiyotik tedavisi sadece EE için yüksek riskli olan hastalarda düşünülmelidir</b> 1. Mekanik kapak protezi(MKP) sahip olan ya da kalp kapağı onarım hikayesi olup onarım işleminde protez materyali kullanılmış hastalar 2. Geçirilmiş enfektif endokardit hikayesi olan hastalar 3. Bazı konjenital kalp hastalığına sahip olanlar a. Cerrahi işlem yapılmamış ya da rezidüel defektler, palyatif şantlar ya da kondüitleri bulunan siyanotik konjenital kalp hastalığı b. Cerrahiyle ya da perkütan yolla tam cerrahi onarım yapılmış konjenital kalp hastalığına sahip hastalarda , işlem sırasında protez materyal kullanılmışsa ,işlemden sonraki 6 aya kadar c. Açık kardiyak cerrahi veya perkütan yolla protez materyali ya da cihaz implante edilen alanda rezidüel defektin sebat etmesi durumunda	IIa	C
<b>Diğer kapak veya konjenital kalp hastalıklarında, artık antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir</b>	III	C

Son çalışmalar profilaktik antibiyotik tedavisini, sadece çok yüksek riskli dental işlemlerden önce ve EE için yüksek risk taşıyan hasta popülasyonu ile sınırlandırılmasını önermektedir. Güncel kılavuzlar, hijyen önlemlerinin, özellikle ağız

ve cilt hijyeninin önemini üzerinde durmaktadır. Bu hijyen önlemleri tüm hasta popülasyonunun rutin bakımının bir parçası olmalıdır. Profilaksi yüksek risk grubundaki hastalarla sınırlandırılması önerilirken, korunma önlemlerinin devam ettirilmesi veya kalp hastalığı olan bütün hastalara uygulanması önerilmektedir (5,22).

**Tablo 2.9.** EE profilaktik antibiyoterapi doz şeması (20)

Hasta grubu	Antibiyotik	İşlemden 30-60 dakika önce yapılacak doz
Penisilin alerjisi olmayan bireylerde	Amoksisilin	2 000 mg
	Ampisilin	2 000 mg
	Sefalekssin	2 000 mg
	Sefazolin	1000 mg
	Seftriakson	1000 mg
Penisilin alerjisi olan bireylerde	Klindamisin	600 mg

## 2.10.Tedavi

### 2.10.1. Antibiyoterapi

EE hastalarında tedavinin temelini antibiyoterapi oluşturur ve tedavi için verilen antibiyotikler bakterisidal olmalıdır. Antibiyotik tedavisinin önündeki en büyük engel ise mikroorganizmaların geliştirdiği antibiyotik direncidir. Bu nedenle verilen tedavi en az 2 antibiyotiği içermelidir ve uzun süreli olmalıdır. Altta yatan klinik duruma göre şüphelenilen mikroorganizmaya göre antibiyoterapi başlanmalı ve kültür sonuçlarına göre gerektiği takdirde tedavi güncellenmelidir (46).

#### 2.10.1.1. Ampirik tedavi

Hastaya EE tanısı konduktan hemen sonra, 30 dakika arayla üç set kan kültürü alınmalı ve antibiyotik tedavisine hemen başlanmalıdır (69). Ampirik antibiyotik tedavisine başlanırken bazı koşullara dikkate edilmelidir. Bunlar:

- Hastanın yakın tarihte antibiyotik kullanım öyküsünün olup olmadığı
- Enfeksiyondan etkilenen kapağın yapısı sorgulanmalıdır (doğal kapak? protez kapak?). Şayet kapak protezse erken protez kapak endokarditi ve geç protez kapak endokarditi ayırmanın yapılabilmesi için kapak ameliyatının ne zaman yapıldığı öğrenilmelidir.

**Tablo 2.10.** EE için önerilen ampirik antibiyoterapi tedavisi (20)

Verilecek Antibiyotik	Antibiyotığın dozu ve uygulama yolu	Süre	Kant Düzeyi	Yorumlar
<b>DOĞAL KAPAK</b>				
Ampisilin/ sulbaktam veya	Total doz :12 g/gün 4 x 3g halinde i.v.	4-6 hafta	IIb C	Kan kültüründe üreme olmayan hastalar, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmalıdır
Amoksisilin/ klavunat +	Total doz :12 g/gün 4 x3g halinde i.v.	4-6 hafta	IIb C	
Gentamisin	Total doz :3 mg/kg/gün 2 veya3 doza bölünerek i.v. ya da i.m.	4-6 hafta	IIb C	
Vankomisin +	Total doz :30 mg/kg/ gün 2 doza bölünerek i.v.	4-6 hafta	IIb C	Etken olarak Bartonella türleri düşünülüyorsa ve beta-laktam tolere edilemiyorsa doksisisiklin eklenebilir
Gentamisin +	Total doz :3 mg/kg/gün 2 veya3 doza bölünerek i.v. ya da i.m.	4-6 hafta		
Siprofloksasin	Total doz :1000 mg/gün p.o. 2 doz ya da Total doz: 800 mg/gün i.v. 2 doz halinde	4-6 hafta		
<b>MEKANİK PROTEZ KAPAK (Erken PKE, Cerrahiden &lt;12 ay önce)</b>				
Vankomisin +	Total doz :30 mg/kg/ gün 2 doza bölünerek i.v.	6 hafta	IIb C	Klinik yanıt almamıyorsa , cerrahi veya antibiyotik spektrumunun genişletilmesi düşünülmelidir
Gentamisin +	Total doz :3 mg/kg/gün 2 veya3 doza bölünerek i.v. ya da i.m.	2 hafta		
Rifampisin	Total doz: 1200 mg/gün p.o. 2 doz			
<b>MEKANİK PROTEZ KAPAK (Geç PKE, Cerrahiden ≥12 ay sonra)</b>				
Doğal kapaklarda olduğu gibi ampirik tedavisi verilir.				

### 2.10.1.2. Etkene yönelik tedavi

Enfeksiyona neden olan bakteri kan kültüründe gösterilebilirse, mevcut antibiyotik tedavisi, kan kültür sonucu göre ve antibiyotik duyarlılık testlerine göre güncellenmelidir. Etkene spesifik antibiyotik tedavisi hem tedavi süresini azaltacak hem de antibiyotik tedavisinin başarı şansını artıracaktır.

#### 2.10.1.2.1 Viridans Grubu Streptokok, Streptokokus Bovis ve Diğer Non-enterokokal Streptokoklar

Viridans grubu streptokoklar çeşitli streptokok türlerini içerir. Bunlar S. sanguis, S. oralis (mitis), S. mutans ve diğerlerinden oluşmaktadır. Streptokokların etken olduğu EE tedavisi penisilin için invitro minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) temeline

dayanmaktadır (71). Benzer şekilde PKE olan hastalar cerrahi için eğer diğer endikasyonlar yoksa tek başına antibiyotik ile tedavi edilebilir. Tablo 2.9'da oral streptokoklar ve Streptokok Bovis için antibiyotik tedavisi gösterilmiştir (20).

- Yüksek penisilin duyarlı viridans streptokoklar (MIC degeri  $<0.12$  mik.g/ml ): Penisilin MIC degeri  $<0.12$  mik.g/ml olan streptokoklardır. Çoğunlukla 4 haftalık penisilin G ya da seftriakson tedavisi yeterli olmaktadır. Seftriakson günlük tek doz verilmesi ayaktan hasta tedavisi için iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Bu tedavilerde kür oranı yüksektir (%98). beta laktam alerjisi olanlarda vankomisin önerilmektedir. Doz pik (30-40 mik.g/ml) ve idame (15-20 mik.g/ml) şeklindedir (70). PKE 'lerde 6 hafta penisilin G tedavisi ve 2 hafta gentamisin tedavisi genellikle endikedir.
- Relatif penisilin rezistan streptokoklar (MIC degeri  $>0.12$  ve  $<0.5$  mik.g/ml ): Penisilin MIC degeri  $>0.12$  mik.g/ml ile  $<0.5$  mik.g/ml arasında olan streptokoklardır. Penisilin tedavisi gentamisinle kombine edilmedir. Dört haftalık penisilin tedavisine ilk 2 hafta düşük doz gentamisin eklenir. Beta laktam alerjisi varsa vankomisin tercih edilir. PKE'lerde 6 hafta penisilin G tedavisi ve 4 hafta gentamisin tedavisi önerilmektedir.
- 3- MIC penisilin degeri  $>0.5$  mik.g/ ml olan streptokoklar veya abiotrophia türleri: Penisilin için MIC degeri  $>0.5$  mik.g/ml olan streptokoklar EE etkeni olduğunda penisilin dirençli enterokokal EE tedavisi verilir. Bu rejiminde renal fonksiyonlar yakından takip edilerek 4-6 haftalık vankomisin ve düşük doz gentamisin verilir. Nefrotoksit etkiden kaçınmak için yüksek doz penisilin veya ampisilin gentamisin kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Beta laktamlara alerjisi olanlarda vankomisin beta laktamları tercih edilebilir (70). PKE 'lerde4-6 hafta penisilin, ampisilin veya vankomisin gentamisin ile kombine edilir. Beta laktamlara ani hipersensitif reaksiyonu doğrulanmış hastalarda vankomisin tercih edilmelidir.

**Tablo 2.11. Oral Streptokoklar ve Streptokok Bovis için antibiyotik tedavisi (20)**

Verilecek Antibiyotik	Antibiyotiğin dozu ve uygulama yolu	Süre	Kanıt düzeyi
<b>Penisiline tam duyarlı streptokok suşlarında EE tedavisi</b>			
<b>Dört haftalık standart tedavi</b>			
Penisilin G ya da Amoksisilin ya da Seftriakson	Total doz :12-18 milyon U/gün 6 doz halinde  Total doz :100-200 mg/kg/gün 4-6 doz halinde  Total doz :2 g/ gün i.v. ya da i.m. tek doz	4 hafta  4 hafta  4 hafta	IB  IB  IB
<b>İki haftalık alternatif tedavi</b>			
Penisilin G ya da Amoksisilin ya da Seftriakson + Gentamisin ya da Netilmisin	Total doz :12-18 milyon U/gün 6 doz halinde  Total doz :100-200 mg/kg/gün 4-6 doz halinde  Total doz :2000mg/ gün i.v. ya da i.m. tek doz  Total doz :3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. tek doz  Total doz :4-5 mg/ kg/gün i.v. tek doz	2 hafta  2 hafta  2 hafta  2 hafta  2 hafta	IB  IB  IB  IB  IB
<b>Beta-laktama alerjisinden dolayı kullanamayacak olan hastalar</b>			
Vankomisin	Total doz :30 mg/ kg/ gün i.v. 2 doz halinde	4 hafta	IC
<b>Penisiline görece dirençli suşlar</b>			
<b>Standart tedavi</b>			
Penisilin G ya da Amoksisilin + Gentamisin	Total doz :24 milyon U/gün 6 doz halinde  Total doz :200 mg/kg/gün 4 doz halinde  Total doz :3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. tek doz	4 hafta  4 hafta  2 hafta	IB  IB  IB
<b>Beta-laktama alerjisi olan hastalar</b>			
Vankomisin + Gentamisin	Total doz :30 mg/ kg/ gün i.v. 2 doz halinde  Total doz :3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. tek doz	4 hafta  2 hafta	IC  IB

### 2.10.1.3. Stafilokoklar

Stafilokoklar genellikle beta-laktamaz ürettikleri için penisilin G'ye karşı büyük oranda dirençlidirler. Metisilin duyarlı S. aureus için doğal kapak enfeksiyonlarında semisentetik, nafsilin ve oksasilin gibi penisilinaz dirençli penisilinler tercih edilir.



Tedaviye 3-5 gün gentamisin eklenir. Gentamisin nefrotoksite ve ototoksite oranını arttır (70).

Metisiline dirençli *S. aureus* suşları ile infekte olanlarda ya da beta laktama alerjisi olan hastalarda vankomisin ilk tercihtir. Vankomisinin metisilin duyarlı *S. aureus* EE'de dokuya iyi penetre olamaması ve bakterisidal aktivitesinin yavaş olması nedeniyle daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (71). Bu sorun seçilmiş komplike olmamış hastalarda, semisentetik penisilin tedavisinin aminoglikozid ile kombine edilmesiyle aşılabilir (72).

Koagülaz negatif Stafilokoklar çoğunlukla metisiline dirençlidirler. Çapraz rezistans nedeniyle bu hastaların tedavisinde sefalosporinler de kullanılmamalıdır. Tedavide en az ilk 6 hafta vankomisin başlanır. İlk 3-5 gün boyunca gentamisin tedaviye eklenir. Stafilokok enfeksiyonlarında bağlı prostetik kapak endokarditlerinde (PKE) mortalite oldukça yüksektir ve bu nedenle agresif tedavi gerekmektedir. Tedavide metisilin duyarlı PKE' de nafsilin veya oksasilinin rifampin ile 6-8 hafta kombinasyonu ve ilk 2 hafta gentamisin eklenmesi güncel yaklaşımdır . PKE'de metisilin dirençli durumlarda ise tedavi vankomisinin ve rifampinin en az altı 6-8 hafta kombinasyonu ve gantamisinin ilk 2 hafta eklenmesi şeklindedir.

Hayvan modellerinde prostetik kapağa yapışmış stafilokokları öldürme yeteneğine sahip tek molekülün rifampisin olduğu gösterilmiştir. Rifampisin tedavisi tek başına başlanmaz ve diğer antibiyotiklerle kombine edilir. Böylelikle hem antibiyotik direnci azaltılır hem de bakterinin enfeksiyon yükü azaltılmış olur.

Özellikle PKE'lerinde kapak replasmanı tedavinin seyrinde gerekir. Çünkü sadece antibiyotik ile tedavi edilen PKE hastalarında mortalite %56-76 gibi oldukça yüksek oranlara çıkmaktadır. Bu hastalarda erken cerrahi valv replasmanı görece olarak daha iyi sonuçlara sahiptir. Ancak yine de mortalite halen %40'larda seyretmektedir. PKE ile birlikte medikal alan birçok hastada gelişen inme komplikasyonu nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olamamaktadır. *S. aureus* etken olduğu PKE hastalarda yüksek intraserebral kanama sebebiyle kesilebilir (72). Tablo 2.10'da *Staphylococcus* türlerine bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi gösterilmiştir.

**Tablo 2.12.** Staphylococcus türlerine bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi(20)

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre	Kant Düzeyi
<b>DOĞAL KAPAK</b>			
<b>Metisilin duyarlı suşlar</b>			
Kloksasilin ya da Oksasilin + Gentamisin	Total doz :12 gr/gün i.v. 4 veya 6 ‘a bölünerek	4-6 hafta	IB
	Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 ‘e bölünerek i.v. ya da i.m	3-5 gün	
<b>Penisiline alerjisi olan hastalar ya da Metisilin dirençli stafilokoklar</b>			
Vankomisin + Gentamisin	Total doz :3mg/kg/ gün i.v. 2 doz halinde	4-6 hafta	IB
	Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 ‘e bölünerek i.v. ya da i.m	3-5 gün	
<b>PROTEZ KAPAK</b>			
<b>Metisilin duyarlı suşlar</b>			
Kloksasilin ya da Oksasilin + Rifampisin ya da Gentamisin	Total doz :12 gr/gün i.v. 4 veya 6 ‘a bölünerek	≥6 hafta	IB
	Total doz :1200 mg/ gün i.v. ya da oral 2 doz halinde	≥6 hafta	
	Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 ‘e bölünerek i.v. ya da i.m	2 hafta	
<b>Penisiline alerjisi olan hastalar ya da Metisilin dirençli stafilokoklar</b>			
Vankomisin + Rifampisin + Gentamisin	Total doz :3mg/kg/ gün i.v. 2 doz halinde	≥6 hafta	IB
	Total doz :1200 mg/ gün i.v. ya da oral 2 doz halinde	≥6 hafta	
	Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 ‘e bölünerek i.v. ya da i.m	2 hafta	

#### 2.10.1.4. Enterokoklar

Bu grupta en sık izole edilen patojenleri E. Faecalis ve E. Faecium’dur. Geniş bir antibiyotik direncine sahip olmaları tedavilerini zorlaştırmaktadır. Hücre duvarına etkili farmakolojik ajanlar enterokoklar söz konusu olduğunda bakteriyostatik etki gösterip tek başlarına EE tedavisinde verilmemelidirler. Gentamisin ile penisilin veya ampisilin kombinasyonu aminoglikozidin hücre içine girişini kolaylaştırarak bakterisidal etki sağlar. Hücre duvarına aktif ajan ile aminoglikozidin kombinasyonu tek başına tedaviye kıyasla daha iyi sonuçlara vermektedir(70).

Tedaviye başlamadan önce enterokokların penisilin (ampisilin), vankomisin ve aminoglikozidlere duyarlılık derecesi tespit edilmelidir. İntrinsik yüksek penisilin rezistansı olan türler için (MIC>16 mik.g/ml) vankomisin verilmesi endikedir. Vankomisin ile aminoglikozidler sinerjistik etkide olup tedavi rehberliğinde gentamisin için MIC değeri ölçülmelidir. Çünkü yüksek düzeyde aminoglikozid rezistansı olduğunda (500-2000 mik.g/ml) hücre duvarı aktif ajan ile kombinasyonu önerilmemektedir. Bu tip zor vakalarda veriler az olsa da uzmanlar yüksek dozlarda uzun süreli hücre duvarı aktif ajan veya 2 beta laktam antibiyotiğin kullanımını önermektedirler (ampisilin 20 g/ gün 8-12 hafta seftriakson ile) (70).

**Tablo 2.13.** Enterokok endokarditlerinde antibiyoterapi (20)

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre	Kant Düzeyi
<b>Beta-laktam ve penisiline duyarlı suşlar</b>			
Amoksisilin +	Total doz :100-200 mg/kg/gün 4veya 6 doz halinde	4-6 hafta	IB
	Gentamisin Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 'e bölünerek i.v. ya da i.m	4-6 hafta	
<b>YA DA</b>			
Ampisilin +	Total doz :200mg/kg/ gün i.v. 4 veya -6 doz halinde	4-6 hafta	IB
	Gentamisin Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 'e bölünerek i.v. ya da i.m	4-6 hafta	
<b>YA DA</b>			
Vankomisin +	Total doz :3mg/kg/ gün i.v. 2 doz halinde	6 hafta	IC
	Gentamisin Total doz :3mg/kg/gün. 2 ya da 3 'e bölünerek i.v. ya da i.m	6 hafta	

EE'e vankomisin rezistan enterokok (VRE) sebep olmuşsa tedavisi zordur. Bu durumda enfeksiyon için optimal tedavi bilinmemektedir. Bazı E. Faecalis ve E. Faceium türleri vankomisine rezistans olup ampisilinin başarılabilen konsantrasyonlarına duyarlıdır. Bu vakalarda önerilen tedavi ampisilin veya penisilinin gentamisin ile kombine edilmesidir. Enterokokun ampisilin rezistans (MIC>16 mik.g/ml) olduğunda bile, günlük 18-30 g gibi yüksek dozlarda plazmada düzeyi devamlı 100-150 mik.g/ml tutulması başarılı sonuçlara alınabilir (70). Ayrıca1999 yılında FDA vankomisin rezistan E. Faecium bakteriyemisi durumunda alternatif bir tedavi olmadığında quinupristin/dalfopristin ilk antibakteriyal ilaç olarak onaylamıştır.

Ancak quinupristin/ dalfoprstin tek başına kullanımını VREF EE için küratif olması olası değildir. Çünkü bu antibakteriyeller E. Faecium' a karşı çoğunlukla bakterisidal değildir. FDA vankomisin rezistans E. Faecium enfeksiyonunda linezolid kullanımına onay vermiştir. Bununla birlikte linezolid VRE'ye karşı bakteriyostatik etkili olması nedeniyle VRE EE'de önerilmeyebilir. Daptomisin, telavancin, dalbavancin gibi yeni geliştirilen farmakolojik ajanlardır (70).

#### 2.10.1.5. Gram Negatif Organizmalar

İntravenöz ilaç kullanmayan doğal kapak EE vakalarının yaklaşık %5-10'undan H.parainfluenza, H. aphrophilus, H. Paraphrophilus, Actinobacillus actinomyces-tomcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corodens ve Kingella kingae gibi gram negatif mikroorganizmalar sorumludur. Bu patojenlerin karakteristik özelliği fastidyöz büyümesidir. Bu nedenle standart mikrobiyolojik tetkikler kullanıldığında ilk kan kültürü negatifse ve bu organizmalardan şüpheleniliyorsa 2-3 haftalık inkübasyon süresi önerilmektedir (70).

HACEK EE tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmelidir. Tavsiye edilen süre doğal kapaklarda 3-4 hafta PKE için 6 haftadır (69). Tek başına ampisilin tedavisi artık birçok tür beta laktamaz ürettiği için önerilmemektedir. HACEK organizmaları invitro florokinolonlara duyarlıdır. Beta laktamları tolere edemeyen hastalar için alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Aynı tedavi prensibi aztreonam ve trimethoprim- sulfamethoxazole kullanımını içinde uygulanabilir (70).

Pseudomonas aeruginosa primer olarak iv ilaç kullananlarda EE etkenidir. Antibiyotik tedavi rejimi 2 antimikrobiyal ajanla oluşturulmaktadır. Altı haftalık yüksek dozlarda antipseudomonal penisilin (piperasilin 18 g/ gün) ile birlikte yüksek dozlarda aminoglikozid (tobramisin 5-8 mg/kg/gün 8-10 mik.g/ml kan düzeyi) kullanılmaktadır (70). Eğer invitro duyarlılık testleri destekliyorsa alternatif rejimler kullanılabilir. İmipenem aminoglikozid kombinasyonu ya da bir kinolon temelli rejime ikinci bir ilaç eklenmesi alternatif tedavi yöntemleri olarak gösterilebilir (70).

#### 2.10.1.6. Coxiella burnetti

Q ateşi etkeni olan coxielle burnetti bir zorunlu hücre içi patojendir. Dünya genelinde nadir olarak görülmesine rağmen seçilmiş bazı bölgelerde bu organizma ile enfeksiyon nativ veya protez kapaklarda EE etkeni olabilmektedir.

Hücre içi lokalizasyonundan dolayı sık relapslar ilişkilidir ve aynı zamanda eradikasyonu oldukça zordur. Küratif tedavi için sıklıkla kapak replasmanı ile birlikte uzun süre antibiyotik kullanımını gerektirmektedir. Bazı uzman görüşleri antibiyotik tedavisinin IgG antikor titresinin 1:400 altına ininceye ve IgA faz 1 antikorları kaybolana kadar en az 3 yıl kullanılması gerektiği şeklindedir. Son kanıtlar doksisisiklin ile hidrosiklorokin kombine edilmesinin tedavi süresinin kısalmasına ve relapsın azaltığı yönündedir (70).

#### 2.10.1.7. Fungal enfektif endokardit

Son yıllarda fungal sepsis ve fungal EE insidansında artış gözlenmektedir. Fungal EE daha çok madde bağımlılığı, kardiyak cerrahi sonrası, uzun süreli iv ilaç tedavisi sonrası ve duyarlı konaklarda (preterm yenidoğan) meydana gelmektedir. Tedavinin başarı oranı 1974 öncesinde %20 iken günümüzde tanı metodlarındaki iyileşmelerle %60'a kadar yükselmiştir (80).

Tedavi rejimi net olmamakla birlikte tek başına antifungal kullanımı çoğunlukla kürlatif olmamaktadır. Antifungal tedaviye cerrahi yöntemlerin ilave edilmesi prognozda önemli iyileşmeye neden olmuştur (81). Eski öneriler cerrahi ile medikal yaklaşımın kombinasyonunu güçlü bir şekilde tavsiye etse de, yeni fungusidal ajanların keşfedilmesi cerrahi gereksinimini azaltma eğilimindedir.

Medikal tedavide ilk seçenek lipozomal amfoterisin B'dir. Amfoterisin B tedavisinde dikkate edilmesi gereken noktaların başında ilacın yan etkileri gelir. Çünkü ilacın ateş, titreme, flebit, baş ağrısı, iştahsızlık, anemi, hipokalemi, renal tübüler asidoz, nefrotoksite, bulantı, kusma gibi oldukça geniş bir spektruma yayılan yan etkisi vardır. Genellikle 1-2 hafta amfoterisin tedavisi sonrası sıklıkla cerrahiye yönlendirilir. Ayrıca sol taraf kaynaklı fungal EE' de kapak replasmanı sıklıkla gerekir. Cerrahi 6-8 haftalık ampirik antibiyotik tedavisi ile desteklenir.

Fungal EE'e bağlı kötü prognoz ve mortaliteyi iyileştirmede kombine antifungal tedavi önerilen bir diğer tedavi yöntemidir. Candida ve Cryptococcus neoformans gibi bazı türler 5- florositozin ile amfoterisin B arasındaki sinerjizm bu mayalar için invitro ortamda gösterilmiştir. Benzer etki amfoterisin B'nin rifampin ile kombine edilmesiyle hemen hemen tüm Candida türlerinde ve bazı Histoplazma kapsülatum için geçerlidir. Standart amfoterisin B tedavisine 5-florositozin veya rifampin eklenmesinin prognoz ve mortaliteyi etkisi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (70).

Kapak replasmanının kontrendike olduğu Candida'ya bağlı EE olan sınırlı sayıda hasta grubunda, flukonazol kullanımının uzun dönemde küre yol açtığı tespit edilmiştir (74). Flukanazol amfoterisinin başlangıç sonra tedavisinden veya cerrahiye gidemeyecek vakalarda uzun dönemli süpresif tedavi için denenmelidir. Voriconazole ve caspofungin fungal EE tedavisinde kullanılabilen yeni farmakolojik ajanlardır (70).

#### 2.10.1.8. Kültür-negatif enfektif endokardit

Bu grupta yer alan EE hastaların tedavisi stafilokok, streptokok, enterokok ve HACEK patojenlere karşı olmalıdır. Günlük bölünmüş dozlarda 20 milyon ünite penisilin ya da her 4 saatte bir 2gr ampisilin tedavisine gentamisin 1mg/kg/ gün IM veya IV her 8 saatte bir ve günlük 2gr IV seftriakson eklenmesiyle oluşturulan tedavi rejimi vardır. Stafilokokal EE daha olası ise yukarıdaki tedavi yerine tam doz penisilinaz dirençli penisilin veya sefalosporin verilmesi daha uygundur. Bazı uzman görüşleri, klinik düzelme varsa, 2 haftadan sonra gentamisin tedavisinin kesilmesini şeklindedir. Diğer ilaçlara ise 6 hafta boyunca devam edilmesi gerekmektedir (19). Tablo 2.12' de kan kültürü negatif EE vakalarında antibiyoterapi gösterilmiştir .

**Tablo 2.14.** Kan kültürü negatif EE vakalarında antibiyoterapi (20)

Patojen	Tavsiye edilen tedavi	Tedavi yorumu
<b>Brusella tipleri</b>	Doksisiklin( 200mg/ gün) + Kotrimaksazol(960mg/ 12 saat) + Rifampin(300-600 mg/gün) ≥3 ay tedavi, p.o.	Tedaviye yanıt : Antikor titresinin <1:60 altına inmesi şeklindedir
<b>Coxiella burnetti (Q ateşi etkeni)</b>	Doksisiklin ( 200mg/ gün) + Hidroksiklorokin (200-600mg/gün) p.o. yoldan tedavi ya da Doksisiklin ( 200mg/ 24 gün) p.o. + Kinolon(Ofloksasin 400 mg / 2gün) p.o. >18 ay tedavi	Tedaviye yanıt : Anti-faz I IgG titresinin <1:200 Ve IgA ve IgM titrelerinin <1:50 altına inmesi şeklindedir

**Tablo 2.14. Devamı**

<b>Patojen</b>	<b>Tavsiye edilen tedavi</b>	<b>Tedavi yorumu</b>
<b>Bartonella türleri</b>	Seftrakson(2gr/gün) ya da Ampisilin( ya da Amoksisilin)(12gr/gün i.v.) ya da Doksisiklin(200 mg/ gün) p.o. 6 hafta + Gentamisin 3mg/kg/gün i.v. ya da Netilmisin i.v. (3 hafta boyunca)	Tedavi başarısı yüksektir ( >%90)
<b>Legionella türleri</b>	Eritromisin( 3gr/ gün) i.v. 2 haftalık tedavi , sonrasında 4 hafta boyunca p.o + Rifampisin (300-1200 mg/ gün) ya da Siprofloksasin (1.5 g/gün) p.o. 6 hafta boyunca	Optimum tedavi konusunda fikir birliği yoktur(bilinmemektedir). Kinolonlar yüksek duyarlılıkları nedeniyle dahil edilmelidir
<b>Mycolasma türleri</b>	Yeni fluorokinolonlar (>6 aylık tedavi)	Optimum tedavi konusunda fikir birliği yoktur(bilinmemektedir).
<b>Tropheryma whipplei (Whipple hastalığının etkeni)</b>	Kotrimoksazol Penisilin G (1.2 MU/gün) ve Streptomisin(1000 mg/gün) i.v. 2 hafta boyunca, sonra Kotrimoksazol p.o. 1 yıl boyunca ya da Doksisiklin (200 mg/gün) ve Hidroksiklorokin(200–600 mg/gün) p.o. ≥18 ay boyunca	Uzun süreli tedavi gerekmektedir, optimum süresi hakkında fikir birliği yoktur (bilinmemektedir).

### **2.10.2. Cerrahi tedavi**

EE'de antibiyotik tedavisi tedavinin temelini oluştursa da hastaların önemli bir kısmında cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (76).Tablo 2.13. ve 2.14.'de farklı klinik durumlardaki cerrahi tedavi endikasyonları görülmektedir.

**Tablo 2.15. Sol taraf nativ kapak EE’de cerrahi endikasyonları**

Cerrahi için öneriler	Zaman	Sınıf	Düzye
<b>A – KALP YETMEZLİĞİNDE</b>			
➤ Tedaviye yanıt vermeyen akciğer ödemi veya kardiyojenik şoka sebep olan ciddi kapak obstrüksiyonu veya şiddetli akut yetmezlikte birlikte aort veya mitralde kapakta gelişen EE	Acil	I	B
➤ Kalp odacığı veya perikardiyum içinde dirençli akciğer ödemi ya da şoka sebep olan fistülle birlikte aort veya mitralde kapakta gelişen Enfektif endokardit	Acil	I	B
➤ Şiddetli akut yetmezlik veya kapak obstrüksiyonu ve inatçı kalp yetmezliği veya zayıf kardiyovasküler hemodinamik tolerans ile bağlantılı (erken mitral kapak kapanışı veya pulmoner hipertansiyon)EKO bulgularıyla birlikte aort veya mitralde kapakta gelişen EE	İvedi	I	B
➤ KY’nin olmadığı ancak mitral veya aort kapakta şiddetli yetersizlikle birlikte olan EE	Elektif	IIa	B
<b>B – KONTROL EDİLEMİYEN ENFEKSİYON</b>			
➤ Enfeksiyonun lokal olarak kontrol edilemediğı durumlar (fistül, apse, pseudoanevrizma, büyüyen vejetasyon)	İvedi	I	B
➤ Bir hafta – 10 günden fazla devam eden inatçı ateş ve kan kültürü pozitifliği	İvedi	I	B
➤ Çoklu dirençli patojen mikroorganizmaların veya mantarların sebep olduğu enfeksiyon	İvedi/ elektif	I	B
<b>C – EMBOLİK KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ</b>			
➤ Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir veya daha fazla embolik atağın geliştiğı geniş vejetasyonlarla (>10 mm) birlikte aort ya da mitralde kapakta gelişen EE	İvedi	I	B
➤ Geniş vejetasyonların (>10 mm) ve komplike durumların diğer belirtileriyle (kalpyetersizliği, sürekli enfeksiyon, apseler) birlikte aort veya mitralde kapakta gelişen EE	İvedi	I	C
➤ Çok büyük veya geniş izole vejetasyonlar (>15 mm)	İvedi	IIb	C

**Tablo 2.16. Sağ taraf kaynaklı EE’in cerrahi endikasyonları**

Aşağıdaki durumlarda cerrahi tedavi düşünölmelidir:	Sınıf	Kanıt Düzye
➤ Yeterli doz ve sürede uygun antimikrobik farmakolojik tedaviye rağmen >7 gün boyunca yok edilmesi zor patojen mikroorganizmalar (örn. inatçı mantar) veya bakteriyemi (örn. S. aureus, P. aeruginosa) ya da ➤ Eşzamanlı sağ kalp yetersizliğinin eşlik edip etmediğine bakılmaksızın tekrarlayan akciğer emboliden sonra 20 mm ‘den büyük inatçı triküspit kapak vejetasyonları ➤ Diüretik tedavisine yeterli yanıt vermeyen şiddetli triküspit regürjitasyondan köken alan sağ KY	IIa	C



### **2.10.3. Kardiyak cihazlara ilişkili EE (KCİEE)**

Kardiyak cihazlara bağlı EE tanı konulması zordur. Özellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkan değişik semptomlarda bu hastalıktan şüphelenilmesi gerekir. Bununla beraber yaşlı hastalarda eşlik etmesi muhtemel diğer ek sistemik hastalıklar sebebiyle prognozu daha kötüdür. Tedavide hastaların büyük kısmında uzun süreli antibiyotik tedavisi ve cihazın çıkarılması önerilmektedir.

**Tablo 2.17.** Kardiyak cihazla ilişkili EE’de (KCİEE) tedavi ve önleme önerileri

<b>Pacemaker, ICD ve CRT’de gelişen EE’ de öneriler</b>	<b>Sınıf</b>	<b>Düzy</b>
<b>A-TEDAVİNİN ANA PRENSİPLERİ</b>		
➤ KCİEE tanısı kesinse cihazın çıkarılması ve buna ilaveten uzun süreli antibiyotik tedavisi tavsiye edilmektedir	I	B
➤ KCİEE tanısından şüpheleniliyor ve görünürde başka bir enfeksiyon odağı yokken gizli enfeksiyon varsa cihazın çıkarılması düşünülmelidir	IIa	C
➤ EE’li (doğal ya da protez kapak) hastada intrakardiyak cihaz bulunuyor ancak cihaz ilişkili enfeksiyonu kanıtı bulunmayan hastalarda, cihazın çıkarılması düşünülebilir	IIb	C
<b>B-İNTRAKARDİYAK CİHAZIN ALINMA TEKNİĞİ</b>		
➤ KCİEE’li hastaların çoğunda, hatta geniş (>10 mm) vejetasyonların hastalarda bile perkütanöz çıkarılma önerilmektedir	I	B
➤ Eğer perkütanöz çıkarılma tam değilse veya mümkün değilse veya eşlik eden tahrip edici ciddi triküspit EE’i varsa, cerrahi çıkarılma düşünülmelidir	IIa	C
➤ Çok geniş (>25 mm) vejetasyonlara sahip hastalarda cerrahi teknikle ekstraksiyon düşünülebilir	IIb	C
<b>C-YENİDEN İMPLANTASYON HAKKINDA ÖNERİLER</b>		
➤ İntrakardiyak cihazın çıkarılmasından sonra, yeniden implantasyon ihtiyacının tekrar değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir	I	B
➤ Yeniden cihaz implantasyonu endikasyonu varsa, yeniden implantasyon öncesi birkaç günlük veya haftalık antibiyotik tedavisine olanak vermek için mümkünse cerrahi işlem ertelenmelidir	IIa	B
➤ Geçici pacemaker önerilmemektedir	III	C
<b>D-PROFİLAKSİ HAKKINDA ÖNERİLER</b>		
➤ Cihaz implante edilmeden önce rutin antibiyotik profilaksisi önerilmektedir	I	B

### **2.11. EE Komplikasyonları**

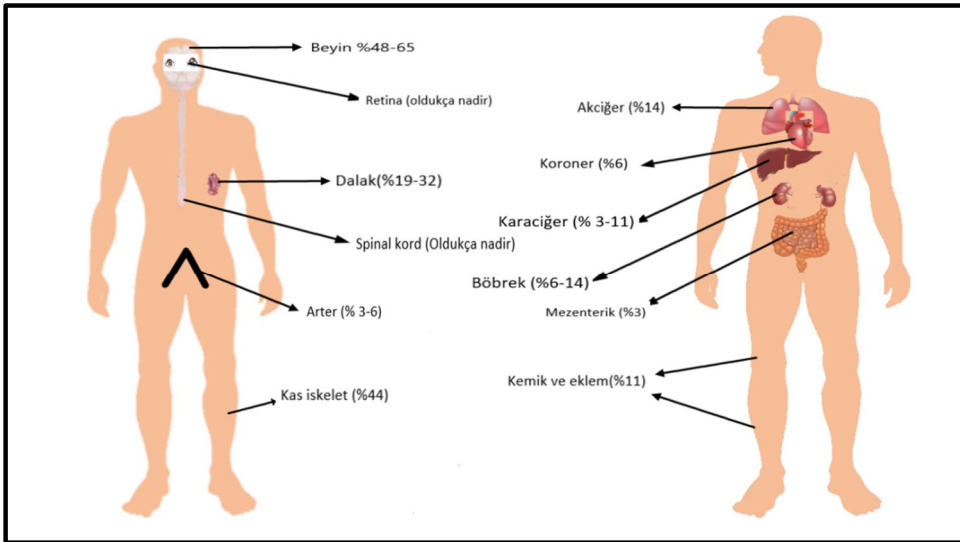
EE lezyonları direk mekanik ve destrüktif etkileriyle kapak yetmezliklerine veya obstrüksiyonlarına yol açarak fonksiyonel veya yapısal kalp yetersizliğine sebep olabilir. Ayrıca bu vejetatif lezyonlardan kopacak parçalar sistemik dolaşıma katılarak periferik embolilere yol açabilmektedir.

### **2.11.1. Kardiyak komplikasyonlar**

EE vejetatif lezyonları fiziksel olarak kapak hareketini engelleyerek veya destrüktif etkileri ile kordalarda rüptüre sebep olarak kapak yetmezliklerine yol açabilirler (71). Kapak yetmezliklerinin sık görülmesi nedeniyle klinikte en sık karşılaşılan komplikasyon kalp yetersizliğidir. Bu durum aynı zamanda EE seyrinde cerrahi tedavinin en sık endikasyonu oluşturmaktadır (76). Kalp yetersizliğine bağlı semptomlar hafif dispneden kardiyojenik şoka ilerleyebilen hızlı progresyon gösteren semptomlardır. Bu klinik tablo endokarditte mortaliteyi gösteren nedenlerin başında gelmektedir (77).

### **2.11.2. Embolik komplikasyonlar**

EE' ikinci en sık komplikasyon embolilerdir. Embolik komplikasyon pulmoner veya sistemik olabilir. Stroke sol kalp EE'lerinde görülen ciddi komplikasyonlardan biri olup, sıklıkla mitral kapak endokarditlerinde görülmektedir (78). Bazı hastalarda stroke nedenli nörolojik semptom veya bulgular EE'in ilk bulgusu olabilir (79). Ayrıca meydana gelen septik akciğer embolileri, karaciğer, böbrek ve dalak gibi sistemik emboliler hastalarda öksürük, nefes darlığı, yan ağrısı, hematüri gibi birbirinden oldukça farklı klinik semptom veya bulgularla kendini gösterebilir. Vejetasyon boyutu arttıkça sistemik emboliler riski artmaktadır (71). Resim 2.5'te çoklu literatür kaynaklarından derlenen embolik komplikasyonların yerleşim yerleri gösterilmiştir (121).



**Resim 2.5.** Çoklu literatür kaynaklarından derlenen embolik komplikasyonların yerleşim yerleri

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Araştırma kapsamında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi(KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.01.2011-01.06.2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören ve Modifiye Duke kriterlerine göre (Tablo 2.2) EE tanısı almış olan hastaların (n=56) verileri retrospektif olarak toplandı. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.02.2019 tarih, 2019/03 oturumdan etik kurul onayı alınmıştır (karar no : 04).

##### **3.1.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- Tanı aldıkları gün itibariyle  $\geq 18$  yaş hastalar
- Modifiye Duke kriterleri ile kesin EE tanısı almış hastalar
- Tanı alan hastaların tüm tedavi ve izlemini Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde devam ettirmiş olmaları

##### **3.1.2. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri**

- Tedaviyi kabul etmeyen hastalar
- Tedavisine başka merkezde devam etmek isteyen hastalar
- 18 yaşını doldurmamış hastalar

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Enfektif endokardit tanısı almış olan 56 hastanın kayıtları Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kullanılan MİAMED HBYS sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Bu 56 hastanın demografik özellikleri, eşlik eden sistemik hastalıkları, risk faktörleri, semptomları, FM bulguları, görüntüleme (TTE, TÖE, BT) sonuçları, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreleri, enfeksiyon belirteçleri, kan kültürü sonuçları, hastaların izleminde gelişen komplikasyonlar incelendi. Tüm bu sonuçların hastane içi ve bir yıllık mortalite ile olan ilişkisi retrospektif olarak araştırıldı. Hastaların bir yıllık mortalite sonuçlarına ulaşmak için MİAMED sistemindeki ölüm bilgileri kısmı kullanıldı.

### 3.2. İstatiksel Analiz

Devamlı değişkenlerin dağılımını Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ( $\pm$  standart sapma), uymayanlar ortanca (range) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler n(%) olarak sunuldu ve analizinde ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. İki grup karşılaştırılmalarında normal dağılım uygun ise student t testi uygun değil ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Multivariable COX regresyon analizi ile sağ kalımın bağımsız öngördürücüleri hesaplandı. Verilerin analizinde SPSS 21.0 (IBM, Chicago, USA) program kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında analiz edildi ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 20'si (%35,7) kadın, 36'sı (% 64,2) erkek olmak üzere toplam 56 hasta incelenmiştir. Kadın hastaların yaş ortalamasının 48 ( $\pm 18,0$ ) yıl ve erkek hastaların yaş ortalamasının 53 ( $\pm 18,2$ ) yıl olduğu görüldü. Hastaların ortalama boy (kadın 162,7 $\pm$ 6,7 cm ;erkek 171 $\pm$ 5,4 cm) ve ortalama kiloları (kadın 64,7 $\pm$ 7,7 kg; erkek 71,8 $\pm$ 9,7 kg) hesaplandı. Boy ve kilo verilerinden hareket edilerek , her hastanın BMI'i ve tüm hastaların cinsiyete göre ortalama BMI'i (kadın 24,4  $\pm$ 2,2 ; erkek 24,3 $\pm$ 3,0) hesaplandı. Erkek hastaların ortalama hastanede yatış süresinin ise 24 ( $\pm 2$ ) gün, kadınlarda ise 27 ( $\pm 7$ ) gün olduğu görüldü. Tablo 4.1' de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Demografik özellik	Kadın Mean (n=20)	Erkek Mean (n=36)	Toplam(n=56)
Yaş(yıl)	48 $\pm 18,0$	53 $\pm 18,2$	51 $\pm 18$
Boy(cm)	162,0 $\pm 6,0$	171 $\pm 5,4$	168,3 $\pm 7,3$
Kilo(kg)	64,4 $\pm 7,8$	71,8 $\pm 9,7$	69,1 $\pm 9,6$
BMI(kg/ m <sup>2</sup> )	24,5 $\pm 2,3$	24,3 $\pm 3,0$	24,3 $\pm 2,7$
Yatış süresi(gün)	29 $\pm 16$	23 $\pm 20$	25 $\pm 19$

Hastaların % 32,1'i(n=18) hastane içinde, %18,4'ü (n=7) hastane dışı bir yıllık takipte olmak üzere toplamda % 44,6'sı (n=25) exitus olmuştur. Erkek hastalarda hastane içi mortalite % 30 (n=11) olarak hesaplanırken kadın hastalarda bu oranın % 3 (n=7) olduğu tespit edilmiştir. Erkek ve kadın hastalarda hastane dışı mortalite sırasıyla %18,4 (n=2) ve % 20,0 (n=5) olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.2'de hastaların mortalite oranları gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların cinsiyete göre hastane içi ve hastane dışı mortalite oranları

Cinsiyet ve hasta sayısı	Hastane içi ölüm		Hastane dışı ölüm		Tüm ölüm n (%)
	Var n	Yok n	Var n	Yok n	
<b>Erkek (36)</b>	11( %30,6)	25 (%69,4)	5 (%20,0)	20 (%80,0)	16 (%44,4)
<b>Kadın (20)</b>	7 (% 35,0)	13 (%65,0)	2 (%15,3)	11 (%84,6)	9 (%45,0)
<b>Toplam</b>	18 (%32,1)	38 (%67,8)	7 (%18,4)	31 (%81,5)	25 (%44,6)

Demografik özelliklerden yaş ve BMI indeksi mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Yaş ilerledikçe ve BMI indeksi artıka mortalite oranı artmıştır. Diğer parametrelerin mortaliteyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Tablo 4.3' te demografik özelliklerin mortaliteye etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin mortaliteye etkisi

Demografik özellik	Tüm ölüm		P Değeri
	Var (n=25)	Yok( n=31)	
Yaş(yıl)	59,9 ± 16,7	44,5 ± 16,7	<b>0,001</b>
Boy(cm)	167,7 ± 7,6	168,7 ± 7,2	0,613
Kilo(kg)	71,2 ± 9,1	67,5 ± 9,8	0,157
BMI(kg/ m <sup>2</sup> )	25,2 ± 2,5	23,6 ± 2,7	<b>0,028</b>
Yatış süresi(gün)	26,0 ± 22,7	24,9 ± 16,1	0,838

Hastalar cinsiyete göre iki gruba ayrılıp aynı parametrelerin mortaliteye etkisi incelendiğinde , yaş faktörünün kadınlarda ve erkekler mortalite ile yakın ilişkisinin devam ettiği ( $p<0.05$ ) görülürken BMI indeksi artışının sadece kadınlarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Benzer şekilde diğer parametrelerin mortalite ile ilişkisi her iki cinste de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tablo 4.4'te demografik özelliklerinin cinsiyete göre mortaliteye etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Demografik özelliklerinin cinsiyete göre mortaliteye etkisi

Demografik özellik	Tüm ölüm kadın (n=20)			Tüm ölüm erkek (n=36)		
	Var (n=9)	Yok (n=11)	P değeri	Var (n=16)	Yok (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	57 ±19	40 ±14	<b>0,47</b>	61 ±15	46 ±17	<b>0,012</b>
Boy (cm)	161 ±8	162 ±3	0,647	171 ±4,2	172±6,3	0,679
Kilo(kg)	67 ±10	62 ±4	0,174	73 ±7,9	70 ±10	0,344
BMI(kg/ m <sup>2</sup> )	25,6 ±2,4	23,5 ±1,8	<b>0,037</b>	25,0 ±2,6	23,7±3,1	0,193
Yatış süresi (gün)	27 ±14	30 ±18	0,647	26 ±6	23 ±3	0,610

Hastalara tanı konduğu anda ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış ve kan kültürü sonucuna göre, etken izole edildiğinde ,spesifik antibiyotik tedavisine geçilmiştir. Hastanemizde bu 56 hastanın %64,2'si (n=36) sadece medikal tedavi ile, %35,7 (n=20) ise kombine tedavi (medikal+cerrahi tedavi) ile tedavi edilmiştir. Tablo 4.5'te hastaların aldıkları tedavi şekli gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların aldıkları tedavi rejimleri.

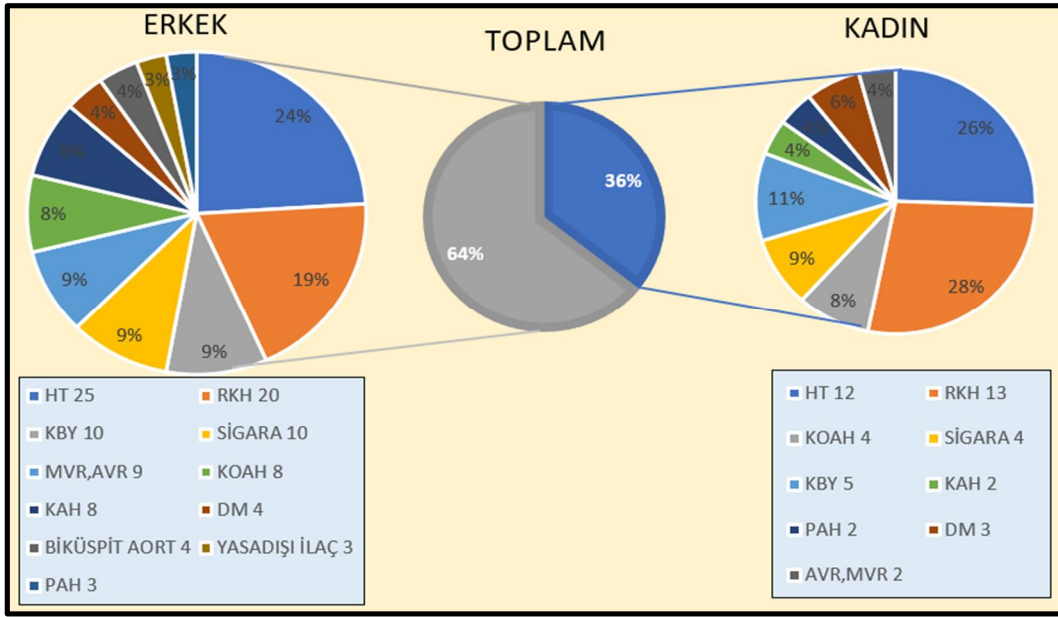
Tedavi	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Medikal tedavi	9 (%16,0)	27 (%48,2)	36 (%64,2)
Cerrahi tedavi (Medikal +Cerrahi)	11 (% 19,6)	9 (%16,0)	20 (% 35,7)
Toplam	20 (%35,7)	36 (%64,2)	56 (%100,0)

Medikal tedaviye yanıt alınamayan ya da acil cerrahi gerektiren komplikasyon gelişen hastalar cerrahiye verilmiştir. Her iki tedavi seçeneğinde mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Tablo 4.6'da tedavi şekli ve mortalite oranları gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların aldıkları tedavinin cinsiyete göre mortaliteye etkisi

Tedavi Şekli	Tüm ölüm		
	Var n (%)	Yok n (%)	P Değeri
Medikal tedavi	17 (%50,0)	17 (% 50,0)	0,322
Kombine tedavi (Medikal +Cerrahi)	8 (%36,3)	14 (% 63,4)	0,325
Toplam	25 (%44,6)	31(%55,4)	

İncelenen hastaların hastaneye başvuru sırasındaki ek hastalıkları incelendi. Buna göre hastaların %66,1'inde (n=37) HT, % 12,5'inde ( n=7) DM, % 21,4'ünde (n=12) KOAH, %5,4'ünde ( n=3) yasadışı ilaç kullanımı, %17,9'ünde ( n=10) KAH, % 25'inde (n=14) sigara kullanımı,% 8,9'ünde (n=5) PAH, % 26,8'inde (n=15) KBY, % 58,9'unda ( n=33) RKH, %7,1'inde (n=4) biküspit aort ,%19,6'ında (n=11) mekanik protez kapak olduğu görülmüştür. Şekil 4.1' de hastalara eşlik eden komorbiditelerin cinsiyete göre dağılım oranları gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastalara eşlik eden komorbiditelerin cinsiyete göre dağılımı

Eşlik eden hastalıkların mortaliteye olan etkisi incelendiğinde HT, DM ve KBY'nin mortalite ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). KAH, RKH, biküspit aortik valv, yasadışı ilaç kullanımı, KOAH, sigaranın ve mekanik kapak protezinin mortaliteye etkisi olmadığı görülmüştür (p>0.05). Tablo 4.7' de eşlik eden hastalıkların mortaliteye olan etkisi gösterilmiştir.



**Tablo 4.7.** Hastalara eşlik eden komorbiditelerin mortaliteye olan etkisi

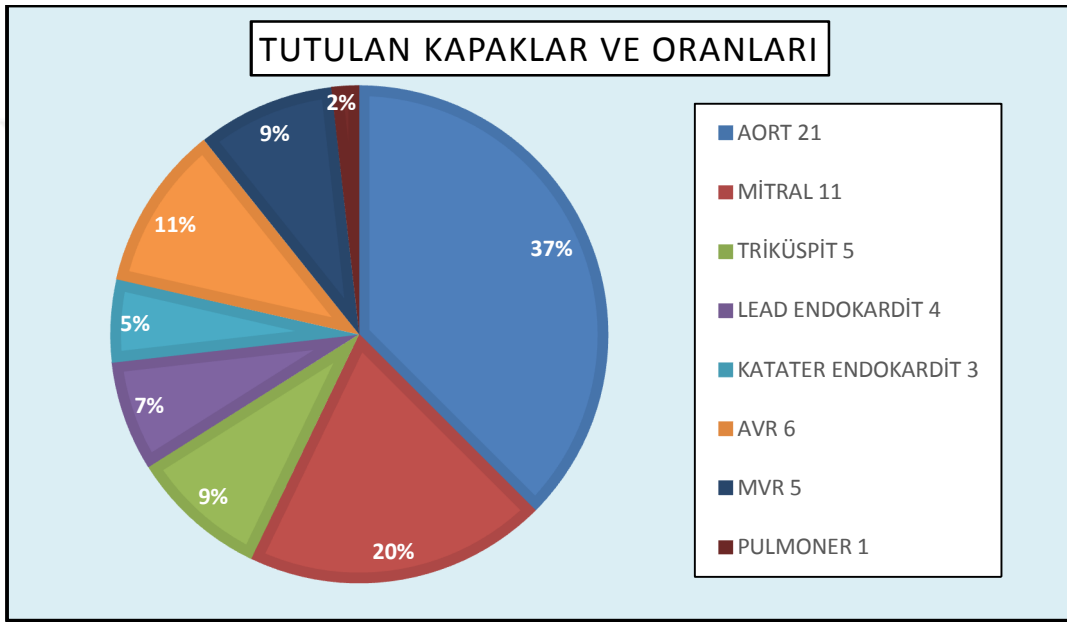
Hastalıklar	Tüm ölüm n (%)		P Değeri
	Var n (%)	Yok n (%)	
HT	21(%56,7)	16(%43,3)	0,011
DM	6 (%85,7)	1(%14,3)	0,019
KOAH	4(%33,3)	8(%66,6)	0,383
PAH	3(%60)	2(%40)	0,469
KAH	4(%40,0)	6(%60,0)	0,745
KBY	12(%80,0)	3(%20,0)	0,001
RKH	13(%39,3)	20(%60,6)	0,344
Biküspit aort	0 (%0,0)	4(%100)	0,063
Mekanik kapak protezi	5(%41,6)	7(%58,4)	0,819
Sigara	9(%64,2)	5(%35,8)	0,088

Eşlik eden komorbiditelerin cinsiyete göre mortalite ilişki incelendiğinde, HT, DM, KBY'nin erkek hastalarda , sigaranın ise kadın hastalarda mortalite ile bağlantılı olduğu görülmüştür (p<0.05). Tablo 4.8'de eşlik eden hastalıkların cinsiyete göre mortalite ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Eşlik eden hastalıkların cinsiyete göre mortalite ilişkisi

Hastalık	Kadın tüm ölüm(n=20)			Erkek tüm ölüm (n=36)		
	Var n (%)	Yok n (%)	P Değeri	Var n (%)	Yok n (%)	P Değeri
HT	6 (%50 )	6(% 50)	0,582	15 (%51,8)	10(%48,2)	<b>0,014</b>
DM	2 (%46,)	1 (%53,)	0,895	4 (%22,2)	0 (%77,8 )	<b>0,031</b>
KOAH	1 (%45 )	3(%55,0)	0,591	3 (%44,4)	5(%55,6 )	0,709
Yasadışı ilaç	0 (% 0)	0(% 0)		1(%33,3)	2(%66,6)	0,686
KAH	1(% 50)	6(% 50)	1,000	3(%37,5)	5(%62,5)	0,709
PAH	2(%100 )	0(%0 )	0,098	1(%33,3)	2(%66,6)	0,686
KBY	3(% 60)	2(% 40)	0,436	9(%90)	1(%10)	<b>0,001</b>
RKH	5(% )	7(% )	0,714	8(%38,0)	13(%61,9)	0,364
Biküspit aort	0(%0 )	0(% 0)		0(%0)	4(%00)	0,113
Protez kapak	2(% )	1(% )	0,566	3(%33,3)	6(%66,6)	0,439
Sigara	3(% 100)	0(%0 )	<b>0,038</b>	6(%54,5)	5(%55,5)	0,418

Kapak tutulumu açısından incelendiğinde hastaların% 34,1'inde (n=20) aort kapak, %18,6'ında (n=11) mitral kapak, % 8,5'inde ( n=5) triküspit kapak, % 6,8'inde ( n=4) lead endokardit, % 5,1'inde (n=3) katater endokardit, % 1,7'inde ( n=1) pulmoner kapak , % 10,2'inde (n=6) AVR , % 8,5'inde ( n=5) MVR olduğu görülmüştür. Tutulan kapaklar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0.05). Ancak kateter endokarditlerinde mortalite yüksek bulunmuştur (p<0,05). Şekil 4.2' de kapak tutulum oranları gösterilmiştir. Tablo 4.9 'da tutulan kapaklar ve mortalite oranları gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Kapak tutulum oranları

Tablo 4.9. Kapak tutulumu ve mortalite oranları

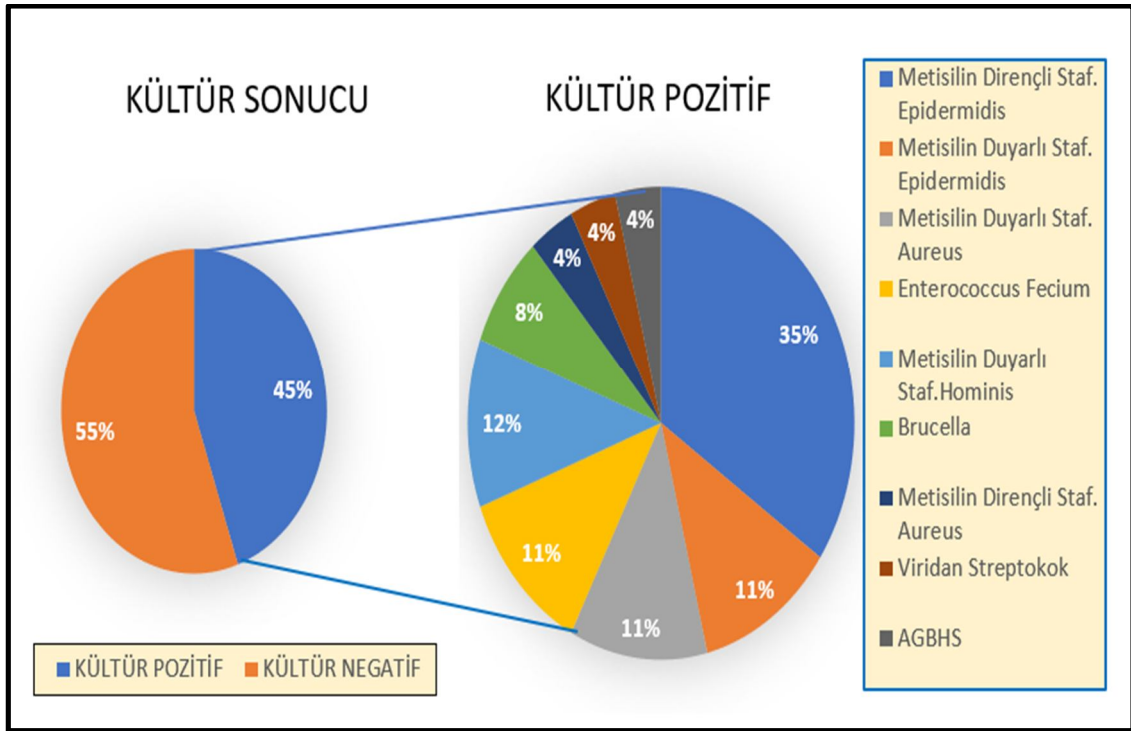
Kapak	n (%)	Mortalite		P Değeri
		Var n (%)	Yok n (%)	
Aort	21(%37,5)	11 (%52,3)	10( % 47,7)	0,0367
Mitral	11(%19,6)	5 (% 45,4)	8 (%46,6)	0,952
Triküspit	5(%8,9)	1 (% 320,0)	4 (% 80,0)	0,245
Lead endokardit	4(%7,1)	1 ( %25,0)	3 (% 75,0)	0,412
Katater endokardit	3(%5,3)	3 (%100)	0 (% 0,0)	<b>0,047</b>
AVR	6(%10,7)	1(%16,6)	5(% 83,4)	0,145
Pulmoner kapak	1(%1,7)	0 (% 0,0)	1 (% 100)	0,365
MVR	5(%8,9)	3 ( % 60,0)	2 ( % 40,0)	0,469

Hastaların takibinde akut kapak yetmezliği, fistül, anevrizma gibi mekanik komplikasyonlar; beyin emboli, akciğer embolisi , periferik emboli gibi embolik komplikasyonlar; akut böbrek yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlar gelişmiştir. ABY gelişen hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur ( $p<0.00$ ). Diğer komplikasyonlarda mortalite sayıca fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Tablo 4.10’da hastalarda gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları gösterilmiştir.

**Tablo 4.10.** Hastalarda ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalite

Komplikasyon	n (%)	Tüm ölüm n(%)	P değeri
Abse	7 (%12,5)	3 (%12,0)	0,919
Fistül	2 (%3,6)	1 (%4,0)	0,877
Akut kapak yetmezliği	35 (%62,5)	18 (%72,0)	0,126
Kapak obstrüksiyonu	7 (%12,5)	4 (%16,0)	0,111
Emboli	9 (%16,1)	4 (%16,0)	0,990
Beyin emboli	3 (%5,4)	1 (%4,0)	0,685
Periferik emboli	7 (%12,5)	3 (%12,0)	0,919
Yatışta ABY	30 (%53,6)	21 (%84,0)	<b>0,000</b>

Hastaların % 55’inde ( $n=31$ ) kültürde üreme olmamıştır. Geriye kalan % 45’lik ( $n=25$ ) kısımda ise neden olan mikroorganizma izole edilmiştir. Etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılık testleri göz önüne alınarak etken spesifik tedaviye geçilmiştir. Şekil 4.3’ kültürde izole edilen patojenlerin oranları gösterilmiştir.



**Şekil 4.3.** Kültürde izole edilen patojenler ve oranları

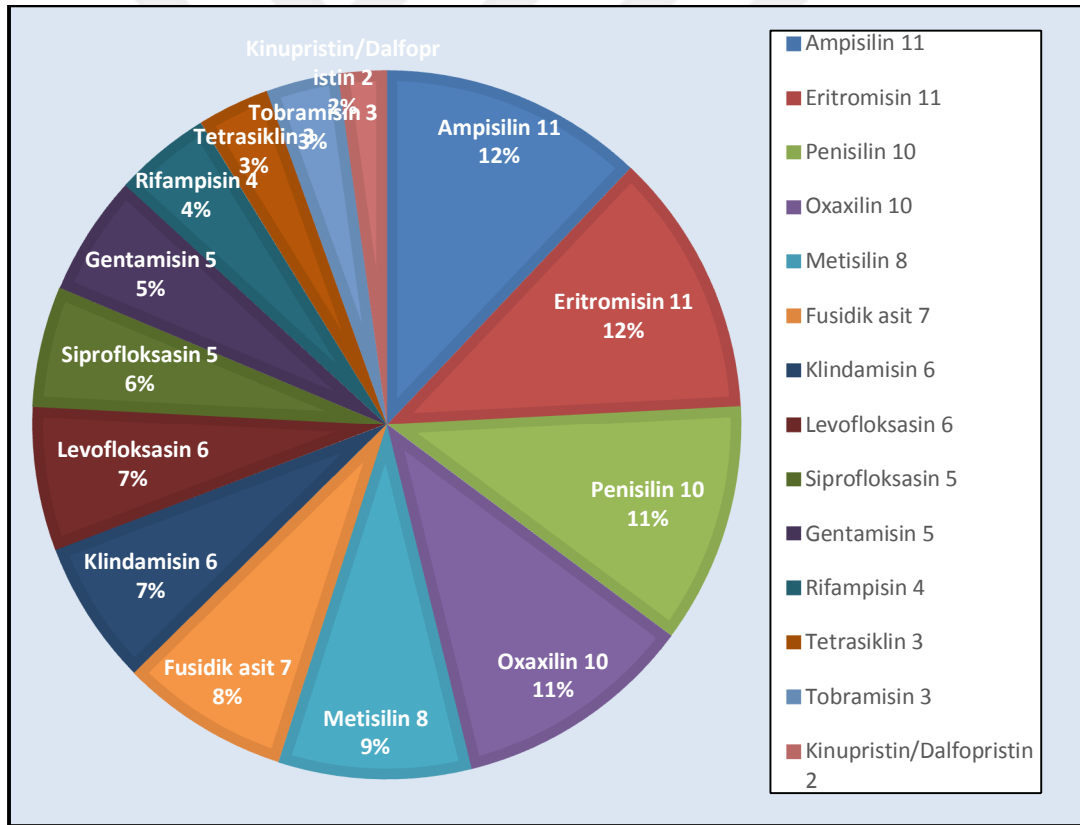
Kültür pozitif hastalarda mortalite daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde etken mikroorganizmalar ile mortalite arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p<0.05$ ). Tablo 4.11’de etken mikroorganizmalar ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Etken mikroorganizmalar ile mortalite ilişkisi

Kültür Sonucu	n (%)	Tüm ölüm n		P Değeri
		Var n (%)	Yok n (%)	
Kültür pozitif (Toplam)	25 (%45)	8 (%32,0)	17 (%68,0)	0,087
Metisilin Dirençli Staf. Aureus	1 (%4)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0,365
Metisilin Duyarlı Staf. Aureus	3 (%11)	1(%33,3)	2 (%66,6)	0,635
Metisilin Dirençli Staf. Epidermidis	9 (%35)	3 (%33,3)	6 (%66,6)	0,436
Brucella	2 (%8)	0 (%0,0)	2 (%100,0)	0,196
Viridans Streptokok	1 (%4)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0,365
AGBHS	1 (%4)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0,365
Enterococcus Fecium	3 (%11)	2 (%66,6)	1 (%33,3)	0,430
Metisilin Duyarlı Staf. Epidermidis	3 (%11)	1 (%33,3)	2 (%66,6)	0,635
Metisilin Duyarlı Staf. Hominis	3 (%11)	1 (%33,3)	2 (%66,6)	0,635

Kültür pozitif vakaların antibiyotik direnç testleri incelendiğinde ,çalışmaya alınan hastaların % 14,3'ünde (n=8) metisilin, % 8,9'unda (n=5) gentamisin, % 17,9'unda (n=10) penisilin, % 19,6'ında (n=11) ampisilin, % 19,6'ında (n=11) eritromisin, %8,9'unda (n=5) siprofloksasin, % 12,5'inde (n=7) fusidik asit, %17,9'unda (n=10) oxaxilin, %5,4'unda (n=3) tetrasiklin , %10,7'inde( n=6) levofloksasin, %5,4'unda (n=3) tobramisin, % 7,1'inde (n=4) rifampisin, %10,7'inde (n=6) klindamisin, % 3,6 (n=2) kinupristin/dalfopristin direnci geliştiği görülmüştür. Şekil 4.4' te kültür pozitif hastaların antibiyotik direnç oranları gösterilmiştir.

Etken mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri ile toplam mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında, ampisilin direnci mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Diğer antibiyotik dirençlerinin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Tablo 4.12' da antibiyotik direnci ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Kültür pozitif hastalarda antibiyotik direnç oranları

**Tablo 4.12.** Antibiyotik direncinin mortaliteye etkisi

Antibiyotik Direnci	n %	Tüm ölüm		P Değeri
		Var n (%)	Yok n (%)	
Metisilin	8 (%14,3)	4 (%50,0)	4 (%50,0)	0,742
Gentamisin	5 (% 8,9)	2 (%40,0)	3 (%60,0)	0,831
Penisilin	10 (%17,9)	3 (%30,0)	7 (%70,0)	0,313
Ampisilin	11 (%19,6)	2 (%18,2)	9 (%92,8)	<b>0,049</b>
Eritromisin	11 (%19,6)	4 (%36,4)	7 (%63,6)	0,546
Siprofloklasin	5 (% 8,9)	1 (%20,0)	4 (%80,0)	0,245
Fusidik asit	7 (%12,5)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0,921
Oxaxilin	10 (%17,9)	4 (%4,0)	6 (%60,0)	0,750
Tetrasiklin	3 (% 5,4)	0 (%0,0)	3 (%100,0)	0,114
Levofloksasin	6 (%10, 7)	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0,785
Tobramisin	3 (% 5,4)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,439
Rifampisin	4 (% 7,1)	2 (%50,0)	2 (%50,0)	0,827
Klindamisin	6 (% 10,7)	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0,785
Kinupristin/Dalfopristin	2 (% 3,6)	2 (%100,)	0 (%0,0)	0,113

Klinik olarak değerlendirilen hastalara, tanı sırasında tam kan sayımına, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, rutin enfeksiyon parametrelerine, kardiyak enzim değerine ve kan kültürlerine bakılmıştır. Hastaların takibinde lipit profili ve troid fonksiyon testleri gözden geçirilmiştir. Düzenli aralıklarla karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri takip edilmiştir.

**Tablo 4.13.** Erkek hastaların laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri

Laboratuvar Parametreleri	Tüm ölüm (n=16)		P değeri
	Var	Yok	
WBC	19,414 ± 10,642 / $\mu$ L	15,514 ± 7,973/ $\mu$ L	0,213
Neutrofil	16,421 ± 8,568 / $\mu$ L	12,437 ± 7,641/ $\mu$ L	0,150
Lenfosit	2,338 ± 1,831 / $\mu$ L	1,970 ± 730/ $\mu$ L	0,417
Neutrofil/ Lenfosit	8,6 ± 4,7%	7,3 ± 6,4%	0,504
Monosit	1,323 ± 981 / $\mu$ L	1,028 ± 383/ $\mu$ L	0,226
Bazofil	66 ± 89/ $\mu$ L	53,5 ± 45,4/ $\mu$ L	0,582
Eozinofil	179 ± 374,6/ $\mu$ L	293 ± 288/ $\mu$ L	0,169
Hemoglobin	10,9 ± 1,8 g/ dL	11,3 ± 2,2 g/ dL	0,518
Hemotokrit	33,9 ± 6,0%	35,4 ± 6,5%	0,462
Platelet	269,125 ± 94,927/ $\mu$ L	336,200 ± 126,768/ $\mu$ L	0,088

**Tablo 4.13. Devamı**

Laboratuvar Parametreleri	Tüm ölüm (n=16)		P değeri
	Var	Yok	
RDW	45,3 ± 11,7%	35,2 ±11,7%	0,099
Ptc	0,24 ± 0,08%	0,33 ±0,11%	<b>0,014</b>
İg	594,6 ± 1,818,7/µL	474 ±1,267/µL	0,819
CRP	123,7 ± 72,6 mg/L	122,4 ±65,3 mg/L	0,950
Prokalsitonin	8,3 ± 7,9 mg/L	19,4 ±58,8 mg/L	0,459
Total kolesterol	154,7 ± 21,9 mg/L	148,3 ±36,2 mg/L	0,621
LDL	99,1 ± 19,4 mg/L	95,6 ±35,0 mg/L	0,768
HDL	30,5 ± 15,0 mg/L	33,6 ±12,2 mg/L	0,575
Trigliserit	200,2 ± 70,1 mg/L	147,1 ±66,3 mg/L	0,057
BUN	78,7 ± 31,9 mg/L	26,7 ±20,0 mg/L	<b>0,000</b>
Kreatin	5,6 ± 2,3 mg/L	1,7 ±1,6 mg/L	<b>0,000</b>
Troponin	2,05 ± 3,7 ng/dL	0,4 ±0,9 ng/dL	0,100
CK-MB	11,6 ± 13,7 ng/dL	3,9 ±5,6 ng/dL	<b>0,044</b>
CK	1,017 ± 2,602 ng/dL	57,8 ±69,3 ng/dL	0,116
LDH	1,549 ± 3,169 mg/dL	287,3 ±143,3 mg/L	0,091
AST	1,424 ± 3,024 mg/dL	71,6 ±58,6 mg/L	0,053
ALT	649 ± 1,276 mg/dL	59,3 ±59,5 mg/L	<b>0,046</b>
TSH	1,7 ± 12,4 mIU /L	1,5 ±1,8 mIU /L	0,795
Glukoz	176 ± 77,0 mg/dL	137,9 ±63,3 mg/L	0,054
eGFR	15,9±16,5mL/dk/1,73m <sup>2</sup>	75,4±41,9mL/dk/1,73m <sup>2</sup>	<b>0,000</b>

Erkek hastalarda tam kan sayımı parametrelerinden ptc oranı; biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatin, CK-MB, ALT ve eGFR mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.050$ ). Diğer parametrelerin mortalite ile ilişkisi tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Tablo 4.13’de erkek hastaların laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri gösterilmiştir.

Kadınlarda tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre, lenfosit ve bazofil sayısı, hemoglobin düşüklüğü; biyokimyasal parametrelerden BUN ve LDH; enfeksiyon parametrelerinden CRP mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer parametrelerin mortalite ile ilişkisi tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Tablo 4.13’te kadın hastalarda laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** Kadın hastalarda laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri

Laboratuvar Parametreleri	Kadın (n=20)		P değeri
	Tüm ölüm var (n=9)	Tüm ölüm yok (n=11)	
WBC	19,513 ± 8,276 / $\mu$ L	11,971 ± 2,724/ $\mu$ L	<b>0,011</b>
Neutrofil	14,647 ± 8,834 / $\mu$ L	10,070 ± 2,537/ $\mu$ L	0,117
Lenfosit	2,642 ± 893/ $\mu$ L	1,766 ± 468/ $\mu$ L	<b>0,011</b>
Neutrofil/ Lenfosit	5,3 ± 2,7 %	5,9 ± 7,7%	0,591
Monosit	1,079 ± 674,9/ $\mu$ L	862 ± 348/ $\mu$ L	0,425
Bazofil	131 ± 96/ $\mu$ L	53 ± 34/ $\mu$ L	<b>0,023</b>
Eozinofil	698 ± 687/ $\mu$ L	269 ± 169/ $\mu$ L	0,060
Hemoglobin	9,7 ± 2,5 g/ dL	11,8 ± 2,3 g/ dL	<b>0,047</b>
Hematokrit	30,8 ± 6,9 %	35,0 ± 6,2%	0,172
Platelet	296,055 ± 196,137/ $\mu$ L	317,727 ± 108,691/ $\mu$ L	0,758
RDW	38,9 ± 15,8 %	39,8 ± 14,2%	0,891
Ptc	0,33 ± 0,19%	0,31 ± 0,08%	0,687
CRP	206,3 ± 82,0 mg/L	99,8 ± 67,3 mg/L	<b>0,005</b>
Prokalsitonin	6,0 ± 4,3 ng/mL	15,2 ± 39,7 ng/L	0,466
Total kolesterol	134 ± 51,7 mg/dL	173 ± 55 mg/L	0,165
LDL	94,2 ± 38,4 mg/dL	119 ± 56 mg/L	0,314
HDL	29,7 ± 11,6 mg/dL	38,0 ± 12,3 mg/L	0,184
Trigliserit	154,8 ± 79,5 mg/dL	170,6 ± 69,4 mg/L	0,663
BUN	63,3 ± 23,6 mg/dL	30,8 ± 22,6 mg/L	<b>0,006</b>
Kreatin	3,6 ± 2,7 mg/dL	2,4 ± 2,7 mg/L	0,321
Troponin	8,2 ± 15,0 ng/dL	1,9 ± 5,7 ng/dL	0,262
CK-MB	8,5 ± 8,2 ng/dL	7,8 ± 15,0 ng/dL	0,906
CK	255 ± 469 ng/dL	59,4 ± 35,2 ng/dL	0,230
LDH	531 ± 315 mg/dL	220 ± 106 mg/dL	<b>0,013</b>
AST	887 ± 2,339 mg/dL	36,9 ± 21,9 mg/dL	0,241
ALT	441 ± 1,215 mg/dL	25,7 ± 12,7 mg/dL	0,269
TSH	1,17 ± 1,16 mIU /L	2,6 ± 1,9 mIU /L	0,069
Glukoz	188 ± 117 mg/dL	153,9 ± 85,5 mg/dL	0,463
eGFR	30,5 ± 31,5 mL/dk/1,7 m <sup>2</sup>	54,4 ± 36,2 mL/dk/1,7 m <sup>2</sup>	0,139

Laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkisi cinsiyet ayrımı olmadan incelendiğinde tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre sayısı ve neutrofil sayısı mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $P < 0,05$ ). Lenfosit ve bazofil sayısının mortal seyreden hastalarda yüksek olduğu görülmüştür ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ). Tam kan sayımının diğer parametreleri olan monosit, eozinofil, immatür granülosit sayısı ve hemoglobin, hematokrit, eritrosit dağılım aralığı (RDW) oranları ile mortalite arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ).



**Tablo 4.15.** Hastaların laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri

Laboratuvar Parametreleri	Mortalite		P değeri
	Var (n=25)	Yok (n=31)	
WBC	19,450 ± 9,552/μL	14,257 ±6,760 μL	<b>0,021</b>
Neutrofil	15,783 ± 8,523/μL	11,597 ±6,360 μL	<b>0,040</b>
Lenfosit	2,447 ± 1,544/μL	1,898 ±649 μL	0,078
Neutrofil/ Lenfosit	7,5 ± 4,4 %	6,8 ±5,2%	0,636
Monosit	1,235 ±909 /μL	969 ±374 μL	0,145
Bazofil	89 ± 95/μL	53 ±41 μL	0,063
Eozinofil	366 ± 489/μL	284 ±249 μL	0,423
Hemoglobin	10,5 ± 2,1 g/ dL	11,5 ±2,2 g/ dL	0,085
Hemotokrit	32,8 ± 6,3 %	35,3 ±6,3%	0,146
Platelet	278,807± 136,873μL	329,645 ±119,149 μL	0,143
RDW	37,4 ± 17,5 %	43,4 ±12,7%	0,148
Ptc	0,28 ± 0,13 %	0,32 ±0,10%	0,149
İg	426 ± 1,047 μL	390 ±1,055 μL	0,919
CRP	153 ± 76 mg/L	114 ±65 mg/L	<b>0,044</b>
Prokalsitonin	7,5 ± 6,8 mg/L	18,2 ±52,1 mg/L	0,313
Total kolesterol	146 ± 37,2 mg/L	157 ±44 mg/L	0,394
LDL	97,2 ± 26,4 mg/L	104,8 ±45,1 mg/L	0,521
HDL	30,2 ± 13,3 mg/L	35,2 ±12,2 mg/L	0,210
Trigliserit	182,5 ± 75,1 mg/L	158,7 ±67,2 mg/L	0,235
BUN	73,2 ± 29,7 mg/L	29,4 ±20,6 mg/L	<b>0,000</b>
Kreatin	4,9 ±2,6 mg/L	1,9 ±2,0 mg/L	<b>0,000</b>
Troponin	4,4 ±9,8 ng/dL	0,9 ±3,4 ng/dL	0,103
CK-MB	10,4 ± 11,7 ng/dL	5,2 ±9,8 ng/dL	0,107
CK	705 ± 2,025 ng/dL	58,3 ±59,8 ng/dL	0,096
LDH	1,144 ±2,498 mg/L	264 ±133 mg/L	0,063
AST	1,230 ± 2,758 mg/L	59,3 ±51,2 mg/L	<b>0,021</b>
ALT	574 ± 1,233mg/L	47,4 ±50,6 mg/L	<b>0,021</b>
TSH	1,4 ± 2,0 mIU /L	1,9 ±1,9 mIU /L	0,438
Glukoz	180 ± 80 mg/L	143 ±71 mg/L	0,068
BMI	25,2 ± 2,5kg/ m <sup>2</sup>	23,8 ±2,7 kg/ m <sup>2</sup>	<b>0,028</b>
eGFR	21,2 ±23,5mL/dk/1,73m <sup>2</sup>	68,0±40,6 mL/dk/1,73m <sup>2</sup>	<b>0,000</b>

Rutin biyokimyasal parametrelerden kan üre azotu (BUN) ve kreatin ile mortalite arasında ciddi ilişki bulunmuştur (P<0.00). Bu veri kronik böbrek yetmezliği olan ya da tedavi sırasında akut böbrek yetmezliği gelişen hastalardaki yüksek mortalite ile uyumludur. Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (P<0.05). Troid fonksiyon testleri ile mortalite arasında bağlantı bulunmamıştır (P>0.05).

Enfeksiyon parametrelerinden CRP mortal seyreden hastalarda anlamlı bir artış gösterirken ( $P<0.05$ ) prokalsitonin ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Tablo 4.14'te laboratuvar değerlerinin cinsiyet ayrımı olmadan mortaliteye etkisi gösterilmiştir.

Değerlendirilmeye alınan hastaların % 83,9'unda ( $n= 47$ ) mekanik (fistül, abse, akut kapak yetmezliği, kapak obstrüksiyonu), embolik (beyin emboli, akciğer embolisi, periferik emboli) ve sistemik (akut böbrek yetmezliği ,iskemik hepatit) komplikasyonlar gelişmiştir. Çalışma kapsamında laboratuvar verileriyle komplikasyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden komorbiditeler ile komplikasyonlar arasında bağlantı tespit edilmemiştir.

Tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre sayısı ve neutrofil sayısı ile komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Benzer ilişki hemoglobin düşüklüğünde de görülmüştür ( $P<0.05$ ). Diğer parametreler olan neutrofil, lenfosit, bazofil, eozinofil ,immatür granülosit, platelet sayısı ve hematokrit ,ptc , RDW oranı ile komplikasyonlar arasında ilişkisi tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ).

Biyokimyasal parametrelerden BUN ve kreatin düzeyindeki artış ile komplikasyonlar anlamlı bağlantı bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Bu bağlantıya paralel olarak eGFR düşüklüğü de komplikasyon gelişme riski açısından anlamlı bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

Karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testlerinin komplikasyon gelişme riskine etkisi tespit edilememiştir. Benzer şekilde lipid profili ve komplikasyonlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Enfeksiyon parametrelerinden olan CRP ve prokalsitonin düzeyi ile komplikasyonlar arasında ilişki tespit edilmemiştir. Tablo 4.15'te çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri ve takipte ortaya çıkan komplikasyonlar arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 4.16.** Hastaların laboratuvar değerleri ve komplikasyon arasındaki ilişki

Laboratuvar Parametreleri	Komplikasyon		P değeri
	Var (n=47)	Yok (n=9)	
WBC	17,751 ± 8,503 / $\mu$ L	10,020 ±4,462/ $\mu$ L	<b>0,027</b>
Neutrofil	14,237 ± 7,727 / $\mu$ L	8,068 ±4,092/ $\mu$ L	<b>0,044</b>
Lenfosit	2,177 ± 1,207/ $\mu$ L	1,905 ±777/ $\mu$ L	0,567
Neutrofil/ Lenfosit	7,5 ± 5,0 %	4,5 ±2,6%	0,131
Monosit	1,140 ± 694/ $\mu$ L	721 ±375/ $\mu$ L	0,125
Bazofil	73 ± 96/ $\mu$ L	40 ±31/ $\mu$ L	0,250
Eozinofil	339 ± 394/ $\mu$ L	191 ±141/ $\mu$ L	0,332
Hemoglobin	11,0 ± 2,2 g/ dL	11,5 ±2,3 g/ dL	<b>0,047</b>
Hemotokrit	33,9 ± 6,4 %	36,0 ±6,2/%	0,557
Platelet	299,908 ±120,288/ $\mu$ L	356,285±181,325/ $\mu$ L	0,282
RDW	40,3 ± 15,7 %	43,5 ±12,2%	0,623
Ptc	0,30 ± 0,12%	0,33 ±0,13%	0,687
İg	417 ± 1,307 %	320 ±486/ $\mu$ L	0,859
CRP	136,2 ± 73,2 mg/L	101,0 ±64,4 mg/L	0,233
Prokalsitonin	15,1 ± 41,6 ng/mL	1,5 ±3,3 ng/L	0,394
Total kolesterol	150 ± 41,8 mg/dL	173 ±40,9 mg/L	0,215
LDL	99,8 ± 36,7 mg/dL	116 ±51 mg/L	0,355
HDL	32,5 ± 12,3 mg/dL	38,2 ±15,2 mg/L	0,320
Trigliserit	173,5 ± 71,3 mg/dL	124,5 ±54,8 mg/L	0,115
BUN	53,0 ± 33,2 mg/dL	21,0 ±13,2 mg/L	<b>0,015</b>
Kreatin	3,6 ± 2,7 mg/dL	0,9 ±0,3 mg/L	<b>0,014</b>
Troponin	2,8 ± 7,5 ng/dL	0,07 ±0,07 ng/dL	0,428
CK-MB	8,2 ± 11,3 ng/dL	1,9 ±2,3 ng/dL	0,225
CK	374 ± 1,437 ng/dL	63,8 ±48,4 ng/dL	0,634
LDH	709 ± 1,803 mg/dL	228 ±183 mg/dL	0,521
AST	659 ± 2,038 mg/dL	43,8 ±33,7 mg/dL	0,432
ALT	315 ± 912 mg/dL	49,4 ±65,4 mg/dL	0,447
TSH	1,7 ± 1,9 mIU /L	1,4 ±1,6 mIU /L	0,688
Glukoz	162 ± 78,8 mg/dL	141,1 ±65,9 mg/dL	0,495
eGFR	40,7±37,4mL/dk/1,7 m <sup>2</sup>	91,5 ±41,1 mL/dk/1,7 m <sup>2</sup>	<b>0,002</b>

Bizim yaptığımız çalışmada demografik özelliklerden yaş (P=0,001) ve BMI (P=0,028); eşlik eden hastalıklardan HT (P=0,011), DM (P=0,019), KBY (P=0,001); antibiyotik direnç testlerinden ampisilin direnci (P=0,049); laboratuvar parametrelerinden WBC (P=0,021), neutrofil sayısı (P=0,040), CRP (P=0,044), BUN (P=0,000), kreatinin (P=0,000), ALT (P=0,021), AST (P=0,021) ve eGFR (P=0,000)

mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diğer demografik özelliklerin, komorbiditelerin ve laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir. Tablo 4.17’ de çalışma kapsamında incelediğimiz parametrelerden mortaliteyi artıran belirteçler topluca gösterilmiştir.

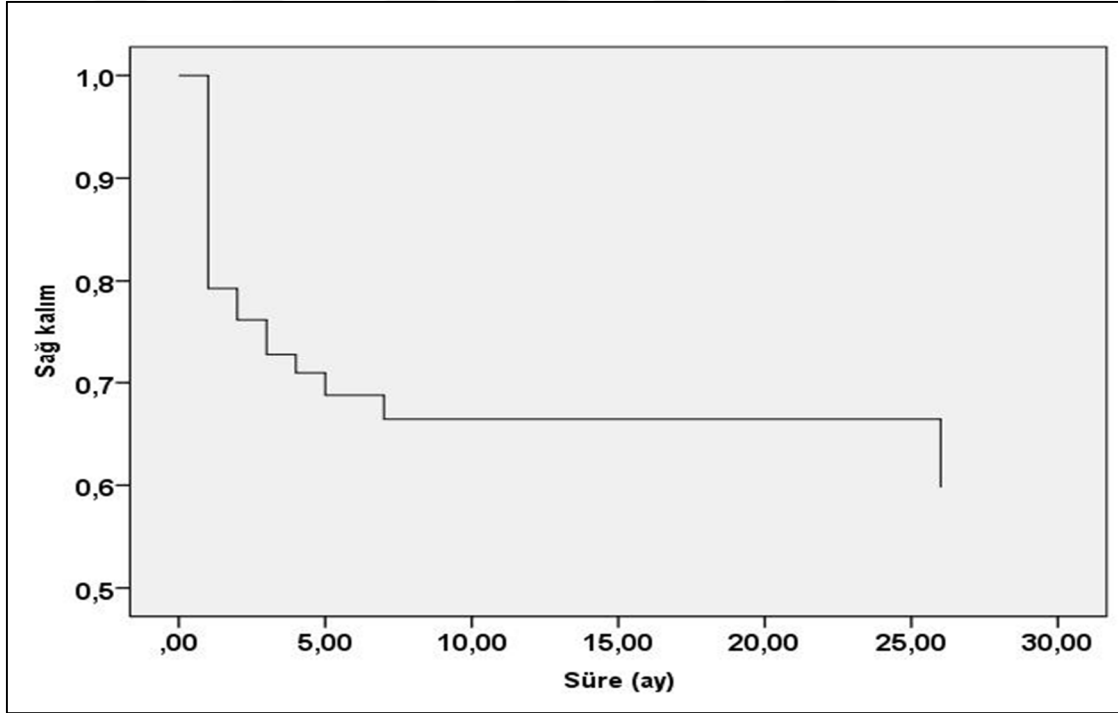
**Tablo 4.17.** Mortaliteyi artıran parametreler

Parametre	P Değeri	
1	Yaş	0,001
2	BMI	0,028
3	HT	0,011
4	DM	0,019
5	KBY	0,001
6	Ampisilin Direnci	0,049
7	WBC	0,021
8	Neutrofil sayısı	0,040
9	CRP	0,044
11	BUN	0,000
12	Kreatin	0,000
13	ALT	0,021
14	AST	0,021
15	eGFR	0,000

Tekli istatistiksel analizlerde anlamlı çıkan bu parametrelerin mortalite ile olan bağlantısını daha doğru tespit edebilmek için bu belirteçler gruplandırılıp cox multivariable yöntemiyle tekrar incelenmiştir. Cox multivariable yöntemiyle değerlendirilen parametrelerden sadece eGRF’nin mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diğer parametrelerin mortaliteye etki etmediği görülmüştür. Çalışmamıza oldukça uzun bir süre kapsamında takip edilen hastaların dahil edilmesi, hastaların daha uzun süre takip edilmesini sağlamış olup elde edilen verilerin daha değerli olmasını sağlamıştır. Bu durumun yapılan diğer çalışmalarla aramızdaki istatistiksel farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür. Buna ilaveten çalışmalar kapsamında incelenen hastalar arasındaki coğrafik, etnik, sosyokültürel ve demografik özelliklerden köken alan değişkenler sonuçlar arasındaki farkın diğer önemli nedenleri arasında sayılabilir. Tablo 4.18’ de tekli istatistiksel analizde anlamlı çıkan parametrelerin cox multivariable analizi sonuçları gösterilmiştir. Şekil 4.5’te eGFR’in mortaliteye olan etkisinin cox multivariable analiz sonucunun grafiği gösterilmiştir.

**Tablo 4.18.** Mortaliteye etki eden parametrelerin cox multivariable analizi

Parametre	Sig	HR	Lower	Upper
Yaş	0,234	1,027	0,983	1,073
BMI	0,358	1,110	0,889	1,386
<b>eGFR</b>	<b>0,035</b>	<b>0,973</b>	<b>0,948</b>	<b>0,998</b>
HT	0,900	0,873	0,105	7,238
DM	0,814	0,862	0,250	2,976
WBC	0,191	1,000	1,000	1,000
Ptc	0,393	0,132	0,001	13,717
Hb	0,789	1,036	0,800	1,341
CK-MB	0,533	1,014	0,970	1,061
ALT	0,701	1,000	1,000	1,001



**Şekil 5.5.** eGFR'nin mortaliteye etkisinin cox multivariable analizi

## 5. TARTIŞMA

Enfektif endokardit (EE) endokardın, kardiyak valvuler yapıların, intrakardiyak yabancı cisimlerin (Pacemaker, ICD, CRT, katater) veya intratorasik büyük vasküler yapıların patojen mikroorganizmalarca (bakteri, virus, mantar) enfeksiyonu sonucu oluşan vejetasyonlarla karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (82). Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması sebebiyle, önemi klinisyenlerce güncelliğini korumaktadır. Epidemiyolojik verilere göre insidansı 3-10/100.000 hastane başvurusudur (83).

Son yıllardaki teknolojik gelişimlere paralel olarak hastalığın tanı ve tedavisindeki birçok gelişmeye sebep olmuştur. Ancak tanı ve tedavideki bu olumlu gelişmeler kliniğe yansımamış, hastalığın mortalite oranları yüksek seyretmektedir (1). Hastalığın nadir görülmesi, spesifik semptom ve bulgularının olmaması hastaların tanı ve tedavisini geciktirmektedir. Bu durum kliniğe yüksek mortalite olarak yansımaktadır (44). Ayrıca yaşlanan hasta popülasyonu, alta yatan kalp hastalığındaki değişiklikler, romatizmal kapak hastalığından dejeneratif, konjenital ve miksomatoz kapak hastalığına doğru bir eğilim son zamanlardaki yüksek mortalitenin diğer sebepleri arasında sayılabilir (85). Erken tanı konup tedaviye erken başlanmasıyla mortalitenin azaltılabileceği gösteren çalışmalar mevcuttur (86).

Tanı alan hastalar arasında yüksek riskli hastaların belirlenmesi, bu hastalara erken cerrahi tedavi seçeneğinin de olduğu içinde bulunduğu, daha agresif tedavi protokollerinin uygulanması mortaliteyi azaltmaya yönelik tutarlı bir yol olabilir (77). Bu hasta grubunu belirlemek için birçok klinik, biyokimyasal, serolojik ve ekokardiyografik parametlerden yararlanmaktadır. Ancak tüm bu çabalara rağmen mortalite hala yüksek seyretmektedir. Bu sebeple yüksek riskli hasta popülasyonu daha iyi tanımlayabilmek için eldeki verilerin değerlendirilmesinde yeni bakış açısına ve buna ilaveten yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalaması 53 ( $\pm 18$ ) olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Zencirkıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 58 olarak hesaplanmış ve bizim çalışmamızdaki ortalama yaştan yüksek bulunmuştur (90). Buna karşın Gücük İpek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 45,6 ( $\pm 17,3$ ) olarak hesaplanmış ve ortalama yaş bizim çalışmamızdan düşük çıkmıştır (91). Aradaki bu farkın çalışmaların yapıldığı zaman ve bölgesel faktörlerden

kaynaklanabileceği düşünülmüştür. David ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada yaş ortalaması 51(±16) yıl; Netzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise medikal tedavi alan hasta grubunda yaş ortalaması 53 (±19) , kombine tedavi( medikal ve cerrahi) alan hasta grubunda yaş ortalaması 52 (±16) olarak hesaplanmış ve bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür (88,92). Genel olarak bakıldığında ise gelişmiş toplumlarda yaş ortalamasının gelişmekte olan ülkelerde kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 58 (±18) ; Mzabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 64,5 yıl olarak hesaplanmıştır (89,93).

Şimşek ve arkadaşlarının 2015 yılında 325 hastalık bir seride EE' nin en sık nedenlerinden biri , %34'lük bir oranla, romatizmal kapak hastalığı (RKH) ön plana çıkmıştır (47). Bu oran bizim çalışmamızda % 58 (n=33) olarak tespit edilmiştir. RKH gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda <%10 altında olduğu görülmüştür (94). Bu durum gelişmiş ülkelerdeki yaş ortalamasının yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda EE'in erkeklerde daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Litaretür bilgisi erkek/kadın oranının 1,6-2,5 aralığında seyrettiği yönündedir (96). Ülkemizde Özveren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran 2,2 olarak ölçülmüştür (95). Eichenger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oranın 3,1'e kadar yükseldiği görülmüştür (96). Mylonakis ve arkadaşları Amerika'da ve Avrupa'da yaptıkları çalışmalarda enfektif endokarditte erkek/kadın oranını 1,7 olarak tespit etmişlerdir (120). Bizim çalışmamızda bu oran 1,8 (36/20) olarak bulunmuştur ve Türkiye'deki istatistiklerle uyumludur.

Yaptığımız çalışmada hastane içi mortalite %32,1 tespit edilmiştir. Taburcu olan hastaların % 18,4'ü taburculuk sonrası bir yılını doldurmadan exitus olmuştur. Dolayısıyla tüm hastaların bir yıllık mortalitesinin %44,6 gibi oldukça yüksek bir oranda görülmüştür. Ülkemizde Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastane içi mortalite oranı %28,6 çıkmış ve bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür (99). Hastane içi mortalite yurt dışında yapılan çalışmalarda %20 olarak hesaplanmıştır (97). Hastanemiz üçüncü basamak bir tedavi merkezi olduğu için hasta profelimiz ciddi komorbiditelerin de eşlik ettiği yüksek riskli hastalardan oluşmaktadır. Bu durum çalışmamızda mortalitenin yüksek çıkmasının sebebi olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların hastanede yatış süresi ortalama 25 gün ( $\pm 19$ ) tespit edilmiş olup Şimşek S. ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan çalışma ile benzerdir (47). Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede yatış süresinin uzaması ile mortalite ilişkili bulunmuştur. Benzer sonuç Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yoğun bakımda yatış süresi ile mortalite arasında da görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresinin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda yaş önemli bir mortalite faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yaşın artması ile hem hastane içi hem de bir yıllık mortalite belirgin olarak artmıştır. Şimşek S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da benzer sonuçların olduğu görülmüştür (47). Yaşlı hastalara ciddi komorbid durumların eşlik etmesi, immün sistemin gençlere oranla daha zayıf olması, malnütrisyon ve daha hassas bir yapı hastaların hastane içi ve bir yıllık mortalite oranlarının yüksek olmasının nedeni olabilir.

Çalışmamızda hastaların %64,2'sine (n=36) sadece medikal tedavi verilirken, %35,3'üne (n=20) kombine tedavi (medikal tedavi ve cerrahi tedavi birlikte) uygulanmıştır. Kombine tedavi grubunda hastane içi mortalite %36,3 (n=8) iken, bu oran sadece medikal tedavi alan grupta ise %50,0 (n=17) olarak hesaplanmıştır. Kombine tedavi alan grupta sadece medikal tedavi alan grup arasında hem hastane içi mortalite hem de bir yıllık mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $P > 0.05$ ). Yapılan diğer çalışmalarda hastalara kombine tedavi verilmesinin hastane içi mortalitede anlamlı düşüş sağladığı görülürken, bu olumlu etki bir yıllık ve uzun dönem mortaliteye yansımamıştır (86-47). Liang F. ve arkadaşlarının 2016 yılında toplam 16 kohort çalışması ve 8141 hastanın dahil olduğu meta-analizde erken kombine tedavinin sadece medikal tedaviye kıyasla hastane içi mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Cerrahiyi ertelemek artan emboli riski, kardiyak fonksiyonların bozulması, doku harabiyeti nedeniyle kapak fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesi ve bunun sonucunda hastalarda gelişebilecek olan çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara sebep olarak mortalitenin artmasına sebep olabilir (100). Bizim çalışmamızda her iki tedavi seçeneği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının nedeni olarak hastalara eşlik eden ciddi komorbiditiler ve bölgesel hasta popülasyonu farkından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hipertansiyon (HT) mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Fernandes ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada da benzer sonuç görülmüştür (108).



HT hastalarının EE'li hasta popülasyonunda daha yaşlı hasta grubundan olması, HT'un vasküler hipertrofiye sebep olarak doku perfüzyonunu bozması artmış mortalitenin sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda DM artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuş olup, 2004 yılında Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 2014 yılında Hase ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve 2018 yılında Nune ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumludur (89,106,111). Ülkemizde Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM'nin bizim çalışmamıza benzer şekilde artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (47). Diyabetin mikrovasküler dolaşım bozukluğu yapması, immün sistemi baskılaması, hastalarda bazı semptomları maskeleymesi ve ilerleyen süreçte böbrek fonksiyonlarını da bozması bu hastalarda artmış mortalitenin nedeni olarak düşünülmüştür.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı (KAH), pulmoner hipertansiyon (PHT), biküspit aortik valv ve sigara kullanımı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Zencir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sigaranın mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir (103). Çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlı olması bu hastalıkların mortaliteye etkisini maskeleyebilir.

Gelişmiş ülkelerde insidansı giderek azalan romatizmal kapak hastalığı (RKH) birlikte ülkemizde ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (102-112). Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz 56 hastanın %58,9'unda (n=33) RKH olduğu saptanmıştır. RKH etiyojisi, Heper ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada %66, Yavuz ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada %52 olarak saptanmıştır (101,102). Bizim çalışmamızdaki % 58,9'luk oran bu iki çalışmanın arasında bir değer olup istatistiksel olarak benzer çıkmıştır.

Çalışma mekanik protez kapak oranı %21,4 (n=12), %7,1'inde (n=4) intrakardiyak cisim (pacemaker, ICD,CRT) olduğu görülmüştür. Mekanik kapak protezinin ve intrakardiyak cisimlerin mortaliteyle ilişkisi tespit edilmemiş olup, 2015 yılında Ağca ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışma ve 2018 yılında Nunes ve arkadaşlarının Brezilya' da yaptığı çalışmada benzer sonuçların olduğu görülmüştür (98,106). Benzer şekilde ülkemizde Gucuk Ipek ve arkadaşlarının troponin seviyesinin bir yıllık mortaliteye etkisini inceledikleri araştırmada da mekanik kapak protezinin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir (91). Mekanik kapak protezi olan hastaların aylık INR kontrolü başta olmak üzere daha sıkı takip edilmeleri muhtemelen hastalara daha

erken tanı konmasına bunun sonucunda tedavilerini daha erken başladığı için mortalitenin beklenenden daha düşük olmasına sebep olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde intrakardiyak yabancı cihaz taşıyan hastalar kendi klinik tabloların hakkında daha alert olmalarının, semptomlarını daha ciddiye almalarının hastalarının doktora erken başvuru yapmasına ve dolayısıyla tanı ve tedavinin erken başlanmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Enfektif endokardit tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalarda artmış beyaz küre ve nötrofil sayısı ile artmış hastane içi mortalite ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır (98,103,104). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup toplam beyaz küre ve nötrofil sayısı ile hastane içi ve bir yıllık mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. İnsanda doğal immün sistemin en önemli parçalarından biri olan nötrofillerin başta fagositoz olmak üzere birçok görevi vardır (105). Bu nedenle bu hücrelerin artması artmış doku harabiyeti ve sistemik bir enfeksiyon ile ilişkilidir (106). Bu nedenle yüksek nötrofil sayısı enfeksiyon şiddetinin bir göstergesi olduğundan enfektif endokarditte artmış toplam mortalite ( hastane içi ve hastane dışı) ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (artmış BUN, kreatinin; azalmış eGFR) değerleri ile hastane içi ve bir yıllık mortalite arasında ciddi ilişki tespit edilmiştir. Buna göre BUN ve kreatinin değerleri yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksek izlenmiş olup 2017 yılında Fernandes ve arkadaşlarının Fransa’da yaptığı çalışma ile uyumludur (108). Benzer sonuç Netter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da görülmüştür (88). Ayrıca 2005 yılında Thuny ve arkadaşlarının, yaptığı çalışmada serum kreatin düzeyi cox multivariable analizinde bir yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuş olup çalışmamız da bu veriyi desteklemektedir (109). Genel olarak bakıldığında hem KBY hem de ABY’de kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ayrıca hemodiyaliz alan hastalar enfeksiyonlara daha yatkın olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı akut veya kronik bozulmuş böbrek fonksiyonlara sahip hastalarda mortalitenin yüksek çıktığı düşünülmüştür. Çalışma kapsamında incelenen hastaların % 5,3’ünde ( n=3) katater enfeksiyonu görülmüş olup bu durumun bozulmuş böbrek fonksiyon testlerine sahip hastalarda artmış olan mortaliteyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Enfeksiyon parametrelerinden biri olan prokalsitonin seviyesinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (103). Bizim çalışmamızda

prokalsitonin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir. Yu CW ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada ise prokalsitonin EE'e tanı koyma aşamasında da yetersiz olduğu gösterilmiştir (52).

CRP düzeyindeki artış ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma vardır. 2015 yılında Şimşek ve aynı yıl Zencir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda artmış CRP düzeyinin mortaliteye etkisi tespit edilmiştir (47,103). Bizim yaptığımız çalışma da benzer sonuçlar görülmüştür. Netzer ve arkadaşlarının 2002 yılında, Nune ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür (88,107).

Yaptığımız çalışmada %37,5 aort kapak tutulumu, %19,6 mitral kapak tutulumu ve %8,9 triküspit kapak tutulumu saptanmıştır. Özveren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aortik kapak tutulumu %36,1 , mitral kapak tutulumu % 30,3 ve triküspit kapak tutulumu % 5,9 olarak tespit edilmiş olup sonuçların benzer olduğu görülmüştür (95).

Kan kültürü hem enfektif endokarditin tanısında hem de tedavi stratejisinin belirlenmesinde en önemli laboratuvar testidir. Düşük dereceli ve devamlı bakteriyemi genellikle görülür (113). Yapılan çalışmalarda hastaların yarısından fazlasında kan kültürleri pozitif sonuç verdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda tanı konan hastalardan rutin kan kültürü istenmiştir. Ancak bu hastaların %45'inde etken mikroorganizma tespit edilebilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda EE tanısından önce antibiyotik kullanım öyküsünün olması bu düşük oranın sebebi olabilir. Ülkemizde Ağca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan kültürü pozitifliği %68 olarak (88), Güray ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %67 olarak tespit edilmiştir (114). Genel olarak bakıldığında enfektif endokardit vakalarında en sık etkenler sırasıyla streptokoklar ve Stafilokoklardır. Nagakawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1990'lı yıllardan 2000'li geçişte Streptokokların oranının azaldığı ve stafilokokların oranının arttığı tespit edilmiştir(38). Bizim çalışmamızda kültür pozitif vakalarda stafilokokların oranı % 73 olarak tespit edilmiştir. Bu sayı tüm hastalara oranlandığında % 33'e düşmektedir. Güray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada stafilokokların oranı % 34 (% 19 staf.aureus, % 14 koagulaz negatif staf) olarak tespit edilmiş olup bizim çalışmamızla benzerdir (115). Yine ülkemizdeki diğer bir çalışmada Çay ve arkadaşları,yaptıkları çalışmada en sık etken stafilokokları %33,3olarak belirtilmiştir ve bu oranda çalışmamızla benzerdir (116). Bizim

çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki temel farkların sebebi olarak çalışmaların yapılmış olduğu zaman ve coğrafi bölgeler arasındaki endemik değişkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

EE'nin klinik takibinde komplikasyonlar sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Elli yıl öncesi komplikasyonların oranı%50-60'larda iken, günümüzde gelişen bilim ve teknolojinin tıbbi alanlara yansısıyla bu oran %40-50'lara kadar gerilemiştir (40). Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği embolik komplikasyonlar, mekanik komplikasyonlar (anevrizma, pseudoanevrizma, apse, korda rüptürü, leaflet rüptürü, kapak yetmezliği, mekanik obstrüksiyon) sık görülen komplikasyonlardır (95,86,118). Enfektif endokardit tanı ve klinik seyri esnasında kalp yetmezliği ve kapak yetmezliği en sık görülen komplikasyonlardır (119). Bizim çalışmamızda kapak yetmezliği (%33) en sık görülen komplikasyon olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda ayrıca abse , fistül ve beyin emboli, periferik embolik gibi komplikasyonlar da tespit edilmiştir. Komplikasyon gelişen hastalarda mortalite sayıca fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada yaş, BMI, HT, DM, KBY, WBC, neutrofil sayısı, CRP, BUN, kreatinin, ALT , AST ve eGFR mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diğer demografik özelliklerin, eşlik eden hastalıkların ve laboratuvar değerlerinin mortaliteye etkisi tespit edilmemiştir. Tekli istatistiksel analizlerde anlamlı çıkan bu parametrelerin mortalite ile olan bağlantısını daha doğru tespit edebilmek için bu belirteçler gruplandırılıp cox multivariable yöntemiyle tekrar incelenmiştir. Bu inceleme sonunda değerlendirilen parametrelerden sadece eGRF mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Diğer parametrelerin mortaliteye etki etmediği görülmüştür. Çalışmamıza oldukça uzun bir süre kapsamında takip edilen hastaların dahil edilmesi, yapılan diğer çalışmalarla aramızdaki istatistiksel farkın nedeni olabileceği düşünülmüştür. Buna ilaveten çalışmalar kapsamında incelenen hastalar arasındaki coğrafik, etnik, sosyokültürel ve demografik özelliklerden köken alan değişkenler de sonuçlar arasındaki farkın diğer önemli nedenleri arasında sayılabilir.

## **ÇALIŞMANIN KISITLIKLARI**

Enfektif endokarditin nadir görülen bir hastalık olması dolayısıyla çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısıtlı olmuştur. Bu durum çalışma kapsamında incelediğimiz bazı verilerin istatistiklere yansımamasına sebep olmuştur. Çalışmanın retrospektif olması incelemek istediğimiz bazı parametreleri kısıtlamıştır. Konu hakkında yeterince referans çalışmanın yapılmamış olması bir diğer önemli noktadır.



## 6. SONUÇLAR

Çalışma kapsamında incelediğimiz hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyon testlerinin (BUN, kreatin düzeyinde artış ;azalmış eGFR) artmış mortalite ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Diğer laboratuvar parametrelerinin, eşlik eden komorbiditelerin ve demografik özelliklerin mortaliteye etki etmediğine gördük. Konu hakkında yapılan diğer çalışmalarda bazı demografik özelliklerin, komorbiditelerin ve bazı laboratuvar parametrelerin de mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Aradaki temel farkın çalışma kapsamında incelediğimiz hastaların uzun bir zaman aralığına sahip olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Bu durum hastaların daha uzun süre gözlemlenmesine sebep olmuş olup istatistiği daha güvenilir kılmıştır. Ayrıca çalışmaların yapıldığı zaman ve coğrafi bölge farklılıkları aradaki farkın bir diğer önemli nedenidir.

Son yıllarda bilim ve teknolojik alanındaki önemli gelişmelere paralel olarak EE tanı ve tedavisinde yeni yöntemler geliştirilmiştir. Ancak bu olumlu gelişmeler hastalığın mortalite ve morbidite oranına yansımamış olup hastalık hala yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Klinisyenlerin bu konuda daha fazla deneyim ve çalışmaya ihtiyaç duyduğu açıktır. Enfektif endokarditte erken tedavinin mortaliteyi azalttığı göz önüne alındığında, her ne kadar nadir görülen bir hastalık olsa da, şüpheli vakalarda akılda tutulması gereken bir tanı olarak düşünölmeli ve gerektiğinde ileri tetkik ve görüntülenme yöntemlerine başvurulmalıdır. Diğer hastalıklarda olduğu gibi hastanın kendi hastalığı hakkında yeterince bilgilendirilmesi ve tedaviye uyum sağlaması EE ile mücadelede bir diğer önemli noktadır.

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

### ŞEKİLLER

### Sayfa no

Şekil 2.1. EE tanısı için uygulanan ESC 2015 algoritması (20).....	5
Şekil 2.2. EE hastalarının yıllara göre ortalama yaşı ve mortalite oranı.....	10
Şekil 2.3. Enfektif endokardit lezyonun oluşumu.....	13
Şekil 2.4. EE şüphesi olan hastalarda TÖE endikasyonları (20).....	20
Şekil 2.5. Kültür pozitif ve negatif EE mikrobiyolojik tanı algoritması (20).....	22
Şekil 4.1. Hastalara eşlik eden komorbiditelerin cinsiyete göre dağılımı.....	43
Şekil 4.2. Kapak tutulum oranları.....	45
Şekil 4.3. Kültürde izole edilen patojenler ve oranları.....	47
Şekil 4.4. Kültür pozitif hastalarda antibiyotik direnç oranları.....	48
Şekil 5.5. eGFR'nin mortaliteye etkisinin cox multivariable analizi.....	56

### RESİMLER

### Sayfa no

Resim 2.1. Normal aortik kapak (A). Aort kapakta vejetasyon (B). .....	3
Resim 2.3. Mitral kapaktaki vejetasyonun TTE'da görünümü .....	18
Resim 2.4. Mitral kapaktaki vejetasyonun TÖE ile görünümü .....	19
Resim 2.4. Mitral kapaktaki vejetasyonun 3B TÖE ile görünümü.....	19
Resim 2.5. Çoklu literatür kaynaklarından derlenen embolik komplikasyonların yerleşim yerleri.....	37
Tablo 4.6. Hastaların aldıkları tedavinin cinsiyete göre mortaliteye etkisi .....	42

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>TABLO</u></b>	<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Enfektif endokarditte semptom ve bulgular .....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Modifiye Duke Kriterleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği 2015 EE kılavuzu önerisi.....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Değiştirilmiş Duke kriterlerine göre EE tanımlaması.....	8
<b>Tablo 2.4.</b> Enfektif endokardit serilerinde altta yatan nedenler .....	11
<b>Tablo 2.5.</b> Enfektif endokardit sınıflaması ve tanımlamaları.....	12
<b>Tablo 2.6.</b> EE'e neden olan mikroorganizmalar ve oranları .....	15
<b>Tablo 2.7.</b> Enfektif endokarditli hastalarda TTE'nin rolü (20).....	21
<b>Tablo 2.8.</b> Profilaktik antibiyoterapi önerileri (20) .....	23
<b>Tablo 2.9.</b> EE profilaktik antibiyoterapi doz şeması (20).....	24
<b>Tablo 2.10.</b> EE için önerilen ampirik antibiyoterapi tedavisi (20).....	25
<b>Tablo 2.11.</b> Oral Streptokoklar ve Streptokok Bovis için antibiyotik tedavisi (20).....	27
<b>Tablo 2.12.</b> Staphylococcus türlerine bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi(20) .....	29
<b>Tablo 2.13.</b> Enterokok endokarditlerinde antibiyoterapi (20).....	30
<b>Tablo 2.14.</b> Kan kültürü negatif EE vakalarında antibiyoterapi (20) .....	33
<b>Tablo 2.15.</b> Sol taraf nativ kapak EE'de cerrahi endikasyonları .....	35
<b>Tablo 2.16.</b> Sağ taraf kaynaklı EE'in cerrahi endikasyonları .....	35
<b>Tablo 2.17.</b> Kardiyak cihazla ilişkili EE'de (KCİEE) tedavi ve önleme önerileri .....	36
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.....	40
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların cinsiyete göre hastane içi ve hastane dışı mortalite oranları .....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin mortaliteye etkisi.....	41
<b>Tablo 4.4.</b> Demografik özelliklerinin cinsiyete göre mortaliteye etkisi .....	42



<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların aldıkları tedavi rejimleri .....	42
<b>Tablo 4.7.</b> Hastalara eşlik eden komorbiditelerin mortaliteye olan etkisi .....	44
<b>Tablo 4.8.</b> Eşlik eden hastalıkların cinsiyete göre mortalite ilişkisi.....	44
<b>Tablo 4.9.</b> Kapak tutulumu ve mortalite oranları .....	45
<b>Tablo 4.10.</b> Hastalarda ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalite .....	46
<b>Tablo 4.11.</b> Etken mikroorganizmalar ile mortalite ilişkisi .....	47
<b>Tablo 4.12.</b> Antibiyotik direncinin mortaliteye etkisi .....	49
<b>Tablo 4.13.</b> Erkek hastaların laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri .....	49
<b>Tablo 4.14.</b> Kadın hastalarda laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri.....	51
<b>Tablo 4.15.</b> Hastaların laboratuvar değerlerinin ve mortaliteye etkileri.....	52
<b>Tablo 4.16.</b> Hastaların laboratuvar değerleri ve komplikasyon arasındaki ilişki.....	54
<b>Tablo 4.17.</b> Mortaliteyi artıran parametreler.....	55
<b>Tablo 4.18.</b> Mortaliteye etki eden parametrelerin cox multivariable analizi.....	56

## KAYNAKÇA

- 1- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(3):267-76. PubMed PMID: 14972429.
- 2- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. Feb 31966;274(5):259-66 contd.
- 3- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:50518.
- 4- Steckelberg JM, Melton LJ, 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582-8.
- 5- Bruschi J. Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices. New York, NY: Informa Healthcare; 2007.
- 6- Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *The Journal of clinical investigation* 1974; 53:829- 33.
- 7- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132:1435–1486

- 8- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of populationbased studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007; 132:1025.
- 9- Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of infective endocarditis. In: Sande MA, Kaye D, Root RK, eds. *Endocarditis*. Vol. 1: Contemporary Tissue in infectious diseases. London: Churehill Uvingstone, 1984:1-32.
- 10- Freedrnan LR. The pathogenesis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemolher* 1987;20:1-6.
- 11- Uvornese LL, Korzeniowski OM. Pathogenesis of infetive endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press, 1992:19.
- 12- Tunkel AR, Scheld WM. Experimental models of endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992;37
- 13- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald a textbook of cardiovascular medicine edition 10th ed. 2014; p 1639-40.
- 14- Que YA, Haefliger JA, Piroth L, François P, Widmer E, Entenza JM, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med*. 2005 May 16;201(10):1627-35
- 15- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AR, et aL. Infective endocarditis, diagnosis, microbial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Communil on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Conncil on cardiovascular disease in the yonng, and the Councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association exeecutive summary. *Circulation* 2005;111:3167-3184.
- 16- Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:706-11.
- 17- Bayer AS, Boiger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;2936-2948.
- 18- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al: ACC/AHA guidelines for the

- management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98.
- 19- Fowler VG Jr, Scheld WM, Bayer AS. Cardiovascular infections: endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Tenenbaum R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. London: Churchill Livingstone, 2004:27
  - 20- 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Authors/Task Force M, Habib G, Lancellotti P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-128
  - 21- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–149
  - 22- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81
  - 23- Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196–203.
  - 24- De Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:422.
  - 25- Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Hist Med* 1945;17:351-359.
  - 26- Contrepois A. Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model. *Clin Infect Dis* 1995;20:461-466
  - 27- Gustonian Lectures "On Malignant Endocarditis", Royal College of Physicians, London. *Br Med* 1,1885;1:467-70,522-526,577-579.

- 28- Osler W. Chronic infective endocarditis. *Q i Med* 1901;2:219
- 29- Harris SL. Definitions and demographic characteristics. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992:10:432
- 30- Leviner E, Tzukert AA, Benoliel R. Development of resistant oral viridans streptococci after administration of prophylactic antibiotics: time management in the dental treatment of patients susceptible to infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;64:417- 420
- 31- Baltimore RS. Infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis* in 1992;11:907.
- 32- Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler V, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in childhood: who is at risk for endocarditis? *Pediatrics* 2005;115:e15-19.
- 33- Thayer WS. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1926;22:1.
- 34- Garvey GJ, Neu He. Infective endocarditis: an evolving disease. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:105.
- 35- Lien EA, Solberg CO, Kalager T. Infective endocarditis 1973-1984 at the Bergen University Hospital: clinical features, treatment and prognosis. *Scand in Infect Dis* 1988;20:239-246.
- 36- Edwards MB, Taylor KM. A profile of valve replacement surgery in the UK (1986-1997): a study from the UK heart valve registry. *J Heart Valve Dis* 1999;8:697-701.
- 37- Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, et al. Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Tharac / Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207-214.
- 38- Kassai B, Gueyffier F, Cucherat M, et al. Comparison of bioprosthesis and mechanical valves; meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Surg* 2000;8:477-483.
- 39- Calderwood SB, Swinski LA, Watemaw CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-37.

- 40- Fiper C, Koder R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-593.
- 41- Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juillièrè Y et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart*. 1997 Mar;77(3):260-63.
- 42- Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(2):101-7.
- 43) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Zotti FD, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
- 44- McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82:681.
- 45- Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1995 Apr;16 Suppl B:2-6.
- 46- Brian P.G. *Cardiovascular Medicine*. Fourth ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013; chapter 19, 328.
- 47- Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, Çeken S, Deniz D, Yavuz A, Koçak F, Midilli K, Eren M, Yekeler İ. Infective endocarditis in Turkey: etiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:106-14. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.007. Epub 2014 Nov 13. PubMed PMID: 25461657
- 48- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73
- 49- Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 1723-50

- 50- Sexton DJ, Bashore TM. Infective endocarditis. In: Topol EJ, ed. *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998
- 51- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14: R15
- 52- Yu CW, Juan LI, Hsu SC, Chen CK, Wu CW, Lee CC, Wu JY. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2013;31:
- 53- Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of leaddependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:1601–1608.935–941.
- 54- Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22:77–83.
- 55- Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014; 35:624–632.
- 56- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2010; 11:20219.
- 57- Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, Schattenberg TT, Gau GT, Frye RL. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation* 1976; 53:474-82.
- 58- San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21: 1226-30.
- 59- Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:149-54.
- 60- Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time threedimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43: 318-23.
- 61- Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, Leplat C, Steg G,

- Lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010; 96:696–700
- 62- Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:436–444.
- 63- Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, Svensson G. ECG gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012; 22:2407–2414
- 64- Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005; 60:1221–1236.
- 65- Huang JS, Ho AS, Ahmed A, Bhalla S, Menias CO. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011; 18:335–343.
- 66- Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, Goldstein SA. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120:585–591.
- 67- Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsio A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. 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; 47:23–30
- 68- Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F- fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2374-82.
- 69- Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45: 3546 – 3548



- 70- Straumann E, Stutz P, Jenzer HR. Tricuspid valve endocarditis in the drug addict: a reconstructive approach ("vegetectomy"). *Thoracs Cardiovasc surg* 1990;38:291.
- 71- Goddard AJ, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol* 2005; 60:1221–1236.
- 72- DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;121:873-876.
- 73- Ellis ME, Ai Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50
- 74- Benjamin DK, Miro JM, Hoen B, et al. *Candida* endocarditis: contemporary cases from the International Collaboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-mD). *Secand J Infect Dis* 2004;36:453-455.
- 75- Bashore TM. Infective Endocarditis In: Catherine M. Otto ROB, ed. *Valvular Heart Disease A Companion to Braunwald's Heart Disease Fourth Edition* 2014: 396- 421.
- 76- Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91:571-5.
- 77- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *Jama* 2003; 289:1933
- 78- Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142:75-80.
- 79- Jones HR, Jr., Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain: a journal of neurology* 1989;112 (Pt 5):1295- 315.
- 80- Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine* 1995;
- 81- Devlin RK, Andrews MM, von Reyn CF. Recent trends in infective endocarditis:

- influence of case definitions. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:134-9.74:324-39.
- 82- Fink AM. Endocarditis after valve replacement surgery. Early recognition and treatment are essential to averting deadly complications. *Am J Nurs* 2006; 106: 40- 51.
- 83- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, Schäfers HJ, Prendergast BD. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066. Review. PubMed PMID: 28104075.
- 84- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2009 Oct; 30(19):2369-413
- 85- Braun S. [Current challenges in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Jun;56(6):543-5. Spanish. PubMed PMID: 12783728.
- 86- Fernandez-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. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17:769-75.
- 87- Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *The Canadian journal of cardiology* 2014;30:1046-57
- 88- Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002 Jul;88(1):61-6. PubMed PMID: 12067947; PubMed Central PMCID: PMC1767177.
- 89- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004 Apr 13;109(14):1745-9. Epub 2004 Mar 22. PubMed PMID: 15037538

- 90- Zencirkiran Agus H, Kahraman S, Arslan C, Babur Guler G, Kalkan AK, Panc C, Uzun F, Erturk M, Yildiz M. Characterization, epidemiological profile and risk factors for clinical outcome of infective endocarditis from a tertiary care centre in Turkey. *Infect Dis (Lond)*. 2019 Oct;51(10):738-744. doi:10.1080/23744235.2019.1646431. Epub 2019 Jul 31. PubMed PMID: 31364901.
- 91- Gucuk Ipek E, Guray Y, Acar B, Kafes H, Dinc Asarcikli L, Cabuk G, Demirkan B, Kuyumcu MS, Guray U. The usefulness of serum troponin levels to predict 1-year survival rates in infective endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2015 May;34:71-5. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.004. Epub 2015 Mar 7. PubMed PMID: 25759323.
- 92- David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jan;133(1):144-9. Epub 2006 Nov 30. PubMed PMID: 17198801.
- 93- Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul;22(7):607-12. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.003. Epub 2016 Apr 16. PubMed PMID: 27091094.
- 94- Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Eng J Med*. 2012; 368(15): 1425-33.
- 95- Ozveren O, Oztürk MA, Sengül C, Bakal RB, Akgün T, Izgi C, Küçükdurmaz Z, Eroğlu Büyükoğner AE, Değertekin M. Infective endocarditis and complications; a single center experience. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014 Oct;42(7):629-34. doi:10.5543/tkda.2014.80708. PubMed PMID: 25490297.
- 96- Karchmer AW. Infektive endokarditis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, et al, editors. *Heart Disease*. Philadelphia.: Elsevier Saunders, 2005.p.1633-1656
- 97- Aghel A, Mohan SM. Diagnosing and treating acute infective endocarditis. *Virtual Mentor*. 2010 Oct 1;12(10):796-9. doi:10.1001/virtualmentor.2010.12.10.cpr11-1010. PubMed PMID: 23186739.

- 98- Agca FV, Demircan N, Peker T, Ari H, Karaagac K, Ozluk OA, Yilmaz M, Tenekecioglu E. Infective endocarditis: a tertiary referral centre experience from Turkey. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 15;8(8):13962-8. e Collection 2015. PubMed PMID: 26550353; PubMed Central PMCID: PMC4613038
- 99- Leblebicioglu H, Yilmaz H, Tasova Y, Alp E, Saba R, Caylan R, Bakir M, Akbulut A, Arda B, Esen S. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(1):25-31. PubMed PMID: 16450203.
- 100- Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. Liang F et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. (2016)
- 101- Heper G, Yorukoglu Y. Clinical, bacteriologic and echocardiographic evaluation of infective endocarditis in Ankara, Turkey. *Angiology*. 2002 Mar-Apr;53(2):191-7. PubMed PMID: 11952110.
- 102- Yavuz SS, Eren M, Yavuz A, et al. İnfektif endokardit: 58 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik dergisi* 2003; 16: 55-62
- 103- Zencir C, Akpek M, Senol S, Selvi M, Onay S, Cetin M, Akgullu C, Elbi H, Gungor H. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality inpatients with infective endocarditis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Dec;31(12):632-8. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.004. Epub 2015 Nov 7. PubMed PMID: 26709225.
- 104- Wei XB, Chen F, Huang JL, He PC, Wei YX, Tan N, Chen JY, Yu DQ, Liu YH. Novel Risk Biomarker for Infective Endocarditis Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction - Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Circ J*. 2017 Dec 25;82(1):283-288. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0427. Epub 2017 Aug 4. Erratum in: *Circ J*. 2019;83(6):1420. PubMed PMID: 28781332.
- 105- Hellebrekers P, Vrisekoop N, Koenderman L. Sağlık ve Nötrofil fenotipleri hastalığı. *Eur J Clin Invest*. 2018 Kas; 48 Ek 2: e 12943. doi: 10.1111 / eci.12943. Epub 2018 25 Mayıs. PubMed PMID: 29682724; PubMed Merkez PMCID: PMC6282827.

- 106- Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Critical care medicine* 1999; 27:7 33-40.
- 107- Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia NPA, Madureira DA, Padilha Reis RC, Costa PHN, Bráulio R, Gelape CL, Ferrari TCA. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018 Mar;68:102-107. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.016. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29382606
- 108- Fernandes E, Olive C, Inamo J, Roques F, Cabié A, Hochedez P. Infective Endocarditis in French West Indies: A 13-Year Observational Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Jul;97(1):77-83. doi: 10.4269/ajtmh.16-0514. PubMed PMID: 28719311;PubMed Central PMCID: PMC5508888.
- 109- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):69-75. Epub 2005 Jun 27. Erratum in: *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):e125. Disalvo, Giovanni [corrected to Di Salvo, Giovanni]; Calabro, Raffaello [corrected to Calabró, Raffaele]. PubMed PMID: 15983252.
- 110- Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, Marx N, Kruger S. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 272.
- 111- Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, Hosokawa N. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:62-6. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.003. Epub 2015 Jan 7. PubMed PMID: 25576825.
- 112- Moreillon P, Endocarditis and endarteritis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. London; Mosby 1999 2.50.1-2.50.10.

- 113- Becson PB, Brannon ES, Warren JV. Observations on the sites of removal of bacteria from the blood of patients with bacterial endocarditis. *J Exp Med* 1945; 81:9- 23.
- 114- Guray Y, Ipek EG, Guray U, Demirkan B, Kafes H, Asarcikli LD, Cabuk G, Yilmaz MB. Red cell distribution width predicts mortality in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 May;107(5):299-307. doi: 10.1016/j.acvd.2014.04.008. Epub 2014 Jun 9. PubMed PMID: 24923758.
- 115- Nakagawa T, Wada H, Sakakura K, Yamada Y, Ishida K, Ibe T, Ikeda N, Sugawara Y, Ako J, Momomura S. Clinical features of infective endocarditis: comparison between the 1990s and 2000s. *J Cardiol.* 2014 Feb;63(2):145-8. doi:10.1016/j.jjcc.2013.06.007. Epub 2013 Jul 29. PubMed PMID: 23906529.
- 116- Çay S, Gürel Ö, Korkmaz Ş. Enfektif endokarditli olguların klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Türk Kardiyol Dern Arş- Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(3):182-186
- 117- Mills J, Utley J, Abbott. Heart failure in infective endocarditis. *Chest* 1974 ;66: 151-159
- 118- Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. *Arch Inter Med* 1992; 152:2428-2432
- 119- Galvez-Acebal J, Rodriguez-Bano J, Martinez-Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010; 10:17.
- 120- Mylonakis E, Cardelwood SB. Medical progress: Infective endocarditis in adults. *N Eng J Med* 2001;345: 1318-1340
- 121- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013 Dec 9;8(12): e82665. doi: 10.1371/journal.pone.0082665. eCollection 2013. Review. Erratum in: *PLoS One.* 2014;9(10):e111564. PubMed PMID: 24349331; PubMed Central PMCID: PMC3857279.

122- Stawicki SP, Firstenberg MS, Lyaker MR, Russell SB, Evans DC, Bergese SD, Papadimos TJ. Septic embolism in the intensive care unit. *Int J Crit Illn InjSci*. 2013 Jan;3(1):58-63. doi: 10.4103/2229-5151.109423. PubMed PMID: 23724387;PubMed Central PMCID: PMC3665121.





# **EKLER**



## EK 1. Etik Kurulu Karar Formu

### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnfektif Endokarditte Kardiyovasküler Komplikasyon Ve Mortalite Belirteçlerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	28

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAS
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Ahmet Çağrı AYKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUSİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
	- Dosya kullanılarak yapılan arşiv taraması - Ses ve görüntü (Radyolojik / dijital / analog) kayıtları kullanılarak yapılan arşiv taraması - Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma -Gözlemsel Çalışma (tanımlayıcı/kesitsel)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzalarını yer aldıkları her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok			
	Diğer:	<input checked="" type="checkbox"/>		Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, Arşiv İzni		
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 04	Tarih: 20.02.2019	Oturum: 2019/03			
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunan olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>						
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
<b>BASKAN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>						
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Unvanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Araştırma Etik Bilimi</b>	<b>Karar *</b>	<b>İmza</b>
<b>BASKAN</b> Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU	Patoloji, Enfeksiyon ve Mikrobiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Halil ÖKSÜZ	Anestezi ve Reanimasyon AD	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE	Nöroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek TÜZÜN	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nurettin YURTTUTAN	Radyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nagehan BİLAL Bilgilendirme Sorumlusu	Kalıtım, Beslenme, Sağlık Hizmetleri	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sema YAMAN	Diş Hekimliği	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nadire ESER	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER	Biyoistatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Ecz. Dilem Algal BOKUMACI	Eczacılık	Öğrenci Eczanesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Ahmet KARATUT	Halk Sağlığı	KSU Patoloji MYO	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN	Mikrobiyoloji	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Han Ömer BOKUMACI	Mikrobiyoloji	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
SERB/VARSAI						

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU  
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

# Tez son

*Yazar Ümit Kurtaran*

---

**Gönderim Tarihi:** 29-Kas-2019 02:19PM (UTC+0400)

**Gönderim Numarası:** 1223557160

**Dosya adı:** 00-\_BASKI\_01\_-\_Kopya.docx (3.01M)

**Kelime sayısı:** 16814

**Karakter sayısı:** 115876

ORJİNALLIK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://www.anadoluissagligi.com">www.anadoluissagligi.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
2	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
3	<a href="http://acikarsiv.ankara.edu.tr">acikarsiv.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
4	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
5	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
6	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
8	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>