

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KLİNİĞİMİZDE ENFEKTİF ENDOKARDİT TANISIYLA  
TAKİP EDİLEN OLGULARIN KLİNİK, LABORATUAR,  
EKOKARDİYOĞRAFİK VE EPİDEMİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Serkan AKDAĞ  
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU**

**VAN-2010**

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KLİNİĞİMİZDE ENFEKTİF ENDOKARDİT TANISIYLA  
TAKİP EDİLEN OLGULARIN KLİNİK, LABORATUAR,  
EKOKARDİYOGRAFIK VE EPİDEMİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİ**

**Dr. Serkan AKDAĞ  
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU**

**VAN-2010**

## TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda ihtisasım boyunca bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yardımcı olan başta ana bilim dalı başkanım ve tez hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU'na, Doç. Dr. Mustafa TUNCER'e, Doç. Dr. Yılmaz GÜNEŞ'e, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, tıp eğitimin boyunca bizlere çok emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. İsmail CİNEL'e, adlarını burada zikredemediğim kardiyolojinin fedakar hemőire ve personel mesai arkadaşlarıma, koroner anjiyografi ekibine, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen annem Saadet ve babam Ahmet'e, kardeőlerime, sevgili eőim Zuhâl ve kızım Ecrin'e ve tüm dostlarıma teşekkür ederim.

**Dr.Serkan AKDAĞ**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Tanım.....	3
2.2 Tarihi Bakış.....	3
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Hemodinami ve Anatomik Faktörler.....	6
2.5 Patofizyoloji.....	8
2.6 Etiyolojik Mikroorganizmalar.....	11
2.6.1 Viridans Streptokoklar.....	11
2.6.2 Streptococcus Bovis Ve Diğer Streptokoklar.....	11
2.6.3 Streptococcus Pneumoniae.....	12
2.6.4 Enterokoklar.....	13
2.6.5 Stafilokoklar.....	14
2.6.6 Gram-Negatif Bakteriler.....	16
2.7 Klinik Görünüm.....	16
2.8 Tanı.....	19
2.8.1 Mikrobiyal Nedenin Tespiti.....	21
2.8.2 Kan Kültürü Alınması.....	22
2.8.3 Labaratuar Testleri.....	24
2.8.4 Ekokardiyografi.....	25

2.9 Tedavi.....	27
2.9.1 Medikal Tedavi.....	27
2.9.1.1 Stafilokok.....	27
2.9.1.2 Viridans Grubu Streptokok, Streptokokus Bovis ve Diğ er Non-enterokokal Streptokoklar.....	29
2.9.1.3 Enterokoklar.....	31
2.9.1.4 Gram Negatif Organizmalar.....	32
2.9.1.5 Coxiella burnetti.....	33
2.9.1.6 Fungal Enfektif Endokardit.....	34
2.9.1.7 Kùltür-Negatif Enfektif Endokardit.....	35
2.9.2 Cerrahi Tedavi.....	36
2.10 Korunma.....	38
<b>3. MATERYAL VE METODLAR.....</b>	<b>43</b>
3.1. Hastaların Özgeçmiş Özellikleri.....	43
3.2. Hastaların fizik muayene Özellikleri.....	43
3.3. Elektrokardiyografi.....	43
3.4. Ekokardiyografi.....	44
3.5. Laboratuar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri.....	44
3.6 Tanı ve Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri.....	44
3.7 Verilerin Analizi İçin Kullanılan İstatistik Testleri.....	44
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>51</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>57</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>59</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>71</b>

## KISALTMALAR

AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASD	: Atriyal Septal Defekt
CRP	: C Reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HACEK	: Haemophilus , Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella
ICD	: implante edilebilen kardiyovertör-defibrilatör
EE	: Enfektif Endokardit
LCC	: Sol koroner küspis
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MVP	: Mitral kapak prolapsusu
MSSA	: Metisiline duyarlı stafilokokküs aureus
MRSA	: Metisiline dirençli stafilokokküs aureus
NBTE	: Nonbakteriyel trombotik endokardit
NCC	: Non koroner küspis
NVE	: Nativ valve endokardit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti sınıflandırması
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu
PDA	: Patent duktus arteriozus
PKE	: Protez kapak endokarditi
PVAY	: Paravalvuler aort yetersizliği
PVMY	: Paravalvuler mitral yetersizliği
RCC	: Sağ koroner küspis

SADM	: Subaortik Diskret Membran
SAM	: Sistolik öne hareket
TEE	: Transözefajiyal Ekokardiyografi
TVPL	: Triküspid kapak arka yapracık
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VSD	: Ventriküler septal defekt

## TABLULAR

Tablo 1: Modifiye Duke kriterleri.....	22
Tablo 2: Modifiye Duke kriterlerine göre EE'in belirlenmesi.....	23
Tablo 3: Enfektif Endokardit profilaksisi gerektiren kardiyak durumlar.....	39
Tablo 4: Enfektif Endokardit profilaksisi ve dental veya cerrahi prosedürler.....	40
Tablo 5: Bakteriyel endokardit profilaksisinde önerilen rejimler.....	41
Tablo 6: Başvuru anındaki semptomları.....	45
Tablo 7: Duke minör tanı kriterlerinden vasküler ve immünolojik kriterlerin hastalara göre dağılımı.....	46
Tablo 8: Laboratuvar bulgularının dağılımı.....	47
Tablo 9: Kan kültürü sonuçlarının dağılımı.....	48
Tablo 10: Vegetasyon lokalizasyonları.....	49
Tablo 11: Komplikasyonlar ve dağılımı.....	50



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfektif endokardit (EE); kardiyovasküler yapıların (kalp kapakları, ventriküler veya atriyal endokard), kalbe komşu intratorasik damarların veya kan akımına doğrudan maruz kalan kalp içi yabancı cisimlerin (örn. protez kapaklar, kalp pili ve benzeri) mikrobik enfeksiyonudur (1).

Tanı kriterlerinin ve rapor metodlarının değişken olması nedeniyle EE insidansının belirlenmesi zordur (2,3). Klinik olarak EE tanısı konulan vakaların %20'si kesin tanı almaktadır. EE insidansı 1000 hastane başvurusunda 1 hasta olarak açıklanmaktadır (2-4).

Son 30 yılda enfeksiyöz mikroorganizma virülansındaki değişiklikler, duyarlı konak sayısının ve invaziv metodlarla tedavi edilen hasta sayısındaki artış, akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı insidansındaki azalma nedeniyle EE epidemiyolojisinde değişiklikler olmuştur (5-7).

Normal şartlarda kalbin kapakları ve endotelyal yüzeyi bakteri ve mantar enfeksiyonlarına dirençlidir. Yapılan çalışmalar ve gözlemler EE gelişimi için birçok bağımsız olayın aynı anda ortaya çıktığını göstermiştir. EE gelişmesinde sorumlu olan bu faktörlerin her biri konak hücreye ait faktörlerle etkileşir (8-11). Genel olarak kardiyovasküler yapıların endokard yüzeyi, bakteri tutunması ve kolonizasyonunun uygun hale gelebilmesi için değişime uğramalıdır. Yüzey değişiklikleri kan trübülansı gibi lokal ve sistemik streslerle oluşur. Bu değişiklikler platelet ve fibrin depolanması ile sonuçlanarak steril vejetasyon adı verilen nonbakteriyel trombotik endokardit formasyonu oluşturur (NBTE). Oluşan bu lezyon üzerine bakterilerin invazyonu sonucu bakteriyel endokardit tablosu oluşur

Endokarditler klinisyenlerin karşısına; ateş, üfürüm, anemi, splenomegali, emboli, kalp yetersizliği semptom ve bulgularıyla çıkabilir. Lokal olarak invazyon endokardı, miyokardı ve aynı zamanda iletim sistemini etkileyebilir. Kimi vakalarda ritim bozuklukları, iletim bozuklukları veya diğer lezyonlara bağlı olmaksızın kalp yetmezliği tablosu ile ortaya çıkabilir (12).

Enfektif endokardit tanısı konulduktan sonra uygun dozda ve yeterli sürede antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bazı genel prensipler kabul edilerek güncel tedavi önerileri için uygun tedavi şekilleri belirlenir (13). Mikroorganizmaların vejetasyonda büyümesini engelleme amaçlı uzamış tedavi gerekebilir. Antibakteriyel tedavi devamının önemli olması sebebiyle parantral tedavi oral tedaviden her durumda üstündür. Benzer şekilde kombinasyon tedavisi hızlı bakterisidal etki oluşturabilir (14). Enfektif endokardit vakaların yaklaşık %30' unda cerrahi tedavi gerekmektedir (15,16).

Bu çalışmadaki amacımız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde enfektif endokardit tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların klinik, laboratuvar, ekokardiyografik ve epidemiyolojik özelliklerini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Enfektif endokardit (EE); kardiyovasküler yapıların (kalp kapakları, ventriküler veya atriyal endokard), kalbe komşu intratorasik damarların veya kan akımına doğrudan maruz kalan kalp içi yabancı cisimlerin (örn. protez kapaklar, kalp pili ve benzeri) mikrobik enfeksiyonudur (1).

Klinikte endokarditler ateş, üfürüm, anemi, splenomegali, emboli ve kalp yetmezliği semptomları ile belirti verebilir. Lokal olarak invazyon endokardı, miyokardı ve aynı zamanda iletim sistemini etkileyebilir. Bazı vakalarda ritm bozuklukları, iletim bozuklukları veya diğer lezyonlara bağlı olmaksızın kalp yetmezliği tablosu ile ortaya çıkar (12).

Akut ve subakut terimleri EE'yi tanımlamak için sıklıkla kullanılır. Akut EE belirgin toksisite ile ortaya çıkar ve günler-haftalar içinde kapak yıkımına ve metastatik enfeksiyona ilerler. Buna karşılık, subakut EE haftalar-aylar içinde sadece ılımlı bir toksisiteye ve nadiren gelişen metastatik enfeksiyona neden olur. Akut EE hemen daima stafilokokus aureus nedeniyle oluşur, halbuki subakut hastalık tablosu büyük oranda viridans streptokok, enterokok, koagülaz negatif stafilokok ve gram negatif kokobasiller tarafından oluşturulur.

### 2.2 Tarihi Bakış

İnsanda kalp kapaklarının enfeksiyonunun ilk tanımlanması 300 yıl önce yapılmıştır (17). Önce Riveriere EE'in otopsi bulgularını tanımlamış, Morgagni EE'in klasik tanımını

yapmıştır. 1806 yılında EE'te karakteristik makroskobik görüntüsü için Jean Nicolause Corvisart vejetasyon terimini kullanmıştır (18). Rosenbach, Wyssokowitsc ve Weichsebaum EE'li bir çok insanda kalp kapağı predispozan bir hasarın önceden var olduğunu ve başlatıcı olayın bakterinin lokal infeksiyon alanından veya mukozal yüzeyden kana geçerek oluştuğunu göstermişlerdir (18).

Williain Osler 1885 yılında EE'in klinik özelliklerini sistematik olarak tanımlayan ilk kişi ünvanını almıştır. Osler EE'in klinik özelliklerini 4 ana belirti olarak açıklamıştır: Persistan bakteriyemi, aktif valvülit, büyük damar embolisi ve immünolojik vasküler fenomendir (19). Fokal endarterit olarak mikotik anevrizma terimini belirlemiş ve bunun multipl organ embolisine sebep olarak (beyin, dalak, böbrek, retina) EE'yi komplike edebileceğini belirtmiştir. Aynı zamanda Osler nodülünü "en sık parmak ucu yanında gözlenen, bazıları bezelye boyutunda, diğerleri 1 cm veya yarısı çapında merkezi lekeli küçük şiş alanlar" olarak tanımlamıştır (20).

Penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfine kadar fatal seyreden bu hastalığa, medikal ve cerrahi alandaki ilerlemelerin büyük etkileri olmuştur. Ekokardiyografideki yeni metodlar ve görüntüleme yöntemleri yanında moleküler araçlar ile tanı koyulabilirlik artmıştır. Bununla birlikte EE'de hastalık popülasyonunun heterojen oluşu, rezistan organizmaların artması halen EE'yi klinisyen için problem hastalık yapmaktadır.

### **2.3 Epidemiyoloji**

Enfektif endokardit insidansının belirlenmesi tanı kriterlerinin ve rapor metodlarının farklı serilerde değişken olması nedeniyle zordur (2,3). Klinik olarak EE tanısı konulan

vakaların %20'si kesin tanı almaktadır. EE insidansı 1000 hastane başvurusunda 1 hasta olarak açıklanmaktadır. On büyük sörvey analizinde 1000 hastane başvurusunda 0.16-5.4 arasında değişmektedir (2-4). EE insidansı özellikle batı toplumlarında yapılan prospektif çalışmalarda yıllık 1,9-6,2 /100000 olarak tespit edilmiştir (21). Ülkemizde ise bu denli istatistiksel veriler henüz mevcut değildir.

Enfektif endokarditten erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir (18 büyük seride oran 1.7:1) (4). Bununla birlikte 30 yaş altında daha sık kadın hasta ile karşılaşmaktadır. Hastalık halen çocuklarda ve infantlarda nadir görülmekte olup konjenital kalp hastalığı olanlarda nazokomiyal bakteriyemi sonucu oluşmaktadır (22,23).

Enfektif endokardit vakalarında ortalama yaş 1900'lü yılların başlarında 30'un altında iken 1950'li yıllarda 39'a çıkmıştır. Günümüzde hastaların %50'sinden fazlası 50 yaş üzerindedir (5-7). Bu yaş kaymasından birçok faktör sorumludur. Bu faktörler; ilk olarak altta yatan hastalığın doğasında değişiklik olmuştur. Akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalığı insidansının azalmış ve dejeneratif kalp hastalığı insidansı artmıştır. İkincisi de romatizmal ve konjenital kalp hastalarının yaşam sürelerinin uzamıştır (7).

Prostetik kalp kapağı, enfektif endokardit için önemli bir risk faktörü olup hasta sayısının artması diğer bir nedendir. Dünya genelinde yılda 150.000 den fazla kapak implante edilmektedir (24). Prostetik kapak endokarditi riski replasmanı takip eden ilk yıl %1-4 arasındadır. Daha sonrasında yıllık risk yaklaşık %1'dir (25,26). Mekanik ve biyoprotez kapakta risk benzerdir. Mekanik protez kapak ilk yıl EE için daha duyarlı iken daha sonrası için biyoprotez kapak daha duyarlıdır (27,28).

Nazokomiyal endokardit bu hastalığın yeni formlarından biri olup terapötik (intravenöz kateter, hiperalimentasyon, pacemakerlar, arteriyovenöz şantlar) modalitelere sekonder olarak gelişmektedir (29). Nazokomiyal EE genellikle invaziv prosedür veya damar içi cihaz sonucu indüklenen bakteriyeminin komplikasyonu sonucu gelişir. Seattle'da 125 hastalık EE serisinde 35 hasta nazokomiyal orjinliydi (%28) (30). Nazokomiyal EE'nin önemi endüstrileşmiş toplumlarda EE mikrobiyolojisini etkilemesidir. Amerikada 3. basamak merkezlerde S. aureus prevalansı artmış, viridans streptokok prevalansı azalmıştır (29). S.aureus şuan bakteriyemi frekansı dramatik olarak artmıştır. Bu frekans artışı antibiyotik rezistans artışı ile birleşmiş ve bu ciddi ve sık infeksiyon üzerine ilgiyi çekmiştir. S aureus virülansı nedeniyle yapısal olarak sağlam kapaklar içinde EE'ye yol açan tek patojendir (31).

İntravenöz ilaç kullanımındaki artış ile beraber EE epidemiyolojisi ciddi anlamda artış göstermiştir. İnsidans intravenöz ilaç kullananlarda normal popülasyona göre 30 kat, romatizmal kapak hastalığı olanlara göre 4 kat daha fazladır (32). Amerika'da bazı bölgelerde ilaç bağımlılığı 40 yaş altında EE için en önemli predispozan nedendir (33). İlaç kullananlarda S. aureus baskın organizma olup triküspit kapak tutulumu %78, mitral kapak %24 ve aortik kapak %8 dir (34).

## **2.4 Hemodinami ve Anatomik Faktörler**

Kapak yetmezliğiyle ilişkili EE, atriyoventriküler kapakların atriyal yüzeyinde, semilunar kapakların ventriküler yüzeyinde oluşur. Rodbard bu lokalizasyonun regürjitan akımdan kaynaklanan lateral basınç azalması (intimanin azalmış perfüzyonuna atfedilmiş) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (35).

Yüksek derecede trübülansla ilişkili lezyonlar (küçük ventriküler septal defektteki jet lezyon, stenotik veya regürjitan kapaklar boyunca oluşan yüksek velositeli jetler) kolayca bakteri kolonizasyonuna neden olurken, geniş yüzey alanlı defektler (geniş ventriküler septal defekt), düşük akım (ostiyum sekundum atriyal septal defekt), kronik konjestif kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyon gibi trübülansın azaldığı durumlarda EE nadiren görülür. Tek başına arteriyovenöz fistülün veya patent duktus arteriyozusun ligasyonu ile EE'de kür elde edilmesi hemodinamik faktörlerin önemini vurgulamaktadır (36).

1952 yılında 1024 vakalık EE olgusunun otopsi serisinde kapak lezyonu insidansı: mitral %86; aort %55; triküspid %19.6; pulmoner %1.1 bulunmuştur. Bu dinlenme anında kapak kapalıyken olan sırasıyla 116; 72, 24, 5 mm Hg'lik basınçlarla koreledir. Eski çalışmalar yaklaşık EE' li hastaların 3/4'ünde hastalığın başladığı anda yapısal kalp hastalığı olduğunu göstermiştir (37). Nazokomiyal infeksiyonlarla ve intravenöz ilaç kullananlarla ilişkili EE'de S. aureus insidansının artması bu paterni değiştirmiştir.

Aortik kapak hastalığı EE vakalarının %12-30'unda predispozan faktördür (38). Aortik kapak boyunca pik gradiyentin artması EE riski ile ilişkilidir. Yüksek gradiyente EE gelişim riski yüksektir (39). Aort yetmezliği olanlar aort stenozu olanlara göre %50 daha az EE insidansına sahiptirler (40).

Enfektif endokardit etyolojisinde mitral kapak hastalıkları önemli yer tutmaktadır. İki hasta serisinde, EE hastalarının %22-29'unda altta yatan kardiyak lezyon mitral kapak prolapsusu olarak saptanmıştır (38,41). Mitral kapak prolapsu olan hastalarda EE riski daha yüksektir (42).

Enfektif endokardit olan hastaların %37-76 sında altta yatan neden romatizmal kapak hastalığıdır. Bu vakaların %85'inden fazlasında etkilenen kapak mitral kapaktır (4). Triküspit kapak (%0-6) nadiren etkilenirken, pulmoner kapak (%1) çok nadiren etkilenir. Konjenital kalp hastalıkları EE olan hastaların %10-20'sinde altta yatan lezyondur (43). Endokardite yol açan en önemli konjenital kalp hastalıkları biküspid aorta, patent duktus arteriyozus, ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu ve fallot tetralojisidir. Diğer birçok konjenital defektten farklı olarak sekundum atriyal septal defekte EE riski artmamıştır (44).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında EE özellikle çıkış yolu obstrüksiyonu olanlarla sınırlıdır. Çıkış yolu obstrüksiyonu olanlarda EE olasılığı 10 yılda %4.3' tür. Çıkış yolu obstrüksiyonu ile birlikte sol atriyal dilatasyon (>50 mm) olan hastalarda insidans yılda 1000 hastada 9.2'ye çıkar (45).

Dejeneratif kardiyak lezyonlar (kalsifik mitral anülüs, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sekonder kalsifik nodüler lezyonlar) altta yatan herhangi bir kapak hastalığı olmayan hastalarda çok önemli olduğu zannedilmektedir. Bir seride 60 yaş üstünde EE olan hastaların %50 sinde bu dejeneratif lezyonlara rastlanmıştır (38).

## **2.5 Patofizyoloji**

Normal şartlarda kalbin kapakları ve endotelyal yüzeyi bakteri ve mantar infeksiyonlarına dirençlidir. Deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalar ve gözlemler EE gelişimi için birçok bağımsız olayın aynı anda meydana gelmesini gerektirir. Bu faktörlerin her biri konak hücreye ait faktörlerle etkileşir (8-11).



İlk olarak kapak yüzeyi bakteri tutunması ve kolonizasyonunun uygun hale gelebilmesi için değişime uğramalıdır. Yüzey değişiklikleri kan trübülansı gibi lokal ve sistemik streslerle olur. Bu değişiklikler platelet ve fibrin depolanması ile sonuçlanarak steril vejetasyon adı verilen nonbakteriyel trombotik endokardit formasyonu oluşturur (NBTE).

Bakteri kolonizasyon yapmak için bu bölgeye ulaşmalıdır. Bakteri ile kolonizasyon olan mukozal yüzeylerin travmatize olması her zaman geçici bakteriyemi oluşturur. Bunlar dış, gastrointestinal, ürolojik ve jinekolojik prosedürlerdir. Bazı bakteri türlerinin bu platelet fibrin depozisyonuna düşük miktarlarda inokülasyonu dahi hastalık oluşturabilecek selektif avantaja sahiptir. Endokardit gelişiminin can alıcı basamağı bakterilerin bu NBTE'ye yapışma yeteneğidir. Gould ve arkadaşları EE ile sıklıkla ilişkili organizmaların (enterokok, viridans streptokok, S. aureus, S. epidermidis, Pseudomonas aeruginosa) normal köpek aortik kapağına ilişkisi olmayan organizmalara göre (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli) daha yüksek affinite ile yapıştığını göstermişlerdir (46).

Mikrobiyal yapışmada birçok faktör rol oynar. Bunlar mikroorganizmanın hücre duvarındaki dekstran içeriği, organizmanın fibronektine bağlanma kapasitesi, Fim A gibi yüzey adezyon moleküllerinin ve bakteriyel yapışmaya aracılık eden fibrinojen, laminin ve tip 4 kolojen gibi diğer bileşiklerin varlığıdır (47-50). Kolonizasyon sonrası plateletler ve fibrinden oluşan yüzey koruyucu kılıf bakterilerin çoğalması için ve vejetasyonun büyümesi için uygun ortam oluşturur. Sonuçta oluşan matür vejetasyon amorf fibrin, plateletler, lökosit, kırmızı kan hücre debris ve yoğun bakteri kümelerinden oluşur.

Vejetasyonların çoğu, yüzey fibrin ve az sayıda lökositten oluşur. Bakteri, histiyosit ve monosit kümeleri vejetasyonun derin iç kısmında bulunur. Bazı vejetasyonlarda fagositik bakteri içeren dev hücreler bulunur. Aşırı yüksek miktarda bakteri, vejetasyonun derin iç kısmında bulunur. Buradaki bakterilerin bazıları metabolik aktiviteleri azalmış durumdadır. Tedaviyi takiben ve iyileşme aşamasında vejetasyon içinde kapillerler ve fibroblastlar görülür. Tedavisiz vejetasyon avasküler yapıdadır (71).

Mitral veya triküspit vejetasyonu orifisin ilerisine doğru yayılım gösterdiğinde kordal rüptür gelişimine neden olabilir. İnfeksiyonun kapak ringi, komşu miyokardiyum, kardiyak ileti sistemi veya mitral-aortik intervalvüler fibroza gibi çevresel yapılara yayılımı meydana gelebilir (51). Nadiren anevrizma veya divertikül oluşumu ile sonuçlanan aortik duvar komşuluğunda periaortik abse kavitasyonu görülebilir. Bu anevrizmanın komşu kardiyak yapılar içine rüptürü ile aortiko-atriyal ve aortiko-perikardiyal fistüle neden olabilir (52).

Enfektif endokardit hümmoral ve selüler immüntenin aktivasyonuna neden olarak hipergamaglobülinemi, splenomegali ve periferal kanda makrofaj varlığına neden olabilir. Altı haftayı geçen vakaların yaklaşık %50'sinde romatoid faktör saptanır. (53). Anti-nükleer antikorlar da EE'de gözlenebilirken kas-iskelet belirtileri, düşük dereceli ateş ve plöritik ağrı oluşumuna da neden olabilir (54). Oponin, aglütinasyon, kompleman bağlayan antikorlar ve kriyoglobülin, bakteriyel ışık-şok proteinine yönelik çeşitli antikorlar ve makroglobülinler gözlenebilir (55-57).

Sirkülasyonda hemen her hastada diffüz glomerülonefrite neden olabilecek yüksek titrede immün kompleksler bulunabilir (58). Endokarditte bazı periferik bulgular örneğin Osler nodülleri sirkülasyondaki immün kompleks depozisyonundan kaynaklanır. Patolojik

olarak bu lezyonlar akut artus reaksiyonuna benzer. Bununla birlikte Osler nodüllerinden elde edilen pozitif kültür aspiratı immün kompleks depozisyonundan çok septik emboli ile izah edilmektedir (59).

## **2.6 Etiyolojik Mikroorganizmalar**

### **2.6.1 Viridans Streptokoklar**

İlaç kullanımıyla ilişkisiz NVE vakalarının %30 ila %65 kadarına neden olan bu streptokoklar, orofarinksin normal florasında bulunur, karakteristik olarak koyun kanı agarında alfa hemoliz yapar ve genellikle bunların Lance- field sistemiyle türü anlaşılmaz. Daha önceki taksonomilere göre, streptokokal NVE'ye neden olan türler sırasıyla şöyle taksim edilmiştir: *Streptococcus mitior* (vakaların %31'i), *Streptococcus sanguis* (%24), *Streptococcus bovis* (%27), *Streptococcus mutans* (%7), *Streptococcus milleri* (%4), *Streptococcus faecalis* (şimdi *Enterococcus faecalis*) (%7) ve *Streptococcus salivarius* ve diğer türler (%2) (65).

### **2.6.2 Streptococcus Bovis Ve Diğer Streptokoklar**

Gastrointestinal traktusun normal florası olan *S.bovis* ve diğer grup D streptokoklar , streptokok NVE'nin %25 ila %40'lık bölümünden sorumludur. Yüzeysel olarak enterokoklara benzemesine rağmen, bu organizmalar biyokimyasal karakterleriyle kolayca ayırt edilebilir. Fark önemlidir çünkü enterokokların görece penisilin direncine karşılık grup D streptokoklar penisiline yüksek derecede hassastır. *S. bovis* tip1 NVE sıklıkla kolonda polipler veya malignitelerle bir aradadır (65).

Normal kapakları infekte edebilen grup A streptokoklar, nadiren endokardite yol açarlar. İntravenöz ilaç bağımlıları arasında Grup A streptokoklar, S. aureus 'a benzer şekilde triküspit kapağı etkiler.

Grup B organizmalar, Streptococcus agalactiae, ağzın, genital traktusun ve de gastrointestinal traktusun normal florasının bir parçasıdır. Grup B streptokoklar normal ve anormal kapakları infekte eder ve yüksek sistemik emboli insidansı ve septik muskuloskeletal komplikasyonlarla (artrit, diskit, osteomyelit) giden morbid NVE sendromuna yol açar (65).

Grup G streptokoklar da yıkıcı ve yüksek oranda morbid sağ taraflı NVE oluşturur. S. milleri grubu, S. aureus'un yol açtığı EE'e benzer yıkıcı enfeksiyonlar yapan yüksek derece piyojenik organizmalardır. S.milleri ve beta-hemolitik streptokokların hepsi de invaziv doku yıkıcı organizmalar olmasına rağmen farklı EE sendromlarına yol açarlar. Sıklıkla kapak hastalığı yokluğunda oluşan beta-hemolitik streptokokların yol açtığı EE'in hızlı bir seyri vardır ve sıklıkla ekstrakardiyak komplikasyonlarla sonuçlanır (65).

Streptococcus milleri'nin neden olduğu EE daha çok kapak hastalığı zemininde, daha az agresif ve daha az ekstrakardiyak komplikasyonla seyreder. Oysa her ikisi de intrakardiyak komplikasyonlarla sıklıkla birlikte ve hastaların %65'inde sıklıkla erken tedavi sırasında cerrahi müdahale gereklidir. Beta hemolitik streptokokların neden olduğu EE'in mortalitesi (%27), S. millerinkinden (%14) daha yüksektir (65).

### **2.6.3 Streptococcus Pnömonia**

Pnömonokok bakteriyemisi sıkça oluşmasına rağmen S. pnömonia NVE vakalarının

sadece %1-3 'ünden sorumludur. S. pnömonia sıklıkla normal aort kapağını tutar ve hızla kapak hasarı, miyokardial abse ve akut KKY'ne neden olur. İntrakardiyak komplikasyonlar veya sistemik emboli ortaya çıkana kadar tanı çoğu kez gecikir. Klinik görünüm; komplikasyonlar ve endokarditin sonucu penisilin-duyarlı veya penisilin-dirençli S. pnömonia'larda benzerdir. Kapak disfonksiyonu, kalp yetersizliği veya persistan ateş nedeniyle hastaların yarısında kalp cerrahisi gerekir. Mortalite (%35) infeksiyöz süşun penisiline duyarlılığına değil, sol kalp yetmezliğine bağlıdır (65).

#### **2.6.4 Enterokoklar**

Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium sırasıyla vakaların %85 ve %10'luk kısmını oluşturur. Genitoüriner traktus infeksiyonlarına yol açan ve de gastrointestinal floranın bir parçası olan enterokoklar NVE vakalarının %5-15 kadarını ve PVE vakalarının da benzer yüzdeli bir kısmını oluşturur. Vakalar genç kadınlarda genitoüriner traktus manipülasyonları veya infeksiyonları sonucu, daha yaşlı erkeklerdeyse genitoüriner traktusun muhtemel bir giriş kapısı olması sonucu oluşur. Enterokoklar normal ya da anormal kapakları infekte eder ve akut veya subakut EE şeklinde ortaya çıkar (65).

Enterokokoklar sefalosporinlere , semisentetik penisilinaz dirençli penisilinlere (oksasilin ve nafsilin) ve aminoglikozidlerin terapötik dozlarına yüksek oranda dirençlidir. Çoğu enterokok penisilin, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarında inhibe olmuştur. Bakterisidal antienterokokal etkinliğe hücre duvarına etkili bir inhibitör ajanın, streptomisin veya gentamisin ile kombinasyonu ulaşılır. Bu sinerjik bakterisidal etkinlik enterokokal EE'in optimal tedavisinde esastır (65).

Yüksek derecede penisiline ve ampisiline dirençli, vankomisine dirençli veya tüm aminoglikozidlere dirençli enterokok suşları EE nedenleri olarak tanımlanmıştır. Bu dirençli enterokok suşları standart antienterokokal ajanlara cevapsız olabilirler ve sinerjistik bakterisidal rejimlerin gelişimine karşı gelirler. Optimal tedavinin temini için EE'e yol açan bir enterokokun antibiyotik duyarlılığı iyice değerlendirilmelidir (65).

### **2.6.5 Stafilokoklar**

Koagülaz pozitif stafilokoklar tek bir türden oluşur. *S. epidermidis*, implante cihazlarda ve yatan hastalarda önemli bir patojendir. Yabancı cihazların yüzeyindeki koagülaz negatif stafilokoklar fenotip değiştirerek çoğu antibiyotiğin sahip olduğu bakterisidal etkilere karşı direnç geliştirmişlerdir. Antibiyotik direnci. *S. aureus* vakalarının %90'ından fazlası, ister hastane ister toplum kaynaklı olsun, beta-lakamaz üretirler ve bu yüzden penisilin, ampisilin ve üredopenisiline dirençlidir. Bu organizmalar gene de penisilinaza dirençli beta laktam antibiyotiklere (oksasilin, nafsilin, sefazolin ve diğer I. kuşak sefalosporinler) duyarlıdır (65).

Metisiline dirençli *S. aureus* suşları nazokomiyal olgularda ve bazı hospitalize edilmemiş popülasyonlarda (iv ilaç bağımlıları, evlerde hasta bakıcılık yapanlarda, evvelki 6 ile 12 ay arasında hospitalize edilenlerde) yaygındır ve EE için yapılan ampirik tedavinin seçiminde dikkate alınmalıdır (65).

Koagülaz negatif stafilokoklar sıkça beta-laktamaz üretirler; ayrıca toplumdan edinilmiş infeksiyonlara yol açan suşlar sıklıkla metisiline duyarlıdır. Fakat nazokomiyal infeksiyonlara yol açanlar sıklıkla metisiline dirençlidir. Koagülaz negatif stafilokoklar

fenotipik olarak her zaman metisilin direnci göstermezler. Metisiline direçli suşları da içeren çoğu stafilokokun vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen glikopeptidlere düşük duyarlılıklı S. aureus ve koagülaz negatif suşları patojen olarak belirmiştir (65).

Stafilococcus aureus EE için tüm popülasyonlarda majör bir etkindir. S. aureus EE'i yüksek derecede toksik febril hastalık, sık fokal metastatik infeksiyon ve %30-65 oranında KKY (konjestif kalp yetmezliğı) ve santral sinir sistemi komplikasyonları ile karakterize olur. Kültüründe S. aureus'un olduğı (bazen olmayabilir) polimorf nüveli pleositoz içeren bir serebrospinal sıvı yaygındır. Kalp üfürümleri hastaların %30-45'inde ilk değerlendirmede duyulur ve intrakardiyak hasar sonucu hastaların %75-85'inde eninde sonunda duyulur (65).

İlaç bağımlılığı olmayan sol taraflı S. aureus endokarditi geçiren hastalardaki mortalite oranı % 16 ila %65 civarındadır ve bu oran 50 yaşın üstünde, altta yatan belirgin hastalığı olanlarda ve EE bir majör nörolojik olay, kapak disfonksiyonu veya KKY ile komplike olursa artar. Bağımlılar arasında sol taraflı S. aureus EE'i bağımlı olmayan kişilerdekine benzer. Buna karşılık hastalarda EE triküspit kapağı sınırlıdır, komplikasyonlar nadirdir ve mortalite oranı sadece %2 ila %4 civarındadır. Stafilokoksik triküspit EE bazen ağır septik pulmoner emboli, pnömotoraks ve ağır solunum yetersizliğiyle sonuçlanır (65).

Koagülaz-Negatif Stafilokoklar kapak cerrahisinin özellikle ilk 1 yılının içindeki PVE'lerin majör bir etkeni, nazokomiyal EE'in önemli bir nedeni de kapak anormallikleriyle birlikte bulunan NVE vakalarının %3 ila %8 kadarının nedeni olan bakterilerdir. PVE 'ye neden olan koagülaz-negatif bakterilerin büyük çoğunluğu S.epidermidis türüdür. Buna karşılık infeksiyon doğal kapakları ilgilendiriyorsa sadece %50 vakada S. epidermidis izole

edilebilir. Bir koagülaz negatif türü olan *Stafilococcus lugudensis* yüksek derecede destrüktif ve fatal NVE ve PVE'ye neden olur. *Stafilococcus lugudensis* sıklıkla toplum kaynaklıdır ve organizma penisilin de içinde yer aldığı birçok antistafilokokal antibiyotiğe duyarlıdır (65).

### **2.6.6 Gram-Negatif Bakteriler**

Üst solunum yolu ve orofarengeal floranın parçası olan HACEK grubu olarak adlandırılan organizmalar (*Hemophilus parainfluenza*, *Hemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella kingae*) anormal kalp kapaklarını infekte ederek, subakut NVE ve kapak ameliyatından bir yıl veya daha sonra meydana gelen PVE oluştururlar. NVE'de HACEK organizmaları geniş vejetasyonlarla ve yüksek sistemik emboli insidansı ile birlikte (65).

Yavaş üreyen ve hassas organizmalar olmasına rağmen HACEK genellikle kan kültürlerinde inkübasyondan 5 gün sonra tespit edilir; bazen daha uzun bir inkübasyon gerekli olur. *P. aeruginosa* endokardite en sık yol açan gram-negatif bakteridir. Enterobakterler, sık bakteriyemi epizodlarına yol açmasına rağmen, sadece sporadik EE vakalarında görülür (65).

### **2.7 Klinik Görünüm**

Ateş EE'li hastaların en yaygın semptom ve bulgusudur. KKY olan yaşlı hastalarda, ciddi zayıflık, kronik böbrek yetmezliği ve bazen koagülaz-negatif bakterilerin oluşturduğu NVE vakalarında ateş olmayabilir veya minimal olabilir. Kalp üfürümleri NVE hastalarının %80 ila %85'inde duyulur ve EE'i predispoze eden lezyonun sembolüdür. Triküspit kapak EE'li hastalarda üfürümler genellikle duyulamaz.



Benzer şekilde S. aureus'un yol açtığı akut NVE'de üfürümler başlangıçta hastaların sadece %30 ila %45'inde duyulur ama eninde sonunda %75 ila %85'inde belirir. Akut EE ve PVE'de daha baskın olan yeni oluşan veya değişen üfürümler subakut NVE'de görece daha seyrekir. Splenomegali hastaların %15 ile %50'sinde tespit edilir ve uzun vadede subakut EE'de daha yaygındır (65).

Enfektif Endokardit'in klasik periferik bulgularına günümüzde daha az sıklıkta rastlanır ve triküspit kapağa sınırlı EE'de hiç yoktur. Bu bulgulardan yaygın olan peteşi palpebral konjunktiva, bukkal ve palatal mukoza ve ekstremitelerde bulunur. Konjunktivada bulunsa dahi EE için spesifik değildir. Splinter hemorjiler ayak veya el parmaklarının tırnak yataklarında görülen koyu kırmızı, lineer veya bazen alev şekilli çizgilerdir. Distal lezyonlar çoğu kez travmaya bağlı olsa da proksimal olanlar daha büyük ihtimalle EE ile ilişkilidir (65).

Osler nodülleri parmakların pulparlarında gelişen veya bazen el parmaklarının proksimalinde yerleşen ve birkaç saatle bir kaç gün arasında kalıcı olan küçük, yumuşak subkutan nodüllerdir. Bunlar da EE için patognomonik değildir. Janeway lezyonları avuç içi ve tabanında yer alan küçük eritematöz veya hemorajik maküler sert lezyonlardır ve septik embolik olayların sonucunda gelişir. Roth lekeleri EE'li hastalarda nadir görülen soluk merkezli oval retinal hemorajilerdir (65).

Fokal infeksiyondan bağımsız olan kas-iskelet sistemi semptomları EE hastalarında yaygındır. Bu semptomlar artralji ve miyaljileri, ara sıra tanı konmamış ama inflamatuvar sinovya sıvısı bulgularıyla birlikte olan gerçek artriti ve vertebral cisim, disk boşluğu veya sakroiliak bileşke infeksiyonu bulgusu olmadan sırt ağrısını içerir. Artriti veya sırt ağrısı olan hastalarda ek tedavi gerekebileceğinden fokal infeksiyon dışlanmalıdır (65).

Hastaların yaklaşık %40'ında meydana gelen sistemik emboli EE'in en yaygın klinik sekelleri arasındadır ve sadece otopsi sırasında bulunabilen sık subklinik olaylardır. Emboli sıklıkla tanıyı eski tarihe alır. Embolik olaylar antimikrobiyal tedavinin başında veya ortasında gerçekleşebilirse de, emboli insidansı efektif antibiyotik tedavi uygulanımı sırasında aniden düşer. Embolik dalak infarktüsü sol üst kadranda karın ağrısı ve sol omuz ağrısına neden olabilir. Renal emboli asemptomatik gelişebilir veya makroskopik ve de mikroskopik hematüriyle birlikte böğür ağrısına yol açabilir (65).

Baskın olarak orta serebral arter alanını ilgilendiren embolik inme sendromları NVE ve PVE'li hastaların %15 ila %20'sinde meydana gelir. Koroner arter embolisi sıklıkla otopside yaygın bulunur ama nadiren transmural infarktüsle sonuçlanır. Ekstremitte embolileri sonucu ağrı ve açık iskemi gelişebilir, mezenterik arter kaynaklı embolilerde karın ağrısı, ileus ve gaytada gizli kan pozitif olabilir (65).

Nörolojik semptom ve belirtiler EE'li hastaların %30 ila %40'ında meydana gelir, S. aureus'un yol açtığı EE'de daha sıktır ve yüksek mortalite oranlarıyla birlikte. Embolik inme nörolojik tezahürlerin en yaygını ve de klinik olarak en önemlisidir. İntrakraniyal hemoraji EE'li hastaların %5'inde oluşur. Kanama mikotik anevrizma ruptüründen, embolik oklüzyon alanındaki septik arterite bağlı arter rüptüründen veya infarktüs içindeki hemorajiden kaynaklanır. Rüptüre olmuş veya olmamış mikotik anevrizmalar EE'i olan hastaların %2 ila %10'unda gerçekleşir ve yaklaşık yarısında intrakraniyal arter tutulumu vardır (65).

Stafilococcus aureus gibi invazif patojenlerin yol açtığı mikroabselerle birlikte serebrit EE'i komplike hale getirir, büyük beyin abseleri ise nadirdir. S. aureus ve S. pnömonia 'sının yol açtığı bazı EE vakalarında pürülan menenjit gelişebilir, ama daha tipik olarak serebrospinal sıvı aseptik bir profile sahiptir. Diğer nörolojik tutulumlar ciddi baş ağrısı (mikotik anevrizma için potansiyel delil), nöbet ve ensefalopatiji içerir (65).

Kalp üfürümleri başlıca kapak hasarının, distorsiyonun veya korda tendina rüptürünün sonucu oluşan EE komplikasyonlarıdır. İntrakardiyak fistüller, miyokardit veya koroner arter embolisi bazen KKY başlangıcına veya altta yatan kalp hastalığına katkıda bulunabilir. Valvüler disfonksiyonu düzelten cerrahi yapılmazsa özellikle aort yetmezliğine bağlı olarak gelişen KKY çok yüksek mortalite oranlarıyla seyreder (65).

İmmün-kompleks kaynaklı glomerülo nefritin sonucu oluşan böbrek yetmezliği EE'li hastaların %15'inden azında meydana gelir. Başlangıç tedavisi sırasında gelişen veya ilerleyen ve bu sürecin sonucunda gelişen azotemi sürekli ve etkili antibiyotik tedavi uygulanımıyla sıklıkla ilerler. Fokal glomerülo nefrit ve embolik renal infarktüsleri hematüriye yol açar ama nadiren azotemiyle sonuçlanır. EE'li hastalardaki renal disfonksiyon daha yaygın olarak antimikrobiyal tedaviye bağlı bozulan hemodinami ve toksisite sonucudur (interstisyel nefrit ve aminoglikozidlerin indüklediği hasar) (65).

## **2.8 Tanı**

Endokarditin semptom ve belirtileri sıklıkla değişkendir ve intrakardiyak infeksiyonun yansımasından daha çok EE'in bir komplikasyonu tarafından meydana getirilir. Sonuç olarak eğer doktorlar EE teşhisini gözden kaçırmanın önüne geçmek istiyorsa yüksek bir şüphe

düzeıı sürdürülmelidir. Ateşı olan hastalar řu kardinal bulguların birine veya daha fazlasına sahipse teşhis için araştırılmalıdır: Predispozan bir kardiyak lezyon veya davranış şekli, bakteriyemi, embolik fenomen ve aktif endokardiyal bir süreç olduğuna dair kanıt. Protez kapağı olan hastalar PVE için her zaman risk içinde olduğundan herhangi bir zamanda ateşin varlığı ve yeni protez disfonksiyonu EE tanısını göz önünde tutmayı gerektirir (65).

Endokardit riski bulunan hastalarda eř zamanlı hastalıklar ve iyatrojenik olaylar yüzeysel bir şekilde EE'i taklit eden semptom ve belirti kümeleri yaratabilirler ve doğru tanıya varmak için dikkatli izlem gereklidir. Hastalık tipik olarak endokardit gibi gözükteğünde bile kesin tanı için pozitif kan kültürü ve pozitif emboli vejetasyonu (veya mikroorganizmanın DNA'sından PCR veya histoloji) kültürü gereklidir (65).

Atriyal miksoma, akut romatizmal ateş, sistemik lupus eritematozus veya diğer kollajen-vasküler hastalıklar, marantik endokardit, antifosfolipid sendromu, karsinoid sendrom, artmış kardiyak output ile birlikte renal hücreli kanser ve trombotik trombositopenik purpura gibi EE'i taklit eden bir çok kültür negatif durum vardır (65).

Modifiye Duke kriterleri hastalarda endokardit değerlendirmesini kolaylaştıran bir şema sağlamaktadır (Tablo1). Ekokardiyografiyi de içine alan klinik ve laboratuvar verileri listelenen majör ve minör kriterlerin varlığı veya yokluğunun değerlendirilmesine izin verilecek şekilde toplanmalıdır. İki majör, bir majör artı üç minör veya beş minör kriterin varlığı kesin endokardit için klinik teşhis oluşturun. Halbuki bir majör artı bir minör veya üç minör kriter muhtemel endokardite işaret eder (Tablo 2). Bu kriterler baslangıç bulgularıyla sınırlı kalmadan bütün değerlendirmelerin üzerinde makul kullanıldığında endokardit için özgül ve duyarlıdır (65).

Endokardit tanısının hatalı bir şekilde dışlanması ihtimal dahilinde değildir. Bu tanısal kriterler tedaviyi yönlendirmede kullanıldığı zaman muhtemel endokardit kategorisindeki hastalar EE gibi tedavi edilmelidir. Muhtemel endokarditi göstermek için en az bir majör veya üç minör kritere ihtiyaç duyulması potansiyel fazla teşhis konulmasını (tanıyı dışlamada başarısızlık) ve infekte olmayan hastaları tedavi etme ihtimalini azaltır (65).

Endokardit tanısını desteklemek için koagülaz-negatif stafilokoklar veya difteroidlerin (EE'e neden olabilen ama daha sıklıkla kan kültürlerini kontamine eden organizmalar) yol açtığı bakteriyemi kullanmak için kan kültürleri ısrarcı bir şekilde pozitif olmalı veya birçok sporadik pozitif kültürde elde edilen organizmanın tek bir klonu temsil etmesi gerekir. Bu görüşler tanı kriterlerine konmuştur (65).

### **2.8.1 Mikrobiyal Nedenin Tespiti**

İnfekte ajanın kandan elde edilmesi veya cerrahi olarak çıkarılmış vejetasyonun ve embolik materyalin incelenmesiyle EE'in mikrobiyal nedeni tespit edilir. EE'deki bakteriyemi saptarken ateşe bağlı kan kültürü veya arteriyel kan almanın bir avantajı yoktur (venöz kana karşıt olarak). Antibiyotik tedavisi almamış ve sonuçta EE için kan kültürü pozitif olan hastalarda muhtemelen alınan kültürlerin %95-100'ü pozitif olacaktır ve ilk iki kültürden biri hastaların en az %95'inde pozitif olacaktır (65).

Antibiyotik tedavisinin alınmış olması özellikle sorumlu mikroorganizma yüksek derecede antibiyotiklere duyarlıysa EE'de kan kültürünün negatif olmasının majör nedenidir. Subterapötik antibiyotik maruziyetinden sonra tekrar pozitif kültür çıkabilmesi için geçen süre direk olarak antimikrobiyal tedavinin süresine ve sorumlu ajanın duyarlılığına bağlıdır; günler, 1 hafta veya daha fazla süre gerekebilir (65).

**Tablo 1: Modifiye Duke kriterleri**

<b><u>ENFEKTİF ENDOKARDİT TANISI İÇİN MODİFİYE DUKE KRİTERLERİ</u></b>
<p><b><u>MAJÖR KRİTERLER</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. EE için kan kültürü pozitifliği</li><li>2. İki ayrı kan kültüründe EE ile uyumlu tipik mikroorganizmalar Viridans streptokok, Streptokokus bovis, HACEK grubu, S. aureus veya Primer odak yokluğunda toplumdan kazanılmış enterokok veya Kan kültürü sebat eden EE ile uyumlu mikroorganizmalar Oniki saatten fazla ara ile alınan en az 2 kan kültürü pozitifliği veya 3 kan kültürünün tümünde yada 4 yada daha fazla alınan kan kültürlerinin çoğunda pozitiflik (İlk ve son alınan kan kültürü arasında en azından bir saat fark olacak). Coxiella burnetii için tek pozitif kan kültürü veya antifaz IgG antikor titresinin&gt;1:800</li></ol> <p><b><u>ENDOKARDİYAL TUTULUM KANITLARI</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EE için pozitif ekokardiyogram (prostatik kapak, klinik kriter olarak en azından "olası EE" olarak sınıflandırılma veya komplike EE (paravalvüler abse) vakalarında TEE tavsiye edilirken diğer tüm hastalarda TTE önerilir)</li><li>• Kapak üzerinde veya destekleyen yapılarda veya regürjitan jet yolunda veya implante materyal üzerinde alternatif anatomik açıklama olmadığı halde görülen osilasyon halindeki intrakardiyak kitle</li><li>• Abse</li><li>• Prostatik kapakta yeni parsiyel ayrılma</li><li>• Yeni valvüler regürjitasyon (önceden varolan üfürümde değişme veya artış yeterli değil)</li></ul> <p><b><u>MİNÖR KRİTERLER</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Predispozisyon; predispoze kalp veya intravenöz ilaç kullanımı</li><li>• Ates&gt; 38 C</li><li>• Vasküler fenomen; majör arteriyel emboli, septik pulmoner infarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal hemoraji, konjuktival hemoraji ve janeway lezyonları</li><li>• İmmünolojik fenomen; glomerülonefrit, Osler nodları, Roth lekeleri ve romatoid faktör</li><li>• Mikrobiyolojik kanıtlar; majör kriterleri sağlamayan pozitif kan kültürü, EE ile uyumlu organizma ile aktif infeksiyonun serolojik kanıtı</li></ul>

### **2.8.2 Kan Kültürü Alınması**

Endokarditten şüphelenilen hastaları değerlendirmek için 24 saat içinde ayrı venlerden alınan üç ayrı kan kültürü seti önerilir. Her sette biri aerobik ortam diğeri anaerobik ortam içeren ve içlerine en az 10 ml kanın koyulacağı iki tüp olmalıdır.

Optimal netice için laboratuvar endokarditin muhtemel bir tanı olduğu konusunda uyarılmalı ve de süphelenilen sıra dışı bir bakteri varsa bilgilendirilmelidir (Lejyonella türleri, Bartonella türleri, HACEK organizmaları). Eğer klinik olarak stabil olan bir hasta son bir kaç hafta içinde antimikrobiyal ajan kullandıysa ileriki günlerde tekrarlanan kültürlerin alınabilmesi için tedavinin ertelenmesi uygundur. Fungal endokardit süphesi varsa kan kültürleri lizis-santrifüj metodu kullanılarak alınmalıdır. Başarılı tedavi tamamlanana kadar laboratuardan endokardite neden olan organizmanın saklanması istenmelidir.

**Tablo 2: Modifiye Duke kriterlerine göre EE'in belirlenmesi**

<b>MODİFİYE DUKE KRİTERLERİNE GÖRE EE'İN BELİRLENMESİ</b>
<b>KESİN ENFEKTİF ENDOKARDİT</b> <b>Patolojik kriterler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kültür veya histolojik değerlendirme ile vejetasyon, vejetasyon embolisinde veya intrakardiyak abse örneklerinde mikroorganizmaların gösterilmesi veya</li><li>2. Patolojik lezyonlar; vejetasyon veya intrakardiyak absenin histolojik değerlendirme ile aktif endokardit gösterdiğinin doğrulanması</li></ol> <b>Klinik kriterler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. İki majör kriter veya</li><li>2. Bir majör kriter ve üç minör kriter veya</li><li>3. Beş minör kriter</li></ol> <b>OLASI ENFEKTİF ENDOKARDİT</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bir majör ve bir minör kriter veya</li><li>2. Üç minör kriter</li></ol> <b>DIŞLANMA</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Klinik bulguların alternatif bir tanı ile açıklanabiliyor olması</li><li>2. Antibiyotik tedavisi ile bulguların 4 günden kısa sürede düzelmesi</li><li>3. Dört günden kısa süreli antibiyotik tedavisinden sonra cerrahi veya otopsi materyalinde EE'e ait patolojik kanıt bulunmayışı</li><li>4. Yukardaki olası enfektif endokardit için kriterlerin karşılanmaması</li></ol>

Serolojik testler Brucella türleri, Legionella türleri, Bartonella türleri, C. burneti veya Clamidyia türleri gibi olası etkenlerin tanısı için ara sıra kullanılır. PCR'i da içeren özel tekniklerle kan kültüründe eldesi güç olan bu ajanlar kanda veya vejetasyonda saptanabilir.

Kalıcı bakteriyemi EE için tipiktir. Pozitif kan kültürlerini değerlendirirken kalıcı bakteriyemi (1 saatten çok süren) geçici bakteriyemiden ayrılmalıdır. 24 saat içinde alınan birçok kan kültürü pozitif olursa EE tanısı göz önüne alınmalıdır. Organizmalar EE'e sıkça neden olanlar, nadiren EE etkeni olanlar veya S. aureus ve enterokoklar gibi kanda görüldüğü zaman EE'i bazen gösterip bazen göstermemek gibi ara davranışlar sergileyen üç ayrı gruba ayrılırlar (65).

### **2.8.3 Labaratuar Testleri**

Enfektif endokardit şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde diğer birçok test tanı için kullanılmaktadır. Normokromik normositik eritrositler, düşük serum demir düzeyi, düşük serum demir bağlama kapasitesiyle birlikte görülen anemi hastaların %70 ila %90'ında bulunur. Anemi hastalığın süresinin artmasıyla derinleşebilir bu nedenle akut EE'de anemi olmayabilir. Subakut EE'de lökosit sayısı genellikle normaldir buna karşılık akut EE'de artmış segmentli granülositlerle birlikte lökositöz yaygındır. Trombositopeni nadiren meydana gelir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) EE hastalarının hemen hepsinde yükselmiştir; istisnalar KKY, böbrek yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülopatisi olanlardır (65).

Diğer testler sıklıkla immün stimülasyon ve inflamasyonu gösterir. Dolaşan immün kompleksler, romatoid faktör, kantitatif immünglobulin tespiti, kriyoglobulinler ve C- reaktif protein. Bu testlerin sonucunun hastalık aktivitesiyle paralelliğine rağmen bu testler pahalıdır ve EE tanısı ve de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için etkili yollar değildir. Dolaşan immün komplekslerin ve komplemanın ölçümü azotemiye bağlı diffüz immün kompleks glomerülofritinin değerlendirilmesinde faydalıdır. Böbrek fonksiyonları normal olduğunda bile üre analiz sonuçları sıkça anormaldir. Proteinüri ve mikroskopik hematüri hastaların %50'inde saptanır (65).



#### 2.8.4 Ekokardiyografi

Klinik olarak EE şüphesi olan hastaların bu teknik sayesinde değerlendirilmesi enfeksiyonun morfolojik olarak doğrulanmasını sağlar, hastalığın tedavisi ve takibinde yardımcı olur. Ekokardiyografi, kan kültürü pozitif olan seçilmemiş hastalarda veya klinik ihtimal az olan sebebi bilinmeyen ateşte EE için görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Bununla beraber ekokardiyografik inceleme klinik olarak şüphelenilen ve bilhassa kültürü negatif olan çoğu hastada uygulanmalıdır (65).

Aort kapağını veya mitral kapağı tutan NVE'nin TTE ile iyi bir şekilde görüntülenebilmesine rağmen biplanar veya multiplanar renkli akımlı, devamlı veya pulsed doppler ile birleşen TEE kullanmak en son teknolojidir. TEE, TTE'ya göre daha küçük vejetasyonların görüntülenmesine ve daha yüksek çözünürlüklü görüntüye olanak sağlar. TEE sadece TTE'nin suboptimal olduğu klinik olarak şüphelenilen EE vakalarında tercih edilen bir yaklaşım değildir aynı zamanda PVE'li (özellikle mitral odakta) hastalarda, intrakardiyak komplikasyonlar için yüksek riskli olanlarda, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen ısrarcı ve invazif enfeksiyon belirtileri varsa ve de pulmoner kapak görüntülenmek isteniyorsa tercih edilen yöntemdir (65).

Bakteriyemisi olan NVE hastalarında tanı için yapılan ekokardiyografi değerlendirilmesinin karar analizine göre TEE'nin tanı üstünlüğünün TTE'den %15 daha fazla olduğu varsayılırsa en maliyet verimli strateji (verimli opsiyonel kalite-ayarlı yaşam-yıl) şöyledir:

- (1) eğer EE ihtimali %2'den daha azsa ekokardiyografi yapmadan bakteriyemi için tedavi et;
- (2) eğer ihtimal %2 ila %4 arasında ise TTE kullan; ve
- (3) eğer ihtimal %5 ila %45 arasında ise başlangıçta TTE yerine TEE kullan (65).

Eğer EE ihtimali %45'ten yüksekse maliyet verimli olan ekokardiyografi olmadan tedaviye başlanmasıdır, buna rağmen komplikasyonları ve diğer riskleri değerlendirmek için bu uygulamalar hala istenebilir. Yüksek endokardit ihtimali olan EE hastalarının sık olması sonucu TEE kaynaklı veriler nadiren TTE'den elde edilen veriler üzerine kurulu klinik yönetimi değiştirebilir. TTE teknik olarak yeterli bir uygulama değilse, PVE düşünülürse veya klinik ihtimal orta dereceseyse TEE esas hale gelir (65).

Transtorasik ekokardiyografinin NVE vejetasyonlarını tespit etmedeki duyarlılığı yaklaşık %65 civarındadır. Buna karşılık TEE'nin NVE vejetasyonlarını tespit etmedeki duyarlılığı %85 ila %95 arasındadır. PVE'li hastalarda yapılan TTE özellikle mitral odakta protezin gölge efektiyle sınırlanır ve tanısal duyarlılık %15 ila %35 oranında düşer. Buna karşılık PVE ile birliktelik gösteren mekanik veya biyoprotez cihazların vejetasyonlarının tespitinde TEE'nin duyarlılığı %82 ila %96 arasında değişir (65).

İspatlanmış EE'si olan hastalardaki vejetasyonların tespitinde TEE yüksek duyarlılık göstermesine rağmen ekokardiyografi tek başına kesin bir tanı sağlamaz. Vejetasyonlar ve kapak disfonksiyonları uygulama yoluyla kanıtlanabilir ama nedenselliğin tayini için klinik, anatomik veya mikrobiyolojik onay gerekir. İnfeksiyöz vejetasyonlar ekokardiyogramda marantik lezyonlardan, trombüsten veya protez üzerindeki pannustan ayırt edilemez. Daha ötesi NVE'deki iyileşmiş vejetasyonu aktif vejetasyondan ayırmak genellikle mümkün değildir. Kalınlaşmış kapaklar, rüptüre korda veya kapaklar, kapak kalsifikasyonu ve nodüller izole ekokardiyografinin duyarlılık sınırlarını belirten bir şekilde yanlışlıkla vejetasyon zannedilebilir (65).

## **2.9 Tedavi**

Enfektif endokardit tanısı konulduktan sonra tüm doz intervalleri boyunca devamlı bakterisidal serum konsantrasyon dozunda antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Mikroorganizmaların vejetasyonda büyümesini eradike etme amaçlı uzamış tedavi gereklidir. Tedavi yetersizliğini ve relapsı önlemek için bakteriyostatikten ziyade bakterisidal antibiyotik tercih edilmelidir. Antibakteriyel tedavi devamının önemli olması sebebiyle paranteral tedavi oral tedaviden her durumda üstündür. Benzer şekilde kombinasyon tedavisi hızlı bakterisidal etki oluşturabilir (60).

Ayaktan paranteral antibiyotik tedavisi için yayınlanan kılavuzda konservatif yaklaşımın kritik fazda (0-2 hafta) ana hatlarını çizmiştir (yatarak veya günlük ayaktan takip). Komplikasyon olası ise ayaktan tedaviyi takiben hastalara devamlı paranteral antibiyotik tedavisi ile devam edilmelidir (60). Ayaktan tedavi için seçilen hastalarda yatarkenki tedaviye klinik yanıt olması ve metastatik ve intrakardiyak komplikasyonu olmaması gereklidir. Bunlar ayrıca hemodinamik olarak stabil, uyumlu intravenöz tedavinin teknik yönetimini yapabilmelidir. Bu hastalar düzenli takip ve dikkat gerektirip komplikasyon durumunda zamanında tıbbi bakıma ulaşabilmelidir (61-63).

### **2.9.1 Medikal Tedavi**

#### **2.9.1.1 Stafilokok**

Stafilokokların çoğu beta laktamaz ürettiklerinden penisilin G'ye büyük oranda dirençlidir. Nativ kapak metisilin duyarlı S. aureus) için semisentetik, nafsilin ve oksasilin sodyum gibi penisilinaz rezistan penisilinler seçilir. İlk 3-5 gün gentamisinin ek olarak

kullanılması opsiyoneldir ve nefrotoksite ve ototoksite oranını arttırır. Tip 1 penisilin alerjik reaksiyon olmayan hastalarda sefazolin gibi 1. jenerasyon sefalosporin endikedir (71).

Metisiline dirençli *S. aureus* ile infekte olanlarda veya beta laktam alerjisi olanlarda vankomisin seçilecek ilaçtır. Bazı kanıtlar metisilin duyarlı *S. aureus* EE'de vankomisinin zayıf doku penetrasyonu ve yavaş bakterisidal aktivitesi nedeniyle daha az etkili olduğuna dikkati çekmektedir (64). Komplike olmamış hastalarda iv ilaç kullanımı ile ilişkili, nativ kapak, sağ taraflı metisilin sensitif *S.aureus* EE'de 2 haftalık tedavi rejimi semisentetik penisilin aminoglikozid ile kombinasyonu ile başarıyla tedavi edebilir (66).

Koagülaz negatif Stafilokoklar genellikle metisiline dirençli olup çapraz rezistans nedeniyle bu hastalarda sefalosporinler kullanılmamalıdır. Genellikle en az ilk 6 hafta vankomisin verilir. Gentamisin ilk 3-5 gün boyunca tedaviye eklenebilir. Stafilokokal PKE (prostatik kapak endokarditi) yüksek mortalite ile ilişkilidir ve agresif tedavi gerektirir. Güncel öneriler metisilin duyarlı PKE' de nafsilin veya oksasilinin rifampin ile 6-8 hafta kombinasyonu ve ilk 2 haftalık peryotta düşük doz gentamisin eklenmesi lehinedir. PKE için vankomisinin rifampin ile 6-8 hafta kombinasyonu ve gantamisinin ilk 2 hafta eklenmesi şeklindedir.

Prostatik kapağa yapışmış stafilokokları öldürme yeteneğine sahip tek molekül olarak rifampisin gösterilmiştir (hayvan modellerinde). Rifampisinin rezistansını azaltmak için stafilokoka karşı aktif antibiyotik ajanlardan (beta laktam veya vankomisin ve aminoglikozid) sonra bu ilaç tedaviye başlanır ve bakterinin infeksiyon yükü önemli ölçüde azaltılmış olur. Gentamisin veya diğer aminoglikozidlere rezistan türler için eğer tür duyarlı ise bir florokinolon kullanılabilir.

Cerrahi kapak replasmanı sıklıkla infeksiyon yönetiminde gerekir çünkü tek başına antibiyotik ile tedavi edilen PKE hastalarında mortalite %56-76 oranındadır. Antibiyotik tedavi seyrinde erken cerrahi valv replasmanı yapılması iyi sonuçlarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte agresif yönetimde dahi mortalite halen %40'dır. PKE ile birlikte medikal olarak yönetilen birçok hasta inme komplikasyonu nedeniyle cerrahiye aday olamamaktadır. S. aureus PKE olan hastalarda yüksek intraserebral hemoraji nedeniyle görüşler antikoagülasyonun kesilmesi yönündedir (61).

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

Viridans grubu streptokokların taksonomik sınıflandırılması çeşitli streptokok türlerini içerir. Bunlar S. sanguis, S. oralis (mitis), S. mutans ve diğerleridir. Streptokok endokarditi tedavisi penisilin için invitro minimum inhibitör konsantrasyon temeline dayanır (71).

**1. Yüksek penisilin duyarlı viridanslar (MIC < 0.12 mik.g/ml):** Penisilin MIC değeri < 0.12 mik.g/ml olan streptokoklar yüksek oranda duyarlı olduğu düşünülür ve genellikle 4 haftalık penisilin G veya seftriakson ile tedavi edilir. Seftriakson günlük tek doz verilir ve özellikle ayaktan hasta tedavisi için faydalıdır. Bu rejimlerle yüksek kür oranı vardır (%98). Komplike olmayan vakalarda penisilin ve seftriaksona düşük doz gentamisin eklenmesinin karşılaştırılabilir kür oranları vardır. Aynı tip penisilin hipersensitivitesi olmayan hastalarda sefazolin veya diğer 1. kusak sefalosporinler penisilin yerine kullanılabilir. Vankomisin beta laktam alerjisi olanlarda önerilmektedir. Doz pik (30-40 mik.g/ml) ve idame (15-20 mik.g/ml) vankomisin düzeylerine göre ayarlanmalıdır (71).

**2. Relatif penisilin rezistan streptokoklar (MIC> 0.12 -0.5 mik.g/ml):** Penisilin MIC degeri> 0.12 ve < 0.5 mik.g/ml olanlar için penisilin gentamisin kombinasyon tedavisi endikedir. 4 haftalık penisilin tedavisi seyrinde ilk 2 hafta düşük doz gentamisin verilir. Beta laktam alerjisi olan hastalarda 4 haftalık vankomisin tedavisi önerilir.

**3. MIC penisilin degeri >0.5 mik.g/ml olan streptokoklar veya abiotrophia türleri:**

Penisilin için MIC degeri >0.5 mik.g/ml olan streptokok türleri veya nutrisyonel streptokok varyantı EE sebebi olduğunda penisilin rezistan enterokokal EE tedavi rejimi uygulanır. Bu rejim 4-6 haftalık vankomisin düşük doz gentamisin kombinasyon rejimidir. Vankomisin gentamisin kombinasyonunda renal fonksiyonlar yakından monitörize edilmelidir. Nefrotoksisiteden kaçınmak için yüksek doz penisilin veya ampisilin gentamisin kombinasyonu kullanılabilir. Semptomları 3 aydan uzun olan hastalar için 6 haftalık tedavi rejimi tercih edilmelidir. Aminoglikozid tedavisinin süresi tartışmalıdır. Beta laktam bileşiklerine alerjisi olanlarda vankomisin beta laktamlarla yer değiştirebilir (71).

Viridans streptokok PKE olan hastalar cerrahi için eğer diğer endikasyonlar yoksa (anstable protez, kalp yetersizliği, yeni veya progresif paravalvüler kaçak, infeksiyonun perivalvüler yayılımı veya uygun antibiyotik tedavisinin 7-10 gün sonrası infeksiyonun sebat etmesi) tek başına antibiyotik ile tedavi edilebilir. Yüksek derecede penisilin duyarlı streptokok PKE (MIC< 0.12 mik.g/ml) 6 hafta penisilin G tedavisi ve 2 hafta gentamisin tedavisi genellikle endikedir.

PKE relatif penisilin rezistan streptokoklardan kaynaklanıyorsa (MIC> 0.12 -0.5 mik.g/ml) 6 hafta penisilin G tedavisi ve 4 hafta gentamisin tedavisi önerilir.

Nütrisyonel varyant streptokok (şuan abiotrophia olarak sınıflanıyor) veya penisilin için MIC değeri >0.5 mik.g/ml olan viridans streptokok aracılıklı EE 4-6 hafta penisilin, ampisilin veya vankomisin gentamisin ile kombine edilir. Beta laktam antibiyotiklere ani hipersensitif reaksiyonu doğrulanmış hastalarda vankomisin tedavisi endikedir.

### **2.9.1.3 Enterokoklar**

Enterokokların neden olduğu EE vakalarında sıklıkla E. Faecalis ve nadiren E. Faecium rol oynar. Enterokoklar hemen tüm antibiyotik sınıflarına dirençli olup bu durum tedavilerini zorlaştırmaktadır. Defektif bakteriyal otolitik enzim sistemleri nedeniyle hücre duvarı aktif ajanlar enterokoklara karşı bakteriyostatik etki gösterip tek başlarına EE tedavisinde verilmemelidirler. Gentamisin ile penisilin veya ampisilin kombinasyonu aminoglikozidin hücre içine alımını kolaylaştırarak enterokoka karşı bakterisidal etki ile sonuçlanır. Hücre duvarı aktif ajan ile aminoglikozidin sinerjistik kombinasyonu tek tedaviye göre daha iyi sonuçlanmaktadır. Her ne kadar ampisilin penisilin G'ye göre invitro enterokoklara karşı daha fazla aktif olmasına rağmen bu antibiyotiğin kullanımı destekleyen klinik veriler penisilin kadar geniş olmamıştır (71).

Tedavi öncesi enterokokların penisilin (ampisilin), vankomisin ve aminoglikozidlere duyarlılığı belirlenmelidir. İntrinsik yüksek penisilin rezistansı olan türler için (MIC>16 mik.g/ml) vankomisin endikedir. Vankomisinde aynı zamanda aminoglikozidler (özellikle gentamisin) ile sinerjistik olup tedavi rehberliğinde gentamisin için MIC ölçülmelidir. Yüksek düzeyde aminoglikozid rezistansı tesbit edilirse (500-2000 mik.g/ml) hücre duvarı aktif ajan ile kombinasyonu artık sinerjistik olmayıp önerilmemektedir. Bu zor vakalarda veriler az olsa da uzmanlar yüksek dozlarda uzun süreli hücre duvarı aktif ajan veya 2 beta laktam antibiyotiğin kullanımını denemektedirler (ampisilin 20 g/ gün 8-12 hafta seftriakson ile) (71).

Enfektif Endoakardit'e vankomisin rezistan enterokok (VRE) neden olmuşsa tedavi zordur. Bu infeksiyon için optimal tedavi bilinmemektedir. E. Faecalis'in birçok türü ile az miktarda E. Faecium türü vankomisin rezistans olup ampisilinin başarılabilen konsantrasyonlarına duyarlıdır. Bu vakalarda tavsiye edilen tedavi ampisilin veya penisilinin gentamisin ile kombinasyonudur. Hatta enterokokun ampisilin rezistans (MIC>16 mik.g/ml) olduğu düşünülse, günlük 18-30 g gibi yüksek dozlarda plazmada düzeyi devamlı 100-150 mik.g/ml tutulması başarılarak kullanılabilir (71).

Yüksek dozlarda ampisiline bağlı toksisite vakalarının sayısı az olsada bu dozlar için daha fazla tecrübe gerekmektedir. 1999 yılında FDA vankomisin rezistan E. Faecium bakteriyemisi durumunda alternatif tedavi olmadığına quinupristin/dalfopristin ilk antibakteriyal ilaç olarak onaylamıştır. Bununla birlikte quinupristin/ dalfopristin tek başına kullanımı VREF EE için kürabl olması olası değildir. Çünkü bu antibakteriyeller E. Faecium' a karşı genellikle bakterisidal değildir. Endokardit modelleri quinupristin/dalfopristin ile ampisilin ilişkisinin faydalı olabileceğini önermektedir. FDA Vankomisin rezistans E. Faecium infeksiyonunda linezolid'i onaylamıştır. Bununla birlikte linezolid VRE'ye karşı bakteriyostatik etkili olmasından dolayı VRE EE'de önerilmeyebilir. Daptomisin, telavancin, dalbavancin gibi yeni ajanlar henüz onay almamasına karşın umut verici görülmektedir (71).

#### **2.9.1.4 Gram Negatif Organizmalar**

İntravenöz ilaç kullanmayan nativ kapak enfektif endokardit vakalarının %5-10'undan H. parainfluenza, H. aphrophilus, H. Paraphrophilus, Actinobacillus actinomycetomcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corodens, ve Kingella kingae sorumludur.



Bu grubun karakteristik özelliği fastidyöz büyümesidir. Böylelikle standart mikrobiyolojik tetkikler kullanıldığında başlangıç kan kültürü negatifse ve bu organizmalardan şüpheleniliyorsa 2-3 haftalık inkübasyon önerilmelidir (71).

Üçüncü kuşak sefalosporinler HACEK EE'i tedavisinde seçilmelidir. Önerilen süre nativ kapaklarda 3-4 hafta PKE için 6 haftadır (69). Tek başına ampisilin tedavisi artık birçok tür beta laktamaz ürettiğinden önerilmemektedir. HACEK organizmaları invitro florokinolonlara duyarlıdır. Beta laktamları tolere edemeyen hastalar için klinik veriler eksik olsada alternatif tedavi olarak kullanılmalıdır. Aynı prensip aztreonam ve trimethoprim-sulfamethoxazole kullanımı içinde uygulanabilir (71).

*Pseudomonas aeruginosa* primer olarak iv ilaç kullanıcılarında EE nedenidir. Antibiyotik tedavi rejimi 2 antimikrobiyal ajanla oluşturulur. 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 düzeyini başarmak için) kullanılır (70). İnvitro duyarlılık sonuçlarıyla desteklendiği sürece alternatif rejimler kullanılabilir. Alternatif rejim örnek olarak imipenem aminoglikozid kombinasyonu veya bir kinolon temelli rejime ikinci bir ilaç eklenmesidir. İkisi içinde klinik deneyimler sınırlı olup ilk basamak tedavide önerilmemelidir (71).

#### **2.9.1.5 *Coxiella burnetti***

Zorunlu hücre içi patojen olan *coxiella burnetti* Q atesine neden olur. Dünyanın birçok bölümünde nadir olarak görülse de seçilmiş bazı bölgelerde bu organizma ile infeksiyon relatif olarak daha sık nativ veya PKE EE sebebi olmaktadır.

Hücre içi lokalizasyonu sık relaps ve eradikasyonunun çok zor olmasına neden olmaktadır. Kür için sıklıkla kapak replasmanı ile birlikte uzun süre antibiyotik kullanımını gerektirir. Bazı uzman düşünceleri antibiyotik tedavisinin IgG antikor titresinin 1:400 altına düşene ve IgA faz 1 antikorları kaybolana kadar en az 3 yıl kullanılması gerektiğidir. Son kanıtlar doksisisiklin ile hidrosiklorokin kombinasyonunun tedavi süresinin kısalmasına ve relapsın azalmasına izin verdiği yönündedir (71).

### **2.9.1.6 Fungal Enfektif Endokardit**

Geçmiş dekatlarda fungal sepsis ve fungal EE insidansı çarpıcı şekilde artmıştır. Fungal EE en çok narkotik bağımlılık, kardiyak cerrahi sonrası, uzun süreli iv ilaç tedavisi sonrası (özellikle geniş spektrumlu antibiyotik) ve duyarlı konaklarda (preterm yenidoğan) meydana gelir. Tedavi edilen hastalarda yaşam oranı 1974 öncesi %20 iken günümüzde tanı tekniklerinde iyileşmelerle %60'a yükselmiştir (67).

Tedavi şekli net olmamakla beraber tek başına antifungal ajan kullanımı genellikle kürle sonuçlanmamaktadır. Antifungal tedaviye cerrahi tedbirlerin eklenmesi prognozun iyileşmesine neden olmuştur (68). Eski tavsiyeler cerrahi medikal yaklaşımın kombinasyonunu güçlü bir şekilde önerse de, yeni fungusidal ajanların keşfi evrensel cerrahi gereksinimini sorgulanır hale getirmiştir.

Antifungal ilaç grubunda ilk seçenek lipozomal amfoterisin B'dir. Ateş, titreme, flebit, baş ağrısı, iştahsızlık, anemi, hipokalemi, renal tübüler asidoz, nefrotoksite, bulantı, kusma gibi birçok yan etkisi vardır. Tam doz 1-2 hafta lipozomal amfoterisin tedavisi sonrası sıklıkla cerrahi gerekir. Sol taraflı fungal EE' de kapak replasmanı sıklıkla gerekir. Cerrahi sonrası antifungal tedavi ampirik olsa da genellikle 6-8 hafta önerilir.

Fungal EE'e bağlı kötü yaşam sonucunu iyleştirmede kombine antifungal tedavinin başarısı olasıdır. Candida ve Cryptococcus neoformans gibi bazı türler 6 bölünmüş dozda 150 mg/kg/gün oral 5-florositozin alımı ile başarılan konsantrasyonda invitro inhibe edilir. 5-florositozin ile amfoterisin B arasındaki sinerjizm bu mayalar için invitro saptanmıştır. Amfoterisin B'nin rifampin ile potansiyasyonu hemen tüm Candida türlerinde ve bir kaç Histoplazma kapslatum için dikkati çekmektedir. Amfoterisin B tedavisine 5-florositozin veya rifampin eklenmesinin terapötik avantajı için ileri çalışmalar gerekmektedir (71).

Flukonazol kullanımının, kapak replasmanının kontrendike olduğu düşünülen Candida'ya bağlı EE olan sınırlı hasta grubunda uzun dönem kre yol açtığı görülmüştür (76). Bu ajan amfoterisinin başlangıçta kullanımından sonra veya cerrahiye gidemeyecek hastalarda uzun dönemli süpresif tedavi için denenmelidir. Amfoterisin-lipid-lipozomal kompleksler, voriconazole veya caspofungin'in fungal EE tedavisindeki rolü henüz net olmamasına rağmen sol taraflı fungal EE olan en az 2 hastada liposomal amfoterisin B ile birlikte caspofungin kullanımı kr ile sonuçlanmıştır. Her ikiside fungusidal etkiye sahiptir (71).

#### **2.9.1.7 Kültür-Negatif Enfektif Endokardit**

Bu grupta yer alan EE vakalarının tedavisi stafilokok, streptokok, enterokok ve HACEK organizmalarına karşı yönlendirilmelidir. Bu günlük bölünmüş dozlarda 20 milyon ünite penisilin veya her 4 saatte bir 2gr ampisilin tedavisine gentamisin 1mg/kg/ gün IM veya IV her 8 saatte bir ve günlük 2gr IV seftriakson eklenmesiyle oluşturulur. Stafilokokal EE olası ise (narkotik bağımlılarında) yukarıdaki tedavi yerine tam doz penisilnaz rezistan penisilin veya sefalosporin verilmelidir.

Klinik düzelme olursa bazı otoriteler 2 haftadan sonra gentamisin tedavisinin kesilmesini tavsiye etmektedir. Diğer ajanlara ise 6 hafta boyunca devam edilmelidir. Sorumlu ajanın devamlı ve dikkatli takibi şart olup bartonella, coxiella, legionella ve chlamidya gibi fastidyöz organizmaların değerlendirilmesini de içermelidir (12).

### **2.9.2 Cerrahi Tedavi**

Enfektif endokardit vakaların en az %25' inde kapak replasman yapılmaktadır. Aktif EE esnasında kabul edilen cerrahi endikasyonlar;

- (1) Refraktör kalp yetersizliği
- (2) Birden fazla ciddi sistemik embolik epizot
- (3) KontROLSÜZ enfeksiyon
- (4) Ekokardiyografi ile gösterilmiş fizyolojik olarak önemli kapak disfonksiyonu
- (5) Antimikrobiyal tedavinin etkisizliği
- (6) Mikotik anevrizma rezeksiyonu
- (7) Antibiyotik tedavi rezistansı daha fazla olan organizmalarla oluşan çoğu PKE vakası (stafilokok, enterik gram (-) basiller)
- (8) Miyokardiyal veya perivalvüler absesi içine alan lokal süpüratif komplikasyonlardır.

Geçmişte majör cerrahi endikasyon çocuklarda ve erişkinlerde persistan enfeksiyon ve kalp yetersizliği idi. EE için AHA komitesinde son literatürlerdeki veri raporlarından çalışılarak EE'de aşağıdaki ekokardiyografik özelliklerin cerrahi girişim ihtiyacındaki potansiyel artışları belirlemişlerdir: (1) sistemik majör bir embolik epizot sonrası vejetasyonun persistansı (2) büyük (>1 cm) anterior mitral kapak vejetasyonu (3) antibiyotik tedavinin ilk 2 haftasında 1 veya daha fazla embolik epizot (4) Antibiyotik tedavisinden 4

hafta sonra vejetasyon boyutunda artış (5) ventrikül yetersizliği bulgularıyla ile birlikte akut aortik veya mitral yetersizlik (6) medikal tedaviye yanıtız kalp yetersizliği (7) kapak perforasyonu veya rüptür (8) kapak ayrılması, rüptürü veya fistülü (9) yeni kalp bloğu(10) büyük abse (62).

Hastanın hemodinamik durumu kapak replasmanının zamanlamasında, enfeksiyonun aktivitesinden daha belirleyicidir. Antibiyotik tedavisinin tüm seyrinin tamamlanmaması veya hastanın hala bakteriyemik olması cerrahiye geciktirmemelidir. Gerçekte prostetik kapak reinfeksiyonu cerrahi sonrası %'den azdır. Böylelikle aort kapak EE'de KKY geliştiği zaman veya mitral kapak EE'de tedaviye rağmen persistans cerrahi endikasyon oluşturur. Sistematik olarak çalışılmasa da bir çok otör kapak replasman cerrahisi anında aktif EE varsa postoperatif antibiyotik tedavinin 2-6 haftaya kadar devam edilmesini önermektedir (12).

Sol taraflı EE'de cerrahi endikasyon kalp yetersizliğiyken bunun tersine sağ taraflı EE'de hastaların %70'den fazlasında neden persistan infeksiyondur. Hastaların çoğu narkotik bağımlısı olup EE' e neden olan organizmaların eradikasyonu tek başına antibiyotik tedavisi ile zordur (fungus, gram (-) aerobik basil).

Sağ taraflı EE'de triküspid valvüektomi veya vejetektomi ile birlikte valvuloplasti seçilecek prosedürdür. Kombine antimikrobiyal tedavi postop 4-6 hafta devam etmelidir. Bu hastalarda hafif-orta derecede sağ kalp yetersizliği gelişebilirse de kolayca tolere edilir. Bu yaklaşımla başarı oranı %70'in üzerindedir. Kapak replasmanı ikinci tedavi olarak medikal tedavinin hemodinamik manifestasyonları kontrolünde yetersiz olduğunda ve hasta yasadışı ilaç kullanımını bıraktığında düşünölmelidir. Bununla birlikte progresif sağ kalp yetersizliği gelişen hastalarda genellikle sonunda triküspid kapak replasmanı gerekir (71,72).

Protez Kapak Endokardit vakalarının çoğunda kapak replasmanı gerekir (penisilin sensitif viridans streptokokun oluşturduğu geç hastalık hariç). Medikal kür sonrasında nativ kapak endokarditi olan hastaların önemli kısmında kapak replasmanı gerekir. Aortik tutulum cerrahi gereksinim için prediktördür. Medikal tedavinin yetersizliği ve perianüler yayılım olan tüm hastalar cerrahiye gitmelidir. Hastaların küçük miktarı önemli komorbidite nedeniyle cerrahi girişim olmadan tedavi edilebilir. Bunlar kalp bloğu olmayan, yayılımın ekokardiyografik kanıtı olmadığı, valvüler ayrılma veya yetersizlik olmayan hastalardır. Cerrahi seçenekler çevresindeki yayınlar kompleks olabilir ki bu özellikle nörolojik kanaması ve önemli komorbid hastalık varlığındadır.

## **2.10 Korunma**

Enfektif endokardit profilaksisi seçilmiş dental, invaziv cerrahi ve tanısal prosedürler öncesinde gereklidir (Tablo 3,4). Yapılmış prospektif çalışma olmamasına rağmen bu terapinin faydalı olduğu net olarak kanıtlanmıştır. Kardiyak hastalığı olan EE'li tüm hastaların sadece yarısı zamanında EE profilaksisi almıştır. Dahası EE'de takip insidansı düşük olup predispoze valvüler lezyon olan hasta bile profilaktik antibiyotik almamaktadır. Tahminen invaziv prosedür geçiren tedavisiz 5 hastadan birinde EE gelişir (71). Böylelikle invaziv prosedür öncesi antibiyotik profilaksisi ile 10 hastadan 1 tanesi EE epizotundan korunabilecektir (71).

**Tablo 3: Enfektif Endokardit profilaksisi gerektiren kardiyak durumlar**

<b>ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ GEREKTİREN KARDİYAK DURUMLAR</b>
<b>ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ ÖNERİLENLER</b> <b>Yüksek risk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Biyoprotetik ve homogreft kapakları da içeren protetik kalp kapakları</li><li>• Önceki bakteriyel endokardit hikayesi</li><li>• Kompleks siyanotik konjenital kalp hastalıkları</li><li>• Cerrahi olarak oluşturulmuş sistemik-pulmoner şant veya greftler</li></ul> <b>Orta derecede risk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Romatizmal ve diğer kazanılmış kalp kapak hastalıkları, kapak cerrahisi sonrasında dahi</li><li>• Hipertrofik kardiyomyopati</li><li>• Kapak yetersizliği ile birlikte mitral kapak prolapsusu ve/veya kapak kalınlaşması</li><li>• Yukarıdakiler dışında konjenital kardiyak malformasyonların hemen hepsi</li></ul> <b>ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ ÖNERİLMEYENLER</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İzole sekundum atriyal septal defekt</li><li>• Rezidü kalmaksızın cerrahi olarak onarılan 6 ayı geçmiş sekundum atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus</li><li>• Önceki koroner baypas cerrahisi</li><li>• Kapak yetersizliği olmaksızın mitral kapak prolapsusu</li><li>• Fizyolojik, fonksiyonel, ,masum üfürümler</li><li>• Kapak disfonksiyonu olmaksızın geçirilmiş kawasaki hastalığı</li><li>• Kapak disfonksiyonu olmaksızın geçirilmiş romatizmal ateş</li><li>• Kardiyak pacemaker ve implantabl defibrilatörler</li></ul>

Dikkatli bir dental hijyen, EE korunmasında antibiyotik profilaksisi ile eşit öneme sahiptir. Periodental hastalık ile birlikte dişin şiddetli bir şekilde fırçalanması veya sakız çiğnenmesi dahi geçici bakteriyemiye neden olabilir. Güzel dental hijyenin devamının hayati olduğu önemle vurgulanmalıdır. Ek olarak tüm hastalara kürdanla veya basınçlı irrigasyon cihazları ile diş eti travmasından kaçınması yönünde tavsiyelerde bulunulmalıdır.

**Tablo 4: Enfektif Endokardit profilaksisi ve dental veya cerrahi prosedürler**

<b>ENFEKTİF ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ VE DENTAL VEYA CERRAHİ PROSEDÜRLER</b>
<p><b>ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ ÖNERİLENLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Profesyonel temizliği de içeren diş eti veya mukozal kanama geliştirebilecek dental prosedürler</li><li>• Tonsillektomi, adenoidektomi veya ikisinde</li><li>• İntestinal veya respiratuar mukozayı içeren cerrahi operasyonlar</li><li>• Rijid bronkoskopi</li><li>• Özefagus varisleri için skleroterapi</li><li>• Özefajiyal dilatasyon</li><li>• Safra kesesi cerrahisi</li><li>• Sistoskopi</li><li>• Üretral dilatasyon</li><li>• Üriner sistem infeksiyonu varlığında üretral kateterizasyon</li><li>• Prostat cerrahisi</li><li>• İnfekte dokulara insizyon ve drenaj</li><li>• İnfeksiyon varlığında vajinal doğum</li></ul> <p><b>ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ ÖNERİLMEYENLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diş eti kanamasına neden olmayan dental prosedürler</li><li>• Lokal intraoral anestetik injeksiyonu (intraoral injeksiyon hariç)</li><li>• Primer dişlerin dökülmesi</li><li>• Timpanostomi tüp yerleştirilmesi</li><li>• Endotrakeal entübasyon</li><li>• Biyopsi olan/olmayan fleksibl bronkoskop birlikteliğinde bronkoskopi</li><li>• Kardiyak kateterizasyon</li><li>• TEE</li><li>• Gastrointestinal biyopsi olan/olmayan endoskopi</li><li>• Sezeryan</li><li>• İnfeksiyon yokluğunda üretral kateterizasyon, dilatasyon ve küretaj, terapötik abortus, sterilizasyon işlemleri, intrauterin cihaz takılması ve çıkarılması</li></ul>

Enfektif Endokardit profilaksisi için antibiyotik kılavuzu AHA uzman komitesi tarafından belirtilmiştir (73). Kılavuzlar invitro çalışmalar, klinik deneyimler, deneysel hayvan modeli verileri ve olası EE ve bakteriyemi nedeni olan bakteri ile ilgili klinik araştırmalar temeline dayanır. Klinisyen bu kılavuzlarda uygun bir şekilde kişiye özgü değişiklikler yapabilir.



**Tablo 5: Bakteriyeel endokardit profilaksisinde önerilen rejimler**

<b>BAKTERİYEL ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİNDE ÖNERİLEN REJİMLER</b>
<p><b>DENTAL, ORAL VE ÜST SOLUNUM YOLU PROSEDÜRLERİNDE STANDART REJİMLER</b></p> <p><b><u>Riskli hastalarda standart rejim(prostetik kalp kapağı ve diğere yüksek riskli durumlar):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Amoksisilin 2 gr oral, işlemden 1 saat önce</li><li>• Amoksisilin/penisilin alerjik hastalar için: Klindamisin (600mg oral), sefalekssin veya sefadroksil (2 gr oral) veya azitromisin (500mg oral), işlemden 1 saat önce alınması</li></ul> <p><b><u>Dental /oral /üst solunum yolu prosedürlerinde alternatif standart rejimler</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Oral ilaç alamayan hastalar için : Ampisilin 2 gr iv (veya im)işlemden 30 dakika önce, daha sonra ampisilin, 1 gr iv (veya im) başlangıç dozundan 6 saat sonra</li></ul> <p><b><u>Ampisilin/amoksisilin/penisilin alerjik olup oral ilaç alamayan hastalar için:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klindamisin 600 mg iv veya sefazolin 1 gr iv işlemden 30 dakika önce</li></ul> <p><b>GENİTOÜRİNER VE GASTROİNTESTİNAL PROSEDÜRLER İÇİN STANDART REJİMLER</b></p> <p><b><u>Yüksek riskli hastalar için standart rejim:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ampisilin 2 gr iv (veya im) +gentamisin 1.5 mg/kg iv (veya im)(120 mg aşılmaz) işlemden 30 dakika önce, daha sonra amoksisilin, 1 gr oral im veya iv başlangıç dozundan 6 saat sonra</li></ul> <p><b><u>Amoksisilin/ampisilin/penisilin alerjik hastalar:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vankomisin 1 gr iv 1saatten uzun sürede + gentamisin 1.5 mg/kg iv (veya im) (120 mg aşılmaz) işlemden 1 saat önce</li></ul> <p><b><u>Orta riskli genitoüriner/gastrointestinal hastalarda alternatif oral rejim:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Amoksisilin 3 gr oral; ampisilin 2 gr iv; vankomisin 1 gr işlemden 30 dakika önce tamamlanır.</li></ul>

Tablo 3,4,5 de risk içerikleri temelinde önerilen antibiyotik profilaksisi özetlenmiştir. Listedeki herhangi bir durum için invaziv dental veya cerrahi prosedürleri takiben EE'in tam riski tamamıyla ölçülemez. Aslında listedeki predispoze durumdaki tüm hastaların invaziv prosedür öncesi profilaktik antibiyotik alıp almayacağı konusunda görüş farklılıkları devam etmektedir. Genel görüş birliği eski EE hikâyesi olanlar ve prostetik kapağı olanlar konjental ve valvüler lezyonu olan hastalardan daha yüksek risklidir.

Enfektif endokardit için en yüksek riskin oral veya dental prosedürler olduğu düşünülür. Burada oral mukoza penetrasyonu, dişeti veya mukozal kanama olasılığı vardır. İnvaziv dental prosedürlerde geçici bakteriyemi riski %50'den fazladır. Bunlar diş çekimi, periodental cerrahi, tartar uzaklaştırılması ile birlikte diş temizliğidir.

İnvaziv genitoüriner prosedürlerde bakteriyemi riski oldukça düşüktür. Bunlar striktür dilatasyonu, endoskopi veya kateter yerleştirilmesi ve prostatektomidir. İnvaziv gastrointestinal prosedürleri takiben bakteriyemi riski genellikle %5-10'dan azdır. Bunlar biyopsi ile birlikte kolonoskopi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografidir.

Proflaksi yapılacak hasta grubunu seçerken, EE için yüksek riskli hasta olup düşük veya orta bakteriyemi riski olan prosedür geçirecekse bile antimikrobiyal profilaksi kullanımı seçilebilir. EE için çok düşük riski olan hastalar yüksek veya orta bakteriyemi riski olan prosedüre girecekse antimikrobiyal profilaksi yine uygundur (71).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvuran hastalardan klinik olarak EE saptanan hastalar ve yine çeşitli şikayetler ile hastanemizin diğer kliniklerine başvuran hastalardan konsültasyon sonucu tarafımızca değerlendirilip EE tanısı konulan hastalar değerlendirildi.

#### **3.1. Hastaların Özgeçmiş Özellikleri:**

Enfektif endokardit saptanan hastalar etyolojide sorumlu olduğu düşünülen hastalıklar açısından (kalp kapak hastalığı, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, konjenital kalp hastalığı, sistemik vasküler hastalık, diyaliz, intravenöz ilaç bağımlılığı... vb) incelendi.

#### **3.2. Hastaların fizik muayene Özellikleri:**

Enfektif endokardit saptanan hastaların fizik muayeneleri yapıp; kardiyak üfürüm, mekanik kalp kapak sesi, osler nodülleri, janeway lezyonları, roth spot lekeleri gibi fizik muayene bulguları kaydedildi.

#### **3.3. Elektrokardiyografi:**

Enfektif endokardit saptanan hastaların elektrokardiyografileri incelendi. EKG'de sinüs ritmi, atriyal fibrilasyon, taşikardi ve dal bokları gibi bulgular araştırılarak kaydedildi.

### **3.4. Ekokardiyografi:**

Enfektif endokardit şüphesi olan hastalara ekokardiyografi yapılarak kalp kapak hastalıkları (kapak darlığı, yetmezliği, prolapsus, romatizmal veya dejeneratif değişiklikler) , protez kapak disfonksiyonu, kalp yetmezliği, intrakardiyak kitle, vegetasyon, abse, korda rüptürü, konjenital kalp hastalıkları (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt vb.) açısından incelendi. Gerekli görülen hastalara transözefagiyal ekokardiyografi de yapıldı.

### **3.5. Laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri**

Enfektif endokardit tanısı konulan hastaların kan kültürleri, sedimantasyon, hemogram parametreleri, biyokimyasal değerleri (üre, kreatinin), serolojik tetkikleri (CRP, RF) incelendi.

### **3.6 Tanı ve Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemleri**

Enfektif endokardit tanısı modifiye duke kriterlerine göre konuldu (Tablo 1). EE tanısı konulan hastalara, medikal ve/veya cerrahi tedavi uygulandı. Enfektif endokardit tanısı konulan hastaların tedavi metodu seçilirken ( medikal, cerrahi veya her ikisi) hastaların klinik, ekokardiyografik ve mikrobiyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak AHA ve ESC güncel kılavuzlarındaki tedavi protokolleri uygulandı.

### **3.7 Verilerin Analizi İçin Kullanılan İstatistik Testleri**

Çalışma grubuna ait veriler SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, İllionis, USA) programı kullanılarak istatistik analiz yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma veya yüzde olarak ifade edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların yaş ortalaması  $43,9\pm 18,4$  idi. Toplam 61 hastanın 33'ü (%54) erkek, 28'i (%46) kadın idi. Hastaların başvuru esnasındaki en sık şikayetleri ateş ve halsizlik olup başvuru sırasındaki şikayetlerin görülme oranı Tablo 6 da sıralanmıştır.

**Tablo 6: Hastaların Başvuru Anındaki Semptomları**

	<b>Kadın (n: 28)</b>	<b>Erkek (n: 33)</b>	<b>Toplam (n:61)</b>
Ateş	21	29	50 (%82)
Halsizlik	20	25	45 (%73,8)
Kilo kaybı	11	9	20 (%32,8)
Artralji	4	2	6 (%9,8)
Baş ağrısı	6	6	12 (%19,7)
İştahsızlık	15	14	29 (%47,5)
Öksürük	10	6	16 (%26,2)
Göğüs ağrısı	5	5	10 (%16,4)
Nefes darlığı	19	15	34 (%55,7)
İnme	3	2	5 (%8,2)

Başvuru sırasında hastalardan 38'i (%62,3) NYHA 1-2 fonksiyonel kapasite, 23'ü (%37,7) NYHA 3-4 fonksiyonel kapasiteye sahipti.

Hastaların fizik muayene bulgularından ortalama sistolik kan basıncı  $112,5\pm 16,6$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $69,6\pm 9,7$  mmHg idi. Duke minör tanı kriterlerinden vasküler ve immünolojik kriterlerin hastalara göre dağılımı tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7: Duke Minör Tanı Kriterlerinden Vasküler ve İmmünojenik Kriterlerin Görülme Sıklığı**

<b>VASKÜLER FENOMENLER</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Arteryel emboli	14	%23
Splinter hemoraji	5	8,2
Mikotik anevrizma	2	3,3
Janeway lezyonları	4	6,6
İntrakraniyal kanama	1	1,6
<b>İMMÜNOLOJİK FENOMENLER</b>		
Glomerulonefrit	13	21,3
Roth spot	6	9,8
Osler nodülü	4	6,6
RF yüksekliği	16	26,2

Hastalarda, semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süre ortalama  $2,5 \pm 1$  hafta idi (en erken 1. hafta en geç 5. hafta).

Elektrokardiyografi incelemesinde hastaların 45'i (%73,8) sinüs ritmi, 15'i (%24,6) atriyal fibrilasyon, 1'i (%1,6) pace ritmi idi.

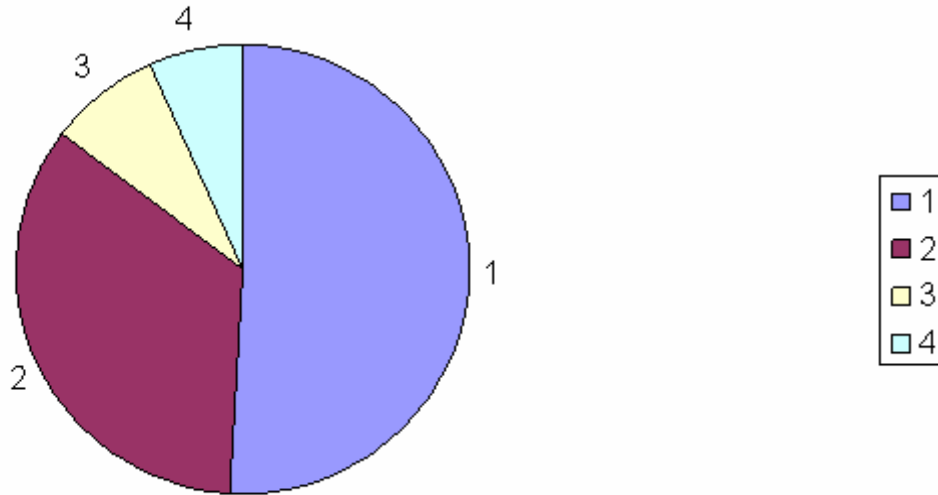
Hastaların labaratuvar incelemesinde en sık karşılaşılan bulgu sedimantasyon ve CRP yüksekliği olup hematolojik bulguların dağılımı tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8: Laboratuvar bulgularının dağılımı**

	No	%
ESR yüksekliği	46	75,4
CRP yüksekliği	43	70,5
RF yüksekliği	19	31,1
Lökositoz	42	68,9
Anemi	40	65,6
Hematüri	18	29,5
Üre yüksekliği	18	29,5
Kreatin yüksekliği	16	26,2

Hastalarda predispozan faktör olarak romatizmal kapak hastalığı ve protez kapak hastalığı belirgin olmakla birlikte diğer nedenler grafik 1’de özetlenmiştir.

**Grafik 1: Predispozan kalp hastalığı dağılımı**



1. Romatizmal Kalp Hastalığı (%50,8),
2. Prostetik Kalp Kapak Hastalığı (%34,4)
3. Risk Faktörü Olmayan (%8,2),
4. Konjenital Kalp Hastalığı (%6,6))

Hastaların 37'sinde (%60,7) kan kültüründe üreme olurken, 24'ünde (%39,3) üreme olmadı. Kültür sonucu pozitif olan hastaların kültür sonuçları ve dağılımı tablo 9'da belirtilmiştir.

**Tablo 9: Kan kültürü sonuçlarının dağılımı**

	No	%
MSSA	9	14,8
MRSA	7	11,5
Streptokok	9	14,8
Brusella	8	13,1
Enterococ	2	3,3
S.epidermis	1	1,6
Diğer	1	1,6
Toplam	37	60,7

Hastaların 37'sinde (%60,7) hastaneye başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu.

Hastaların tamamına TTE yapılırken 39 hastaya (%63,9) TEE uygulandı. TTE uygulanan hastaların 51'inde (%83,6) vegetasyon saptanırken TEE uygulanan hastaların 34'ünde (%87,2) vegetasyon saptandı.

Vegetasyon saptanan hastalarda en sık mitral kapak tutulumu saptanmış olup vegetasyon lokalizasyonları tablo 10'da sıralanmıştır.



**Tablo 10: Vegetasyon lokalizasyonları**

	No	%
Mitral kapak tutulumu	37	60,7
Aort kapak tutulumu	24	39,3
Mitral+aort kapak tutulumu	8	13,1
Triküspit kapak tutulumu	3	4,9
Pulmoner kapak tutulumu	2	3,3
Endarterit	2	3,3
Pace leadi tutulumu	2	3,3
Konjenital	3	4,9

Hastaların tümüne ortalama  $5,7 \pm 1,5$  (2,5-10) hafta antibiyotik tedavisi verildi. Hastalardan 34'üne (%55,7) sadece antibiyoterapi verilirken, 27'sine (%44,3) antibiyoterapi ile birlikte cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların 19'una (%31,1) protez kapak replasmanı, 4'üne (%6,6) kapak tamiri, 2'sine (%3,3) diğer cerrahi işlemler uygulandı.

Hastalara cerrahi tedavi uygulanma süresi yatış anından itibaren ortalama  $7,9 \pm 11$  (0-42) gün olarak hesaplandı. Hastanede toplam yatış süresi  $40 \pm 10,5$  gün idi. Hastane içi ölüm 10 hastada (%16,4) gözlemlendi. Ölen hastaların %80'i NYHA sınıf 3-4 fonksiyonel kapasiteye sahipti. Bu hastaların kan kültürlerinin 2'sinde (%20) brucella, 2'sinde (%20) S.aureus, 1'inde (%10) enterokok üremiş olup 5'inde (%50) kan kültüründe üreme olmadı. Hastaların 8'inde (%80) kalp yetmezliği gelişirken, 7'sinde (%70) serebral emboli, 6'sında (%60) renal emboli saptandı.

Hastalarda, enfektif endokardite bağlı görülen komplikasyonların dağılımını tablo 11’de belirtilmiştir.

**Tablo 11: Komplikasyonlar ve dağılımı**

	<b>No</b>	<b>%</b>
Kalp yetmezliği	22	36,1
Major arteriyel emboli	14	23
Renal komplikasyonlar	8	13,1
Serebral komplikasyonlar	1	1,6
Leaflet/küspis perforasyonu	3	4,9
şok tablosu	3	4,9
AV blok	1	1,6
Perianüler apse	2	3,3
Korda rüptürü	3	4,9

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, yaklaşık 4 yıllık süre içerisinde kliniğimizde enfektif endokardit tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar incelenmiştir.

Enfektif endokardit, kalp kapakları ve/veya endokartta bakteriler ve mantarlar tarafından oluşturulan inflamasyon sonucunda ortaya çıkan vejetasyonlar ile karşımıza çıkan klinik tablodur (74). Son yıllarda yaşlanan nüfusta daha çok izlenmektedir. Başvuru yaşı çeşitli çalışmalarda 36-69 yaşlar arasındadır (75-77). Netzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EE görülme yaşı  $53\pm 16$  yıl (78), Habib ve arkadaşlarının çalışmasında  $60\pm 16$  yıl (79) olarak belirtilmiştir. Ülkemizde Sucu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $45\pm 16$  (80), İnanç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $47\pm 17$  (81) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise  $44\pm 18$  yaş olarak bulunmuştur. Bu da bize, enfektif endokarditin batı toplumlarına kıyasla ülkemizde daha erken yaşlarda görüldüğünü göstermektedir. EE'in batı toplumlarından daha erken yaşta görülmesinin altında yatan sebep ise bölgemizde ve ülkemizde predispozan risk faktörü olarak romatizmal kalp kapak hastalıklarının bulunması olabilir.

Enfektif endokardit erkeklerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 1.6-2.5 arasında değişmektedir (82,83). Mylonakis ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda Amerika ve Avrupa'da erkek/kadın oranını 1.7 olarak belirtmişlerdir (84). Ülkemizde Çay ve arkadaşları bu oranı 1.4 (85), İnanç ve arkadaşları 1.7 (81) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran 1.2 (33/28) olarak bulunmuştur. Ülkemizde bu hastalığın kadınlarda görülme sıklığı, Avrupa ve Amerika toplumlarına göre daha fazladır. Kadınlarda daha fazla EE gelişmesinin nedeni yine altta yatan romatizmal kalp kapak hastalığı olabilir.

En önemli semptom ve bulgu, duke minör kriterlerinden biri olan ateştir. Karchmer ve arkadaşları, enfektif endokarditte ateş görülme sıklığını %80-85 gibi yüksek oranlarda bildirmişlerdir (65). Ülkemizde Sucu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu oranı %83,3 (80) olarak, İnanç ve arkadaşları %89 (81) olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ateş en sık görülen semptom ve bulgu olup hastalarımızın %82.2'sinde görülmüş olup diğer çalışmalara benzer orandadır.

Embolik olaylar (serebral, renal, pulmoner vs.) birçok seride %10 ile %50 arasında değişmektedir (86,87). Ülkemizde Özveren ve arkadaşları bu oranı %24 olarak bildirmiş olup bizim çalışmamızda bu oran %23 (en sık renal) olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada Duke tanı kriterlerindeki vasküler fenomenlerden osler nodülleri %16, janeway lezyonları %8 oranlarında belirtilmiş olup (102), bizim çalışmamızda her iki fenomen %6.6 olarak saptanmıştır. Bu oranların bizim serimizde düşük görülmesinin sebebi hastalara erken safhada tanı konulması veya hastaların daha genç yaşta ( $44\pm 18$ ) olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda laboratuvar parametreleri açısından anemi, lökositoz, ESR ve CRP yüksekliği, klasik bilgilerle uyumluydu. Yurt dışında yapılan 2 ayrı çalışmada anemi ve lökositoz, hastaların %50-70'inde saptanmıştır. Ülkemizde İnanç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP yüksekliği %81, ESR yüksekliği %78 olarak bildirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan laboratuvar parametreleri ESR ve CRP yüksekliği olup, ESR yüksekliği (%75,4), CRP yüksekliğinden (%70,5) daha ön planda saptanmıştır.

Akut romatizmal ateş sonrasında oluşan kalp kapak hastalıkları gelişmiş ülkelerde azalmakla birlikte ülkemizde halen ciddiyetini korumaktadır (89-91). Kuzey Amerika ve Avrupa'da ARA insidansı 1980 'lerden sonra %20-30'lara gerilerken (95), ülkemizde halen

önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. EE hastalarının %50'sinden fazlasında, ARA'ya bağlı gelişen kalp kapak hastalıklarının sorumlu olduğu bildirilmiştir (92,93) Çalışmamızda hastalarımızın %65,6'sı nativ kapak, %34,4'ü protez kapak endokarditi idi ve enfektif endokardit gelişiminde en sık kardiyak risk faktörü (%50,8) geçirilmiş ARA'ya bağlı gelişen kalp kapak hastalığıydı. Romatizmal etyolojiyi; Heper ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %66 olarak (107), Yavuz ve arkadaşları %52 olarak bildirmişlerdir (89).

Enfektif endokarditin hem tanısının konulmasında hem de tedavi stratejisinin belirlenmesinde kan kültürü en önemli laboratuvar testidir. Düşük dereceli ve devamlı bakteriyemi genellikle görülür (94). Hastaların yaklaşık 2/3'ünde kan kültürleri pozitif sonuç verir (30). Çalışmamızda kan kültürü alınan hastaların %60,7'sinde sorumlu mikroorganizma tespit edilmiştir. Ülkemizde Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan kültürü pozitifliği %58,8 olarak (95), İnanç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran %56 olarak (81) bildirilmiştir (kan kültürünün negatif saptanması daha önceki antibiyotik kullanım öyküsünden etkilenmektedir). Bizim çalışmamızda %60,7 antibiyotik kullanım öyküsü vardı.

Enfektif endokardit vakalarında en sık etken streptokoklar iken, S.aureus ikinci sırada yer alır (96,97). Cabell ve arkadaşları 329 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, son yıllarda S.aureus'a bağlı EE gelişiminin arttığını, buna karşın S. viridans neden olduğu EE vakalarında ise azalma olduğunu bildirmişlerdir (97). Ülkemizde Çay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık etken stafilokok (%33,3) olarak belirtilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda en sık sorumlu ajan stafilokok (%43,2 ) olup, ikinci sırayı streptokok (%24,3) almıştır. Ayrıca bölgemiz bruselloz için endemik bir bölge olup vakalarımızın %21,6'sında brucella tespit edilmiştir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada

brusella endokarditi saptanan hastaların klinik özellikleri incelenmiş, diğer EE hastalarına göre komplikasyon gelişimi, nüks ve mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur (98). Ayrıca sekundum tip ASD EE açısından risk kabul edilmemesine rağmen bir vakamızda ASD üzerinde brucella endokarditi saptanmıştır (99).

Transtoraksik ekokardiyografi ilk defa 1973 yılında kullanılmış olup, günümüzde EE değerlendirilmesinde en değerli tanı araçlarından biridir (100). Ekokardiyografi vejetasyonun tesbitinde, kapağın kendisinden bağımsız olarak hareket eden kapak komsuluğundaki ekojenitesi farklı kitlelerin tesbitinde çok önemlidir. Çalışmamızda tüm hastalarımıza TTE yapılmış olup bunların %83.6'sında vejetasyon saptanmıştır. Çay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TTE yapılan hastaların %71,9'unda vejetasyon bildirilmiştir (85).

Transözefagiyal ekokardiyografi şüpheli EE olan hastalarda diagnostik yaklaşımda önemli katkı sağlamaktadır. Özellikle prostetik kapaklarda olmak üzere TEE, konvansiyonel TTE 'ye göre intrakardiyak vejetasyonların tesbitinde daha duyarlıdır (%95'e karşılık %60-65) (101). Çalışmamızda hastalarımızın %63.9'una TEE yapılmış olup bunların %87.2'sinde vejetasyon saptanmıştır. Özveren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %61'ine TEE yapılmış olup bunların %97'sinde vejetasyon bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda vejetasyon lokalizasyonu açısından mitral kapak tutulumu %47,6, aort kapak tutulumu %26,2, her iki kapağın beraber tutulumu %13.1 olarak saptanmıştır. Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mitral kapak tutulumu %45, aort kapak tutulumu %36.8, mitral +aort kapağın tutulumu %11.8 olarak bildirilmiştir (95).

Enfektif endokardite bağlı gelişen komplikasyonlar 1970'lerde %50-60'larda iken, medikal ve cerrahi alandaki gelişmelere bağlı olarak günümüzde bu oran %40-50 civarına gerilemiştir (103). Bu hastalık sonrasında görülen en önemli komplikasyonlar başta kalp yetmezliği olmak üzere embolik olaylar, böbrek yetmezliği, serebral olaylar ve paravalvüler abselerdir (103,104).

Ülkemizde Sucu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık komplikasyon %31.9 ile kalp yetmezliği olarak bildirilmiştir (80). Yine ülkemizde Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık gözlenen komplikasyon %55.9 ile kalp yetmezliği olarak saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda en sık görülen komplikasyon kalp yetmezliği (%36.1) olup, ikinci sıklıkta emboli (%23) saptanmıştır.

Enfektif endokardit tedavisi, gerek medikal gerek cerrahi alanlardaki ilerlemelere rağmen klinisyenler açısından halen ciddi bir sorundur ve %15-20 arasında değişen mortalite oranına sahiptir (105). Özveren ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %24'üne sadece antibiyotik tedavisi verilirken, %76'sına antibiyotik tedavisi ile beraber cerrahi tedavi uygulanmış olup hastalara toplam ortalama  $4.2 \pm 1$  hafta antibiyotik tedavisi verilmiş ve mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir (102). Yine ülkemizde, Tuğcu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %39.7'sine medikal, %60.3'üne ise cerrahi tedavi uygulanmış olup mortalite %25 olarak bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %55.7'sine sadece antibiyotik tedavisi verilirken, %44,3'üne antibiyoterapi ile beraber cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastalara ortalama  $5.7 \pm 1.5$  hafta antibiyotik tedavisi verilmiş olup mortalite oranı %16.4 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; Amerika ve Avrupa lkeleriyle karşılaştırıldığında, EE'in ülkemizde daha erken yaşta gözlendiği, kadınlarda görülme oranının daha yüksek olduğu, altta yatan en önemli faktörün romatizmal kalp hastalığı olduğu saptandı. Medikal ve cerrahi alandaki gelişmelere rağmen halen yüksek mortalite oranına sahip olan bu hastalığın tanı ve tedavisinin planlanmasında, ülkemizdeki epidemiyolojik ve klinik verilerin diğer ülkelerdekinden farklılıklar gösterdiği dikkate alınmalıdır.



## 6. ÖZET

### **Akdağ S, Kliniğimizde Enfektif Endokardit Tanısıyla Takip Edilen Olguların Klinik, Laboratuvar, Ekokardiyografik ve Epidemiyolojik Özellikleri**

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimizde enfektif endokarditli (İE) olguların klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik özelliklerinin incelenmesi ve hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

**Çalışma planı:** Kliniğimizde yaklaşık dört yıllık süre içinde ( Aralık 2006-Ekim 2010) 61 hasta (33 erkek, 28 kadın; ort.yaş 44±18) EE tanısıyla tedavi edildi ve izlendi. Tüm hastalar transtorasik ekokardiyografi ve/veya transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirildi. Kültürler aerob ve anaerob ortamlara ekildi. Enfektif endokardit tanısı Duke ölçütlerine göre kondu. Hastalar yaş, cins, altta yatan kalp hastalığı, predispozan faktörler, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik bulgular, klinik özellikleri, tedavi, komplikasyonlar ve mortalite açısından incelendi.

**Bulgular:** Erkek/kadın oranı 1.2 bulundu. Başvuru sırasında en sık yakınma (n=50, %82,2) ateş idi; bunu halsizlik (n=45, %73,8) ve nefes darlığı (n=34, %55,7) izlemekteydi. Transtorasik ekokardiyografi 51 hastada (%83,6) vejetasyon saptanmasında yeterli olurken, EE'ye ait kitle lezyonları 34 hastada (%87,2) transözofageal ekokardiyografi ile saptanabildi. Romatizmal kalp hastalığı (%50,8) en yaygın kapak patolojisiydi. En sık mitral kapak tutulumu (%60,7) izlendi; doğal kapak tutulumu (%65,5) protez kapak tutulumundan fazlaydı. 58 hastada (%94,9) komplikasyon gelişti; bunlar içinde en sık komplikasyon konjestif kalp yetersizliği (n=22; %36,1) idi. 27 hastaya (%44,3) medikal ve cerrahi tedavi birlikte

uygulandı. Hastane içi mortalite 10 hastada (%16.4) görüldü. Hastaların yalnızca 37'sinde (%60,7) sorumlu mikroorganizma kültürde gösterilebildi. Bunlardan en sık etken stafilokoklar (%43,2) idi, bunu streptokoklar (%24,3), brusella (%21,6) ve enterokoklar (%5,4) izlemekteydi. Ortalama izlem süresi  $40\pm 11$  gün (dağılım 18-70 gün) idi.

**Sonuç:** Enfektif endokarditin tanı ve tedavisinin planlanmasında, ülkemizdeki epidemiyolojik ve klinik verilerin batı ülkelerinden farklılıklar gösterdiği dikkate alınmalıdır. Diğer ülkelerle karşılaştırıldığında, hasta grubumuzda EE daha erken yaşta gözlemlendi ve altta yatan en sık faktör romatizmal kalp hastalığı idi.

## 7. SUMMARY

### **Akdağ S, Clinic, Laboratory, Echocardiographic and epidemiological characteristics of infective endocarditis in Our Service**

**Objectives:** This study was designed to evaluate clinical, laboratory, microbiological, and echocardiographic characteristics of infective endocarditis (IE) at our clinic and to identify risk factors for IE and predictors of in-hospital mortality.

**Study design:** During a four-year period (December 2006- October 2010), 61 patients (33 men, 28 women; mean age  $44\pm 18$  years) were treated and followed for IE. All the patients underwent transthoracic and/or transesophageal echocardiography. Blood samples were cultured in both aerobic and anaerobic media. The diagnosis of IE was made according to the Duke criteria. Data were reviewed on age, sex, and underlying heart disease, predisposing conditions for bacteremia, echocardiographic and microbiological findings, treatment, complications, and mortality.

**Results:** Male-to-female ratio was 1,2. The most common complaint on presentation was fever (n=50, 82,2%), followed by fatigue (n=45, 73,8%) and dyspnea (n=34, 55,7%). While transthoracic echocardiography was sufficient to detect vegetations in 51 patients (83,6%), IE lesions could be demonstrated by transesophageal echocardiography in 34 patients (87,2%). Rheumatic heart disease (50,8%) was the most common preexisting valvular abnormality. The most common involvement was seen in the mitral valve (60,7%), and the incidence of native valve involvement (65,5%) was greater than that of prosthetic valve involvement. At least one complication developed in 58 patients (94,9%), congestive heart failure being the

most common (n=22; 36,1%). 27 patients (44,3%) underwent combined medical and surgical treatment. In-hospital mortality occurred in 10 patients (16,4%). The culprit microorganism was isolated in only 37 patients (60,7%), being staphylococci (43,2%), streptococci (24,3%), brucellae (21,6%), and enterococci (5,4%). The mean follow-up period was  $40\pm 10,5$  days (range 18 to 70 days).

**Conclusion:** The diagnosis and treatment of IE should be designed taking into consideration that epidemiologic and clinical features of IE may differ from those of other community. Compared to the western countries, IE in our cohort occurred in a relatively younger population, with rheumatic heart disease as the most common underlying heart disease.

## 8. KAYNAKLAR

1. Fink AM. Endocarditis after valve replacement surgery. Early recognition and treatment are essential to averting deadly complications. *Am J Nurs* 2006;106:40-51.
2. Von Reyn CF, Levy BS, Arbei RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strid case definitions. *Ann Intern Med* 1982;94:505.
3. Steckelberg M, Melton LM, Dstrup DM, et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1990;88:582.
4. Harris SL. Definitions and demographic characteristics. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992:10:432
5. Thayer WS. Studies on bacterial (infective) endocarditis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1926;22:1.
6. Garvey GJ, Neu He. Infective endocarditis: an evolving disease. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:105.
7. 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.
8. 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.
9. Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemolher* 1987;20:1-6.
10. Uvornese LL, Korzeniowski OM. Pathogenesis of infetive endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press, 1992:19.
11. Tunkel AR, Scheld WM. Experimental models of endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective*

endocarditis. New York: Raven Press; 1992;37.

12. Fowler VG Jr, Scheld WM, Bayer AS. Cardiovascular infections: endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Rolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. London: Churchill Livingstone, 2004:27

13. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AR, et al. Infective endocarditis, diagnosis, microbial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Communit on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, and the Councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association executive summary. *Circulation* 2005;111:3167-3184.

14. 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.

15. Bayer AS, Boiger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;2936-2948.

16. 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.

17. Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Hist Med* 1945;17:351-359.

18. Contrepolis A. Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model. *Clin Infect Dis* 1995;20:461-466

19. Gustonian Lectures "On Malignant Endocarditis", Royal College of Physicians, London. *Br Med J* 1885;1:467-70,522-526,577-579.

20. Osler W. Chronic infective endocarditis. *Q J Med* 1901;2:219.

21. 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

22. Baltimore RS. Infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis* in 1992;11:907.

23. 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.

24. 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.

25. 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. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207-214.

26. 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.

27. Calderwood SB, Swinski LA, Watemaw CM, et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72:31-37.

28. Fiper C, Koder R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-593.

29. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-94.

30. Petletier LL, Peterselorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:287.

31. Petti CA, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:219-233.

32. Cerubin CE, Baden M, Favalier F, et al. Infectious endocarditis in narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1968;69:1091.

33. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical Features in

young and elderly patients. *Am J Med* 1987;83:626-634.

34. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986;8:374-396.

35. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963;27:18.

36. Lepeschkin E. On the relation between the site of valvular involvement in endocarditis and the blood pressure resting on the valve. *Am J Med Sci* 1952;224:318.

37. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987;82:681-688.

38. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16[Suppl B]:2-6.

39. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;87:1121-1126.

40. Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. In: Horstkotte D, Bodnar E, eds. *Infective endocarditis*. London: IRC Publishers, 1991:229-261.

41. Weinberger I, Rotenberg Z, Zacharovitch D, et al. Native valve infective endocarditis in the 1970s versus the 1980s: underlying cardiac lesions and infecting organisms. *Clin Cardiol* 1990;13:94-98.

42. Clemens ID, Horwitz RI, Iaife CC, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1982;307:776.

43. Bansal RC Infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1995;79:1205-1240.

44. Michel PL, Acar L. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16:2-6.

45. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation*



1999;99:2132-2137.

46. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, et al. Adherence of bacteria to heart valves in vitro J Clin Invest 1975;56:1364.

47. Ramirez-Ronda CH. Effects of molecular weight of dextran on the adherence of *Streptococcus sanguis* to damaged heart valves. Infect Immun 1980;29:1.

48. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *streptococcus sanguis*. Clin Invest 1990;86:7.

49. Becker RC, DiBello PM, Lueas FV. Bacterial tissue tropism: an in vitro model for infective endocarditis. Cardiovasc Res 1987;21:813-820.

50. Fenno JC, LeBlanc DJ, Fives-Taylor P. Nucleotide sequence analysis of a type 1 fimbrial gene of *Streptococcus sanguis* FW213. Infect Immun 1989;57:3527-3533.

51. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. Circulation 1992;86:353-362.

52. Anguera Í, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulosis tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J 2005;26:28-97.

53. Williams RC, Kunkel HG. Rheumatoid factors and their disappearance following therapy in patients with SBE. Arthritis Rheum 1962;5:126.

54. Bacon PA, Davidson C, Smith B. Antibodies to *Candida* and autoantibodies in subacute bacterial endocarditis. Q J Med 1974;43:537.

55. Qoronfle MW, Weraarchakul W, Wilkinson BI. Antibodies to a range of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* heat shock proteins in sera from patients with *S. aureus* endocarditis. Infect Immun 1993;61:1567.

56. Laxda T, Messner RP, Williams RC Qpsonic, agglutinating, and complement fixing antibodies in patients with subacute bacterial endocarditis. *J Lab Clin Med.* 1968;71:638.
57. Horwitz D, Quismorio FP, Friou GI. Cryoglobulinemia in patients with infectious endocarditis. *Clin Exp Immunol* 1975;19:131.
58. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R, et al. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Engl J Med* 1976;295:1500.
59. Alpert YS, Krous HP, Dalen JE, et al. Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 1976;85:471.
60. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.
61. Stryjewski ME, Carey GE. Treatment protocols for bacterial endocarditis and infection of electrophysiologic cardiac devices *Biofilms, Infection, and antimicrobial therapy*, eds, Pace, Rupp, and Finch. Boca Raton: CRC Press; 2005:428-449.
62. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-1713.
63. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:615-21.
64. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-80.
65. 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.

66. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;121:873-876.
67. Ellis ME, Ai Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50
68. 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.
69. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005;51:230-247.
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. Sexton DJ, Bashore TM. Infective endocarditis. In: Topol EJ, ed. *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998
72. DiNubile M. Surgery for addiction-related tricuspid valve endocarditis: caveat emptor. *Am J Med* 1987;82:811-813.
73. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;227:1794-1801.
74. Fink AM. Endocarditis after valve replacement surgery. Early recognition and treatment are essential to averting deadly complications. *Am J Nurs* 2006;106:40-51.
75. 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;74:324-39.
76. Devlin RK, Andrews MM, von Reyn CF. Recent trends in infective endocarditis: influence of case definitions. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:134-9.
77. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet JL, et al. The changing

clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002;45:246-56

78. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002; 88:61-66.

79. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91:954-959

80. Sucu M, Davutoğlu V, Özer O, M.D, Aksoy M. Epidemiological, clinical and microbiological profile of infective endocarditis in a tertiary hospital in the South-East Anatolia Region. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(2):107-111 107

81. İnanç T, Kaya M, Kaya E, Doğan A, Ardiç İ, Doğdu O, Aksu R, Özdoğru İ. İnfektif Endokardit: retrospektif olarak 27 hastanın değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2007;5(3):91-99

82. 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

83. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007 ; 297; 1354-1361.

84. Mylonakis E, Cardelwood SB. Medikal progress: İnfektive endocarditis in adults. *N Eng J Med* 2001;345: 1318-1340

85. 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

86. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D. Emboli in infective endocarditis:the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40

87. De Castro S,Magni G,Beni S, Role of transthorasic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac

valves. Am J Cardiol 1997;80:1030-4

88. Crawford M., Durack D. Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiology Clin 21 (2003) 159-66

89. Yavuz SS, Eren M, Yavuz A, et al. İnfektif endokardit: 58 olgunun değerlendirilmesi. Klimik dergisi 2003; 16: 55-62

90. Hoesley CJ, Cobbs CG, Endocarditis at the millennium. J infect Dis 1999;179 (Suppl 2): 360-365

91. Moreillon P, Endocarditis and endarteritis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infections Diseases. London; Mosby 1999 2.50.1-2.50.10.

92. Cetinkaya Y, Akova M, Akalin HE, et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common . Int J Antimicrob Agents 2001; 18(1):1-7.

93. Çaylar R, Aydın K, Kaygusuz S, et al. Otuziki infktive endokardit atağının değerlendirilmesi. Flora 2001 ; 6(4): 267-273.

94. 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.

95. Tuğcu A, Yıldırım Türk Ö, Baytaroğlu C, Kurtoğlu H, Köse Ö, Şener M, Aytekin S. Clinical spectrum, presentation, and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009;37(1):9-189

96. Gorbach S, Bartlett J, and Blacklow N (ed) . 2004. Infectious disease. Third edition. Lippincott Williams , Willkins 107. Dillan IC, Feigenbaum H, Koneekee LL, et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. Am Hearl J 1973;86:698.

97. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med. 2002 Jan 14;162(1):90-4.

98. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Akdag S, Ali Gumrukcuoglu H, Karahocagil M, Ekim H, et al. Clinical characteristics and outcome of Brucella endocarditis. *Trop Doct.* 2009 Apr;39(2):85-8.
99. Tuncer M, Ekim H, Güneş Y, Guntekin U, et al. Atrial septal defect presenting with Brucella endocarditis. *Circ J.* 2008 Dec;72(12):2096-7. Epub 2008 Oct 14.
100. Dillan IC, Feigenbaum H, Koneeke LL, et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J* 1973;86:698.
101. Erbel R, Rehmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: a prospective study. *Eur Heart J* 1988;9:43.
102. Özveren O, İnfektif endokardit olgularında klinik , laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerin orta-uzun süreli izlem sonuçları.İstanbul – 2004:56
103. Mills J, Utley J, Abbott. Heart failure in infective endocarditis. *Chest* 1974 ;66: 151-159
104. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, Bellotti G. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. *Arch Inter Med* 1992; 152:24282432
105. Tornos P, lung B, Permanyer-Miraylda G, et al. İnfektive endocarditis in Europe:lessons from the Euro heart surgey. *Heart* 2005;91:571-575
106. Hogevic H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K, Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 324-339.
107. Heper G. at al. Clinical, bacteriologic and echocardiographic evaluation of infective endocarditis in Ankara ,Turkey *Angiology* 53:191-197

## 9. ÖZGEÇMİŞ

24.12.1980 tarihinde Diyarbakır'ın Dicle ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Dicle'de tamamladı. İzmir Torbalı Sağlık Meslek Lisesi'nden mezun oldu. 2004 yılında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Kızıltepe'de yaklaşık 1 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babası.

