



Bu makaleye ilişkin **bir düzeltme** 14 Şubat 2026'de yayınlandı.

A Correction to this article was published on 14 February 2026.

İnfektif Endokarditin Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu

Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis: Turkish Consensus Report

Serap Şimşek-Yavuz¹, Ahmet Rüçhan Akar², Sinan Aydoğdu³, Deneş Berzeg-Deniz¹, Hakan Demir⁴, Tuncay Hazırolan⁵, Mehmet Ali Özatik², Necla Özer³, Murat Sargın², Emine Nursen Topcuoğlu⁶, Nesrin Turhan⁷, Mehmet Birhan Yılmaz³, Özlem Azap¹, Seniha Başaran¹, Yasemin Çağ¹, Atahan Çağatay¹, Güle Çınar¹, Sibel Doğan-Kaya¹, Lokman Hızmalı¹, Mehmet Emirhan Işık¹, Nurgül Kılıçaslan¹, Şirin Menekşe¹, Meliha Meriç-Koç¹, Serpil Öztürk¹, Ayfer Şensoy¹, Yasemin Tezer-Tekçe¹, Elif Tükenmez-Tigen¹, Yeşim Uygun-Kızmaz¹, Mutlu Şeyda Velioğlu-Öcalmaz¹, Ayşegül Yeşilkaya¹, Emel Yılmaz¹, Neziha Yılmaz¹, Fatma Yılmaz-Karadağ¹

¹Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler Enfeksiyonlar Çalışma Grubu (İstanbul Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başkent Üniversitesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi, Marmara Üniversitesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi), İstanbul, Türkiye

²Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği (Ankara Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi), İstanbul, Türkiye

³Türk Kardiyoloji Derneği (Ankara Şehir Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi), İstanbul, Türkiye

⁴Türkiye Nükleer Tıp Derneği (Kocaeli Üniversitesi), Ankara, Türkiye

⁵Türk Radyoloji Derneği (Hacettepe Üniversitesi), Ankara, Türkiye

⁶Türk Diş Hekimleri Birliği (İstanbul Üniversitesi), Ankara, Türkiye

⁷Patoloji Dernekleri Federasyonu Kardiyovasküler Sistem Patolojisi Çalışma Grubu (Ankara Şehir Hastanesi), Ankara, Türkiye

Moderatörlüğü üstlenmiş olan ilk yazarın ardından önce -Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (Klinik) Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler Enfeksiyonlar Çalışma Grubu (İEÇG) da dahil olmak üzere- altı Uzmanlık Derneğinin ve Türk Diş Hekimleri Birliği'nin temsilcileri, sonra Klinik Derneği İEÇG'nin diğer temsilcileri, çalıştıkları kurumlar da gösterilerek alfabetik sırayla belirtilmiştir.

Özet

İnfektif endokardit (İE) nadir görülmesine karşın, yol açtığı morbiditeler ve yüksek mortalite hızı nedeniyle halen önemini koruyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda İE sıklığının yaklaşık 6/100 000 olduğu ve İE'nin, sepsis, pnömoni ve intraabdominal enfeksiyonlardan sonra yaşamı en çok tehdit eden dördüncü enfeksiyon hastalığı olduğu görülmüştür. Türkiye'de İE'nin bildirimi

Abstract

Although infective endocarditis (IE) is rare, it is still important as an infectious disease because of the resulting morbidity and substantial mortality rates. Epidemiological studies in developed countries have shown that the incidence of IE has been approximately 6/100 000 in recent years and it is on the fourth rank among the most life-threatening infectious diseases after sepsis, pneumonia and intraabdominal infections. Although IE is not a

ORCID iDs of the authors: S.Ş.Y. 0000-0002-4675-169X; A.R.A. 0000-0002-5191-5505; S.A. 0000-0003-4652-024X; D.B.D. 0000-0001-7145-6193; H.D. 0000-0003-4466-0011; T.H. 0000-0001-8905-1768; M.A.Ö. 0000-0002-0479-7518; N.Ö. 0000-0001-7914-0169; M.S. 0000-0002-4082-283X; E.N.T. 0000-0002-5041-1129; N.T. 0000-0001-6566-2695; M.B.Y. 0000-0002-8169-8628; Ö.A. 0000-0002-3171-8926; S.B. 0000-0002-3402-2510; Y.Ç. 0000-0002-9983-0308; A.Ç. 0000-0002-3051-8199; G.Ç.A. 0000-0002-7635-8848; S.D.K. 0000-0002-3253-7337; L.H. 0000-0001-9548-3030; M.E.I. 0000-0002-0699-8890; N.K. 0000-0003-3299-4583; Ş.M. 0000-0003-3908-0135; M.M.K. 0000-0002-0563-6900; S.Ö. 0000-0002-1967-6401; A.Ş. 0000-0002-7451-6654; Y.T.T. 0000-0002-7054-6186; E.T.T. 0000-0003-2027-4116; Y.U.K. 0000-0002-8208-8485; M.Ş.V.Ö. 0000-0002-7150-3348; A.Y. 0000-0003-0225-6416; E.Y. 0000-0002-3894-1231; F.Y.K. 0000-0003-4657-5291; N.Y. 0000-0001-9027-079X

Cite this article as: Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et al. [Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report]. *Klinik Derg.* 2019; 32(Suppl. 1): 2-116. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Serap Şimşek-Yavuz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: serapsimsekyavuz@gmail.com

(Geliş / Received: 8 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 28 Haziran / June 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.51

zorunlu bir hastalık olmamasına ve yapılmış bir insidans çalışması bulunmamasına karşın, gerek İE yatınlığını artıran durumların, gerekse riskli hastalarda İE ile sonuçlanabilen nozokomiyal bakteriyemi oranlarının daha fazla olması nedeniyle, ülkemizdeki İE insidansının daha yüksek olması beklenir. Gelişmiş ülkelerde genellikle yaşlı insanları etkileyen İE, ülkemizde halen genç insanları etkileyebilmektedir. Bu hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması için, hızlıca tanınması ve etkeninin belirlenerek, etkene yönelik tedavisinin yapılması kritik öneme sahiptir. Ancak hastaların çoğuna ilk başvurularında tanı konulamamakta, yaklaşık yarısında tanı 3 aydan sonra konulabilmekte ve hastalık sıklıkla gözden kaçmaktadır. İE tanısı konulmuş hastalarda, bu enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların belirlenme hızı gelişmiş ülkelerde %90'dan fazlayken, ülkemizde %60 dolaylarındadır. İE'li hastaların tanısının konulmasında kullanılabilecek bazı önemli mikrobiyolojik testler bu hastaları izleyen merkezlerin çoğunda yapılamamaktadır. Tedavide ilk seçenek olarak önerilen, başta antistafilokoksik penisilinler olmak üzere önemli bazı antimikrobik ajanlar ülkemizde piyasada yoktur. Bu sorunlar, ülkemizde hem İE'nin epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik özelliklerini, hem de tanısı, tedavisi ve önlenmesiyle ilgili güncel bilgileri, yerel verileri de içerecek şekilde gözden geçirmeyi zorunlu kılmaktadır. İE'li hastalar birçok uzmanlık dalından hekim tarafından izlenebilir. Birçok daldan hekimin rol aldığı İE'li hastaların yönetiminin daima güncel önerilere uygun olarak yapılabilmesi için, İE'nin tanı ve tedavi süreçlerinin her aşamada standardize edilmesi gerekir. Bu bakış açısıyla, *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler Enfeksiyonlar Çalışma Grubu*, ülkemizde güncel bilgilerin ve yerel verilerin ışığında İE'nin tanısı, tedavisi ve önlenmesine yönelik bir uzlaş raporu oluşturabilmek amacıyla ilgili ulusal uzmanlık kuruluşlarına bir işbirliği çağrısında bulunmuştur. Görevlendirilen temsilcilerin periyodik olarak yaptığı toplantılarda ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar gözden geçirilerek yanıt verilmesi gereken sorular saptanmış ve bu sorulara üzerinde uzlaşılan yanıtlar verilmiştir. Rapordaki yanıtlardan birkaçı aşağıda sıralanmıştır: [1] İE, daha önce endokardit geçirmiş; kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve intrakardiyak yabancı cismi olan; damar içi ilaç kullanıcısı; kronik hemodiyaliz uygulanan; solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda normal popülasyona göre çok daha sık görülmektedir. [2] Hem ülkemizde hem de dünyada İE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar sıklık sırasıyla *Staphylococcus aureus*, streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklardır. Ülkemizde ek olarak *Brucella* spp. de en sık etkenler arasında 5. sırada yer almaktadır. [3] İE'li hastalarda kardiyak lezyonların tanısında ilk seçilecek görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Hastaların hemen hepsinde genellikle hem transtorasik ekokardiyografi (TTE) hem transözofageal ekokardiyografi (TÖE) gereklidir. İE olgularının yaklaşık %15'inde, intrakardiyak yabancı cismi olan hastaların ise %30'unda ne TTE ne de TÖE ile sonuç alınabilmektedir. Böyle durumlarda doğal kapak endokarditi olan hastalarda çok kesitli (ÇK) bilgisayarlı tomografi (BT); yapay kapak endokarditi olan hastalarda ise kapak ameliyatından sonraki ilk 1-3 ayda ÇK-BT ve tek foton emisyon tomografisi/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, sonrasında ÇK-BT ve pozitron-emisyon tomografisi/BT yapılması öncelikle düşünülmelidir. [4] İE düşünülen hastalarda, ateşli dönemin ortaya çıkması beklenmeden, yarımarş saat aralyla üç set (3 aerop 3 anaerop olmak üzere toplam 6 şişe) kan kültürü alınmalıdır. Bir aerop, bir anaerop şişeden oluşan her bir sete inoküle edilecek kan miktarı 18-20'şer ml (şişe başına 9-10 ml) olmak üzere şişelere toplamda 60 ml kan inoküle edilmiş olmalıdır. Tedavi başladıktan sonra 48 saatte bir iki set kontrol kan kültürü alınarak, üremenin negatifleştiği gösterilmelidir. Son 10 yılda ameliyat olmuş yapay kapak endokarditli hastalarda, normal kan kültürü şişelerinde üreme olmadığı takdirde, mikrobakterilerin üremelerine olanak veren özel kan kültürü şişeleri kullanılarak 3 şişe kan kültürü daha alınmalıdır. [5] İE nedeniyle ameliyat yapılan hastalardan çıkarılan kalp kapakları hem mikrobiyolojik olarak, hem de histopatolojik olarak incelenmelidir. [6] Kültür-negatif hastalarda öncelikle Wright aglütinasyon testi (negatifse Coombs se-

reportable disease in Turkey, and an incidence study was not performed, its incidence may be expected to be higher due to both more frequent presence of predisposing cardiac conditions and higher rates of nosocomial bacteremia which may lead to IE in risk groups. Additionally, while IE generally affects elderly people in developed countries it still affects young people in Turkey. In order to reduce the mortality and morbidity, it is critical to diagnose the IE, to determine the causative agent and to start treatment rapidly. However, most of the patients cannot be diagnosed in their first visits, about half of them can be diagnosed after 3 months, and the disease often goes unnoticed. In patients diagnosed as IE, the rate of identification of causative organisms is more than 90% in developed countries, while it is around 60% in Turkey. Furthermore, some important microbiological diagnostic tests are not performed in most of the centers. Some antimicrobials that are recommended as the first option for treatment of IE, particularly antistaphylococcal penicillins, are unavailable in Turkey. These problems necessitate to review the epidemiological, laboratory and clinical characteristics of IE in the country, as well as the current information about its diagnosis, treatment and prevention together with local data. Patients with IE can be followed by physicians in many specialties. Diagnosis and treatment processes of IE should be standardized at every stage so that management of IE, a setting in which many physicians are involved, can always be in line with current recommendations. From this point of view, *Study Group for Infective Endocarditis and Other Cardiovascular Infections of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* has called for collaboration of the relevant specialist organizations to establish a consensus report on the diagnosis, treatment and prevention of IE in the light of current information and local data in Turkey. In the periodical meetings of the assigned representatives from all the parties, various questions were identified. Upon reviewing related literature and international guidelines, these questions were provided with consensus answers. Several of the answers provided in the report are listed below: [1] IE is more frequent in patients with a previous episode of IE, a valvular heart disease, a congenital heart disease, any intracardiac prosthetic material, an intravenous drug addiction, chronic hemodialysis treatment, solid organ and hematopoietic stem cell transplantation as compared with normal population. [2] The most frequent causative organisms are *Staphylococcus aureus*, streptococci, coagulase-negative staphylococci, and enterococci, respectively, both in Turkey and globally. *Brucella* spp. is the fifth common causative agent of IE in Turkey. [3] The echocardiography is the imaging modality of choice to define cardiac lesions in patients with suspected IE. Both transthoracic and transesophageal echocardiography are generally necessary in almost all patients. Both are inconclusive approximately in 15% of total IE cases whereas the percentage is up to 30% in patients with intracardiac prosthetic devices. In these instances, multi-slice (MS) computed tomography (CT) should be the imaging modality in patients with native valve IE, whereas MS-CT or radiolabelled leukocyte scintigraphy with single-photon emission tomography/CT should be chosen for patients who have prosthetic valve IE within the first 3 months of surgery, and MS-CT or positron-emission tomography/CT should be chosen for patients with prosthetic valve IE after 3 months of surgery. [4] Blood cultures should be taken without any delay to catch-up the febrile period as 3 sets with 30-minute intervals (3 aerobic and 3 anaerobic bottles, totally 6 bottles) in patients with suspected IE. Each set, comprised of 1 aerobic and 1 anaerobic bottle, should be inoculated with 18-20 ml of blood (9-10 ml blood per bottle). Totally 60 ml of blood should be taken from one patient with suspected IE. Two sets of control blood cultures should be repeated in every 48 hours after initiation of therapy in order to show blood sterility. If causative organism do not grow in the usual blood culture bottles, additional three mycobacterial blood culture bottles should be inoculated in patients with suspected prosthetic valve IE and who had a cardiac surgery in the last decade. [5] The excised valvular tissue from patients with suspected IE should be evaluated both microbiologically and histopathologically. [6] First of all, Wright agglutination test (if negative, by adding Coombs' serum) and indirect fluorescent

rumu da eklenerek) yapılmalı ve indirekt floresan antikor (IFA) testiyle *Coxiella burnetii* faz I antijenlerine karşı IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif sonuçlanması halinde sırasıyla ve tercihen IFA testiyle *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp. için IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. [7] Kültür-negatif hasta, daha önce antibiyotik kullanmışsa, tam kan örneğinde multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri uygulanarak sorumlu patojen araştırılmalıdır. Antibiyotik kullanım öyküsü olmayan kültür-negatif hastalarda ise, ameliyatla çıkarılan kalp kapakçığında, 16S rRNA gen analizi ve *Tropheryma whippelii* için PCR testi yapılmalıdır. [8] İE düşünülen hastalardan çıkarılmış kalp kapaklarının histopatolojik incelemesi, inflamasyonun aktivasyonu ve derecesi hakkında bilgi verirken; kan kültürü negatif olan hastalarda, uygun boyamalar ve immünohistokimyasal incelemelerle, özellikle *C. burnetii*, *Bartonella* spp. ve *T. whippelii* gibi hücre içi yerleşen patojenlerin belirlenmesine olanak sağlayabilir. [9] İE'nin antimikrobik tedavisinde genel ilkeler tedavinin sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli olarak yapılmasıdır. Tedavi süresi, etken mikroorganizmaya, yabancı cisim olup olmamasına ve yakınmaların süresine göre belirlenir. Bu süre, doğal kapak endokarditlerinde genellikle 4-6 hafta, yapay kapak endokarditlerinde ise ≥ 6 haftadır. [10] Sol kalp endokarditlerinde, infeksiyonun mortalite hızının yüksekliği ve oral tedavinin ülkemiz koşullarındaki yapılabilirliği ve etkinliği konusunda soru işaretleri olması nedeniyle tedavinin tümünün parenteral yoldan yapılması yeğlenmelidir. İntravenöz yol bulunamayan veya ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi yapılamayan, yabancı cisim veya komplikasyon bulunmayan duyarlı viridans grubu streptokok endokarditlerinde, tedavinin ilk iki haftası parenteral yoldan yapılmış olmak kaydıyla ve uyum ve izlem sorunu yaşanmayacağından emin olunan hastalarda, tüm olası riskleri de içeren hasta bilgilendirmesi yapıp onam alındıktan sonra kalan tedavi süresi oral bir ajanla tamamlanabilir. Oral tedaviye geçiş kararı İE ekibince verilmelidir. [11] Antimikrobik tedaviye, hem akut hem de subakut seyreden İE'li hastalardaki embolizm riskini azaltmasından dolayı; ayrıca akut İE olgularının sepsise bağlı mortalite hızını da düşürdüğü için, uygun ajanlar seçilerek geciktirilmeden başlanmalıdır. Bu nedenle, ampirik antimikrobik uygulamasına kan kültürleri alınır alınmaz hemen başlanması gerekir. [12] Ülkemizde erişkinde, toplum kökenli doğal ve geç yapay kapak endokarditlerinin subakut ve kronik seyirli olanlarında ampicilin-sulbaktam $\pm$ gentamisin; akut seyirli olanlarında vankomisin + ampicilin-sulbaktam veya seftriakson $\pm$ gentamisin; nozokomiyal doğal, erken ve geç yapay kapak endokarditlerinde ise vankomisin + sefepim $\pm$ gentamisin tedavisi ampirik olarak başlanabilir. Başlangıçta böbrek işlevleri bozuk olan hastalarda gentamisin vermekten kaçınılmalıdır. Erken yapay kapak endokarditlerinde ampirik antibiyotik tedavisine rifampisin de eklenebilir. Streptokok ve enterokoklara karşı olan etkinliğinin suboptimal olması ve bu bakterilerde kolayca direnç gelişebilmesi nedeniyle, İE'nin ampirik antibiyotik tedavisinde tek başına daptomisin'in yer alması uygun değildir. *Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 1): 2-116.*

Anahtar Sözcükler: Endokardit, tanı, tedavi, önleme.

Giriş

Kalbin endokardiyal yüzeyinde ortaya çıkan infektif endokardit (İE), nadir görülmesine karşın, yol açtığı morbiditeler ve yüksek mortalite hızı nedeniyle halen önemini koruyan bir infeksiyon hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda yaklaşık 6/100 000 olan İE sıklığının son yıllarda arttığı ve İE'nin, sepsis, pnömoni ve intraabdominal infeksiyonlardan sonra yaşamı en çok tehdit eden 4. infeksiyon olduğu görülmüştür. Bu ülkelerde İE'de sağkalım oranları hastane içinde %80, taburculuk sonrası 1. yıl sonunda %70 ve 5. yıl sonunda ise sadece %60'tır. Ülkemizde mortalite hızları daha yüksek olup, hastane yatışı sırasında bile %25-30'dur.

antibody (IFA) test to investigate *Coxiella burnetii* phase I IgG antibodies should be done in culture-negative patients. If these two tests are negative, IgG antibodies for *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., and *Mycoplasma* spp. should be tested respectively and preferably by IFA test. [7] Multiplex polymerase chain reaction (PCR) tests should be used to identify the pathogen in whole blood in a culture-negative patient who has received previous antibiotic therapy. If the blood cultures are negative in a patient who has not received previous antibiotic therapy, PCR tests for 16S rRNA gene analysis and *Tropheryma whippelii* should be performed on the resected valve obtained during surgery. [8] Histopathological examination of resected valvular tissue in patients with suspected IE give valuable information about the activation and degree of the inflammation. Moreover, histopathological examination with appropriate routine and immunohistochemical staining, aid to identify especially intracellular pathogens like *C. burnetii*, *Bartonella* spp. and *T. whippelii* in blood culture-negative patients. [9] Bactericidal agents given parenterally for long duration is the general principle of antimicrobial treatment of IE. The pathogenic organism, presence of prosthetic material and duration of symptoms specifies the duration of treatment. The therapy duration is generally 4-6 weeks for native valve IE and >6 weeks for prosthetic valve IE. [10] As the efficacy and feasibility of oral antimicrobial choices of left-sided IE are not well defined in Turkey and it is related with substantial mortality, parenteral route should be preferred for the complete duration of antimicrobial treatment of left-sided IE in Turkey. In case of unavailability of intravenous access or outpatient parenteral antibiotic therapy, oral agents may be feasible to complete the therapy duration in stable patients with uncomplicated native valve IE due to drug-susceptible viridans streptococci, provided that initial two weeks should be completed parenterally, and the patient should give an informed consent after notifying all possible risks, and regular post-discharge follow-up should be possible. The decision for oral maintenance therapy has to be given by the IE team. [11] The appropriate antimicrobials should be initiated without any delay as it reduces not only the risk of an embolic event in patients with either acute or subacute IE, but also decreases the mortality associated with sepsis in acute IE. Therefore, the empirical antimicrobials should be promptly initiated after blood cultures are taken. [12] Ampicillin-sulbactam $\pm$ gentamicin can be initiated empirically in the treatment of community-acquired, both acute and subacute types of native and late prosthetic valve IE in adults whereas either vancomycin + ampicillin-sulbactam or ceftriaxone $\pm$ gentamicin can be the choice for acute types. Vancomycin + cefepime $\pm$ gentamicin combination can be initiated empirically in the treatment of nosocomial native, early and late prosthetic valve IE in adults. Gentamicin should be avoided initially in patients with impaired renal function. Rifampin can be added to initial empirical treatment of early prosthetic valve IE. Daptomycin alone is not a drug of choice for initial empirical treatment of IE because of its suboptimal efficacy for streptococci and enterococci in which resistance can easily develop during therapy. *Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 1): 2-116.*

Key Words: Endocarditis, diagnosis, treatment, prevention.

Evre III A meme kanserinin 5 yıllık sağkalım hızının %70 olduğu günümüzde, İE'nin %60 olan 5 yıllık sağkalım hızıyla, nadir görülmesine karşın ne kadar önemli bir hastalık olduğu açıkça görülmektedir (1-4). Ülkemizde İE bildirimi zorunlu bir hastalık değildir ve hastalığın insidansı konusunda yapılmış bir çalışma da yoktur. Ancak gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında, ülkemizde İE riskini artıran akut romatizmal ateş (ARA), romatizmal kalp kapak hastalığı (RKH) gibi bazı durumların daha fazla görülmesi; riskli hastalarda İE ile sonuçlanabilen nozokomiyal bakteriyemi oranlarının daha yüksek olması nedeniyle İE insidansının daha yüksek olması beklenebilir (2,5-8). Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki İE hastaları genellikle yaş-

lı olmakla birlikte, ülkemizdeki İE olgularında yaş ortalaması da halen oldukça düşük olup, yaklaşık 47'dir. İE ülkemizde de gelişmiş ülkelerdeki oranda görülse, yıllık olgu sayısı yaklaşık 5000 olmalıdır. Bu durumda, ortalama %25'lik mortalite hızı nedeniyle, ortalama yaşı 47 olan 1250 kişinin ölümüne neden olması söz konusudur. Ülkemizde sık görülen infeksiyon hastalıklarının neden olduğu yıllık ölüm sayısı tüberküloz için 525, brücelloz için 3, Kırım-Kongo kanamalı ateşi için 44 ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonu için yaklaşık 160 olup (9-12); İE için hesaplanmış 1250 olan sayının oldukça altındadır.

Tüm bu veriler, İE'nin ülkemizdeki önemini vurgulamaktadır. Ancak ne yazık ki, İE hem ülkemizde, hem de dünyada hak ettiği ilgiyi görememekte, düşük araştırma bütçeleri ayrılmakta ve medyada hemen hemen hiç yer almamaktadır (13). Bu duruma, İE'yi tedavi etmede ilk önerilen tedavi seçeneklerinin (penisilin G, ampisilin, gentamisin, vankomisin) genellikle tanıtım çalışmaları olmayan eski antimikrobikler olması ve kullanılacak alternatif ajanların da çok fazla olmaması nedeniyle, ilaç endüstrisinin desteğinin nispeten az olmasının da katkısı vardır. Ülkemizde halen genç insanları etkileyen bu hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması için, hızlıca tanınması ve etkeninin belirlenerek, etkene yönelik tedavisinin yapılması çok önemlidir (14). Ancak ülkemizde İE tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda çok ciddi sorunlar vardır. Hastaların çoğuna ilk başvurularında tanı konulamamakta, yaklaşık yarısında tanı 3 aydan sonra konulabilmekte ve hastalık sıklıkla gözden kaçmaktadır (15). Endokardit tanısı konulmuş hastalarda, bu infeksiyona neden olan mikroorganizmaların belirlenme oranı gelişmiş ülkelerde %90'dan fazlayken, ülkemizde %60 dolaylarındadır (4,5). İE'li hastaların tanısının konulmasında kullanılabilecek bazı önemli mikrobiyolojik (serolojik ve moleküler vb.) testler bu hastaları izleyen merkezlerin çoğunda yapılamamaktadır (16); tedavide kullanılan başta antistafilokoksik penisilinler olmak üzere önemli bazı antimikrobikler ülkemizde piyasada yoktur. İE tanısı konulduktan sonra uygulanan antimikrobiklerin türü, dozu ve kullanım süreleri de kılavuzlarda önerilenlerden önemli farklılıklar göstermekte; indikasyonu olan bazı hastalarda kardiyak cerrahi girişim yapılamamaktadır. Haftalarca devam eden antimikrobik tedavileri nedeniyle, hastaların hastanede uzun yatması gerekmekte, bu da özellikle cerrahi birimlerde sorun olabilmektedir. İE'yi önlemek için hangi hastalarda ve ne şekilde profilaksi yapılması gerektiği konusunda da önemli bilgi eksiklikleri vardır (17). Bu ve benzer diğer sorunlar, ülkemizde hem İE'nin epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik özelliklerini, hem de tanısı, tedavisi ve önlenmesiyle ilgili güncel bilgileri, yerel verileri de içerecek şekilde gözden geçirmeyi zorunlu kılmaktadır. Güncel Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa kılavuzlarının Türkçe çevirilerinin, bu gereksinimleri karşılamayacağı açıktır. Ek olarak, yerel sorunlara tam yanıt veremeyen uluslararası İE kılavuzlarının günlük klinik pratikte sınırlı bir kabul gördüğü de saptanmıştır (18).

İE'li hastalar infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, diş hekimliği, nükleer tıp, radyoloji, tıbbi patoloji, nöroloji ve beyin ve sinir cerrahisi gibi birçok uzmanlık dalından hekim tarafından izlenebilir. Bu kadar çok hekimin rol aldığı İE'li hastaların yönetiminin da-

ima güncel önerilere uygun olarak yapılabilmesi için, İE'nin tanı ve tedavi süreçlerinin her aşamada standardize edilmesi gerekir. Böyle standartların uygulanması, ancak ilgili tıp dallarının uzlaşısıyla belirlenmiş olmaları ve bu dalların bir ekip halinde birlikte çalışmaları halinde mümkündür. Bu bakış açısıyla, *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler İnfeksiyonlar Çalışma Grubu (İEÇG)*, ülkemizde güncel bilgilerin ve yerel verilerin ışığında İE'nin tanısı, tedavisi ve önlenmesine yönelik bir uzlaşma raporu oluşturabilmek amacıyla ilgili ulusal uzmanlık kuruluşlarına bir işbirliği çağrısında bulunmuştur. Görevlendirilen temsilcilerin periyodik olarak yaptığı toplantılarda uluslararası kılavuzlar ve ilgili en güncel literatür gözden geçirilerek yanıt verilmesi gereken sorular saptanmış ve bu sorulara üzerinde uzlaşılan yanıtlar verilmiştir.

Soru 1: Bu uzlaşma raporu neden hazırlanmıştır?

İE, ülkemizde, gelişmiş ülkelere göre daha genç insanları etkilemektedir; görülen infeksiyon hastalıkları içinde en ölümcül olanlarındandır ve toplumda en çok ölüme neden olan infeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Avrupa ve ABD ile karşılaştırıldığında, ülkemizde İE'den etkilenen hastaların yaşları daha genç, İE'ye eğilim yaratan durumları farklıdır; İE etkenlerinin tanımlanma hızı düşüktür; tanıda kullanılan bazı önemli testlere ulaşabilmek ya çok zordur ya da mümkün değildir; tedavide kullanılması önerilen bazı antimikrobikler de bulunmamaktadır. Bu nedenlerle Avrupa ve ABD kaynaklı tanı ve tedavi kılavuzları, ülkemizin gereksinimlerini tam olarak karşılayamamakta ve yerel bir rapor hazırlanmasını zorunlu kılmaktadır.

İnfektif Endokarditin Dünyadaki ve Türkiye'deki Epidemiyolojisi

İnfektif Endokardit İnsidansı

İE sıklığı, yaş ve eğilim yaratan durumlar gibi konak özellikleri, risk faktörleri, etkenleri ve mortalite ve morbidite hızları ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılmış çalışmalarda İE sıklığı yaklaşık 6/100 000 (sınırlar 1.5-11.5/100 000) kişidir. Epidemiyolojik çalışmalar, İE sıklığının, son yıllarda arttığını ve bu artışın özellikle yaşlılarda ortaya çıktığını göstermiştir (19-28). Günümüzde gelişmiş ülkelerde İE'li hastaların yaş ortalaması 60'ın üzerindedir ve 70 yaş üzeri kişilerde İE hızı 11.7-19/100 000 şeklinde belirlenmiştir (20-24). Ülkemizde İE ile ilgili bir insidans çalışması yoktur. Ancak gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında, İE riskini artıran bazı durumların, örneğin ARA ve RKH sıklığının en az 10 kat ve nozokomiyal bakteriyemi insidansının ise 6 kat daha yüksek olması nedeniyle ülkemizde İE sıklığının daha fazla olması olasıdır (2,5-8). Ülkemizde İE'li hastaların yaş ortalaması 2000'den önceki çalışmalarda 30 iken, 2000'li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda 49 olmakla birlikte, halen gelişmekte olan ülkelerdeki İE'li hastaların yaş ortalamasından oldukça düşüktür (4,29-50) (Tablo 1 ve 2). İE genellikle sol kalp kapaklarını etkilemektedir, sağ kalp endokarditi ise tüm İE lerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Sağ kalp endokarditi görülen hastalar, genellikle kardiyak implante edilebilen elektro-

Tablo 1. Türkiye’de 1974-2017 Yılları Arasında İzlenmiş Infektif Endokardit Olgularını İçeren Çalışmaların Özellikleri

Araştırmacılar	Dönem	Şehir	Olgu Sayısı	Yaş*	Erkek (%)	ARA (%)	Yapay Kapak (%)	IVDU (%)	CIED (%)	Diyaliz (%)	Stafilokok (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (%)	MRSA (%)	Streptokok (%)	Enterokok (%)	<i>Brucella spp.</i> (%)	Kan Kültürü Negatif (%)	Ameliyat (%)	Nozokomiyal (%)	Kesin İE† (%)	Mortalite (%)
Işık et al. (126)	1997-2001	İstanbul	14	41	70	61	23				24	24		24			54	100		70	
Küçükateş et al. (46)	2005-2010	İstanbul	22	47	55	55	41	0			36	36		27	9	9	50	100		18	
Kaya et al. (47)	2005-2012	Şanlıurfa	24	41	50		13		4	8.3	21			17	4	33	21	37		8	
İnanç et al. (49)	2006-2007	Kayseri	27	47	63	67	41				33	11		4	11	4	45	19		15	
Çaylan et al. (48)	1997-2001	Trabzon	32	47	73		22				37	22		19	9		78	25		41	
Zencir et al. (33)	2000-2015	Aydın	59	59	43		32					39						27		100	27
Tuğcu et al. (34)	2000-2007	İstanbul	68	51	59	40	56		3	12	41	28	4	25	1.5	0	21	59	28	84	25
Sucu et al. (35)	1997-2007	Gaziantep	72	45	57	36	29			3	27	10		23	4	4	36	28		100	15
Heper ve Yorukoglu (36)	1995-1999	Ankara	74	25	66	66	14				44	21		29	15	7	11			18	
Cancan-Gursul et al. (32)	2006-2013	İzmir	80	51	70		12	0	22.5	7.5	49	27	2.5	20	17	12	51	56		15	
Agca et al. (37)	2009-2014	Bursa	85	52	56	22	40		13		27	8	2	11	5	6	32	27		100	36
Taşbakan et al. (38)	2007-2017	İzmir	100	52	65		13	3	42.5			18		32	11		26			14	
Erbay et al. (39)	2002-2008	Ankara	107	45	71		44										34			27	
Akil et al. (40)	2005-2012	Çok Merkezli	112	45	50	18	17	8		5.4	50	35		29	16		16	13		90	29
Şimşek-Yavuz et al. (50)	2015-2016	Çok Merkezli	112	55	70	12	33	4	8	13	31	15	3.5	22	8	1	29.5	56	35	77	28
Adademir et al. (41)	1997-2004	İstanbul	119	39	69	39	20		2		24	22	11	9	3	3	57	76		100	
Çay et al. (42)	2008-2011	Ankara	121	55	53	14	42		10	18	33	16		21	7	6	29	38		100	24
Turak et al. (43)	1997-2012	Ankara	157	59	55	15	42		9		30	13		22	7	6	29	39		100	26
Leblebicioğlu et al. (30)	2002-2012	Çok Merkezli	158	47	51	39	0				28		6	11	11	6	34	51		31	
Özveren et al. (44)	1985-2011	İstanbul	174	39	79		15				15		2	29		6	47	100		16	
Kocabaş et al. (45)	2009-2012	İzmir	194	48	66	22	12		3.1	6	30			16	6		43	52		100	20
Cetinkaya et al. (29)	1974-1999	Ankara	228	36	55	64	20	0	0.4		27	24		14	6	5.7	50	37	12	53	23
Elbey et al. (31)	2005-2012	Çok Merkezli	248	47	55	28	30		6		29	21	6	11	11	5	37.5	54		100	33
Şimşek-Yavuz et al. (4)	2004-2015	İstanbul	325	47	58	34	44	1	5.6	3	36	20	2	19	7	5	22	52	23	86	27
Toplam	1974-2017	Türkiye	2712	47	61	37	27	2	7	9	31	21	5	19	9	7	37	50	25	90	24

*Ortalama. †Modifiye Duke ölçütleriyle. ARA: akut romatizmal ateş, IVDU: damar içi ilaç kullanıcısı, CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, MRSA: metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, IE: infektif endokardit.

Tablo 2. Türkiye’de Görülen İnfektif Endokardit Olgularının Özelliklerinin Amerika ve Avrupa’dakilerle Karşılaştırılması

Özellik	Türkiye (%)	Amerika ve Avrupa (%)
Yaş*	47	61
Erkek	(60)	(65)
ARA	(37)	(1.85)
Yapay kapak	(28)	(10-30)
IVDU	(2)	(24)
CIED	(7)	(15)
Kronik hemodiyaliz	(9)	(13)
<i>Staphylococcus aureus</i>	(21)	(32)
Viridans streptokoklar	(19)	(18)
KNS	(10)	(11)
<i>Enterococcus</i> spp.	(9)	(11)
<i>Brucella</i> spp.	(7)	-
Kan kültürü negatif olan	(37)	(8)
Nozokomiyal İE	(25)	(25)
Mortalite	(24)	(19)

*Ortalama. ARA: akut romatizmal ateş, İE: infektif endokardit, IVDU: damar içi ilaç kullanıcısı, CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, KNS: koagülaz-negatif stafilokoklar, İE: infektif endokardit.

nik cihaz (CIED) ve santral ven kateteri (SVK) bulunanlar veya konjenital kalp hastalığı olanlar ve damar içi ilaç kullanıcısı (IVDU) olanlardır (51) (Tablo 1 ve 2).

Soru 2: İnfektif endokarditin dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı nedir?

İE’nin dünyada görülme sıklığı yaklaşık 6/10 000 kişidir; ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir; ancak hem kapak hastalıkları, hem de nozokomiyal bakteriyemiler daha fazla görüldüğü için ülkemizdeki sıklığının daha fazla olduğu öngörülmektedir.

İnfektif Endokardite Eğilim Yaratıcı Durumlar

İE, erkeklerde (%60-70), yaşlılarda, İE’ye eğilim yaratan kardiyak durumu olanlarda, IVDU’larda, özellikle hemodiyaliz uygulananlar olmak üzere kronik böbrek yetmezliği (KBY) olanlarda, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli (KIT) yapılmış veya damar içi kateteri olan hastalarda normal popülasyondan çok daha yüksek sıklıkta görülmektedir (Tablo 3) (Bkz. Özgül Durumların Yönetimi).

İE eğilimi yaratan en önemli kardiyak durumlar, yapay kapak, yapay halka, CIED ve ventrikül destek cihazı (VAD) gibi intrakardiyak bir yabancı cisim varlığı, geçirilmiş İE, yapısal kalp kapak hastalıkları (romatizmal, dejeneratif veya diğer) ve konjenital kalp hastalıklarıdır.

Yapısal kalp kapak hastalıkları arasında romatizmal, dejeneratif veya diğer nedenlere bağlı olanlar vardır.

Romatizmal kalp kapak hastalığı: Gelişmiş ülkelerde RKH, İE’ye eğilim yaratan bir durum olmaktan çıkmıştır, bu ülkelerde, son 20 yıldır İE’li hastaların <%5’inde RKH söz konusudur (23,27). Gelişmekte olan ülkelerde ise RKH halen İE’ye eğilim yaratan en önemli durumlardan biridir. Ülkemizdeki olgularda İE’ye eğilim yaratan durumlar arasında ARA sekeli olan RKH’nın oranı ortalama %37 ile halen ilk sıradadır.

Tablo 3. Normal Popülasyonda ve Risk Gruplarında İnfektif Endokardit Görülme Sıklığı*

Durum	Görülme Sıklığı (100 000’de)
Normal popülasyon	
Genel	6
>70 yaş	12
>75 yaş	19
Yapısal kalp kapak hastalıkları	
Romatizmal ve dejeneratif kapak hastalıkları	348
Mitral kapak prolapsusu (regürjitasyonlu)	48
Konjenital kalp hastalıkları	
Ventriküler septal defekt (küçük)	480
Biküspid aort kapağı	66
Intrakardiyak yabancı cisim	
Yapay kapak	>1000 (2800)
TAVI	>1000
PPM ve ICD	1000
İE geçirmiş	7300
Böbrek yetmezliği	
Son dönem KBY	627
Hemodiyaliz	1092
IVDU	1125
SOT alıcısı	1350

*Kaynaklar için: Bkz. Özgül Durumların Yönetimi. TAVI: transkateter aort kapağı implantasyonu, PPM: kalıcı kalp pili, ICD: intrakardiyak defibrilatör, İE: infektif endokardit, KBY: kronik böbrek yetmezliği, IVDU: damar içi ilaç kullanıcısı, SOT: solid organ transplantı.

Bu oran 1990’lı yıllarda ortalama %66’dan (29), 2000’li yıllarda %37’ye kadar düşmüş olmakla birlikte yine de yüksektir (4,30,31,45,50). Türkiye genelinde ARA ve yineleyen ARA ataklarına bağlı olan RKH’nın sıklığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır. ARA insidansı, gelişmiş ülkelerde 100 000 kişide 1 olarak bildirilirken (6,7), ülkemizde 100 000 kişide 50-100 arasında olduğu tahmin edilmektedir (52). Ankara’da 1980 ve 2000 yılları arasında ARA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada 1980-1989, 1990- 1999, 2000-2009 yılları arasında ARA sıklığı sırasıyla 37/100 000, 60/100 000, 21/100 000 olarak hesaplanmıştır (52). Ülkemizde 2000’li yılların başında RKH sıklığının ise %0.5 (500/100 000) olduğu bildirilmiştir (53,54). Ülkemizde yakın geçmişte yapılmış ve kalp kapak hastalıklarının nedenini araştıran 1300 olgulu bir çalışmada, RKH’nın en sık belirlenen kapak hastalığı olduğu ve olguların %46’sını oluşturduğu görülmüştür (55). Gelişmiş ülkelerde RKH prevalansı 3.4/100 000’dir (56). Var olan veriler, ülkemizde ARA ve RKH sıklığının azalmakta olduğunu, ancak halen gelişmiş ülkelerdeki kadar düşük olmadığını; ülkemizde, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında hem ARA, hem de RKH insidansının en az 10 kat daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu veriler, RKH’yı azaltmak için, her şeyden önce ARA ve kronik RKH açısından ayrıntılı ve sürekli bir surveians sisteminin gerekliliğine işaret etmektedir. ARA’da ilk atakla da ciddi kapak hastalığı gelişebilmekle birlikte, kronik RKH çoğunlukla, belirtileri çok az olan reküran ARA ataklarının yaptığı kapak hasarlarının birikiminden kaynaklanır. Bu nedenle başlangıç-

ta sinsi ilerleyebilir. Sekonder profilaksilerle böyle kötü sonuçlar engellenebileceği için, minimal kapak lezyonlu sessiz RKH olan (herhangi bir klinik bulgu göstermeyen) kişilerin, erken ekokardiyografik incelemenin kullanıldığı aktif sürveyans programlarıyla belirlenmesi çok önemli olabilir (57). RKH olanlarda İE riskinin, normal popülasyondan 58 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (58). RKH'ya bağlı İE gelişen hastalar genellikle gençtir ve etken genellikle oral mikrobiyota kaynaklı penisiline duyarlı streptokoklardır (2).

Dejeneratif kalp kapak hastalıkları: Mitral kapakta anüler kalsifikasyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen kalsifik ve nodüler lezyonlar gibi dejeneratif kalp kapak hastalıkları, gelişmiş ülkelerde İE'li hastalarda en sık belirlenen eğilim yaratan durumdur ve olguların %43'ünde saptandığı bildirilmektedir. Ülkemizde dejeneratif kalp kapak hastalıklarının İE'ye katkısı konusunda fazla veri olmamakla birlikte, bildirilen olguların <%10'unda predispozan durum olarak tanımlanmaktadır (2,5) (Tablo 1 ve 2).

Diğer yapısal kalp kapak hastalıkları: Genel popülasyonun %2-3 kadarında bulunabilen mitral kapak prolapsusu (MVP) gibi yapısal kalp kapak hastalıkları da İE riskini artırabilir. Gelişmiş ülkelerde doğal kapak İE'sinin %10 kadarında altta yatan yapısal anomali olarak MVP saptanmıştır. MVP olan hastalarda İE riski, normal popülasyondan 8 kat daha yüksek belirlenmiştir. MVP'li hastaların hepsinde İE riski artmış olmakla birlikte, özellikle orta-ileri regürjitasyonu veya "flail" mitral kapağı olanlarda riskin çok daha yüksek olduğu görülmüştür (59). Kısa süre önce yapılmış bir çalışmada hem biküspid aort kapağı, hem de MVP'si olan hastalarda İE riskinin, İE için en yüksek riskli olarak kabul edilenlerle benzer olduğu ve bu hastalarda İE geliştiğinde, komplikasyon riskinin de yüksek riskli gruplar kadar fazla olabildiği gösterilmiştir (60).

Konjenital kalp hastalıkları olarak patent ductus arteriosus, ventriküler septal defekt (VSD), aort koarktasyonu, biküspid aort kapağı, Fallot tetralojisi ve pulmoner stenoz, İE riskini normal popülasyona göre 15-140 kat artırmaktadır ve özellikle çocuklardaki İE'lerde en önemli eğilim yaratan durumlardır. Konjenital kalp hastalığı olan erişkinlerde İE insidansı, çocuklara kıyasla daha yüksektir (sırasıyla %0.1 ve %0.04 hasta yılı) (61-63). Erişkinlerde İE ile ilişkili bulunan en önemli konjenital kalp hastalığı biküspid aort kapağıdır. Normal popülasyonda biküspid aort kapağı sıklığı %0.5-2 arasındadır. İE, biküspid aort kapağı olan hastalarda normal popülasyondan 11 kat daha fazla görülmekte, İE insidansı %0.68 hasta yılı olarak bildirilmektedir (64). Ülkemizde İE'li hastaların %6'sında biküspid aort kapağı, %8'inde diğer konjenital kalp hastalıkları predispozan durum olarak bildirilmiştir (4).

Intrakardiyak yabancı cisim varlığı da İE'ye eğilim yaratan önemli bir nedendir.

Yapay kapak: Ülkemizde ve dünyada tüm İE olgularının %30 kadarında yapay kalp kapağı varlığı söz konusudur (Tablo 1). Yapay kapağı olan hastaların %1-6'sında İE gelişir ve insidans %0.3-1.2 hasta yılıdır (65,66). Hem mekanik hem de biyolojik yapay kapaklarda İE riski artmıştır ve İE risklerinin genellikle benzer olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda sık yapılan transkateter aort kapağı implantasyonu (TAVI) veya transkateter pulmoner kapak replasmanı işlemlerinden sonra da İE gelişebilmektedir. Bu uygulamalarda da İE riski, cerrahi olarak yapılan kapak rep-

lasmanlarında görülen oranlara benzerdir ve bir yılda %0.1-2.3 arasında (ortalama %0.5) bildirilmektedir (64,67,68).

Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlar: İE'ye eğilim yaratan bir diğer durum CIED varlığıdır. Kalıcı kalp pili (PPM), intrakardiyak defibrilatör (ICD) ve kardiyak resenkrizasyon tedavisi cihazı (CRTD), en yaygın CIED'lerdir. Bu cihazların bulunduğu kişilerde İE insidansı %0.5-5.7 ve 1.8-10/1000 cihaz yılı olarak bildirilmektedir (69-71). Günümüzde tüm İE olgularının yaklaşık %10'u CIED ile ilişkilidir. Ülkemizde de İE olgularının %7'si bu araçlarla ilişkilidir (72) (Tablo 1 ve 2).

Sol ventrikül destek cihazları: İE riskini artıran bir diğer intrakardiyak yabancı cisim, sol VAD'dır. Enfeksiyon riski VAD süresine bağlı olarak değişir ve insidansı %13-80 arasında bildirilmektedir (73,74).

Geçirilmiş infektif endokardit öyküsünün olması, İE için önemli bir risk faktörüdür. İE geçiren hastaların ortalama %5'inde (%2.5-9 arası) yineleyen İE gelişmektedir (65).

Damar içi ilaç kullanıcısı olmak gelişmiş ülkelerde İE olgularının %10 kadarına neden olurken ülkemizde bu oran %2 kadardır (23) (Tablo 1 ve 2). Ancak son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada olguların %8'inin IVDU olduğu bildirilmiştir (50). Bu durum, ülkemizde IVDU sayısının artışıyla ilgili olabilir. IVDU'larda İE insidansı normal popülasyondan çok daha yüksektir ve 150-2000/100 000 aralığında bildirilmektedir (75). IVDU sayısının hem dünyada, hem de ülkemizde artış gösteriyor olması, bu durumla ilişkili İE olguların artarak görülmeye devam edeceğinin bir göstergesidir (5,28,76,77).

Kronik hemodiyaliz son yıllarda İE için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup, hem ülkemizde, hem de gelişmekte olan ülkelerde İE'li hastaların yaklaşık %10'unda belirlenmiştir. Hemodiyaliz hastaları immünitedeki bozulma, damar içi girişimlerin sık olması ve damar içi kalsifikasyonların görülmesi nedeniyle İE açısından yüksek risklidir. Hemodiyaliz hastalarında İE insidansı 300-1200/100 000 hasta yılı olup, genel popülasyondaki İE insidansından 50-200 kat daha yüksektir (78,79).

Solid organ veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar da İE riskinin oldukça yüksek olduğu bir gruptur ve bu hasta grubunda İE insidansının 1000-2000/100 000 olduğu bildirilmektedir (80,81).

Normal kalp kapağı olanlarda infektif endokardit özellikle etkenin *Staphylococcus aureus* olması halinde söz konusu olabilir. Altta yatan kapak hastalığı olmayıp İE gelişen hastaların daha genç (≤ 65 yaş) olduğu, bu hastalarda vejetasyon görülme sıklığının, kalp yetmezliği ve septik şok gibi komplikasyonların, cerrahi gereksinim ve mortalite hızının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (82).

İE epidemiyolojisinde son yıllarda hem ülkemizde hem de dünyada gözlenen önemli bir değişiklik de, sağlık bakımıyla ilişkili İE (SBİE) olgularının oranının artış göstermesi ve buna bağlı olarak etken mikroorganizmalar arasında stafilokokların oranının artmasıdır. Bu artışın en önemli nedenleri, yaşam süresinin uzamasıyla uygulanan invazif işlem sayılarının, yapay kapak ve kardiyak cihaz uygulamalarının artışıdır. Günümüzde hem dünyada hem de ülkemizde İE olguları arasında SBİE oranı %20-30 arasındadır (4,83-85). Ülkemizde ve dünyada İE epidemiyolojisindeki özelliklerin karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Kan Kültürü Negatif İnfektif Endokardite Neden Olan Etkenler ve Özellikleri

Mikroorganizma	Özellikleri	
<i>Brucella</i> spp.	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	Çiftlik hayvanlarıyla temas, çiğ süt tüketimi Subakut seyirli Genellikle >10 mm vejetasyon vardır. Çok sık değil %13 (104)
<i>Coxiella burnetii</i>	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	Çiftlik hayvanlarıyla temas, çiğ süt tüketimi Yıllar içinde ilerleyen kronik seyirli Hastaların >%50'sinde yapay kapak, >%90'ında kalp kapak hastalığı vardır. %67 KKY gelişir. %50'sinde vejetasyon görülmez (128). %50'sinde splenomegali vardır. Çomak parmak ve ekstremitelerde immün komplekslere bağlı purpurik döküntüler, hematüri, glomerülonefrit, böbrek yetmezliği görülebilir. Yaklaşık %30'dur; tanının gecikmesiyle daha da artar.
<i>Bartonella</i> spp.	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	<i>B. quintana</i> : evsiz, alkolik kişiler, vücut biti bulunması <i>B. henselae</i> : kedi teması Subfebril ateş ve kilo kaybıyla seyreden subakut İE Olguların <i>B. quintana</i> için %30'unda, <i>B. henselae</i> için %88'inde eğilim yaratan kardiyak durum saptanır. Olguların >%90'ında büyük ve sıklıkla kalsifiye vejetasyon var İmmün kompleks hastalıkları (döküntü, glomerülonefrit) görülebilir <%20
<i>Tropheryma whipplei</i>	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	Genellikle 50'li yaşlarda ve Avrupalı hastalardır. <i>T. whipplei</i> enfeksiyonu olanların %55 kadarında İE gelişir. BCNIE'lerin en sık 3. nedeni olabilir. Whipple hastalığının klasik özellikleri olan poliartrit, MSS tutulumu, ateş, kilo kaybı, ishal ve karın ağrısı eşlik edebilir. Sadece ciddi kapak yetmezliği nedeniyle opere edilmiş kapaklarda saptanabilir. Genellikle ateş yoktur. İzole endokarditte minimal sistemik belirtiler (halsizlik, yorgunluk) olur. Whipple hastalığı da eşlik ediyorsa klinik seyir seronegatif gezici artrit, dört dörtlük Whipple hastalığına kadar çeşitlilik gösterebilir. Myokardit ve perikardit eşlik edebilir. Döküntü pek görülmez. Veri yok
<i>Legionella</i> spp.	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	Akciğer enfeksiyonu sırasında gelişen bakteriyemi sırasında kapak tutulumu olur. Subfebril ateş, halsizlik, kilo kaybıyla yıllar sürebilen kronik bir seyir gösterir; ateş olmayabilir. Tanınamayan hastalarda yavaşça ilerleyen kapak destrüksiyonu ve kalp yetmezliği gelişebilir Genellikle yapay kapağı olan ve özellikle postoperatif dönemde pnömoni öyküsü olan hastalarda görülür. Vejetasyon görülse bile çok küçüktür. Döküntü pek görülmez; embolik ve immün komplekslerle ilişkili olaylar nadirdir. -
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Epidemiyoloji Klinik tablo Kalp tutulumu Periferik bulgular Mortalite	%90'ında evcil veya yabanıl psittakin kuş (papağan, muhabbet kuşu vb.) teması öyküsü vardır; hastalar daha gençtir. Genellikle subakuttur. Altta yatan aort kapağı hastalığı sıktır. Vaskülitik döküntü beklenmez. Cerrahi ve antimikrobik tedaviye karşın %40 kadardır.

KKY: konjestif kalp yetmezliği, İE: infektif endokardit, BCNIE: kan kültürü-negatif infektif endokardit, MSS: merkezi sinir sistemi.

Soru 3: Dünyada ve ülkemizde infektif endokardit riskinin yüksek olduğu hasta grupları hangileridir?

İE, daha önce endokardit geçirmiş; kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve intrakardiyak yabancı cismi olan; damar içi ilaç kullanıcısı; kronik hemodiyaliz uygulanan; solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda normal popülasyona göre çok daha sık görülmektedir.

İnfektif Endokardite Neden Olan Mikroorganizmalar

İE olgularının %80'inde etken, streptokok veya stafilokoklardır. Son yıllarda SBİE olgularındaki artış sonucunda *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) daha sık etken olurken, viridans streptokokların oranı göreceli olarak azalmıştır (83,86). Ülkemizdeki veriler incelendiğinde, olguların yaklaşık %37'sinde etkeni belirlenememiş kültür-negatif endokarditlerin olması dikkat çekicidir. Ülkemizde tüm İE çeşitleri birlikte değerlendirildiğinde, etkeni belirlenmiş İE olgularında en sık tanımlanan etkenler *S. aureus* (%20), *Streptococcus* spp. (%19), KNS (%10), *Enterococcus* spp. (%9) ve *Brucella* spp. (%7)'dir (Tablo 1). Gelişmiş ülkelerde de, *Brucella* spp. dışında İE etkenlerinin dağılımı benzer şekildedir (Tablo 2).

Stafilokoklar arasında, *S. aureus*, gelişmiş ülkelerde, özellikle SBİE'ler olmak üzere İE'nin en sık etkenidir. *S. aureus* İE'si fulminan seyirlidir; sıklıkla metastatik infeksiyon odakları vardır ve mortalitesi %40'tan fazladır. Başka nedenlerle *S. aureus* bakteriyemisi olan hastaların toplamda %10-12'sinde, alta yatan kapak hastalığı olanların ise %50'sinde İE gelişir (83,87).

Başta *S. epidermidis* olmak üzere KNS sıklıkla yapay kapak İE'lerinde etkindir; ancak doğal kapaklarda ortaya çıkan SBİE'lerde de etken olabilir. Ülkemizde doğal kapak İE'lerinin %11'inin etkeni KNS'dir (4). *S. lugdunensis*'in, İE etkeni olan diğer KNS'den ayırt edilmesi önemlidir; çünkü bu bakteri *S. aureus*'a benzer şekilde agresif doku yıkımı, büyük vejetasyonlar ve ciddi kapak hasarıyla seyreden ağır bir İE'ye neden olur ve koloni morfolojilerinin benzer olması nedeniyle *S. aureus* ile karıştırılabilir (88).

Streptokoklar arasında İE'ye neden olanlar, viridans streptokoklar, D grubu streptokoklar, *Abiotrophia* spp. ve *Granulicatella* spp. gibi nütrisyonel olarak varyant streptokoklar (NVS), *Gemella* spp. ve *Streptococcus pneumoniae*'dir. Bu grup mikroorganizmalar penisilin G'ye hemen her zaman duyarlıdır. İE etkeni olarak en sık tanımlanan streptokoklar, *S. sanguinis*, *S. bovis*, *S. mutans*, *S. mitis* ve *S. anginosus*'tur. İE'ye neden olan streptokoklar genellikle α -hemolitik olmakla birlikte, hemolitik olmayan veya β -hemoliz yapabilenlerin de etken olabildiği akıld tutulmalı, özellikle nonhemolitik olanların enterokoklarla karıştırılabileceği bilinmeli ve İE etkeni olan katalaz-negatif Gram-pozitif kokların tümü tür düzeyinde tanımlanmalıdır. Çünkü her bir türün neden olduğu İE'de klinik seyir, antimikrobik direnç özellikleri ve tedavi (örneğin enterokoklar ve NVS daha yüksek penisilin dozlarıyla, aminoglikozidlerle kombine edilerek tedavi edilmeyi gerektirir) ve eşlik eden hastalıklar (*S. bovis*'in kolon kanseriyle ilişkili olması gibi) farklıdır.

Viridans streptokoklar ülkemizde toplum kökenli doğal kapak endokarditlerinde en sık belirlenen etkenlerdir.

α -hemolitik olan bu streptokoklar heterojen bir gruptur ve Lancefield tiplendirmesiyle genellikle tiplendirilemezler. Günümüzde klinik önemi olan viridans streptokoklar, anginosus/millleri (*S. anginosus*, *S. constellatus* ve *S. intermedius*), mitis (*S. mitis*, onun bir genotürü olan *S. mitior* ve *S. oralis* vb.), mutans (*S. mutans* vb.), salivarius (*S. salivarius* vb.) ve sanguinis olarak 5 gruba ayrılmaktadır: İE'ye en sık neden olan türler ise *S. oralis* (mitis/mitior), *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. salivarius*, NVS ve *S. intermedius* grubu (*S. intermedius* ve *S. anginosus*)'dur. *S. mutans*, en tipik İE etkenlerinden biri olup, yapılan bir çalışmada kan kültüründe üretilen *S. mutans* suşlarından İE etkeni olanların olmayanlara oranı 14/1 olarak belirlenmiştir. Bu oran *S. sanguinis* için 3/1, *Enterococcus faecalis* için ise 1/1.2'dir. *S. mutans* asidik ortamlarda çomak şeklinde görülebilir ve kan kültüründe ürettiğinde kontaminan difteroidler olarak yorumlanabilir (87,89). Anginosus/millleri grubundan *S. anginosus*, apse ve hematojen yolla dissemine infeksiyon (myokard apsesi, pürülan perikardit, viseral apse, septik artrit ve spondilodiskit) yapma eğilimi nedeniyle diğer streptokoklardan ayırt edilmelidir (4).

Eskiden *S. morbillorum* olarak bilinen ve günümüzde *Gemella morbillorum* olarak ayrı bir cinse dahil edilmiş olan bakteri de İE etkeni olarak tanımlanabilmektedir. Eskiden NVS olarak bilinen ve günümüzde *Abiotrophia* spp. ve *Granulicatella* spp. olarak ayrı cinsler şeklinde tanımlanmış olan bakteriler, oral, gastrointestinal ve genitoüriner mikrobiyotanın bir parçasıdır ve ciddi İE'ye de neden olabilir. NVS, üremeleri için ek maddelere gereksinim duymaları nedeniyle zor ve yavaş ürerler ve tanımlanmaları zordur; ancak ayırt edilmeleri önemlidir. Çünkü sıklıkla penisiline karşı tolerans gösterdikleri için penisilin tedavisine yanıtı olabirler ve bu nedenle kombine antibiyotik tedavisi gerektirirler (87). Sıvı kan kültürü şişelerinde üreme uyarısı olmasına karşın, katı besiyerine yapılan pasajlarda üreme olmaması halinde, özellikle sıvı besiyerinden alınmış örneğin direkt Gram boyamasında Gram-pozitif koklar görüldüğünde bu mikroorganizmalar akla gelmeli, piridoksin varlığında üreme veya *S. aureus*'la satelit üreme özelliği değerlendirilmelidir (90).

D grubu streptokoklardan *S. bovis*, İE'ye sıklıkla neden olmaktadır. Bu tür, son yıllarda yapılan genomik analizler sonucunda yeniden adlandırılmış olup, eskiden *S. bovis* biyotip I, *S. bovis* biyotip II/1 ve *S. bovis* biyotip II/2 şeklindeki adlandırma, sırasıyla *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (SGG), *S. infantarius* ve *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* halini almıştır (91). Ancak günümüzde eski adlar da kullanılmaktadır. *S. infantarius* ve *S. pasteurianus* hepatobiliyer infeksiyonlarla ilişkiliyken; SGG, İE ve kolorektal kanserle ilişkilidir. Kolorektal kanser, *S. bovis*'e bağlı infeksiyonlar içinde, en fazla İE'li olgularda belirlenmiştir (92). Bu konuda yapılmış bir meta-analizde, *S. bovis*'le infekte olup, kolonoskopi yapılmış hastaların %60'ında aynı zamanda adenom/karsinom belirlendiği bildirilmiştir. Meta-analizde *S. bovis* biyotip I infeksiyonu, *S. bovis* biyotip II infeksiyonuna göre kolorektal kanser ve İE riskinde önemli ölçüde artışla ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak SGG bakteriyemisi kolorektal kanserle yakından ilişkilidir (93). Ancak SGG bakteriyemisinin, kolorektal kanserin bir sonucu olarak mı geliştiği, yoksa bu bakterinin kolorektal kanser gelişiminin bir nedeni olma-

sından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. SGG'nin kapsüllü olması, lamina propria'daki bağışıklık hücrelerinden kaçmasını ve kan dolaşımında yaşamını sürdürebilmesini; piluslara benzer bir yapısının varlığı da kapak endoteli gibi kolajenden zengin yüzeyleri kolonize edebilmesini kolaylaştırır. Bu özellikler SGG için oldukça özgüdür (94,95). Bakterinin bu özelliklerinin kolon tümörü oluşumuna katkısı olup olmadığı konusu açıklık kazanmamış olmakla birlikte, kısa süre önce yapılmış deneysel araştırmalarda, SGG'nin kolon kanseri oluşumunu kolaylaştırdığı görülmüştür (95,96). Sonuç olarak *S. bovis* kliniği pratikte tek bir tür olarak kabul edilmemeli, izole edilen suşlar moleküler yöntemlerle yeni sınıflamaya göre tanımlanmalı ve özellikle SGG enfeksiyonunun kolorektal kanserler ve İE ile birlikteliği olduğu bilinmelidir.

Enterokoklar İE'nin sık karşılaşılan üçüncü etkenidir ve olguların %10-15'inden sorumludur; özellikle yaşlı hastalarda etkindir; kaynak sıklıkla üriner sistem veya gastrointestinal sistem (GIS)'dir. Enterokok İE'lerinin yaklaşık %90'ına *E. faecalis*, <%5'ine *E. faecium* neden olur. *E. faecalis* dışı türlerle ortaya çıkan enterokok bakteriyemilerinin çoğunda endokardit söz konusu değildir. *E. faecalis* bakteriyemisi olan olgularda endokardit olasılığı, diğer türlere göre göreceli olarak daha yüksek olmakla birlikte, aslında oldukça düşüktür. Özellikle altta yatan kapak hastalığı olanlarda ve sürekli bakteriyemide endokarditten kuşulanılmalı ve ekokardiyografi başta olmak üzere gerekli görüntülemeler yapılmalıdır. Enterokok bakteriyemisi olan hastalarda, endokardit varlığını tahmin ettirebilecek yatakbaşı kullanım için, NOVA adı verilen bir skor da geliştirilmiştir. Bu skorda hastalar pozitif kan kültürü sayısı ("number") (3/3 veya 3'ten fazlaysa çoğunluğu: 5 puan); bakteriyeminin kaynağının ("origin") bilinmemesi (4 puan); öncesinde kalp kapak hastalığının ("valve disease") bulunması (2 puan) ve oskültasyonda ("auscultation") üfürüm duyulması (1 puan) açısından değerlendirilir. Skorun ≥ 4 olmasının İE varlığını göstermedeki duyarlılığı %97, özgüllüğü %23 olarak bulunmuş; skoru <4 olanlarda ise İE riskinin çok düşük olduğu ve transözofageal ekokardiyografi (TÖE) gerekmebileceği bildirilmiştir (97,98). Kısa süre önce tanımlanmış DeNOVA skorunda ise NOVA'da yer alanlara ek olarak belirtilerin ≥ 7 gün olması 1 puan, embolizasyon görülmesi 1 puan olacak şekilde 2 yeni parametre eklenmiş, her bir parametre 1 puan olmak üzere (toplam 6 puan) skorun ≥ 3 olmasının İE varlığını göstermedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %84 olarak saptanmıştır (99).

Enterokoksik İE ile SBİE olarak da karşılaşılabılır ve enterokoklar özellikle yapay kapağı olanlarda perivalvüler apse yapma eğilimindedir (4,100). Enterokokların, normal oral mikrobiyota üyesi olmamakla birlikte, son yıllarda ağızda da bulunabildiği belirtilmektedir. Bir çalışmada, enterokoklar sağlıklı erişkin hastaların %30'unun oral mikrobiyotasında belirlenmiştir. Bu durum enterokoklar için GIS ve genitoüriner sistem dışında ağız florasının da önemli olabileceğini düşündürmektedir (101).

Son yıllarda enterokoksik İE'nin kolon karsinomuyla ilişkili olabileceğini gösteren olgu sunumları ve klinik çalışmaların yapılmış olması, özellikle kaynağı bulunamayan enterokoksik İE'lerde kolonoskopi yapılmasının gerekebileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, kaynağı belli olmayan *E.*

faecalis'e bağlı 61 kesin İE olgusunun yarısında kolonoskopiye kolorektal adenom veya kanser bulunmuştur (102).

***Brucella* spp.** ile enfeksiyon ülkemizde tüm bölgelerde halen endemik olarak görülen bir hastalıktır ve eğilimi olan hastalarda İE'ye de neden olmaktadır. Bu nedenle *Brucella* spp. ülkemizde endokardit etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizden yayımlanmış makalelerde İE etkenleri arasında *Brucella* spp.'nin oranı, brusellozun bölgelerde görülme sıklığını yansıtabilecek şekilde %5-33 arasında bildirilmekte olup, ortalama %7'dir (103) (Tablo 1). Bir çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde izlenmiş İE olgularının %33'ünde etkenin *Brucella* spp. olduğu gözlenmiştir (47). Ülkemizde İE'li bir hastanın kan kültüründe bir Gram-negatif kokobasil ürettiğinde *Brucella* spp. olabileceği anımsanmalı, üreyen suş uygun güvenlik kabinlerinde işleme alınmalı ve özellikle kan kültürü-negatif İE (BCNIE) olgularında olmak üzere İE'nin primer serolojik incelemelerinde Wright aglütinasyon testi de yer almalıdır. Böyle hastalarda en önemli epidemiyolojik ipucu, kontamine süt ve süt ürünü tüketimi veya hayvancılıkla uğraşmaktır. *Brucella* spp., genellikle altta yatan kapak hastalığı olanlarda, subakut seyirli bir İE'ye neden olur; olguların %70 kadarında >1 cm'lik vejetasyonlar belirlenir (104).

HACEK grubu, *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp. (*A. actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus*, *A. paraphrophilus* ve *A. segnis*), *Cardiobacterium* spp. (*C. hominis*, *C. valvarum*), *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp. (*K. kingae*, *K. denitrificans*)'den oluşur; bu mikroorganizmalar oral mikrobiyotanın üyesidir. Patojeniteleri sınırlı olmakla birlikte, tüm İE olgularının %1-3'ünde etken olarak tanımlanmaktadır; genellikle yapay kapak varlığı gibi İE'ye eğilimi olan hastalarda etken olurlar. Gram-negatif kokobasil şeklinde dirler; zor ve yavaş ürerler; β -laktamaz üreten suşlar ampisiline dirençlidir. Subakut seyirli İE yaparlar; vejetasyonları büyük, embolizm ve kalp yetmezliği komplikasyonları sıktır. Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde yapılmış çalışmalarda *Bartonella* spp.'nin de BCNIE olgularında sıklıkla etken olarak tanımlanması üzerine HACEK kısaltmasının, HABCEK olarak değiştirilebileceği ileri sürülmüştür (105). Aslında ülkemizdeki *Brucella* spp. sorunu da göz önüne alındığında, *Brucella* spp. ve *Bartonella* spp.'yi temsil etmek üzere kısaltmaya B harfinin eklenerek HABCEK şeklinde kullanılması, mikroorganizmaların akla gelmesi bakımından önemli olabilir. Ancak B harfiyle temsil edilecek bu mikroorganizmaların, HACEK'le temsil edilen mikroorganizmalar gibi subakut seyirli İE'ye neden olan Gram-negatif kokobasiller olmakla birlikte, onlardan farklı olarak oral mikrobiyotanın üyesi olmadıkları ve farklı hayvan kaynaklı zoonozlar olduğu bilinmelidir. Özellikle üreme olan kan kültürü şişelerinin Gram boyamasında Gram-negatif kokobasiller görülmesine karşın, katı besiyeri pasajlarında zayıf üreme olması veya üreme olmaması halinde bu patojenler akla gelmelidir (106-108). Böyle bir üremede, laboratuvarından bulaşma riski yüksek olan *Brucella* spp. de söz konusu olduğu için, üreyen suşla ilgili olarak tüm yapılacak işlemlerin en az sınıf II biyolojik güvenlik kabini içinde yapılmasına özellikle önem verilmelidir.

HACEK dışı Gram-negatif çomaklar nadiren (%1-2) İE etkeni olarak tanımlanmaktadır; en sık bildirilenler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltop-*

hilia ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Hastaların %50'sinden fazlasında bir SBİE söz konusudur ve genellikle erken yapay kapak endokarditi vardır. Bu hastalarda, kapak ameliyatına karşın mortalite hızı yüksektir (4,109,110).

Diğer bakteriler arasında deri florasında bulunabilen *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Bacillus* spp., *Kytococcus* spp. gibi mikroorganizmalar, özellikle yapay kapak ve diğer intrakardiyak yabancı cisim varlığında İE etkeni olabilirler (4). İE düşünülen eğilimli hastalardan alınmış tüm kan kültürü setlerinde üremeleri halinde, bu mikroorganizmaların da etken olabileceği akılda tutulmalı, üremeler kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli ve hastalar uygun şekilde yönetilmelidir.

Kan kültürü-negatif infektif endokarditlerde etkenler üzerinde de durulmalıdır. Uygun sayıda ve miktarda kan kültürü alınan İE'li hastaların >%95'inde kan kültürleriyle etken tanımlanabilir. İE'li hastalarda kan kültürlerinin negatif sonuçlanmasının en önemli nedeni, hastanın kültür öncesinde antimikrobik kullanmasıdır. Antibiyotik kullanım öyküsü olmadığı halde kan kültüründe üreme olmayan İE'li hastalarda ise ya zor üretilebilen bir etken ya da normal kan kültürlerinde üretilemeyen zorunlu veya fakültatif hücre içi bir etken söz konusudur (111). Zor üretilebilen etkenler grubunda *Brucella* spp., HACEK, NVS, *Cutibacterium* (önceden *Propionibacterium*) *acnes*, *Bartonella henselae* ve *B. quintana* yer alır ki bunlardan *Bartonella* spp. dışındakiler günümüzde kullanılan kan kültürü sistemleriyle rahatlıkla üretilebilir. Tüm İE olgularının yaklaşık %5'inde etken olarak tanımlanan hücre içi bakteriler ise *C. burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. ve *Mycobacterium chimaera*'dır. Güncel çalışmalarda BCNIE'nin en sık nedenlerinin *C. burnetii*, *Bartonella* spp. ve *T. whipplei* olduğu bildirilmekle birlikte, etkenler arasında ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar olabilmektedir. Farklı çalışmalarda BCNIE'ler arasında *C. burnetii* %28-37 oranında, *Bartonella* spp. %12-28 oranında, *T. whipplei* ise %6 oranında etken olarak saptanmıştır (112-115). Fransa'dan yapılmış bir çalışmada 348 BCNIE olgusunun 167 (%48)'sinde *C. burnetii*, 99 (%28)'unda *Bartonella* spp. etken olarak belirlenmiştir (113). Ülkemizde birçok bölgede endemik olan ve dönem dönem epidemiler yaptığı bilinen Q ateşine bağlı ilk İE olgusunun 2015 yılında bildirilmiş olması (116) ve bu olgusun bildirildiği merkezde dört yıl boyunca izlenen 49 İE olgusunun 4 (%8)'ünde *C. burnetii*'nin etken olarak belirlenmesi (15,117), bu mikroorganizmanın neden olduğu İE olgularının ülkemizde sıklıkla gözden kaçtığını düşündürmektedir. *T. whipplei*, hem Whipple hastalığının seyri sırasında, hem de izole olarak İE'ye neden olabilir. Almanya'da yapılmış bir çalışmada, tüm İE etkenleri arasında dördüncü, BCNIE olguları arasında ise en sık tanımlanan bakteri olmuştur (114). Ülkemizde henüz tanımlanmış bir *T. whipplei* İE olgusu yoktur. İE etkeni olarak en sık tanımlanan *Bartonella* türleri, *B. quintana* ve *B. henselae*'dir. Ülkemizde yapılmış bir tez çalışmasında da 26 BCNIE olgusunun 5'inde kanda *B. henselae* DNA'sı pozitif bulunmuştur (118). Ülkemizde BCNIE'lerde serolojinin öneminin daha iyi anlaşılmasıyla, kısa süre önce serolojik incelemeyle tanınan iki *B. henselae* endokarditi olgusu bildirilmiştir (119). Geçmiş yıllarda BCNIE etkeni

olarak bildirilmiş *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp., ve *Chlamydia* spp. infeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler daha çok serolojik testlerdir; bu nedenle bu patojenlerin İE'deki rolü konusunda ek çalışmalar gereklidir (120). Bu mikroorganizmaların ülkemizdeki İE olguları içindeki yeri konusunda da ek çalışmalara acilen gereksinim vardır. Ancak var olan veriler, BCNIE'lerde bu patojenlere yönelik serolojik ve mümkünse moleküler testlerin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. BCNIE olgularında rol alabilen etkenler ve bunların neden olduğu İE'nin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir (121).

Mycobacterium chimaera ilk kez 2013 yılında İsviçre'de, bunu izleyen kısa süre içinde de Amerika, Kanada, Hong Kong ve birçok Avrupa ülkesinde, açık kalp ameliyatı uygulanmış hastalarda kontamine ısıtıcı-soğutucu cihazlar (HCD)'la ilişkilendirilen ve küresel bir yapay kapak İE'si salgınına neden olan bir mikobakteridir. Bu salgının, tüm dünyada ve ülkemizde yapılan açık kalp ameliyatlarında yaygın olarak kullanılan Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerden kaynaklandığı ve bu cihazların yapım aşamasında kontamine olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkenle İE olan hastalarda kronik seyirli bir İE söz konusudur; belirtiler genellikle özgül değildir; yorgunluk (%90), ateş (%75), terleme (%60), nefes darlığı (%60), kilo kaybı (%60) ve öksürük (%50) en sık saptanan yakınma ve bulgulardır. Hastalar, disemine granülomatöz süreçlerle de başvurabilmekte, bu nedenle bazen yanlışlıkla sarkoidoz veya vaskülit tanısı da alabilmekte, ek olarak nedeni bilinmeyen ateş ve akut faz reaktanlarında açıklanamayan yükseklikler nedeniyle de izlenebilmektedir. *M. chimaera* ile infekte olan hastalarda klinik bulguların ortaya çıkması, ilk maruz kalındığı andan itibaren aylar, hatta yıllar sürebildiği (6 yıl kadar uzun olabildiği bildirilmiştir); mikroorganizma klasik besiyerlerinde üreyemediği ve üremesi için özel besiyerleri gerektirdiği ve hekimlerin bu mikroorganizma ve yaptığı infeksiyonlarla ilgili bilgi düzeyi doğal olarak az olduğu için, hastalığın tanısının konulması çok zor olmaktadır. Henüz ülkemizden bu etkene bağlı, tanısı konulmuş bir İE olgusu olmamakla birlikte, salgından sorumlu Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerin ülkemizdeki tüm kalp cerrahisi merkezlerinde yaygın olarak kullanılmakta olması nedeniyle olguların gözden kaçtığı düşünülmektedir. Bu nedenle son 5-10 yılda kapak replasmanı veya aort grefti ameliyatı yapılmış hastalarda, yukarıda verilmiş klinik durumların belirlenmesi halinde *M. chimaera* akla gelmeli ve normal kan kültürlerine ek olarak, mikobakterilerin üremesine olanak tanıyan şişelerle de kan kültürleri alınmalıdır (122,123).

Fungal etkenler nadiren İE etkeni olurlar; ancak fungal İE olgularında mortalite hızları %50'den fazladır. Ülkemizden bir çalışmada tüm İE olgularının %2.4'ünün *Candida* spp.'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (4). Mantar İE'si olgularının %53-68'inde *Candida* spp., %20-25'inde ise *Aspergillus* spp. etkenidir. Önceden İE geçirmiş olmak, yapay kapak varlığı, damar içi ilaç bağımlılığı ve bağışıklığın baskılanmış olması, fungal endokardit için en sık tanımlanan risk faktörleridir. *Candida* spp. içinde en sık İE'ye neden olanlar *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'tir. *Aspergillus* spp. de genellikle intraoperatif kontaminasyonun söz konusu olduğu yapay kapak İE'si olarak karşımıza çıkar (124-127).

Soru 4: Dünyada ve ülkemizde infektif endokardite en sık neden olan mikroorganizmalar hangileridir?

Hem ülkemizde hem de dünyada İE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar sırasıyla *S. aureus*, streptokoklar, KNS ve enterokoklardır. Ülkemizde ek olarak *Brucella* spp. de en sık etkenler arasında 5. sırada yer almaktadır. Dünyada kan kültürü-negatif İE olgularında önemli bir patojen olan *C. burnetii*, böyle olgularda ülkemizde de tanımlanmıştır ve ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır. Yine dünyada BCNIE olgularında sık saptanan *Bartonella* spp. ve *T. whipplei* konusunda ülkemizde yeterli veri yoktur ve araştırma yapılmalıdır. Gram-negatif çomaklar ve mantarlar, genellikle SBİE'lerde etkindir. Son 10 yılda takılmış yapay kalp kapağı gibi intrakardiyak yabancı cismi olan hastalarda gelişen BCNIE'lerde, *M. chimaera*'nın da etken olabileceği bilinmelidir.

Ülkemizde 1974-2017 tarihleri arasında izlenmiş İE olgularını içeren çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de ise ülkemizde ve gelişmiş ülkelerdeki İE olgularının özellikleri karşılaştırılmıştır. Var olan veriler ülkemizin, İE epidemiyolojisi bakımından gelişmiş Batı ülkeleriyle, gelişmekte olan ülkeler arasında yer aldığını düşündürmektedir. Akdeniz çevresindeki ülkelerde İE'nin durumunu araştıran bir derlemede de, ülkeler üçe ayrılmıştır. Gelişmiş Avrupa ülkelerinin bulunduğu 1. grupta hasta yaş ortalaması >50'dir; hastalarda sıklıkla yapay kapak veya CIED vardır ve en sık etken *S. aureus*'tur. Gelişmekte olan ülkelerde (Tunus, Cezayir, Mısır vb.) hasta yaş ortalaması <40'tır; RKH %45-93 oranında en sık predispozan durumdur ve viridans streptokoklar başlıca patojenlerdir. Türkiye'nin de aralarında bulunduğu orta grupta ise hasta yaş ortalaması 45-50 arasında, RKH sıklığı %30'lar

dolayındadır; özellikle doğal kapak endokarditlerinde en sık etken viridans streptokoklarken, olguların %10 kadarında *Brucella* spp. etkindir (128).

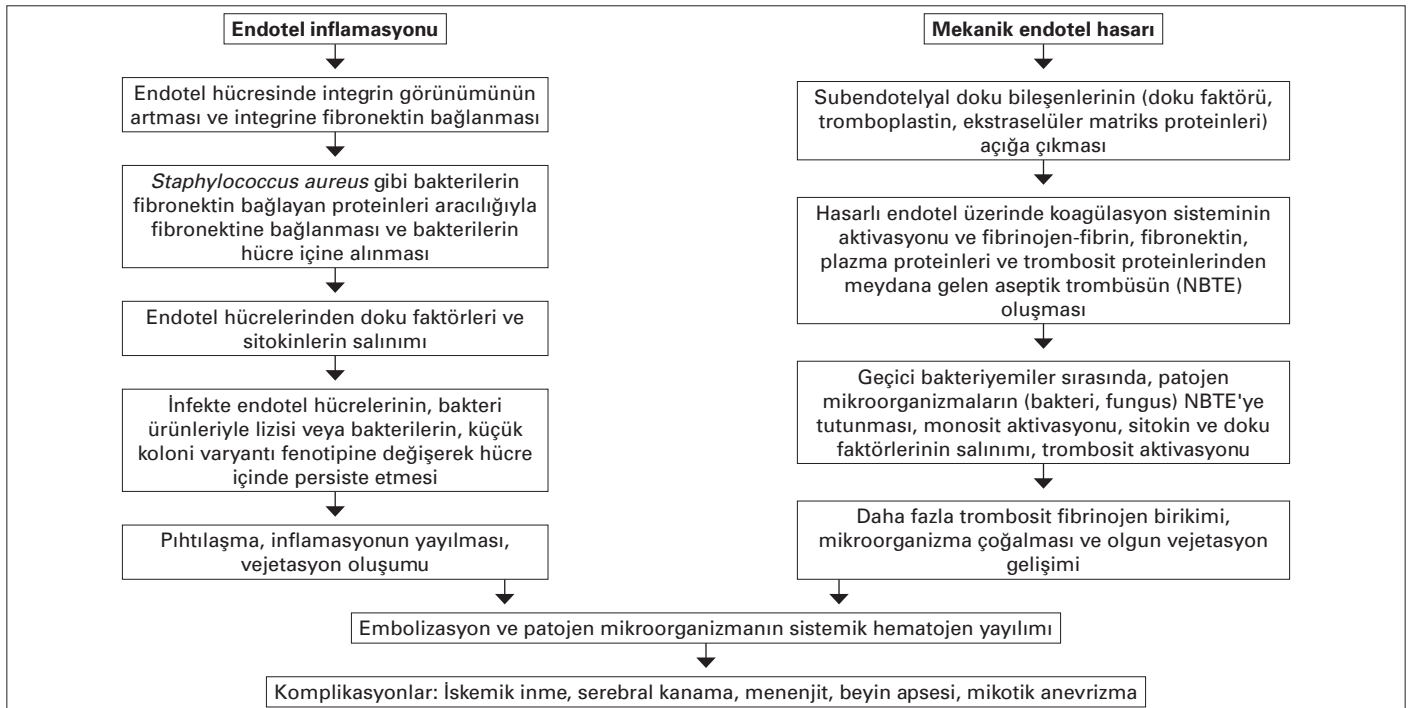
İnfektif Endokarditin Patogenezi

Vücudumuzda tüm vasküler sistemimizin iç tabakasını oluşturan endotel, tek katlı yarı geçirgen ve erişkin insanda yaklaşık 10^{13} hücreden oluşan 1 kg ağırlığında bir organ olup, vücut homeostazını sağlamak üzere taşıma, konak savunması, anjiyogenez, hemostaz, koagülasyon ve vasküler tonusu sağlama gibi görevleri vardır (129). Diş fırçalama, çiğneme ve dental hijyenin yetersizliğine bağlı olarak sağlıklı endotel, ≥ 10 koloni oluşturan birim (CFU)/ml'in üzerinde ve $<10^4$ CFU/ml'in altında olmak üzere her gün düşük yoğunlukta bir bakteriyemiyle karşılaşmakla birlikte bakteriyel kolonizasyona dayanıklıdır (27,130). Ancak mikroorganizmaların özellikle hasarlı veya inflame endotele tutunması kolaylaşmaktadır.

İE patogenezinin, endokardın mekanik olarak hasarlı veya inflame olup olmamasına göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir (21,131). İE hem humoral hem de hücrel immün yanıt oluşturur. Hücrel immün yanıt sonucu splenomegali ve dolaşımda aktive olmuş makrofajlar görülürken; humoral yanıt sonucunda da hipergamaglobülinemi, romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) gibi çeşitli patolojik antikorlar ve immün kompleks oluşumu görülür (87,131).

Mekanik Olarak Hasarlanmış Endokardda İnfektif Endokardit Patogenezi

Tanımlanmış klasik İE patogenezi, hasarlanmış endokarda olmaktadır. Bu tabloda İE gelişimi için aynı anda birbirinden bağımsız olarak, farklı konak faktörlerinden ve etken patojenden etkilenen aşağıdaki olayların olması gerekir (Şekil 1).



Şekil 1. İnfektif endokarditin patogenezi.

NBTE: nonbakteriyel trombotik endokardit.

Eğilim yaratacak kardiyak durum (kapak yüzeyi değişiklikleri): İE gelişebilmesi için mikroorganizmaların endokarda tutunabilmesi gereklidir. Sağlam endokard mikroorganizmaların tutunmasına dirençlidir. Mikroorganizmanın endokarda tutunabilmesi için endokardda ya mekanik hasar ya da inflamasyon olması gereklidir.

Endokardda mekanik hasar yapan durumlar: Türbülant kan akımı, kateter veya elektrodların yol açtığı mekanik hasar, patojen bakterilerin toksinleri veya IVDU'ların kullandığı maddelerdeki solid partiküllerdir. Ek olarak akut romatizmal ateşe bağlı karditler, geçirilmiş endokardit, yapay kapak vb. varlığı, konjenital kapak hastalıkları (biküspid aort kapağı vb.), yaşlılığa bağlı kapak hastalıkları da kapak endokardında hasar yaparak bütünlüğünü bozabilir.

Nonbakteriyel trombotik endokardit oluşumu: Hasarlanmış kapak endokardı üzerinde trombosit, fibronektin, fibrin ve diğer matriks ligandları bir araya gelerek, NBTE denen bakteri içermeyen steril bir vejetasyon (aseptik trombüs) oluşturur. NBTE, endotel hasarı ve hiperkoagülabilitenin sonucudur. NBTE, romatizmal, konjenital veya diğer kalp kapak hastalıklarında, malign hastalıkların seyrinde (özellikle pankreatik, gastrik veya akciğer), sistemik lupus erythematosus (SLE) ve romatoid artrit gibi bağ dokusu hastalıklarında, antifosfolipid sendromlar ve diğer hiperkoagülopati yaratan durumlarda, yaygın damar içi pıhtılaşmasında, yaşlılarda, üremik ve diğer kronik hastalığı olan kişilerde ve intrakardiyak kateter yerleştirilmesinden sonra gelişebilir. Libman-Sacks endokarditi de NBTE formudur. NBTE, mitral ve triküspid kapaklarının atriüma bakan yüzeylerinde görülürken; aort ve pulmoner kapakların ventriküle bakan yüzeylerinde gelişir. Çok kırılğan yapıdaki NBTE sistemik emboli atmaya eğilimlidir (132).

Geçici bakteriyemi ve mikroorganizmaların nonbakteriyel trombotik endokardite tutunması: Önceden oluşmuş NBTE varlığında, geçici bir bakteriyemi bu lezyonların kolonizasyonuna ve İE gelişimine neden olabilir. Geçici bakteriyemi, genellikle oral, gastrointestinal, ürolojik veya jinekolojik işlemlerde olduğu gibi; bakterilerle yoğun bir şekilde kolonize mukozaya bir travma olduğu zaman da ortaya çıkar. Bu durumda bakteriyeminin derecesi, oluşturulan travmayla ve yüzeydeki bakterilerin sayısı ile orantılıdır; diş fırçalama gibi basit işlemler sırasında bile ortaya çıkabilir. İE oluşumu için gerekli minimum bakteriyemi yoğunluğu bilinmemekle birlikte (133), son yıllarda İE patogenezinde bu nispeten basit işlemlerle olan geçici bakteriyemilerin rolünün, diş çekimi gibi daha invazif olanlardan da fazla olabileceği ileri sürülmektedir. İE'ye yol açan geçici bakteriyemiler, başka bir alanda gelişmiş enfeksiyonlara (pnömoni, damar içi kateterlerle ilişkili enfeksiyonlar vb.) bağlı olarak da gelişebilir (21).

Geçici bakteriyemilerde kandan izole edilen mikroorganizmalar, mikroorganizmanın kaynağı olan yerleşik mikrobiyotayı yansıtır. Bu bakteriyemiler sıklıkla düşük düzeydedir (≤ 10 CFU/ml) ve geçicidir; kan dolaşımı sıklıkla 15-30 dakikadan kısa bir sürede steril hale gelir. NBTE oluşmuş bir hastada, böyle geçici bakteriyemiler sırasında bakterilerin bu lezyonlara ulaşması, tutunması ve tutulan dokuya invaze olması halinde kolonizasyon ve persistans olur. Hayvan deneylerinde bakteriyemi sonrası ilk 24 saat içinde NBTE yüzeyine bakterilerin tutunduğu gösterilmiştir.

Bakteriyemi yapan her etken NBTE oluşumuna tutunamaz. Serumun kompleman aracılı bakterisid aktivitesi Gram-negatif bakterilerin çoğunu öldürür. Gram-pozitif bakterilerde ise daha kalın peptidoglikan tabakası varlığı ve dış zar bulunmaması, onları serumun öldürücü etkisinden korumaktadır. Ek olarak mikroorganizmaların NBTE lezyonlarına tutunabilme yetenekleri, İE gelişmesinde erken ve önemli bir basamaktır. İE'ye sıklıkla neden olan mikroorganizmalar (viridans streptokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *S. epidermidis*), İE'ye sık neden olmayan mikroorganizmalardan (*K. pneumoniae*, *E. coli*) daha fazla ve etkili bir şekilde NBTE'ye tutunur. Gram-pozitif bakteriler, bu tutunabilme becerileri nedeniyle İE olgularının %80'inden sorumludur. *S. mutans* ürettiği dekstranın yardımıyla kolayca tutunabilir; aynı şekilde *S. aureus* fibrinojen bağlayan proteinleriyle (kümeleştirici faktör, koagülaz gibi) hasarlı olmayan endokarda bile direkt olarak tutunabilir (21,131).

Vejetasyonun olgunlaşması: NBTE kolonizasyonu olduktan ve yeterli miktarda bakteri tutunduktan sonra vejetasyon, trombosit ve fibrin birikmesinin ve bakterilerin çoğalmaya devam etmesiyle büyür. Lezyonun yüzeyi, koruyucu bir fibrin ve trombosit kılıfıyla kaplanır ve böylece bakterilerin daha fazla çoğalması ve vejetatif büyümeye yardımcı olan bir ortam sağlanmış olur. Bu koşullarda dizginlenemeyen bir bakteriyel üreme söz konusudur ve oldukça yüksek sayıda koloni (1 gr dokuda 10^9 - 10^{11} bakteri) miktarıyla sonuçlanır (87,131). Gerçekleşen bakteriyel kolonizasyon, endotel hasarı ve trombüs birikimi süreçleri, tekrar tekrar başlatılarak vejetasyon olgunlaşır ve 0.2-4 cm büyüklüğüne ulaşır. Vejetasyon içinde sadece birkaç adet lökosit bulunur; bu da mikroorganizmaların kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına olanak tanır. Ancak trombositlerden salınan trombosit mikrobisid proteinleri (PMP), İE'ye karşı yapılan konak savunmasında önemli rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salgılanan bu PMP veya trombositinler, İE'ye neden olan birçok Gram-pozitif bakteriye karşı bakterisid etki gösterirler. Ancak *S. aureus* suşlarında PMP direnci olabilir ve bu direnç mikroorganizmanın virülansında ve İE patogenezinde oldukça önemlidir. Dirençli olan bakterilerin persistansının ve vejetasyondaki çoğalmalarının daha fazla olduğu, bu bakterilerin kan dolaşımıyla daha fazla yayılabildiği gösterilmiştir. Trombositler dolaşımdaki stafilokokları fagosite eder; fagosite edilmiş mikroorganizmalarda PMP direnci varsa trombosit içinde yaşarlar ve trombositler bakterinin yayılması için bir "Truva Atı" gibi davranır; tersine PMP direnci yoksa mikroorganizmalar dolaşımdan elimine edilebilir (87,134).

Inflamasyon Olan Endokardda İnfektif Endokardit Patogenezi

Özellikle *S. aureus*'un neden olduğu İE'lerde geçerli olduğu düşünülen patogenezdır. Kapak endotelinde inflamasyon birçok klinik durumda ortaya çıkar. 40 yaş üzeri hastaların 1/4'ünden fazlasında, kapaklar üzerinde ateroskleroz benzeri, inflamasyon ve bazen mikroulserasyonların bulunduğu lezyonlar gözlenebilmektedir. Aynı şekilde, IVDU'larda da, kontamine partiküllü materyallerin yineleyen enjeksiyonları sonucu, özellikle sağ kalp kapaklarında inflamatuvar lezyonlar görülebilmektedir. Malign ve bağ dokusuyla ilgili hastalıkların, üremenin ve diğer kronik hastalıkların endotelde inflamasyona neden olabildiği de iyi tanımlanmıştır (135).

İnflame endotel hücrelerinde inflamasyona yanıt olarak β_1 ailesinden integrinler olmak üzere çok çeşitli moleküllerin görünümünde artış söz konusudur. İnflame endotel hücreleri üzerinde görünümü artmış integrinlere fibronektin bağlanarak kümeler oluşturur. *S. aureus* gibi bakteriler, fibronektin bağlayan proteinleri aracılığıyla fibronektine bağlanır ve bakteriler endotel hücreсі içine alınır. Bu durum endotel hücrelerinden doku faktörü ve sitokinlerin salınımına neden olarak, pıhtılaşmaya, inflamasyonun yayılımına ve vejetasyon oluşumuna yol açar. İnfekte endotel hücreleri bakteri ürünleriyle lizise uğratılabilir veya bakteri, küçük koloni varyantı fenotipine değişerek hücre içinde persiste edebilir. *S. aureus*'un bu tutunma sayesinde "normal" hasarlı olmayan kalp kapaklarında da İE yapabildiği ve hücre içine girebildiği, ekzoproteinleri sayesinde de agresif doku hasarı yaparak dokunun derinliklerine ilerleyebildiği bilinmektedir. Bu şekilde hücre içi patojen olabilen *S. aureus*, konak savunma sisteminden ve antibiyotik etkisinden de korunur. Bu durum *S. aureus*'un kronik ve tedaviye yanıtız infeksiyonlarını da açıklar (134).

Intrakardiyak Yabancı Cismi Olan Hastalarda İnfektif Endokardit Patogenezi

Intrakardiyak yabancı cisimlerle (mekanik yapay kapaklar, CIED'ler veya sol VAD'lar) ilişkili olan İE'ler klasik biyofilm infeksiyonlarıdır. Bu olgularda, biyofilm oluşumu, yabancı cisimle ilişkili vejetasyonun büyümesine direkt olarak katkı yapar (131,136).

Kapak infeksiyonunun kaynağı doğal kapak endokarditinde bakteriyemiyken; özellikle erken gelişenler olmak üzere yapay kapak endokarditlerinde sıklıkla kapak ameliyatı sırasındaki kontaminasyondur. Yapay kapak malzemesi olarak kullanılan metal ve pirolit gibi maddeler trombotik bir madde bulunmadığı sürece mikroorganizmaların kendisine tutunmasına izin vermez (137). Mikroorganizmalar manşet dikişlerine veya dikilen halkanın yanında oluşmuş trombüse tutunarak endokardit yapar. Bu yüzden yapay kapak endokarditlerinde kapağın dikildiği bölgeden ayrışması nedeniyle yapay kapak çevresinden kaçaklar, kapak halkası çevresinde apseler ve komşu dokulara infeksiyonun invazyonu sık görülen bulgularlardır. Biyolojik yapay kapak infeksiyonlarının patogenezi ise doğal kapak patogeneziye benzeyebilir (131).

Soru 5: İnfektif endokarditin patogenezi nasıldır?

Mekanik hasar (eğilim yaratacak durum) olan endokardda sırasıyla NBTE oluşumu, geçici bakteriyemilerle bu lezyona bakterilerin yerleşmesi, ek fibrinojen, trombosit agregasyonu ve bakterilerin aşırı çoğalmasıyla vejetasyonun olgunlaşması söz konusudur. İnflamasyon olmuş, ama bütünlüğü bozulmamış endokardda ise *S. aureus*'un direkt olarak bağlanması, endotel hücreсі içine alınması, dokularda lizis ve hasar yapması, doku faktörü ve sitokin salınımını uyarması, bunların da pıhtılaşmaya, inflamasyonun yayılımına ve vejetasyona yol açması söz konusudur.

İnfektif Endokarditin Tanısı

İE tanısı koyabilmek için, hastalıktan ısrarla kuşkulanan çok önemlidir. İE tanısını koyduracak veya reddettirecek tek bir test sonucu yoktur. Ne tek başına klinik ve laboratuvar

özellikleri, ne kan kültürü sonuçları, ne de ekokardiyografi sonuçları tanıyı koyabilmek için yeterli olmaz. Tanı, ancak çok sayıda klinik belirti ve bulgu, laboratuvar test sonuçları ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada değerlendirilmesiyle konulabilir (138).

İE'nin tanısının erkenden konularak etkili tedavisinin başlanması, mortalite ve morbidite hızlarının azaltılması açısından çok önemlidir. Çünkü İE tanısının gecikmesi mortalite ve morbidite hızlarını artırmaktadır. Örneğin bir çalışmada, İE tanısı konularak hastaneden taburcu edilmiş hastaların %54'ünde ilk hastane başvurusunda İE düşünülmeyişi ve bu hastalarda mortalitenin, ilk baştan itibaren İE düşünülen hastalardan iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Bu durum göz önünde bulundurularak, öncelikle İE düşünülmesi gereken klinik ve laboratuvar özelliklerinin iyi bilinmesi; daha sonra da İE düşünülen hastalarda, tanıda kullanılabilecek tüm görüntüleme ve mikrobiyoloji yöntemlerinin sonuç alınacağı kadar etkili bir şekilde kullanılması gereklidir.

İnfektif Endokarditin Klinik Özellikleri

İE çok çeşitli klinik görünümüleri olabilen ve bu nedenle de tanınması güçlükler gösterebilen bir hastalıktır. Klinik tabloyu, sürekli bakteriyeminin neden olduğu sistemik bulgular; kalp içi infeksiyonun neden olduğu kardiyak bulgular; embolik olayların görüldüğü sistem veya organlara ilişkin bulgular ve sürekli bakteriyemiye verilen immün yanıtın neden olduğu immünolojik olaylar oluşturur. Ayrıca klinik tablo, hastanın yaşına, etken mikroorganizmaya, önceden var olan kalp hastalığına, yapay kapak ya da kardiyak cihazın olup olmasına ve hastada diğer komorbiditelerin varlığına göre de değişkenlik gösterir. Klinik spektrumdaki bu çeşitlilik hastaların infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, nöroloji, romatoloji, iç hastalıkları gibi çok fazla daldan hekime başvurmalarına neden olur. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle, bu hastaların başvurduğu bu çok çeşitli hekim grubunun bilgi düzeyi de her zaman bu hastaları tanımak için yeterli olmayabilir. Bir çalışmada İE olgularının %27-38'inde tanının, otopsiye kadar konulmadığı, bu oranın yıllar içinde değişmediği (1970-1985 arası %35, 1986-2008 arası %42.8), özellikle yoğun bakım birimi ve transplantasyon hastalarında gözden kaçtığı bildirilmiştir (139,140).

İE'yi gözden kaçırmamak için bu hastalıktan kuşkullanması gereken klinik durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir (141). Hastalık akut seyirli olabildiği gibi, subfebril ateş ve özgül olmayan belirtilerle subakut ya da kronik olarak da seyredebilir. Sepsisle seyredebilen akut İE'li hastalar acil birimlerine başvurulabilir; ateşi ve İE'ye eğilim yaratan risk faktörleri (kapak hastalıkları, yapay kapak dahil intrakardiyak yabancı cismi bulunanlar veya IVDU veya kronik hemodiyaliz hastası vb.), kaynağı belirlenemeyen sepsisi, periferik embolisi, septik birden fazla infeksiyon odakları veya kalpte yeni başlayan üfürümü olan bu hastalarda akut İE akla gelmeli, ayrıntılı bir öykü alınarak tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu hastalarda kalp oskültasyonunda üfürüm duyulması ve İE'nin periferik bulgularıyla uyumlu deri döküntüleri belirlenmesi de akut İE tanısı açısından önemlidir. Subakut ve kronik İE ise çok geniş klinik görünümüleri nedeniyle iç hastalıkları, nöroloji, beyin ve sinir cerrahisi, romatoloji, kardiyoloji ve infeksiyon hastalıkları ve

Tablo 5. İnfektif Endokardit Düşünülmesi ve Araştırılması Gereken Durumlar

İnfektif Endokarditi Akla Getirecek Durumlar
1. Ateşli bir hastalığı olan hastada yeni gelişen kapak yetersizliği
2. İE eğilimi yaratan kardiyak durumu olan hastada başka bir odağın bulunmadığı ateşli hastalık
3. İE eğilimi yaratan kardiyak durumu olan hastada uzun süreli terleme, kilo kaybı, iştahsızlık veya yorgunluk
4. Ateşi olan hastada aşağıdakilerden herhangi birinin olması: • İE'ye eğilim yaratan kardiyak durum ve yakın geçmişte bakteriyemiye neden olabilecek işlem öyküsü • Yeni inme • Yeni başlayan konjestif kalp yetmezliği • Yeni ritim ve ileti bozukluğu • Vasküler veya immünolojik fenomen (embolik olaylar, Roth lekeleri, kıymıksı kanamalar, Janeway lezyonları, Osler nodülleri) • Nedeni bilinmeyen periferik apse (böbrek, dalak, beyin, vertebra)
5. Başka bir nedenle açıklanamayan yeni bir embolik olay (örneğin serebral veya ekstremiteleri ilgilendiren iskemi)
6. Başka bir nedenle açıklanamayan persistan kan kültürü pozitifliği
7. Kateter çekildikten 72 saat sonra da süren persistan kan kültürü pozitifliğinin belirlendiği damar içi kateter enfeksiyonu

İE: infektif endokardit

klirik mikrobiyoloji gibi çok çeşitli birimlere, açıklanamayan, bazen çok belirgin olmayan ateş, halsizlik, kilo kaybı, embolik olaylar, kalp yetmezliği ve kapak yetersizliğiyle başvurabilir.

İE'li hastaların büyük çoğunluğu (~ %90) ateşle başvurur. Bazen üşüme ve titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi belirtiler de buna eşlik edebilir; hastaların %85'inde kalpte üfürüm saptanır ve yeni gelişen üfürümün hastaların %48'inde olduğu bildirilmiştir. Uygun klinik durumlarda yeni gelişen üfürüm İE tanısı için çok daha özgündür. Ülkemizde yapılan en geniş İE olgu serisinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %85'i ateşle başvurmuş, en sık muayene bulgusu olarak da %94 ateş ve ikinci sıklıkta %45 yeni gelişen üfürüm saptanmıştır (4). Subakut ve kronik İE'nin klasik bulguları (Osler nodülleri, Roth lekeleri ve glomerülonefrit gibi immünolojik olaylar), gelişmekte olan ülkelerde, gerek streptokoksik İE'nin daha fazla olmasının, gerekse tanıdaki gecikmelerin bir sonucu olarak hâlâ görülebilmektedir; oysa gelişmiş ülkelere sıklıkla *S. aureus*'un etken olması ve tanının daha hızla konulabilmesi nedeniyle bu bulgular daha nadir görülmektedir (23,142). Beyin, dalak ya da akciğer embolizmi hastaların %30'unda görülmektedir ve sıklıkla hekime başvuru nedeni olmaktadır (Tablo 5).

Yaşlı ya da bağımsızlığı baskılanmış hastalarda atipik klinik tablo yaygındır ve bu hastalarda ateş, genç hastalara oranla çok daha seyrek görülmektedir. Dolayısıyla bu kişilerde ve yüksek riskli diğer gruplarda İE tanısını dışlamak ya da tanıya gecikmeyi önlemek için, klinik kuşku katsayısının yüksek ve araştırma eşliğinin düşük olması esastır (143,144).

Soru 6: İnfektif endokarditli hastalardaki klinik özellikler nelerdir? Hangi klinik bulgular karşısında infektif endokardit düşünülmelidir?

Acil polikliniklere ateşle başvuran ve kapak hastalığı veya yapay kapak dahil intrakardiyak yabancı cismi bulunmak, IVDU veya kronik hemodiyaliz hastası olmak gibi İE'ye eğilim yaratan risk faktörlerini taşıyan; kaynağı belirlenemeyen sepsisi, periferik embolisi, birden fazla septik enfeksiyon odağı veya kalpte yeni başlayan üfürümü olan hastalarda akut İE akla gelmelidir. Özellikle İE riskinin yüksek olduğu eğilimli hastalarda olmak üzere, açıklanamayan ateş, halsizlik, kilo kaybı ve akut faz reaktanları artışı; merkezi sinir sistemi (MSS)'ne ve akciğere yönelik olanlar da dahil olmak üzere açıklanamayan arteriyel embolizasyon, açıklanamayan kalp yetmezliği ve kapak yetersizliği, açıklanamayan kan kültürü pozitifliği karşısında da mutlaka subakut ve kronik İE düşünülmeli ve uygun şekilde araştırılmalıdır.

İnfektif Endokarditin Laboratuvar Özellikleri

İE seyrinde bakteriyemiden kaynaklanan sürekli intravasküler antijenik uyarı nedeniyle öncelikle akut inflamatuvar faz yanıtı ve immünolojik yanıt söz konusudur. Ayrıca sepsise veya hastalığın neden olduğu organ yetmezliklerine bağlı olarak da bazı kan değerlerinde yükselme veya düşme olabilir.

Sürekli antijenik uyarıya bağlı akut faz yanıtı: İE'li hastalarda lökositöz veya lökopeni; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) artışı saptanabilir. CRP, PCT ve lökosit sayısı gibi inflamasyon göstergeleri, tanıdan çok özellikle hastalığın prognozunu tahmin ettirmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemlidir. CRP düzeyinin tedavinin 1. haftasında >122 mg/Lt; tedavinin 4. haftasında ise >62 mg/Lt olmasının, kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yine başvuru sırasında PCT düzeyinin >0.5 ng/ml olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (145). Lipopolisakarid bağlayıcı protein düzeylerinin de İE tanısında ve tedaviye yanıtın izleminde yararlı olabileceği gösterilmiştir (146).

Hümmoral ve hücrel immünitenin sürekli uyarılmasına bağlı immünolojik yanıt: İE'de kanda sürekli bakteri olması nedeniyle sürekli bir intravasküler uyarı söz konusudur ve bu durum hem hümmoral, hem de hücrel immüniteyi uyarır; bunun sonucunda dolaşımda çok çeşitli antikorlar, antijen-antikor kompleksleri (immün kompleksler) oluşur, hipergamaglobülinemi ve periferik kanda makrofajlar ortaya çıkar. İE seyrinde dolaşımdaki immün kompleksler kompleman sistemini aktive ederek C3 ve C4 bileşenlerinin düzeyinin düşmesine yol açabilir (147-149). İE'de opsonik (IgG), aglütinan (IgG, IgM), komplemanı fikse eden (IgG, IgM) antikorlar, kriyoglobülinler (IgG, IgM, IgA, C3, fibrinojen); bakteriyel ısı-şok proteinlerine karşı antikorlar ve makroglobülinler ve IgM sınıfından bir anti-IgG antikor olan RF, ANA, antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve antifosfolipid antikorlar gibi otoantikorlar görülebilir (150-156). RF, 6 haftadan uzun süreli yakınmaları olan İE'li hastaların %50'sinde oluşur. İE'li hastalarda yapılmış bir çalışmada olguların %35'inde RF, %23'ünde antikardiyolipin antikorlar, %18'inde ANCA ve %16'sında da ANA pozitifliği ol-

duğu görülmüştür (157). ANCA pozitifliği olan İE olgularında subakut seyir, multipl kapak tutulumu ve böbrek yetmezliğinin daha fazla belirlendiği gözlenmiştir (158,159). Bir çalışmada, antifosfolipid antikorlardan antikardiyolipin IgG antikorlarının olguların %6.3'ünde, kesin İE olarak tanımlanmış hastaların ise %11'inde pozitif olduğu ve bu parametrenin minör tanı ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (160). Antikardiyolipin IgG antikorlarının titresi, özellikle kronik Q ateşi endokarditinde yükselmektedir. Kriyoglobülinler de İE olgularının önemli bir bölümünde pozitif olarak belirlenebilir (161). ESR, CRP, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçlerin ve otoantikorların, İE tanısındaki yerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda sadece RF'nin anlamlı derecede yüksek bulunması, bu testin minör Duke ölçütleri içinde yer almasına neden olmuştur (162-165).

İE'de dolaşımda bulunan bu çok çeşitli antikorlar nede- niyle, bazı antikor testlerinde yalancı pozitiflikler de görülebi- lir. Dolaşımdaki antikor düzeyleri ve immün kompleksler has- talık ilerledikçe artış gösterebilir; tedaviyle azalırken, tedavi başarısızlığında miktarları yeniden yükselir (166-168).

Sepsisli hastalardaki organ yetmezliği veya infektif en- dokarditli hastalardaki doku hasarına bağlı yanıt: Sepsis ge- lişmiş İE'li olgularda yüksek laktat, bilirubin ve kreatinin de- ğerleri ve trombositopeni saptanabilir. İE'nin neden olduğu kardiyak hasar nedeniyle de N-terminal pro-B-tipi natriüre- tik peptid (NT-pro-BNP) ve kardiyak troponin I (cTnI) düzeyleri hastaların 1/3 kadarında yüksek saptanabilmektedir. Başvuru sırasında cTnI düzeyinin >1.0 ng/ml (169); NT-pro-BNP düze- yinin ise >1500 pg/ml olmasının kötü prognoza ilişkili olduğu bulunmuştur (170).

Ortalama trombosit hacmi (MPV)'nin İE seyrinde yüksek olduğunu gösteren bir çalışmada embolik olayların ve ölüm oranlarının da MPV değeri yüksek olgularda daha fazla oldu- ğu bildirilmiştir. İnflamasyonun trombosit aktivitesini ve hi- perkoagülabiliyeti artırdığı ve bu şekilde emboliye ve ölüme neden olduğu ifade edilmiştir (171).

İE gelişmesine bireysel genetik yatkınlık olabileceğini dü- şündüren çalışmalar olmakla birlikte henüz bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (172,173).

Soru 7: Infektif endokarditte laboratuvar bulguları ne- lerdir?

İE'li hastalarda sürekli bakteriyemiden kaynaklanan sürekli intravasküler uyarı nedeniyle hem akut faz yanıtı, hem aşırı antikor üretimi, hem de immün kompleks olu- şumu söz konusudur. Ayrıca sepsise veya hastalığın neden olduğu organ yetmezliklerine bağlı olarak da bazı kan de- ğerlerinde yükselme veya düşme olabilir.

Infektif Endokardit Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

İE'li hastalarda kardiyak lezyonların tanısında ilk yeğle- necek olan görüntüleme yöntemi ekokardiyografi olmasına karşın, tüm İE olguları bir arada değerlendirildiğinde olgu- ların yaklaşık %15'inde, yapay kapağı, kalp pili veya ICD gibi intrakardiyak yabancı cismi olan hastaların ise %30'unda hem transtorasik ekokardiyografi (TTE), hem de TÖE ile so- nuç alınamamaktadır (65,66,174). Ekokardiyografiden sonuç alınamamasının en önemli nedenleri, intrakardiyak yabancı

cisim varlığı, İE öncesi ciddi kapak lezyonu bulunması, veje- tasyonun küçük veya embolize olmuş olması veya vejetasyon bulunmamasıdır. Hastalığın yüksek mortalite ve morbidite hızları göz önüne alındığında, İE tanısı için alternatif görüntü- leme yöntemlerine duyulan gereksinim açıktır. Ekokardiyog- rafi dışında, İE tanısında hem intrakardiyak hem de ekstrakar- diyak lezyonları görüntülemeye kullanılabilecek yöntemler, çok kesitli (ÇK) bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), ^{18}F izotopuyla işaretlenmiş florodeok- siglukoza (FDG) pozitron-emisyon tomografisi (PET)/BT ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT ile birlikte işaretli lö- kosit sintigrafisidir (175). İE'nin ekstrakardiyak vücut bölgele- rindeki tutulumunu belirlemek üzere bu yöntemlere ek olarak ultrasonografi (USG) de kullanılmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin 2015 İE kılavuzun- da, özellikle ekokardiyografik inceleme sonuçlarıyla olası veya reddedilmiş İE tanısı olan hastalarda, İE kuşkusunun devam etmesi halinde, kardiyak tutulumun gösterilmesi için, ÇK-BT, ^{18}F -FDG PET/BT veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintig- rafisi; embolik olayların görüntülenmesi için ise serebral MRG, tüm vücut BT ve/veya PET/BT'nin kullanılması önerilmektedir. ESC 2015 modifikasyonlarına göre İE tanı ölçütlerinde, kardi- yak BT ile tanımlanmış belirgin paravalvüler lezyonlar veya ya- pay kapak çevresinde SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sin- tigrafisi veya ^{18}F -FDG PET/BT (sadece kalp kapağı >3 ay önce takılmış olanlarda) ile belirlenen anormal aktivite, majör ölçüt olarak değerlendirilirken; BT veya MRG ile belirlenen vasküler olaylar (embolizm, infarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal ka- nama vb.), minör ölçüt olarak kabul edilmiştir (65,66).

İE tanısında kardiyak BT ve MRG'nin üstünlüğü, yüksek kaliteli anatomik bilgi vermesi ve apse vb. lezyonları daha iyi tanımlayabilmesidir. ^{18}F -FDG PET/BT ve SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinin en önemli üstünlükleri ise fonk- siyonel bilgi vermesi ve tedavi yanıtını değerlendirebilmesi, yabancı cisim infeksiyonlarında daha iyi olması, özellikle PET/ BT'nin ekstrakardiyak odakları ve tümör vb. gizli predispozan durumları belirleyebilmesidir. Bu üstünlükler ve zayıflıklar dikkate alındığında, doğal kapak endokarditlerinde ekokardi- yografiyle sonuç alınamaması durumunda, öncelikle perival- vüler apselerin belirlenmesinde oldukça iyi olan kardiyak BT yapılması mantıklıdır; bu hastalarda ^{18}F -FDG PET/BT de eks- trakardiyak komplikasyonların belirlenmesinde kullanılabilir.

Ekokardiyografiyle sonuç alınamayan yapay kapak endokar- ditlerinde ise öncelikle kardiyak BT veya ^{18}F -FDG PET/BT kulla- nılabilir; bu iki yöntem, anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlayarak birbirlerini tamamlayıcı olabileceği için birlikte de kullanılabilir. SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinin İE tanısındaki özgüllüğü iyi olmakla birlikte, duyarlılığı düşüktür; bu yöntem, özellikle son 1 ay içinde kalp ameliyatı yapılmış hastalarda PET/ BT'de yalancı pozitiflikler olabileceği için düşünülebilir (176).

İE tanısında görüntüleme yöntemlerinin algoritmik bir yaklaşımla kullanılmasının hasta sonuçlarına olumlu etkileri olabilmektedir. Şekil 2'de verilmiş algoritmaya göre hastala- rın incelendiği bir çalışmada, vejetasyonları, morfolojik kapak anormalliklerini/ayırışmayı, septum defektlerini ve fistül for- masyonlarını değerlendirmede en iyi performansı ekokardi- yografinin; apseleri ve VAD infeksiyonlarını değerlendirmede en iyi performansı kardiyak BT'nin; kardiyak cihaz infeksiyon-

[†]Özellikle kalp dışı odakların saptanmasında.

Tanıda ekokardiyografi: Ekokardiyografik inceleme, İE tanısında halen en çok kullanılan ve en doğru sonuçları veren görüntüleme yöntemidir. İE düşünülen hastaların tümüne, mümkün olan en kısa sürede TTE yapılmalıdır. Düşük riskli hastada normal çıkan bir TTE sonucu, tanıyı invazif olmayan bir yöntemle ekarte ettirebilir. TTE’de görüntü kalitesi kötü olan, klinik olarak İE kuşkusunu ancak TTE’nin negatif olduğu, yapay kapağı veya kardiyak cihazı olan ve lokal komplikasyon düşünülen hastalarda, mutlaka TÖE de yapılmalıdır. TTE’de İE bulguları olan hastalarda da (sağ kalp İE’si dışındaki durumlarda) TÖE yapılması önerilmelidir. Özetle, TTE’si pozitif olan, sağ kalp İE’li ve negatif TTE

TÖE'nin kullanıma girmesi İE lezyonlarının daha yetkin ve doğru bir şekilde tanımlanmasına olanak vermiş ve sonuç olarak ekokardiyografik bulgular minör ölçütler arasından çıkarılmıştır (142,179).

İE'li hastalarda vejetasyonların belirlenmesinde TTE'nin duyarlılığı TÖE'ye göre oldukça düşük olup, doğal kapakta %70'e karşılık %96; yapay kapakta %50'ye karşılık %92 şeklindedir. Her iki yöntemin vejetasyon belirlemedeki özgüllüğü ise benzerdir ve yaklaşık %90'lardadır. Yapay kapakta TTE'nin duyarlılığının düşük olması nedeniyle bu hastalarda muhakkak TÖE ile de değerlendirme yapılmalıdır. Yapay kapağı olan hastalarda ilk değerlendirmede İE ile uyumlu bulgu saptanmasa da eğer klinik kuşku yüksekse 5-7 gün sonra ikinci, hatta gerekirse hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak üçüncü değerlendirmenin yapılması gerekebilir. Yapay kapak ve kardiyak cihaz varlığında, altta yatan kapak hastalığı olanlarda, SLE gibi infektif olmayan vejetasyonu olanlarda, yoğun kalsifikasyon ve dejenerasyonu veya küçük vejetasyonu olanlarda ve yeni embolizm geçiren hastalarda vejetasyon tanısı koymak güçleşebilir. Vejetasyonların, özellikle trombüs, pannus, infektif olmayan vejetasyon, kapakçık prolapsüsü, chorda tendinea rüptürü, fibroelastom ve Lambl ekskesensi gibi durumlarla karışabileceği unutulmamalıdır. Ekokardiyografik değerlendirme klinik bulgular dikkate alınarak yapılmalı, gerçekte İE olan olguların %15'inde ekokardiyografinin negatif olabileceği akıld tutularak gerekirse ek görüntüleme yöntemleri de değerlendirilmelidir (174).

Apse, psödoanevrizma veya intrakardiyak fistül gibi kapak çevresini etkileyen komplikasyonların tanınması özellikle yapay kapağı olan hastalarda zor olabilir. Klinik kuşku varlığında ve yapay kapağı olan tüm hastalarda perianüler komplikasyonların değerlendirilmesi için de TÖE yapılması gerekmektedir. Perianüler komplikasyonların tanısı hastalığın başlangıç döneminde, yapay kapağı olanlarda ve erken postoperatif hastalarda zor olabilir. Yapay kapağı olan hastalarda pannus ve trombüsün, vejetasyondan ayırt edilmesi önemlidir. Bazen yapay kapak üzerindeki ince fibriler yapılar, dikiş materyalleri, mitral kapak altında doku kalıntıları ve mikrovitasyonlar, vejetasyonla karıştırılabilir. İE tanısında, özellikle yapay kapağı olan hastalarda, üç boyutlu ekokardiyografi de ek bilgiler sağlayabilmektedir.

Son yıllarda kalp pili takılan hasta sayılarının artmasıyla cihaz ve elektrod infeksiyonlarının da arttığı bilinmektedir. Elektrodlar TTE ile görülebilse de bu hastalarda hem elektrodların ilişkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için TÖE yapılması gerekmektedir. Elektrod üzerindeki trombüsler vejetasyonla karışabilmektedir. Benzer şekilde atriyal septal defekt, patent foramen ovale ve VSD gibi intrakardiyak şantların cihazlarla kapatılması sonrasında cihazla ilişkili endokardit olguları görülebilmektedir. Bu olgularda da TÖE yapılması gerekmektedir.

Sağ kalp endokarditi olan hastalarda eğer yapay kapak, intrakardiyak elektrod veya kateter yoksa ve TTE ile görüntüleme yeterliyse, TÖE yapılması gerekmez (180,181).

Tedaviyi yönlendirmede ve izlemde ekokardiyografi: Embolik olayların tahmininde ekokardiyografinin önemli bir rolü vardır. >10 mm üzerinde vejetasyonu olan hastalarda sistemik embolizasyon riski fazladır. Özellikle vejetasyon çapı >15 mm veya mobil vejetasyonu olanlarda, mitral kapağı etkileyen veya *S. aureus* infeksiyonlarında risk daha fazladır (180-184). Cerrahi tedavi kararı alınmasında da vejetasyon çapı önemli olabilmektedir (Bkz. *Infektif Endokarditin Cerrahi Tedavisi*).

Başlangıçta İE için pozitif bulguları olan hastalarda kalp yetmezliği belirtilerinin gelişmesi veya artması, kalpteki üfürümde değişiklik, yeni atriyoventriküler (AV) blok veya aritmi gibi yeni bir intrakardiyak komplikasyon kuşkusu karşısında ekokardiyografik incelemeler yinelenmelidir (3).

Komplikasyonsuz İE'de de izlem sırasında sessiz yeni komplikasyonları saptamak ve vejetasyon boyutlarını izlemek için TTE ve TÖE'nin yinelenmesi düşünülmelidir. Yinelenen incelemelerin zamanlaması ve yöntemine (TTE ya da TÖE), ilk bulgulara, mikroorganizmanın türüne ve tedaviye alınan ilk yanıtı göre karar verilir. Komplike olmayan streptokoksik doğal kapak İE'lerinde haftalık TTE kontrolleri yeterliyken, stafilokoksik erken yapay kapak İE'lerinde daha sık aralarla TTE ve TÖE yapmak gerekebilir (174).

Hastalar hastanede yatarken yapılan seri ekokardiyografik incelemelerde, antibiyotik tedavisiyle vejetasyon boyutlarında ve mobilitesinde dereceli bir azalma ve ekojenitesinde ise bir artma olabilir. Ancak bu lezyonlar tedavi sonunda kaybolabileceği gibi, tedavi sonunda değişmeden de kalabilir. Bir çalışmada, vejetasyon boyutunun antibiyotik tedavisiyle azalmaması, embolizm riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (185). Bunun tersine, bir diğer çalışmada ise vejetasyonların %83'ünün tedavi altında boyutunun değişmediği ve bunun prognoza olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada vejetasyon boyutunun hem artması hem de küçülmesi embolizm riskinin artışıyla ilişkili olarak bulunmuştur (186). Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi alan hastalarda vejetasyon boyutunun artması, yeni bir embolik olay için risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Vejetasyon boyutunun değişmemesinin yorumlanması güçtür ve hastanın diğer klinik ve laboratuvar özellikleriyle birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir (174). İE'li hastaların ekokardiyografik inceleme raporlarında vejetasyonun yeri, boyutu ve mobilitesi ve varsa paravalvüler komplikasyonlara (apse, psödoanevrizma, fistül vs.) ilişkin bilgiler mutlaka yer almalıdır.

Tablo 6 ve Şekil 3'te ESC'nin İE'de ekokardiyografi kullanımındaki önerileri yer almaktadır (65,66).

Soru 8: Infektif endokarditin tanısında ekokardiyografik inceleme ve zamanlaması nasıl olmalıdır?

İE düşünülen hastaların tümüne, mümkün olan en kısa sürede TTE yapılmalıdır. TTE'de görüntü kalitesi kötü olan, klinik olarak İE kuşkusu olan ancak TTE'nin negatif olduğu, yapay kapağı veya kardiyak cihazı olan hastalarda mutlaka TÖE de yapılmalıdır.

Soru 9: Ekokardiyografide infektif endokardit düşündürecek görüntüler nelerdir?

İE düşündürülen lezyon ve kardiyak görüntüler, vejetasyon, apse, psödoanevrizma veya intrakardiyak fistül, kapakta anevrizma veya perforasyon, yapay kapakta yeni kısmi ayrışma ve ekokardiyografik olarak belirlenmiş yeni veya belirgin olarak artış gösteren kapak yetersizliğidir.

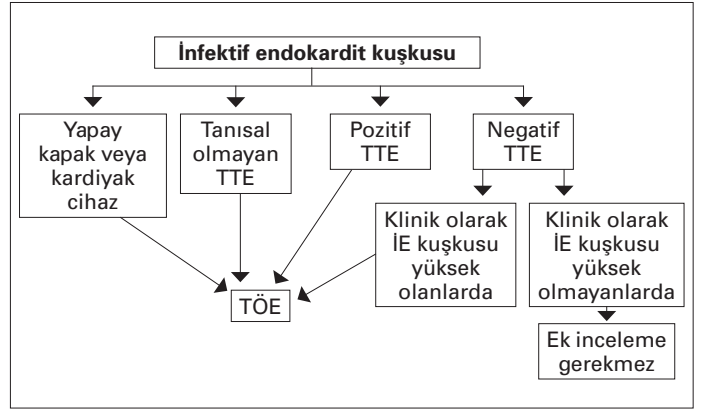
Tablo 6. İnfektif Endokarditte Ekokardiyografinin Rolü (65)

Öneriler	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Tanı için		
TTE: İE'den kuşkulandığında ilk görüntüleme yöntemi olarak	I	B
TÖE: Klinik olarak İE kuşkusu olduğunda ve TTE sonucunun normal veya karar verdirici olmadığı olgularda	I	B
TÖE: Yapay kapak veya kardiyak cihaz olanlarda klinik olarak İE kuşkusu olduğunda	I	B
TTE ve/veya TÖE: Başlangıç incelemesi negatif çıksa da klinik olarak İE kuşkusu hâlâ yüksek olduğunda 7-10 gün içinde yapılması ve/veya yinelenmesi	I	C
TTE: <i>Staphylococcus aureus</i> bakteriyemisi olduğunda	Ila	B
TÖE: TTE-pozitif olsa bile klinik olarak İE kuşkusu olduğunda (görüntü kalitesi iyi ve TTE bulguları net olan izole sağ kalp doğal kapak endokarditi dışında)	Ila	C
Tıbbi tedavi altında izlem için		
TTE ve/veya TÖE: Yeni İE komplikasyonundan kuşkulandırılması durumunda (yeni üfürüm, embolizm, inatçı ateş, kalp yetmezliği, apse, atriyoventriküler blok) hemen yinelenmesi	I	B
TTE ve/veya TÖE: Komplikasyonsuz İE'de izlem sırasında sessiz yeni komplikasyonları ve vejetasyon boyutlarını saptamak için -zamanlaması ve yöntemi (TTE ya da TÖE) ilk bulgulara, mikroorganizmanın tipine ve tedaviye verilen ilk yanıtla bağlı olmak üzere- yinelenmesi	Ila	B
Intraoperatif olarak		
TÖE: Cerrahi girişim gerektiren bütün İE olgularında	I	C
Tedavinin tamamlanmasından sonra		
TTE: Antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından sonra kalp ve kapak morfoloji ve işlevlerinin değerlendirilmesi için	I	C

TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, İE: infektif endokardit.

Soru 10: İnfektif endokarditin tanısında ekokardiyografik incelemelerin duyarlılığı ve özgüllüğü nedir?

İE'li hastalarda vejetasyonların belirlenmesinde TTE ve TÖE'nin duyarlılığı doğal kapakta sırasıyla %70 ve %96; yapay kapakta ise %50 ve %92 şeklindedir. Her iki yöntemin vejetasyon belirlemedeki özgüllüğü ise %90'dır.



Şekil 3. İnfektif endokardit kuşkusu olan hastalarda ekokardiyografik inceleme indikasyonları.

TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, İE: infektif endokardit.

Soru 11: İnfektif endokarditte tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve izlemde ekokardiyografinin rolü nedir?

İE'li hastalarda etkili antimikrobik tedaviyle vejetasyon boyutunun küçülmesi, mobilitesinin azalması beklenirken; vejetasyon boyutunun artması, yeni bir embolik olay için risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Vejetasyon boyutunun değişmemesinin veya kaybolmamasının yorumlanması güçtür ve hastanın diğer klinik ve laboratuvar özellikleriyle birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca, lokal kardiyak komplikasyon (apse, kalp yetmezliği vb.) düşündürecek belirti ve bulgular (nefes darlığı, ritim ve ileti sorunları vb.) gelişen İE'li hastalarda, vakit yitirmeden yapılacak ekokardiyografinin, acil cerrahi girişim gerektirebilecek bu gibi durumların belirlenmesi açısından yaşamsal bir önemi vardır.

Elektrokardiyografi: İE tanı ölçütleri içinde elektrokardiyografi (EKG) bulguları yer almamakla birlikte, İE'li hastalarda, özellikle bazı komplikasyonlar geliştiğinde elektrokardiyografik değişiklikler saptanabilir. Bu değişikliklerin en önemlileri, infeksiyonun perianüler bölgeye ve iletim sistemine yayılmasıyla gelişen AV bloklar; halka apsesi gelişenlerde ortaya çıkan PR uzaması ve vejetasyonların koronerlere embolizasyonuna bağlı olarak gelişebilen akut koroner sendromlara ilişkin EKG bulgularıdır. Bu nedenlerle, özellikle aort kapağı endokarditlerinde ve bu komplikasyonları tanımlayabilmek üzere, başvuruda ve tedavi süresince gerekmesi halinde EKG yapılmalıdır (65,66,187).

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi: ÇK-BT, yüksek rezolüsyonlu görüntülerle kalp anatomisine ilişkin ayrıntılı bilgi verir. ÇK-BT, İE tanısında TÖE ile benzer tanısal değere sahiptir. ÇK-BT, İE tanısında TÖE ile karşılaştırıldığında, doğal kapaktaki duyarlılığı %97, özgüllüğü %88, yapay kapaktaki duyarlılığı %93'tür. Standard tanı yöntemleriyle birlikte kullanıldığında ise ÇK-BT'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %91'dir (188). ÇK-BT, İE'nin perivalvüler yayılımın gösterilmesinde TÖE'ye daha üstünken, vejetasyonların gösterilmesinde TÖE'ye göre daha az doğruluk oranlarına sahiptir. ÇK-BT, psödoanevrizma, apse, fistül anatomisi ve perivalvüler yayılım hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir (65). Yapay

kapak varlığında TÖE ile endokardın görülmesi zorlaşabilir; bu durumda metalik artefaktlara karşın ÇK-BT daha iyi görüntü sağlayabilir (188). Yapay kapak işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde, protezle ilişkili vejetasyon, apse, psödoanevrizma veya ayrılmanın gösterilmesinde ÇK-BT'nin ekokardiyografiye eşit ya da üstün olduğu öne sürülmüştür. Aort kapağı İE'sinde de ÇK-BT ekokardiyografiye ek olarak aort kapağı, aort kökü ve çıkan aortun boyutlarını anatomisini ve kalsifikasyonunu göstererek cerrahi girişimin planlanmasında da yardımcı olur (65,66).

ÇK-BT, sadece kalp anatomisini değil, aynı zamanda koroner anatomiye de ayrıntılı olarak gösterebilir ve konvansiyonel koroner anjiyografisi sırasında oluşabilecek vejetasyon embolizasyonu ve/veya hemodinamik dekompanasyon risklerini ortadan kaldırmak için İE tanısı olan hastalarda gereklilik halinde ÇK-BT koroner anjiyografisi şeklinde yapılabilir.

İE olgularında beyin lezyonlarının tanımlanmasında MRG, BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, genel durumu bozuk hastalarda BT daha pratik ve kolay ulaşılabilir olup, MRG çekimi mümkün olmadığında alternatif bir teknik olarak kullanılabilir. ÇK-BT anjiyografisi %90 duyarlılık ve %86 özgüllükle intrakraniyal damarları tümüyle görüntüleyebilir ve konvansiyonel anjiyografiye göre daha düşük kontrast yükü, daha düşük kalıcı nörolojik hasar riski taşır. BT'de subaraknoid kanama veya intraparaknoid hemoraji saptandığında, mikotik anevrizma izlenmezse, tanı için anjiyografi gibi diğer vasküler görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

Kontrastlı ÇK-BT splenik veya diğer apselerin tanısında da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak infarktın ayırıcı tanısı yapılamayabilir. ÇK-BT anjiyografisi, sistemik arteriyel yatağın gösterilmesinde hızlı ve kapsamlı bilgi sağlar. Ayrıntılı çok düzlemli ve üç boyutlu kontrastlı anjiyografik rekonstrüksiyonlarla İE'nin periferik damar komplikasyonlarının tanısı ve izleminde vasküler haritalama yapılabilir.

Soru 12: Infektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman çok kesitli bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir?

ÇK-BT, kalbin anatomisine (psödoanevrizma, apse, fistül anatomisi ve perivalvüler yayılım) ilişkin bilgisi verme konusunda üstündür; ancak vejetasyonları belirlemede TÖE'ye göre yetersiz kalır. TÖE'nin sonuç vermediği doğal ve yapay kapak endokarditi gelişmiş hastalarda yapılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntülemesi: Kardiyak MRG'nin İE tanısında kullanımı konusunda çok fazla çalışma yoktur. Kardiyak MRG sınırlı uzaysal çözünürlüğe karşın ekokardiyografinin negatif olduğu durumlarda vejetasyonları gösterebilir. Ekokardiyografiye karşılaştırıldığı bir çalışmada, kardiyak MRG'nin valvüler vejetasyonu göstermede %85 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Hastaların %43'ünde perivalvüler dokuda geç kontrastlanma izlenmiş olup, apse ve fistül gibi morfolojik değişiklikler gelişmeden perivalvüler yayılımın öngörülmesini sağlamıştır (189). Kontrastlı

kardiyak MRG, İE'ye bağlı gelişen fibrotik değişiklikleri de gösterebilir (175).

MRG genellikle İE'nin serebral komplikasyonlarının gösterilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda akut İE sırasında serebral MRG çekilen hastaların %60-80'inde serebral lezyon bulunmuştur. Serebral MRG, nörolojik belirtileri olan İE hastalarının çoğunda anormaldir; bu hastalardaki var olan beyin lezyonunun tanımlanmasında, MRG, BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Serebral MRG ile klinik belirtisi olmayan hastalarda da sıklıkla lezyon saptanmaktadır; nörolojik belirtisi olmayan hastaların yaklaşık yarısında pek çoğu iskemik olmak üzere beyin lezyonları vardır.

Nörolojik belirtileri varlığından bağımsız olarak radyolojik bulguların çoğu iskemik lezyonlardır. İnfarkt dışındaki paranekimial, subaraknoid kanama, apse veya mikotik anevrizma gibi diğer bulgular hastaların %10'undan azında izlenir.

Serebral MRG, nörolojik belirtileri olmayan hastalarda da sıklıkla serebral lezyon saptanabildiği ve bu lezyonlar da minör bir Duke ölçütü sayıldığı için, tanının kesinleştirilmesini sağlayabilir. Bir çalışmada, serebral MRG bulgularının, %25 hasta da İE tanısının konulmasını sağladığı ve böylece erken tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir (190). Serebral MRG, nörolojik belirtileri olan hastalarda ek bir minör ölçüt sağlamaz; çünkü nörolojik belirtisi olan hastalarda zaten bir minör Duke ölçütü vardır. Bu hastalarda serebral MRG özellikle cerrahi zamanlamasının planlanması ve tedavi yaklaşımını belirlemede rol oynar.

İE'li hastalarda, belirtili olmasa bile, embolik olayların rutin olarak araştırılması konusunda birçok çalışma yapılmıştır. MSS dışındaki embolik olayların görüntüleme yöntemleriyle rutin olarak araştırılması önerilmemektedir. Bir çalışmada, tarama sırasında dalak, böbrek veya karaciğerinde infarkt saptanan hastalarla, saptanmayanlar arasında, hastalığın tedavisi ve sonuçları açısından bir fark olmadığı görülmüş ve İE'li hastalarda bu gibi görüntülemelerin sadece belirtili veya bulgu olması halinde yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (191). Cerrahi girişim kararı alınmış hastalardaki uygulamalar ise farklılık gösterebilir (Bkz. *Infektif Endokarditin Cerrahi Tedavisi: Cerrahi Girişim Kararı Alınmış Infektif Endokarditli Hastalarda Ameliyat Öncesi Hazırlık*).

Beyindeki sadece gradyan-eko T2* ağırlıklı MRG kullanıldığında görülebilen mikrokranamalar hastaların %50-60'ında saptanmaktadır. Mikrokranamalar küçük hemosiderin birikimleridir ve küçük damar hastalığının bir belirtisi olarak kabul edilir. Ancak iskemik lezyonlar ve mikrokranamaların birbiriyle uyumlu olmaması ve prediktif faktörlerinin farklılıkları nedeniyle, mikrokranamaların embolik kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak İE ve mikrokranamaların varlığı, çok yakın ilişkili olsa da, mikrokranamalar, Duke ölçütleri arasında bir minör ölçüt olarak sayılmamalıdır.

Sistemik abdominal MRG, genellikle dalaktakileri olmak üzere 1/3 hastada abdominal bulguları gösterir. En sık iskemik lezyonlar saptanır; bunu apse ve hemorajik lezyonlar izler. Abdominal MRG bulgularının İE tanısında fazla etkisi bulunmaz.

Özet olarak, serebral MRG, nörolojik belirtileri olan İE hastalarında lezyon karakterizasyonunu sağlayabilir; kesin İE tanısı almamış ve nörolojik belirtisi olmayan hastalarda ise İE tanısının konulmasında yardımcı olur (65,66).

Soru 13: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman manyetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir?

İE'li hastalarda kardiyak patolojilerin belirlenmesi konusunda MRG ile edinilmiş deneyim nispeten kısıtlıdır; var olan kanıtlar, anatomik değerlendirmede ÇK-BT kadar iyi olduğunu düşündürmekteyse de ek çalışmalara gereksinim vardır. Günümüzde MRG genellikle, nörolojik belirtisi olan hastalarda intrakraniyal komplikasyonları görüntülemek üzere kullanılmaktadır. Serebral MRG, nörolojik belirtileri olan İE hastalarındaki beyin lezyonlarının tanımlanmasında, BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve bu hastalarda yeğlenmelidir.

Ultrasonografi: İE'li hastalarda USG incelemeler genellikle metastatik infeksiyon odaklarının (dalak, böbrekler, eklem vb.) araştırılması amacıyla yapılmaktadır. Kolay yapılabilen ve kontrast madde uygulanması gerektirmeyen bir yöntem olması nedeniyle, böyle durumlarda genellikle ilk uygulama olarak akla gelmektedir. Ancak özellikle dalak apsesi ve infarktlarının ayırıcı tanısında USG'nin BT'den daha az duyarlı olduğu bilinmeli ve dalakta USG ile lezyon belirlenen hastalarda mümkünse BT çekilerek apse mi infarkt mı olduğu ayırt edilmelidir (192).

¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi: PET/BT, pozitron yayan radyofarmasötiklerin hastaya intravenöz (İV) yolla verildikten sonra hastadan yayılan γ ışınlarının belirlenmesiyle yüksek duyarlılık ve özgüllükte görüntüler elde edilmesini sağlayan yüksek teknoloji molekül bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT, PET ve BT cihazlarının birlikte bulunduğu hibrid bir cihazdır. Cihazın BT bölümünden elde edilen görüntüler yardımıyla PET'te görülen aktivite tutulumlarının anatomik lokalizasyonu kolaylıkla saptanır. PET/BT görüntülemesinde flor (¹⁸F), galyum (⁶⁸Ga), karbon (¹¹C), azot (¹³N) ve oksijen (¹⁵O) gibi genellikle yarı ömürleri dakikalarla ifade edilen radyonüklidleri içeren radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Günlük çalışmalarda en fazla yeğlenen PET radyofarmasötiği, ¹⁸F-FDG'dir. ¹⁸F-FDG PET/BT, sıklıkla onkolojik, kardiyolojik, nörolojik ve infeksiyöz hastalıkların tanısında yardımcı olmaktadır. PET/BT, diğer nükleer tıp uygulamalarına benzer olarak, tüm vücut görüntülemesine olanak veren bir yöntemdir. Bu sayede, tek bir görüntüleme, primeri bilinmeyen tümörler, gizli metastazlar ve gizli infeksiyon odaklarını yüksek duyarlılıkla saptayabilir (193-195).

¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yapılmadan önce hastanın hazırlanması: Onkolojik hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi için hastaların aç olması, kan glukoz düzeyinin en fazla <150-200 mg/dl olması gereklidir. Myokard dokusunda ¹⁸F-FDG fizyolojik olarak yoğun bir tutulum gösterebilmektedir. Bu durum İE tanısında PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü düşürmektedir. Bu nedenle fizyolojik myokardiyal ¹⁸F-FDG tutulumunu azaltmak için hastalara incelemeden bir gün öncesinden başlamak üzere, düşük karbonhidratlı (<1 gr) ve yüksek yağ içerikli diyet uygulanması önerilmektedir. Böylece myokardın glukoz tüketiminin azaltılması hedeflenmektedir (196).

İnfektif endokarditte ¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çekilmesinde teknik konular ve yorumlama: İE tanısı için 10-15 mCi ¹⁸F-FDG'nin İV olarak injeksiyonundan 45-60 dakika sonra

tüm vücut PET/BT görüntülemesi yapılmalıdır. Bazı yayınlarda ek olarak 2-3. saatlerde geç görüntüleme yapmanın İE tanısında yararlı olduğu belirtilmektedir (197). Ancak bu konuda kesin bir kanıya varabilmek ve rutin çalışmalarda kullanılmasını önermek için geniş hasta gruplarında daha fazla yeni araştırmaya ve kanıta gereksinim vardır. PET görüntülerinin kalitesini artırmak ve yarı-sayısal ve sayısal değerlendirmeler yapabilmek için BT ile atenüasyon düzeltilmesi işlemi yapılmaktadır. Ancak yapay kapağı ve metalik kardiyak cihazı bulunan hastalarda BT'de artefaktlar oluşması nedeniyle, atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerinde yeni artefaktlar ortaya çıkmaktadır. Bunların aktivite yoğunlukları olduğundan daha yüksek tutulumlar görülmekte ve yalancı pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle bu tip hastalarda İE tanısında yalancı pozitifliklerden kaçınabilmek için mutlaka atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntülerin de incelenmesi önerilmektedir (198).

¹⁸F-FDG PET/BT ile İE tanısında görüntüler görsel ve yarı-sayısal olarak değerlendirilebilir. Görsel değerlendirmede aktivitenin tutulum yeri, yoğunluğu ve dağılımına göre yorum yapılır. İE olgularında doğal kapak, yapay kapak, kardiyak cihaz santral veya periferik elemanlarında, damar greftleri çevresindeki FDG tutulumlarında yoğun, heterojen ve yer yer fokal artışlar görülür. Damar greftlerinde peritübüler tutulum sutürlerdeki tutulumdan daha fazladır. Postoperatif inflamasyon olgularında ise daha çok orta düzeyde, homojen ve difüz bir aktivite tutulumu artışı gözlenir. Damar greftlerindeki postoperatif değişikliklerde İE'nin tersine sutürlerdeki tutulum peritübüler tutulumdan daha fazladır (199). İE hastalarında, primer infeksiyon dışında, gizli infeksiyon odakları, septik embolizasyon, eşlik eden gizli bir kolon kanseri ve metastatik infeksiyonlar da olabileceğinden, ekstrakardiyak vücut bölge-leri de dikkatle incelenmelidir.

Yeni geçirilmiş cerrahi girişime bağlı inflamasyon (postoperatif ilk 3 ay), doku yapıştırıcıları, aktif noninfektif trombus, kalp tümörü, kalp metastazı, vaskülit ve aterosklerotik plak, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin yalancı pozitiflik nedenleri olarak sayılabilir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, vejetasyon boyutunun PET/BT rezolüsyon sınırı altında olması (<3-5 mm), beyin embolisi, hasta hazırlığının diyet yönünden yetersiz ve kan şekerinin yüksek olması ise PET/BT'de yalancı negatif sonuçlara yol açabilir (176).

Soru 14: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman ¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir?

TÖE ile sonuç alınamamış ve kapak ameliyatının üzerinden 1-3 ay geçmiş yapay kapak İE'si düşünülen hastalarda kapak ve çevresindeki lezyonları saptayarak tanıyı kesinleştirmek için; hem doğal, hem de yapay kapak endokarditlerinde ise ekstrakardiyak septik odakların belirlenmesi amacıyla ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılabilir. En önemli üstünlükleri, tek bir görüntülemeyle kalp içi ve dışı odakları belirleyebilmesi, fonksiyonel bilgi sağlaması ve tedavi yanıtını değerlendirebilmesidir. Zayıflıkları, erken yapay kapak endokarditlerinde, özellikle postoperatif 1-3 ayda yalancı pozitifliği olması, doğal kapak endokarditlerinde ise kalp içi patolojileri belirlemede duyarlılığının düşük olmasıdır.

Tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografiyle birlikte işaretli lökosit sintigrafisi: İşaretli lökosit sintigrafisi, hastadan alınan kanda lökositlerin veya granülositlerin teknesyum (^{99m}Tc)-heksametilpropileneamin oksim (HMPAO) veya indiyum (^{111}In)-oksinle *in vitro* işaretlenmesi, ardından hastaya İV olarak injekte edildikten sonra, tüm vücutta infeksiyon odağı araştırılmasında kullanılan sintigrafik bir yöntemdir. ^{99m}Tc 'un bulunabilirliği ve fiyat uygunluğu nedeniyle günümüzde ^{99m}Tc -HMPAO ile işaretleme daha fazla yeğlenmektedir. Erişkinlerde işaretli lökosit sintigrafisi için 5-10 mCi ^{99m}Tc -HMPAO veya 300-500 μCi ^{111}In -oksin önerilmektedir. ^{99m}Tc -HMPAO ile yapılan sintigrafide injeksiyondan sonra 4-24. saatlerde, ^{111}In -oksinle yapılan sintigrafilerde ise 24-48. saatlerde olmak üzere, tüm vücut görüntülemesi, ilgili bölgelerden statik görüntüleme, tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve mümkünse SPECT/BT görüntülemesi yapılabilir (200,201).

Soru 15: Infektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman işaretli lökosit sintigrafisi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir?

İşaretli lökosit sintigrafisi, kapak ameliyatının ilk 1-3 ayında İE gelişmiş yapay kapak endokarditlerinde görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. İE belirlemedeki özgüllüğü yüksek olmakla birlikte, duyarlılığının düşük olması en önemli zayıflığıdır.

Infektif endokardit tanısında nükleer tıp yöntemlerinin üstünlük ve zayıflıkları: Nükleer tıp yöntemleri, kardiyak BT, MRG ve ekokardiyografi gibi morfolojik yöntemlerde olduğu gibi metalik artefaktlardan etkilenmez. Bu nedenle metalik kapağı ve kalp cihazı bulunan hastalarda artefakt sorunları yaşanmaz. BT görüntülerindeki metalik artefaktlardan dolayı SPECT/BT ve PET/BT'de atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerde artefaktlar oluşabilmektedir. Bu durumda atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış görüntülerin dikkate alınması yalancı pozitifliklerin önlenmesi için önemlidir. Sintigrafi ve PET/BT ile hızlı bir şekilde tüm vücut görüntüleme yapılabilir. Bu sayede sintigrafi ve özellikle PET/BT, İE hastalarında görülen gizli infeksiyon kaynakları, septik embolizm, eşlik eden gizli kolon kanseri, metastatik infeksiyonların tanısına olanak sağlar. Sintigrafi ve PET/BT'de genellikle morfolojik yöntemlerden daha önce bulgular ortaya çıkmakta daha erken dönemde tanı konulmasını sağlamaktadır. Son yıllarda kardiyak cihaz takılan hastaların sayısı giderek artış göstermektedir. Kardiyak cihaza bağlı İE olgularında infeksiyon kaynağının lokalizasyonu tedavinin şekillendirilmesi için önemlidir. Infeksiyon odağı periferde ya da santralde bulunabilir. Nükleer tıp yöntemleriyle, özellikle cep infeksiyonlarının tanısı kolay bir şekilde yapılabilir. Sintigrafi ve PET incelemeleriyle İE tedavi etkinliğinin hem görsel hem de yarısayısal izlemi yapılabilir. PET/BT'nin rezolüsyonu sintigrafiye göre daha yüksektir (1 cm'ye karşılık 4-5 mm). Bu nedenle duyarlılığı daha yüksektir. İşaretli lökosit sintigrafisi için yaklaşık 1-2 saat süren hazırlık aşaması vardır. Bu aşamada hastadan kan alınması ve uzun süren hücre ayırma ve radyoaktif işaretleme işlemleri yapılmaktadır. Ayrıca radyoaktif işaretlemesi

yapılan lökositlerin injeksiyonundan sonra görüntülemeye başlamak için en az 4-24 saat beklenmesi gerekir. Bu nedenlerle işaretli lökosit sintigrafisinin toplam görüntüleme süresi PET/BT'den daha uzundur. PET/BT, işaretli lökosit sintigrafisine göre daha hızlı tanı konulabilmesini sağlar. Ayrıca PET/BT yarı-sayısal değerlendirmeye olanak verir. Bu durum hastaların tedavilerinin daha doğru ve kolay izlenmesine olanak tanır. İşaretli lökosit sintigrafisinin bir diğer zayıflığı da lökosit sayıları düşük olan hastalarda işaretleme sorunları oluşabilmesidir. Bu hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak PET/BT yeğlenmelidir. Bununla birlikte ameliyat sonrası ilk 3 aylık dönemde PET/BT'de postoperatif inflamasyona bağlı yalancı pozitiflikler sık görülür. Bu nedenle ameliyat sonrası ilk 3 aylık dönemde İE tanısı için PET/BT yerine işaretli lökosit sintigrafisi yapılması düşünülmelidir. Kan şekeri >200 mg/dl olan ve kan şekeri düzenlemesi yapılamayan diyabet hastalarında PET/BT görüntülemesinde sorunlar yaşanabilir. ^{18}F -FDG PET/BT'nin duyarlılığı azalabilir. İşaretli lökosit sintigrafisi yüksek kan şekerinden etkilenmediğinden, bu hastalarda öncelikle sintigrafi yeğlenebilir. Tablo 7'de İE tanısında PET/BT ve işaretli lökosit sintigrafisi yöntemlerinin birbirleriyle karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 7. Infektif Endokardit Tanısında ^{18}F -Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (^{18}F -FDG PET/BT) ve Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (SPECT/BT)'yle Birlikte İşaretli Lökosit Sintigrafisi Karşılaştırması

Özellik	^{18}F -FDG PET/BT	SPECT/BT'yle Birlikte İşaretli Lökosit Sintigrafisi
Radyasyon dozu (mSV)	4	4
Düşük karbonhidratlı diyet	Gerekli	Gerekli değil
Kontrolsüz diyabet	Sorunlu	Sorunlu değil
Duyarlılık	Daha yüksek	Yüksek
Özgüllük	Yüksek	Daha yüksek
Ameliyat sonrası görüntüleme (<3 ay)	Önerilmez	Yapılabilir
Rezolüsyon	3-5 mm	1 cm
Uzun hazırlık aşaması ve kan teması	Yok	Var
Uzun görüntüleme süresi	Yok	Var
Bulunabilirlik	Yüksek	Orta
Düşük lökosit sayısı	Sorunlu değil	Sorunlu
Sayısal veri	Yüksek doğruluk	Yapılabilir
Maliyet*	1030 TL	702 TL

mSV: miliSievert. *2017 Sağlık Uygulama Tebliği fiyatlarına göre.

Doğal kapak İE'sinde PET/BT ve işaretli lökosit sintigrafisiyle yapılan çalışmalarda duyarlılık düşüktür (%6-14). Bu nedenle bu hasta grubunda nükleer tıp yöntemleri öncelikli değildir. Ancak özellikle PET/BT'nin metastatik infeksiyonu, gizli infeksiyon odaklarını ve septik embolizasyonu göster-

medeki üstünlüğü nedeniyle tanı basamaklarında yer alması önerilir. Doğal kapaklı olgulardaki potansiyel infeksiyon odaklarının varlığı, PET/BT ile %15-32 oranında daha fazla ortaya konabilir. PET/BT bu hastaların %35'inde tedavi değişikliğine neden olabilmektedir. Gomes ve arkadaşları (176), yapay kapaklı hastalardaki 13 PET/BT çalışmasını inceleyerek, duyarlılığın %73-100, özgüllüğün %71-100, pozitif öngörü değerinin %67-100 ve negatif öngörü değerinin %50-100 olduğunu göstermiştir. PET/BT, bu hastaların %11-24'ünde ekstrakardiyak infeksiyon odağının saptanmasını da sağlamıştır. Aynı çalışmaya göre yapay kapaklı hastalarda SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinin İE tanısındaki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %64-90, %36-100, %85-100 ve %47-81'dir. Kardiyak cihaza bağlı infeksiyonların ve ekstrakardiyak komplikasyonların tanısında PET/BT ile yapılan 9 araştırma incelendiğinde duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %80-89, %86-100, %94-100 ve %85-88 olarak görülmektedir.

Beyin korteksindeki ¹⁸F-FDG tutulumunun fizyolojik olarak çok yüksek olması nedeniyle PET/BT'nin beyin septik embolisi tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle beyin bölgesi incelemeleri için MRG yeğlenmelidir.

Son yıllarda İE tanısı için özellikle ¹⁸F-FDG PET/BT ile yapılan çalışmalar artış göstermektedir. İE tanısı net olarak ortaya konulamayan kardiyak cihazlı hastalar, nedeni bilinmeyen ateş veya bakteriyemi bulunan kardiyak cihazlı hastalar, klinik olarak İE tanısı olasılığı yüksek olan ancak ekokardiyografi ve/veya kan kültüründe tanı konulamayan hastalar, infeksiyon yaygınlığının araştırılması, olası embolizasyon odaklarının saptanması, antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi, nükleer tıp yöntemlerinin önümüzdeki dönemlerde kılavuzlara girmesi beklenen indikasyonları olarak tanımlanabilir (65,66).

Çözüm bekleyen sorunlar ve gelecek öngörüsü: Bugüne kadar yayımlanmış araştırmalarda ¹⁸F-FDG PET/BT için bir günlük düşük karbonhidratlı diyetin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ancak diyetin içeriği ve süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Bu konuda karşılaştırmalı çalışmalar yapılabilir. 2-3. saatlerde geç görüntülemenin yararlı olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte PET/BT'nin günlük uygulamalarda önerilebilmesi için daha fazla kanıt gereksinim vardır. Onkolojik hastalardaki PET/BT sayısal değerlendirmesinde "standard uptake value" (SUV) önemli bir değişkendir. Ancak İE tanısı için belirlenebilmiş herhangi bir eşik SUV değeri yoktur. Bu konuda yeni çalışmalar yapılması gereklidir. Bazı olgu sunumlarında İE tanısı almış hastalarda PET/BT'de saptanan tutulumların antibiyotik tedavisiyle azaldığı gösterilmiş olsa da kesin kanıya varmak için daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır. İE oluşturan farklı patojenlere göre nükleer tıp yöntemlerinin duyarlılık farkları henüz araştırılmamıştır. İşaretli lökosit sintigrafisi ve ¹⁸F-FDG PET/BT'nin İE tanı basamaklarına eklenmesinin maliyet-etkinlik analizlerini konu alan araştırmalar eksiktir. Son yıllarda nükleer tıp hibrid görüntüleme yöntemleri arasına giren PET/MRG, onkolojik ve nörolojik hastalıkların tanısında giderek daha fazla yer almaktadır. Ancak İE tanısında PET/MRG'nin katkısı konusunda araştırmalar ya da olgu sunumları henüz yoktur.

Soru 16: İnfektif endokarditin tanısında var olan görüntüleme yöntemlerinin kullanımı için akış şeması nasıl olmalıdır?

İE'li hastalarda kardiyak lezyonların tanısında ilk yeğlenecek görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Hastaların hemen hepsinde hem TTE, hem TÖE genellikle gereklidir. İE olgularının yaklaşık %15'inde, yapay kalp kapağı veya CIED gibi intrakardiyak yabancı cismi olan hastaların ise %30'unda ne TTE ne de TÖE ile sonuç alınabilmektedir. Böyle hastalarda doğal kapak endokarditlerinde kardiyak BT, yapay kapak endokarditlerinde ise kapak ameliyatından sonraki ilk 1-3 ayda kardiyak BT ve SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, sonrasında kardiyak BT ve PET/BT yapılması öncelikle düşünülmelidir.

İnfektif Endokarditin Tanısında Mikrobiyolojik Yöntemler

İE'de etken mikroorganizmanın belirlenmesi, tanının konulması ve antimikrobik tedavinin yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. İE etkeninin belirlenemediği olgularda mortalitenin arttığı bildirilmektedir. Bir çalışmada etkeni tanımlanamamış İE olgularında mortalite hızları, bu olgularda daha az komorbidite bulunmasına karşın, etkeni belirlenmiş hastalardan 1.8 kat kadar daha fazla saptanmıştır (202). İE olgularında etken belirlenme oranları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde İE hastalarında etkenin belirlenme oranı %90'ın üzerindedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu oran %41-67 arasında bildirilmekte olup daha düşüktür. Ülkemizde ise bu oran %65 dolayındadır (23) (Tablo 1 ve 2). Ülkemizde, İE'li olgularda etkenin belirlenememesinin en önemli nedenleri hastaların kan kültürü alınmadan önce antibiyotik kullanmış olması ve kan kültüründe üremeyen mikroorganizmalara yönelik olarak serolojik ve/veya moleküler testlerin yapılmamasıdır. Klimik Derneği İEÇG'nin bir anket çalışmasında, İE izleyen merkezlerin %85'inde *C.burnetii* faz I IgG antikorlarının araştırılmadığı, %40'ında Wright aglütinasyon testine başvurulmadığı görülmüş; bu durumun da *Brucella* spp. ve *Coxiella* spp.'ye bağlı İE olgularının tanınamamasına katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (16). İE'de etken belirlenme oranını artırabilmek için uygun şekilde kan kültürü alınmasının yanında, serolojik ve gerektiğinde moleküler yöntemlerle bazı incelemelerin de yapılması gerekmektedir (103).

Kültür yöntemleri: İE tanısında kullanılan kültür yöntemleriyle kan ve kalp kapaklarının kültürü yapılabilir.

Kan kültürü: Kan kültürü, İE tanısında kullanılan en önemli yöntemdir. İE'de bakteriyemi genellikle sürekli ve düşük düzeydedir (87). Antibiyotik almamış olan hastalarda kan kültürü pozitifliği %90-95 dolayındadır. Antibiyotik alan hastalarda bu oran belirgin düşmektedir; bir çalışmada antibiyotik alan hastalarda kan kültürü pozitifliğinin %64'e düştüğü bildirilmiştir (203). Kan kültüründe üreme olduğu durumda etkenin belirlenmesinin yanı sıra antibiyotik duyarlılığının da belirlenmesi mümkün olmaktadır. Etken ve duyarlılığı belirlendiğinde de ampirik tedaviden etkene yönelik tedaviye geçiş sağlanabilmektedir.

İE tanısında ve tedavisinde kan kültürünün doğru alınması çok önemlidir. Gerek Avrupa'dan gerekse ABD'den yayımlanan İE kılavuzlarında endokarditin mikrobiyolojik tanısına ilişkin bölüm oldukça kısa olup kan kültürünün nasıl alınması gerektiği üzerinde durulmamıştır (3,65,66).

Kan kültürleri için %2-3 oranındaki kontaminasyonun kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir (204). Oysa yapılan çalışmalarda kan kültürü kontaminasyon oranlarının %20-56 gibi oldukça yüksek olabileceği görülmüştür (205).

Kontaminasyonun önlenmesi için öncelikle uygun şekilde deri temizliği yapılmalıdır. Kan kültürü almadan önce deri, tercihen alkol içeren (klorheksidin-alkol veya iyod-alkol) solüsyonlarıyla, merkezden periferik doğru olacak şekilde silinmeli ve derideki solüsyonun kuruması beklendikten sonra kan kültürü alınmalıdır. Silinmiş bölgeye elle tekrar dokunulmamalı, dokunulacaksa steril eldiven kullanılmalıdır.

Kan kültürlerinde etkenin üremesi, alınan kan miktarıyla doğrudan orantılıdır. Bu durum, otomatize kan kültürü sistemlerini kullanmakta olduğumuz bugünün koşulları için geçerlidir (206). Uygun miktarda kan alınmadığında izolasyon oranları belirgin olarak düşmektedir. Örneğin 1 set, 2 şişe, 20 ml kan alındığında bakteriyemilerin % 65-75'i; 2 set, 4 şişe, 40 ml kan alındığında bakteriyemilerin %80-90'ı; 3 set, 6 şişe, 60 ml kan alındığında ise %96-98'i saptanır (205). Uygun alınan kan kültürleriyle BCNE oranları %30'lardan %5'e kadar indirilmiştir. Var olan kan kültürü yöntemleriyle günümüzde HACEK, *Brucella* spp. ve *Abiotrophia* spp. gibi geçmişte müşkülpesent olarak değerlendirilen bakteriler de, en geç 1 hafta içinde kolaylıkla üretilmektedir.

Kan kültürleri, genel olarak ateşin yükselmeye başladığı dönemde alınmalıdır. Ancak endokarditlerde bakteriyemi sürekli olduğu için bu ön tanıyla izlenen hastalarda kan kültürü almak için ateşin yükselmesini beklemeye gerek yoktur; kan kültürü her zaman alınabilir. Etkenin izolasyonunun sağlanabilmesi için kan kültürleri, her zaman antibiyotik başlamadan önce alınmalıdır. Bu nedenle, özellikle sepsiste olan hastalarda, antibiyotik başlamadan hemen önce kan kültürlerinin art arda alınması önemlidir. Antibiyotik kullanan hastalarda ne kadar süre beklenmesi gerektiğine ilişkin bir görüş birliği yoktur. Daha önce antibiyotik kullanımı olan hastalarda antibiyotikler kesilmeli, kan kültürleri 2-3 gün sonra alınmalıdır. Bu hastalarda kan kültürlerinin pozitifleşmesi için antibiyotiksiz 7-10 günlük bir sürenin gerekli olduğunu ileri sürenler de vardır (207). Antibiyotik alan ve genel durumu iyi olmayan septik hastalarda antibiyotikler kesilemeyebilir; bu durumda bir sonraki antibiyotik dozundan hemen önce (serum antibiyotik düzeyinin en düşük düzeyde olduğu kabul edilerek) kan kültürü alınması gerekebilir.

İE tanısında kan kültürlerine ilişkin ulusal ve uluslararası kılavuzlar, derlemeler vardır (3,65,66,208,209). Bu kaynaklardaki önerilerde bazı farklılıklar bulunmaktadır (örneğin kan kültürü setlerinin hangi aralıklarla alınması gerektiği vb.). Ancak genel ilkeler benzerdir. Öneriler her bir hastaya özgü olarak gözden geçirilmeli ve hasta için hangisi en iyi sonucu verebilecekse o yönde ilerlenmelidir.

Bazı durumlarda kan kültürünün alındığı aşamada endokardit ayırıcı tanı listesinde olmamakta, ancak hastanın izlemi sırasında veya incelemeler sonucunda gündeme gelmektedir. Böyle durumlarda uygun olmayan şekilde alınan kan kültürleri (miktar azlığı, deri kontaminasyonu vb.) klinik ve laboratuvar değerlendirmeyi daha da zorlaştırmaktadır. Sonuçta kan kültürlerinin özenli bir şekilde alınması başlangıçta endokardit düşünülün ya da düşünülmesin çok önemlidir.

Kan kültürü için yapılan istekler kontrol edilmelidir; her bir kan kültürü şişesi için bir istek yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Kan kültürü şişeleri işlemiden önce veya sonra asla buzdolabına konmamalıdır. İstek barkodları şişelerin üzerindeki barkodu kapatmayacak şekilde yapıştırılmalıdır. Alınan kan önce önce aerop şişeye sonra anaerop şişeye boşaltılmalıdır. Kan kültürü şişeleri en geç iki saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bu süre içerisinde oda sıcaklığında tutulmalıdır.

Kan kültürlerinin sonuçları değerlendirilirken set kavramı çok önemlidir. Tek bir damar girişiyle alınan kanın dağıtıldığı biri aerop, biri anaerop olan 2 şişe, bir seti oluşturmaktadır. Yani bir seferde alınan 18-20 ml kanın aerop ve anaerop kan kültürü şişelerine 9-10'ar ml olarak dağıtılmasıyla bir set kan kültürü alınmış olur.

İE ön tanısı olduğu durumlarda en az 3 set kan kültürü alınmalıdır. Son yıllarda, 1 saat içinde toplam 3 set kan kültürü alınması önerisi ağırlık kazanmıştır. Bu durumda bir set kan kültürü, yarım saat sonra bir set kan kültürü ve ilk setten bir saat sonra üçüncü set kan kültürü alınarak, modifiye Duke ölçütleri arasında yer alan "birinci ve üçüncü set kan kültürleri arasında en az bir saat olması" koşulu sağlanmış olur.

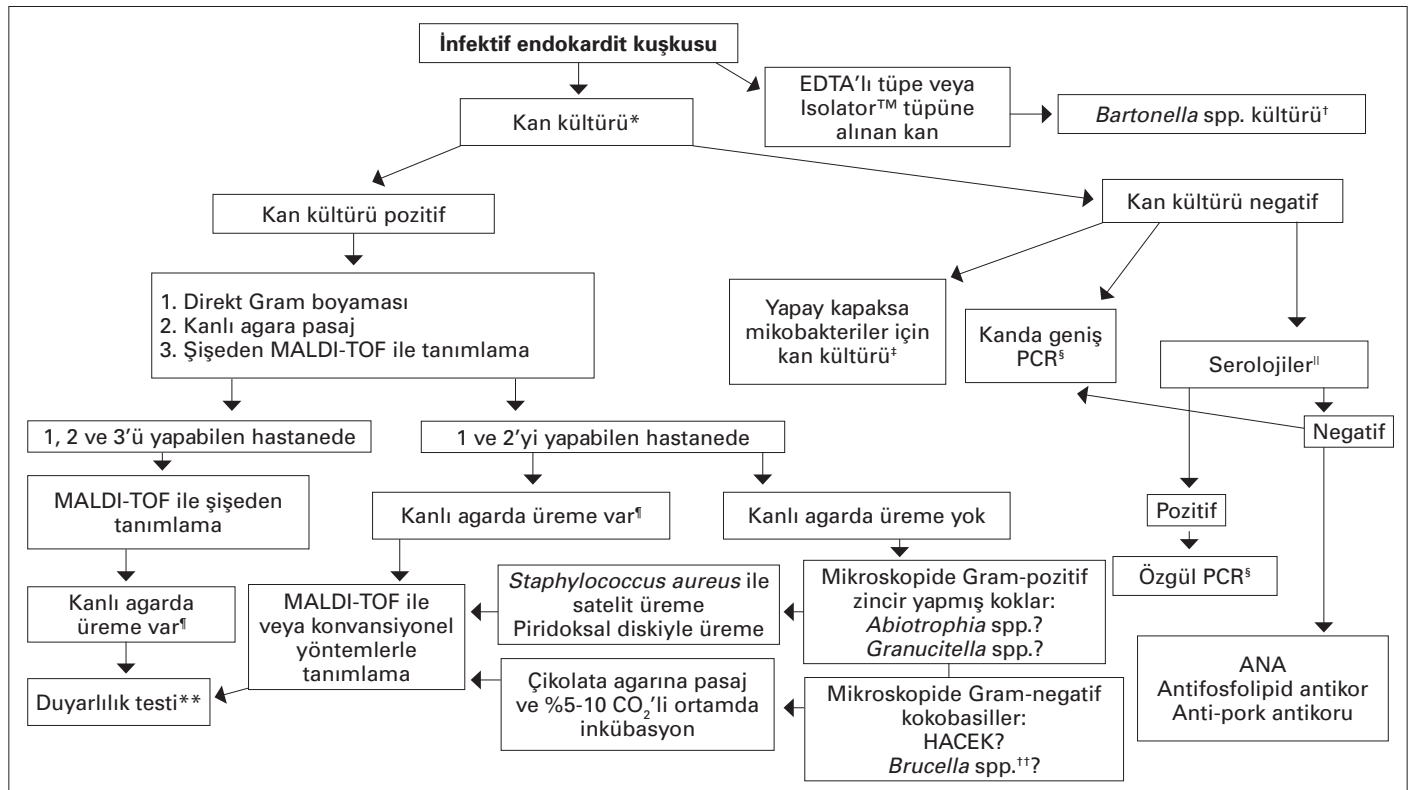
Kan kültürlerine ilişkin ikinci öneri, 6 saat içinde 3 set kan kültürü alınmasıdır. Bu durumda da ilk setten 3 ve 6 saat sonra birer set kan kültürü alınır. Sürekli bakteriyeminin gösterilebilmesi için setler arasında daha uzun süre olması esasına dayanan bu yöntemde antibiyotik tedavisi bir süre ertelenmiş olacağından daha çok subakut olgular için uygulanabilmektedir. Günlük pratikte bir sıkıntı da iş yoğunluğu nedeniyle veya geceye denk gelmesi nedeniyle uygulanabilirliğinin azalmasıdır. Bunun gibi sorunlar yaşanan yerlerde 1 saat içinde 3 setin alınmasıyla yetinilebilir.

İE'de bakteriyemi sürekli olduğundan alınan tüm şişelerde üreme olması beklenir. Bir sette üreme olup diğer iki sette üreme olmadığı durumda sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Özellikle KNS ve difteroid çomaklar gibi deri florası bakterileri ürettiğinde kontaminasyon akla gelmelidir; ancak bu mikroorganizmaların, özellikle tüm setlerde üremeleri halinde ve yabancı cisim varlığında, İE etkeni olabileceği de bilinmelidir.

Kan kültürleri periferik venlerden alınmalıdır. İE düşünülen ve damar içi kateteri olan hastalarda da kan kültürleri sadece kateter takılı olmayan periferik venlerden alınmalıdır. Çünkü periferik venlerden alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranı %1.2-%7.3 arasında iken, kateterden alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranı %3.4-%13'tür (205). Ayrıca kateter kolonizasyonu ve kültür alırken aseptik teknikle oluşabilecek sıkıntılar nedeniyle, kateterlerden alınan kan kültürlerindeki üremeler, değerlendirmede sorunlara yol açabilmektedir. SVK'dan ve periferden eş zamanlı, aynı miktarda kan kültürü alınması, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının tanısı için önerilen bir yöntem olup endokardit tanısında kullanılmamalıdır.

Kan kültürü pozitif olan İE'li hastalarda, negatifleşinceye kadar kan kültürleri düzenli aralıklarla yinelenmelidir. Bu, tedavinin başarısını ölçmek için de önemlidir. Kontrol kan kültürlerinin 48 saatte bir ve 2 set olarak alınması gereklidir.

Otomatize kan kültürü sistemlerinde beş günlük inkübasyon süresi uygulanan standard kan kültürü şişeleri, endokarditin üretilen etkenlerinin, *Candida* spp. de dahil olmak üzere, tamamına yakını için yeterlidir. Önceki yıllarda HACEK



Şekil 4. İnfektif endokarditli hastada etkenin belirlenmesi için yapılacak mikrobiyolojik incelemeler için akış şeması.

EDTA: etilen diamin tetra asetik asit, MALDI-TOF: matrix assisted laser desorption ionization - time of flight, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu, HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp., ANA: antinükleer antikor, IFA: indirekt floresan antikor, MIC: minimum inhibitör konsantrasyon.

* Kan kültürü: Doğal kapak endokarditlerinde, en az yarım saat arayla, her bir set bir aerop, bir anaerop şişeden oluşacak ve her bir şişeye yaklaşık 10 ml (üreticinin önerileri de dikkate alınarak) kan konulacak şekilde toplam 3 set (toplam 6 şişe ve 60 ml kan) kan kültürü alınmalıdır.

Bartonella kültürü (225): [a] Kan örneğinin hazırlanması: İki yöntemle hazırlanabilir. Birincisinde EDTA'lı, mor kapaklı hemogram tüpüne kan alınarak, 24 saat -65°C'de bekletilir. Ertesi gün donmuş kan çözülerek, 200 µl kadarı ekim için kullanılabilir. İkincisi, lizis santrifüjasyonu için kullanılan tüpe (Isolator™) kan alınarak, üreticinin önerileri doğrultusunda santrifüje edilir ve elde edilen materyal ekim için kullanılabilir. [b] Her iki yöntemle elde edilmiş örnekler, taze (2 haftadan daha fazla) çikolata agarına ekilir. Plak, tercihen bir polietilen poşet içinde veya kenarları parafilmle kapatılarak %5-10 CO₂'li ortamda 2-5 hafta inkübe edilir. [c] Plaklar, ilk 3 gün günlük olarak, daha sonra haftalık olarak 5 hafta boyunca üreme açısından kontrol edilir.

[†] Yapay kapak endokarditlerinde: Yukarıda belirtildiği şekilde alınan 3 set kan kültürüne ek olarak, mikobakterilerin üremesine olanak tanıyan tüplere de (BD BACTEC™ Myco/F Lytic vb.) yarım saat aralıkla 3 şişe kan kültürü alınmalıdır.

^a PCR testleri: Daha önce antibiyotik kullanmış kan kültürü-negatif hastalarda, serolojik testler negatif çıkarsa kanda özellikle stafilokok ve streptokoklara yönelik multipleks PCR (LightCycler® SeptiFast vb.) testleri veya bakteri (16S rRNA) ve mantarlara (18S rRNA) yönelik korunmuş genlerin PCR ile çoğaltılması ve sekanslama şeklinde yapılan özgül olmayan PCR testleri (SepsiTest® vb.) yapılır. Herhangi bir serolojik testi pozitif çıkan hastada, pozitif çıkan mikroorganizma için, kanda o mikroorganizmaya yönelik olarak özgül PCR testi yapılır.

¹¹ Serolojik olarak yapılması gereken testler: Hem doğal, hem yapay kapak endokarditlerinde öncelikle Wright aglütinasyon testi (negatifse Coombs serumu da eklenerek) veya Brucellacapt® testi, *Coxiella burnetii* faz I IgG, *Bartonella quintana* IgG ve *B. henselae* IgG testleri yapılır. Bu testlerin negatif çıkması halinde *Legionella* spp. IgG, *Mycoplasma* spp. IgG, *Chlamydia pneumoniae* IgG ve sadece yapay kapak endokarditlerinde *Aspergillus* spp. için kanda galaktomannan antijeni araştırılır. IFA testyle *C. burnetii* için faz I IgG antikorlarının >1/800, *Bartonella* spp. için IgG sınıfı antikorların >1/800, *C. pneumoniae* için IgG sınıfı antikorların >1/512 ve *Legionella* spp. için IgG sınıfı antikorların >1/256 olması pozitif olarak kabul edilmektedir. *Brucella* spp. için Wright aglütinasyon testinin 1/160'tan, Brucellacapt® testile araştırılan IgG sınıfı antikorların 1/320'den yüksek titrede pozitif olması anlamlı olarak kabul edilir. Galaktomannan için optik dansite indeksinin ≥ 0.5 olması pozitif kabul edilir.

[†] Agarda üretilmiş mikroorganizmalar: Suşlar, yineleyen infeksiyonlar veya ek testler gerektiğinde kullanabilmek üzere tercihen -85°C'de saklanmalıdır.

** Duyarlılık testleri: Üremiş mikroorganizmaların, tedavide kullanılacak tüm antimikrobikler için MIC değerleri belirlenmelidir.

^{††} *Brucella* spp., laboratuvarda sağlık çalışanlarına bulaşabilir. Tüm işlemler, asgari biyogüvenlik düzeyi-2 laboratuvar koşullarında ve mutlaka sertifikalı bir sınıf IIA biyolojik güvenlik kabini içinde yapılmalıdır.

grubu bakteriler için daha uzun inkübasyon süreleri önerilmekle birlikte, günümüzde kan kültürü için kullanan standard yöntemler yeterli olmaktadır. Var olan kan kültürü sistemleri ayrıca *Abiotrophia* ve *Granulicatella* spp. gibi NVS'nin ve *Brucella* spp.'nin üremesi için de yeterlidir. *C. acnes* için ise inkübasyonun uzatılması (örneğin 14 gün) gerekebilmektedir. Bu nedenle endokardit düşünülen hastalarda şişelerin inkübasyonu 10-14 güne uzatılabilir; ek olarak beş günlük inkübasyon sonunda, sinyal vermemiş kan kültürü şişelerinden çikolata agarına kör pasaj yapılabilir; bu plaklar da aerop ve anaerop ortamda inkübe edilebilir (120). Bu şekilde ek inkü-

basyon ve pasajlarla da üreme saptanmayan olgular BCNIE olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda, hem söz konusu üretilenmeyen etkenlere yönelik olarak yapılacak aşağıda belirtilen serolojik testler, hem de özellikle daha önce antibiyotik kullanmış hastalar için olmak üzere, değerlendirmeye moleküler testlerle devam edilmelidir (Şekil 4).

Son 10 yılda kalp cerrahisi geçirmiş ve İE düşünülen hastalarda, alınmış normal kan kültürlerinde üreme olmaması halinde, *M. chimaera* için mikobakterilerin üremesine olanak tanıyan şişelere, yarım saat arayla 3 şişe kan kültürü alınarak mikobakteriyoloji laboratuvarına gönderilmelidir.

Soru 17: Infektif endokardit düşünülen hastalarda kan kültürü nasıl alınmalıdır?

İE düşünülen hastalarda, ateşli dönem beklenmeden, yarımşar saat arayla 3 set (3 aerop 3 anaerop olmak üzere toplam 6 şişe) kan kültürü alınmalıdır. Bir aerop, bir anaerop şişeden oluşan her bir sete inoküle edilecek kan miktarı 18-20'şer ml (şişe başına 9-10 ml) olmak üzere şişelere toplamda 60 ml kan inoküle edilmiş olmalıdır. Son 10 yılda ameliyat olmuş yapay kapak endokarditli hastalarda, normal kan kültürü şişelerinde üreme olmazsa, mikobakterilerin üremelerine olanak veren şişeler kullanılarak 3 şişe kan kültürü daha alınmalıdır. Tedavi başladıktan sonra 48 saatte bir 2 set kontrol kan kültürü alınarak, üremenin negatifleştiği gösterilmelidir.

Kapak kültürü: Etken mikroorganizmanın belirlenmesinde, kan ve serum örneklerinin dışında, ameliyat olan hastalarda çıkarılan kalp kapakları veya embolektomi örnekleri de kullanılabilir. İE düşünülen hastalardan çıkarılmış kapak veya vejetasyonların Gram boyaması, kültürü ve histopatolojik incelemesi yapılmalıdır. İE düşünülmeyen ve kalp kapak replasmanı yapılan hastalarda, çıkarılan kapakların rutin olarak kültürünün yapılması gerekli değildir. 2004-2006 arasında çıkarılan tüm kapakların kültürünün yapıldığı bir çalışmada, toplam 1101 kalp kapağının 321 (%29.2)'inde kültürde pozitiflik belirlenmiştir. İE olmayan 1030 hastanın 293 (%28.4)'ünde, İE olan 71 hastanın ise 28 (%39.4)'inde kapak kültürünün pozitif olduğu görülmüş ve kapak kültürünün İE tanısında duyarlılığının %25.4; özgüllüğünün %71.6; pozitif öngördürücü değerinin %5.8 ve negatif öngördürücü değerinin %93.3 olduğu belirlenmiştir. İE tanısı konulmuş olanlarda da kapak kültürü sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (210). Hastalığının aktif döneminde kapak ameliyatı yapılan hastalarda, kan kültüründe üreyen mikroorganizmanın kapak kültüründe de üremesi, hastane içi mortalite açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle böyle hastalarda mutlaka kapak kültürü yapılmalı ve kanda etken üremesi halinde hastalar kötü sonuçlar açısından yakından izlenerek yeterli sürede etkili bir antimikrobik tedavi uygulanmalıdır (211).

Kapak örnekleri alındıktan hemen sonra, ameliyathanede üçe ayrılmalı; her biri önceden hazırlanmış birinde formalin olan, diğer ikisinde ise herhangi bir şey bulunmayan 3 adet steril vidalı kapaklı plastik kaba konulmalıdır. Boş kaba konulmuş örneklerden biri kültür testleri, diğeri moleküler testler için mikrobiyoloji laboratuvarına, formalinli örnek ise patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Kültürü yapılacak kapak örneği kaba konurken tercihen serum fizyolojikle nemlendirilmiş steril bir gaz üzerine yerleştirilmelidir.

Kalp kapaklarının mikrobiyolojik incelemesinde önce makroskopik inceleme yapılarak vejetasyon, apse veya infekte görünüm not edilmelidir. Örnekler, doku homojenizatörü, steril havan veya bistüri yardımıyla homojenize edilmelidir. Homojenize edilmiş örneklerden Gram ve Giemsa boyaması yapılmalı; örnekler, kanlı agar, çikolata agarı, McConkey agarı ve Sabouraud dekstroza agarına ekilerek aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir. Ayrıca mümkünse 5-10 ml'lik beyin-kalp infüzyon buyyonu, anaerop koşulları sağlamak üzere tiyoglikolatlı buyyon ve ayrıca Sabouraud dekstroza buy-

yonuna ekim yapılmalıdır. Ekim yapılmış katı ve sıvı besiyerleri etüvde 7 gün süreyle inkübe edilmelidir. Homojenizasyon ve ekim işlemlerinin tümü biyolojik güvenlik kabininde gerçekleştirilmelidir (212).

Soru 18. Infektif endokardit tanısında ameliyat sırasında çıkarılmış kapak veya embolektomi örneğinin kültürleri nasıl yapılmalıdır?

İE nedeniyle ameliyat yapılan hastalardan çıkarılan kalp kapakları hem mikrobiyolojik olarak (boyamalar, kültür ve moleküler testlerle), hem de histopatolojik olarak incelenmelidir.

Kan veya kapak kültüründe üremiş mikroorganizmaların yorumlanması, tanımlanması ve antimikrobik duyarlılıkları: İE tedavisinde etkenin adı ve antimikrobik duyarlılığı çok önemlidir. Bu nedenle kan ve kapak kültüründe üretilmiş suşlar tür düzeyinde tanımlanmalıdır. Mikroorganizmaların adlandırılmasında klasik yöntemlerle birlikte, gerekmesi halinde, özellikle NVS ve HACEK gibi kültürde zor üretilen patojenlerin tanımlanmasında, direkt olarak koloniden tanımlama yapabilen "matrix assisted laser desorption ionization - time of flight" (MALDI-TOF) gibi yeni yöntemler, kuşku durumlarında ise 16S RNA geninin çoğaltılıp dizilmesi ve tam genom dizileme gibi ileri tanımlama yöntemleri de kullanılmalıdır. Tedavi, disk difüzyon testiyle yapılmış duyarlılık test sonuçlarıyla yönlendirilmemelidir. Kullanılacak antimikrobiklerin üretilen mikroorganizmaya karşı MIC değerleri belirlenmelidir.

İE etkeni olan suşlar, gerektiğinde ek incelemeler yapabilmek ve rekürans durumlarını tanımlayabilmek için en az bir yıl süreyle saklanmalıdır.

Kan kültürü-negatif infektif endokarditlerin tanısında mikrobiyolojik yöntemler: Kültür negatifliğinin en sık nedeni antibiyotik kullanımı olduğundan, antibiyotik başlamadan önce kan kültürünün alınması çok önemlidir. Yeterli miktarda kan inoküle edilerek alınan uygun sayıdaki kan kültürleri, klasik İE patojenlerinin %95 oranında saptar. Kan kültürü uygun olarak alınmasına karşın üreme olmayan hastalarda ise BCNIE söz konusudur ve bunun üç önemli nedeni vardır: [1] hastanın daha önce antibiyotik alması, [2] zor üreyen bakterilerin etken olması, [3] hücre içi yerleşen ve kan kültürlerinde üretilmeyen bakterilerin etken olması. Yukarıdaki bölümlerde de belirtildiği gibi antibiyotik almakta olan ve endokardit düşünülen hastalarda antibiyotiklerin kesilmesi ve hasta bir süre antibiyotiksiz kaldıktan sonra kültür alınması da akılda tutulmalıdır. Mantarlar, endokardit olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır. En sık saptanan fungal endokardit etkenleri *Candida* spp.'dir. Ancak kandideminin saptanmasında kan kültürünün duyarlılığının yaklaşık %50'lerde olduğu bilinmektedir (213). Bazı otomatize kan kültürü sistemlerinde mantar kültürüne özgü şişeler bulunmaktadır ve bunların kullanılması mantar izolasyon oranını artırmaktadır (214). Hücre içi yerleşen, zor üretilen veya üretilmeyen etkenlerin (*M. chimaera*, *Bartonella* spp. için) belirlenebilmesi için ya uygun kan kültürü şişeleri ya da aşağıda belirtilmiş serolojik ve moleküler testler kullanılmalıdır. *T. whipplei* için serolojik test olmadığı için, tanı sadece hastalar ameliyat olduğunda çıkarılan kalp kapaklarının histopatolojik ve moleküler incelemesiyle konulabilmektedir.

Serolojik testler: İE düşünülen ve kan kültürü-negatif hastalarda bazı mikroorganizmalar için serolojik testlerin yapılması çok önemlidir. Yapılmış çalışmalarda BCNIE'lerde en sık karşılaşılan mikroorganizmalar *Brucella* spp. (ülkemizde en sık), *C. burnetii*, *B. henselae*, *T. whipplei*'dir (4,112,113,215). Ayrıca *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp. de kan kültürlerinde üretilmeyen ancak İE etkeni olarak tanımlanmış mikroorganizmalardır. Bu veriler nedeniyle, BCNIE olgularında *C. burnetii*, *B. henselae*, *B. quintana*, *Brucella* spp., *L. pneumophila*, *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp.'nin serolojik olarak araştırılması önerilmektedir (65). Genellikle önerilen antikorların indirekt floresan antikor (IFA) testiyle araştırılmasıdır. Hastalığın kronik özellik göstermesi nedeniyle genellikle IgG sınıfı antikorlar araştırılır. IFA testiyle IgG sınıfı antikor titresinin *C. burnetii* için (faz I antijenlerine yönelik) $>1/800$, *Bartonella* spp. için $>1/800$, *C. pneumoniae* için $>1/512$ ve *Legionella* spp. için $>1/256$ olması pozitif olarak kabul edilir. *Brucella* spp. için Wright aglütinasyon testi titresinin $>1/160$, Brucellacapt® (Vircell, Granada, İspanya) testiyle araştırılan IgG sınıfı antikor titresinin ise $>1/320$ olması anlamlı olarak kabul edilmektedir (113,216-218). Bu testlerin hepsine ulaşmak ülkemiz koşullarında her zaman mümkün olmadığı için öncelikle *Brucella* spp. için Wright aglütinasyon testi (negatifse Coombs serumu da eklenerek) yapılmalı ve IFA testiyle *C. burnetii* faz I antijenlerine karşı IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif sonuçlanması halinde sırasıyla ve tercihen IFA testiyle *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp. için IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. *Legionella* spp. normal kan kültürü şişelerinde üreyebilir; ancak klasik katı besiyerlerine yapılan pasajlarda üremez. Tanı için seroloji dışında idrarda *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijeni de araştırılabilir. Özellikle yapay kapağı olan veya bağırsıklığı basılanmış hastalarda *Aspergillus* spp. için de serumda galaktomannan antijen testi yapılmalıdır.

Soru 19: İnfektif endokardit tanısı için, ne zaman ve hangi serolojik incelemeler yapılmalıdır?

Kan kültürü negatif sonuçlanan hastalarda öncelikle Wright aglütinasyon testi (negatifse Coombs serumu da eklenerek) yapılmalı ve IFA testiyle *C. burnetii* faz I antijenlerine karşı IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif sonuçlanması halinde sırasıyla ve tercihen IFA testiyle *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp. için IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır.

Moleküler yöntemler: BCNIE olgularında bakterilerin kanda ve çıkarılan kapakta moleküler yöntemlerle de aranması önerilmektedir. Bu amaçla en sık polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler yöntemler kullanılır. PCR temelli yöntemlerin, hem hasta kanlarında hem de İE nedeniyle kapak ameliyatı uygulanan hastalardan elde edilmiş kapak dokularında, patojenleri güvenilir bir şekilde tanımlayabildiği gösterilmiş; hatta PCR pozitifliğinin de majör bir Duke ölçütü olarak kullanılması gerektiği ileri sürülmüştür (141,219-222). Bu amaçla kullanılmakta olan PCR testleri ya tüm bakterilerde yaygın olarak bulunan 16S rRNA, 23S rRNA ve *rpoB* genlerini hedefleyen primerler kullanılarak yapılan

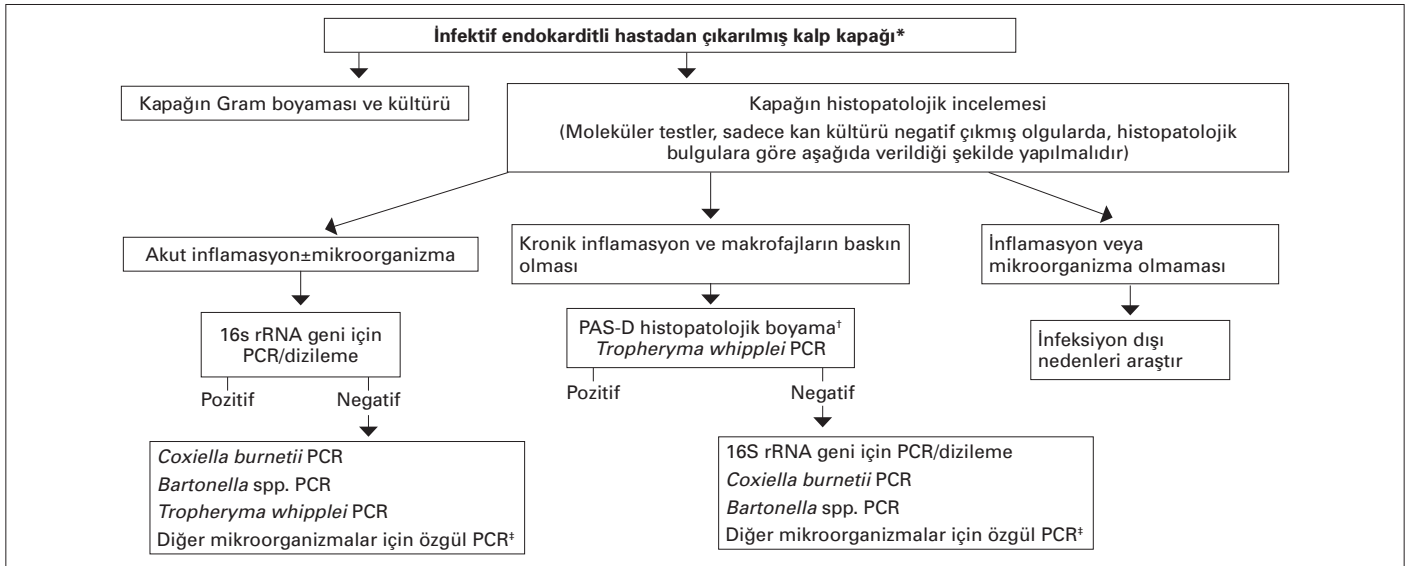
geniş kapsamlı PCR testleridir ya da kantitatif sonuçlar alınmasına da olanak tanıyan daha hızlı, kolay ve patojene özgü gerçek zamanlı PCR testleridir. Kalp kapaklarında 16S rRNA geninin araştırıldığı geniş bakteriyel PCR testlerinin üstünlüğü, akla gelmeyen birçok patojenin de belirlenebilmesine olanak tanınmasıdır. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda, *B. henselae* ve *T. whipplei* İE etkeni olarak ilk kez bu yöntemle tanımlanabilmiştir. 16S rRNA geninin amplifikasyonuna dayanan testlerin en önemli zayıflıkları ise kontaminasyon riski bulunması, etkenleri saptamadaki duyarlılık ve özgüllüklerinin çok geniş sınırlar içinde olması ve PCR sonrası dizileme gereksinimi nedeniyle sonuçların alınmasının uzamasıdır. Bu nedenlerle, özgül bir klinik kuşkunun olmadığı durumlarda, tüm bakterilerde yaygın olarak bulunan 16S rRNA, 23S rRNA ve *rpoB* genlerini hedefleyen primerler kullanılarak geniş kapsamlı PCR yapılması önerilirken; etkenin öngörülebildiği ciddi infeksiyonlarda, tanının daha erken ve özgül olarak konulmasını sağlayabileceği için, patojene özgü gerçek zamanlı PCR testleri önerilmektedir (220,222-224). Pozitif bir PCR sonucu endokardit etkenini belirlemede yararlıdır; ancak tedavi süresini yönlendirmede kullanılmaz. İE düşünülen, daha önce antibiyotik almış ve kan kültüründe üreme olmamış hastalarda tam kanda yapılan multipleks PCR testlerinin (LightCycler® SeptiFast, SepsitTest® vb.) kullanılması da önerilmektedir.

Soru 20: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda kanda ve dokuda yapılabilecek moleküler testler nelerdir ve ne zaman yapılmalıdır?

Kültür-negatif hasta, daha önce antibiyotik kullanmışsa, tam kan örneğinde multipleks PCR testleriyle (LightCycler® SeptiFast, SepsitTest® vb.) patojen araştırılmalıdır. Antibiyotik kullanım öyküsü olmayan kan kültürü-negatif hastalarda ise ameliyatla çıkarılan kalp kapağında, 16S rRNA gen analizi ve *T. whipplei* için PCR incelemesi yapılmalıdır.

Mikrobiyolojik testler için algoritma: İE tanısında kullanılacak laboratuvar testlerinin ve bunların yapılma zamanının standardize edilmesi, İE'nin tüm potansiyel etkenlerini sistematik olarak taramaya olanak tanıyarak, kültür-negatif İE oranını azaltabilir. Fransa'da yapılmış bir çalışmada, İE'li hastalara yapılacak kan testleri standardize edilerek, testler için gereken malzemeler üç ünite olacak şekilde bir kit içine yerleştirilmiş; birinci üniteye hasta başvurusunda hemen kullanılacak olan bir set (biri aerop, biri anaerop olmak üzere iki şişeden oluşan) kan kültürü şişesi, RF'nin ve *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Chlamydia* spp., *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* ve *Aspergillus* spp.'ye karşı özgül antikorların araştırılacağı serum örneğini koymak için düz tüp; ikinci ve üçüncü üniteye ise birinci üniteye şişelerden 2 ve 4 saat sonra kullanılmak üzere birer set kan kültürü şişesi daha konulmuştur. Bu şekilde sistematik serolojik inceleme yapılmasıyla modifiye Duke ölçütlerinin performansı artırılmış ve olguların %8'inde etyolojik tanının konulması sağlanmıştır (226).

Hangi serolojik testlerin yapılacağına karar verirken, o bölgedeki infeksiyonların prevalansı da önemlidir. Örneğin ülkemizde, *Brucella* spp. ve *Coxiella* spp. serolojileri öncelikle yapılması gereken testlerdir.



Şekil 5. İnfektif endokardit nedeniyle çıkarılmış kalp kapaklarının histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemesi.

* Histolojik inceleme, infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenleri saptamak ve mikrobiyolojik test sonuçlarıyla uyumu değerlendirmek için kullanılmaktadır. İdeal olanı, alınmış örneğin ameliyathanede steril olarak üçe ayrılıp, histopatolojik inceleme, Gram boyaması ve kültür ve moleküler testler için gönderilmesidir. Örnek yetersizse, öncelikle histopatolojik incelemeye ve mümkünse moleküler incelemeye gönderilmelidir.

† *Tropheryma whippelii* ile infekte makrofajlar, diyastaz sindirimini izleyerek PAS-pozitif boyanır.

‡ Örneğin *Mycoplasma hominis*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Cutibacterium* (eskiden *Propionibacterium*) *acnes* vb.

PAS-D: diyastazlı periyodik asid-Schiff, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu.

İnfektif Endokarditin Tanısında Histopatolojik Yöntemler

Çıkarılmış kalp kapağının veya embolektomi örneğinin histopatolojik incelemesi, İE tanısı için altın standardır. Histopatolojik inceleme, özellikle ülkemiz gibi BCNIE olgularının oranının çok yüksek olduğu yerlerde olmak üzere, hem etkenin tanımlanması, hem de uygun tedavinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Ek olarak hastalığın aktivitesi ve aşaması hakkında da fikir verir. Bir çalışmada histopatolojik incelemeyle BCNIE olgularının %75'inde etken tanımlanabilmiştir. Bu nedenle özellikle kan kültürü-negatif İE tanısı konulmuş veya İE'den kuşku edilen hastalarda, çıkarılan örneklerin kapsamlı histopatolojik incelemesinin yaşamsal önemi vardır. Çıkarılan örnek hem kültür, hem moleküler inceleme, hem de histopatolojik inceleme yapılmak üzere 3'e ayrılmalıdır. Örnek miktarı yetersizse, İE tanısında kapağın Gram boyaması ve kültürüne göre çok daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle, öncelik histopatolojik incelemeye, sonra da moleküler testlere verilmelidir (227). İE'li hastalardan çıkarılmış kalp kapağı vb. örneklerin inceleme aşamaları Şekil 5'te verilmiştir (120).

Histopatolojik inceleme için örneklerin alınması: İE nedeniyle ameliyat edilen hastalardan alınan kalp kapak örnekleri, vejetasyonlar, apseler veya embolizasyon olan vücut bölgesinden alınan klinik örnekler, uygun büyüklükte bir kap içine konmalıdır. Bu kap, ağzı geniş, sıvı sızdırmaz özellikte olmalı ve içerisindeki materyalin 10 katı hacminde %10'luk tamponlu formalin bulundurulmalıdır. Kalsifikasyon gösteren kapaklar, immünohistokimyasal incelemeyi etkilemeyecek hafif dekalsifikasyon protokolleriyle dekalsifiye edildikten sonra boyanmalıdır.

Örneklerin makroskopik olarak incelenmesi: Makroskopik inceleme, tutulan kapağın doğal veya yapay (biyolojik veya mekanik) olmasına göre farklılık gösterir. Doğal kapaklar için gelen örneğin boyutu, bileşenleri (kapak dokusu, chorda tendinea, papiller kaslar), vejetasyon, doku hasarı, yıkımı veya kaybı

(ülserasyon, yırtılma, perforasyon ve chorda tendinea rüptürü) ve kalsifikasyon varlığı not edilmelidir. İE'de kapak hemorajiktir; en önemli ayırt edici makroskopik özellik pürüzlü vejetasyon ve geç dönemde kapak yaprakçığında perforasyondur. Gerçek perforasyon endokardit için neredeyse patognomondur. Perforasyon ve fenestrasyon birbirinden ayrılmalıdır. Fenestrasyon, yaşlı hastalarda normal bir bulgudur; aort ve pulmoner kapak komisürünün yanında olur; kapakta düzensizlik ve vejetasyon olmaz. Mitral kapağın atriyal yüzünde ve semilüner kapakların ventriküler yüzünde 3-42 mm boyutunda vejetasyonlar, chorda tendinea ve perivalvüler yapıların nekrozu, chorda tendinea rüptürü, kapakçıklarda ülserasyon, rüptür, perforasyon, perivalvüler apse, McCallum plakları, intrakardiyak fistül ve myokard infarktüsü görülebilir (139,228,229).

Yapay kapakların morfolojik incelemesi oldukça farklıdır. İnfeksiyon genellikle yapay kapağın dikiş halkasından başladığı ve anüler apseye neden olabildiği için, öncelikle bu halka çok dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Biyolojik yapay kapaklarda vejetasyon, perforasyon, yırtılma ve kalsifikasyonlar not edilmeli; aynı zamanda proteze yakın yerlerdeki fibroz kılıf varlığı da değerlendirilmelidir. Mekanik kapaklarda bulunan trombüsler, diğer birikintiler ve dikiş halkası çevresinde bulunan yoğun bağ dokusu da örneklenmelidir. Makroskopik incelemeden ve rutin izlemiden sonra dokular parafin bloklara gömülüp 4-5 µm'lik kesitler alınarak mikroskopik olarak incelenir.

Örneklerin mikroskopik olarak incelenmesi: Rutin izleme alınan dokular önce hematoksilen eozinle boyandıktan sonra mikroskopik olarak değerlendirilir. Daha sonra İE düşünülen dokularda, Giemsa ve Gram (streptokoklar, stafilokoklar, Gram-negatif çomaklar için), Gimenez (*Coxiella* spp. için), Warthin-Starry gümüş (*Bartonella* spp. için), periyodik asid-Schiff (PAS) (*T. whippelii* için), Gomori metenamin gümüş (GMS) (mantarlar için) ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) (*Mycobacterium* spp.

Tablo 8. İnfektif Endokardit Nedeniyle İncelenen Dokularda Mikroorganizmaları Göstermek İçin Kullanılacak Boyama Yöntemleri (230)

Mikroorganizma	Kullanılacak Doku Boyama Yöntemi	Mikroorganizmanın Görünümü
Streptokoklar	Giemsa, Gram, Brown-Brenn	Gram-pozitif koklar
Stafilokoklar	Giemsa, Gram, Brown-Brenn	Gram-pozitif koklar
Gram-negatif çomaklar	Giemsa, Gram, Brown-Brenn	Gram-negatif çomaklar
<i>Coxiella burnetii</i>	Gimenez	Sadece makrofajların içinde kokoid bakteriler
<i>Bartonella</i> spp.	Warthin-Starry	Küme halinde çomaklar
<i>Tropheryma whippiei</i>	Periyodik asid-Schiff (PAS)	Esas olarak makrofajların içinde granüler paternde bakteriler
<i>Candida</i> spp.	Gomori metenamin gümüş (GMS), PAS	Tomurcuklanan mayalar (3-5 µm) ve psödohifler
<i>Aspergillus</i> spp.	GMS, PAS	45° açıyla dallanan bölmeli hifler (3-8 µm)
<i>Mycobacterium chimaera</i>	Ehrlich-Ziehl-Neelsen	Aside dirençli pembe renkli çomaklar

için) boyamaları yapılmalıdır. EZN ve GMS özellikle yapay kapak IE'lerinde; Gimenez, Warthin-Starry, GMS ve PAS boyamaları ise BCNIE'lerde ihmal edilmemelidir (Tablo 8).

Histolojik olarak vejetasyon düşünülen tüm dokular incelenip, infeksiyöz mü noninfeksiyöz mü olduğu ayırt edilmelidir. Özellikle kan kültürü-negatif olgularda bu ayırım önemlidir. IE'de vejetasyon, fibrin matriksi, akut inflamatuvar infiltrat ve bakteri mikrokolonilerinden oluşur. Preoperatif kan kültüründe mikroorganizma gösterildiyse, histolojik olarak saptamaya yönelik özel boyamalar yapmaya gerek yoktur; ancak isteğe bağlı olarak doku Gram yöntemiyle boyanabilir. Antibiyotikle tedavi edilmiş olgularda histolojik olarak vejetasyonda mikroorganizma gösterilemeyebilir. Bu olgularda neovaskülarizasyonla birlikte kronik inflamasyon ve dokuda destrüksiyon olması, IE tanısı için yeterlidir; mikroorganizma için özel boyama yapmaya gerek yoktur. Kronik olarak tedavi edilmiş olgularda makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve nadir olarak dev hücreleri görülür. Akut olgularda mikroorganizma çoktur; orta büyütmeye rahatlıkla fibrinöz nötrofilik eksüda içinde büyük gruplar halindeki mikroorganizmalar görülür (228,229).

T. whippiei'nin neden olduğu IE'de, içinde bütün veya parçalanmış yoğun bakterinin olduğu PAS-pozitif köpüksü makrofajlar tipiktir. *C. burnetii* ve *Bartonella* spp. endokarditlerinde de köpüksü makrofajların baskın olduğu mononükleer inflamatuvar hücreler görülebilir (231). Ancak Q ateşine bağlı IE olgularında, sıklıkla vejetasyon ve belirgin inflamasyon saptanmamaktadır. Bu hastalarda, genellikle az sayıda mononükleer hücre içeren hafif inflamasyon ve vaskülarizasyonun eşlik ettiği ciddi fibroz ve kalsifikasyon belirlendiği için, bu durum infeksiyon dışı de-

jeneratif kapak hasarlarıyla karıştırılabilir. Bu nedenle kronik Q ateşi düşünülen olgularda, histopatolojik tanı konulabilmesi için Gimenez boyamasıyla ve özellikle immünohistokimyasal boyamalarla bakterinin aranması kritik öneme sahiptir (232).

IE lezyonlarının NBTE'den ayrılması da önemlidir. NBTE'de lezyonlar kapağın altında değil kapağın kapanma hattındadır; değişik boyutta fragil olup kolayca embolize olurlar. Histolojik olarak fibrin ve trombositlerden oluşur; bakteri ve belirgin inflamasyon yoktur (233).

IE nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle, rutin patoloji laboratuvarlarında hem deneyim, hem de bilgi eksikliği nedeniyle örneklerin incelenmesi yetersiz olabilmektedir. Bunu engellemek için, çıkarılan raporlarda şu bilgiler mutlaka yer almalıdır: tutulan kapak (aort, mitral, triküspid, pulmoner); kapak türü (doğal, mekanik yapay, biyolojik yapay); histolojik özellikler (vejetasyon, fibroz, kalsifikasyon, inflamasyon ve neovaskülarizasyon varlığı ve oranları); boyama sonuçları; mikroorganizmaların varlığı ve morfolojileri. İnflamatuvar hücreler için nötrofil (CD15), lenfosit (CD3, CD20) ve makrofaj (CD68) yüzdeleri de belirtilir (230). IE tanısında kullanılabilecek histopatolojik ölçütler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. İnfektif Endokardit Tanısı İçin Histopatolojik Ölçütler (227,230)

Majör Ölçütler	Minör Ölçütler
Vejetasyon	Kapakta mononükleer hücre infiltratları (makrofaj veya lenfositler)
Polimorfonükleer lökosit infiltratlarını içeren aktif endokardit	Nekroz
Dokuda mikroorganizmaların gösterilmesi	Neovaskülarizasyon Fibroz Kalsifikasyon

Kesin: 2 majör ölçüt veya 1 majör + 3 minör ölçüt

Olası: 1 majör + 2 minör ölçüt

İnfektif endokardit değil: Majör ölçüt olmaması

Kapak dokusunda mikroorganizmaların gösterilebilmesi için yukarıda verilmiş özgül olmayan histokimyasal boyamalar dışında, mikroorganizmalara özgül antikorlarla immünohistokimyasal boyamalar da yapılabilir. Ancak özgül antikorları bulmak her zaman mümkün olmadığı için, kapak örneklerinde mikroorganizmaların belirlenmesinde, otoimmünohistokimya denilen ve hastanın kendi serumunun kullanıldığı yeni yöntemler de tanımlanmıştır (234).

Soru 21: İnfektif endokardit düşünülen hastalardan alınan kalp kapaklarının histopatolojik incelemesi ne sağlar?

IE düşünülen hastalardan çıkarılmış kalp kapaklarının histopatolojik incelemesi, kan kültürü-pozitif hastalarda hastalığın aktivasyonu ve aşaması hakkında bilgi verirken, kan kültürü-negatif olan hastalarda uygun boyamalar ve immünohistokimyasal incelemelerle, başta *C. burnetii*, *Bartonella* spp. ve *T. whippiei* gibi hücre içi yerleşen patojenler olmak üzere birçok etkenin belirlenmesine olanak sağlayabilir.

İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri

Günümüzde İE tanısı, modifiye Duke ölçütleri kullanılarak, “kesin”, “olası” ve “reddedilmiş” olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır (142). Kesin İE tanısı için iki koşul tanımlanmıştır: Birincisi, ameliyat sırasında çıkarılmış dokularda “histopatolojik” olarak vejetasyon veya apse belirlenmesi veya mikroorganizmaların gösterilmesidir. Ancak bu koşulun sağlanması, cerrahinin her zaman yapılmaması nedeniyle çok kullanışlı değildir. Kesin İE tanısı için ikinci koşul ise “2 majör” veya “1 majör ve 3 minör” veya “5 minör” klinik ölçütün bulunmasıdır. Zaman zaman eleştirilse de klinik pratikte en çok klinik tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Olası İE tanısı için 1 majör ve 1 minör ölçütün veya 3 minör ölçütün varlığı yeterlidir (Tablo 10). Olası İE tanısı konulmuş olgularda ve hatta bazen reddedilmiş İE tanısı alan olgularda, klinik kuşku yüksekse mikrobiyolojik incelemelerin yanı sıra ekokardiyografinin yinelenmesi, kardiyak BT ve özellikle yapay kapak veya CIED ile ilişkili İE kuşkusunda ¹⁸F-FDG PET/BT veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, tanıyı kesinleştirebilmektedir (65). Bu nedenle 2015 ESC İE kılavuzunda SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi veya ¹⁸F-FDG PET/BT (yapay kapak implantasyonundan en az 3 ay sonra) ile yapay kapak çevresinde anormal aktivite belirlenmesi ve kardiyak BT ile paravalyüler lezyonların gösterilmesi endokardit tanısında yeni majör görüntüleme ölçütleri olarak yerlerini almıştır.

Tablo 10. İnfektif Endokardit Tanısında Kullanılan Modifiye Duke Ölçütleri (142)

Kesin İnfektif Endokardit Tanısı Koydurur
Patolojik ölçütler
• Vejetasyonda, embolize olmuş vejetasyonda veya intrakardiyak bir apsede mikroorganizma üretilmesi veya histopatolojik incelemede mikroorganizma gösterilmesi veya • Histopatolojik incelemede vejetasyon, apse gibi aktif endokardit gösteren lezyonların belirlenmesi
Klinik ölçütler
• 2 majör ölçüt veya • 1 majör + 3 minor ölçüt veya • 5 minör ölçüt
Olası İnfektif Endokardit Tanısı Koydurur
• 1 majör + 1 minör ölçüt veya • 3 minör ölçüt
İnfektif Endokardit Tanısından Uzaklaştırır
• Başka bir tanının konulmuş olması veya • ≤4 günlük antibiyotik tedavisiyle İE düşündüren belirtilerin ortadan kaybolması veya • ≤4 günlük antibiyotik tedavisi altında yapılan cerrahi girişim veya otopsi sırasında çıkarılan örnekte İE düşündürecek patolojik kanıtların olmaması veya • Klinik ölçütlerle olası İE olarak sınıflandırılmaması

İE: infektif endokardit.

Tablo 11. Avrupa Kardioloji Derneği 2015 Modifikasyonlarına Göre İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri (65)

Majör Ölçütler

1. İnfektif endokarditle uyumlu pozitif kan kültürü

a. İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis*, HACEK grubu, *Staphylococcus aureus*; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar

ya da

b. İE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli üremesi >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması

ya da

c. *Coxiella burnetii* için tek şişe pozitif kan kültürü ya da faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması

2. Endokard tutulumunun kanıtları

a. İE düşündüren ekokardiyografi bulguları*

- Vejetasyon
- Apse, psödoanevrizma, intrakardiyak fistül
- Kapak perforasyonu veya anevrizması
- Yapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma

b. Yapay kapak çevresinde ¹⁸F-FDG PET/BT’de (sadece kapağı >3 ay önce implante edilmiş hastalar için) veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinde anormal aktivite belirlenmesi

c. Kardiyak BT’de kesin paravalyüler lezyonlar

Minör Ölçütler†

1. **Yatkınlık:** İE’ye yatkınlık oluşturan kalp hastalığı, İVDU olma

2. **Ateş:** vücut sıcaklığının >38°C olması

3. **Vasküler olaylar** (sadece görüntülemeye saptananlar dahil): majör arteriyel embolizm, septik pulmoner infarktlar, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama; konjunktival kanamalar ve Janeway lezyonları

4. **İmmünolojik olaylar:** glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör pozitifliği

5. **Mikrobiyolojik kanıtlar:** majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü pozitiflikleri ya da İE ile uyumlu bir mikroorganizmayla aktif enfeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar

Şunlar varsa İE tanısı kesindir: 2 majör ölçüt ya da 1 majör + 3 minör ölçüt ya da 5 minör ölçüt

Şunlar varsa İE tanısı olasıdır: 1 majör + 1 minör ölçüt ya da 3 minör ölçüt

HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp., İE: infektif endokardit, FDG: florodeoksiglukoz, PET: pozitron emisyon tomografisi, BT: bilgisayarlı tomografi, SPECT: tek foton emisyon tomografisi, İVDU: damar içi ilaç kullanıcısı.

* Avrupa Kardioloji Derneği 2015 modifikasyonları arasında olmamakla birlikte, modifiye Duke ölçütleri arasında “yeni veya belirgin şekilde artış gösteren bir kapak yetersizliğinin ortaya çıkması (önceden var olan bir üfürümün artması veya değişmesi yeterli değildir)” de ekokardiyogramla ilgili bir majör ölçüt olarak yer almaktadır (3).

† Modifiye Duke ölçütleri arasında yer almamakla birlikte, eritrosit sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein artışı, yeni gelişen çomak parmak, splenomegali, mikroskopik hematüri, hipergamaglobülinemi, antinükleer antikor, antinötrofilik sitoplazmik antikor ve antikardiyolipin antikor pozitifliği de birer minör ölçüt olarak kullanılabilir (138,157,160).

Öte yandan, embolik olayların veya infeksiyöz anevrizmaların görüntüleme yöntemleriyle belirlenmesi (sessiz olaylar) de minör ölçüt olarak eklenmiştir (65,66) (Tablo 11).

Ekokardiyografik olarak vejetasyon, apse veya psödo-anevrizma ve yapay kapakta ayrışma, endokardit tanısında majör ölçüt olarak kabul edilir (235).

Modifiye Duke ölçütlerinin IE tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü, doğal kapak endokarditinde %80 dolaylarında olup yapay kapak ve intrakardiyak yabancı cisim varlığında ve kan kültürü-negatif olgularda daha düşüktür. Yeni görüntüleme yöntemleri, modifiye Duke ölçütlerinin tanısal doğruluğunu iyileştirmiş ve örneğin CIED ile ilişkili IE olgularında tanısal performans %80'lerin üzerine çıkarmıştır (236).

Özetle, modifiye Duke ölçütlerinin IE tanısındaki duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için, özellikle kardiyak cihazı veya yapay kalp kapağı olan bireylerde, yeni görüntüleme yöntemlerinin (PET/BT, SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi, kardiyak BT, MRG) ve IE yaptığı bilinen tüm patojenlere yönelik serolojik (Wright aglütinasyon testi, *Bartonella* spp. için IgG sınıfı antikorlar vb.) ve moleküler incelemelerin klinik pratiğe yerleşmesi önem taşımaktadır.

Soru 22: İnfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü nedir?

Modifiye Duke ölçütleri, doğal kapak endokarditlerinde %80 oranında duyarlılığa sahip olmakla birlikte, yapay kalp kapağı, intrakardiyak yabancı cisim bulunan ve kan kültürü negatif olan olgularda yetersiz kalabilmektedir. Böyle olgularda, ek görüntüleme yöntemleri ve serolojik ve moleküler incelemeler de tanı ölçütlerine dahil edilmelidir.

İnfektif Endokarditin Ayırıcı Tanısı ve Nonbakteriyel Trombotik Endokardit

En sık karşılaşılan primer kalp tümörü olan atriyal miksom ve NBTE gelişebilen hastalıklar BCNIE'yi taklit edebilir. Atriyal miksomalı hastalarda genellikle mitral kapak obstrüksiyonundan kaynaklanan kardiyak belirtiler vardır. Ancak olguların %29'unda embolik olaylar, %34'ünde ateş ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler ve %37'sinde CRP ve ESR artışı, hipergamaglobülinemi ve RF pozitifliği gibi inflamatuvar ve immünolojik olaylar da eşlik edebilir ve bu nedenle IE ile kolaylıkla karıştırılabilir. Miksomanın, özellikle TÖE olmak üzere ekokardiyografik incelemeler, kardiyak BT ve MRG ile tanınması mümkündür (237).

Nonbakteriyel trombotik endokardit: NBTE (örneğin marantik endokardit, Libman-Sacks endokarditi veya verüköz endokardit), kalp kapaklarında fibrin ve trombositlerden oluşan steril vejetasyonların varlığıyla nitelenir. Bu vejetasyonlar bakteriye miye veya bulunduğu kapağın destrüksiyonuna neden olmaz. Ek olarak antibiyotik kullanımı nedeniyle BCNIE olgularından ayırt edilmesi de önemlidir. NBTE, kanser, bağ dokusu hastalıkları (antifosfolipid antikorları pozitif olan SLE hastalarındaki Libman-Sacks endokarditi gibi), otoimmün hastalıklar, hiperkoagülopati durumları, sepsis, ciddi yanıklar, tüberküloz, üremi veya edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi kronik olabilen birçok hastalıkla ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmalarında NBTE'nin kanser hastalarında %1.25, kanser olmayan hasta grubunda ise % 0.2 oranında görüldüğü saptanmıştır. SLE'li hastalarda da %6-11 oranında, hatta TÖE yapılması halinde %43'ünde NBTE

saptandığı bildirilmektedir (238). Diğer malignitelerle karşılaştırıldığında özellikle pankreas olmak üzere adenokarsinomlarda çok daha fazla görüldüğü bildirilmiştir; insidansı, pankreas adenokarsinomlarında %10.3, diğer adenokarsinomlarda %1.55, diğer kanser türlerinde ise %0.47 olarak tanımlanmıştır (239).

NBTE'nin temel klinik görünümü tromboembolizmdir ve bu nedenle yaşamı tehdit eder. NBTE'nin IE'den ayırt edilmesi esastır. Ayırıcı tanı için IE için önerilen tanısal işlemler yapılmalıdır. Yine de NBTE tanısı koymak zordur ve NBTE gelişebildiği bilinen bir hastalığı olan hastalarda, üfürüm duyulması, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir vejetasyon ve multipl embolizasyon olması halinde kuşkulandırılmalıdır. Ek olarak NBTE olan hastalarda ateş genellikle görülmez; BCNIE olgularında ise düşük dereceli de olsa ateş olması beklenir. Eğilim yaratan durumu olan hastalarda yeni üfürüm gelişmesi, klinisyende NBTE kuşkusu oluşturmaktadır. NBTE'de vejetasyonlar genellikle küçüktür; kökü geniştir ve düzensiz şekillidir. Tutunduğu yerde minimal inflamasyon belirtisi gösterir ki bu durum daha kolay parçalanabilmelerine yol açar. Etkilenen kapakta embolizasyonu izleyerek çok küçük (≤ 3 mm) bir kalıntı söz konusu olduğunda ekokardiyografi yalancı negatif olarak sonuçlanabilir. NBTE kuşkusu yüksekse TÖE yapılmalıdır. Sol kalpte (aorttan çok mitral) ve iki yanlı vejetasyonlar, IE'den çok NBTE'de görülür. Erken TÖE yapılması prognozu iyileştirir. Olası nedeni araştırmak için kapsamlı hematolojik ve koagülasyonla ilgili incelemeler yapılmalıdır. IE'yi ekarte etmek için çok sayıda kan kültürü alınmalıdır; ancak negatif kan kültürü IE'yi ekarte ettirmez. Yineleyen sistemik embolisi veya bilinen SLE'si olan hastalarda antifosfolipid sendromları için immünolojik testler (örneğin lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları ve anti- β_2 -glikoprotein I antikorları) yapılmalıdır; tanı için en az biri, 12 hafta arayla, en az 2 kez pozitif olmalıdır. NBTE yönetiminde, öncelikle altta yatan patoloji tedavi edilmelidir. Kontrindikasyon yoksa bu hastalara standard veya düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarinle antikoagülasyon yapılmalıdır; ancak bu uygulamayı destekleyen çok az kanıt vardır. Antifosfolipid sendromlarında yaşam boyu antikoagülasyon indikasyonu vardır. Antikoagülanlarla embolik olayların hemorajik konversiyon riski bulunmaktadır ve bu nedenle NBTE ve serebral atağı olan hastalarda antikoagülasyondan önce intrakraniyal kanamayı ekarte etmek için kraniyal BT yapılmalıdır. Cerrahi girişim, iyi kontrol edilen antikoagülan tedaviye karşın yineleyen embolisi olan hastalarda gerekebilir. Kanseri olan hastalarda tanı ve tedaviyi multidisipliner ekip yönlendirmelidir (132).

Soru 23: Nonbakteriyel trombotik endokardit ve infektif endokardit birbirinden nasıl ayırt edilir?

NBTE, kanser, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hiperkoagülopati durumları gibi birçok klinik durumda gelişebilir. En sık pankreas adenokarsinomlarında (%10) olmak üzere kanser hastalarının yaklaşık %1'inde NBTE saptanabilir. NBTE'nin esas klinik görünümü tromboembolizmdir. NBTE'nin IE'den ayırt edilmesi esastır. IE için önerilen aynı tanısal işlemler yapılmalıdır. NBTE tanısı zordur ve NBTE gelişebildiği bilinen bir hastalığı bulunan hastalarda, üfürüm duyulması, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir vejetasyon ve multipl embolizasyon olması halinde kuşkulandırılmasıyla konulabilir. NBTE'de vejetasyonlar genellikle küçüktür; kökü geniştir ve düzensiz şekillidir. Tutunduğu yerde minimal inflamasyon belirtisi gösterir.

İnfektif Endokarditli Hastalarda Başvuruda ve İzlemede Prognostik Değerlendirme

İE'li hastaların başvurusunda, daha yakın izlemeye ve erken cerrahi gibi daha agresif tedavi yaklaşımlarına gereksinimi olan hastaları belirlemek için hızlı bir prognostik değerlendirme yapılmalıdır. İE'li hastalarda mortaliteyle ilişkili birçok klinik, biyolojik ve ekokardiyografik değişken tanımlanmıştır. Bu değişkenler hastaya ilişkin özellikler, kardiyak veya nonkardiyak komplikasyonların varlığı, enfeksiyon etkeni mikroorganizma ve ekokardiyografik bulgular gibi başlıca dört başlıkta toplanabilir (65,66,240,241) (Tablo 12).

Birçok faktörün bir arada değerlendirilmesiyle hastaların prognozunu her zaman tam olarak öngörebilmek ne yazık ki oldukça zordur. Prognozu tahmin ettirecek belli risk skorlamaları kullanılarak, tedavi kararları daha standardize ve kolay hale getirilebilir. İE'li hastaların başvurusu sırasında, mortalite riskini ölçebilecek birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlamaların çoğunda ekokardiyografinin önemli bir rolü vardır. Ayrıca NT-pro-BNP ve cTnI düzeyinin de olumsuz sonucu gösterebileceği belirtilmektedir (242). Ek olarak ameliyatta çıkarılmış kalp kapaklarının transkripsiyonel profilinin belirlendiği yakınlarda yapılmış bir çalışmayla da, İE aktivitesinin değerlendirilmesinde yeni belirteçlerin tanımlanması

Tablo 12. İnfektif Endokarditli Hastalarda Kötü Prognoz Belirteçleri

Hasta Özellikleri
İleri yaş
Yapay kapak İE'si
Diabetes mellitus
Komorbidite (zayıflık/düşkünlük, immünoşüpresyon, böbrek veya akciğer hastalığı vb.)
İnfektif Endokardit Komplikasyonları
Kalp yetmezliği
Böbrek yetmezliği
İskemik inme
İntrakraniyal hemoraji
Trombositopeni
Septik şok
Etken Mikroorganizma
<i>Staphylococcus aureus</i>
HACEK dışı Gram-negatif çomaklar
Mantarlar
Ekokardiyografik Bulgular
Perianüler komplikasyonlar
Regürjitasyon
Pulmoner hipertansiyon
Büyük vejetasyonlar
Tedavi altında büyüyen vejetasyonlar
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma
Yapay kapak işlev bozukluğu
Sol kalp boşluklarındaki dolum basıncının artmasına ilişkin bulgular

İE: infektif endokardit, HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp.,

umudu doğmuştur (243). Bu risk skorlamaları, erkenden tıbbi ya da cerrahi tedavi kararının verilebilmesinde ve özellikle ani ölüm gözlenebilecek İE hastalarının tanımlanarak YBÜ'ye transfer edilmesinin sağlanmasında yararlı olacaktır. International Collaboration on Endocarditis (ICE) kohortunda yer alan 2000-2006 yılları arasında izlenmiş İE'li 4049 hastaya ilişkin (mortalite %19.2) kayıtlar kullanılarak İE'de 6 aylık sağ kalımı tahmin ettirecek bir model geliştirilmiş, sonra da bu model ICE-PLUS adı verilen ve 2008-2012 yıllarında izlenmiş 1197 İE olgusu içeren bir başka hasta grubunda (mortalite %23.9), eksternal olarak valide edilmiştir. Derivasyon modelinde konakla ilişkili bazı faktörler (yaş ve diyaliz), İE özellikleri (yapay kapak veya nozokomiyal İE, etken bakterisi, sol kalpte vejetasyon) ve İE komplikasyonları (ileri derecede kalp yetmezliği, inme, paravalvüler komplikasyon ve persistan bakteriyemi) 6 aylık mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak saptanırken, cerrahi girişim uygulanmasının mortalite riskini azalttığı bulunmuştur. Validasyon modelinde de bu değişkenlerin benzer oranda riski artırdığı veya azalttığı görülmüştür. Bu değişkenlerin ağırlıklarına göre basitleştirilmiş bir risk modeli geliştirilmiştir. Basitleştirilmiş risk skorunun ≥ 8 olması, olumsuz sonucu % 86.7 duyarlılık ve % 50.8 özgüllükle göstermiştir. Bu risk skorunun, çok sayıda hastadan türetilmiş ve valide edilmiş olmasının yanı sıra sadece hastalar hastanede yatarken değil İE'li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiş ilk 6 aydaki mortaliteyi de öngördürmesi gibi nedenlerle, daha güvenilir bir skorlama olduğu düşünülmektedir. Hastalarda risk değerlendirmesi, tedavi başladıktan sonra ve hastanede yattıkları süre içinde de yinelenmelidir (240) (Tablo 13 ve 14).

İE'li hastaların yatırılması gereken bölümler, İE kuşkulu hastaya yaklaşım ve İE'li hastanın izleminde yapılacaklar, sırasıyla Tablo 15, 16 ve 17'de belirtilmiştir.

Tablo 13. İnfektif Endokarditte Altı Aylık Mortaliteyi Tahmin Etmek İçin Basitleştirilmiş Risk Skoru Puanlaması (240)

Özellik	Puan
Yaş (yıl)	
≤45	0
46-60	+2
61-70	+3
>70	+4
Diyaliz öyküsü	+3
Nozokomiyal İE	+2
Yapay kapak İE'si	+1
Bir aydan uzun süren yakınmalar	-1
Etkenin <i>Staphylococcus aureus</i> olması	+1
Etkenin viridans streptokok olması	-2
Aort kapağında vejetasyon	+1
Mitral kapakta vejetasyon	+1
İE'ye bağlı kalp yetmezliği (NYHA sınıf III veya IV) gelişmesi	+3
Inme	+2
İE'ye bağlı paravalvüler komplikasyon	+2
Persistan bakteriyemi	+2
İE için kapak ameliyatı uygulanması	-2

6 ay içinde ölme olasılığı = $2.416 \times \text{skor} + 0.109 \times \text{skor}^2 - 4.849$.

İE: infektif endokardit, NYHA: New York Kalp Derneği.

Soru 24: İnfektif endokardit düşünülen hastaların prognostik değerlendirmesi ne zaman yapılmalıdır? Bunun yararı nedir?

İE'li hastaların ilk değerlendirilmesinde, basitleştirilmiş risk skoru kullanılarak prognostik risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Mortalite riski yüksek (risk skoru ≥ 8) olan hastalarda, vakit geçirmeden referans merkezine yönlendirme, erken cerrahi girişim ve YBÜ'ye transfer seçenekleri değerlendirilmelidir. İE'li bir hastanın prognozu, kabul sırasında, antibiyotik tedavisinden sonraki ilk hafta boyunca ve taburcu edilmeden önce olmak üzere üç farklı zaman periyodunda değerlendirilmelidir. Hastalık prognozunun önceden tahmin edilmesi, klinisyenlerin, ileride karşılaşılabilecek olası komplikasyonları önlemek için çaba göstermesine ve böyle komplikasyonlarla başa çıkabilmek için hazırlık yapmasına yardımcı olur.

Tablo 14. İnfektif Endokarditte Altı Aylık Mortaliteyi Tahmin Etmek İçin Basitleştirilmiş Risk Skorunun Değerlendirilmesi (240)

Toplam Puan	Altı Aylık Mortalite (%)
0-6	8-12
7-8	16-20
9-10	30-34
11-16	42-50
17-22	>60

Tablo 15. İnfektif Endokarditli Hastaların Yatırılması Gereken Bölümler

Hastanın Durumu	Yatırılacağı Bölüm
Genel durumu, hemodinamisi, kapak işlevleri kötü olan hastalar veya <i>Staphylococcus aureus</i> endokarditlerinin ilk günleri	YBÜ Koroner YBÜ
Genel durumu, hemodinamisi, kapak işlevleri iyi olan hastalar	Kardiyoloji İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji
Acil ameliyat indikasyonu olanlar	Kalp ve damar cerrahisi*
Öncelikli /elektif ameliyat indikasyonu olanlar	Kardiyoloji İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji
Ameliyat indikasyonu olmayanlar	Kardiyoloji İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji

YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

* Ameliyattan 2 hafta sonra durumu stabil olan ve postoperatif komplikasyon gelişmeyen hastalar kardiyoloji veya infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servislerinden birine nakledilebilir.

İnfektif Endokarditli Hastanın Yönetiminde İnfektif Endokardit Ekibi

İE, insidansı düşük olmasına karşılık 1 yıllık mortalitesi %40'lara varan oldukça önemli bir hastalıktır. Ancak günümüzde medyada hemen hemen hiç yer almaması, ayrılan araştırma bütçelerinin düşük olması ve az ilgi gören bir hastalık olması dolayısıyla "kardiyolojinin Sinderellası" olarak tanımlanmıştır (244). İE'de tek bir organa ilişkin değil, vücuttaki hemen her organa ilişkin klinik belirti ve bulgularla

Tablo 16. İnfektif Endokardit Kuşkulu Hastaya Yaklaşım

Yapılacaklar	Zamanlama
Hastanın hemodinamisi değerlendirilerek YBÜ ya da servise yatış kararının verilmesi	Hemen
Hastada basitleştirilmiş risk skoruna göre prognoz tahmin edilmesi ve yüksek riskli (skoru ≥ 8 olan) hastaların referans merkezlerine yönlendirilmesi	İlk 24 saat içinde ya da kültür sonuçları çıkınca ve haftada bir
TTE	Hemen
TÖE	Hemen
TTE'de görüntü kalitesi kötü ya da komplikasyon kuşkusu	Hemen
Diğer durumlar	İlk 48 saatte
Hemogram, CRP, ESR, prokalsitonin, BUN, kreatinin, tam idrar tahlili, ALT, AST, glukoz, NT-pro-BNP ve cTnI	Hemen
Üç set kan kültürü	İlk bir saatte (0., 30. ve 60. dakikalar)
Üç düz tüpe ve bir EDTA'lı tüpe kan örneği alınması	İlk 24 saatte
1. düz tüp: RF, ANA, Wright aglütinasyon testi için kurumun kendi laboratuvarına	İlk 24 saatte
2. düz tüp: (kan kültürü negatif olan hastalarda) <i>Coxiella burnetii</i> faz I antijenlerine karşı IgG antikor testi için Ankara'ya Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Laboratuvarı'na	72 saatlik kan kültürü negatifliğinden sonra
3. düz tüp ve EDTA'lı tüp: (kan kültürü negatif olan hastalarda) multipleks ve özgül PCR ve serolojik antikor testleri yapıcaya kadar -20°C derin dondurucuya	72 saatlik kan kültürü negatifliğinden sonra
EKG	Hemen
Son 10 gün içinde antibiyotik almış genel durumu iyi hastalarda antibiyotiklerin kesilmesini izleyerek kan kültürlerinin alınması	Antibiyotiksiz geçen 72 saatten sonra
Göz dibi muayenesi	İlk 48 saatte
Modifiye Duke ölçütlerine göre tanının kesin İE, olası İE ya da İE değil olarak netleştirilmesi	İlk 5 gün içinde
Abdominal USG (ateşi düşmeyenlerde ve ek ölçüt aranırken)	Bir hafta içinde
Kardiyak BT, MRG, ¹⁸ F-FDG PET/BT, SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi	İlk bir haftada (İE düşünülen ve ekokardiyografiyle sonuç alınamayan veya septik odak araştırılması gereken hastalarda; görüntüleme yöntemine hasta bazında karar verilerek)

YBÜ: yoğun bakım ünitesi, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, CRP: C-reaktif protein, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, BUN: kan üre azotu, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, NT-pro-BNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid, cTnI: kardiyak troponin I, EDTA: etilen diamin tetra asetik asit, RF: romatoid faktör, ANA: antinükleer antikor, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu, EKG: elektrokardiyografi, İE: infektif endokardit, USG: ultrasonografi, BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, SPECT: tek foton emisyon tomografisi, FDG: florodeoksiglukoz, PET: pozitron emisyon tomografisi.

Tablo 17. Infektif Endokarditli Hastanın İzleminde Yapılacaklar

Hastanın Klinik Açısından Değerlendirilmesi	Zamanlama
Kültür-pozitif hastalarda kontrol kan kültürlerinin alınması	Tedavinin 3. gününden itibaren, negatifleşinceye kadar 48 saatte bir
Rutin multidisipliner değerlendirme	Haftada bir
Hemogram, CRP ve yapılabiliyorsa prokalsitonin izlemi	Üç günde bir ve gerektiğinde
Vankomisin kullanılan hastalarda kan vadi düzeyi izlemi	Tedavinin 4. gününde ve gerektiğinde (antibiyotik dozundan hemen önce alınan kanda)
TTE izlemi	Haftada bir ve gerektiğinde
TÖE izlemi	Klinik duruma göre özellikle <i>Staphylococcus aureus</i> IE'sinde ve komplike durumlarda
Taburcu olan hastalar için: poliklinik izlemi ve TTE, hemogram ve CRP	1., 3., 6. ve 12. aylarda
EKG	Başvuru sırasında ve gerektiğinde

CRP: C-reaktif protein, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, EKG: elektrokardiyografi.

ortaya çıkabilir. Klinik tablo, altta yatan bir kalp hastalığının varlığı ya da yokluğu, etken mikroorganizma, komplikasyon varlığı ya da yokluğu ve hasta özellikleri gibi nedenlerle çok çeşitlilik gösterebilir; hastanın ana klinik tablosunun kardiyak, romatolojik, nörolojik vb. olmasına göre, farklı klinikyenler tarafından araştırılabilir. Bu kadar geniş çeşitlilikte klinik tabloyla seyredebilmesi, tanının ve tedavinin geç konulmasına ve bunun sonucu olarak da mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca antibiyotik çağında morbidite ve mortalite hızı kabul edilemeyecek kadar yüksek bir hastalık olarak, IE'nin sık izlenmediği hastanelerdeki kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve diğer dal uzmanlarının, bu hastalığın tanı ve tedavisinde yeterli deneyim edinme olasılıkları zayıftır (65,66). Bu nedenle IE'li hastaları izleyen merkezlerde IE ekipleri kurularak, hastaların bu ekip tarafından izlenmesi sağlanmalıdır. Ayrıca tanı ve izleminde ekokardiyografinin yanı sıra MRG, BT ve nükleer tıp yöntemlerinin de önemli olması ve hastaların yaklaşık yarısında cerrahi girişim indikasyonunun olması, multidisipliner yaklaşımın başlıca gerekçeleri arasındadır (245).

Infektif Endokardit Ekibinin Hastalığın Sonuçlarına Etkisi

IE'nin tanı, tedavi ve profilaksisinde kılavuzlara uyum oranı İspanya ve Fransa'da yapılan iki ayrı çalışmada, sırasıyla %31 ve %38 gibi çok düşük bulunmuştur. Kılavuzlara uyum oranları açısından üniversite hastaneleri, devlet hastaneleri ve özel hastaneler arasında ve ayrıca iç hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ve kardiyoloji klinikleri arasında bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca kılavuzlara uyumsuzluk oranlarının artmasıyla mortalite hızlarının da arttığı gösterilmiştir (246,247). "IE ekibi" kurmak teoriyle pratik arasındaki bu uyumsuzluğun azaltılmasında

ve dolayısıyla morbidite ve mortalitenin azaltılmasında rol oynayabilir. Fransa'da üçüncü basamak bir eğitim hastanesinde endokardit hastaları 1992'den beri multidisipliner olarak izlenmekteyken, 1994'te tanı için bir algoritma ve 2001 yılında da kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık dallarının uzlaşısıyla, tıbbi-cerrahi bir kılavuz niteliğinde bir tedavi protokolü oluşturulmuştur. Protokolde cerrahi için eşik değeri düşük tutulmuş ve tedavi seçenekleri olarak dar spektrumlu dört antibiyotiğe (amoksisilin, vankomisin, gentamisin, oksasiline) yer verilmiştir. Protokol oluşturulduktan sonra izlenen 160 hastanın tamamı protokole yer alan bu dört antibiyotikle tedavi edilmiştir. Protokol oluşturulduktan sonra cerrahi indikasyonlara uyum ve uygun antibiyotik tedavisi verme oranları belirgin şekilde artış göstermiş, bir yıllık mortalite hızı protokole oluşturulmadan önce %18.5 iken; protokole sonrasında, literatürdeki en düşük oran olan %8.2'ye düşmüştür (247).

İtalya'da bir üçüncü basamak hastanede 2003 yılında yine aynı uzmanlık dallarının ortak görüşüyle, IE hastaları için, 1994 tarihli Amerikan Kalp Birliği (AHA) kılavuzunu model alan, tanıl ve terapötik bir protokol oluşturulmuştur. Buradaki birincil amaç, hastalara, hangi kliniğe ve hangi doktor adına yatırılmasından bağımsız olarak aynı tedavinin başlanmasının yarar sağlayıp sağlamayacağını saptamak olarak belirlenmiştir. Protokol oluşturulmadan önceki 7 yılla sonraki 7 yıl karşılaştırıldığında, 3 yıllık uzun dönem mortalite hızlarının ikinci periyotta belirgin şekilde azaldığı (%34'ten %16'ya düştüğü) görülmüştür (248).

En son 2012 yılında revize edilen İngiliz Antimikrobik Kemoterapi Derneği (BSAC) kılavuzu (207) ve yine en son 2015 yılında revize edilen AHA (3) ve ESC (65,66) kılavuzları IE'li hastaların izleminin multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu konuya geniş biçimde yer ayıran 2015 ESC kılavuzunda, neden böyle bir gereksinimin olduğu, IE ekiplerinin yer aldığı referans merkezlerinin özellikleri, ne zaman hastaların bu merkezlere gönderilmesi gerektiği, IE ekibinin rolü gibi konularda ayrıntılı açıklamalarda bulunulmuştur. Ekte mutlaka enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve kardiyoloji uzmanı bulunmalıdır. Bunun dışında radyoloji, nükleer tıp, nöroloji, nefroloji, tıbbi patoloji, anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları ve diş hekimi de konsültan olarak ekte yer almalıdır. IE ekibi kurulan her kurum kendi dinamiklerine uygun olacak şekilde yönetimsel düzenlemeler yapılmalıdır (65,66).

Infektif Endokardit Ekibinin İşleyişi

IE ekibinin görevleri: IE ekibinin görevleri [1] düzenli aralıklarla toplanmak (olguları tartışmak, cerrahi kararlar almak, izlem ölçütleri oluşturmak); [2] güncel kılavuzlara göre antimikrobik tedavi seçimlerini ve sürelerini içeren standardize bir protokol oluşturmak; [3] Ulusal veya uluslararası kayıt sistemlerine kendi merkezlerinin mortalite ve morbiditelerini bildirmek; [4] kalite geliştirme ve hasta eğitimi programları oluşturmak; [5] taburcu olan hastalar için poliklinik hizmeti organize etmek (1, 3, 6 ve 12. aylar ideal) olarak özetlenebilir.

Genel kardiyologlar, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları, kalp ve damar cerrahları, pratisyenler, tıp öğrencileri, yardımcı sağlık personeli ve hastalar için sürekli eğitimler yapmak, 2 yıldaki yineleme hızlarının %8, rekürans hızlarının %15 olması dolayısıyla taburcu olan hastalar için poliklinik hizmeti sağlamak, iyi ağız sağlığı, deri hijyeni gibi konularda hastaları bilgilendirmek, aile hekimleriyle İE ekibi arasında iletişim kanalları oluşturmak, aile hekimlerine yapay kapak, kardiyak cihaz, konjenital veya edinsel kapak hastalığı olan hastalarda ateş varlığında İE'nin akla gelmesi ve kan kültürü almadan antibiyotik başlamama konusunda eğitim vermek, önleyici diş hekimliği için diş hekimlerine eğitimler vermek bu ekibin görevleri arasında olmalıdır (65,66).

İnfektif endokarditli hastaların referans merkezlerine yönlendirilme indikasyonları: Bunların başında komplikasyonun eşlik ettiği hastalar (örneğin kalp yetmezliği, apse, embolik veya nörolojik komplikasyon veya konjenital kalp hastalığı varlığı) gelir. Komplike olmayan İE'li hastalar, referans merkeziyle düzenli iletişim halinde olmak ve gerekli durumlarda referans merkezine hasta transferini sağlamak üzere, başlangıçta ekip olmayan bir merkezde de izlenebilir.

Referans merkezinin özellikleri: Bu özelliklerin başlıcaları [1] görüntüleme yöntemlerine çabuk ulaşım (TTE, TÖE, BT, MRG, nükleer tıp görüntülemeleri); [2] acil kalp cerrahisi olanakları ve [3] farklı dallardan (kalp ve damar cerrahisi, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kardiyoloji, anesteziyoloji ve reanimasyon, nöroloji, girişimsel radyoloji) uzmanların varlığıdır.

Soru 25: İnfektif endokardit ekibi nedir? Kurulması neden gereklidir?

"İE ekibi", ilgili uzmanlık dallarının İE konusunda deneyim ve bilgi sahibi olan temsilcilerinden oluşan ve tüm İE'li hastaların tanı ve tedavisini yöneten, başta antimikrobik ve cerrahi tedavi olmak üzere her türlü kararı birlikte veren ve haftada en az bir kez, gereğinde daha sık toplanarak hastaları düzenli bir şekilde izleyip değerlendiren multidisipliner bir ekiptir. İE, çok çeşitli klinik görünümünün bulunması nedeniyle çok çeşitli uzmanlık alanından hekimler tarafından izlenebilmektedir. Diğer taraftan nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle de her uzman hekimin yeterli deneyim elde etme olasılığı zayıftır. Tüm bu özellikler hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmesine ve sonuçta mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, hem İE'li hastaların tanısını koyabilmek, hem bu hastalara kılavuzlarla uyumlu standard bir bakım sağlayabilmek, hem de ilgili hekimlerin bilgi ve deneyimlerini arttırabilmek amacıyla bir İE ekibi kurularak, İE'li hastaların bu ekipler tarafından izlenmesi sağlanmalıdır. İE ekibinde en azından kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları bulunmalı; referans merkezlerinde ve gereğinde bu ekibe nöroloji, radyoloji, nükleer tıp, tıbbi patoloji, beyin ve sinir cerrahisi uzmanları da katılmalıdır. Böyle ekip yaklaşımlarının İE'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı açıkça gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, apse, nörolojik komplikasyon vb. gelişmiş komplike İE hastaları, kalp ve damar cerrahisi, beyin ve sinir cerrahisi vb. olanakların olduğu referans merkezlerinde izlenmelidir. Komplike olmamış olgular, diğer merkezlerde de izlenebilir; ancak daima referans merkezleriyle yakın iletişim içinde olunmalı ve hastalar İE ekibi tarafından düzenli bir şekilde değerlendirilerek, gereğinde vakit geçirmeden bu merkezlere yönlendirilmelidir.

İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi

Genel İlkeler

İE tedavisinde etkili bir antimikrobik tedavi sağkalım için oldukça önemlidir. İE tedavisinde zamanında ve doğru antibiyotik seçimi ağır sepsis, çoklu organ yetmezliği gelişimi, embolizm riski, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (141,249). Ancak bulunabilen vejetasyonlarda ve yabancı cisim varsa bunlar üzerinde gelişen biyofilmlerde konak savunmasının yetersiz olması, buralarda bulunan bakterilerin antimikrobiklere tolerans göstermesi ve vejetasyonda bakteri yoğunluğunun çok yüksek olması nedeniyle (10^9 - 10^{10} CFU/gr) İE'li hastalarda antimikrobik tedavi çok zordur. Belirtilen özelliklerin bir sonucu olarak, etken mikroorganizmalar antimikrobiklere tamamen duyarlı olsalar dahi mutlak eradikasyon sağlanamamakta, sıklıkla cerrahi girişime gerek duyulmakta ve yinelemeler görülebilmektedir. İE olgularında mortalite hızları yüksektir ve %1-3'ünde ani ölüm olabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların tanı ve tedavisinde hızlı davranılması ve kültürler alındıktan sonra ampirik tedavi başlanması önerilmektedir (141). Antimikrobik tedavide yukarıda belirtilmiş zorlukların bulunması ve ampirik tedavi gerekmesi nedeniyle, İE'de antimikrobik tedavisi infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları tarafından ve belli genel ilkelere uyularak yapılmalıdır. İE'nin antimikrobik tedavisinde genel ilkeler tedavinin sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli kullanılmasıdır; tedavinin başarısı, etkene yönelik doğru ve etkili ajanın kullanılmasına bağlıdır. Bu nedenle etkenin izolasyonu ve tür düzeyinde adlandırılması, kullanılan ajanların MIC değerlerinin belirlenmesi, oldukça önemlidir. Etkenin izolasyonu için tedavi başlanmadan önce tüm mikrobiyolojik örneklerin alınması mutlaka sağlanmalıdır. İE etkeni olarak üretilmiş suşların duyarlılıklarının değerlendirilmesinde, endokardit etkenlerinin duyarlılıkları konusunda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunda Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) MIC sınır değerleri kullanıldığı için, bu değerlerin kullanılması önerilmektedir.

Antimikrobiklerin vejetasyondaki dağılımı konusunda yapılmış az sayıdaki deneysel modeller ve insan çalışmasında, dağılımın antimikrobikler arasında farklılık gösterebildiği bildirilmiştir, ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir (87).

Sinerjik kombinasyon tedavisi: Aminoglikozidlerin β -laktamlar ve glikopeptidler gibi hücre duvarı inhibitörleriyle birlikte *in vitro* bakterisid bir etkinliği vardır. Bu sinerji nedeniyle aminoglikozidlerin eklenmesi, güncel kılavuzlarda streptokoksik endokarditlerin tedavi süresi kısaltılmasını sağlamıştır; enterokoklar gibi sorunlu bakterilerde ise eradikasyonun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Kombinasyon uygulanacak hastalarda, maksimum sinerji için antibiyotikler aynı anda veya yakın aralarla uygulanmalıdır. Gram-pozitif kokların neden olduğu İE'de β -laktam ve aminoglikozid kombinasyon tedavisinin önerilmesine dayanak oluşturan veriler genellikle *in vitro* laboratuvar testleri ve hayvan deneylerinden edinilmiştir. Kombinasyon tedavisinin etkinliği konusunda en güçlü dayanak enterokok İE için vardır. Var olan klinik verilerin meta-analizi, stafilokok ve viridans streptokok doğal kapak İE'sinde kombinasyonun etkinliğini desteklemektedir. Mortalite, tedavi başarısı ve cerrahisiz tedavi başarısında,

β -laktam monoterapiyle aminoglikozidli kombinasyon tedavisi arasında fark bulunmamış, nefrotoksitenin kombinasyonda daha yüksek olduğu görülmüştür (250). Konunun açıklık kazanması için büyük ve çok merkezli randomize kontrollü çalışma (RCT)'ların yapılması gereklidir.

Tedavi süresi: İE tedavisi uzun sürelidir ve genellikle 4-6 hafta devam ettirilir (8-12 hafta olabilir). Ancak son yıllarda özellikle duyarlı viridans streptokokların neden olduğu İE olgularında 2 haftalık kombinasyon tedavisinin yeterli olduğu söylenmektedir. Komplike bir seyir izleyen olgularda, yakınmaları >3 aydan uzun süredir devam eden hastalarda veya yapay kapak varlığında kısa süreli tedaviler önerilmemektedir. Aynı şekilde İVDU'da gelişen metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA)'un etken olduğu sağ kalp doğal kapak endokarditinde de antistafilokoksik penisilinler kullanılabilmesi halinde, 2 haftalık tedavi yeterlidir. Fakat başışıklığı baskılanmış, komplikasyon gelişmiş, büyük vejetasyonlu olgularda 4-6 haftalık tedavi önerilir. Tedavi süreleri, spondilodiskit veya beyin apsesi olanlarda verilenlerden daha uzun olabilir. İlginç olarak sağ taraf endokarditlerindeki vejetasyonlarda bakteri yoğunluğu daha azdır (87). Yapay kapak endokarditlerinin antimikrobik tedavisi, doğal kapak endokarditlerinde uygulananndan 2 hafta kadar daha uzun sürdürülmeleri (en az 6 hafta olmak üzere) dışında aynıdır. Ancak stafilokoksik yapay kapak endokarditlerinde, önerilen tedavi rejimine, suşun duyarlı olması halinde, rifampisin de eklenmelidir.

Kapak ameliyatı yapılan infektif endokarditli hastalarda tedavinin süresi: İE nedeni ile opere olmuş hastada tedavinin kalan süresinin belirlenmesinde çıkarılan kapak kültürü çok önemlidir. Kapak kültürü pozitifse veya ameliyat sırasında kapak çevresinde apse bulunursa yapay kapak için önerilen tam süre tedavi verilir; kapak kültürü negatifse, doğal kapak İE'si olanlarda doğal kapak için, yapay kapak İE'sinde ise yapay kapak için eksik kalan süre tamamlanır. Dirençli bakterilerin varlığında, fungal infeksiyonlarda veya greft varlığında daha uzun süreli süpresyon tedavileri gerekebilmektedir, bu hastaların antimikrobik tedavisi İE ekibi tarafından kişiselleştirilerek yapılmalıdır (3,65,66).

Soru 26: Infektif endokardit tedavisinin genel ilkeleri nelerdir? Tedavi süreleri nasıl belirlenir?

İE'nin antimikrobik tedavisinde genel ilkeler tedavinin sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli yapılmasıdır. Tedavi süresi, etkene, yabancı cisim varlığına ve yakınmaların süresine göre belirlenir. Bu süre, doğal kapak endokarditlerinde genellikle 4-6 hafta, yapay kapak endokarditlerinde ise ≥ 6 haftadır.

Infektif endokarditte ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi: İE tedavisinde ilk 2 hafta komplikasyonların en sık gözlemlendiği zaman dilimi olduğundan önemlidir ve bu süreçte tedavi hastanede yatırılarak verilmelidir. Sonrasında hasta değerlendirilerek, komplike olmayan olgulardan uygun olanlar için ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) yapılabilir. APAT'a geçilecek hastaların genel durumunun stabil ve sağlık bakım hizmetine ulaşımı kolay olmalıdır, günlük olarak hemşire tarafından ve haftada 2 kez de ilgili hekim tarafından görülmesi gereklidir. Şu hastalar APAT için uygun değildir:

Perivalvüler apse, akut kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği (ABY), septik embolizm, nörolojik komplikasyonlar (inme, kanama vb.) bulunanlar veya ekokardiyografik bulguların kaygı verici olması.

Sol kalp endokarditlerinde oral tedavi: Sol kalp endokarditli hastalarda antimikrobik tedavi süresinin en az 4-6 kadar sürdürülmesinin gerekmesi, özellikle yatak doluluk oranları yüksek olan hastanelerde önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle, özellikle streptokoksik endokarditli hastalarda olmak üzere, bir süre İV tedavi uygulanmış hastalarda tedavinin kalan süresinin evde tamamlanabileceği düşüncesi aklı gelmiştir. Bu konuda geçmişte yapılmış, az sayıda olgu sayılı retrospektif çalışmalara (251) ek olarak, kısa süre önce yapılmış retrospektif bir çalışmada da, Fransa'da 3. basamak bir merkezde izlenen 426 İE hastasının, ilk 3 hafta İV tedavi aldıktan sonra (ortalama İV tedavi süresi streptokoksik İE'de 14, *S. aureus* ve enterokoksik İE'de 28 gün) oral bir antibiyotiğe (genellikle streptokoklarda ve enterokoklar için amoksisilin, stafilokoklar için klindamisin veya florokinolon artı rifampisin) geçilmiş olan 214 hastayla, tüm tedavisi İV olarak devam eden 212 hasta karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizde oral tedaviye geçilmesi mortaliteyle ilişkili bulunmamış, ayrıca oral tedavi alan grupta yineleme oranı da yüksek belirlenmemiştir (252). Ancak bu çalışmanın birçok kısıtlılıkları (karşılaştırmanın yapıldığı İV tedavinin devam ettiği grup daha fazla komorbid durumu olan, sıklıkla stafilokokların etken olduğu, daha ağır İE hastalarıdır ve bu iki grubun karşılaştırılması uygun değildir) olması nedeniyle, bu veriler oral kullanımı rutin olarak önermek için yetersizdir. Sonuçları yakınlarda açıklanmış olan prospektif bir RCT'de bu konu için ek kanıtlar sağlanmıştır. Bu çalışmada, etkenlerini streptokoklar (n=196), *E. faecalis* (n=97), MSSA (n=87) veya KNS (n=23)'nin oluşturduğu doğal veya yapay sol kalp endokarditi tanısı konulmuş 400 stabil İE hastası, ilk 15 günlük İV antibiyotik tedavisini izleyerek oral (n=201) veya İV (n=199) tedavi alacak şekilde randomize edilmiştir. Oral tedavi grubunda, etkenin duyarlı bulunduğu, farklı etki mekanizmalarına ve iyi oral biyoyararlanıma sahip olan ikili antibiyotik kombinasyonları kullanılmıştır. Hastalarda GİS'ten emilim bozukluğu olmaması dahil edilme ölçütü olarak değerlendirilmiş ve oral tedavinin 1 ve 5. gününde kullanılan antimikrobiklerin kan düzeyleri de ölçülmüştür. Kombinasyonlarda kullanılan ajanlar genellikle amoksisilin, dikloksasilin, rifampisin, moksifloksasin, linezolid ve fusidik asidi içermiş; en sık kullanılan antibiyotik kombinasyonları ise streptokoklar için amoksisilin + rifampisin veya moksifloksasin; enterokoklar için amoksisilin + moksifloksasin veya linezolid; MSSA için dikloksasilin veya amoksisilin + rifampisin; KNS için ise linezolid + fusidik asid olmuştur. Oral ve İV tedavi grupları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm, planlanmamış kalp cerrahisi, embolik olay veya yineleyen bakteriyemi oranları fark göstermemiş; oral tedavi grubunda antimikrobiklerin kan düzeyleri 7/201 hasta dışında yeterli bulunmuş, yeterli olmayanlarda da doz değişikliği yapılmamasına karşın tedavi başarısızlığı vb. görülmemiştir. Bu çalışmada sonuç olarak, belirtilen etkenlere bağlı sol kalp endokarditlerinde, yaklaşık 2 haftalık İV tedaviyi izleyerek stabil hastalarda orale geçilmesinin, İV tedaviyle devam edilmeye karşılaştırıldığında daha az etkili olmadığı belirtilmiştir (253).

Bu çalışma, RCT tasarımı, hastaların tanılarının çok özenli konulması ve konusunda uzman kişiler tarafından standard tıbbi ve cerrahi tedavilerle uzun süreli izlenmiş olmaları nedeniyle daha güvenilir olmakla birlikte, özellikle farklı tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda altgrup analizleri yapılabilmesi için yeterli olgu sayısına sahip değildir. Ayrıca açık etiketli olması, çok çeşitli bakteri ve tedavi rejimi bulundurması (olguların yarısı streptokoksik endokarditli hastalardır), hasta popülasyonunun heterojen olması (cerrahi girişim yapılan ve yapılmayan doğal ve yapay kapak endokarditleri) ve çok az sayıda dirençli bakteri içermesi, çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır ve bu faktörlerin tümü oral tedavi sonuçlarının İV tedaviyle eşit çıkması anlamında yanlılığa yol açmış olabilir (254). Ek olarak bu çalışmada stafilokoksik endokarditlerin oral idame tedavisinde kullanılmış antistafilokoksik penisilinler ülkemizde piyasada yoktur ve hem enterokoksik hem de stafilokoksik İE'lerin oral idame tedavisinde kullanılmış linezolidin de ülkemizde ayaktan İE tedavisinde kullanım indikasyonu bulunmamaktadır; ülkemizin var olan sağlık altyapısı da böyle kritik hastaların poliklinikten yakın izlemine çok uygun değildir.

Var olan verilerin tümü bir arada değerlendirildiğinde, aşağıda verilmiş ölçütlere göre özenle seçilmiş penisiline duyarlı streptokoksik İE'li, özellikle İV yol bulunamayan, APAT yapılmayan, hastane yatış sorunları olan veya toksisite veya alerji gibi nedenlerle alternatif bulunamayan hastalarda, öncelikle infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı olmak üzere ilgili klinisyenlerin sorumluluğunda olmak üzere ve hastaya tüm riskleri ve yararları anlatılarak en az 14 günlük İV tedaviyi izleyerek amoksisilin 4x1 gr/gün + rifampisin 2x600 mg/gün oral tedavisine geçilmesi düşünülebilir. Oral tedavinin süresi, doğal kapaklarda en az 2 hafta, yapay kapaklarda ise en az 4 hafta olmalıdır. Ancak İE'nin uygun şekilde tedavi edilmemesi halinde ölümcül olabileceği gerçeği her zaman akılda tutulmalı, hastalarda oral tedaviye geçmeden önce başta tedaviye uyum olmak üzere birçok konu dikkatle değerlendirilmeli, bu hastaların haftada 2-3 kez poliklinikten muayenesi ve kontrolü sağlanmalıdır. Oral tedaviye uygun hastaların ve tedavide kullanılacak antimikrobiklerin belirlenmesi derin tecrübe gerektirmektedir ve bu işin yönetimi mutlaka konunun uzmanları, tercihen İE ekibi tarafından yapılmalıdır.

Şu ölçütlerin tümünü karşılayan hastalar oral idame tedavisi için değerlendirilebilir: [1] ≥18 yaş olanlar; [2] duyarlı streptokoksik İE'si olanlar; [3] toplamda en az 14 gün ve kapak ameliyatı uygulanmış olan hastalarda, cerrahiden sonra en az 1 hafta olacak şekilde parenteral uygun antibiyotik tedavisi almış olmak; [4] vücut sıcaklığının en az 2 gündür <38.0°C olması; [5] İV antimikrobik tedaviyle CRP < 20 mg/l'te, kan lökosit sayısının ise <15 000/μl'ye düşmüş olması; [6] oral tedaviye geçmeden 2 gün önce yapılmış TÖE'de veya ameliyat sırasında apse olmaması.

Şu hastalara oral idame tedavisi düşünülmemelidir: [1] dirençli bakteri infeksiyonları; [2] nörolojik komplikasyon, kalp yetmezliği, metastatik septik odaklarla vb. komplike olmuş İE olguları; [3] vücut kitle indeksi >40 olanlar; [4] İV tedavi gerektiren eşlik eden başka infeksiyonu olanlar; [5] bilgilendirilmiş onam veremeyenler; [6] abdominal hastalıklar nedeniyle oral tedavi sırasında emilimin azalacağından kuşku duyulanlar ve [7] uyumu yetersiz olanlar.

Soru 27: Sol kalp endokarditi tedavisinde oral antibiyotikler kullanılabilir mi?

Sol kalp endokarditlerinde, infeksiyonun mortalite hızının yüksekliği ve oral tedavinin ülkemiz koşullarındaki yapılabilirliği ve etkinliği konusunda soru işaretleri olması nedeniyle tedavinin tümünün parenteral yoldan yapılması yeğlenmelidir. İV yol bulunamayan veya APAT yapılamayan, yabancı cisim veya komplikasyon bulunmayan duyarlı viridans streptokok endokarditlerinde, tedavinin ilk 2 haftası parenteral yoldan yapılmış olmak kaydıyla ve uyum ve izlem sorunu yaşanmayacağından emin olunan hastalarda, tüm olası riskleri de içeren hasta bilgilendirmesi yapıp onam alındıktan sonra kalan tedavi süresi oral bir ajanla tamamlanabilir. Oral tedaviye geçiş kararı İE ekibince verilmelidir.

Tedavi sırasında ilaç düzeylerinin ve yan etkilerinin izlenmesi: Tedavi başlamadan önce hastaların böbrek ve karaciğer işlevleri araştırılmalı, böbrek işlevleri bozuk hastalarda mümkünse aminoglikozidlerden ve vankomisinden kaçınılmalı, kullanılacaksa uygun şekilde doz ayarı yapılmalıdır. Mekanik yapay kapaklı hastalarda varfarin kullanımı söz konusu olabilir. Bu hastalarda rifampisinle metabolizması hızlandığı için varfarin dozlarının artırılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle varfarin kullanan yapay kapak İE'li hastalarda, rifampisin kullanılması halinde yakın izlem gerekir.

İE nedeniyle vankomisin ve teikoplanin kullanılan hastalarda bu antimikrobiklerin serum vadi düzeyleri izlenmelidir. İstenilen serum vankomisin vadi düzeyi MRSA İE'lerinde 15-20 µg/ml, streptokoksik İE'lerde ise 10-15 µg/ml'dir. Teikoplaninle tedavi edilen İE'li hastalarda serum vadi düzeyinin >20 µg/ml olması sağlanmalıdır (255). Vadi düzeyleri, dördüncü dozdan sonra bir kez incelenmeli; hemodinamisi stabil olan hastalarda haftada bir yinelenmelidir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ise günlük olarak ölçülmelidir. Vankomisine bağlı nefrotoksisite, birkaç günlük vankomisin tedavisinden sonra bazal kreatinin düzeyinde ≥0.5 mg artış olması şeklinde tanımlanır. Sıklığı monoterapide %5-7'dir, kombinasyonda 6.7 kat fazladır. Nefrotoksisite için diğer risk faktörleri ileri yaş, >21 gün kullanım ve yüksek vadi düzeyleridir (255,256).

İnfektif Endokarditte Ampirik Tedavi

Geçmiş yıllarda İE'li hastalarda, ampirik tedavi sadece akut seyirli olgularda önerilirken, subakut seyirli olgularda, tedaviye başlamak için kültür sonuçlarının beklenmesinin daha uygun olacağı görüşü hakimdi. Günümüzde de bazı kılavuzlarda böyle bir yaklaşım devam etmektedir (207). Ancak son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda, İE'li hastalarda antimikrobik tedavinin erken başlanması özellikle embolizm riskini olmak üzere ağır sepsisi, çoklu organ yetmezliğini ve mortaliteyi azaltabildiği görülmüştür (141,249). Bir çalışmada antibiyotiklerin uygulanmasından bir hafta sonra İE ile ilgili inme riskinde % 65'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir (257). Ayrıca İE olgularının %1-3'ünde ani ölüm de olabilmektedir (141). Tüm bu veriler, İE düşünülen hastaların hem tanısı hem de tedavisinde hızlı davranılmasının daha akılcı olduğunu düşündürmektedir. Bu yaklaşımla son ABD ve Avrupa kılavuzlarında İE antimikrobik tedavisinin hem akut hem de subakut olgularda, kan kültürleri alındıktan hemen sonra ampirik olarak başlanması

önerilmiştir (3,65). Akut seyirli veya ağır sepsis bulguları olan olgularda, kan kültürleri bir saat içinde alınmalı ve ardından hemen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Subakut seyirli olgularda da uygun şekilde kan kültürleri alındıktan sonra hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik tedavi, kan kültürü sonuçlanınca üreyen etkenin duyarlılığına göre, kılavuzlara uygun olacak şekilde yeniden düzenlenmelidir.

Ampirik antimikrobik tedavi İE'nin en sık karşılaşılan etkenlerini kapsamalıdır. İE'ye neden olan etkenler de, hastanın İE için eğilim yaratan durumuna göre ve yaşadığı bölgeye, ülkeye göre farklılık gösterebilir. Uygun bir ampirik antimikrobik tedavi düzenlenmesinde şu konular değerlendirilmelidir: [1] İE'nin doğal bir kapakta mı yoksa yapay kapakta mı geliştiği, yapay kapak İE'si söz konusuysa erken (ameliyattan sonraki ilk 1 yılda) veya geç (ameliyatı izleyen 1. yıldan sonra) yapay kapak endokarditi olup olmadığı; [2] hastada intrakardiyak yabancı cisim olup olmadığı (PPM, ICD, sol VAD vb.); [3] o bölgede veya ülkede İE'ye en sık neden olan etkenlerin neler olduğu; [3] infeksiyonun toplumdan edilmesi veya sağlık bakımıyla ilişkili olması (65,66).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüm İE etkenleri arasında stafilokoklar, özellikle *S. aureus* en sık karşılaşılan etkindir (Tablo 1). Bunu ikinci sırada streptokoklar, üçüncü sırada ise enterokok-

lar izlemektedir. Ancak özellikle toplumdan edinilmiş doğal kapak İE'lerinde streptokoklar en sık etkindir. Toplumdan edinilmiş İE etkenleri arasında *S. aureus* suşları içinde metisilin direnci oranı düşüktür. Bu nedenle toplumdan edinilmiş doğal kapak İE'lerinde ve etken spektrumu benzer olan geç yapay kapak İE'lerinin ampirik tedavisinde MSSA, streptokoklar ve enterokokların kapsanması yeterlidir. Ülkemizde bu üç ajanı kapsayabilen en uygun antimikrobik, aynı zamanda HACEK grubu mikroorganizmalara karşı da etkili olan ampisilin-sulbaktamdır. Ek olarak ampisilin-sulbaktamın, deneysel İE modellerinde, özellikle yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere aşırı β -laktamaz salgılayanlar dahil *S. aureus* (258,259), KNS (260) ve enterokoklara (261) karşı karşılaştırılan diğer ajanlarla benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Ancak ampirik ampisilin-sulbaktam tedavisi başlanmış olan hastalarda etkenin izole edilmesi halinde, daha etkili bir tedavi sağlamak (örneğin *S. aureus* bakteriyemilerinde sefazolinin, ampisilin-sulbaktamdan daha etkili olabileceği bildirilmektedir (262) veya deeskalasyon yapmak (örneğin viridans streptokoklar ve duyarlı enterokokların etken olması halinde penisilin G veya ampisiline geçilmesi) amacıyla mutlaka, ilgili mikroorganizmaya yönelik olarak önerilen ilk tedavi seçeneklerine geçilmelidir. İE'nin ampirik antimikrobik tedavisi Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Infektif Endokarditin Ampirik Antimikrobik Tedavisi (3,65,138,207)*

Endokardit Tipi	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Doğal kapak ve geç yapay kapak (>1 yıl), toplumdan edinilmiş, subakut seyirli	Ampisilin-sulbaktam + Gentamisin	12 gr [†] , 4 dozda, İV 3 mg/kg, tek dozda, İV	4 2	6 2	Başlangıçta kreatinin yüksekse gentamisinden kaçınılmalıdır.
Doğal kapak ve geç yapay kapak (>1 yıl), toplumdan edinilmiş, akut seyirli	Vankomisin + Ampisilin-sulbaktam veya Seftriakson	30-60 mg/kg, 2-3 dozda, İV 12 gr, 4 dozda, İV 2 gr, tek dozda, İV	4-6 4-6 4-6	≥6 ≥6 ≥6	Özellikle metastatik odak vb. bulunan komplike olgularda doğal kapak İE'si için 6 hafta, yapay kapak İE'si için ise ≥6 hafta olarak düşünülmelidir.
Doğal kapak ve geç yapay kapak (>1 yıl), SBIE	Vankomisin + Sefepim	30-60 mg/kg, 2-3 dozda, İV 6 gr, 3 dozda, İV	4 4	6 6	
Doğal kapak ve geç yapay kapak (>1 yıl), β -laktam alerjisi	Vankomisin + Gentamisin	30-60 mg/kg, 2-3 dozda, İV 3 mg/kg, tek dozda, İV	4 2	6 2	Nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda gentamisin kullanılmayabilir.
Erken yapay kapak (≤1 yıl)	Vankomisin + Gentamisin + Sefepim + Rifampisin	30-60 mg/kg, 2-3 dozda, İV 3 mg/kg, tek dozda, İV 6 gr, 3 dozda, İV 900 mg, 3 dozda, oral/İV		6 2 6 6	Sefepim, özellikle kapak replasmanının ilk iki ayında Gram-negatif çomaklar da etken olabileceği için eklenmelidir.
CIED ile ilişkili tel veya kapak	Vankomisin ± Gentamisin veya Sefepim veya Meropenem	30-60 mg/kg, 2-3 dozda, İV 3 mg/kg, tek dozda, İV 6 gr, 3 dozda, İV 3 gr, 3 dozda, İV	Antimikrobik tedavi cihaz çıkarıldıktan sonra tel endokarditinde 2-4 hafta, kapak endokarditinde 4-6 hafta verilmelidir.		Hemodinaminin stabil olmadığı septik tablolarda vankomisine gentamisin, sefepim ya da meropenemden birinin eklenmesi düşünülebilir.

İE: infektif endokardit, SBIE: sağlık bakımıyla ilişkili infektif endokardit, CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz.

* Kan kültürü ve serolojik testleri negatif olan hastalarda da aynı tedavi rejimleri kullanılabilir.

[†] Ampisilin olarak.

CIED ile ilişkili İE'de en sık etkenin stafilokoklar olduğu görülmüştür. Bu grup için cihaz donanımı çıkarılmadan önce ve kan kültürlerinden sonra, İV antibiyotikler başlatılmalıdır.

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda SBİE'lerde ve erken yapay kapak endokarditlerinde, metisiline dirençli stafilokoklar; erken yapay kapak endokarditlerinde ayrıca HACEK dışı Gram-negatif çomaklar, sıklıkla etken olarak bildirilmiştir (4) (Tablo 1). Bu nedenle SBİE'nin ampirik tedavisinde metisiline dirençli stafilokoklar; erken yapay kapak İE'lerinde de hem metisiline dirençli stafilokoklar, hem de HACEK dışı Gram-negatif çomaklar kapsanmalıdır.

Ülkemizde İE'lerin ampirik tedavisinde sıklıkla kullanıldığı gözlenen daptomisin, toplum kökenli doğal kapak İE'lerinin ampirik tedavisinde yeri yoktur ve bu amaçla kullanılmamalıdır. Çünkü böyle toplum kökenli doğal kapak İE'lerinde en sık etken olarak tanımlanan viridans streptokoklar, daptomisin tedavisi altında kısa süre içinde daptomisine karşı çok büyük oranda yüksek düzey direnç geliştirebilmektedir (263).

Soru 28: İnfektif endokarditte ampirik tedavi gerekli midir?

Antimikrobik tedavi, akut seyirli olgularda hem embolizm riskini hem de sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı; subakut seyirli İE'li hastalarda ise embolizm riskini azalttığı için geciktirilmemeli ve kan kültürleri alındıktan sonra hemen ampirik olarak başlanmalıdır.

Soru 29: Ülkemizde doğal, erken ve geç yapay kapak infektif endokarditinde ampirik tedavi seçenekleri nelerdir?

Ülkemizde erişkinde, toplum kökenli doğal ve geç yapay kapak endokarditlerinin subakut ve kronik seyirli olanlarında ampicilin-sulbaktam ± gentamisin; akut seyirli olanlarında vankomisin + ampicilin-sulbaktam veya seftriakson ± gentamisin; nozokomiyal doğal, erken ve geç yapay kapak endokarditlerinde ise vankomisin + seftipim ± gentamisin tedavisi ampirik olarak başlanabilir. Başlangıçta böbrek işlevleri bozuk olan hastalarda gentamisin vermekten kaçınılmalıdır. Erken yapay kapak endokarditlerinde ampirik antibiyotik tedavisine rifampisin de eklenebilir. Streptokok ve enterokoklara karşı etkinliğinin suboptimal olması ve bu bakterilerde kolayca direnç gelişebilmesi nedeniyle, İE'nin ampirik antibiyotik tedavisinde tek başına daptomisinin yer alması uygun değildir.

Streptokoksik İnfektif Endokarditte Antimikrobik Tedavi

Ülkemizde doğal kapak endokarditlerinde, olguların yaklaşık %45'inde olmak üzere halen en sık etken streptokoklardır (4). Streptokoksik endokarditin antimikrobik tedavisinin esasını, 1928 yılında keşfedilen ve 1940'lı yıllardan beri yaygın olarak klinik kullanımda bulunan, ucuz olması yanında istenmeyen etkileri de az olan penisilin G oluşturmaktadır. Günümüzde hâlâ çoğu viridans grubu streptokoklar, diğer

streptokoklar (*S. pyogenes* dahil) ve D grubu streptokoklar, MIC değerleri 0.12 µg/ml'den düşük olarak penisiline duyarlıdır (87,264,265). Penisiline dirençli olan streptokoklar orta derecede dirençli (MIC 0.25-2 µg/ml) ve tam dirençli (MIC >2 µg/ml) olarak sınıflandırılır. Ancak bazı kılavuzlar MIC >0.5 µg/ml olan suşları tam dirençli kabul etmektedir (71). Son yıllarda kanserli hastalardan izole edilmiş viridans streptokoklarda yüksek oranlarda penisilin direnci bildirilmiş olmasına karşın, İE etkeni olan viridans streptokoklarda penisilin direnci çok daha az oranlardadır ve çoğunlukla olgu bildirimleri şeklindedir (266,267). ABD, Minnesota'da yapılmış bir çalışmada endokardit etkeni 50 viridans streptokok suşunun yıllar içinde penisiline karşı direnç paterni incelenmiş ve 1970-80'lerde direnç oranı %0, ortalama MIC değeri 0.125 µg/ml iken, 1990-2000'lerde direnç oranı %13 ve ortalama MIC değeri 0.5 µg/ml olarak saptanmıştır (268). Bir diğer çalışmada, 38 yıllık bir dönemde İE etkeni olan viridans streptokoklarda penisiline dirençli toplam 29 suş tanımlanmış, penisiline dirençli viridans streptokok endokarditi prevalansının her 10 yıl için yaklaşık 8 olgu kadar olduğu ve 38 yıl içinde prevalansta bir artış olmadığı bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu penisilin ve bir aminoglikozid kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve yüksek şifa hızları elde edilmiştir (266).

Ülkemizde İE etkeni olarak izole edilen streptokok suşlarında yüksek düzey penisilin direnci saptanmamış olmasına karşın (4,269), diğer ülkelere göre antimikrobik kullanımın çok fazla olması (270) ve kapak hastalığı veya yapay kapağı olan hastaların oral sürüntü örneklerinden üretilmiş viridans streptokoklarda yüksek oranlarda penisilin direnci olabileceğini bildiren çalışmaların bulunması (271), İE etkeni olan streptokoklarda penisilin G MIC değerlerinin mutlaka araştırılmasının ve direncin izlenmesinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Streptokoksik İE'de uygun antibiyotik tedavisinin verilebilmesi için streptokokların tür düzeyinde tanımlanması ve penisilin G için MIC değerinin belirlenmesi gerekmektedir. Penisilin bu etkenlere karşı MIC değerleri tedaviyi biçimlendirir ve buna göre verilecek penisilin dozu değişiklik gösterir.

Penisilin G'ye duyarlı (MIC ≤0.125 µg/ml) veya orta duyarlı (MIC ≥0.25 µg/ml ve ≤2 µg/ml arasında) olan viridans streptokokların neden olduğu İE'lerde, dozları orta duyarlı suşlarda artırılmak üzere, penisilin G ilk önerilen ajandır. Tamamen duyarlı suşlarda tedavi süresini kısaltmak amacıyla, orta duyarlı suşlarda ise tedavi başarısını artırmak üzere gentamisin de tedaviye eklenebilmektedir. Viridans streptokoklar, aminoglikozidlere intrinsek olarak dirençlidir ve bu nedenle aminoglikozid monoterapi etkisizdir. Ancak yüksek düzey aminoglikozid direnci (HLAR) olmayan suşlarda penisilin veya vankomisinle birlikte kullanıldığında, sinerjik etkinlik ortaya çıkabilir. Bu nedenle, viridans streptokoklarda aminoglikozid duyarlılık testi yaparken yüksek düzey direncin olup olmaması önemlidir. Gentamisin MIC değeri ≤0.128 µg/ml olan penisiline duyarlı suşlarda kombinasyonla sinerjik etkinlik elde edilirken, MIC >0.128 µg/ml olan suşlarda kombinasyonla sinerji elde edilmesi mümkün değildir. Bu suşlar gentamisine ve streptomisin dışındaki diğer aminog-

likozidlere dirençli olarak bildirilmelidir (272). Böyle suşlar için, enterokoklarda olduğu gibi streptomisin denenebilir (Bkz. *İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi: Enterokoksik İnfektif Endokarditte Antimikrobik Tedavisi*). Viridans streptokokların etken olduğu endokarditlerin tedavisinde β -laktam + aminoglikozid kombinasyonunu içeren çalışmalarda klinik verilerin çoğu penisilin veya ampiciline ek olarak streptomisin veya gentamisin rejimine ilişkindir. Gentamisin daha yaygın olarak bulunması ve viridans streptokoksik İE tedavisinde daha sık kullanılması; streptomisin sadece intramüsküler (İM) olarak kullanılabilirken, gentamisin hem İV hem İM olarak kullanılabilmesi gibi nedenlerle daha fazla yeğlenmektedir (3,87).

Penisiline yüksek düzey dirençli suşların ne şekilde tedavi edileceği konusunda çok az deneyim vardır; ancak bu suşların etken olduğu olgularda, duyarlıysa vankomisin kullanımı akılcıdır (65,66). Teikoplanin de vankomisine alternatif olarak kullanılabilir. Teikoplanin vankomisinden daha az nefrotoksiktir. MIC değerleri streptokok ve enterokoklarda vankomisinden daha düşüktür ve bu etkenlerle gelişmiş İE olgularında

etkinliğini gösteren çalışmalar vardır (273). Bu nedenlerle, streptokoksik İE'lerde, özellikle gentamisin kombinasyonu gereken hastalarda yeğlenmesi önerilmektedir. İE nedeniyle teikoplanin kullanılacak hastalarda yükleme ve idame dozlarının yüksek olması (ilk iki doz 12 saat arayla olmak üzere 10 mg/kg/gün) ve tedavi sırasında teikoplanin serum vadi düzeylerinin ölçülmesi ve ≥ 20 μ g/ml (ve < 60 μ g/ml) olmasının sağlanması önerilmektedir. Ayrıca serum vadi düzeyi ölçümünün haftada bir yinelenmesi gerektiği belirtilmektedir (207).

Viridans streptokoklar, daptomisin tedavisi altında kısa süre içinde daptomisine karşı çok büyük oranda yüksek düzey direnç geliştirebildiği için, bu mikroorganizmaların neden olduğu endokarditlerde daptomisin kullanılmamalıdır (263).

Tablo 19'da viridans streptokok endokarditlerinde önerilen tedavi seçenekleri verilmiştir.

Diğer streptokoklardan A, B, C ve G grubu streptokoklar ve *S. pneumoniae* nadir olarak endokardit etkeni olurlar. Bu mikroorganizmaların genellikle penisiline duyarlı olmaları nedeniyle viridans streptokokların tedavisinde kullanılan tedavi rejimleri bu etkenlerde de geçerli olur.

Tablo 19. Streptokoksik İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi (3,65,207)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Penisilin G MIC ≤ 0.125 μ g/ml olan viridans streptokoklar ve SGG	Penisilin G veya Seftriakson* + Gentamisin [†]	12-18 MÜ, 6 dozda, İV	2		Kısa süreli tedavi sadece komplike olmayan ve yakınmaların 3 aydan daha kısa süredir devam ettiği doğal kapak İE'sinde kullanılmalıdır.
		2 gr, tek dozda, İV/İM	2		
		3 mg/kg, tek dozda, İV	2		
	Penisilin G veya Seftriakson*	18 MÜ, 6 dozda, İV 2 gr, tek dozda, İV/İM	4 4	6 6	>65 yaş, VIII. kraniyal sinir hasarı veya böbrek işlev bozukluğu olanlarda yeğlenir.
Penisilin G MIC > 0.125 ve < 0.5 μ g/ml arasında olan viridans streptokoklar ve SGG	Penisilin G veya Seftriakson* + Gentamisin [†]	24 MÜ, 6 dozda, İV	4	6	Nefrotoksik veya ototoksik etki gelişmesi halinde gentamisin kesilmelidir.
		2 gr, tek dozda, İV/İM	4	6	
		3 mg/kg, tek dozda, İV/İM	2	6	
Penisilin G MIC ≥ 0.5 ve ≤ 2 μ g/ml arasında olan viridans streptokoklar, SGG, <i>Abiotrophia</i> spp., <i>Granulicatella</i> spp. ve <i>Gemella</i> spp.	Penisilin G veya Ampisilin veya Seftriakson* + Gentamisin [†]	24 MU, 6 dozda, İV	4	6	Nefrotoksik veya ototoksik etki gelişmesi halinde gentamisin kesilmelidir.
		200 mg/kg, 4-6 dozda, İV	4	6	
		2 gr, tek dozda, İV/İM	4	6	
		3 mg/kg, tek dozda, İV/İM	4	6	
Penisilin G MIC > 2 μ g/ml olan dirençli streptokoklar veya β -laktam alerjisi	Vankomisin [‡] veya Teikoplanin [§]	30 mg/kg, 2 dozda, İV	4	6	Nefrotoksikite riski yüksek hastalarda teikoplanin yeğlenmelidir.
		10 mg/kg, tek dozda, İV	4	6	

MIC: minimum inhibitör konsantrasyon, SGG: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (eski *Streptococcus bovis* biyotip I).

* Seftriakson MIC değeri ≤ 0.5 μ g/ml olması halinde kullanılmalıdır.

[†] Böbrek işlevleri ve serum gentamisin düzeyi haftada bir kontrol edilmelidir. Streptokoksik İE'de gentamisin günde tek doz olarak da kullanılabilir. Tek doz kullanılan hastalarda gentamisin serum vadi (doz öncesi) düzeyi < 1 μ g/ml, pik düzeyi (injeksiyondan 1 saat sonra) ~ 10 -12 μ g/ml olmalıdır.

[‡] Vankomisin serum vadi düzeyinin (doz öncesi) 10-15 μ g/ml, pik düzeyinin (doz yapıldıktan hemen sonra) ise 30-45 μ g/ml olması sağlanmalıdır.

[§] Teikoplanin, 10 mg/kg/gün dozunda ve serum vadi düzeyi (doz öncesi) ≥ 20 μ g/ml olacak şekilde kullanılmalıdır.

S. pyogenes suşlarında şimdiye kadar penisiline direnç gösterilmemiş olması dolayısıyla, bu türün tedavisinde tek başına 4-6 hafta boyunca penisilin kullanılabilirken; B, C, ve G grubu streptokokların tedavisinde 4-6 haftalık penisilin tedavisine ilk 2 hafta gentamisin eklenmesi önerilir. *S. pyogenes* endokarditi tedavisinde aynı süreyle kullanılan seftriakson veya vankomisin de uygun seçeneklerdir.

Penisiline duyarlı *S. pneumoniae* (MIC ≤ 0.06 µg/ml) endokarditinin tedavisi, 2 haftalık kısa süreli tedavi dışında viridans streptokokların tedavisiyle benzerdir. Penisiline orta duyarlı (MIC 0.125–2 µg/ml) veya dirençli (MIC ≥ 4 µg/ml) olan *S. pneumoniae* tedavisinde de viridans streptokoklardaki yaklaşımı geçerli olabilmekle birlikte, bazı kaynaklarda yüksek doz seftriakson veya vankomisin kullanımının daha uygun olabileceği bildirilmektedir. Menenjitin eşlik ettiği hastalarda MSS geçişinin daha uygun olması nedeniyle, duyarlı olduğunun gösterilmesi halinde sefotaksim veya seftriaksonun, tek başlarına veya vankomisinle kombine olarak kullanılması gerekmektedir (65,66).

Tip 1 hipersensitivite (ürtiker, anafilaktik şok, anjiyonörotik ödem) öyküsü olanlarda ya penisilin desensitizasyonu yapıp standard tedavi uygulanır ya da vankomisin veya teikoplanin kullanılır (207). Vankomisin kullanılacak hastalarda gentamisinle kombinasyona gerek yoktur (274).

Soru 30: Ülkemizde doğal ve yapay kapak streptokok-sik endokarditlerinde tedavi seçenekleri nelerdir?

Streptokoksik endokarditlerde, etken suşun penisilin G MIC değerlerine göre tedavi kararı verilir. Penisilin G'ye duyarlı suşlarda sadece penisilin G, orta duyarlı olanlarda penisilin G + gentamisin, dirençli suşlarda vankomisin veya teikoplanin ilk seçeneklerdir. Penisiline veya vankomisine duyarlı olan streptokoksik endokarditlerde, streptokokların kolayca direnç geliştirebilmesi nedeniyle daptomisin'in yeri yoktur.

Enterokoksik İnfektif Endokarditte Antimikrobik Tedavi

Enterokoksik İE tedavisinde ilk basamak, etken olarak izole edilen suşta penisilin/ampisilin ve vankomisin MIC değerlerinin ve gentamisin ve streptomisine karşı yüksek düzeyde direnç olup olmadığının belirlenmesidir (1-3). Streptokoklarda olduğu gibi, enterokoklarda da β-laktamlarla aminoglikozid kombinasyonunun sinerjik etkinlik göstermesi için HLAR bulunmaması yeterlidir. β-laktamlara, vankomisine veya aminoglikozidlere dirençli enterokok suşlarının varlığında, daptomisin ve linezolid MIC değerleri belirlenmelidir.

Enterokoklar birçok antimikrobiğe (sefalosporinler vb.) karşı intrinsek olarak dirençlidir; duyarlı oldukları antibiyotikler (penisilin G vb.) için MIC değerleri streptokoklardan çok daha yüksektir; enterokoklar için penisilin G MIC değeri, streptokoklar için olan değerlerden 10-100 kat daha yüksek olabilir. Ek olarak β-laktamlara tolerans da gösterir ve MIC'in 16 kat üstündeki yoğunluklarda bile ölmeyebilirler ve vankomisin dahil birçok antibiyotiğe karşı da direnç kazanabilirler (275). Bu nedenle, özellikle endokardit gibi ciddi infeksiyonlarda tek antibiyotik kullanımıyla tedavi başarısı düşüktür ve hemen her zaman bakterisid antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi gerektirirler.

Tablo 20'de enterokoksik İE'nin antimikrobik tedavisi verilmiştir.

Enterokok suşlarının neden olduğu İE'de temel tedavi, duyarlı olmak koşuluyla penisilin, ampisilin, vankomisin veya teikoplaninin, gentamisin veya streptomisinle kombinasyonu şeklindedir. β-laktam intoleransı veya direnç yoksa, vankomisin yerine penisilin ya da ampisilin; yine direnç veya intolerans olmamak koşuluyla streptomisin yerine gentamisinin yeğlenir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 21 enterokok endokarditinin hiçbirinde penisilin, yüksek düzey gentamisin ve vankomisin direnci saptanmamıştır (4). Bu nedenle ülkemiz koşullarında da enterokoksik İE tedavisinde penisilin veya ampisilinli rejimler güvenle kullanılabilir.

Hastalık belirtilerinin 3 aydan kısa olduğu doğal kapak endokarditlerinde dört haftalık antimikrobik terapi uygulanmalıdır. Eğer yapay kapak varsa ya da hastalık belirtileri 3 aydan uzun sürmüştse tedavi altı haftaya tamamlanmalıdır (3,65,66).

Nefrotoksisite gibi istenmeyen etkileri ve artan direnç nedeniyle aminoglikozidlere alternatif oluşturacak tedavi rejimlerine gereksinim duyulmuştur. Bu amaçla aminoglikozidlerin günde tek doz olarak verildiği rejimler, aminoglikozid tedavisinin 2 haftada kesildiği rejimler ve aminoglikozid içermeyen rejimler gündemdedir.

Nefrotoksisite riskini düşürdüğü için gentamisinin günde tek doz olarak uygulanabilirse de enterokok endokarditi için yeterli deneyim yoktur. Bu indikasyonda günde tek doz aminoglikozid tedavisine karar verilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir. Böbrek işlevleri normal olan hastalardaki enterokok İE'sinde geçerli yaklaşım, tedavinin günde üç doz olarak uygulanmasıdır (3).

Enterokoksik İE'li hastalarda aminoglikozidlerin 4-6 hafta yerine 14 gün kullanılmasının araştırıldığı çalışmalarda, klinik sonuçlar arasında herhangi bir fark bulunmamış olması ve 4-6 hafta boyunca tedavi uygulanan grupta nefrotoksisite riskinin belirgin olarak daha yüksek olması nedeniyle, özellikle diyabetik, yaşlı ve öncesinde böbrek işlevlerinde bozulma olan nefrotoksisite riski yüksek hastalarda kısa süreli aminoglikozid tedavisinin yeğlenebileceği bildirilmiştir.

HLAR veya aminoglikozidlerin yan etkisi nedeniyle hiç aminoglikozid içermeyen rejimlere de gereksinim vardır. İE etkeni olan enterokok suşlarında HLAR oranları artış göstermektedir. Bu oran ABD'de %22 ve diğer ülkelerde %38 olarak bildirilmektedir (276,277). HLAR olan suşlarda hem gentamisin, hem de streptomisin test edilmeli, duyarlıysa ampisilin veya penisilin G + streptomisin kombinasyonu kullanılmalıdır. Gentamisin ve streptomisin için belirlenmiş HLAR sınır değerleri MIC olarak sırasıyla ≤ 128 µg/ml, ≤ 512 µg/ml ve zon çapı olarak sırasıyla ≥ 8 mm ve ≥ 14 mm'dir (272). Yüksek düzey gentamisin direnci olan suşlarda, MIC değeri veya zon çapı yeterliyse streptomisin kullanılabilir.

Her iki aminoglikozide de direnç varsa güncel kılavuzlarda tek β-laktam veya vankomisinle 12 haftalık tedavi önerilmektedir (3). Ancak son yıllarda sinerjik iki β-laktam kombinasyonunun, farklı penisilin bağlayan protein (PBP) hedeflerinin saturasyonu yoluyla etkili olabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (276). En çok kullanılan kombinasyon ampisilin + seftriakson'dur. Altı haftalık seftriakson + ampisilin kombinasyonunun, HLAR olan ve olmayan enterokok İE'lerinde, standard tedaviler kadar etkili

Tablo 20. Enterokoksik İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi (3,65,207)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Penisilin ve gentamisine dirençli olmayan enterokoklar	Ampisilin veya	12 gr, 4-6 dozda, İV	4-6	6	Belirtileri <3 ay sürenlerde 4, >3 ay sürenlerde 6 hafta. Kreatinin klirensi >50 ml/dakika olanlarda kullanılabilir. Nefrotoksik veya ototoksik etki gelişmesi halinde gentamisin kesilmelidir. Kreatinin klirensi <50 ml/dakika olanlarda önerilir.
	Penisilin G +	24 MU, 6 dozda, İV	4-6	6	
	Gentamisin	3 mg/kg, 3 dozda, İV/İM	2-6	6	
Penisiline duyarlı ve gentamisine yüksek düzeyde dirençli olmayan enterokoklar veya β-laktam alerjisi	Ampisilin +	6 gr, 6 dozda, İV	6	≥6	Nefrotoksisite riski yüksek hastalarda teikoplanin yeğlenmelidir.
	Seftriakson*	4 gr, 2 dozda, İV	6	≥6	
	Vankomisin veya	30 mg/kg, 2 dozda, İV	6	≥6	
Penisiline duyarlı ve gentamisine yüksek düzeyde dirençli olan enterokoklar (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC <2000 µg/ml)	Teikoplanin +	10 mg/kg, tek dozda, İV	6	≥6	Nefrotoksisite riski yüksek veya VIII. sinir hasarı olanlarda ampisilin ve seftriakson kombinasyon rejimi de kullanılabilir.
	Gentamisin	3 mg/kg, 3 dozda, İV/İM	6	≥6	
	Ampisilin +	200 mg/kg, 6 dozda, İV	4-6	6	
Penisiline duyarlı ve gentamisin ve streptomisine yüksek düzeyde dirençli olan enterokoklar (gentamisin MIC >500 µg/ml, streptomisin MIC >2000 µg/ml)	Streptomisin	15 mg/kg, 2 dozda, İV/İM	4-6	6	Bu kombinasyonun tedavi başarısının, ampisilin ve gentamisinle benzer olduğu bildirilmiştir.
	Ampisilin +	6 gr, 6 dozda, İV	6	≥6	
	Seftriakson*	4 gr, 2 dozda, İV	6	≥6	
Penisiline, aminoglikozidlere ve vankomisine dirençli enterokoklar	Linezolid veya	1200 mg, 2 dozda, İV	>6	>8	Linezolid kullanımı ciddi kemik iliği baskılanması, nöropati ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu hastalar İE ekibi tarafından izlenmelidir. Kür için kapak replasmanı gerekebilir.
	Daptomisin +	10-12 mg/kg, tek dozda, İV	>6	>8	
	Ampisilin	12 gr, 6 dozda, İV	>6	>8	

MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon.

*Bu kombinasyonun, *Enterococcus faecalis* suşlarına karşı etkinliği gösterilmiştir. *E. faecium* suşlarına karşı etkinliği bilinmemektedir.

olduğunu gösteren klinik çalışmalar da vardır (278-280). Konunun uzmanı olan kişiler bu çalışmalardan hareketle günümüzde enterokok İE'si tedavisinin aşağıdaki şekilde düzenlenmesini önermektedir. HLAR olmayan enterokok İE'sinde iki seçenektan biri kullanılabilir: birincisi, altı haftalık ampisilin tedavisinin ilk iki haftada gentamisinle kombine olarak verilmesi; ikincisi, altı haftalık seftriakson + ampisilin kombinasyonudur. HLAR gösteren enterokok İE'sinin tedavisinde ise altı hafta süreyle ampisilin + seftriakson kombinasyonu kullanılabilir. Özellikle ileri yaştaki ya da nefrotoksisite açısından komorbiditesi olan hastalarda bu kombinasyon ilk seçenek olarak da düşünülebilir. Ancak bu konuda var olan çalışmalarda olgu sayılarının az olması ve tasarım eksikliklerinin bulunması nedeniyle, çok merkezli bir RCT'ye gereksinim olduğu da bir gerçektir.

Enterokok suşları içinde β-laktamaz-pozitif suşlar bildirilmekle birlikte ülkemizden henüz böyle bir bildirim yapılmamıştır.

Ancak İE etkeni olan enterokok suşlarına β-laktamaz testi yapılmalıdır. β-laktamaz oluşturan suşlarda ampisilin-sulbaktam + gentamisin tedavisi uygulanmalıdır.

Penisiline dirençli enterokok İE'sinde (MIC >16 µg/ml) vankomisin + gentamisin kombinasyonu kullanılabilir. Ancak bu kombinasyon çok nefrotoksik olduğu için, özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda vankomisin yerine teikoplanin yeğlenebilir. Bu durumda teikoplanin MIC değerinin <2 µg/ml olduğu gösterilmeli, dozu 10 mg/kg/gün şeklinde olmalıdır (207).

Glikopeptidlere dirençli olan enterokoksik İE'lerde, izole edilmiş suş, özellikle *E. faecalis* ve kromozomal glikopeptid direnci bulunan *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* ise, penisiline veya ampisiline genellikle duyarlı bulunur. Bu durumda seçilmesi gereken tedavi penisilin veya ampisilin içeren tedavi kombinasyonları olmalıdır.

Hem penisiline/ampisiline, hem aminoglikozidlere, hem de vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları, genellikle *E. faecium*'dur ve nadiren İE'ye de neden olur. VRE'ye bağlı İE olgularının tedavisinde hangi ajanın daha üstün olduğu konusunda RCT olmamakla birlikte, linezolid ve daptomisin en çok deneyim olan iki ilaçtır (281-283). VRE bakteriyemilerinin tedavisinde linezolid ve daptomisin etkinliği konusunda yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda 2013 yılına kadar yapılmış retrospektif gözlemsel 10 çalışmanın meta-analizinde, hastalarda hem mortalite hem de yineleme oranı daptomisin kullanılan grupta daha yüksek bulunmuştur (284). 2015 yılında yayımlanan bir retrospektif kohort çalışmasında ise linezolidle tedavi edilen VRE bakteriyemilerinde hem mortalite hem de yineleme oranlarının, daptomisin kullanılanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (285). Daha sonra yapılan çalışmalarda, VRE bakteriyemilerinde düşük doz (<7 mg/kg) daptomisin kullanımının tedavi başarısızlığıyla, yüksek doz (≥ 9 mg/kg) kullanımın ise tedavi başarısıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (286,287). Streptokoklarda olduğu gibi, enteroksik İE'lerde de daptomisinle tedavi sırasında çok yüksek oranlarda direnç gelişebilmektedir. Enterokokların daptomisin MIC değerleri stafilokok ve streptokokların MIC değerlerine göre daha yüksektir ve tedavi sırasında direnç gelişme riski, stafilokoklardan çok daha fazla olabilmektedir. *E. faecalis* ve *E. faecium*'a bağlı enteroksik infeksiyonların tedavisi sırasında, daptomisine direnç geliştiğini bildiren çok sayıda olgu sunumu vardır. Var olan veriler, linezolidin bakteriyostatik olması, klinik deneyimin sınırlı olması ve özellikle uzun süreli kullanımda kemik iliği toksisitesi gelişmesiyle birlikte değerlendirildiğinde, VRE İE'sinde öncelikle daptomisin kullanılmasının daha akılcı olacağını düşündürmektedir. Ancak VRE İE'sinde daptomisinin, hem tedavi başarısını artırmak, hem de tedavi altında direnç gelişimini önlemek üzere, mutlaka yüksek dozlarda (≥ 9 mg/kg) ve ampisilin, seftarolin veya gentamisinle kombinasyon halinde kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Daptomisin MIC değeri ≥ 4 olan VRE suşlarında ise linezolid önerilmektedir. VRE İE'sinde tedavi süresi ≥ 8 hafta olmalıdır (277,283).

Tigesiklin, çok ilaca dirençli enterokokların bazı suşlarına karşı *in vitro* aktiftir; ancak kan konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle kan dolaşımı infeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir.

Soru 31: Ülkemizde enteroksik endokarditlerde tedavi seçenekleri nelerdir?

Enteroksik endokarditlerin tedavisinde, üreyen suş ampisiline (veya penisilin G'ye) duyarlıysa, ampisilin + gentamisin veya ampisilin + seftriakson (suş *E. faecalis* ise); ampisiline dirençliyse vankomisin veya teikoplanin + gentamisin; üreyen suş hem ampisiline hem de vankomisine ve teikoplanine dirençliyse daptomisin + ampisilin + gentamisin önerilmektedir. Gentamisinin tedavide yer alması için yüksek düzey gentamisin direnci olmamalıdır.

Stafilokoksik Infektif Endokarditte Antimikrobik Tedavi

Stafilokoklar, özellikle *S. aureus*, tüm İE etkenleri birlikte değerlendirildiğinde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık etkindir. Ülkemizde toplumdan edinilmiş *S. aureus*'a

bağlı İE'de metisilin direnci tanımlanmamıştır. Hastaneden edinilmiş *S. aureus*'a bağlı İE'lerde metisilin direnci oranı ise ülkemizde nozokomiyal *S. aureus* suşlarında genel olarak görülmekte olan metisiline direnç oranlarındaki düşüşe koşut olarak düşüş göstermektedir ve günümüzdeki sıklığı <%20'dir (288). Ülkemizde yapılmış ve MRSA oranı bildirilmiş 8 çalışmada, tüm İE olguları içinde MRSA olanların oranı %2-11 arasında olup ortalama %4'tür (Tablo 1). Ülkemizde hem nozokomiyal hem de toplumdan edinilmiş İE etkeni KNS'de ise metisilin direnci oranı yaklaşık %60'tır (4).

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* endokarditinin antimikrobik tedavisi: ABD ve Avrupa kılavuzlarında MSSA İE'si tedavisinde ilk seçenek olarak antistafilokoksik penisilinler, alternatif olarak da sefazolin önerilmektedir (3,65). MSSA İE'leri ve bakteriyemilerinin tedavisinde nafsilin, vankomisin den daha etkilidir (289,290). ABD'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada, 129 MSSA bakteriyemisinde nafsilinle vankomisin karşılaştırılması yapılmış, vankomisinle %20, nafsilinle %4 tedavi başarısızlığı bildirilmiş; vankomisin tedavisi yineleme için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (289). Bir başka çalışmada 294 MSSA bakteriyemisinde mortalite, vankomisin uygulananlarda %37, β -laktam uygulananlarda %11 olarak belirlenmiştir (290). MSSA İE'sinde de vankomisinle %38, nafsilinle %1.4 tedavi başarısızlığı olduğu bildirilmiştir (291).

MSSA bakteriyemisinin ve İE'sinin tedavisinde vankomisinin, β -laktamlardan daha az etkili olması nedeniyle, *S. aureus*'a bağlı İE'si olan hastalarda, oksasilin duyarlılık sonuçları belli olana kadar ampirik vankomisin başlanmasının hasta sonucuna olumsuz etkisi olabileceği akla gelmiştir. Bu konudaki var olan kanıtları değerlendiren bir derlemede *S. aureus* bakteriyemisi ve İE'lerinde, oksasilin duyarlılık sonucu çıkana kadar geçen 3 gün kadar kısa sürede bile kullanılan vankomisin tedavisinin yanına β -laktam eklenmesi, bu sürede sadece vankomisin monoterapisiyle karşılaştırıldığında, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca vankomisin başlanıp, kültür sonuçları çıkınca antistafilokoksik penisilin veya sefazoline geçilen grupta da, başlangıçtan itibaren β -laktam kullanılan gruba göre mortalite daha yüksek bulunmuştur (292). Ancak bu değerlendirmede yer alan çalışmaların tümünün retrospektif ve olgu sayılarının az olması, kanıt güçlerinin zayıflığına yol açmakta ve bu konuda kesin bir öneri yapılmasına engel olmaktadır. Ek olarak kısa süre önce yapılmış bir çalışmada, ampirik olarak vankomisin başlanmış, ancak sonuç çıkınca β -laktama geçilmiş MSSA bakteriyemisi olan hastalarda sonuç, tek β -laktam veya vankomisin + β -laktam başlanmış gruptan daha kötü bulunmamıştır (293). Bu veriler, *S. aureus* bakteriyemisi veya İE'si olan ve ampirik olarak vankomisin başlanmış hastalarda, oksasilin duyarlılık sonucu belli olana kadar tedaviye rutin olarak bir β -laktam (sefazolin) eklenmesini önermek için yeterli olmasa bile, özellikle hemodinamisi bozuk olan hastalardaki ağır infeksiyonlarda bu eklemenin yapılması akılcı olabilir.

Ülkemizde antistafilokoksik penisilinler bulunmadığı için MSSA İE'sinin tedavisinde en sık sefazolin kullanılmaktadır. MSSA İE'sinin tedavisinde sefazolin ve antistafilokoksik penisilinlerin etkinliğin karşılaştırıldığı bir RCT yoktur; var olan çalışmalar ya MSSA bakteriyemisi olan hastalarda yapılmış retrospektif veya prospektif gözlemsel çalışmalar ya da de-

neysel İE çalışmalarıdır. Sefazolin, deneysel MSSA İE'sinde nafsilinden daha az etkili bulunmuş olmakla birlikte, bunun klinik önemi belli değildir.

MSSA bakteriyemisi olan hastalarda, sefazolinle antistafilokoksik penisilinleri karşılaştıran, 2011-2016 yılları arasında yapılmış 7 retrospektif gözlemsel çalışmanın (294,295) değerlendirilmesiyle, İE dahil MSSA bakteriyemilerinin tedavisinde sefazolinin antistafilokoksik penisilinler kadar etkili olduğu ve yan etkilerinin ve maliyetinin daha az olması nedeniyle ilk seçenek tedavi olarak da düşünülebileceği sonucuna ulaşılmış, ancak İE'li hastalar için verilerin daha sınırlı olduğu belirtilmiştir (296). Bu derlemenin ardından 2016-2018 yıllarında bu konuda üçü retrospektif biri de prospektif olan dört gözlemsel çalışma daha yayımlanmıştır: Retrospektif olan çalışmaların birinde, ABD'de 2003-2010 yılları arasında izlenmiş toplam 3167 MSSA bakteriyemili hastadan sefazolin alanlarla (52'si İE olan 1163 bakteriyemik hasta) ve nafsilin veya oksasilin (145'i İE olan 2004 hasta) alanlar, sonuçlar açısından karşılaştırılmış ve sefazolin kullanımının 30 günlük mortalitede %37, 90 günlük mortalitede ise %23 azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür (297). Avustralya'dan yayımlanmış ikinci retrospektif çalışmada da 792'si (47'si İE) sefazolin, 6520'si (524'ü İE) flukloksasilinle tedavi edilmiş 7312 MSSA bakteriyemisinde (571 İE), mortalite hızları açısından fark gözlenmemiştir ($p=0.53$) (298). ABD'de yapılan üçüncü retrospektif çalışmada da MSSA bakteriyemili 100 olguda sefazolinle mortalite hızı daha düşük olarak belirlenmiş olmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (299). Güney Kore'de yapılmış prospektif gözlemsel çalışmada da *S. aureus* bakteriyemilerinde sefazolinle tedavi başarısızlığının, nafsilinden daha az olduğu (%30'a karşılık %49) belirlenmiş, bunun da nedeninin nafsilinin istenmeyen etkiler nedeniyle kesilmesi olduğu belirtilmiştir (300,301). Yapılmış çalışmaların tümü bir arada değerlendirildiğinde, yaklaşık 150'si sefazolinle, geri kalanı antistafilokoksik penisilinlerle tedavi edilmiş 912 MSSA İE'sinde her iki tedavi arasında mortalite açısından fark olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır (Tablo 21).

MSSA bakteriyemisi olan hastalarda diğer β -laktam ajanlarla (sefuroksim, seftriakson, β -laktam + β -laktamaz inhibitörü) kloksasilin ve sefazolini karşılaştıran retrospektif bir kohort çalışmasında, kloksasilin ve sefazolinin tedavi başarısının benzer olduğu, diğer β -laktamlarda ise mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Mortalite riski, sefuroksim, seftriakson ve β -laktam + β -laktamaz inhibitörleri için sırasıyla 1.98 ($p=0.058$), 2.24 ($p=0.08$) ve 2.68 ($p=0.013$) kat daha yüksek bulunmuştur (262).

Sonuç olarak, var olan veriler, antistafilokoksik penisilinlerin bulunmadığı ülkemizde MSSA İE'sinin tedavisinde ilk seçenek olarak sefazolinin önerilmesini haklı kılmaktadır. Ancak sefazolinin İE'li hastalarda kullanımı konusunda iki konu sorun yaratabilir ve mutlaka değerlendirilmelidir. Bunlardan birincisi yüksek inokulumda ortaya çıkabilen sefazolin inokulum etkisi (CIE), bir başka deyişle sefazolin direncidir (301). Bu konu sefazolin kullanılan bir MSSA İE olgusunda tedavi başarısızlığı bildirilmesi ve bu olgudan izole edilmiş suşta yüksek inokulumda yüksek sefazolin MIC değeri, sefazolinin tam yıkımı ve tip A β -laktamaz varlığının belirlen-

mesiyle tanınmıştır (305). Bir *in vitro* çalışmada da sefazolin MIC₉₀ değeri standard inokulumda 2 μ g/ml, yüksek inokulumda 32 μ g/ml olarak belirlenmiş, suşların %19'unda tip A β -laktamaz üretimi nedeniyle belirgin inokulum etkisi saptanmıştır (306). İE'li hastalardaki vejetasyonlarda da bakteri yoğunluğu çok yüksek (10^9 - 10^{11} CFU/gr) olduğu için, bu inokulum etkisi önemli olabilir. Ancak var olan veriler, bu inokulum etkisinin klinik önemini göstermek açısından yetersizdir ve RCT'lere gereksinim vardır (301). CIE'nin kliniğe yansımalarının araştırıldığı tek çalışma olan, yukarıda ayrıntıları verilmiş prospektif gözlemsel Güney Kore çalışmasında, 242 bakteriyemi olgusundan izole edilmiş suşların yaklaşık %22'sinde CIE belirlenmiş ve CIE olan suşlarda sefazolin tedavi başarısızlığının, CIE olmayan suşlara göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (%61'e karşılık %28) (300). Bu nedenle sefazolin kullanılan MSSA İE'li hastalarda, izole edilen suşta CIE belirlenmelidir. Bunun için hem yüksek (5×10^7 CFU/ml), hem de düşük (5×10^5 CFU/ml) bakteri yoğunluğuyla sefazolin MIC değeri belirlenmeli, sefazolin MIC'inin düşük inokulumda duyarlıyken, yüksek inokulumda dirençli olarak belirlenmesi CIE olarak değerlendirilmelidir (307). Ayrıca sefazolinin İE tedavisinde erişkinde en az 6 gr IV olarak kullanılması, böyle yüksek inokulumlu infeksiyonlarda etkinliğin devamının sağlanması bakımından önemlidir. CIE olan suşlarda alternatif olarak hangi antibiyotiklerin kullanılabileceği konusunda çok fazla veri yoktur. Deneysel İE'de metisilin ve sefazolinle benzer etkinlikte bulunmuş olan sefuroksimin, tip A β -laktamaz üreten MSSA'ya sefazolinden daha etkili olduğu saptanmış, 98 MSSA suşuyla yapılan bir çalışmada MIC değerleri inokulumdan etkilenmemiştir (308). Ancak sefuroksimin, yukarıda da belirtilen MSSA bakteriyemisi olan hastalarda yapılmış çalışmada sefazolinden daha az etkili olduğunun belirlenmiş olması nedeniyle, CIE olan suşlarda kullanımı konusunda ek çalışmalara gereksinim olduğu açıktır (301).

Sefazolinle ilgili ikinci sorun ise MSS'ye geçmemesidir (3,294). *S. aureus*'a bağlı İE'de olguların en az 1/3'ünde MSS embolisi söz konusu olabilmesi nedeniyle (309,310), özellikle septik embolizm belirlenmiş olgularda MSS'ye geçişi yetersiz olan sefazolinin tek başına kullanımı önerilmemektedir. Bilindiği gibi yeni sınır değer tablolarında bir stafilokok suşu oksasiline veya sefoksitine duyarlıysa seftazidim, sefiksim ve seftolozan dışında tüm sefalosporinlere duyarlı olarak değerlendirilmektedir (272). Ayrıca seftriakson, sefotaksim ve sefuroksimin stafilokoksik bakteriyemilerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı da vardır (311). Seftriaksonun MSSA bakteriyemilerinde, özellikle kemik ve eklem kaynaklı olanlarda APAT olarak başarıyla kullanıldığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte (312), İE gibi komplike bakteriyemilerdeki etkinliği konusunda sınırlı veri bulunması (313), *S. aureus* PBP'sine *in vitro* daha az afinite göstermesi (314), seftriakson gibi büyük oranda proteinlere bağlanan β -laktamların MSSA'ya karşı aktivitesinde bozulma olduğunun gösterilmiş olması (315) ve bir retrospektif gözlemsel klinik çalışmada seftriakson veya sefotaksimin sefazolinden daha az etkili bulunması (262) nedeniyle MSSA bakteriyemisinde ve İE'sinde kullanımı önerilmemektedir. 2015 ESC kılavuzunda sefotaksim, MSSA İE'si tedavisinde sefazolinle birlikte alternatif tedavide önerilen bir diğer ajandır (65,66).

Tablo 21. Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* Bakteriyemi ve Endokarditlerinde Sefazolin ve Antistafilokoksik Penisilinlerin Etkinliklerini Karşılaştıran Çalışmalar

Ülke ve Yayın Yılı	Çalışma Yılları	Toplam	Bakteriyemi		Toplam	İnfectif Endokardit	
			Sefazolin / Antistafilokoksik Penisilin Sayılar	Sonuçlar		Sefazolin / Antistafilokoksik Penisilin Sayılar	Sonuçlar
Avustralya-Yeni Zelanda 2018 (298)	2007-2013	7312	792/6520 (Flukloksasilin)	Mortalite 83/792'ye 731/6520 $p=0.53$	571	47/524	Mortalite %10.6 (5/47)'ye %15.6 (83/442) "Odds" oranı (sefazolin): %0.64 (0.25-1.67)
Güney Kore 2018 (300)	2013-2015	242	79/163 (Nafsilin)	Tedavi başarısızlığı %30'a %49 $p=0.015$	12	1/11	Veri yok
ABD 2017 (297)	2003-2010	3167	1163/2004 (Nafsilin-oksasilin)	30 günlük mortalite "Hazard" oranı: 0.63 (0.51-0.78)	197	52/145	Veri yok
ABD 2016 (299)	2008-2013	100	70/30 (Nafsilin)	30 günlük mortalite 5/70'e 5/30 "Hazard" oranı (sefazolin için): 0.38 (0.10-1.44)	15	10/5	Veri yok
ABD 2015 (302)	2010-2013	161	103/58		29	17/12	Tedavi başarısızlığı İE'de toplamda 6/29 Derin infeksiyonlarda (İE, osteomyelit vb.) 5/32'ye 4/20
Kanada 2015 (303)	2007-2010	354	105/249 (kloksasilin)		32	2/30	Veri yok
ABD 2014 (304)	2008-2012	93	59/34 (oksasilin)		17	14/3	Tedavi başarısızlığı 3/14'e 1/3 Mortalite 0/14'e 1/3
Güney Kore 2011 (294)	2004-2009	133	49/84 (nafsilin)		14	1/13	Veri yok
İsrail 2011 (262)	1988-1994 1999-2007	353	72/281 (kloksasilin)	90 günlük mortalite %32'ye %40 Düzeltilmiş "odds" oranı 0.81 (%95 güven aralığı, 0.18-3.62)	25		Veri yok
Toplam					912	144/743	

Sefotaksim, az sayıdaki ($n=16$) *S. aureus* bakteriyemisinde etkili bir şekilde kullanılmıştır; ek olarak bakteriyemi dışı *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisinde de %97 tedavi başarısı olabildiği bildirilmiştir (316). Ancak yukarıda belirtilmiş retrospektif gözlemsel çalışmada, sefotaksim veya seftriakson, sefazolinden daha etkisiz bulunmuştur (262). Septik kraniyal embolisi olan MSSA İE'li hastalarda tedavi seçeneği olarak önerilen vankomisin, MSSA bakteriyemilerinde β -laktamlardan daha başarısız olması nedeniyle, sefazolinle birlikte kullanılması akılcıdır. MSSA İE'li olgularda sık görülen sessiz embolizmin, sefazolin kullanılan hastalarda sorun yaratıp yaratmadığını veya MSSA İE'sinde MSS'ye geçen sefuroksim, sefotaksim ve seftriakson gibi ajanlarla tedavinin etkinliğini araştıran klinik çalışmalara da acilen gereksinim vardır. Sonuç olarak, septik MSS embolizmi olan

MSSA İE'li hastalarda sefazolin + vankomisin veya tek başına sefotaksim tedavisi yapılması en akılcı yaklaşım olarak görülmektedir (3,65,66).

Stafilokokların çoğunluğu penisiline dirençli olmasına karşın, nadiren bazı suşlar penisiline duyarlı bulunabilmektedir. Ancak günümüzde rutin laboratuvarlarda penisilin direncini araştıran yöntemler güvenilir değildir. Bu nedenle, penisiline duyarlı olsa bile *S. aureus* bakteriyemileri antistafilokoksik penisilinler veya sefazolinle tedavi edilmelidir.

MSSA endokarditlerinde daptomisin kullanımını gerektirecek durumlar oldukça sınırlıdır. MSSA endokarditlerinin tedavisinde daptomisin antistafilokoksik penisilinlerden veya sefazolinden daha üstün olduğu konusunda bir veri bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış tek RCT'de, MSSA bakteriyemisinin ve İE'sinin tedavisinde antistafi-

lokoksik penisilinlerle daptomisin karşılaştırılmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da antistafilokoksik penisilinler daptomisinden daha başarılı bulunmuştur (%49'a karşılık %44); toplam 74 MSSA bakteriyemisinin 2'sinde tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiştir (317). Daha sonra yapılmış prospektif kohort çalışmasında da MSSA'ya bağlı sol kalp endokarditlerinde bakteriyeminin klirensi daptomisinle tedavi edilen grupta 6 gün sürerken, antistafilokoksik penisilinlerle tedavi edilen hastalarda ortalama 2 gün sürmüştür (318). Sonuç olarak MSSA endokarditlerinin tedavisinde, hem üstünlüğü gösterilemediği için, hem antistafilokoksik penisilinler veya sefazolinle çok daha fazla deneyim olduğu için, hem de daptomisin ve sefazolin arasında ciddi fiyat farkı bulunduğu için (günlük yaklaşık tedavi maliyeti sefazolinle 30 TL, daptomisinle 500 TL'dir) daptomisin kullanımı akılcı değildir ve bu nedenle de kılavuzlarda yer alamamıştır. Daptomisinin MSSA endokarditlerinde tek önerildiği durum penisiline alerjisi olan hastalardır. Penisiline alerjisi olan MSSA endokarditli hastalarda, vankomisin tedavisi, β -laktamlardan daha kötü olduğu için kullanılmamalıdır; stabil hastalarda öncelikle penisilin desensitizasyonu yapılması düşünülebilir. Ancak stabil olmayan hastalarda daptomisin uygun bir seçenek olarak kullanılabilir. Daptomisinin bu durumda kullanımında da MRSA tedavi seçeneklerinde belirtildiği şekilde yüksek dozlar ve kombinasyon tedavisi yapılması önerilmektedir (3,65,66).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* endokarditinde antimikrobik tedavi: MRSA İE'sinde tüm kılavuzlarda ilk önerilen tedavi seçeneği vankomisindir (3,65,66,207). Vankomisinin, MRSA İE'sinde tedavi başarısızlık oranlarının yüksek olmasına karşın, halen ilk seçenek olarak önerilmesinin nedeni, klinik çalışmalarda alternatif ajanların vankomisinden daha etkili olduğunun gösterilememiş olmasıdır. MRSA İE'sindeki tedavi başarısızlığı, vankomisinin *S. aureus*'a karşı sınırlı *in vitro* bakterisid etkisine ve kardiyak vejetasyonlara penetresyonunun zayıf olmasına bağlanmıştır. İE etkeni olarak izole edilen suşun vankomisin MIC değeri mutlaka belirlenmelidir; vankomisin duyarlılığını belirlemek için disk difüzyon testi önerilmediği, zaten vankomisin duyarlılığını tanımlayan bir sınır değer de bulunmadığı unutulmamalıdır (272). MRSA bakteriyemilerinde vankomisin MIC değeriyle (özellikle ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ ise) vankomisin tedavi başarısızlığı arasında bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (319). Bazı çalışmalarda ise vankomisin MIC değeri >1 $\mu\text{g/ml}$ olanlarda, vankomisin kullanımıyla tedavi başarısının azaldığı bildirilmiştir (320). Yüksek vankomisin MIC değerlerinin tedavi başarısızlığıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşılık, kısa süre önce yapılan bir meta-analizde, etken suşun vankomisin MIC değerinin ≥ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ olmasının, ne MSSA ne de MRSA bakteriyemilerinde mortaliteyi artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir (321).

Ek olarak MSSA suşlarındaki yüksek (≥ 1.5 $\mu\text{g/ml}$) vankomisin MIC değerlerinin, β -laktamlarla tedavi edilen hastalarda da kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği konusunda da bildirimler yapılması durumu daha da karmaşık hale getirmiştir. ICE kohortunda yer alan MSSA İE'si olgularıyla yapılmış iki çalışmadan birinde vankomisin MIC değerinin

yüksek olmasının tedavi başarısızlığı ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmişken, ikinci çalışmada bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir (322,323). Kısa süre önce yayımlanmış 14 olguluk bir RCT'de de, vankomisin MIC değeri ≥ 1.5 ancak <2 $\mu\text{g/ml}$ olan MRSA bakteriyemili hastalarda, daptomisin veya vankomisin tedavi sonuçlarının farklı olmadığı bildirilmiştir (324). Güncel kılavuzlarda, vankomisin MIC değeri ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olanlarda tedavide vankomisin önerilmektedir. Vankomisin MIC değeri >2 $\mu\text{g/ml}$ olanlarda, suş duyarlıysa daptomisin önerilmektedir (325). Ancak tüm *S. aureus* İE'lerinde apse gibi infeksiyon odaklarının uygun cerrahi girişimlerle ortadan kaldırılmasının, kullanılan antibiyotik kadar önemli olduğu akıldan tutulmalıdır.

Vankomisinin *S. aureus*'a karşı etkinliğini ve klinik yanıtı en iyi öngördüren farmakodinamik parametre, eğri altındaki alan/MIC (AUC/MIC) oranı olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* bakteriyemilerinde vankomisin tedavisi sırasında ≥ 400 'lük bir AUC/MIC oranına veya 20 $\mu\text{g/ml}$ 'lik bir minimum kan plazma konsantrasyonuna ulaşılması, daha iyi klinik yanıtla ilişkili bulunmuştur. Ancak güncel kılavuzlarda AUC/MIC oranının hesaplanması konusunda ortak bir görüş oluşmadığı için, bunun yerine AUC/MIC oranını en iyi yansıtan parametre olarak serum vadi düzeyinin kullanılması önerilmektedir (255). Fakat bu iki farmakodinamik indeks de İE'deki yeri tam olarak bilinmemekte; bu düzeylere ulaşabilmek için gerekli olan yüksek vankomisin yüksek dozlarıyla nefrotoksisite veya ototoksisite riskinin artışı da, bu terapötik yaklaşımın kullanılabilirliğini sınırlamaktadır (326). Vankomisin dozuyla ilgili kılavuzun yayımlanmasından sonra yapılmış bazı güncel yayınlarda, optimal dozu belirlemek için sadece vankomisin vadi düzeyinin belirlenmesinin doğru olmayabileceği yönünde de veriler ortaya çıkmıştır. Modelleme çalışmaları, AUC'nin serum vadi düzeylerine dayanan düzeltilmemiş kestiriminin, %25 kadar az tahmin edilmesine yol açtığını ve aynı vadi düzeyine sahip hastalarda 30 kat kadar farklı sonuçlar olabileceğini göstermiştir (327); serum vankomisin düzeyine bakarak AUC değerinin daha doğru bir şekilde belirlenmesi için bir Bayesyen analiz eklenmiş ve böylece kişiselleştirilmiş ve daha doğru bir dozlama yapılabileceği ileri sürülmüştür (328). AUC/MIC oranının farklı yöntemlerle hesaplanmasında ve çeşitli vadi düzeylerini veya AUC/MIC oranlarını hedefleyerek gerek yükleme, gerekse idame vankomisin dozlarını elektronik ortamda hesaplayan uygulamalar da geliştirilmiş olup, bunlar vankomisinin doz ayarlamasını daha kolay hale getirmişlerdir (329). Ayrıca vankomisinin nefrotoksisite riskinde artmayla ilişkili olan AUC eşik değerinin ≥ 563 mg · saat/Lt olduğunu bildiren bir çalışma da yayımlanmış ve böylece MIC'i >2 $\mu\text{g/ml}$ olan suşların tedavisine olanak tanıyan dozların güvenle verilebilmesinin önü açılmıştır (330).

S. aureus infeksiyonu olan hastalarda farmakodinamik parametrelerin sonuca olan etkisinin inceleyen bazı çalışmalarda ise, bu parametrelerin sonuçla bağlantısı bulunamamıştır. Bu durum kılavuzlara da yansımış ve ESC (65) AUC/MIC >400 ve serum vadi düzeyi ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ olacak şekilde bir doz önerirken; AHA (3) serum vadi düzeyinin 10-20 $\mu\text{g/ml}$ olmasını önermiş, AUC/MIC önerisinde bulunmamıştır. Deneyisel bir

in vivo MRSA İE'si modelinde standard vankomisin dozunun, AUC/MIC oranının ≥ 400 olmasını sağlamak üzere ayarlanmış dozlarla yapılan karşılaştırılmasında, vejetasyonlardaki sterilizasyon oranlarında farklılık gösterilememiş ve bu AUC/MIC hedefinin MRSA İE'si tedavisinde vankomisinin etkinliğini göstermek açısından iyi bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır (331).

Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde İE'li hastalarda vankomisin dozunun uygun şekilde ayarlanabilmesi için kan düzeylerinin izlemiyse tedavinin kişiselleştirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Çünkü vankomisinin farmakokinetiği hastalar arasında ve aynı hastanın farklı durumlarına göre değişkenlik gösterir. Stafilocoksik İE'li hastalarda başlangıçta 25-30 mg/kg'lık bir yükleme dozu (en yakın 250 mg'a yuvarlanacak şekilde) verilmelidir. İdame dozlarının belirlenmesinde hastanın kilosu, böbrek işlevleri ve patojenin MIC değeri mutlaka bilinmelidir. İdame dozları 15-20 µg/ml'lik vadi düzeyi sağlanacak şekilde ayarlanmalıdır. Genelde böbrek işlevleri normal olan hastalarda idame vankomisin dozu 12 saatte bir 15-20 mg/kg (gerçek vücut ağırlığına göre)'dır; her bir doz 2 gr'ı aşmayacak şekilde verilmelidir. Yükleme dozu ve dozun kiloya göre verilmesi, uygun serum konsantrasyonuna hızla erişilebilmesi için önemlidir.

Hızlı klirens olan durumlarda (yanık hastaları veya böbrek işlevleri normal olan genç hastalar gibi), istenen vadi düzeyini sağlamak için 8 saatte bir vankomisin uygulanması gerekebilir. Böbrek işlevleri bozuk olanlarda da doz azaltılması veya doz aralıklarının açılması gerekebilir.

Hemodiyaliz uygulanmayan hastalarda vankomisinin dozunun ayarlanması: [1] Vankomisin yükleme dozu olarak 25 mg/kg (en yakın 250 mg'a yuvarlanır) kullanılır. [2] İdame dozları ve doz aralıkları ise hedef vadi düzeyine (15-20 µg/ml), hastanın kilosuna ve Cockcroft-Gault formülüyle hesaplanan kreatinin klirensine göre belirlenir (332). Tablo 22'de hemodiyaliz uygulanmayan İE'li hastalarda önerilen vankomisin dozları verilmiştir.

Aralıklı hemodiyaliz uygulanan hastalarda vankomisin dozları: [1] Vankomisin 25 mg/kg (kuru ağırlığa göre) İV yükleme dozu verilir. [2] Her diyaliz seansının son 1-2 saatinde 10 mg/kg (kuru ağırlığa göre), genellikle 500-750 mg olarak, İV idame dozu verilir. [3] Tedaviye başladıktan sonraki üçüncü diyaliz seansı öncesinde bir "spot" vankomisin düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Ölçülen bu diyaliz öncesi düzeyin %40 (4 saatlik diyaliz seansı sırasında eksilecek ilaç miktarı) azaltılmasıyla tahmini vadi düzeyi hesaplanır. Buna göre idame dozu (her diyaliz seansının son 1-2 saatinde verilecek doz) belirlenir. Tahmini vadi düzeyi <15 µg/ml ise doz 250-500 mg artırılır; 15-25 µg/ml ise doz değiştirilmez; 26-35 µg/ml ise doz 250-500 mg azaltılır; >35 µg/ml ise doz atlanır. [4] Dozu ayarladıktan sonraki üçüncü diyaliz seansı öncesinde yeniden serum vankomisin düzeyi ölçülür; gerekirse doz yeniden ayarlanır. [5] Diyaliz öncesi vankomisin düzeyi istendiği gibiyse, haftalık ölçümlerle izlenir (332).

MRSA'ya etkili bir diğer glikopeptid olan teikoplaninin hayvan modellerinde, MSSA'nın neden olduğu İE'lerde nafsilin ve kloksasilinden, MRSA'da vankomisinden daha kötü

Tablo 22. Hemodiyaliz Uygulanmayan İnfektif Endokarditli Hastalarda Önerilen Vankomisin Dozları (332)

Kreatinin Klirensi* (ml/dakika)	Vücut Ağırlığı (Gerçek)					
	50-59 kg	60-69 kg	70-79 kg	80-89 kg	90-99 kg	100 kg
<10 (Hemodiyaliz yapılmıyor)	"Spot" vankomisin düzeyi <20 µg/ml ise doz yinelenir					
10-19 (Hemodiyaliz yapılmıyor)	750 mg her 48 saatte bir	1000 mg her 48 saatte bir	1000 mg her 48 saatte bir	1250 mg her 36 saatte bir	1250 mg her 48 saatte bir	1500 mg her 48 saatte bir
20-29	500 mg her 24 saatte bir	750 mg her 24 saatte bir	1000 mg her 36 saatte bir	1250 mg her 36 saatte bir	1250 mg her 36 saatte bir	1250 mg her 36 saatte bir
30-39	750 mg her 24 saatte bir	750 mg her 24 saatte bir	1000 mg her 24 saatte bir	1250 mg her 24 saatte bir	1250 mg her 24 saatte bir	1250 mg her 24 saatte bir
40-49	750 mg her 18 saatte bir	750 mg her 18 saatte bir	1000 mg her 18 saatte bir	1250 mg her 18 saatte bir	1250 mg her 18 saatte bir	1250 mg her 18 saatte bir
50-59	750 mg her 18 saatte bir	1000 mg her 18 saatte bir	1000 mg her 18 saatte bir	1250 mg her 18 saatte bir	1250 mg her 18 saatte bir	1500 mg her 18 saatte bir
60-69	750 mg her 12 saatte bir	1000 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir
70-79	750 mg her 12 saatte bir	1000 mg her 12 saatte bir	1000 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir
80-89	750 mg her 12 saatte bir	1000 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir
90-99	1000 mg her 12 saatte bir	1000 mg her 12 saatte bir	1250 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir	1500 mg her 12 saatte bir
≥ 100 ve < 60 yaş	750 mg her 8 saatte bir	750 mg her 8 saatte bir	1000 mg her 8 saatte bir	1250 mg her 8 saatte bir	1250 mg her 8 saatte bir	1250 mg her 8 saatte bir

*Cockcroft-Gault formülüyle.

olduğu belirlenmiş (333,334), bir diğer çalışmada da bazı hayvanlarda tedavi sırasında direnç gelişmiştir (335). *S. aureus* bakteriyemisinde vankomisinle teikoplanini karşılaştıran randomize çift kör bir çalışmada, teikoplanin verilen dört sol kalp İE'si olgusunun tümünde tedavi başarısızlığı görülmüşçe çalışma sonlandırılmıştır (336). Bu nedenlerle şu anda *S. aureus*'un neden olduğu İE'lerde teikoplanin kullanımı önerilmemektedir (307). *S. aureus* İE'sindeki teikoplanin başarısızlığının nedeninin, teikoplaninin vejetasyon difüzyonunun β -laktamlardan daha kötü olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (87). Ancak yeni yapılmış çalışmalar, teikoplanin başarısızlığının en önemli nedeninin, doz yetersizliği olabileceğini düşündürmektedir (337-339). Kısa süre önce Ueda ve arkadaşları (337) tarafından yapılmış, ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde teikoplaninin ilk iki gün 6 mg/kg 4 dozluk yüklemesiyle, 10-12 mg/kg 5 dozluk yüklemesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek doz grubunda tedavi başarısının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde MRSA bakteriyemilerinde klasik teikoplanin uygulamasıyla, günlük 12 mg/kg teikoplanin uygulamasının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da İE dahil bakteriyemi olgularında yüksek dozla mortalite hızlarının daha az olduğu belirlenmiştir (338). Ancak yüksek teikoplanin dozlarında döküntü ve nötropeni gibi yan etkilerin artış gösterdiği de unutulmamalıdır (307). İE nedeniyle teikoplanin kullanılacak hastalarda yükleme ve idame dozlarının yüksek olması (ilk iki doz 12 saat arayla olmak üzere 10 mg/kg/gün) ve tedavi sırasında teikoplanin serum vadi düzeyleri ölçülmesi ve ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (ve < 60 $\mu\text{g/ml}$) olmasının sağlanması önerilmektedir. Ayrıca serum vadi düzeyi ölçümünün haftada bir yinelenmesi gerektiği belirtilmektedir (207).

Daptomisin stafilokoklara karşı hızlı bakterisid etkinlik göstermesi nedeniyle, özellikle MRSA endokarditlerinin tedavisinde büyük umut olarak kullanıma girmiştir. *S. aureus* bakteriyemisi veya endokarditi olan 246 hastalık bir RCT olan faz 3 çalışmasında, 6 mg/kg/günlük daptomisin tedavisinin, *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditinde, standard tedaviden daha az etkili olmadığı belirlenmiş, bu durumlar için FDA'dan onay almıştır. Ancak bu çalışmadaki 6 (5'i MRSA olmak üzere) hastada tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiş (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), daptomisinle mikrobiyolojik başarısızlık hızının standard tedaviden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada yer alan az sayıdaki ($n=18$) sol kalp endokarditinde daptomisin, standard tedaviden daha az etkili bulunmuş ve daptomisin, sol kalp endokarditlerinde FDA tarafından onaylanmamıştır (317). Bunu izleyen retrospektif bir çalışmada ise daptomisinin hem MRSA hem de MSSA sol kalp endokarditlerinde >80 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (340).

Daptomisinle ilgili en önemli sorunlardan biri, özellikle endokardit gibi derin yerleşimli ve yüksek inokülmüli infeksiyonlarda olmak üzere, tedavi sırasında, yüksek dozlarda bile direnç gelişebilmesidir (317,341). Yukarıda söz edilen RCT'de 6 (%3) hastada tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiş (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), daptomisinle mikrobiyolojik başarısızlık hızının standard tedaviden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların tümünde cerrahi gerekmesine karşın çeşitli nedenlerle yapılamamıştır (317).

Tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmesini engellemek için en çok üzerinde durulan konulardan biri daptomisinin yüksek dozlarda kullanımı, diğeri ise daptomisinin diğer antimikrobiklerle kombine kullanımıdır.

Daptomisinin bakterisid etkinliği serum konsantrasyonunun artmasıyla doğru orantılı olduğu için ve yüksek dozlarda yan etkilerinin çok artış göstermediği bildirildiği için, hem etkinliğini artırmak, hem de tedavi altında direnç gelişimini engelleyebilmek adına sol kalp endokarditlerinde yüksek doz kullanımı önerilmektedir. Sol kalp endokarditlerinde önerilen günlük daptomisin dozu, Avrupa kılavuzunda 10 mg/kg, ABD kılavuzunda ise ≥ 8 mg/kg olmakla birlikte, bu önerilerin kanıt düzeyleri çok yüksek değildir (3,65,66,342). Bu kılavuzlar yayımlandıktan sonra yapılmış bir derlemede ise var olan deneysel ve klinik veriler birlikte değerlendirilerek, daptomisin dozları infeksiyon türüne ve etkenin MIC değerine göre belirlenmiştir. Buna göre endokardit için, etkenin daptomisin MIC değeri bilinmiyorsa veya >0.25 $\mu\text{g/ml}$ ise ≥ 10 mg/kg; MIC değeri ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ise 6-10 mg/kg dozlarda verilmesi önerilmektedir (343).

Stafilokoklarda ortaya çıkan daptomisin direncinin önüne geçebilmek için üzerinde çalışılan bir diğer konu ise daptomisinin diğer antimikrobiklerle kombine kullanımıdır. Daptomisin direnci, başta bazı β -laktam ajanlar olmak üzere birtakım antibiyotiklere duyarlılığın artmasıyla sonuçlanabilmektedir (tahterevallı etkisi). Bu nedenle daptomisinin özellikle BBP-1'e bağlananlar olmak üzere β -laktamlarla (nafsilin, ampisilin, sefazolin, seftarolin, imipenem, meropenem vb.) veya β -laktam olmayan antimikrobiklerle (trimetoprim-sülfametoksazol, fosfomisin) kombinasyonu, MRSA suşlarına karşı daha etkili bulunmuş, ek olarak daptomisine dirençli olan suşlarla oluşturulan deneysel *S. aureus* endokarditlerinde tek başına daptomisine göre, vejetasyondaki bakterileri çok daha fazla azaltmıştır (344). Daptomisinin belirtilen ajanlarla kombine edilerek kullanımının, *in vivo* etkinliği de artırdığı gözlenmiştir. Daptomisinin seftarolin, trimetoprim-sülfametoksazol ve fosfomisinle yapılan kombinasyonlarının, MRSA endokarditli, özellikle tedaviye yanıtız olup kurtarma tedavisi yapılan olgularda başarılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (345,346). Ancak MRSA endokarditlerinde monoterapiye bir üstünlüğünün gösterilememesi ve *in vitro* antagonizmaları (347) nedeniyle daptomisinin rifampisin, gentamisin, vankomisin veya tedizolidle kombine kullanımından kaçınılmalıdır (342). Sonuç olarak, var olan güncel bilgiler ışığında, daptomisinin, başta MRSA olmak üzere stafilokoksik sol kalp endokarditlerinde, etkenin MIC değerine göre değişmekle birlikte, en az 8 mg/kg dozda ve başka bir antimikrobikle (kombinasyonda kullanılabilecek ülkemizdeki ajanlar sefazolin, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol veya fosfomisin) kombine kullanılması gereklidir (319,320,342).

Ancak gerek MRSA, gerekse MSSA endokarditlerinin tedavisinde, en az kullanılan antimikrobikler kadar, infeksiyonun kardiyak ve sıklıkla neden olduğu ekstrakardiyak apselerin ve metastatik odakların hem öykü ve fizik muayene, hem de görüntüleme yöntemleriyle araştırılması; bulunması halinde uygun şekilde cerrahi olarak boşaltılması ve debridmanı da çok önemlidir. Genel olarak, duyarlı olduğu bilinen bir antimikrobikle tedavi edilmesine karşın,

infeksiyonu kontrol altına alınamayan *S. aureus* endokarditli olgularda ilk akla gelmesi gereken, antibiyotiğin yetersizliği değil, antibiyotiğin difüze olamayacağı bir apse odağının varlığı olmalıdır (3,65,342). Daptomisin MSS infeksiyonlarındaki etkinliği konusunda yeterli veri olmadığı için, beyin apselerinin eşlik ettiği MRSA endokarditlerinde tedavi vankomisinle yapılmalıdır (3,65). Daptomisin pulmoner sürfaktanla inaktive olduğu için pnömonilerde kullanımı önerilmemektedir. Sağ kalp endokarditlerinde ortaya çıkabilen septik pulmoner embolizmin tedavisinde etkili olabileceği bildirilmekle birlikte (3,65,66), akciğer odağının tedavisinde başarısızlık olabileceği de akılda tutulmalıdır (348).

Daptomisin uygulaması kreatin kinaz (CK) yüksekliğine neden olabilir; hastada miyopati belirtileri varsa veya CK >1000 Ü/ml ya da normal sınırların 10 katına çıkmışsa daptomisin kesilmelidir. Daptomisin uygulandığı süre boyunca haftada bir CK ölçümü yapılmalıdır. Daptomisin kullanımı sırasında statin kullanılmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir (105).

Sonuç olarak, günümüzde vankomisine tam duyarlılığı olan MRSA suşlarının neden olduğu endokarditlerde ilk seçenek vankomisin olmakla birlikte, vankomisinin nefrotoksisite riskinin yüksek olduğu hastalarda (altta yatan böbrek hastalığı olanlar, yaşlılar vb.) alternatif olarak daptomisin de kullanılabilir.

Linezolid, bakterisid olmaması ve uzun kullanımdaki yan etkileri nedeniyle MRSA İE'sinin tedavisinde önerilmemekte, kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır.

Tigesiklin, dokuda konsantre olduğu ve serum düzeyleri düşük olduğu için MRSA bakteriyemisi ve İE'sinde önerilmemektedir.

Semisentetik lipoglikopeptidlerden dalbavansin, oritavansin ve telavansin, *S. aureus* suşlarına karşı vankomisine orta duyarlı olanlar (VISA) da dahil olmak üzere etkilidir; oritavansin ve telavansin ek olarak gerek daptomisine gerekse vankomisine dirençli olan *S. aureus* (VRSA) suşlarına karşı da etkili bulunmuştur. MRSA bakteriyemisi ve İE'sinde özellikle oritavansin ve telavansin umut vericidir; çok sayıda suşla yapılmış *in vitro* çalışmalarında MIC değerleri oldukça düşük bulunmuştur (342). *S. aureus* bakteriyemilerinin tedavisinde kullanıldıkları gözlemsel çalışmalar da vardır. Telavansinin *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditlerinin tedavisinde standard ajanlarla karşılaştırıldığı, faz 3, çok merkezli bir RCT kısa süre önce tamamlanmış olup, sonuçları henüz yayımlanmamıştır (349).

Seftarolin İE'li hastalarda genellikle vankomisin veya daptomisinle kombine edilerek kullanılmıştır.

Bazı çalışmalarda MRSA bakteriyemilerinde, vankomisinin β -laktamlarla kombine edilmesinin tedavi başarısını artırdığı görülmüştür. Vankomisinle, penisilinaza dayanıklı semisentetik penisilinler, sefalosporinler, β -laktam + β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları ve karbapenemler gibi birçok β -laktam ajanının kombinasyonunun *in vitro* sinerjik olduğu gösterilmiştir. Hatta bazı β -laktamlarla, bu etkinlik heterojen VISA, VISA ve VRSA suşlarını da kapsamaktadır. Bu sinerjik etkinin, hücre duvarı kalınlığında β -laktama maruz kalınması-

na bağlı azalma sonucunda glikopeptidin sekestrasyonunun da azalması ve hedefine ulaşmasının kolaylaşması sayesinde olduğu ileri sürülmüştür (342).

İE dahil MRSA bakteriyemisi olan hastalarda yapılmış retrospektif bir çalışmada, vankomisin + β -laktam (çoğu piperasilin-tazobaktam olmak üzere) kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda mikrobiyolojik eradikasyon oranı belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (%93'e karşılık, %80) (350). Vankomisinin tek başına veya flukloksasilinle kombine kullanıldığı bir başka çalışmada, kombinasyon tedavisiyle MRSA bakteriyemisinin süresi ortalama 3 günden 2.94'e azalmış, böylece kombinasyon grubunda bakteriyemi rezolüsyonunun ortalama süresi, tek vankomisin grubundakilerin %65'i olmuş; klinik sonuçlar arasında ise bir fark gözlenmemiştir (351). Kısa süre önce yapılmış bir diğer retrospektif çalışmada da kombinasyonla MRSA bakteriyemisi klirensinin süresi belirgin olarak daha düşük olmuştur (352). Ancak kısa süre önce sonuçlanmış bir RCT'de MRSA bakteriyemisi olan 352 hastada standard tedaviyle (toplam 178 hasta; %96 vankomisin, %4 daptomisin), standard tedavi + β -laktam kombinasyonu (toplam 174 hasta; 112'sinde flukloksasilin, 27'sinde sefazolinle kombinasyon yapılmış) karşılaştırılmış; 5. gündeki kan kültürü klirensi kombinasyon grubunda daha iyi belirlenmekle birlikte, akut böbrek hasarı kombinasyon grubunda 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Akut böbrek hasarı, vankomisin + flukloksasilin alan grupta, monoterapi grubundan belirgin olarak daha yüksekken (%35'e, %9), vankomisin + sefazolin alan grupta monoterapi alan grupla benzer bulunmuştur (%7'ye %9). Bu nedenle, MRSA bakteriyemilerinin tedavisinde vankomisin + flukloksasilin kombinasyonundan kaçınılması, sefazolin + vankomisin kombinasyonu konusunda ise ek çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları 16 Nisan 2019'da, Amsterdam'da, 29. ECCMID 2019 Kongresi'nde, "Recent Clinical Trials" oturumunda sunulmuştur (L0014). Buna karşın β -laktam dışı antimikrobiklerle vankomisin kombinasyonunun etkinliğini gösteren çalışma yoktur. Retrospektif bir çalışmada, MRSA bakteriyemisi olan 76 hastada, vankomisinin tek başına kullanıldığı hastalar, rifampisin, fusidik asit, trimetoprim-sülfametoksazol veya doksisisiklinle kombine kullanıldığı hastalarla karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinin yararı gösterilememiştir (353). Ancak MRSA İE'sinde vankomisinle görülen tedavi başarısızlıkları nedeniyle, bazı yazarlar ve BSAC (207) doğal kapak İE'sinde de rifampisin eklenmesini önermektedir. Persistan MRSA bakteriyemisi olan 35 hastada da vankomisine rifampisin, gentamisin veya her ikisinin birden eklenmesi, hastaların sadece %17'sinde klirensle sonuçlanmış (352).

Koagülaz-negatif stafilokokların etken olduğu endokarditlerin tedavisi: KNS'nin etken olduğu İE'lerin %70'den fazlasında suşlar metisiline dirençlidir. Avrupa kılavuzu, metisiline dirençli KNS (MRKNS)'nin neden olduğu endokarditlerde, MRSA ile aynı şekilde tedavi önerirken, ABD kılavuzu daptomisine yer vermemiş, sadece vankomisini önermiştir (3,65,66). Bunun en önemli nedeni ise MRKNS'ye bağlı sol kalp endokarditlerinde daptomisinin etkili olduğunu gösteren yeterli çalışma olmaması, var olan verilerin retrospektif göz-

lemsel çalışmalardan kaynaklanmasındır (340,354). MRKNS endokarditlerinde de MRSA endokarditlerinin tedavisindeki benzer yaklaşımlarda bulunulması akılcı olacaktır.

Doğal kapak stafilokok İE'sinin tedavisinde aminoglikozid eklenmesiyle ilgili yeterli kanıt yoktur. Güncel kılavuzlarda önerilen kısa süreli gentamisin uygulamasının bile nefrotoksik olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta kısa süreli (3-5 gün) gentamisin alan veya gentamisin almayan hastaların değerlendirildiği 222 *S. aureus* İE'sini içeren bir çalışmada, nefrotoksik etki, kısa süreli gentamisin alan grupta, almayan gruba göre belirgin olarak daha yüksek oranda bulunmuş; >65 yaş, diyabet ve başlangıçta böbrek işlevlerinin bozuk olması nefrotoksisite için risk faktörü olarak saptanmıştır (355). Bu nedenle, özellikle böbrek işlevleri başlangıçta bozuk olan hastalar olmak üzere nefrotoksisite riski yüksek olan hastalarda aminoglikozidten kaçınılmalıdır. Stafilokoklara bağlı yapay kapak İE'sinde, duyarlı olması halinde tedaviye rifampisin de 600-900 mg/gün olacak şekilde eklenmelidir. Yüksek bakteri yoğunluğunda, rifampisine dirençli subpopulasyonlarla karşılaşılabilir. Rifampisin, β -laktam + gentamisin başlandıktan iki gün sonra eklenmelidir (264). Doğal kapak stafilokok endokarditlerinde rifampisinin yararı gösterilememiş; hepatotoksisite, diğer ilaçlarla etkileşim ve tedavi sırasında dirençli suşların ortaya çıkma olasılığı, rifampisin verilenlerde daha fazla görülmüştür (356). Kısa süre önce yapılmış prospektif bir kohort çalışmasında da, *S. aureus* bakteriyemilerinde, sadece yabancı cisim varlığında vankomisin yanına rifampisin eklenmesinin olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir (357). İE nedeniyle kapak ameliyatı yapılan hastalarda, henüz biyofilm oluşmadığı için rifampisin eklenmesinin gerekemeyebileceği de ileri sürülmektedir.

Fransa'da bir merkezde, araştırmacıların 2009-2011 yılları arasında *S. aureus* İE'li hastalarda gözledikleri ve antimikrobik tedavi başlanmasından kısa süre sonra gelişen septik şoka bağladıkları yüksek mortalite hızları nedeniyle, *S. aureus* İE tedavisi klindamisin (toksin üretimini baskılamak amacıyla) ve trimetoprim-sülfametoksazol (bölgedeki suşlar da genellikle duyarlı olduğu için) şeklinde değiştirilmiş; bu değişiklikten sonraki yıl, *S. aureus* kaynaklı İE sayısında artış olmasına karşın, mortalite hızlarında belirgin düşüş saptanarak bu durum, uygulanan antimikrobik tedavi değişikliğine bağlanmış ve sonuçların ön bildirimi editöre mektup şeklinde yayımlanmıştır (358). Ancak bu çalışmanın sağladığı kanıtlar, *S. aureus*'a bağlı İE tedavisinde klindamisin ve trimetoprim-sülfametoksazol rejiminin rutin olarak kullanımını önermek için yetersizdir. Çalışma tek merkezde yapılmıştır; gözlemseldir ve kontrol grubu olarak eski olgular kullanılmıştır ve tüm bunlara bağlı olarak sonuçların yanlı olması olasılığı yüksektir (359).

S. aureus bakteriyemilerinin tedavisinde infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonunun olumlu etkisi olacağını destekleyen birçok çalışma vardır. *S. aureus* bakteriyemili 964 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hem 30 hem de 90 günlük mortalite hızlarının, konsültasyon yapılmış hastalarda yaklaşık yarı yarıya daha düşük olduğu gösterilmiştir (357).

Tablo 23'te stafilokoksik İE'nin antimikrobik tedavisi verilmiştir.

Soru 32: Ülkemizde stafilokoksik endokarditlerde tedavi seçenekleri nelerdir?

MSSA İE'sinde, ülkemizde antistafilokoksik penisilinler bulunmadığı için, ilk seçenek sefazolindir. MSS'ye septik embolizasyon olan hastalarda vankomisin + sefazolin veya sefotaksim seçilmelidir. β -laktamlara anafilaksi şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalarda daptomisin seçilmelidir. Kanında stafilokok üremiş, MRSA açısından risk grubunda olan hastalara, antimikrobik duyarlılık sonuçları çıkıncaya kadar, vankomisin + sefazolin kombinasyonu verilebilir. Sonuçlar alındıktan sonra, MSSA olanlarda sefazolinle devam edilmelidir. Doğal kapak İE'sinde rifampisin ve gentamisin eklenmesi önerilmez. Yapay kapak İE'sinde sefazolin + gentamisin + rifampisin kombinasyonu önerilir. MRSA İE'sinde, etken suş için vankomisin MIC ≤ 2 μ g/ml ise vankomisin önerilir. Vankomisin için özellikle septik hastalarda yükleme yapılmalı, idame dozları hastanın kilosuna, böbrek işlevlerine ve serum vadi düzeylerine göre ayarlanmalıdır. Vankomisin MIC değeri >2 μ g/ml ise dozu MIC düzeyine göre belirlenmek üzere 8-12 mg/kg/gün şeklinde daptomisin + sefazolin veya trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu önerilir. MRSA İE'si olan hastalarda, özellikle persistan bakteriyemi olması halinde ($>3-7$ gün) vankomisin + sefazolin kombinasyonu yapılabilir. MRSA yapay kapak İE'sinde, vankomisine, duyarlıysa rifampisin ve gentamisin de eklenmelidir; bu ajanlara direnç varsa, bunların yerine, duyarlı olması halinde siprofloksasin kullanılabilir.

Karbapeneme Dirençli Enterobacteriaceae'nin Etken Olduğu Infektif Endokarditte Tedavi

Türkiye'de sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi etkeni olan *K. pneumoniae* suşlarında 2015 yılında karbapenem direncinin %40, kolistin direncinin de %16 olduğu dikkate alındığında, bu mikroorganizmalara bağlı SBİE'lerin antimikrobik tedavisinin tanımlanması önemlidir. Ancak ne yazık ki, hem bu mikroorganizmaların çoğul dirençli veya panrezistan olması, hem de bunlara etkili kimi ajanların ülkemizde bulunmaması nedeniyle, bu olguların antimikrobik tedavisi çok güç olmaktadır, hemen her zaman cerrahi girişime gereksinim duyulmaktadır (360,361).

Tedavi planlanırken suşun antibiyogramı yapılmalı, karbapenem ve kolistin başta olmak üzere MIC değerleri bilinmelidir. Kolistin duyarlılığının sıvı mikrodilüsyonla, katyon eklenmiş Mueller-Hinton buyyonunda, polistren mikrodilüsyon plaklarında sürfaktan vb. eklenmeden yapılması gerektiği unutulmamalı, otomatize sistemlerin kolistin heterorezistansını kaçırabileceği ve %18'lere ulaşan büyük hata oranı olabileceği bilinmelidir (362).

Ayrıca İE etkeni olan suшта karbapenem direncinin mekanizmasının ve varsa karbapenemazın tipinin belirlenmesi de tedavi seçimi açısından önemlidir. Ülkemizde kolistine dirençli suşların %81'inde OXA-48, %19'unda NDM, %6'sında OXA-48 + NDM-1 karbapenemazları saptanmıştır (361).

OXA-48 karbapenemazını üreten suşların neden olduğu İE'lerin tedavisinde duyarlıysa seftazidim-avibaktam (MIC'i yükselmiş ama duyarlılık sınırındaysa karbapenem-

Tablo 23. Stafilokoksik İnfektif Endokarditlerin Antimikrobik Tedavisi (3,65,207)

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Metisiline duyarlı stafilokoklar*	Nafsilin veya	12 gr, 6 dozda, İV	4-6	≥6	Ülkemizde nafsilin ve flukloksasilin bulunamamaktadır.
	Flukloksasilin veya	12 gr, 6 dozda, İV	4-6	≥6	
	Sefazolin [†]	6 gr, 3 dozda, İV	4-6	≥6	
	+				
	Gentamisin	3 mg/kg, tek dozda, İV	Verilmez	2	Sadece β-laktamları tolere edemeyen veya β-laktam alerjisi olan hastalarda kullanılmalıdır.
	+				
	Rifampisin [‡]	900 mg, tek dozda, oral/İV	Verilmez	≥6	
Metisiline dirençli vankomisine duyarlı (MIC ≤2 µg/ml) stafilokoklar	Daptomisin [§] veya Vankomisin	8-12 mg/kg, tek dozda, İV 30 mg/kg, 2 dozda, İV	4-6 4-6	≥6 ≥6	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
	Vankomisin	30 mg/kg, 2 dozda, İV	4-6	≥6	
	+				
	Gentamisin [¶] (duyarlıysa)	3 mg/kg, tek dozda, İV	Verilmez	2	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
	+				
	Rifampisin (duyarlıysa)	900 mg, 3 dozda, oral/İV	Verilmez	≥6	
Metisiline duyarlı stafilokoklar (IVDU'da sağ kalp endokarditi)**	Daptomisin [§]	8-12 mg/kg, tek dozda, İV	4-6		Ülkemizde nafsilin ve flukloksasilin bulunamamaktadır.
	Nafsilin veya	12 gr, 6 dozda, İV	2		
	Flukloksasilin	12 gr, 6 dozda, İV	2		
	Siprofloksasin	1500 mg, 2 dozda, oral	2		Hastanede yatırılmayan komplike olmamış olgularda suşun her iki ajana da duyarlı olduğu gösterilmeli ve hasta uyumu yakından izlenmelidir.
	+				
	Rifampisin	600 mg, 2 dozda, oral	2		

MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon, IVDU: damar içi ilaç kullanıcısı.

* Metisiline duyarlı olan stafilokoklar, genellikle penisiline dirençlidir; var olan duyarlılık testleri stafilokoklarda penisilin duyarlılığını saptamak için güvenilir olmadığı için penisiline duyarlı olarak belirlenmiş stafilokokların tedavisinde de bu tedavi seçenekleri kullanılmalıdır

† MSS apsesi olan hastalarda sefazolin kullanılmamalıdır. Bu hastalarda tek başına sefotaksim veya sefazolin + vankomisin kullanılabilir.

‡ Rifampisin, varfarinin hepatik metabolizmasını artırır; bu nedenle yapay kapak nedeniyle varfarin kullanan hastalarda varfarin dozunun dikkatle ayarlanması gerekir.

§ Daptomisin, seftarolin, sefazolin, seftriakson, trimetoprim-sülfametoksazol (345) veya fosfomisinle kombine edilmesi düşünülebilir (65).

|| Vankomisin serum vadi düzeyinin (doz öncesi) 15-20 µg/ml olması sağlanmalıdır.

¶ Gentamisine dirençliyse, duyarlı olduğu başka bir aminoglikozid verilebilir. Tüm aminoglikozidlere dirençliyse, duyarlı olması halinde florokinolonlar eklenebilir.

**Sadece antistafilokoksik penisilin kullanılabilen; tedavi yanıtı iyi; metastatik enfeksiyonu, ampiyemi, kardiyak veya ekstrakardiyak komplikasyonu, yapay kapak veya eşlik eden sol kalp tutulumu olmayan; vejetasyonu <20 mm ve HIV ile enfekte ise CD4+ sayısı >200/µl olan hastalarda kısa süreli tedavi verilebilir. Bu durumlar dışında veya ülkemizde olduğu gibi antistafilokoksik penisilinlerin bulunamaması halinde, stafilokoksik sol kalp endokarditlerinde önerilen tedavi rejimleri kullanılmalıdır.

lerle kombine olarak), dirençliyse kolistinli rejimler kullanılmalıdır. OXA-48 üreten suşlar sefalosporinlere (seftazidim, sefepim) daha duyarlı olabilir; ancak bu ajanlarla klinik deneyim yoktur. Meropenem-vaborbaktam ise bu suşlara etkisizdir.

NDM üreten suşlar için, duyarlıysa kolistinli rejimler yeğlenmelidir; bu suşlarda meropenem MIC ≤8 µg/ml ise meropenemle kombinasyon yapılabilir (363). Tablo 24'te karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'ye bağlı İE'lerde kullanılacak tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Tablo 24. Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae*'nin Etken Olduğu İnfektif Endokarditte Antimikrobik Tedavi

Suşun Duyarlılığı	İlaçlar
Bir β-laktama duyarlı	<i>Omurga:</i> Seftazidim-avibaktam (yeğlenir) veya Meropenem (MIC ≤8 µg/ml) veya Seftazidim veya Aztreonam <i>Eklenecek ilaç:</i> Omurga Seftazidim-avibaktam ise ekleme önerilmez; diğer β-laktamlar ise Kolistin veya Tigesiklin veya Aminoglikozid veya Fosfomisin eklenir. Eğer β-laktama orta duyarlıysa bu ilaçların ikisi birden eklenmelidir.
Tüm β-laktamlara dirençli (meropenem MIC >8 µg/ml olanlar dahil), biri kolistin olmak üzere en az 2 ilaca duyarlı	<i>Omurga:</i> Kolistin <i>Eklenecek ilaç:</i> Tigesiklin veya Aminoglikozid (çok nefrotoksik!) veya Fosfomisin
Tüm β-laktamlara ve kolistine dirençli, en az 2 ilaca duyarlı	<i>Omurga:</i> Tigesiklin veya Aminoglikozid <i>Eklenecek ilaç:</i> Aminoglikozid veya Tigesiklin veya Fosfomisin
Tüm ilaçlara dirençli (panrezistan) veya tek antibiyotiğe duyarlı	Meropenem + Ertapenem veya Seftazidim-avibaktam + Aztreonam Varsa etkili tüm ilaçlar da eklenir. Varsa araştırılmakta olan yeni ilaçlar düşünülür. <i>In vitro</i> sinerji testleri yapılır.

MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon.

Tablo 25. Diğer Etkenlere Bağlı İnfektif Endokarditlerin Antimikrobik Tedavisi (3,65,207).

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
HACEK grubu	Seftriakson veya Ampisilin-sulbaktam veya Siprofloksasin	2 gr, tek dozda, İV 12 gr*, 4 dozda, İV 800 mg, 2 dozda, İV	4 4 4	6 6 6	β-laktamaz oluşturan suşlar bildirildiği için tek başına ampisilinden kaçınılmalıdır.
<i>Brucella</i> spp.	Rifampisin + Doksisisiklin + Trimetoprim-sülfametoksazol + Streptomisin veya Gentamisin	900 mg, 3 dozda, oral/İV 200 mg, 2 dozda, oral 10 mg/kg (trimetoprim), 2 dozda, oral 1 gr, tek dozda, IM 5 mg/kg, tek dozda, İV/İM	3-6 ay 3-6 ay 3-6 ay 2-3 2-3	>6 ay >6 ay >6 ay 3 3	Tedaviye yanıtın izleminde IgG sınıfı antikor titreleri araştırılabilir.
<i>Coxiella burnetii</i>	Doksisisiklin + Hidroksiklorokin Doksisisiklin + Siprofloksasin	200 mg, 2 dozda, oral 600 mg, 3 dozda, oral 200 mg, 2 dozda, oral 400 mg, 2 dozda, oral	≥18 ay ≥18 ay ≥3 yıl ≥3 yıl	≥18 ay ≥18 ay ≥3 yıl ≥3 yıl	<i>C. burnetii</i> faz I IgG <1/200, IgA ve IgM <1/50 olması tedavinin başarısını gösterir.
<i>Bartonella henselae</i>	Doksisisiklin + Gentamisin veya Rifampisin Azitromisin + Gentamisin	200 mg, 2 dozda, oral 3 mg/kg, 3 dozda, İV/İM 900 mg, 3 dozda, oral/İV 250 mg, tek dozda, oral 3 mg/kg, 3 dozda, İV/İM	4 2 4 4 2	6 2 6 6 2	
<i>Legionella</i> spp.	Levofloksasin veya Klaritromisin + Rifampisin	1000 mg, 2 dozda, İV/oral 1000 mg, 2 dozda, İV/oral 900 mg, 3 dozda, oral/İV	≥6 ≥6 ≥6	≥6 ≥6 ≥6	Optimal tedavisi henüz bilinmemektedir.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloksasin	100 mg, 2 dozda, İV/oral	≥6 ay	≥6 ay	Optimal tedavisi henüz bilinmemektedir.
<i>Tropheryma whippelii</i>	Doksisisiklin + Hidroksiklorokin Trimetoprim-sülfametoksazol + Seftriakson	200 mg, 2 dozda, oral 600 mg, 3 dozda, oral 320/1600 mg, 2 dozda, oral 2 gr, tek dozda, İV/İM	1-2 yıl? 12 ay 1-2 yıl 2	Yaşam boyu? 12 ay ? ?	Uzun süreli tedavi gerekir; optimal süre henüz bilinmemektedir.

HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp.

*Ampisilin olarak.

Diğer Bakteriyel Etkenlerin Neden Olduğu İnfektif Endokarditlerde Antimikrobik Tedavi

Diğer bakterilerin neden olduğu İE olgularının tedavisi Tablo 25'te verilmiştir (65,66,207,274).

Mantar İnfektif Endokarditlerinde Antimikrobik Tedavi

Candida spp.'ye bağlı İE'lerde ilk seçenek, sidal etkinliği olan amfoterisin B veya ekinokandinlerdir. Ekinokandinlerin normal dozlardan daha yüksek kullanılması gerektiği bilinmelidir. *Candida* spp.'ye bağlı yapay kapak İE'si olan hastalarda, indüksiyon tedavisinde de lipozomal amfoterisin B kullanılan grupta mortalite hızları daha düşük olmuş, bu hasta grubunda cerrahi girişim uygulanmasının mortalite üzerine olumlu bir etkisi görülmemiştir. Bununla birlikte İE etkeni olan suşların %41'inin *C. parapsilosis* olması ve bu suşlarda ekinokandin (kaspofungin) MIC değerlerinin, *C. albicans* suşlarının MIC değerlerinden 8 kat kadar yüksek belirlenmesi (0.25 µg/ml'ye karşılık 0.03 µg/ml) bu sonuca katkı yapmış olabilir. Sonuç olarak, özellikle etkenin *C. parapsilosis* olduğu durumlarda, böyle türlerdeki yüksek ekinokandin MIC değerleri nedeniyle, amfoterisin B içeren rejimler yeğlenmelidir (364,365). Fungal yapay kapak İE'sinin tedavisinde indüksiyon tedavisini izleyerek uzun süreli süpresyon tedavisi uygulanır. *Aspergillus* spp. ve *Candida* spp. endokarditlerinin antimikrobik tedavisi Tablo 26'da özetlenmiştir.

İnfektif Endokarditin Komplikasyonları ve Yönetimi

Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği İE'nin en sık görülen komplikasyonudur ve bu hastalarında cerrahi gereksiniminin en sık nedenidir. Prognozun majör belirleyicisi olan bu komplikasyon, hem do-

ğal, hem de yapay kapak endokarditinde erken ve geç dönem mortalitenin bağımsız öngördürücüsüdür. Çalışmalarda İE seyrinde kalp yetmezliği oranı %42-60 olarak bildirilmiş olup, aort kapağının tutulduğu İE'lerde, mitral kapağın tutulduğu İE'lerden daha yüksek oranlarda (%29 vs. %20) saptanmıştır (366-368). Kalp yetmezliğiyle komplike olmuş İE olgularında mortalite için risk faktörleri ise inatçı infeksiyon, aort kapağı endokarditi, apse varlığı veya diabetes mellitus olarak tanımlanmıştır (368,369).

İE seyrinde kalp yetmezliği gelişmesinin en sık nedenleri ciddi mitral kapak veya aort kapağı yetersizliğidir. Kapak yetersizliği, akut olarak chorda tendinea veya kapakçık rüptürü nedeniyle oluşabileceği gibi; İE seyrinde koaptasyonun (kavuşumun) bozulması sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Diğer nadir kalp yetmezliği nedenleri ise intrakardiyak fistüller, yapay kapak ayrışması ve büyük vejetasyonların neden olduğu kapak obstrüksiyonlarıdır (82,370). Bir diğer özel durum da primer aort kapağı endokarditinde infektif jet akımın, mitral kapak anterior yaprakçığında sekonder infeksiyona neden olmasıdır; bunun sonucunda mitral yaprakçığın atriyal yüzünde ortaya çıkan anevrizma ilerleyerek mitral kapak perforasyonu-na neden olabilmektedir (371).

İE seyrinde gelişen kalp yetmezliğinin tanı ve sınıflaması, kalp yetmezliği kılavuzu temel alınarak yapılmalıdır (372). Tanı, klinik belirtiler, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografiyle konulmaktadır. TTE hem tanı hem de klinik seyrin izleminde önemlidir. TTE, kapak ve ventrikül işlevleri, pulmoner basınç, sağ ve sol ventrikül doluş basınçları ve perikardiyal epanşmanın değerlendirilmesinde yardımcıdır. TTE'nin yetersiz kalabildiği anevrizma, kapak perforasyonu ve fistül gibi durumlarda TÖE yararlı bilgiler sağlamaktadır (174,235).

Tablo 26. Mantar İnfektif Endokarditlerinin Antimikrobik Tedavisi

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
<i>Aspergillus</i> spp.	Vorikonazol	12 mg/kg, 2 dozda 1 günlük yükleme, sonra 8 mg/kg, 2 dozda, İV	8-12	8-12	Kapak ameliyatı mutlaka yapılmalıdır. İV tedaviyi izleyerek, oral vorikonazol veya posakonazol, uzun süreli (bazen yaşam boyu) oral süpresyon tedavisi olarak uygulanmalıdır.
	Lipozomal amfoterisin B*	3-5 mg/kg, tek dozda, İV	8-12	8-12	
<i>Candida</i> spp.	Lipozomal amfoterisin B*	3-5 mg/kg, tek dozda, İV	6-8	6-8	İlk 1 hafta içinde olmak üzere kısa süre içinde kapak ameliyatı yapılmalıdır. İV flukonazol tedavisini izleyerek, cerrahi girişim yapılamayan hastalarda yaşam boyu, yapılanlarda 6 ay süreyle oral flukonazol 400 mg/gün süpresyon tedavisi olarak uygulanmalıdır.
	+				
	Flusitozin	100 mg/kg, 4 dozda, oral	6-8	6-8	
	Kaspofungin veya	150 mg, tek dozda, İV	6-8	6-8	
	Mikafungin veya Anidulafungin	150 mg, tek dozda, İV 200 mg, tek dozda, İV	6-8 6-8	6-8 6-8	

* *Candida* yapay kapak İE'lerinde yapılmış 46 olguluk gözlemsel bir çalışmada, amfoterisin B, ekinokandinlerden daha etkili bulunmuştur (364).

Literatürde kalp yetmezliğiyle komplike olmuş bir İE olgusunda ekokardiyografinin hangi zaman aralığıyla yinelenmesi gerektiğine ilişkin yeterli veri yoktur. Bu nedenle klinik bulgulara göre karar vermek uygun olacaktır. Kalp yetmezliği tanı ve tedavisinde önemli olan NT-pro-BNP düzeyi, kalp yetmezliğiyle komplike olmuş İE olgularında da klinik seyir ve tanıyla ilgili önemli ipuçları vermektedir. Yüksek NT-pro-BNP ve cTnl değerlerinin istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada erken cerrahi ve hastane içi ölümü öngördürmede NT-pro-BNP eşik değeri 1500 pg/ml olarak bildirilmiştir (170).

İE ile komplike olan kalp yetmezliğinin kliniğe yansıması ağırlıklı olarak akciğer ödemi veya kardiyojenik çok şekliindedir. ICE kohortunda İE seyrinde kalp yetmezliği gelişen hastaların %67'si New York Kalp Derneği (NYHA)'nin konjestif kalp yetmezliği (KKY) sınıflamasına göre NYHA sınıf III-IV olarak sınıflandırılmıştır (373). Bu hastalarda bir yıllık mortalite hızı %29 olarak bildirilmiştir.

Tedavi: İE seyrinde cerrahi gereksinimi, en sık kalp yetmezliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, kalp yetmezliği gelişmiş İE olgularında, cerrahi tedavinin tıbbi tedaviye üstün olduğunu göstermiştir (373,374). Kalp yetmezliği gelişen İE hastasında doğal veya yapay kapak endokarditi olması cerrahi girişim kararında önem taşımamakta, her iki durumda da kapak ameliyatı yapılması önerilmektedir. Ancak her ne kadar cerrahi tedavinin üstünlüğü gösterilmiş olsa da, cerrahi girişimin zamanlamasına karar verilirken hastanın klinik bulguları ve eşlik eden morbiditeleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda cerrahi girişime ve zamanlamasına ilişkin karar İE ekibince verilmelidir (375). Bazı İE hastalarında ise ciddi kapak yetersizliğine karşın klinik kalp yetmezliği gelişmemiştir. Bu hastalarda kapak yetersizliği açısından ameliyat endikasyonları yoksa, tıbbi izlem düşünülebilir (*Bkz. Infektif Endokarditin Cerrahi Tedavisi*).

Sonuç olarak, kalp yetmezliği İE'nin en önemli ve en ölümcül komplikasyonudur. Acil veya erken cerrahi tedavi seçenekleri için hastanın klinik belirtilerine ve ekokardiyografik bulgularına göre karar verilmelidir.

Soru 33: Infektif endokarditli hastalarda, kalp yetmezliği geliştiğini düşündürecek klinik ve laboratuvar bulguları nelerdir ve ne şekilde yönetilmelidir?

Özellikle aort kapağındakiler olmak üzere sol kalp endokarditi olgularının yaklaşık yarısında kalp yetmezliği gelişmekte olup, kalp yetmezliği gelişenlerde mortalite riski yüksektir. Serviste izlenen İE'li hastalarda, nefes darlığı, akciğer ödemi, hipotansiyon ve diğer organ sistemlerinde yetmezlik gelişmesi kalp yetmezliği geliştiğinin habercisi olmalıdır. Kalp yetmezliği gelişmiş İE hastalarında, acil cerrahi girişim mortalite hızlarını belirgin olarak azaltmaktadır. Bu nedenle kalp yetmezliği geliştiği düşünülen İE'li hastalar en kısa süre içinde İE ekibi (yoksa kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları) tarafından değerlendirilmeli, ekokardiyografik incelemesi yapılmalı ve acil kalp cerrahisine yönlendirilmelidir.

Kontrol Edilemeyen İnfeksiyonlar

Kontrol edilemeyen infeksiyonlar, İE'nin en sık ikinci komplikasyonu olup, kapak ameliyatına neden olmaları açısından da ikinci sıradadır. İnatçı bir infeksiyon varlığında veya lokal olarak kontrol edilemeyen infeksiyon bulguları olan hastalarda kontrol edilemeyen infeksiyonlardan söz edilir. Kontrol edilemeyen infeksiyonlara, çoğu kez dirençli veya virülan-sı yüksek mikroorganizmalar neden olur.

İnatçı infeksiyonlar: İnatçı infeksiyon tanımı çok açık olmamakla birlikte, genellikle, antibiyotik tedavisine karşın ateş veya kültür pozitifliğinin 5-10 günden uzun sürmesi olarak değerlendirilir. Ancak burada tanımlanmış olan 5-10 günlük süre güçlü kanıtlara değil, klinik gözlemler ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Diğer infeksiyonlarda inatçı durumları tanımlamak için uygun olabilecek bu süre, İE'li hastalarda klinik durum çok hızlı bozulabileceği için çok uzun olabilir. Bir çalışmada İE'li hastalarda 48-72. saatte devam eden kan kültürü pozitifliğinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (376). Bu nedenle İE'li hastalarda, 48-72. saatte devam eden kan kültürü pozitifliğinin inatçı infeksiyon olarak tanımlanması daha akılcı olabilir (111). İE'de ateş antimikrobik tedaviden sonra, hastaların yaklaşık yarısında ilk 3 günde, %75'inde 7 günde olmak üzere ortalama 5-10 gün içinde düşer ve klinik olarak iyileşme gözlenir. İnatçı ateş, İE seyri sırasında sık karşılaşılan bir durum olup; yetersiz antibiyotik tedavisi, dirençli mikroorganizmalar, infekte olmuş kateterler, kontrol altına alınamayan lokal infeksiyon, embolik komplikasyonlar ya da ekstrakardiyak infeksiyon odaklarının varlığı ve antibiyotik ateşi gibi çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (87,274,377). Uygun antimikrobik tedaviye karşılık ateşin düşmemesi dışında vejetasyon boyutunun artması da bir diğer inatçı infeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Çünkü vejetasyon boyutunun artması, embolizm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (378). Buna karşılık tedaviyle vejetasyon boyutunun değişmemesi veya küçülmesini yorumlamak ise daha güçtür. Çünkü, tedavi altında vejetasyon boyutunun küçülmesinin embolizm ve mortalite azalmasıyla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma olmakla birlikte vejetasyonun küçülmesinin embolik olaylarla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (174,378). İnatçı infeksiyonlarda, kan kültürleri ve ekokardiyografik inceleme tekrarlanmalı; farklı odak açısından BT, MRG veya anjiyografi gibi incelemeler yapılmalı ve damar içi kateterler değiştirilmelidir. Bu uygulamalara karşın ateşi ve özellikle kan kültürü pozitifliği devam eden ve bu duruma başka bir kaynak bulunamayan hastalar, erken kapak ameliyatı açısından değerlendirilmelidir (3,65,66).

Lokal olarak kontrolsüz infeksiyon: İE'nin, kapak halkasının çevresine (perivalvüler) yayılımı, kontrol edilemeyen infeksiyonun en sık görülen şeklidir; kalp yetmezliği ve cerrahi girişim gereksinimi oranlarının artışı mortaliteyi de artırmaktadır. En sık apse oluşumu, psödoanevrizma ve fistül gelişimi şeklinde, daha nadiren de VSD, 3. derece AV blok ve akut koroner sendrom şeklinde ortaya çıkarlar. Perivalvüler apse olarak başlayan infeksiyon komşu dokulara ilerledikçe perivalvüler kaviteler gelişebilir. Doğal aort kapağı İE'sinde bu durum genellikle membranöz septumda ve kapak halkasının AV düğümüne yakın olan en zayıf bölgesinde ortaya çıkar. Bu bölgenin anatomik kırılabilirliği, hem apselerin neden daha

çok burada ortaya çıktığını, hem de kalp bloğunun neden sıklıkla görülen bir sekel olduğunu açıklar. Perianüler yayılım, aort kapağında daha sık olmak üzere doğal kapak İE'lerinin %10-40'ında ortaya çıkar. Yapay kapak endokarditlerinde ise infeksiyonun primer bölgesinin kapakçık değil kapak halkası olması nedeniyle çok daha sık görülür ve olguların yaklaşık %56-100 kadarında saptanır. Perivalvüler yayılım riski aort kapağı tutulumunda, yapay kapak varlığında ve stafilocoksik endokarditlerde en yüksektir.

Gelişen perivalvüler apseler, sistemik damar içi basınç nedeniyle fistülize olarak intrakardiyak veya perikardiyal şantların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu durumdaki hastaların çoğunda (%87) cerrahi girişim yapılmasına karşın mortalite oldukça (%41) yükselir. Psödoanevrizma ve fistül (%1.6) daha ağır komplikasyonlar olup, daha ciddi valvüler ve perivalvüler hasarla birliktedir.

İE'li olgularda yeni AV blok gelişmesi halinde ve uygun antibiyotik tedavisine karşın sebat eden ateş ve bakteriyemi varlığında perivalvüler komplikasyonlardan kuşulanılmalıdır. Bu nedenle özellikle aort kapağı endokarditlerinde olmak üzere, tedavi sırasında sık aralıklarla EKG yapılmalıdır. TÖE, kardiyak BT ve PET/BT bu komplikasyonların belirlenmesinde özellikle çok yararlıyken, TTE'nin bu komplikasyonları belirlemedeki duyarlılığı <%50'dir (3,65,66).

Soru 34: İnfektif endokarditli hastalarda kontrol edilemeyen infeksiyon olduğunu düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları nelerdir ve nasıl yönetilmelidir?

İE'li hastalarda antibiyotik tedavisine karşın ateş veya kültür pozitifliğinin 5-10 günden uzun sürmesiyle karakterize inatçı infeksiyonlarda veya infeksiyonun kapağın perianüler bölgesine yayılmasıyla apse, psödoanevrizma, fistül, AV blok vb. gelişmesi halinde infeksiyonun kontrol altına alınamadığını düşünülür. İnatçı infeksiyonlarda kan kültürü ve ekokardiyografik inceleme yinelenmeli, farklı odak açısından görüntülemeler yapılmalı ve damar içi kateterler değiştirilmelidir. Bu uygulamalara karşın ateşi ve özellikle kan kültürü pozitifliği devam eden ve bu duruma başka bir kaynak bulunamayan hastalar, erken kapak ameliyatı açısından değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalarda, kan kültürü pozitifliğinin >48-72 saat sürmesinin de mortaliteyi artırdığı gösterildiği için, bu hastalarda da erken cerrahi yaklaşım yararlı olabilir.

Sistemik Embolizm

İE'de embolizm, kardiyak vejetasyonların göçüne bağlı olarak hastaların %20-50 kadarında gelişen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Sol kalp endokarditlerinde beyin ve dalak en sık embolizasyon bölgeleri iken, sağ kalp ve PPM tel endokarditlerinde en sık akciğer embolizmi görülür. İnme, ciddi bir komplikasyondur ve morbidite ve mortalitede artışla bağlantılıdır. Ancak özellikle serebral ve splenik dolaşımla ilgili olmak üzere embolik olaylar, İE'li olguların %20-50'sinde tamamen sessizdir ve sadece görüntülemelerde belirlenebilir. Bu nedenle İE'li hastaların tümünde sistematik olarak

kraniyal ve abdominal görüntülemelerin yapılmasının yararlı olabileceğinin bildirilmesine karşın, başlangıçta böbrek işlevleri bozuk olan veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda kontrast maddeler dikkatle kullanılmalıdır; çünkü bunlar antibiyotik toksisitesiyle birlikte böbrek yetmezliğine neden olabilir.

İE'li hastalarda embolizm riski oldukça yüksektir. Ancak, antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra yeni bir embolik olay gelişmesi oranı sadece %6-21'dir. Uygun antimikrobik tedavi alan hastalarda inme insidansının, tedavinin ilk haftasında 1000 hasta gününde 4.8 iken, ikinci haftasında 1.7'ye, daha sonra da daha aza düştüğü gösterilmiştir.

Embolizm riskinin tahmin edilmesi: Embolik olayların tahmin edilmesinde ekokardiyografi kilit bir rol oynamakla birlikte, her bir hastada riskin tahmin edilmesi güç olabilmektedir. Embolizm riskini artıran, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, vejetasyonun mitral kapaktaki yeri, antibiyotik tedavisi altında vejetasyonun büyüklüğünün artması ya da azalması, belirli mikroorganizmalar (*S. aureus*, *S. bovis*, *Candida* spp.), önceki embolizm, multivalvüler İE, biyolojik göstergeler ve antifosfolipid antikorların varlığı gibi birçok faktör tanımlanmıştır (379). Bunlar arasında, vejetasyonun boyutu ve hareketliliği, yeni bir embolik olay için tanımlanmış en önemli risk faktörüdür. Vejetasyonlarının boyu >10 mm olan hastalarda embolizm riski daha yüksektir; bu risk, çok büyük (>15 mm) ve hareketli vejetasyonların bulunduğu, özellikle mitral kapağı etkileyen stafilocoksik İE'de çok daha yüksektir. Özellikle >30 mm olan vejetasyonlarda nörolojik komplikasyon riski belirgin olarak daha yüksektir (182). Kısa süre önce yayımlanmış bir meta-analizde, vejetasyon boyu >10 mm olan hastalarda, <10 mm olanlara göre embolik olay riskinin 2.28 kat (%95 CI, 1.71-3.05; $p<0.001$) ve mortalitenin 1.63 kat (%95 CI, 1.13-2.35; $p=.009$) daha yüksek olduğu bulunmuştur (184).

Bir çalışmada, İE'li hastalarda embolizm riskinin değerlendirilebilmesi için, riskin artışıyla ilişkili faktörler tanımlanmış (yaş, diyabet, atriyal fibrilasyon, daha önceki embolizm ve vejetasyonun büyüklüğü) ve bir "embolizm riski hesaplama" yöntemi geliştirilmiştir (380). Kısa süre önce Japonya'da izlenmiş 166 İE hastasında yapılmış bir çalışmada da, bu hesaplama yönteminin yeni semptomatik embolizmi öngörmeye yararlı olduğu ve öngördürücü kapasitesinin özellikle kritik embolik olayları göstermede belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (381).

Embolik olay riskini azaltmanın en iyi yolu, uygun antibiyotik tedavisinin hemen başlatılmasıdır. Yeni embolizm riskinin antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk günlerde en yüksek düzeyde olduğunu ve sonrasında, özellikle de 2 haftadan sonra hızla düştüğünü, ne var ki vejetasyonlar var oldukça belirsiz bir süre boyunca bir miktar riskin sürdüğünü bilmek gereklidir. Bu nedenle, embolizmi önlemek için cerrahi girişim uygulamanın yararı, embolizm riskinin en fazla olduğu antibiyotik tedavisinin ilk 2 haftasında daha fazladır.

Embolik olaylar genellikle hastaneye yatış öncesi meydana geldiği için engellemek zordur. Aslında umut vermesine karşın İE'li hastalarda antitrombotik tedavi kullanımı, embolizm riskini azaltmamıştır.

Soru 35: Infektif endokarditli hastalarda embolik olayların sıklığı ve risk faktörleri nelerdir? Embolik olaylar nasıl yönetilmelidir?

İE'li hastaların %20-50'sinde embolik komplikasyonlar görülür; embolizm için tanımlanmış en önemli risk faktörü vejetasyonun boyutu (>10 mm) ve hareketliliğidir; bu risk antibiyotik tedavisinin başlatılmasıyla büyük oranda düşer. Embolizmi önlemek için erken evrede ameliyat etme kararı vermek her zaman için zordur ve her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Bu karara yön veren faktörler, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, tedavi altında yineleyen embolizm varlığı, mikroorganizmanın türü ve antibiyotik tedavisinin süresidir.

Dalak İnfarktı ve Apsesi

Dalakta meydana gelen infarktılar sık görülmekle birlikte genellikle asemptomatiktir. Splenik embolizm hastaların %40 kadarında belirlenebilmekteyken, apse gelişimi nadir olmaktadır. İnاتçı veya yineleyen ateş veya bakteriyemi olması halinde dalakta apse olabileceği akla gelmelidir. Kuşkulandığında USG, BT veya MRG yapılmalıdır. İnfarkt ve apse ayırımı yapılmasında BT görüntülemesi USG'den daha iyidir. Apse gelişmiş hastalarda genellikle splenektomi gerekmele birlikte, son 10 yılda, seçilmiş bazı hastalarda, deneyimli klinisyenlerin olması koşuluyla splenektomi yerine, apsenin USG veya BT eşliğinde perkütan aspirasyonunun da yapılabileceği bildirilmektedir. Bu yöntemin üstünlükleri, morbidite ve mortalitesinin splenektomiden daha az olması, ek olarak dalağın korunmasına da olanak tanımasıdır. Bu yöntemin başarı oranı farklı serilerde %50-90 arasında bildirilmektedir. Genel olarak küçük (<3-4 cm), soliter veya üniloküler apselerde başarı şansı daha yüksektir. Mikroapselerde, kompleks, flegmonöz veya multiloküler apseler ve daha koyu kıvamlı olanlarda ise aspirasyonun başarısı düşüktür ve cerrahi yöntem daha uygundur. Perkütan yöntemle etkili drenaj sağlanamayan veya klinik olarak iyileşme sağlanamayan hastalarda da cerrahi yöneme geçilmelidir. Aspire edilen sıvılar veya ameliyatla çıkarılan infekte dokularda mutlaka Gram boyaması ve kültür yapılmalıdır (192).

Myokard İnfarktüsü, Myokardit ve Perikardit

İE'li hastaların izlemleri sırasında myokardit, perikardit veya myokard infarktüsü klinik bulguları nadiren ortaya çıkmakla birlikte, bu olguların otopsilerinde sık saptanmakta, hastaların %20 kadarında myokard apsesi görüldüğü bildirilmektedir. Bu komplikasyonların tümü, akut stafilokoksik endokarditlerde çok daha sıktır. Bir çalışmada, septik embolizm ve koroner arterlere olan basıdan kaynaklanan akut koroner sendrom, klinik olarak olguların %2.9'unda tanımlanmıştır (187).

İE'li hastalarda kalp yetmezliği, myokardit sonucunda da gelişebilir. Bu hastalarda myokarditin nedeni, immün reaksiyon veya apse oluşumudur. Myokardit düşünülen hastalar TTE, TÖE, kardiyak BT veya MRG ile araştırılmalıdır.

Perikardit göğüs ağrısı ve kalp tamponadı tablosuyla birlikte görülebilir. İnflamatuvar yanıt, kalp yetmezliği, perianüler komplikasyonlar veya İE'nin kendisine bağlı olarak perikardiyal epanşman gelişebilir. Nadiren rüptüre bir psödoanevrizma veya fistül perikarda açılabilir ki bu durum sıklıkla fataldir.

Ritim ve İleti Bozuklukları

İE seyri sırasında nadiren (%1-15) görülebilen ritim ve ileti bozuklukları kötü prognoz göstergesi olup, yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Esas olarak 1., 2.ve 3. derecede AV bloklar, nadiren dal blokları şeklinde ortaya çıkarlar; genellikle perivalvüler infeksiyonun endokardı aşarak kapaklardan ileti yollarına, apse, fistül yaparak yayılmasına bağlıdırlar ve genellikle perivalvüler komplikasyonlarla ilişkilidirler. Tam AV blok, nonkoroner aort kapakçığının ve anterior mitral kapakçığın AV düğümüle anatomik ilişkileri nedeniyle en sık sol kalp endokarditlerinde görülür (aort %36, mitral %33). Bu nedenle endokarditli hastaların elektrokardiyografik monitorizasyonu sırasında ortaya çıkan böyle bulgular, ilgili hekimi perivalvüler komplikasyonların geliştiği konusunda uyarmalıdır.

Vejetasyonun koroner artere embolizasyonu halinde gelişebilen myokard iskemisi takiaritmi gelişmesiyle sonuçlanabilir. İE'li hastalarda saptanan atriyal fibrilasyon, İE öncesinde de var olabilir veya İE komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Atriyal fibrilasyonun yaşlılarda daha fazla geliştiği, embolizm riskini artırabildiği ve kalp yetmezliği ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Atriyal fibrilasyon gelişmiş İE'li hastaların yönetimi konusunda bir uzlaşı yoktur ve tedavi İE ekibi tarafından, kişiselleştirilerek düzenlenmelidir (380).

Kas ve İskelet Sistemi Komplikasyonları

İE'li hastalarda sık görülen artralji, myalji, sırt ağrısı gibi kas ve iskelet sistemi yakınmaları, özellikle eşlik eden otoantikör (RF, ANA, ANCA gibi) pozitifliğinde, tablonun romatolojik bir hastalık olarak düşünülmesine yol açarak tanının gecikmesine neden olabilmektedir. Böyle yakınmaları olan ve altta yatan eğilim yaratan kardiyak durumu olan hastalarda öncelikle İE akla gelmeli ve mutlaka uygun şekilde araştırılmalıdır.

Sırt ağrısının belirgin olduğu hastalarda eşlik eden bir spondilodiskit olabileceği akılda tutulmalıdır. İE'li hastalarda spondilodiskit insidansı %1.8-15 arasında bildirilmektedir. Böyle hastalarda tanı için BT, tercihen MRG veya PET/BT yapılarak tanı konulabilir. Ayrıca pyojenik spondilodiskit/osteomyelit saptanan hastalarda da, özellikle altta yatan İE'ye eğilim yaratan bir kardiyak durum varlığında ekokardiyografi yaparak İE ekarte edilmelidir. Spondilodiskiti olan İE'li hastalarda, antimikrobik tedavinin süresi, PET/BT veya MRG'de inflamasyon bulguları kalmayıncaya kadar uzatılmalıdır.

İE'li hastaların %10'unda artralji, %12-15 kadarında myalji yakınması olabilir; %1'inde sakroiliit, %3.6'sında ise lökositoklastik vaskülit belirlenebilir.

Akut Böbrek Yetmezliği

İE hastaların %6-30 kadarında böbrek işlev bozukluğu görülebilmekte ve bu durum mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Böbrek işlevleri normal olmasına karşın, böbrek biyopsisi yapılan hastalarda patolojik durumlar saptanabilmektedir. İE'li hastalarda böbrek işlev bozukluğu genellikle birden fazla faktörle ilişkilidir: örneğin vaskülitik veya immün kompleks glomerulonefriti; septik embolilere bağlı böbrek infarktı; sepsis, kalp yetmezliği veya kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan hemodinamik bozulma; başta aminoglikozidler ve vankomisine ve bazen yüksek doz penisiline bağlı antibiyotik toksisite; görüntüleme sırasında kullanılan nefrotoksik ajanların nefrotoksitesi.

İleri ABY gelişen hastalarda hemodiyaliz gerekebilir ve bu durumda mortalite hızı artar. Orta dereceli böbrek yetmezlikleri genellikle geri dönüşümlüdür. ABY riskinin azaltılabilmesi için her ikisi de nefrotoksik olan vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonundan olabildiğince kaçınılmalıdır. ABY riski fazla olan yaşlı ve diyabetik veya başlangıçtaki böbrek işlevleri bozuk olan hastalarda ise aminoglikozid veya vankomisin kullanılmasından kaçınılması, böyle nefrotoksik ajanların kullanılması halinde dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması ve kan düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Ek olarak hemodinamisi bozuk veya öncesinde bir böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda, mümkün olduğunca, nefrotoksik kontrast ajanlarla görüntüleme yapmaktan kaçınılmalıdır.

Nörolojik Komplikasyonlar

Semptomatik nörolojik komplikasyonlar hastaların %15-30'unda görülebilmektedir ve genellikle vejetasyonlara bağlıdır. En sık tanımlanan klinik tablo iskemik inmedir; bunun dışında geçici iskemik atak, intraserebral veya subaraknoid kanama, beyin apsesi, menenjit ve toksik ensefalopati de görülebilmektedir. Ek olarak olguların yaklaşık %30-60'ında klinik olarak sessiz embolizmin olduğu gösterilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar genellikle İE'nin tanısı konulmadan önce veya hastalığın başlangıcında ortaya çıkmakla birlikte, nadiren hastalığın ileri aşamalarında gelişebilmekte veya yineleyebilmektedir. Embolizm riski *S. aureus*'un etken olduğu, mobil ve büyük vejetasyon bulunan hastalarda daha yüksektir. Özellikle inme olmak üzere nörolojik komplikasyonlar, mortalite hızlarını artırmaktadır. Bu komplikasyonların veya yinelemelerinin önlenmesinde en etkili önlem antimikrobik tedavinin hızla başlanmasıdır. Embolilerin önlenmesi için bir diğer önlem, erken cerrahi girişimdir. Antitrombotik tedavinin, nörolojik komplikasyonları önlenmesinde bir etkisi yoktur.

İE seyri sırasında nörolojik belirtileri olan hastalarda kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Daha duyarlı olması nedeniyle MRG, BT'ye yeğlenecek yöntemdir. Nörolojik belirtisi olmayan hastalarda da MRG'de, cerrahi girişim indikasyonu ve zamanlaması gibi tedavi stratejilerini etkileyebilecek lezyonlar belirlenebilmektedir. Serebral MRG'de sıklıkla belirlenebilen mikrokamamlar (T2 ağırlıklı sekanslarda çapı ≤ 10 mm, yuvarlak hipointansiteler), parankimal kanamayla ve postoperatif nörolojik komplikasyonlarla ilişkili bulunmaması nedeniyle aktif kanama olarak değerlendirilmemeli ve gerekmesi halinde cerrahi girişimi erteleme nedeni olarak kullanılmamalıdır (382,383).

İE'li yaklaşık 18 000 hastada yapılan bir çalışmada, İE tanısı konduğu sıradaki (6 ay öncesi ve sonrası) inme riski, İE tanısından 2 yıl önceki dönemle karşılaştırılmış; tanıdan sonraki ilk 1 ayda %9'luk bir oranla riskin en yüksek olduğu ve bu dönemde inme için "odds" oranının 96 olarak belirlendiği bildirilmiştir. İnme riskinin tanıdan 4 ay öncesi ve 5 ay sonrasında da belirgin olarak arttığı gösterilmiş ve İE ile inme arasındaki ilişkinin bilinenden daha uzun sürdüğü sonucuna varılmıştır (384).

Mikotik Anevrizmalar

İnfeksiyöz (mikotik) anevrizmalar, intralüminal boşluğa veya vasa vasorum'a septik arteriyel embolilerden veya infeksiyonun intimal damarlar yoluyla yayılmasından kaynak-

lanır. İnfeksiyöz anevrizmalar tipik olarak ince duvarlı ve kırılmalıdır ve bu nedenle, yırtılma ve kanama eğilimi yüksektir. Bu anevrizmaların rüptürünü öngördürebilecek bir faktör tanımlanmıştır ve diğer anevrizma türlerinin aksine boyutunun büyüklüğü rüptür açısından ön gördürücü bir faktör değildir.

Genellikle intrakraniyal yerleşimli olan ve %2-4 sıklıkla olduğu bildirilen mikotik anevrizmaların çoğunlukla sessiz seyretmesi nedeniyle, gerçek sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Mortalite ve morbidite hızlarının yüksekliği göz önüne alındığında, böyle infeksiyöz anevrizmaların erken tanı ve tedavisi esastır. Klinik olarak hastaların %80'ine yakınında sessiz seyretmesi nedeniyle İE düşünülen hastalarda kuşku kullanıldığında görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. İnfeksiyöz anevrizmaların tedavisi konusunda standard bir yaklaşım yoktur. Bir bölümü sadece antibiyotiklerle tedavi edilebilirken, diğerleri klinik duruma göre cerrahi veya endovasküler girişim gerektirebilir.

Rüptüre olmaları halinde intrakraniyal infeksiyöz anevrizmalar, cerrahi veya endovasküler yöntemlerle hemen tedavi edilmelidir. Çok büyük veya semptomatik anevrizmalarda da sıklıkla girişim gerekir. Rüptüre olmayan küçük anevrizmalar antibiyotik tedavisi altında seri görüntülemelerle izlenebilir; boyutunda artma olmazsa veya küçülürse cerrahi veya endovasküler girişim gerekmez. Son olarak bu hastalarda kalp cerrahisi gerekmesi halinde, serebral lezyona da hastanın hemodinamik durumuna ve işlemin riskine göre endovasküler bir girişim düşünülebilir (65,66).

Intratorakal veya intraabdominal anevrizmalar, genellikle rüptüre olana kadar sessizdir. Ekstrakraniyal anevrizmaların çoğu, eksize edilmemeleri halinde büyük bir olasılıkla rüptüre olacaktır. İE'li bir hastada duyarlı, pülsatil bir kitle saptanması halinde ekstrakraniyal anevrizma düşünülmelidir. Hematemez, hematobili ve sarılık, hepatik arter mikotik anevrizması rüptürünü; arteriyel hipertansiyon ve hematüri, renal arter mikotik anevrizması rüptürünü; masif kanlı diyare ise incebarsağa veya kalınbarsağa ekstrakraniyal mikotik anevrizma rüptürünü düşündürmelidir. İlk yapılması gereken görüntülemeler, BT veya ÇK-BT anjiyografisidir. Torakal aort ve Valsalva sinüsü anevrizmalarının tanısı için TÖE yapılmalıdır (274).

İnfektif Endokarditte Cerrahi Tedavi

İE tedavisinin başarısı ekip çalışmasına bağlıdır ve kalp cerrahisi bu ekibin önemli bir parçasıdır. Tedavinin başarısı için ekip çalışmasının yanında, ekipte yer alan üyelerin tümünün (kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, radyoloji, nöroloji uzmanları gibi) İE tedavisi konusunda deneyim ve bilgi sahibi olması da oldukça önemlidir. Amerikan Göğüs Cerrahisi Birliği (AATS) de bu konuda ESC'nin önerilerine katılmakta olup İE'li hastaların, konuyla ilgili uzmanlık dallarının bir araya gelmesiyle oluşturulan İE ekibi tarafından izlenmesi gerektiğini belirtmektedir (385,386). İE ekibinin en önemli görevlerinden biri, cerrahi girişim indikasyonunu belirlemek ve girişim için en uygun zamanı tanımlamaktır (Bkz. *İnfektif Endokarditli Hastanın Yönetiminde İnfektif Endokardit Ekibi*).

İE'li hastaların yaklaşık yarısında cerrahi tedavi gerekli olur. Ancak cerrahi girişimin zamanlaması, cerrahi girişim

gerektiren indikasyona göre değişir. Bazı durumlarda antibiyotik tedavisi süresinden bağımsız olarak, cerrahi girişim için indikasyon konulduktan sonra 24 saat içinde acil olarak; bazen ilk 7 gün içinde öncelikli olarak; bazen de 7-14 gün içinde elektif olarak cerrahi girişim yapılması uygundur. Kısa süre önce yapılmış bir çalışmada, akut seyirli İE hastalarında da ilk 2 günde yapılan kapak ameliyatının mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (387). Antibiyotik tedavisinin tamamlanmadığı aktif infeksiyon döneminde, en önemli cerrahi girişim indikasyonları, kalp yetmezliği, invazif infeksiyona bağlı ileri yapısal doku hasarı ve embolilerin önlenmesidir. Diğer taraftan aktif infeksiyon varlığında cerrahi girişimin yüksek mortalite riski de unutulmamalı ve cerrahi girişime, mümkünse İE ekibi tarafından, yoksa kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının yapacağı ortak toplantılarda, hasta temelli değerlendirme yapılarak karar verilmelidir.

Cerrahi tedavinin başarısı, cerrahi işlemin kendisi kadar, hastanın etken mikroorganizmaya yönelik uygun antibiyotik tedavisini alıyor olmasına ve görüntüleme yöntemleriyle patolojik doku tutulumunun uygun şekilde tanımlanabilmesine de bağlıdır (65,385). İE'de cerrahi girişimin amacı infeksiyonun eradikasyonu, kalp anatomisinin onarımı ve rekonstrüksiyonudur. Cerrahi girişimin temel zorluğu, mikroorganizma toksinleri ve enzimlerinin yol açtığı doku bütünlüğü bozulması veya ayrışmasıdır. Kapak yetersizliği, apse, fistül, blok gibi komplikasyonlarla sonuçlanan doku hasarı süreci, antibiyotik tedavisiyle durdurulabilse de hasar görmüş doku tekrar normale dönmeceği ve doku bütünlüğü kendiliğinden tekrar sağlanamayacağı için cerrahi işlemleri zorlaştırır (359,388). Cerrahi girişim yoluyla, biyofilme kaplanmış, dolayısıyla antibiyotiklerin etki etmesinin zor olduğu odaklar açığa çıkarılır; vejetasyonlar ve infekte nekrotik dokular temizlenir. Alınacak dokuların kültürleri aracılığıyla etken mikroorganizmaların belirlenmesi sağlanır. Sonuçta, antibiyotik tedavisinin etkinliği artmış olur. Kapak tamiri ya da replasmanı ile rekonstrüksiyon sağlanır. Cerrahi girişim, tedavi sürecinin bir parçası olmakla birlikte, tek başına küratif değildir. Tedavinin tam olarak sağlanması, girişim öncesinde ve sonrasında uygulanacak tıbbi tedavilerle bir bütün oluşturmasına bağlıdır (2,65,66,385,388).

İE ameliyatları, tüm kapak girişimleri arasında en yüksek riskli olmakla birlikte, sonuçlar merkezden merkeze ve cerrahdan cerraha göre de farklılık gösterebilmektedir. Cerrahi girişimi yapacak ekip, hastaya tanı konma sırasında sürece dahil edilmelidir. Hastanın ameliyat öncesi ve sonrası tüm komplikasyonlarına girişimde bulunabilecek deneyimde bir İE ekibi, tedavinin tüm aşamalarındaki başarının anahtarıdır.

İnfektif Endokarditli Hastalarda, Acil, Hızlı ve Elektif Cerrahi İndikasyonları

İE'li hastalarda cerrahi girişimin indikasyonları ve yeri konusunda genel olarak ortak bir görüşe ulaşılmıştır.

İE'li bir hastada kalp yetmezliği veya ciddi kapak işlev bozukluğu gelişmesi halinde veya yapay kapak endokarditi, paravalvüler apse, intrakardiyak fistül, yineleyen sistemik embolizasyonlar, büyük hareketli vejetasyonlar, 5-7 günlük antibiyotik tedavisine karşın devam eden sepsis hali gibi durumlar olması halinde, hemen cerrahi girişim yapılması konu-

sunda görüş birliği vardır. Bunlara ek olarak büyük vejetasyonlarda embolizm riskinin yüksek olması; ciddi kapak yetersizliği olanlarda kalp yetmezliği gelişebileceği ve bu durumda da ameliyat riskinin artması ve özellikle *S. aureus*'un neden olduğu yapay kapak endokarditlerinde veya erken yapay kapak endokarditlerinde sadece antibiyotikle tedavi başarısının düşük olması nedeniyle gecikmeden cerrahi girişim yapılması görüşü ağırlık kazanmıştır (2,65,66,385,388).

Tanım olarak "erken cerrahi", antibiyotik tedavi süresinin tamamlanmasını beklemeden hastaya ilk yatışta bir cerrahi girişim yapılmasıdır. Genel anlamda, cerrahi girişim için indikasyon konulduktan sonra, girişimi ertelemenin fazla bir mantığı yoktur. İE seyri sırasında erken kalp cerrahisi, ya kalp yetmezliğini ya embolizasyonu ya da kontrol edilemeyen infeksiyonları kontrol altına almak veya önlemek amacıyla yapılır.

Kalp Yetmezliği İçin Kalp Cerrahisi İndikasyonları ve Zamanlaması

Kalp yetmezliği İE'nin en sık görülen komplikasyonudur ve bu hastalardaki cerrahi girişim gereksiniminin en sık nedendir. Mitral kapak endokarditi olan hastaların yarısında, aort kapağı endokarditi olan hastaların %80'inde kalp yetmezliği bulguları görülür.

Çalışmalar, kalp yetmezliği gelişmiş İE olgularında, cerrahi tedavinin tıbbi tedaviye üstün olduğunu göstermiştir. Kalp yetmezliği gelişmiş İE hastalarında tıbbi tedavi uygulananlarda gözlenen %55-80'lik mortalite hızları, cerrahi tedavi uygulanmasıyla %15-35'e gerilemektedir (374). ICE kohortunda da cerrahi girişim yapılan hastalarda 1 yıllık mortalite %21 iken tıbbi tedavi grubunda %45'dir ($p<0.001$) (373). Kalp yetmezliği gelişen İE hastasında doğal veya yapay kapak endokarditi olması cerrahi girişim kararında önem taşımamakta, her iki durumda da kapak ameliyatı yapılması önerilmektedir.

Kalp yetmezliği gelişmiş İE hastalarında cerrahi tedavinin üstünlüğü gösterilmiş olmakla birlikte, cerrahi girişimin zamanlamasına, hastanın klinik bulgularına göre ve eşlik eden morbiditeleri de göz önünde bulundurularak karar verilir. En sağlıklı olanı, bu hastalarda cerrahi girişime ve zamanlamasına İE ekibinin karar vermesidir (375). Eğer hastada kardiyojenik şok veya refrakter akciğer ödemi varsa acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Bu hastalarda antibiyotik tedavisine yanıt beklenmesi uygun değildir. Mümkünse ilk 24 saat içinde uygulanacak kapak ameliyatı, bu hasta grubunda prognozu tıbbi tedaviye göre anlamlı olarak iyileştirmektedir. Akciğer ödemi veya kardiyojenik şok gelişmemiş semptomatik kalp yetmezliği hastalarında yine cerrahi tedavi düşünülmelidir. Ancak bu hastalarda cerrahi tedavi acil olarak değil, erken bir şekilde, antibiyotik tedavisi başladıktan sonra, günler içinde ancak geciktirilmeden yapılmalıdır. Tıbbi izlem ise asemptomatik veya hafif semptomatik, yani NYHA sınıfı I-II olan hastalarda önerilebilir. Tıbbi tedavi alırken bu hastaların ekokardiyografik ve klinik olarak yakından izlenmesi önemlidir. İzlemlerde kapak hastalığının ve klinik tablonun seyrine göre erken cerrahi girişim düşünülebilir. Stabil seyirli hastalarda ise kapak hastalıklarındaki kılavuz önerileri temel alınarak kapak lezyonlarının ve kalp işlevlerinin derecesine göre elektif cerrahi planlanabilir (389).

Doğal kapak endokarditli ve ciddi kapak yetersizliği olan bir hastada, kalp yetmezliği tablosu gelişmeden de cerrahi yapılmasının operatif ve postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir. Özellikle aort kapağı endokarditinde, kalp yetmezliğinin ve kapak yetersizliğinin daha ciddi olması, dolayısıyla kalp yetmezliği tablosunun da hızla ilerleme olasılığı yüksek olduğu için, erken cerrahi girişim gereklidir.

Embolik Olayları Önlemek İçin Kalp Cerrahisi İndikasyonları ve Zamanlaması

Embolik olayların önlenmesinde erken evrede ameliyatın gerçek rolü halen tartışmalıdır. İE'li hastalarda kapak ameliyatı yapılma indikasyonları içinde embolik olaylar sıklıkla yer almakla birlikte, genellikle tek neden değildir. Sadece büyük vejetasyonu olan hastalarda erken cerrahi girişim yapılmasının değeri tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış tek RCT'de, büyük vejetasyonu olan hastalarda erken cerrahi girişim yapılması, klasik tedaviye göre ölüm ve embolik olay riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur. Ancak söz konusu çalışmada düşük riskli hastalar bulunmaktadır ve iki grup arasında 6 aylık mortalitede bir fark bulunmamıştır (390).

Embolik olayların önlenmesi indikasyonu ile verilecek ameliyat kararında vejetasyonun yerleşimi, boyutu, hareketliliği, geçirilmiş embolizm varlığı, patojenin tipi, antimikrobik tedavinin süresi gibi faktörler İE ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Mitral anterior kapakçıkta yerleşmiş 10 mm'den büyük vejetasyonların embolizasyon riski yüksektir. Embolizm riskini artıran faktörler arasında vejetasyonun 10 mm'den büyük olması kadar, mobilitesi, stafilokok infeksiyonu, uyuşturucu bağımlılığı gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. 15 mm'den büyük vejetasyonlar mortaliteyle ilişkili risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Yeni kılavuzlarda başka bir indikasyon (önceki embolizm, eşlik eden ileri kapak yetmezliği vb.) olmaması halinde sadece vejetasyon büyüklüğüne göre karar verildiğinde, 30 mm'den büyük vejetasyonlar için ameliyat indikasyonu vardır. Aktif endokardit tablosunda cerrahi işlemin komplikasyon riski, vejetasyonlara bağlı embolik olayların gelişmesinin doğuracağı komplikasyonlara göre daha düşüktür. Ayrıca özellikle mitral kapakta kapak yapısının daha fazla bozulmasına da engel olmak için erken cerrahi girişim yararlı olacaktır. Antibiyotik tedavisinin başlanmasıyla embolizm riski azalmaya başlasa da ilk 2 hafta en yüksek riskli dönemdir. Amaç embolizmi önlemekse, antibiyotik tedavisi başladıktan sonra mümkün olduğunca kısa sürede cerrahi girişim yapmak mantıklıdır (2,366,385,391,392). Sonuç olarak embolizmi önlemek için erken ameliyat kararında, önceki embolik olayların varlığı, diğer İE komplikasyonları, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, konservatif cerrahi olasılığı ve antibiyotik tedavisinin süresi göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi girişimin toplam yararı, ameliyat riskiyle dengelenmeli ve hastanın klinik durumu ve komorbiditeleri dikkate alınmalıdır.

Uygun antibiyotik tedavisine karşın >10 mm persiste eden vejetasyonu olan ve bir ya da daha fazla klinik ya da sessiz embolik olay gelişmiş hastalarda ameliyat indikedir. >15 mm izole vejetasyonu olan hastalarda cerrahi girişim düşünülebilir; ancak bu hasta grubunda bu kararı almak daha zordur; konservatif cerrahi olasılığı kişiselleştirilmelidir.

Embolizasyon olmamış bir hastada ameliyat, büyük vejetasyonların (>10 mm) ve komplike bir seyirle ilgili diğer durumların bulunduğu (kalp yetmezliği, uygun antibiyotik tedavisine karşın inatçı infeksiyon, apseler vb.), özellikle de vejetasyonun mitral kapakta yer aldığı hastalarda indikedir. Embolizmi önlemek için yapılan ameliyat, çok erkenden, embolizm riskinin en yüksek olduğu dönem olan antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk birkaç gün içinde yapılmalıdır (65,66,385,391-393).

Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda cerrahi girişimin zamanlaması: Bunlar, cerrahi girişim kararı ve zamanlaması açısından en tartışmalı hastalardır. Bu hastalarda cerrahi girişim riski, var olan nörolojik hasarın üzerine eklenebilecek ödem ve kanama riskleri nedeniyle daha da yükselir. İE'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için antimikrobik tedavinin yanında, cerrahi tedavi de sıklıkla gerekmektedir ve bu durum, hastada nörolojik komplikasyon gelişse de değişmemektedir. Ancak böyle hastalarda ameliyat kararı verirken, intraoperatif riskler ve postoperatif mortalite açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Nörolojik bir komplikasyon gelişmiş hastalarda cerrahi girişimin zamanlaması, hastada sessiz embolizm/geçici iskemik atak, iskemik inme veya hemorajik inme olup olmamasına göre belirlenir:

Sessiz serebral embolizm veya geçici istemik atak olanlarda kalp cerrahisi sonrası postoperatif nörolojik bozulma riski düşüktür ve indikasyonu olan hastalarda cerrahi girişim geciktirilmeden yapılmalıdır.

İskemik inme olanlarda nörolojik prognozu çok kötü olmadıkça kalp cerrahisi kontraindike değildir. İnme sonrası kalp cerrahisinin ne kadar süre içinde yapılması gerektiği konusu tartışmalı olmakla birlikte, yakın geçmişte yapılan çalışmalar erken cerrahi girişimi desteklemektedir. İskemik inme varlığında 1-7 gün içinde cerrahi girişim yapılmasının hastane içi mortaliteyi artırmadığını gösteren yayınlar da vardır. Serebral hemoraji ekarte edildikten sonra ve nörolojik hasar çok fazla değilse (örneğin koma), kalp yetmezliği, kontrolsüz infeksiyon, apse ve persiste eden yüksek embolizm riski nedeniyle gereken ameliyat geciktirilmemelidir; bu durumda nörolojik risk düşüktür (%3-6) ve tam nörolojik iyileşme olasılığı yüksektir. Ciddi nörolojik hasarı olan hastalarda ise düzelmeye görülene kadar cerrahi girişim yapılmamalıdır. İskemik embolizasyonlarda, hasarın ilerlemesi ya da hemorajik konversiyon kaygısı vardır. Hasarın zamanla ilerlemesi, yineleyen embolizm riski ve cerrahi sırasında kanama riski bir arada değerlendirilerek, cerrahi girişim için zamanlamaya ekip olarak karar verilir. Hasta stabilse ve yineleyen embolizm riski düşüktür cerrahi girişim 1-2 hafta ertelenebilir. Operasyon öncesi yeniden nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Kanama olmayan inme varlığında, acil bir indikasyon olmaması halinde, cerrahi girişim 1-2 hafta ertelenebilir; ancak acil indikasyonu olanlarda erken cerrahi girişimin düşünülmesi önerilmektedir.

Kanamalı inme veya kanama olanlarda nörolojik prognoz kötüdür ve cerrahi girişim 3-4 hafta ertelenmelidir. Yakın geçmişte yapılmış bir çalışmada, intrakraniyal kanamadan 2 hafta sonra cerrahi girişim yapılması halinde nörolojik durumda bozulma riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (394). Bu nedenle özellikle acil cerrahi girişim gereken durumlarda, İE ekibinin, beyin ve sinir cerrahisi, nöroloji ve radyoloji uzman-

larıyla işbirliği yapması ve durumu birlikte yönetmesi zorunludur (65,66,385,391).

Cleveland Clinic'in, nörolojik sekeli olan İE'li hastalarda kullandığı risk stratifikasyonu şu şekildedir: 3 cm'den ufak sınırlı inme ve hiç ya da mikrokanaama olması düşük risk, 3 cm'den büyük akut inme (ufak hemorajik konversiyon olsun ya da olmasın) orta risk, büyük kanama yüksek risk (385,395,396). AHA, ESC, AATS ve Amerikan Göğüs Cerrahileri Derneği (STS)'nin nörolojik sekeli olan İE'li hastalardaki kalp cerrahisiyle ilgili olarak çeşitli önerileri bulunmaktadır (3,65,386,397) (Tablo 27).

Kontrol Edilemeyen İnfeksiyonun Bulunduğu İnfektif Endokarditte Cerrahi Girişim İndikasyonları ve Zamanlaması

İE seyrinde kontrol edilemeyen infeksiyonlar, inatçı infeksiyonlar veya lokal olarak kontrol edilemeyen infeksiyonlar şeklinde ikiye ayrılabilir. Kontrol edilemeyen infeksiyonlara bağlı yapılan cerrahi prosedürlerin sonuçları diğer nedenlerle yapılanlara göre daha kötü olmaktadır.

Inatçı infeksiyonlar: Bazı İE olgularında tek başına antibiyotikler infeksiyonu yok etmede yetersiz kalmaktadır. Ekstra-kardiyak apseler (splenik, vertebral, serebral ya da renal) ve diğer ateş nedenleri dışlandıktan sonra, uygun bir antibiyotik tedavisine karşın ateş ve kan kültürü pozitifliğinin birkaç gün boyunca (>5-10 gün) sürmesi tüm kılavuzlarda ameliyat indikasyonu olarak kabul edilmektedir (65). Ancak bir çalışmada kan kültürü pozitifliğinin antibiyotikler başladıktan sonraki 48-72 saatte devam etmesinin hastane içi mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (376). Bu nedenle, 3 günlük uygun antibiyotik tedavisine karşın kan kültürü pozitifliği devam eden hastalarda, bu durumu açıklayacak başka bir odak olmaması halinde, cerrahi girişimin düşünülmesi akılcı görünmektedir.

Lokal olarak kontrol edilemeyen infeksiyonlar: Vejetasyon boyutunun artışı, apse gelişmesi, anevrizma oluşumu ve fistül oluşumu lokal olarak kontrolsüz infeksiyon belirtileridir. Bu hastalarda inatçı ateş de sıklıkla görülür ve mümkün olan en kısa sürede cerrahi yapılması önerilir. Nadiren, ate-

şin antibiyotiklerle kolaylıkla kontrol altına alındığı ve başka bir ameliyat indikasyonunun bulunmadığı küçük apseleri veya psödoanevrizması olan hastalar yakın klinik ve ekokardiyografik gözlem altında olmak şartıyla, cerrahi yapılmaksızın tedavi edilebilir.

Antimikrobik tedaviyle kontrol edilebilme olasılığı düşük olan mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar: *S. aureus*'un etken olduğu yaygın doku harabiyetiyle seyreten invazif İE'lerde, özellikle antibiyotiklere karşı olumlu bir erken yanıt elde edilememişse veya yapay kapak endokarditi söz konusuysa, kalp cerrahisi indikasyonu vardır. Böyle invazif endokarditlerde, cerrahi girişimin ertelenmesi doku harabiyetinin düzeyini artırabilir. Dirençli bakterilerin (MRSA, VRE, çoğul dirençli Gram-negatif çomaklar) veya mantarların etken olduğu, özellikle yapay kapak İE'sinde, antimikrobik tedavinin başarı şansı düşük olduğu için ameliyat indikasyonu vardır. Daha az invazif olan viridans streptokoklar gibi bakterilerin etken olduğu İE'lerde, vejetasyonlar genellikle daha küçüktür ve infeksiyon derin dokulara genellikle yayılmaz. Böyle etkenlerin söz konusu olduğu, özellikle geç yapay kapak endokarditlerinde, yakın klinik ve ekokardiyografik izlemele, sadece antibiyotik tedavisi yapılabilir (2,385,391).

Özet olarak, kontrol edilemeyen infeksiyon, çoğunlukla perivalvüler yayılıma ya da tedavisi zor mikroorganizmalara bağlıdır. Eşlik eden ağır komorbiditeler olmadıkça, lokal olarak kontrol altına alınamayan infeksiyon varlığı, İE'li hastalarda bir erken cerrahi girişim indikasyonudur.

Cerrahi girişim indikasyonlarına ve zamanlamalarına ilişkin ESC (65,66) ve AATS (386) önerileri sırasıyla Tablo 28 ve 29'da verilmiştir.

Sağ kalp endokarditlerinde cerrahi girişim, ileri kapak yetersizliği ve septik pulmoner embolizasyonu önlemek için yapılır. Yineleyen embolilere bağlı olarak akciğerde oluşacak apseler ciddi komplikasyonlar yaratır. Ayrıca yineleyen embolilerde pulmoner vasküler rezistans artar. Bu durum triküspid kapak yetersizliğine toleransı azaltır ve sağ kalp yetmezliği bulgularını ortaya çıkarır (65,66,385,391) (Tablo 30).

Tablo 27. Nörolojik Sekeli Olan İnfektif Endokarditli Hastalarda Kalp Ameliyatı Önerileri

Öneren Kuruluş ve Yılı	Ameliyatın Zamanlaması		
	Sessiz Embolizm / Geçici İskemik Atak	İskemik İnme	Hemorajik İnme
Amerikan Kalp Birliği, 2015 (3)	Beklenmez	Nörolojik hasar ağır değilse beklenmez. Majör iskemik inme için en az 4 hafta beklenir.	En az 4 hafta beklenir.
Avrupa Kardiyoloji Derneği, 2015 (65)	Beklenmez	Kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen infeksiyonu, apseleri ve persistan yüksek embolizm riski olan ve komada olmayan hastalarda beklenmez.	>1 ay beklenir.
Amerikan Göğüs Cerrahileri Derneği, 2011 (397)		Kardiyak disfonksiyonu, yineleyen inmeleri veya sistemik embolizasyonu, uygun antibiyotik tedavisine karşın kontrol altına alınamayan infeksiyonu olanlarda <4 hafta beklenir. Majör inmesi olanlarda mümkünse en az 4 hafta beklenir.	İnmeden sonra en az 4 hafta beklenir.
Amerikan Göğüs Cerrahisi Birliği, 2017 (386)		Acil kalp ameliyatı indikasyonu olanlarda erken cerrahi girişim yapılmalıdır.	En az 3 hafta beklenmelidir.

Tablo 28. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2015 İnfektif Endokardit Kılavuzunun Sol Kalp İnfektif Endokarditli Hastalarda Kalp Ameliyatı İndikasyonu Önerileri (65)

Erken Cerrahi Girişim İndikasyonları	Zamanlama	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Kontrol Edilemeyen İnfeksiyon			
Kontrol edilemeyen lokal infeksiyon varlığı (apse, psödoanevrizma, fistül, büyüyen vejetasyon)	Öncelikli	I	B
Mantar ya da çoğul dirençli mikroorganizmalara bağlı infeksiyon	Öncelikli/Elektif	I	C
Antibiyotik tedavisinin uygun olmasına ve septik metastatik odak kontrolünün yeterli olmasına karşın kan kültürü pozitifliğinin sürmesi	Öncelikli	IIa	B
Stafilokoklara ya da HACEK grubu dışı Gram-negatif bakterilere bağlı yapay kapak endokarditi	Öncelikli/Elektif	IIa	C
Embolizmin Önlenmesi			
Doğal veya yapay, aort kapağı veya mitral kapak endokarditinde uygun antibiyotik tedavisine karşın bir veya birden fazla embolik olaydan sonra sebat eden 10 mm'den büyük vejetasyonların varlığı	Öncelikli	I	B
Ciddi kapak stenozu veya yetersizliğiyle ilişkili 10 mm'den büyük vejetasyonları olan ve cerrahi riski düşük olan doğal aort kapağı veya mitral kapak endokarditi	Öncelikli	IIa	B
Doğal veya yapay, aort kapağı veya mitral kapak endokarditinde izole çok büyük (≥ 30 mm) vejetasyonlar	Öncelikli	IIa	B
Doğal veya yapay, aort kapağı veya mitral kapak endokarditinde izole büyük (≥ 15 mm) vejetasyon ve cerrahi girişim gerektiren başka bir indikasyonun olmadığı durumlar	Öncelikli	IIa	C
Kalp Yetmezliği			
Doğal veya yapay, aort kapağı veya mitral kapak endokarditinde, akciğer ödemi ya da kardiyojenik şoka neden olan ciddi akut kapak yetersizliği, obstrüksiyonu ya da fistül varlığı	Acil	I	B
Doğal veya yapay, aort kapağı veya mitral kapak endokarditinde kalp yetmezliği ya da kötü hemodinamik toleransın ekokardiyografik bulgularına neden olan ciddi kapak yetersizliği ya da obstrüksiyonu	Öncelikli	I	B

Tablo 29. Amerikan Göğüs Cerrahisi Birliği İnfektif Endokardit Kılavuzunun İnfektif Endokarditli Hastalarda Kalp Ameliyatı İndikasyonu Önerileri (386)

Ameliyat İndikasyonları	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Sınıf I		
Kalp yetmezliğine neden olan kapak disfonksiyonu yaratmış İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
<i>Staphylococcus aureus</i> , fungal ya da yüksek dirençli diğer patojenlere bağlı sol kalp endokarditinde, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
Kalp bloğu gelişen, anüler apse veya aort apsesi ya da destrüktif lezyonlar oluşturmuş İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
5-7 günlük uygun antibiyotik tedavisine karşın bakteriyemi ve ateşin devam ettiği İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
Cerrahi girişim kararı verildiğinde, hasta günler içinde ameliyat edilmelidir.	I	B
Sınıf II		
Yapay kapak endokarditinde, başka bir odak bulunamayan yineleyen infeksiyonlarda (negatif kan kültürlerinden ve tam süreli antibiyotik tedavisinden sonra aynı mikroorganizmayla yeni bir endokardit tablosunun ortaya çıkması) ameliyat önerilir.	IIa	C
Uygun antibiyotik tedavisine karşın yineleyen embolizasyonu ve sebat eden vejetasyonları olan İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak ameliyat yapılması uygundur.	IIa	B
Doğal ve yapay kapak endokarditlerinde uygun antibiyotik tedavisine karşın 10 mm'den büyük mobil vejetasyonlar ve embolizm tablosu varsa acil ya da öncelikli ameliyat düşünülebilir.	IIb	B
Semptomatik kapak disfonksiyonu olan sağ kalp endokarditlerinde, eğer büyük vejetasyonlar ve uygun antimikrobiklerin başlanması 5-7 gün sonrasında devam eden bakteriyemi veya ateş şeklinde persistan infeksiyon bulguları veya septik akciğer embolisi varsa, doğal ya da yapay kapak endokarditi için ameliyat düşünülmelidir.	IIb	B
Kısa süre içinde embolizasyon riski bulunan büyük mobil vejetasyonları olan hastalarda erken cerrahi girişim (acil ya da 48 saat içinde) yapılması uygundur.	IIa	B
İnme ya da nörolojik defisiti olan hastalarda, cerrahi girişimin zamanlanması kararı, kalp ameliyatına olan gereksinimle, cerrahi girişim sırasında inmenin genişlemesi veya intrakraniyal kanama risklerinin birlikte değerlendirilmesi, tartılması sonucunda verilir.	IIa	B

İE: infektif endokardit.

Tablo 30. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2015 İnfektif Endokardit Kılavuzunun Sağ Kalp İnfektif Endokarditli Hastalarda Kalp Ameliyatı İndikasyonu Önerileri (65)

Sağ Kalp Endokarditi İçin Cerrahi Girişim İndikasyonları	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Eradikasyonu zor mikroorganizmalar (mantar vb.) ya da yeterli antibiyotik tedavisine karşın 7 günü geçen bakteriyemi	Ila	C
Eşlik eden sağ kalp yetmezliği olsun ya da olmasın, yineleyen akciğer embolisi ataklarından sonra hâlâ sebat eden 20 mm'den büyük vejetasyonlar	Ila	C
Diüretik tedaviye yanıtı zayıf sağ kalp yetmezliğine neden olan ciddi triküspid yetersizliği	Ila	C

Hem sağ hem sol kalp tutulumunda, cerrahi girişim kararı sol kalp endokarditine göre verilir. Preoperatif dönemde böbrek hasarı göstergeleri ortaya çıktıysa, erken cerrahi girişim böbrek hasarını oluşturan nedenlerin ortadan kaldırılması için fırsat yaratır.

Soru 36: İnfektif endokarditlerde kapak ameliyatı indikasyonları nelerdir ve zamanlamasına nasıl karar verilir?

Kalp yetmezliği gelişen IE'li hastalarda acilen, kontrol edilemeyen lokal (apse, fistül, anevrizma vb.) veya sistemik infeksiyon (kan kültürlerinin negatifleşmemesi veya ateşin düşmemesi ve başka bir kaynak bulunamaması), yineleyen embolizm, büyük vejetasyon veya ileri sol kalp kapağı yetersizliği veya darlığı olması halinde erken kapak ameliyatı önerilir. Acil cerrahi girişim indikasyonu olan durumlarda antimikrobik tedavinin başlanması yeterlidir; kan kültürlerinin negatifleşmesi beklenmez. IE'li hastalarda kalp kapak ameliyatı kararı, IE ekibi (yoksa kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları) tarafından, hastalığın tüm boyutlarının birlikte değerlendirilmesiyle verilmelidir. Nörolojik komplikasyon gelişmiş hastalarda cerrahi girişim kararı, sessiz embolizm/geçici iskemik atak, iskemik inme veya hemorajik inme olup olmasına, nörolojik tablonun ağırlığına ve cerrahi indikasyonun aciliyetine göre, nöroloji ve beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarının da bulunduğu IE ekibi tarafından verilmelidir.

Cerrahi Girişim Kararı Alınmış İnfektif Endokarditli Hastalarda Ameliyat Öncesi Hazırlık

IE tanısı konulmuş ve ekip tarafından cerrahi girişim kararı alınmış hastanın ameliyata hazırlık süreci önemlidir. Cerrahi girişim öncesi TTE'ye ek olarak, TÖE yapılmış olması cerrahin patolojik anatomiye hâkim olması açısından gereklidir; ek olarak üç boyutlu ekokardiyografi de ek anatomik değerlendirme sağlayabilmektedir. Kapaktaki vejetasyonların büyüklüğü ve lokalizasyonu, infeksiyonun çevre dokulara invazyonunun olup olmadığı, apse formasyonu, fistül varlığı ve bunların anatomik yerleşimlerinin ayrıntılı olarak bilinmesi, ameliyat sırasında cerrahi ekibe yardımcı olacaktır. Bunun dışında IE seyrinde kullanılabilecek ÇK-BT, MRG ve PET/BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri de kalp anatomisinin daha iyi belirlenmesine katkı sağlayabilir (Bkz. *İnfektif Endokarditin Tanısı: İnfektif Endokardit Tanısında Görüntüleme Yöntemleri*).

Cerrahi işlemden önce, hastaya, etken tanımlanmamış bile olsa, olası patojenleri kapsayan bir ampirik antimikrobik tedavi başlanmış olması önemlidir. Acil ameliyat durumunda henüz yeterli antibiyotik tedavisi yapılamamış olmasının ris-

ki, ekip ve hasta tarafından biliniyor olmalıdır. Ameliyat öncesi ayrıntılı bir nörolojik değerlendirme yapılması, ameliyat sırasında ve sonrasında gelişebilecek yeni nörolojik olayların daha iyi anlaşılıp değerlendirilmesi açısından yararlı olacaktır. IE tedavisi açısından cerrahi indikasyonu olan ve birlikte nörolojik komplikasyon gelişmiş hastalara BT ve/veya MRG ile nörolojik görüntüleme yapılması gereklidir. İlk inceleme sonrası belirtilerde bir değişiklik oluyorsa ya da ilk BT'den ameliyata kadar geçen süre uzamışsa bu görüntülemeler ameliyat öncesinde yinelenmelidir. İnfarkt alanının büyüklüğü, kanama ya da mikotik anevrizma odağının yeri ve büyüklüğü bilinmelidir (65,385,391).

IE'de intrakraniyal kanama, iskemik infarkt alanında gelişen hemorajik konversiyon, pyojenik arterit veya rüptüre mikotik anevrizma nedeniyle olabilir. Bunlardan hangisinin kanamaya neden olduğunu anlamak, cerrahi girişim kararı ve zamanlaması açısından gereklidir. Serebral anjiyografi mikotik anevrizma saptanması açısından yararlı olabilir. Kraniyal MRG değerlendirmesi de rutin olarak önerilir. Mikotik anevrizmaya bağlı kanama düşünülüyorsa, nöroloji ve beyin ve sinir cerrahisi ekibi tarafından değerlendirme yapılır ve kalp cerrahisi öncesinde mikotik anevrizmaya yönelik bir girişimin yapılması değerlendirilir.

Klinik olarak nörolojik defisit görülmesi de MRG ile hastaların %70'inde serebral embolizm görülmektedir (388,395,396). IE'li hastalarda görüntülemelerle sıklıkla tanımlanan klinik olarak sessiz embolizmin hasta klinik sonuçlarına etkisinin olmadığını gösteren birçok çalışma olmakla birlikte, tersini ileri süren çalışmalar da vardır (182,398) ve bu nedenle sol kalp endokarditi olan hastaların tümüne ameliyat öncesi dönemde kraniyal görüntüleme yapılması yararlı olabilir (399). Intrakraniyal kanama varlığında, rüptüre mikotik anevrizma olup olmadığını ekarte etmek için vasküler görüntüleme (BT anjiyografisi veya konvansiyonel anjiyografi) yapılmalıdır (65,66).

Operasyon öncesi rutin hazırlıklardan biri de gereklilik halinde koroner anjiyografidir. Nefrotoksisite riski ve işlem sırasında embolizm riski göz önünde tutulmalıdır. Daha önce koroner revaskülarizasyon yapılmış hastalarda, 40 yaş üstü erkeklerde, postmenopozal kadınlarda ve koroner arter hastalığıyla ilgili en az bir risk faktörü varlığında koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir. Acil cerrahi girişim gerekliliğinde koroner anjiyografi yapılması göz ardı edilebilir. Yüksek embolizasyon riski taşıyan vejetasyonların varlığında, örneğin aort kapağı endokarditinde konvansiyonel anjiyografi yerine BT anjiyografisi yeğlenebilir (385).

Kontrastsız BT, daha önce sternotomi geçirmiş hastalardaki revizyon ameliyatı için yardımcı olacaktır. Ameliyat

edilen hastada antikoagülan kullanılması da genellikle kaçınılması gereken bir durumdur (*Bkz. İnfektif Endokarditte Antitrombotik Tedaviler*).

Acil cerrahi girişim indikasyonu olmayan İE'li hastalarda, ameliyattan önce etkili antibiyotik tedavisiyle bakteriyeminin giderilmiş olması yeğlenirken, acil cerrahi girişim gereken klinik durumlarda ya da preoperatif antibiyotik tedavisine yanıtızsız infeksiyonlarda hastanın durumu infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarıyla birlikte değerlendirilerek, kan kültürleri negatifleşmeden de ameliyat yapılabilir. Yukarıda belirtilen acil cerrahi girişim indikasyonları olmayan hastalarda, gerekmesi halinde elektif cerrahi girişimin zamanlamasına ekip olarak karar verilir. Doğal kapak endokarditlerinde, patojen antibiyotiklere duyarlıysa, tedaviye olumlu yanıt alınıyorsa ve hasta klinik olarak stabilse, antibiyotik tedavisi tamamlanana kadar cerrahinin ertelenmesi düşünülebilir. Diğer taraftan, patojen bilinmiyorsa, tedaviye yanıtızsız, doku invazyonu düşünülüyorsa veya yapay kapak endokarditi varsa, preoperatif antibiyotik tedavisini uzatmanın klinik bir yararı görülmemiştir (385,400,401).

İE'li hastalarda mikroorganizmalar için kaynak olabilecek diş, kolon, vertebra, dalak gibi olası infekte odaklar, hastanın var olan belirti ve bulguları da dikkate alınarak uygun şekilde (BT, MRG, USG, kolonoskopi vb.) araştırılmalıdır. İnfeksiyon odağı saptanırsa ve kalp cerrahisi öncesi temizlenebilecek bir odaksa, cerrahi yolla temizlenmeli; değilse o odağa yönelik uygun antimikrobik tedavi yapılmalıdır. Bu odağın postoperatif dönemde de izlemi yapılmalıdır. Özellikle *S. aureus*'un etken olduğu endokarditlerde, ekstrakardiyak metastatik infeksiyon odakları sık görülür; bu hastalarda klinik kuşku halinde taramalar yapılmalıdır. Etken *Aspergillus* spp. ise mikotik anevrizma olasılığı yüksektir. Tarama testleri, sessiz embolizm ve metastatik lezyonların saptanmasına ve dolayısıyla tanıya yardımcı olur (385,401,402).

Preoperatif dönemde günde iki kez EKG kontrolü yapılması, gelişebilecek ritim sorunlarını erkenden saptayabilmek için yararlı olacaktır. Yedi günden fazla süren 1. derece dal bloğu ya da yeni gelişen 2. veya 3. derece dal bloklarında TÖE yapılmalıdır.

Cerrahi girişim kararı alınmış hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde kullanılabilecek risk skorları: İE hastalarının tümü için aynı risklerden söz etmek mümkün değildir. Örneğin çoklu yapay kapak endokarditi ve apsesi olan ve klinik olarak çok tablosundaki bir hastaya yapılacak revizyon cerrahisinin mortalitesi yüksektir. Farklı şekilde doğal kapak endokarditi olan ve tek büyük bir vejetasyonu bulunan bir hastanın operatif riski düşük ancak embolizm riski yüksektir. Henüz tüm morbidite ve mortaliteyi tüm yönleriyle yansıtan bir risk skoru tanımlanmamıştır. İE cerrahisi için indikasyonlar belli olsa da ekip tarafından hasta temelli bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır (385). Örneğin IVDU'larda ameliyattan sonraki ilk yılda mortalite yüksektir. Normal popülasyona göre endokardit riski çok yüksek olan kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların da ameliyat riskleri yüksektir ve uzun dönem sağkalım oranları düşüktür. Karaciğer sirozunda operatif mortalitenin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalar arasındaki bu farklılıklar nedeniyle, İE cerrahisinde operatif mortalite ve morbidite için risk skoru hesap-

laması yararlı olacaktır. Önerilen risk skorları arasındaki STS skoru, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II, postoperatif mortalite, kalıcı inme ve uzamış ventilasyon açısından iyi birer öngördürücüdür. STS skoru, ayrıca operatif mortalite açısından da öngördürücü olarak bulunmuştur (2,65,66,385,391). De Feo ve arkadaşları (403)'nın tanımladığı risk skoru ise doğal kapak endokarditleri içindir ve benzer şekilde operatif mortalite için prediktif ve postoperatif mortalite, kalıcı inme ve uzamış ventilasyon açısından iyi bir öngördürücüdür. Bir diğer skorlama olan aktif sol kalp endokarditi risk skorlama sistemi (RISK-E skoru)'nda minimum ve maksimum puan aralığı 0 ile 68 arasındadır. Postoperatif mortalite, 0 puan alanlarda %3 iken; maksimum puan olan 68 alanlarda %97'dir. EuroSCORE II, lojistik EuroSCORE, STS ve PALSUSE risk skorlama sistemleriyle kıyaslandığında, RISK-E skor sistemi İE tanılı hastalarda postoperatif mortaliteyi istatistiksel olarak daha anlamlı tahmin etmiştir (404,405) (Tablo 31).

Tablo 31. Aktif Sol Kalp Endokarditi Risk Skorlama Sistemi (RISK-E) Hesaplaması (404)

Ölçüt	Skor
Yaş (Yıl)	
<51	0
52-63	9
64-72	13
>73	14
Yapay kapak endokarditi	6
Virülan mikroorganizma (<i>Staphylococcus aureus</i> veya mantar)	9
Septik şok	7
Trombositopeni (<150 000/mm ³)	7
Akut böbrek yetmezliği	5
Kardiyojenik şok	15
Perianüler komplikasyonlar (apse, psödoanevrizma, fistül, yapay kapak ayrılması)	5

İnfektif Endokardit Cerrahisinde İntraoperatif Uygulamalar

İE nedeniyle kapak ameliyatı yapılan hastalarda ameliyat sırasında TÖE yapılmalıdır. Hastanın anestezi altında ayarlı olarak değerlendirilmesi üstünlüğünün yanı sıra, tanı ekokardiyografisinden ameliyata kadar geçen süre içindeki değişikliklerin saptanması açısından da yararlıdır. Operasyon sonunda yinelenen ve kaydedilecek TÖE görüntüleri, ileride yineleyebilecek endokardit tablosunda karşılaştırmak için yararlı olacaktır.

Cerrahi girişim sırasında tüm infekte dokuların ve materyallerin, nekrotik dokuların temizlenmesi esastır. Özellikle iyi bir cerrahi alan görüntüsü sağlanması ve TÖE yardımıyla da gizli kalmış infekte ceplere, apse ve fistüllere ulaşılması gereklidir. Cerrahi olarak yapılacak bu temizlik infekte alanların radikal debridmanı olarak tanımlanır. Radikal debridman geniş bir doku rezeksiyonu değil; infekte alanlar, yabancı materyal, nekrotik doku, apse, fistül, vejetasyonlar ve infekte alanları çevreleyen biyofilmin temizlenmesidir. Mitral kapak

endokarditinde anüler kalsifikasyon varlığında debridmana infekte olmuş olabileceği için kalsiyumun kendisi de dahil edilmelidir. Infekte bölgelerin temizlenmesinde ayrı bir aspiratör ucu kullanılmalıdır. Böylece infeksiyonun başka bölgelere taşınması önlenir. Cerrahi sırasında infekte dokulardan temizlenen bölgelerin serum fizyolojikle yıkanması önerilir. Birçok cerrah, lokal antiseptik ve antimikrobiklerle de yıkama yapmakla birlikte bu uygulamaların yararını gösteren kanıtlar yoktur. Infekte dokuların temizlenmesinin ve yıkanmasının ardından cerrahi eldivenler yenileriyle değiştirilmelidir.

Çıkarılan dokular uygun şekilde patolojik ve mikrobiyolojik (kültür ve PCR gibi) inceleme için gönderilmelidir. Özellikle kan kültüründe üreme olmamış kültür-negatif endokarditlerde, ameliyat sırasında çıkarılmış dokuların kültürünün yapılması ve moleküler ve histopatolojik yöntemlerle incelenmesi, postoperatif dönem tedavileri için çok büyük önem taşır (65,66,385,391).

Infektif Endokardit Cerrahisi İçin Teknik Öneriler

Cerrahi ekibin radikal debridman ve gerektiğinde rekonstrüktif prosedür deneyimi önemlidir. Cerrahi tekniğe karar vermeden önce bazı temel konuların bilinmesi yararlıdır. Mitral kapak ve aort kapağı tutulumlarının, doğal ve yapay kapak endokarditlerindeki klinik tabloları farklıdır. Aort kapağı endokarditi doğal ya da yapay olsun, daha invaziftir; mitral kapak endokarditinde ise cerrahi girişimin sonuçları daha kötüdür. Bu durumun nedenleri olarak, mitral kapak endokarditli hastalarda komorbiditelerin daha sık olması, mitral kapak endokarditinde invazyon varsa temizlenmesinin daha zor olması ve mitral kapak ameliyatı için var olan bir alogreft olmaması gösterilebilir (65,385,391,406).

Bazı cerrahlar mini sternotomi veya minitorakotomiye yeğleseler de, çoğunlukla önerilen insizyon sternotomidir.

Cerrahi girişimin ana amacı, infekte alanların drene edilmesidir. Aort kapağı endokarditinde infekte alanların perikardiyal alana açık bırakılması, yamayla kapatılmasından daha yararlıdır. Atriyoventriküler kanala invaze mitral kapak endokarditinde, infekte kavitenin sterilize edilmesi ve kapatılması veya atrium veya ventrikülle ilişkili bırakılması (psödoanevrizma ya da rüptür riski olmakla birlikte) ya da perikardiyal alana açık bırakılması (kanama ve rüptür riski olmakla birlikte) seçeneklerinden biri yeğlenir (27,65,385,391).

İE'li hastalarda mekanik ve biyolojik yapay kapaklardan hangisinin kullanılacağı konusunda bir kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Mekanik ve biyolojik yapay kapaklar arasında endokardit riski açısından ya da endokardit ameliyatında kapak seçimi nedeniyle ortaya çıkmış bir operatif mortalite bakımından fark yoktur. Uzun dönemli sonuçlar açısından, hasta temelli değerlendirme yapmak gereklidir (407).

Mekanik kapaklarda her zaman dikiş halkası tutulmuştur. Çoğunda anüler apse de görülür. Biyolojik yapay kapaklarda erken dönemde dikiş halkası veya kapakçık, geç dönemde ise kapakçık tutulumu sık görülür. Anüler apseye biyolojik yapay kapak endokarditlerinin üçte birinden azında rastlanır. Homogreftlerde anüler apse daha azdır.

Yapay kapak endokarditinde tedavi stratejisiyle ilişkili tartışmalar sürmektedir. Cerrahi girişim için en iyi seçeneği, ciddi protez işlev bozukluğunun oluşturduğu kabul edilse bile,

veritabanı sonuçları böyle olguların ancak yarıya yakınına cerrahi girişim yapıldığını göstermektedir. Yapay kapak endokarditinde hasta temelli risk analizi yapılarak karar verilmesinin en doğru yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Örneğin, kalp yetmezliği, ciddi yapay kapak işlev bozukluğu, apse ve inatçı ateş durumlarında cerrahi girişim önerilir. Acil cerrahi girişim, ancak akciğer ödemi ve şok gibi kalp yetmezliği durumlarında indikedir. Komplike olmayan stafilocok dışı endokarditler ve fungal olmayan endokarditler konservatif tedaviyle de izlenebilir (27,65,66,385,391,401).

Doğal aort kapağı endokarditi cerrahisi: Aort kapağı onarımı genellikle mümkün değildir. Deneyimli merkezler bazı hastalarda kapak onarımını yeğleseler de, bunun uzun dönem sonuçlar açısından üstünlüğünü gösteren veri yoktur (388). Infeksiyon, dokulara invazyon gösteriyorsa ve anüler hasar oluştuysa kök replasmanı da gerekli olur. Bu durumda alogreftlerin yapay kapaklı greftlere daha üstün olduğu düşünülmektedir. Yine de uzun dönem sonuçları açısından anüler apsenin tam debridman yapılarak temizlenmesi, en az greft seçimi kadar önemlidir. Cerrahi sırasında herhangi bir ek materyal kullanımı gerektiğinde perikard en üstün materyal olarak kabul edilmektedir. Ayrıca sıgır perikardı da kullanılabilir. Elbette en fazla yeğlenen durum, hiç ek materyal gereksinimi olmamasıdır.

Yapay aort kapağı endokarditi cerrahisi: Yapay aort kapağı endokarditlerinde genellikle dikiş halkası da infektidir. Dikiş halkası boyunca infeksiyon tutulumu görülebilse de, en sık tutulan alanlar posteriora ve pulmoner artere doğru solda ya da sağ atrium komşuluklarındadır. Bazen infeksiyon dikiş halkasından daha derine yayılmamıştır ve infekte yapay kapağın çıkarılıp yeni kapakla replasman yapılması yeterli olur. Daha sıklıkla, infeksiyon anüler sınırları aşmış olur ve boşaltılıp debride edilmesi gereken odaklar görülür. Daha fazla yayılıp santral fibröz cismi ve daha sağa ilerleyip ileti yollarını da tutması halinde ritimde bloklanma görülecektir. Infeksiyon ne kadar yayılmışsa, alogreft kullanımı gereksinimi o kadar artacaktır. Alogreft yerine "bioroot", domuz aort kökü, sıgır perikardından üretilmiş aort kökleri de kullanılabilir. Böyle durumlarda, bu tür greftlerin uzun süre dayanıklılığı konusundaki kaygılar, infeksiyonun tedavi edilmesi ve hastanın yaşamını kurtarılması karşısında ikinci plana atılmalıdır (65,385,391,401).

Bioyapay kapak ya da alogreft kullanımı, özellikle kanama komplikasyonlarını ve inme sonrası infarkt alanının hemorajik konversiyona uğramasını önlemek için önerilir. Aort cerrahisinde alogreft kullanımı, sağkalım ve yineleyen endokardit açısından üstün görünse de, bu konudaki tartışmalar sürmektedir. Güncel genel eğilim, öncelikle biyolojik yapay kapakların yeğlenmesidir; alogreftler infeksiyonun çevre dokuya yayılımının çok olduğu durumlarda yeğlenmektedir. Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde Ross prosedürü de bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

Aort kapağı replasmanı gerekli olursa, sentetik vasküler greft kullanılması standarddır. Bazı cerrahlar, jel emdirilmiş greftleri, etken mikroorganizmanın türüne göre rifampisin, amfoterisin B ya da aminoglikozidle yıkamaktadır; jel antibiyotikleri 4-6 gün kadar tutabilir. Ancak böyle uygulamaların yararını gösteren bir kanıt yoktur.

Özellikle kök apsesi varlığında homogreft, aorta ventriküler devamlılığın tutulduğu durumlarda ve yapay aort kapak endokarditinde homogreftler ya da stentsiz ksenogreftler yeğlenebilir (27,65,385,391,401).

Doğal mitral kapak endokarditi cerrahisi: Enfeksiyonun yayılması ve çevre dokuları hasara uğratması aort kapağındakinden daha nadir görülür. Eğer AV kanala ulaşan bir enfeksiyon söz konusu ise, radikal debridman ve infekte alanın drenajı gereklidir. Kapak replasmanı gerekiyorsa yapay kapaklara üstünlüğü saptanmış bir alternatif yoktur. Anüler rekonstrüksiyon gerekiyorsa perikard yeğlenir. Dikiş hatlarında gerilimi azaltmak için perikardiyal yama geniş tutulmalıdır. Drene edilmiş infekte kavitelele yapay kapak arasında ilişki bırakılmamalıdır.

Kapak dokusunda, kapağın tek kapakçığında perforasyon varsa, perforasyon otolog ya da perikardla onarılabilir. İzole ya da birden çok chorda tendinae rüptürü varsa, politetrafloroetilen greft ya da NeoChord prosedürüyle onarım yapılabilir. Kapak dokusunda daha geniş bir hasar varsa, kompetan bir kapak yapısı sağlamak için perikardiyal ya da triküspid otogreftle ya da çevrilmiş mitral yamayla onarmayı denemek seçenekler arasındadır. Mitral subanüler, anüler ya da supraanüler doku defektleri tercihen vertikal insizyonla uzatılarak yine tercihen otolog ya da sıgır perikard yamasıyla onarılıp güçlendirilir ve yapay kapak bu zemin üzerine yerleştirilir. Mitral kapak homogrefti ve pulmoner otogreftler de cerrahın yeğleyebileceği seçenekler arasındadır (27,65,385,391,401).

Doğal mitral kapak endokarditinde, kapak tamirinin replasmana üstünlüğü bilinmektedir. Bu hastaların yapay kapak endokarditli hastalara ya da kapak yapısının ileri derecede bozulduğu hastalara göre daha iyi durumda olmaları da bu üstünlüğü sağlıyor olabilir. Yine de kapak replasmanı, onarım mümkün olmadığında yapılmalıdır. Yineleyen endokardit açısından mekanik ya da biyolojik yapay kapak kullanımı arasında bir seçim yapılacağı zaman, mekanik kapak aleyhine yeterli kanıt yoktur.

Yapay mitral kapak endokarditi cerrahisi: Doğal kapak endokarditinden çok farklı bir durum söz konusu değildir. TÖE ile patolojik dokuların saptanmasının en zor olduğu durum yapay mitral kapak endokarditidir. Bu nedenle cerrahın ameliyat sırasında kapak ve çevre dokuları ayrıntılı olarak incelemesi önemlidir. Atriumdan görüş alanı yeterli gelmezse, aortik açıdan da bakmak yardımcı olabilir. Hastaların çoğunda, enfeksiyon AV kanala doğru yayılmamıştır ve infekte kapağın çıkarılıp yeni kapağın takılması yeterli olur. Daha derine yayılım olduğunda, rekonstrüksiyon için otolog ya da sıgır perikard kullanılabılır.

Çift kapak endokarditi: Özellikle santral fibröz yapı da tutulmuş ve deforme olmuşsa cerrahi rekonstrüksiyon çok zordur ve cerrahi girişimin riski yüksektir. Bivülvüler tutulumda monoblok aorto-mitral homogreft bir seçenek olabilir. Aksi takdirde her iki kapağa kendi gereksinimlerine göre girişim yapılır.

Sağ kalp endokarditi: Kontrol edilemeyen enfeksiyon, yineleyen septik pulmoner embolilerin önlenmesi ve ileri triküspid yetmezliği durumunda cerrahi girişim önerilir.

ESC'nin sağ kalp endokarditinde cerrahi girişim indikasyonlarına ilişkin önerileri Tablo 30'da verilmiştir (65,66). Sağ kalp endokarditinde başlıca amaç akciğere yineleyen septik embolizasyonu önlemektir. Kapak tutulumunda kapağın onarılması öncelikli olmalıdır. Mümkün değilse ya da kapak replasmanı indikasyonu varsa biyoyapay kapakla replasman önerilir. Sağ kalp endokarditi olan hastalarda neden çoğunlukla uyuşturucu madde enjeksiyonudur. Eğer pulmoner basınçlar düşük ya da normalse, sağ kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkması riski göze alınarak kapak girişimi sadece hasarlı kapağın eksizyonu ile sonlandırılabilir. Kapağa girişim ne şekilde olursa olsun, hastanın uyuşturucu bağımlılığı devam ettiği sürece, endokarditin yinelemesi riski çok yüksektir.

Eski greftler: İE'li hastanın daha önceki ameliyatlarında yerleştirilmiş greftlerin çevresi infekte materyalle kaplıysa değiştirilmesi gereklidir. Eğer greftin infekte olduğuna ilişkin böyle bir görüntü yoksa, değiştirilip değiştirilmemesi cerrahın ameliyat sırasında vereceği bir karardır. Burada karar, değiştirmenin cerrahi işleme getireceği ek yarar ve risk değerlendirilmesine göre verilmelidir.

Kalıcı kalp pilleri: PPM, infekteyse ve triküspid kapağı etkileyen sağ kalp endokarditi varsa çıkarılmalıdır. Sol kalp endokarditi varlığında, pille ilgili enfeksiyon kuşkusu olmasa bile çıkarılması mantıklıdır; ancak yeni pilin nasıl ve ne zaman takılacağı konuları değerlendirilmelidir. Epikardiyal tellerin infekte olma riski, transvenöz tellerden daha azdır ve bu nedenle ameliyatın sonunda kalıcı epikardiyal tellerin yerleştirilmesinin düşünülmesi akılcıdır. Bu yaklaşım, özellikle reinfeksiyon riski yüksek olan diyaliz hastaları, IVDU'lar ya da devam eden bakteriyemisi olanlarda çok daha yararlı olacaktır (27,65,385,391,401).

Cerrahi Sonrası Erken Komplikasyonlar

İE cerrahisi sonrası postoperatif dönemde komplikasyon oranı yüksektir. Bazı serilerde %10-20 oranında komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Ciddi koagülopati, kanama ve tamponad, ABY, diyaliz gereksinimi, inme, düşük kardiyak debi, pnömoni, AV blok ve pil gereksinimi en sık görülen postoperatif sorunlardır. Bu komplikasyonlar, ilgili konsültan hekimlerle birlikte İE ekibi tarafından izlenir. Ritim bozuklukları arasında sol dal bloğu daha sık görülür. Özellikle ventriküler septumda apse varlığında daha sıktır ve geçici kalp pili takılması önerilir.

Kısa süre önce yapılmış bir çalışmada, İE nedeniyle kapak ameliyatı yapılmış hastalarda, ameliyat sonrası mortalitenin, öncelikle cerrahiden sonraki klinik seyirle ilişkili olduğu ve ameliyattan sonra böbrek yetmezliği ve septik şok gelişmesinin mortaliteyi gösteren bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların cerrahi girişimden sonraki klinik durumlarının yakın izlemle erkenden belirlenerek tedavi edilmesinin önemi vurgulanmıştır (408).

Özellikle kan kültürü-negatif endokardit olgularında cerrahi girişim sırasında alınan doku kültürleri önemlidir. Postoperatif dönemdeki antibiyotik tedavisi süresi İE ekibince kararlaştırılır (27,65,66,385,391,401) (*Bkz. Infektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi*).

İnfektif Endokarditli Hastalarda Tedavi Yanıtının İzlenmesi ve Taburculuk Sonrası Hasta İzlemi

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedaviyle alınan sistemik ve lokal yanıt ve hemodinamik durum günlük fizik muayene, seri CRP ölçümleri, belli aralıklarla yapılacak ekokardiyografi ve kan kültürü negatifleşinceye kadar 48 saatte bir alınacak kan kültürleriyle izlenmelidir. İE'li hastalarda uygun antibiyotik ve gerekmesi halinde cerrahi tedaviyle hastanın ateşi düşmeli, kan kültürleri negatifleşmeli, kapak işlevleri stabilize olmalı, serum CRP düzeyleri düşmeli, ekokardiyografik incelemede vejetasyonun boyutu büyümeli, tercihen küçülmeli ve apse odakları kalmamalıdır. Vejetasyon boyutunun artması, embolizm riskinin artışıyla ilişkilidir ve lokal olarak kontrol edilemeyen infeksiyonun bir işaretidir. İE olgularında tedavinin erken dönemlerinde kan kültürünün negatifleştiği gösterilmelidir; tedavinin süresi, kan kültürünün negatifleştiği ilk günden itibaren hesaplanır. Antibiyotik tedavisi başlangıcından 2-3 gün sonra da süren kan kültürü pozitifliği de İE'li hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak düşünülmelidir. İE'li hastada, uygun antimikrobik tedaviye karşın ateşin düşmemesinin en önemli nedenleri infeksiyonun kapak halkası ve komşu dokulara yayılımı ve dalak apsesi vb. metastatik infeksiyonlardır. Ayrıca pulmoner veya sistemik embolizm ve ilaç ateşi de söz konusu olabilir. Kalp yetmezliği bulguları veya kontrol edilemeyen infeksiyon bulguları kötü prognozu gösterir (65).

Taburculuk Sonrası Hasta İzlemi

Endokarditli hastaların hastanedeki tedavileri sonrası, endokarditin yinelemesi, kalp yetmezliği, kapak ameliyatı gereksinimi ve ölüme kadar uzanan komplikasyonlar gelişebilir. Literatürde genellikle ilk endokardit atağından kısa süre sonra (kimi yayınlara göre 6 ay) aynı mikroorganizmanın neden olduğu endokardit, relaps; farklı mikroorganizmayla daha uzun sürede yineleyen endokardit ise reinfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Yineleyen İE tablosunun relaps mı reinfeksiyon mu olduğunu belirleyebilmek için, endokardit etkeni mikroorganizma suşlarının bir yıl süreyle saklanması önerilmektedir. İE geçirmiş hastalarda endokarditin genellikle %2-6 oranında yinelediği bildirilmektedir (65,409). Endokarditin yineme riski, İVDU'larda, konjenital kalp hastalığı olanlarda, hemodiyaliz hastalarında ve daha önce endokardit geçiren hastalarda en yüksektir. Ek olarak tedavide kullanılacak antimikrobiklerin doz, süre ve uygun ajan seçimi açısından yetersiz olması, hücre içi yerleşen veya dirençli mikroorganizmaların etken olması, kültür-negatif endokarditlerde ampirik başlanan tedaviler, infeksiyonun perianüler yayılımı ya da yapay kapak tutulumu ve metastatik infeksiyon odağı varlığı gibi etkenler endokarditte yineme nedenleri arasında gösterilmektedir. Ayrıca endokardit cerrahisi geçirip yapay kapak takılan hastaların ameliyatta alınan kültürlerinde üreme olması, postoperatif 7. günde hâlâ ateşlerinin devam etmesi endokarditin yinemesi yönünden ipucu olarak değerlendirilir.

Tedavi süresi ya da uygunsuz antibiyotik seçiminden kaynaklanan yineleyen İE'de, etken ve duyarlılık paternine bağlı olarak tedavi süresi 4-6 hafta olarak önerilmektedir. Yineleyen endokarditlerde bir yıl içinde ölüm riski, ilk atağını geçirenlere göre daha yüksektir (65,409).

Endokarditli hastalarda antimikrobik tedavinin tamamlanmasından sonra da, kalan kapak yetersizliği zamanla ilerleyebilir ve akut kalp yetmezliğine yol açabilir. Hastalar, kapak yetersizliklerinin derecesine göre uygun şekilde cerrahi indikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Ancak son yıllarda, İE'li hastalarda erken dönemde cerrahi tedavi yapılma indikasyonlarının artması ve bu yaklaşımların yaygınlaşması nedeniyle, taburculuk sonrası cerrahi gereksinimler azalmıştır. Güncel serilerde, hastaların yaklaşık %3-8'inde, bu dönemde cerrahi girişim uygulandığı bildirilmektedir (65,103).

Geçirilmiş İE, yineleyen infeksiyonlar açısından risk oluşturduğu için, taburcu edilen hastalar İE'nin yineleyebileceği ve bu durumun belirti ve bulguları konusunda bilgilendirilmelidir. Ateş, titreme veya diğer infeksiyon belirtileri olması halinde kan kültürü alınmadan ampirik antibiyotik kullanmaması gerektiğinin farkında olmalıdırlar. Sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi ve SBİE nedeni olabilecek invazif işlemlerden mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği ve endokardit profilaksisi konusunda bilgi verilmelidir. İkincil olarak gelişebilecek kalp yetmezliğini gözlemleyebilmek için, ilki taburcu edilirken olmak üzere, bir yıl boyunca belirli aralıklarla TTE izlemi yapılmalı; hastalar başta aminoglikozidler olmak üzere, almış oldukları antimikrobiklerin yan etkileri açısından değerlendirilmelidir. Hastalar taburcu edildikten sonraki 1, 3, 6 ve 12. aylarda poliklinik kontrolüne çağrılmalıdır. Bu kontrollerde kalp yetmezliği açısından klinik değerlendirme, lökosit sayımı, CRP, ESR ve TTE yapılmalıdır (65). Klinik ve ekokardiyografik izlemin, İE ekibi veya kardiyoloji ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarınca yapılması uygun olacaktır.

Hastalara, ağız hijyenine dikkat etmeleri, diş bakımına gerekli özeni göstermeleri, oral infeksiyon odağı varsa onları tedavi ettirmeleri, dövme ve pirsing yaptırmaktan kaçınmaları gerektiği açıklanmalıdır. İVDU hastalar rehabilitasyon programları konusunda bilgilendirilmeli ve bu programlara yönlendirilmelidir.

Uzun dönem izlemlerin yapıldığı serilerde, tedavisi tamamlanmış hastaların sağkalım hızları ilk bir yıl %80-90, ikinci yıl %60-70 ve beş yılda %60-70 arasında bulunmuştur. Uzun dönem mortalite üzerine etkili olan faktörler yaş, komorbiditeler, özellikle cerrahi uygulanmayan hastalarda kalp yetmezliğinin yinemesi olarak bulunmuştur (103,410).

Soru 37: İnfektif endokarditli hastalarda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilmelidir?

İE'li hastalarda uygun antimikrobik ve gerekmesi halinde cerrahi tedaviyle hastanın ateşi düşmeli, kan kültürleri negatifleşmeli, kapak işlevleri stabilize olmalı, serum CRP düzeyleri düşmeli, ekokardiyografik incelemede vejetasyonun boyutu büyümemeli, tercihen küçülmeli, apse odakları kalmamalıdır. Bu nedenle antimikrobik tedavinin başlanmasından sonra 48 saatte bir kan 2 set kültürü alınarak, kan kültürlerinin negatifleştiği gösterilmeli, hastalarda seri CRP ölçümleri yapılmalı, CRP düzeyinin tedavile düşmesi ve tedavi sonunda normalleşmesi beklenmelidir. Hastanın yattığı sırada ve taburculuktan hemen önce ekokardiyografik incelemesi de yapılmalıdır.

Soru 38: İnfektif endokarditli hastalar taburcu edilirken hangi önerilerde bulunulmalıdır?

Geçirilmiş İE, yineleyen infeksiyonlar açısından risk oluşturduğu için, taburcu edilen hastalar İE'nin yineleyebileceği ve bu durumun belirti ve bulguları konusunda bilgilendirilmelidir. Ateş, titreme veya diğer infeksiyon belirtileri olması halinde kan kültürü alınmadan ampirik antibiyotik kullanmaması gerektiğinin farkında olmalıdır. Endokardit profilaksisi, sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi ve endokardit nedeni olabilecek invazif işlemlerden (dövme ve pirsing vb.) mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği konusunda da bilgi verilmelidir.

Soru 39: Ameliyat yapılmış veya yapılmamış infektif endokarditli hastaların poliklinik izlemleri nasıl yapılmalıdır?

Sekonder olarak gelişebilecek kalp yetmezliğini gözlemleyebilmek için, bazali taburcu edilirken olmak üzere, ilk yıl belirli aralıklarda TTE ile izlem yapılmalı, endokardit için almış olduğu antimikrobik tedavinin özellikle aminoglikozidlerin yan etkileri açısından hastalar değerlendirilmelidir. Hastalar taburcu edildikten sonraki 1, 3, 6 ve 12. aylarda poliklinik kontrolüne çağırılmalıdır. Bu kontrollerde kalp yetmezliği açısından klinik değerlendirme, lökosit sayımı, CRP, ESR ve TTE incelemeleri yapılmalıdır.

Özgül Durumların Yönetimi

Yapay Kapak Endokarditi

Ülkemizde yılda yaklaşık 10 000 kalp kapak ameliyatı yapıldığı tahmin edilmektedir (411). Yapay kapak endokarditi, İE'nin en ağır formudur ve yapay kalp kapağı olan hastaların %1-6'sında görülür. İnsidansı %0.3- 1.2 hasta-yılı olarak bildirilmiştir. Yapay kalp kapağı veya halkasının varlığı, İE eğilimi yaratan en riskli kardiyak durumlardandır. Kısa süre önce yapılmış bir çalışmada 5 ve 10 yıllık kümülatif İE gelişme riski, daha önce İE geçirenlerde (o atakta kapak replasmanı yapılanlar dahil) sırasıyla %7.3 ve %8.8, yapay kapağı olanlarda %2.8 ve %4.5 olarak belirlenmiş ve yapay kapağı olanlarda İE riski normal popülasyondan belirgin olarak "hazard ratio" (HR) 19.1 (çok yüksek) bulunmuştur (412). Tüm endokardit olgularının %10-30'unu yapay kapak endokarditleri oluşturmaktadır. Hem mekanik hem de biyolojik yapay kapaklarda İE riski artmıştır ve İE risklerinin genellikle benzer olduğu düşünülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda ve bir meta-analizde kümülatif İE riskinin biyolojik yapay kapaklarda, mekanik kapaklardan daha fazla (HR 1.70-1.61) olduğu bildirilmiştir (407,413); ancak bu çalışmaların retrospektif olması kesin bir yargıya varmayı mümkün kılmamaktadır.

Tanımlama, etyoloji ve patofizyoloji:Yapay kapak endokarditi, cerrahi sonrası erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir. Mekanik kapaklarda ilk 3 ayda, biyolojik kapaklarda ise ilk 18 aydan sonra İE riski daha yüksektir (414). Cerrahi girişimden sonraki 1 yıl içinde gelişenler erken, 1 yıldan sonra gelişenlerse geç yapay kapak endokarditi olarak tanımlanır. İnfeksiyonun ortaya çıkış zamanına göre, hastalığın etkenleri ve patogenezi farklılık gösterir. Erken yapay kapak endokar-

ditlerinde mikroorganizma ya kapak replasmanı sırasında intraoperatif olarak ya da ilk aylarda ortaya çıkan ve sıklıkla nozokomiyal olan bakteriyemiler sırasında edinilir. Bu şekilde edinilen mikroorganizmalar yapay kapağın halkasına ve dikişlere yerleşerek, kapak çevresindeki dokulara yayılır, bu da perivalvüler apse, psödoanevrizma veya fistül gelişmesine veya kapağın dikildiği yerden ayrışmasına yol açar. Zamanla kapakta endotelizasyon olduğu için, geç yapay kapak endokarditlerinin patogenezi, doğal kapak endokarditleriyle benzerdir.

Geç biyolojik yapay kapak endokarditinde infeksiyon sıklıkla kapak yaprakçıklarında yerleşir ve vejetasyona, kapakçık rüptürüne ve perforasyona neden olur.

Özellikle erken olanlar olmak üzere yapay kapak endokarditlerinin %40 kadarında nozokomiyal veya nonnozokomiyal SBİE söz konusudur. Erken yapay kapak endokarditlerinde en sık karşılaşılan etkenler *S. aureus*, KNS, HACEK dışı Gram-negatif çomaklar ve *Candida* spp. başta olmak üzere mantarlardır. Geç yapay kapak endokarditlerinde ise etkenler doğal kapak endokarditlerinin etkenleriyle benzerdir (4,415).

Son yıllarda, ileri aort stenozu olan ve kapak ameliyatı için mortalite riski yüksek olan yaşlı hastalarda, gittikçe artan sıklıklarda TAVI uygulanmaktadır. Şu ana kadar tüm dünyada 200 000'den fazla kişiye TAVI yapılmıştır, ülkemizde de yılda yaklaşık 1600 kişiye TAVI yapıldığı bildirilmektedir (416). TAVI sonrası İE gelişme riski, cerrahi yoldan yapılan kapak replasmanlarıyla benzerdir ve her bir hasta yılı için %1.1-1.7 olduğu bildirilmiştir. Hastalarda ortalama İE gelişme süresi 3 aydır (66,416). Cerrahi yolla takılmış yapay kapakların endokarditinde tüm kılavuzlarda erken cerrahi girişim önerilmesine karşın, TAVI yapılmış hastalarda gelişen İE olgularında cerrahinin rolü tartışmalıdır. TAVI sonrası İE gelişmiş hastalarda kapak ameliyatının mortalitesi %36-63 arasında bildirilmiş olup oldukça yüksektir. Ek olarak ABD'de yapılmış bir çalışmada, TAVI sonrası İE gelişen 224 hastanın hiçbirinde cerrahi uygulanmamış ve mortalite hızının %15 olduğu bildirilmiştir (416). Bu çalışmada değerlendirilmiş hasta grubunda *S. aureus*'un daha az olması ve hastaların izlem süresinin kısa olması nedeniyle mortalite hızı düşük belirlenmiş olabilir (416). Ancak var olan veriler, TAVI sonrası İE gelişen hastalarda, özellikle etkenin streptokoklar olması halinde ve akut kalp yetmezliği gibi acil cerrahi gerektiren durumlar bulunmaması halinde, cerrahinin gerekmebileceğini düşündürmektedir. Bunun dışında TAVI sonrası gelişen İE'lerin tanı ve tedavisi, cerrahi yoldan takılmış yapay kapakların İE'siyle benzerdir (65,66).

Yapay kapak endokarditi sonucunda genellikle yeni takılan kapakta yetersizlik gelişir. Daha az sıklıkta, büyük vejetasyonlar yapay kapak obstrüksiyonuna yol açabilir.

Tanı: Yapay kapak endokarditlerinin tanısı, doğal kapak endokarditlerine göre daha zor konulur. Klinik görünüm, özellikle erken postoperatif dönemde İE olmayan hastalarda da ateş ve inflamatuvar bulguların sıklıkla görülebilmesi nedeniyle genellikle atıptır. Bununla birlikte devam eden ateş yapay kapak endokarditi kuşkusunu artırmalıdır. Yapay kapak endokarditi tanısı, doğal kapak endokarditinde de olduğu gibi temelde ekokardiyografik inceleme ve kan kültürü

sonuçlarına dayanır. Ancak yapay kapak endokarditinde bunların her ikisinin de negatif olması daha sıktır. Ekokardiyografide vejetasyon ve apse görülmesi dışında, yapay kapağın dikildiği veya yerleştirildiği yerden ayrışması da İE için majör bir tanı ölçütüdür. Yapay kapak endokarditi olan hastalarda vejetasyonların ve apselerin belirlenmesinde TTE'nin duyarlılığı sırasıyla %29 ve %36 olarak bildirilirken TÖE'nin duyarlılığı sırasıyla %82 ve %86 şeklinde bildirilmiştir (417). Bu nedenle yapay kapak endokarditi düşünülen hastalarda TÖE ile inceleme yapılması zorunludur. Ancak TÖE'nin de %20 kadar hastada yalancı negatif çıkabilmesi nedeniyle ek görüntüleme yöntemlerine de gereksinim vardır. Böyle durumlarda kardiyak BT, kardiyak MRG ya da PET/BT veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi gibi nükleer tıp görüntüleme yöntemleri düşünülmelidir (65,189). İE'li hastalarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Duke ölçütlerinin İE tanısı koymadaki duyarlılığı doğal kapak endokarditlerinde %70-80 arasında bildirilmesine karşın, yapay kapak endokarditi olan hastalarda duyarlılığı daha da düşüktür. Yapay kapak endokarditlerinin tanısında, özellikle tanının olası olduğu hastalarda olmak üzere PET/BT gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının tanıya çok katkı sağladığı konusunda çok fazla sayıda güncel çalışma olması nedeniyle (418,419), modifiye Duke ölçütlerinin 2015 ESC revizyonunda, yapay kapak çevresinde anormal aktivitenin (FDG tutulumunun) gösterilmesi de majör bir ölçüt olarak yer almıştır (65,66,420).

Prognoz ve tedavi: Yapay kapak endokarditlerinin, doğal kapak endokarditlerine göre tanı ve tedavisinin daha zor olması, hastaların prognozlarının da daha kötü olmasına neden olmaktadır. Mortalite oranları uygun tedavilere karşın güncel serilerde bile, sadece tıbbi tedavi uygulananlarda %26-75, tıbbi tedaviyle birlikte kapak ameliyatı da yapılan hastalarda %23-43 arasında bildirilmektedir (65,414). Bu nedenle bu hastalarda prognostik değerlendirme yaparak, erken, agresif bir yaklaşım gerekenler tanımlanmalıdır. İleri yaş, diyabet, sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlar, stafilokoksik ya da fungal infeksiyonlar, erken yapay kapak endokarditi, kalp yetmezliği, inme ve kardiyak apse gibi birçok faktör yapay kapak endokarditinde prognozun kötü olmasına neden olmaktadır. Bunların içinde en önemli olanlar komplike yapay kapak endokarditi ve stafilokok infeksiyonudur. Böyle hastalarda antibiyotik tedavisi ve erken radikal cerrahi girişimi içeren agresif bir yaklaşım gereklidir.

Yapay kapak endokarditinde antibiyotik tedavisi, tedavi süresinin, etkene göre değişmek üzere, yaklaşık 2 hafta daha uzun olması ve stafilokoksik endokarditlerde duyarlı olması halinde rifampisin eklenmesi dışında, doğal kapak endokarditleriyle benzerdir.

Doğal kapak endokarditlerinde olduğu gibi akciğer ödemi ya da şoka yol açan refrakter KKY olgularında acil cerrahi indikasyon bulunmaktadır. Diğer taraftan, stafilokok ve mantarlara bağlı olmayan komplike olmamış geç dönem yapay kapak endokarditli hastalarda konservatif yaklaşım uygulanabilir. Ancak, başlangıçta tıbbi tedaviyle izlenen hastalar, geç dönem komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir (65,66).

Soru 40: Yapay kapak endokarditi olan hastaların yönetiminde önemli olan konular nelerdir?

Yapay kapak endokarditlerinin tanısı, doğal kapak endokarditlerine göre daha zor konudur, hem ekokardiyografik inceleme, hem de kan kültürü sonuçları daha sıklıkla negatiftir. Yapay kapak endokarditinin tanımlanmasında TTE ve TÖE'nin duyarlılıkları sırasıyla %30 ve %80'dir. Bu nedenle, İE düşünülen ve ekokardiyografide özellik saptanmayan yapay kapaklı hastalarda ÇK-BT, PET/BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri kullanılarak İE araştırılmalıdır. *S. aureus*'un veya mantarların etken olduğu, kalp yetmezliği veya paravalvüler apse gelişmiş hastalarda, antibiyotik tedavisinin yanında cerrahi girişim de sıklıkla gerekmektedir.

Kardiyak İmplant Edilebilen Elektronik Cihazlarla İlişkili Infektif Endokardit

Epidemiyoloji: CIED'ler 1960'ların başından itibaren klinik kullanıma girmiş olup, uygulandıkları hasta sayıları her geçen yıl artmaktadır. Günümüzde CIED olarak PPM, ICD ve CRTD'ler bulunmaktadır (69). Ülkemizde 2016 yılında 9993'ü PPM, 3485'i CRTD ve 9254'ü ICD olmak üzere toplam 22 732 CIED takılmıştır (421). 1 000 000 kişi başına yıllık takılan toplam CIED sayısı 247'dir ve nüfusun yaşlanmasıyla birlikte tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bu cihazların yıllar geçtikçe çok daha fazla takılacağı öngörülmektedir (422). CIED infeksiyonları jeneratör cebi infeksiyonları, okült bakteriyemi ve İE (tel veya kapak) şeklinde seyreder. Cep infeksiyonları en sık görülen klinik tablodur (%60); cep bölgesinde lokal inflamatuvar değişikliklerle (ağrı, kızarıklık, şişlik, sıcaklık, akıntı veya üstteki derinin ayrışması) seyreder; olguların bir bölümünde bakteriyemi de eşlik edebilir. İkinci klinik görünüm olan okült bakteriyemide cep bölgesinde infeksiyon bulguları olmaz; sadece bakteriyemi vardır. Üçüncü klinik görünüm olan CIED ile ilişkili İE, tüm CIED infeksiyonlarının %10-23'ünü oluşturur. Tüm İE olguları içinde CIED ile ilişkili olanların oranı ülkemizde de, dünyada da %10 dolaylarındadır (Tablo 1). CIED ile ilişkili İE tanısında da Duke ölçütleri kullanılır; tanı cihaz tellerinde, komşu endokardiyal yüzeyde veya kapakta vejetasyon oluşumu ve İE'nin klinik bulgularıyla konudur. Tellere, kalp kapaklarına veya endokardiyal yüzeylere ulaşan infeksiyonlar, CIED ile ilişkili İE olarak tanımlanır; bu nedenle sadece tel ucunda vejetasyon bulunması da İE olarak kabul edilir ve tanı ve tedavisi İE'ye uygun olarak yapılır (422). CIED ile ilişkili infeksiyonların tanımlamaları ve yönetimi Tablo 32 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

CIED bulunan hastaların %1.53-2.41'inde CIED infeksiyonu gelişmektedir; İE oranı ise %1'den azdır. Ülkemizde CIED infeksiyonlarının sıklığı konusunda ulusal bir veri yoktur. Son yıllarda, infeksiyon oranlarının 1000 cihaz gününde görülen infeksiyonlar şeklinde verilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir. Güncel çok olgu sayılı serilerde, 1000 cihaz gününde CIED infeksiyonlarının toplam oranı 1.9-4.82 arasında, CIED ile ilişkili İE oranı ise 0.39-1 arasında bildirilmektedir. Ülkemizde, tek merkezde, 31 yıl içinde gelişen CIED ile ilişkili İE'leri retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, 5287 CIED takılmış hastanın 23 (%0.38)'ünde İE geliştiği bildirilmiştir (423). Ancak başta ABD olmak üzere CIED infeksiyonlarının,

Tablo 32. Kardiyak İmplant Edilebilen Elektronik Cihaz Enfeksiyonları Tanımlamaları ve Yönetimi (422,441)

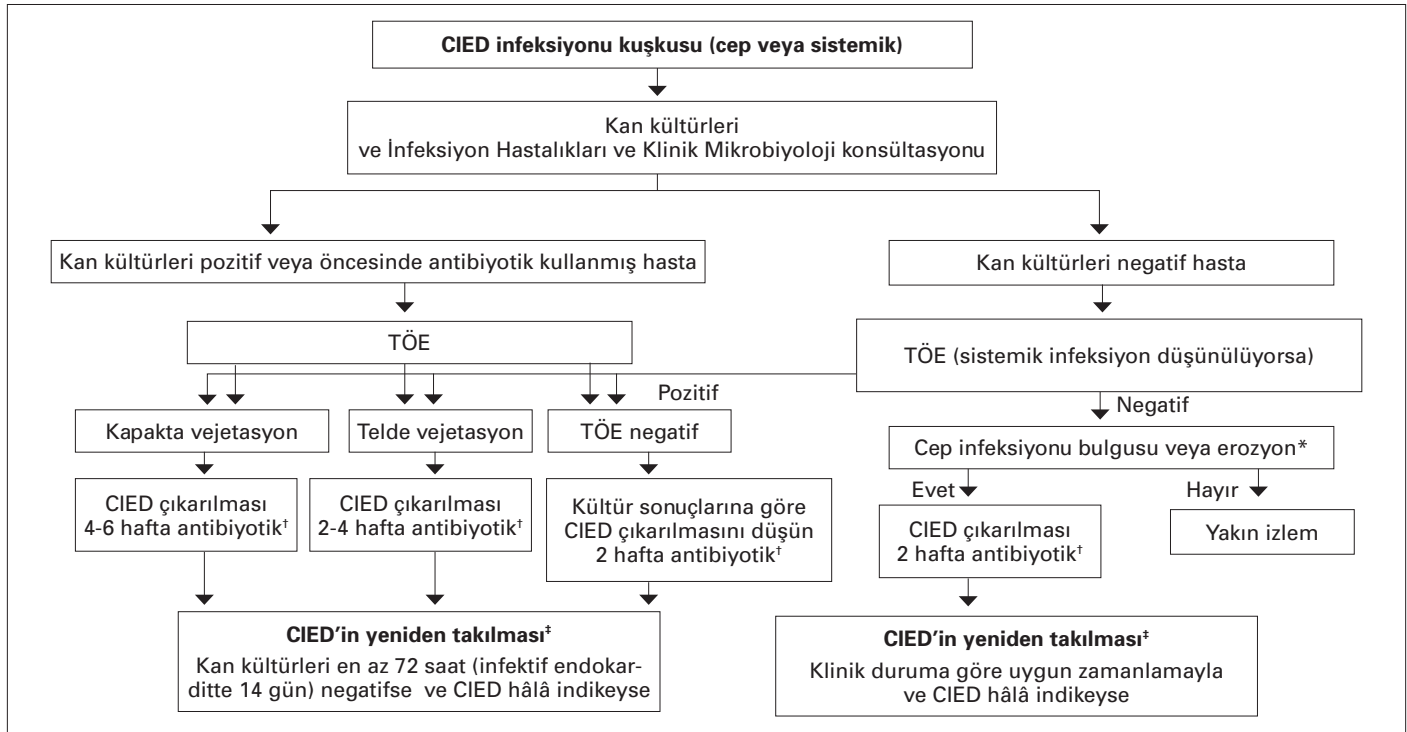
Klinik Durum	Tanımlama	Yönetimi
İmplantasyon sonrası erken inflamasyon	İmplantasyondan sonraki ilk 30 gün içinde insizyon bölgesinde kızarıklık (pürülan akıntı, ayrışma, flüktüans veya sistemik enfeksiyon bulguları eşlik etmeksizin). Nedenin ortadan kaldırılmasıyla (örneğin alerjik reaksiyonsa alerjenin uzaklaştırılmasıyla) klinik rezolüsyon olmalıdır. Dikişlerle bağlı olan küçük lokalize dikiş apseleri de bu grupta değerlendirilmelidir.	Yakın gözlem altında antibiyotiksiz izlenebilir; klinik duruma göre oral antibiyotikler verilebilir.
İzole cep erozyonu	Cihaz veya tellerin deriden görünür hale gelmesi. Lokal enfeksiyon bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bu durumda cihaz her zaman enfekte kabul edilir.	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (10 gün)
Komplike olmayan cep enfeksiyonu	(i) Jeneratör bölgesini etkileyen yaygın selülit veya (ii) insizyondan pürülan akıntı (dikiş apsisi hariç) veya (iii) yarada ayrışma veya (iv) deride erozyon sonucu jeneratör veya telin görünmesi veya (v) flüktüans (apse) veya fistül oluşumu ve sistemik enfeksiyon belirti ve bulgularının olmaması ve kan kültürlerinin negatif olması	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (14 gün)
Komplike cep enfeksiyonu	Cep enfeksiyonu + sistemik belirti ve bulgular	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (en az 14 gün)
	Cep enfeksiyonu + pozitif kan kültürü	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (en az 14 gün)
	Cep enfeksiyonu + tel veya endokard tutulumu bulguları	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (telde vejetasyon 2-4 hafta; endokardda vejetasyon 4-6 hafta)
CIED tel enfeksiyonu	Cep enfeksiyonu veya bakteriyemisi/fungemisi olsun veya olmasın, sistemik enfeksiyon belirti ve bulguları olan bir hastada tel ucunda vejetasyon görülmesi Kan kültürü ürememiş veya ekokardiyografide vejetasyon görülememiş hastalarda, akciğer embolisinin tanımlanması tanıyı güçlendirir.	CIED tamamen çıkarılmalı + İV uygun antibiyotik (2-4 hafta)
CIED ile ilişkili doğal veya yapay kapak endokarditi	CIED'i olan hastada, ekokardiyografide kapak tutulumu ve modifiye Duke ölçütlerine göre kesin İE tanısı konulması (lokal enfeksiyon bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir)	CIED tamamen çıkarılmalı + İV antibiyotik (4-6 hafta)
Okült bakteriyemi	Sistemik enfeksiyonun belirti ve bulguları olsun veya olmasın, CIED'i olan bir hastada bakteriyemi/fungemi belirlenmesi ve lokal CIED enfeksiyonu veya CIED ile ilişkili İE belirti ve bulgularının olmaması ve bakteriyemi için başka bir enfeksiyon kaynağı bulunamaması	CIED tamamen çıkarılmalı (bazı etkenlerde önce izlem; persistans veya yineleme halinde çıkarma düşünülebilir) + İV antibiyotik (2-4 hafta)

CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, İE: infeksiyöz endokardit.

CIED takılma oranındaki artıştan çok daha fazla oranda arttığı da gösterilmiş, bu artışın cihazların takıldığı hastalardaki komorbiditelerinin artmasıyla koşut olduğu bildirilmiştir (69,71,422). CIED ile ilişkili İE, nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite riski taşıyan ciddi bir klinik sorundur. Bunun en önemli nedenleri, cihaz takılmış hastaların birçoğunda eşlik eden önemli komorbiditelerin olması ve enfekte cihazın vücuttan çıkarılmasının komplike bir işlem olmasıdır.

Patogenez: CIED ile ilişkili İE'lerin 1/3'ü implantasyondan sonraki ilk 3-6 haftada, geri kalan 2/3'lük bölümü ise 3-6 haftadan sonra (ortalama 25 ay) görülmektedir. İmplantasyondan sonra ilk 6 ayda ortaya çıkanlara erken, 6. aydan sonra ortaya çıkanlara geç CIED enfeksiyonu adı verilir. Erken dönemde görü-

len CIED enfeksiyonlarının önemli bir bölümü, cihaz replasma-nı yapılan hastalarda ortaya çıkmaktadır. CIED'e mikroorganizmalar ya primer olarak, ya da bakteriyemi/fungemi sırasında cihazın tutulması şeklinde sekonder olarak yerleşirler (65,66). Erken başlangıçlı enfeksiyonların en önemli oluşma mekanizması, implantasyon sırasında veya sonrasında cebe yapılan invazif girişimler sonucunda cihaz jeneratör veya tellerinin deri mikrobiyotasıyla direkt kontaminasyonudur. Bu dönemde en sık cep enfeksiyonu ortaya çıkmakla birlikte, bakteriler direkt inokülasyonu izleyerek elektrodlar üzerinde ilerleyip tel enfeksiyonlarına, bakteriyemiye ve İE'ye de neden olabilir. Geç başlangıçlı enfeksiyonlarda ise genellikle cihazın hematogen yolla gelen mikroorganizmalar tarafından tutulumu söz konusudur



Şekil 6. Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazla ilişkili infeksiyonların yönetimi.

*Amerikan Kalp Birliği 2010 CIED infeksiyonları güncellemesi cep infeksiyonu ve erozyonu ayırt ediyor (71).

[†]Etkene yönelik tedaviler için: Bkz. *İnfektif Endokarditin Antimikrobik Tedavisi*. Antimikrobik tedavi endokarditte 4-6 hafta (doğal kapakta 4, yapay kapak ve stafilokoksik endokarditte 6 hafta); sadece telde vejetasyon varsa *Staphylococcus aureus* için 4 hafta, diğer patojenler için hafta önerilir.

[†]Genellikle kontralateral bölgeye, subkutan intrakardiyak defibrilatör düşünülebilir (422,441).

CIED: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz. TÖE: transözofageal ekokardiyografi.

ve bunlar en sık bakteriyemi veya İE şeklinde seyreder. CIED'i olan hastalarda belirlenen *S. aureus* bakteriyemilerinin yarısında bir CIED infeksiyonu söz konusudur (424).

Etkenler: CIED ile ilişkili İE'de en sık etken stafilokoklardır ve olguların yaklaşık %40'ında KNS ve %25'inde de *S. aureus* olmak üzere %60-80'inde etken olarak tanımlanırlar. Diğer nadir mikrobiyal etkenler ise stafilokoklar gibi deri mikrobiyotasında bulunan *Corynebacterium* spp. ve *C. acnes*'in yanı sıra Gram-negatif çomaklar ve *Candida* spp.'dir (425,426).

Risk faktörleri: CIED infeksiyonları için risk faktörleri hem hasta hem de işlem kaynaklı olabilir. Hastayla ilişkili risk faktörleri, KKY, diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, antikoagülan kullanımı ve böbrek yetmezliğidir. İşlemle ilişkili risk faktörleri ise cihaz türü, hematoma gelişimi, operatör deneyimi, işlemden önceki 24 saatte çıkan ateş, antibiyotik profilaksisi yapılmaması, revizyon ve prosedür öncesi geçici uyarı verilmesi şeklinde özetlenebilir. ICD'de İE riski PPM'ye göre daha yüksektir. Ayrıca cihaz tel sayısı arttıkça İE riski de artmaktadır (422,427).

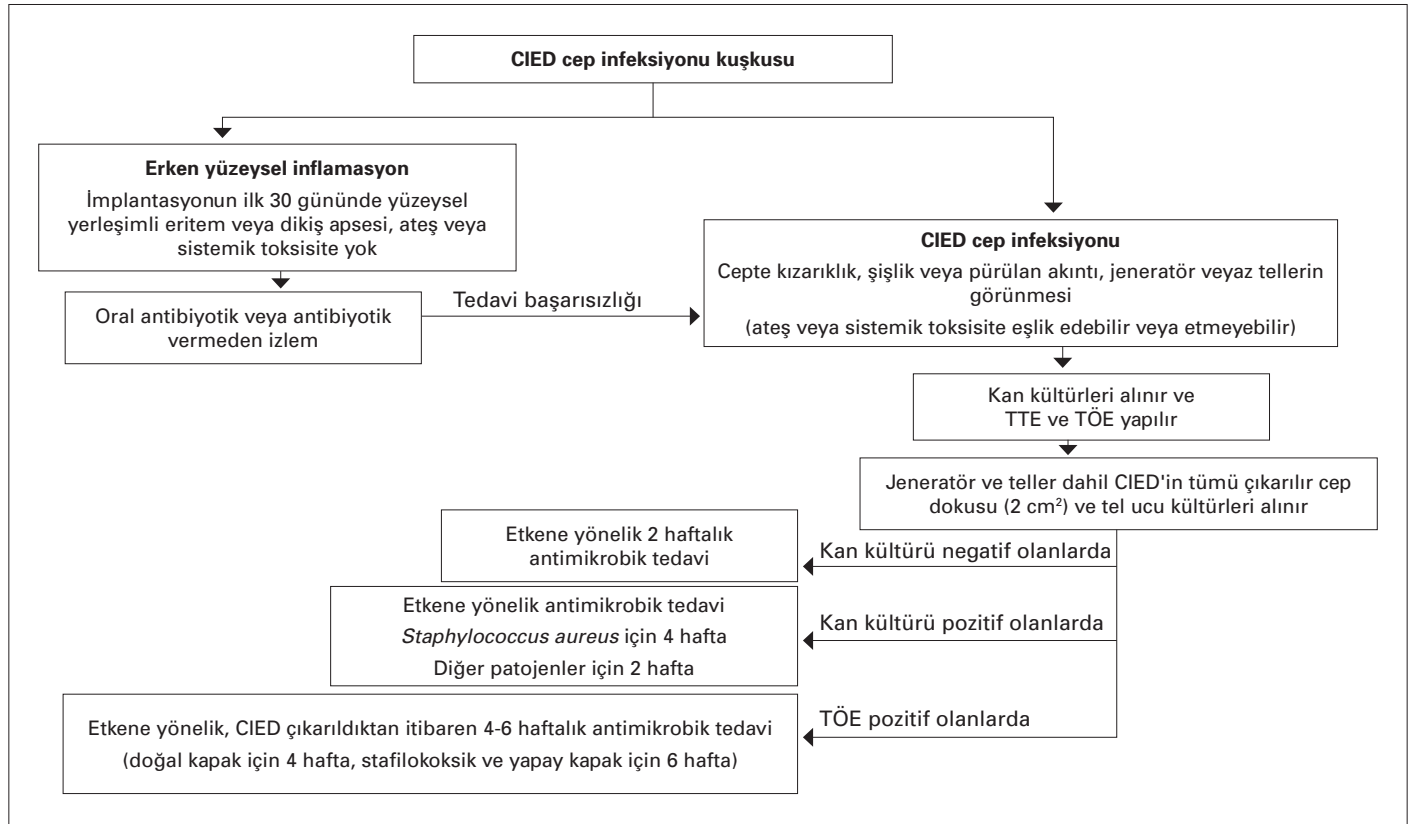
Klinik özellikler: CIED infeksiyonlarında klinik tablo, infeksiyon türüne göre değişmektedir. Cihaz implantasyonundan sonraki ilk ayda, cihaz üzerinde kızarıklık olması normaldir; eşlik eden pürülan akıntı ve deride ayrışma veya sistemik inflamasyon yoksa bu durum implantasyon sonrası erken inflamasyon olarak tanımlanır ve birkaç haftada kendiliğinden iyileşir. Bu durumu CIED ile ilişkili infeksiyonlarla karıştırmamak gereklidir.

Cep infeksiyonlarının komplike olmayanlarında, cep bölgesinde akıntı, kızarıklık, şişlik, sıcaklık artışı, jeneratör veya tellerin görünmesi gibi lokal bulgular söz konusuysa, komplike olanla-

rında titreme, ateş ve sepsis bulguları veya kan kültürü pozitifliği veya İE belirti ve bulguları tabloya eşlik edebilir. *S. aureus*'un etken olduğu CIED ile ilişkili İE olgularında ateşle birlikte hızlı ve ağır bir klinik seyir söz konusuysa, KNS'nin etken olduğu olgularda ateş bile olmaksızın çok silik ve yavaş bir klinik seyir söz konusu olabilir. CIED ile ilişkili İE tanısı için en önemli basamak kuşkulandır. CIED'i olan bir hastada nedeni açıklanamayan ve kaynağı saptanamayan ateş veya kan kültürü pozitifliği varsa İE'den kuşkulandırılmalıdır. Hastaların %84-100'ünde ateş vardır. Ancak CIED ile ilişkili İE hastalarında ateşin her zaman olmayabileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle yaşlı ve KNS gibi yavaş seyirli infeksiyon yapabilen bir mikroorganizmanın etken olduğu hastalarda ateş olmadan da CIED ile ilişkili İE olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tel veya kapakta vejetasyon olan hastalarda akciğer embolisi belirti ve bulguları sıktır. Özellikle *S. aureus*'un etken olduğu olguların %40'ında AC'de septik embolilere bağlı çok sayıda infiltrasyon ve apseler saptanır. Kuşku cep infeksiyonunun yönetimi Şekil 7'de gösterilmiştir.

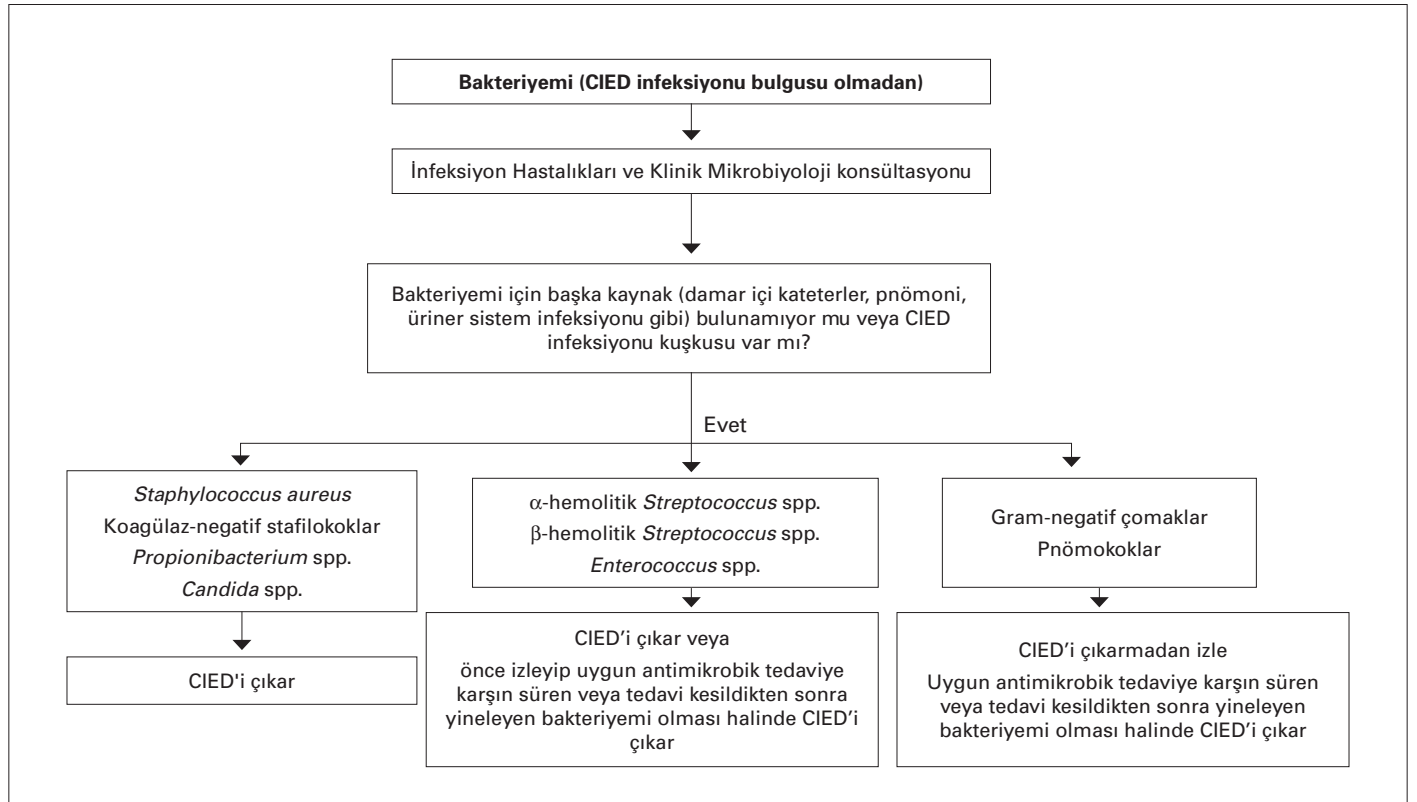
CIED infeksiyonlarının bir diğer klinik görünümü, cihaz cebinde, tellerde veya kapaklarda infeksiyon bulgularının olmadığı primer veya okült bakteriyemilerdir. Böyle hastalarda, bakteriyemi için başka bir kaynak bulunamaması halinde, CIED'in infekte olduğu kabul edilmektedir. Bu hastaların yönetimi için akış şeması Şekil 8'de gösterilmiştir.

CIED ile ilişkili İE olan hastalarda infeksiyon en sık tellerin atriumda seyrettiği bölümde veya triküspid kapakta ya da sağ ventriküle giriş noktasında temas ettiği endokardda görülür. Kapağın tutulduğu durumlarda, en sık tutulan kapak triküs-



Şekil 7. Kuşkulu cep infeksiyonunun yönetimi (422,441).

CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi.



Şekil 8. CIED infeksiyonu bulgusu olmayan hastada gelişen bakteriyemi veya fungeminin yönetimi (422,441).

CIED: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz.

piddir; ancak özellikle *S. aureus*'un etken olduğu durumlarda sol kalp veya pulmoner kapak da tutulabilir. CIED ile ilişkili İE'li olguların yaklaşık %25'inde triküspid yetmezliği görülmektedir.

Tanı: CIED infeksiyonlarının tanısında uygun örneklerin kültürü ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. İE düşünülen olgularda tanı, diğer İE olgularında olduğu gibi klinik bulgularla birlikte ekokardiyografi ve kan kültürleri yardımıyla konulmalıdır. CIED ile ilişkili İE'de Duke ölçütlerinin duyarlılığı daha düşüktür; ancak tel ucunda vejetasyon görülmesi ve infeksiyonun lokal bulgularının da modifiye Duke ölçütlerine eklenmesiyle bu ölçütlerin duyarlılığı artırılabilir (428).

Herhangi bir CIED infeksiyonu düşünülen hastadan kan, varsa cep bölgesinden akıntı ve çıkarılması halinde jeneratör cep dokusu ve tel uçlarından alınan örneklerin kültürü yapılmalıdır. Örnekler, tercihen antibiyotik başlanmadan önce, kan kültürleri yarım saat arayla 3 set (bir aerop, bir anaerop şişeye konulmak üzere) olacak şekilde alınmalıdır. Jeneratör ve tellerin çıkarıldığı hastalarda 2 cm² kadar cep doku örneği alınarak Gram boyaması ve kültürü yapılmalıdır. Çıkarılan tellerin uçları da kültüre gönderilmelidir; ancak özellikle perkütan çıkarılan tellerin, infekte cepten geçerken kontamine olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle tel ucu kültürleri, steril bir teknikle (örneğin steril bir kılıf içinde) çıkarılırsa daha güvenilir olabilir. Etken mikroorganizmalar da genellikle deri mikrobiyotasının üyeleri olduğu için, örnekler alınırken özellikle deriden kontaminasyon olmaması için de çok özenli olunmalıdır. Akıntısı veya cepte koleksiyonu olan hastalardan da örnekler alınarak kültürleri yapılmalıdır. Akıntı veya koleksiyon örneği almak için jeneratör cebinden perkütan aspirasyon yapılması, mikroorganizmaların daha derin dokulara inoküle edilebilme riski nedeniyle önerilmemektedir. Doku ve tel ucu örneklerinin Gram boyamasında mikroorganizma görülmemesi halinde mikobakteriler ve mantarlar için de kültür yapılmalıdır.

Tanıda ekokardiyografinin önemli bir rolü vardır. Ekokardiyografiyle hem teller, hem ventrikül, hem de kapak işlevleri değerlendirilebilmektedir. TTE, tel üzerindeki vejetasyonun ve triküspid kapağın değerlendirilmesinde yardımcı olmakla birlikte tel üzerindeki küçük vejetasyonların TTE ile görülmesi mümkün olmayabilir. Özellikle vena cava superior çevresindeki küçük vejetasyonların gözden kaçmasına neden olabilir. TÖE ile hem teller birçok farklı açıdan görülebilmekte hem de triküspid kapak işlevleri ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir. Cep infeksiyonu belirtileriyle başvuran hastaların %88'inde damar içi tel tutulumu da söz konusudur ve her zaman sistemik belirtiler eşlik etmeyebilir. O nedenle bakteriyemisi veya cep infeksiyonu olan CIED'li hastaların tümüne hem TTE hem de TÖE yapılmalıdır. Olguların TTE ile %22-43'üne, TÖE ile %94-98'ine tanı konulabilmektedir (429).

TÖE yapılması, tanı konulmasının yanı sıra vejetasyon boyutunu ve tellerin çevre dokularla bağlantısını saptayarak en uygun ekstraksiyon stratejisinin belirlenmesine de yardımcı eder. Ancak bazı hastalarda vejetasyonun çok küçük olması vb. nedenlerle TÖE bile yeterli bilgi verememektedir. Eğer klinik olarak CIED ile ilişkili İE'den kuşulanılıyorsa ve TTE ve TÖE ile yeterli veri alınamıyorsa intrakardiyak ekokardiyografinin yardımcı olabileceğine ilişkin veriler vardır (429).

Ekokardiyografinin tanı için yeterli olmadığı ancak klinik kuşunun devam ettiği hastalardaki alternatif tanı yöntemleri ise SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisi ve ¹⁸F-FDG PET/CT'dir (430). PET/CT'nin duyarlılık ve özgüllüğü cep infeksiyonlarının tanısı için sırasıyla %87 ve %100, CIED ile ilişkili İE tanısı için ise sırasıyla %31 ve %62 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle CIED ile ilişkili İE tanısında rutin olarak önerilmemektedir (422). ^{99m}Tc-HMPAO ile işaretli lökosit sintigrafisinin CIED infeksiyonlarının gerek belirlenmesi gerekse lokalizasyonundaki duyarlılığının %94 olduğu bildirilmiştir (424).

Okült bakteriyemisi olan hastalarda USG ile jeneratör cebinde sıvı birikimi olduğunun gösterilmesi de tanıya yardımcı olabilir. Implantasyonun ilk aylarında bir miktar sıvı birikimi olabilmekle birlikte, izleyen aylarda ve yıllarda sıvı birikimi olması infeksiyon açısından önemli bir göstergedir (422).

Tedavi: CIED infeksiyonlarının tedavisinin bileşenleri, antimikrobik tedavi, infekte cihazın çıkarılması ve gerekmesi halinde yeni cihazın takılmasıdır. İE dahil hemen hemen tüm CIED infeksiyonlarının tedavisinde en önemli nokta infekte sistemin tümüyle çıkarılmasıdır. Ek olarak tüm hastalara kültürlerin alınmasını izleyerek ivedilikle IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. CIED ile ilişkili İE çoğunlukla stafilokoksik olduğundan ampirik tedavide vankomisin seçilebilir. Ancak ampirik başlanan tedaviler, kültür ve antibiyogram sonuçları alındıktan sonra mutlaka etkene yönelik olarak uygun şekilde yeniden değerlendirilmelidir.

CIED infeksiyonlarında sadece tıbbi tedaviyle mortalite yüksektir. CIED infeksiyonu olup, infekte cihaz ve tellerin çıkarılmadığı hastalarda mortalite hızı 7 kat daha yüksek bulunmuştur. CIED infeksiyonlarının erken tanısının ve 3 gün içinde tüm sistemin çıkarılmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Cihazın çıkarılması ve uygun antimikrobik tedaviyle CIED infeksiyonlarının %97'den fazlası tedavi edilebilir. Bu nedenle tanının kesin olduğu hastalarda IV antibiyotik tedavisiyle birlikte cihazın çıkarılması da en kısa zamanda planlanmalıdır. Jeneratör ve tüm tellerin çıkarılması gereklidir. Cihazın çıkarılması cerrahi olarak veya perkütan transvenöz yolla yapılabilir. Cerrahi girişim mortalitesinin yüksek olması nedeniyle perkütan yaklaşım altın standard olmuştur. Ancak cihazın perkütan yolla çıkarılması komplike ve deneyim isteyen bir girişimdir. Dolayısıyla deneyimli merkezlerde deneyimli hekimlerce yapılmalıdır. Ayrıca işlem sırasında acil cerrahi girişim gerekebileceği de göz önünde bulundurularak işlem acil kalp cerrahisi uygulanabilecek merkezlerde yapılmalıdır. Perkütan transvenöz cihaz çıkarılma işlemi deneyimli merkezlerde yapıldığında mortalite riski %0.1-0.6'dır (431,432). Vejetasyonun 2 cm'ye kadar olduğu hastalarda perkütan tedavi uygundur. Vejetasyonun çok büyük olduğu hastalarda (>2 cm) hastanın komorbiditeleri ve cerrahi girişimin riski de göz önünde bulundurularak perkütan tedavi veya cerrahi girişim yeğlenmelidir (433-435). İşlem sırasında infektif materyalin pulmoner embolizasyonu sıkça görülebilmektedir. Ancak bunlar çoğunlukla klinik olarak sessiz seyretmektedir. Cerrahi tedavinin yeğleneceği hasta grubu ise infeksiyonun kapakları etkilediği ve kapak replasmanı gereken hastalardır. Ayrıca perkütan yöntemin başarılı olmadığı ve infektif materyalin tamamıyla çıkarılmadığı hastalarda da cerrahi girişim yeğlenmelidir.

Cihaz çıkarıldıktan sonra IV antibiyotik tedavisinin en az 2 hafta sürmesi önerilir. Ayrıca cihaz çıkarıldıktan >24 saat sonra kan kültürü hâlâ pozitif olan hastalarda bu süre 4 haftaya uzatılmalıdır (425,436-439). Antibiyotik tedavisinin süresi, cihaz çıkarıldıktan veya kan kültürleri negatifleştikten sonra (hangisi daha daha geç olduysa o temel alınır) hesaplanır.

Cihaz çıkarılmasının mortalitesinin çok yüksek veya yaşam beklentisinin <1 yıl olduğu hastalarla, reimplantasyon yapılamayacak veya eradike edilemeyen diğer infeksiyon kaynakları nedeniyle reinfeksiyon riskinin bulunduğu çok küçük ve özel bir hasta grubunda, lokal yara bakımı ve uzun süreli baskılayıcı antimikrobik tedavi uygulanabilir. Bu durumda genellikle hastaların kardiyovasküler durumu stabildir; başlangıç antimikrobik tedavisiyle klinik iyileşme görülebilir ve bakteriyemi sonlandırılabilir. Ancak bu yaklaşımın uzun dönem sonuçları bilinmemektedir ve sadece klasik yaklaşımın kontrendike olduğu hastalarda düşünülmelidir. Küratif olan cihaz çıkarma yaklaşımıyla karşılaştırıldığında, uzun süreli antimikrobik baskılama tedavisi, son seçenek olarak düşünülmesi gereken palyatif bir yaklaşımdır.

CIED ile ilişkili İE olgularında cihazın yeniden implantasyon kararı verilmeden önce cihazın gerekliliği ve takılma indikasyonu yeniden değerlendirilmelidir. Önemli sayıda hastada yeniden cihaz implantasyonu gerekmemektedir. Eğer cihaz implantasyonu gerekliyse implantasyon yeri olarak kontrateral taraf yeğlenmelidir.

Cihazın ne zaman yeniden implante edileceği konusu halen tartışmalıdır. Karar verirken bakteriyemi, infeksiyon parametreleri ve PPM bağımlılığı gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Yeniden implantasyon öncesi kan kültürleri en az 72 saat süresince negatif olmalıdır. Kapaklarda rezidüel infeksiyonu olan hastalarda en az 14 gün beklenmesi önerilir (Şekil 6). PPM'ye bağımlı hastalarda geçici kalp pilinin infeksiyon riskini artırması dolayısıyla köprü tedavisi düşünülebilir. Köprü tedavisinde aktif fiksasyon telleri ventriküle yerleştirilip eksternal cihaza bağlanarak uyarı verilebilmektedir (440).

Önleme: CIED takılacak hastada herhangi bir infeksiyon belirti ve bulgusu bulunmadığından emin olunmalıdır. İşlemden önceki 1 saat içinde, insizyondan hemen önce profilaktik antimikrobik uygulanmasının, CIED infeksiyonlarını %40-95 oranında azalttığı gösterildiği için, implantasyon öncesinde profilaksi yapılması önerilmektedir. Profilakside IV yoldan sefazolin önerilmektedir. İşlem bittikten sonra ek dozların verilmesinin ek bir yararı gösterilememiştir; ayrıca yan etki ve direnç gelişimi riski nedeniyle önerilmemektedir. β -laktam alerjisi olan hastalarda alternatif olarak kullanılabilecek ajanlar vankomisin ve klindamisin (441).

Jeneratör cebinin antimikrobikli solüsyonlarla irigasyonunun yararı konusunda çelişkili sonuçlar vardır ve rutin olarak önerilmemektedir. Yeni teknoloji ürünü absorbe olabilen veya olmayan antibakteriyel jeneratör zarflarının CIED infeksiyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, devam etmekte olan RCT'lerin bu konuda daha güçlü kanıtlar sağlayacağı düşünülmektedir. Kısa süre önce sonuçlanmış bir RCT'de CIED implantasyonundan önce tek doz sefazolin kullanılmasıyla, işlem öncesi sefazolin ve vankomisin uygulanması, işlem sırasında cebin basıtrastinle yıkanması ve işlem sonrası 2 gün sefaleksinin verilmesi karşılaştırılmış ve

her iki grupta da infeksiyon oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Böylece CIED implantasyonu sırasında işlem öncesi tek doz sefazolinden daha fazla antimikrobik kullanımının bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır (442).

CIED bulunan hastalarda, dental veya diğer invazif girişimlerden önce antimikrobik profilaksi uygulanmasının da bir yararı gösterilememiştir ve önerilmemektedir.

Soru 41: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlarla ilişkili infeksiyonların yönetiminde önemli olan konular nelerdir?

Tüm İE olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan CIED ile ilişkili İE'lerin, bu cihazların takılma sıklığının artmasıyla artış gösterdiği öngörülmektedir. CIED olan hastalarda cep bölgesinde infeksiyon, açıklanamayan ateş, kaynağı belirlenemeyen bakteriyemi, akciğerde septik embolilere bağlı komplikasyonların biri veya birkaçının bir arada görülmesi halinde mutlaka İE akla gelmeli, cep infeksiyonları düşünülenlerden de olmak üzere, alınmamışsa hemen kan kültürleri alınmalı ve hem TTE, hem de TÖE yapılarak İE araştırılmalıdır. Ekokardiyografinin negatif çıkması halinde işaretli lökosit sintigrafisi veya PET/BT ile görüntüleme yararlı olabilir. CIED ile ilişkili İE tedavisi, en sık etken olan stafilokokları kapsayacak şekilde başlanan antimikrobikler ve tüm sistemin tamamen çıkarılmasıyla yapılmalıdır. Sistemin çıkarılmasında öncelikle ve vejetasyon boyutunun <20 mm olması halinde perkütan yol yeğlenmelidir. Antimikrobik tedavi süresi, sistem çıkarıldıktan sonra tel ucunda vejetasyonu olan hastalarda 2-4 hafta, endokardiyal lezyonu olan hastalarda ise 4-6 hafta sürdürülmelidir. Halen CIED indikasyonu olan hastalarda, kapak endokarditi olanlarda kan kültürlerinin negatifleşmesinden 14 gün sonra, diğer durumlarda 72 saat sonra yeni cihaz takılabilir. CIED infeksiyonlarının önlenmesi için, cihaz implantasyonundan hemen önce yapılan tek doz sefazolin profilaksisinden başka ek antimikrobik kullanılması önerilmemektedir.

Sağ Kalp Endokarditleri (Damar İçi İlaç Bağımlılarında Görülenler)

Epidemiyoloji: Sağ kalp endokarditi sol kalp endokarditlerine göre daha nadir görülmektedir. Sağ kalp endokarditi sıklığı, tüm İE'lerin %5-10'u arasındadır. Ulusal yayınlardaki sağ kalp tutulumu olan endokarditlerin sıklığının geniş bir aralıkta (%3.4-13.4) olduğu ve homojen olmayan bir hasta grubunda ortaya çıktığı dikkati çekmektedir (Tablo 1). Sağ kalp endokarditi gelişen olguların büyük çoğunluğunda triküspid kapak tutulmuştur; bazı çalışmalarda bu tutulumun %90 oranında olduğu bildirilmiştir. İzole pulmoner kapak tutulumu oldukça nadirdir (%5). Sağ kalp endokarditi hastaları arasında Östaki kapağı tutulumu %3 oranında, interventriküler septum veya sağ ventrikül serbest duvarının tutulumu ise olgu bazında bildirilmiştir (65,443,444).

Sağ kalp endokarditleri gelişmiş ülkelerde en sık IVDU'lar da tanımlanırken, ülkemizde en sık CIED bulunan hastalarda tanımlanmaktadır (Tablo 1). IVDU olmayan olgularda gelişen İE'lerin sadece %9'unda sağ kalp endokarditi gelişirken, IVDU'larda tanımlanmış İE'lerin %86'sının sağ kalp endokarditi olduğu bildirilmiştir. ABD'de eroin kullanımının son yıllarda

ciddi oranda artış göstermesiyle, IVDU'lardaki İE sayısının da, kimi yerlerde 12 kat olmak üzere önemli artış gösterdiği ve bu bölgelerde yapılan kapak ameliyatlarının yarısından fazlasının da IVDU'lardaki İE olgularında yapıldığı bildirilmiştir (443,445,446). Ülkemizde IVDU oranları konusunda kesin bir veri olmamakla birlikte, uyuşturucu madde kullanımı nedeniyle hastanelere başvuran kişi sayısının yıllık %41 oranında artması, 2004 yılıyla karşılaştırıldığında 2014 yılında bu nedenle başvuranların sayısının 20 kat daha fazla olması, en sık kullanılan ilacın opioidler olması (2016'da toplam uyuşturucu kullanan sayısı 664 906, eroin kullanan sayısı 483 000) (447) nedeniyle IVDU'ların da arttığını, bu da önümüzdeki yıllarda böyle İE olgularıyla daha fazla karşılaşabileceğimizi düşündürmektedir.

IVDU'lar arasında İE insidansı konusunda çok güvenilir bilgiler olmamakla birlikte, 1000 damar içi ilaç kullanım yılında 2-4 olgu tanımlanmaktadır. Geçmişte IVDU olanlar arasında İE'nin erkeklerde daha sık (3/1) görüldüğü bildirilirken, son yıllarda kadınlarda da oranın arttığı ve günümüzde kadın/erkek oranının benzer olduğu bildirilmiştir. İE gelişmiş IVDU'larda yaş ortalaması (31 yaş), genel popülasyondaki İE olgularının yaş ortalamasından daha düşüktür. Bu hastalar daha genç yaşta olduklarından, uyarılara karşın madde kullanmaya devam etme riskleri yüksektir; hastalara birden fazla disiplinle yaklaşımda bulunulması gerekmektedir (65,66,443).

Sağ kalp endokarditi için IVDU olma dışında bir diğer risk faktörü, özellikle gelişmekte olan ülkelerde pürperal sepsistir (23). Alkolizm, immün yetmezlik, kardiyak cihazlar veya konjenital kalp hastalıkları ve pirsing de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (444,448).

Patogenez: IVDU'da, damar içine verilen madde, ilk karşılaştığı kapak olan triküspid kapakta direkt mekanik hasar yapmaktadır. Ek olarak injekte edilen maddeler vazospazma, intimal hasara ve trombüs oluşmasına neden olarak bakteriyel kümelenme ve adezyona zemin hazırlayabilir. Kokain injeksiyonu, deri ve diğer dokularda hasara neden olan vazospazma yol açması nedeniyle, diğer ilaçlardan daha fazla İE riskiyle bağlantılı bulunmuştur. Bunların dışında damar içine sık girilmesi nedeniyle deride bulunan patojenlerin damar içine direkt olarak injekte edilmesi de söz konusudur. Tükürüğün ilaçları çözmek için ve/veya injekte ederken kullanılması da *H. parainfluenzae*, *E. corrodens* ve viridans streptokoklar gibi orofaringeal flora üyeleriyle infeksiyon riskini artırabilmektedir. Sağ kalp ve sol kalp kapaklarının iç endotelinin farklı olmasının İE etkenleri açısından fark yaratabileceği de ileri sürülmüştür. IVDU'larda yabancı antijen injeksiyonu kapak yüzeyinde immün komplekslerin birikmesine ve bakteri adezyonunu kolaylaştıran antikor üretimine neden olabilirken, potansiyel birikimleri temizlemede başarılı olamayan bağışıklık sistemi hücreleri de bakteriyel adezyona uygun bir ortam oluşmasına yardımcı olur (444, 449).

Etkenler: IVDU'larda gelişen İE'lerde *S. aureus* en sık saptanan etkenidir; olguların yarısının fazlasından sorumludur. IVDU'lar ABD'de toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) infeksiyonlarının ilk tanımlandığı hasta gruplarındandır. Sıklık açısından streptokoklar ve enterokoklar stafilokoklardan sonra en sık saptanan etkenlerdir. Daha nadiren mantarlar

ve Gram-negatif çomaklar da etken olabilir. Gram-negatif çomaklara bağlı İE'ler özellikle pentazosin veya tripelenamin injeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Çok nadiren polimikrobik etkenler de söz konusu olabilir. IVDU'larda *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. ve *Candida* spp. endokarditleri gibi bazı özel patojenlere özgü İE olgularına ilişkin kümelenmeler bildirilmiştir (443,449,450).

Klinik değerlendirme: Sağ kalp endokarditi, sıklıkla triküspid sendromu da denilen inatçı ateş, solunum yolu infeksiyonlarını taklit eden akciğer bulguları, anemi ve mikroskopik hematüriyle kendini göstermektedir. Daha sonraki dönemlerde immün kompleks birikimlerinden kaynaklanan bulgular eklenir. Akciğere septik embolizasyon sonucunda göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi belirtileriyle seyredebilen akciğer infarktı, akciğer apsesi, pnömotoraks, plevral sıvı ve ampiyem gelişebilir. Pnömoni tablosu ve septik akciğer embolizmi, triküspid kapak tutulumlu İE'li hastaların büyük çoğunluğunda görülmektedir. Pulmoner arterde gelişen mikotik anevrizmalar nedeniyle rüptür gelişebilir ve hemoptizi görülebilir. Daha geç dönemlerde sağ kalp odacıklarında dilatasyon, triküspid yetersizliğinde kötüleşme ve sağ kalp yetmezliği olabilir. Kronik sağ atrium dilatasyonu nedeniyle, atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonu da içeren supraventriküler aritmiler ortaya çıkabilir (444,451,452).

IVDU'ların hastane başvurularının yaklaşık %60'ını akut infeksiyonlar, bu epizodların %5-15'ini de İE'ler oluşturmaktadır. Ateşli bir IVDU'da İE'nin varlığını, öykü ve fizik muayeneyele doğru bir şekilde tahmin edebilmek oldukça güçtür; ancak hasta kokain kullanıyorsa İE olasılığı artmaktadır. Çünkü ateşi olan IVDU'da kokain kullanımı hastada İE olduğunu güçlü bir şekilde gösterirken, diğer maddelerin kullanımıyla böyle bir bağlantı bulunmamıştır. Genel olarak IVDU olan hastalarda ateş tek belirti olabilir; diğer klinik belirti ve bulgular daha belirsizdir (443).

IVDU hastalarda gelişen İE'lerde, klasik İE belirti ve bulgularından bazı farklılıklar vardır. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde alta yatan bir kapak hastalığına ilişkin klinik kanıtlar yoktur. Başvuru sırasındaki üfürüm, İE olduğu gösterilmiş IVDU'ların sadece %35'inde duyulur. Olguların %52'sinde (sınırlar %30-70) triküspid kapak tek başına veya diğer kapaklarla birlikte, %18'inde aort kapağı, %10'unda mitral kapak ve %12'sinde her iki kapak birlikte tutulmuştur. IVDU'da gelişen *S. aureus*'a bağlı İE'de böbrek, beyin, göz, omurga ve diğer kemikleri tutabilen metastatik infeksiyon odakları sıktır. Kıymıksı veya konjonktival kanamalar gibi periferik İE bulguları, sol kalp endokarditlerine göre daha nadir gözükmektedir. Triküspid kapak endokarditlerinde kalp yetmezliği nadirdir. IVDU olan İE hastalarında, hastalığın klinik prezentasyonunu, komplikasyonlarını ve sonucunu etkileyebilecek HIV, hepatit B virusu veya hepatit C virusu koinfeksiyonları daha sık görülmektedir. Sağ kalp endokarditlerinin prognozu, sol kalp endokarditlerinden daha iyidir (51,443,444).

Tanı: Bu hastalarda kalpte üfürüm duyulmaması, akciğer belirti ve bulgularının önde olması, İE'nin periferik bulgularının pek bulunmaması gibi nedenlerle İE tanısını koymak oldukça zordur ve tanı genellikle gecikir (139). Ekokardiyografik olarak sağ kalpte vejetasyonla karışabilecek anormal anatomik özellikler olması da buna katkıda bulunur. Anamnez ve

kllinik muayene eşliğinde uygun risk faktörleri saptanması tanının esasını oluşturmaktadır. Herhangi bir etkenle oluşmuş solunum yolu enfeksiyonları, perikardit, myokardit, akciğer embolisi/infarktüsü, hipersensitivite pnömoniti, akciğer tümörü ve ilaçların (örneğin bleomisin) eşlik ettiği diğer ateşli hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir.

Sağ kalp endokarditlerinde de tanı, bu hasta grubunda duyarlık ve özgüllüğü bütünüyle araştırılmamış olmakla birlikte modifiye Duke ölçütlerine dayandırılmalıdır (Tablo 10 ve 11). Ateşli bir IVDU'da İE tanısı genellikle ekokardiyografide vejetasyonun gösterilmesi, embolik olayların tanımlanması ve kan kültürlerinde pozitiflik saptanmasıyla konulur. Sağ kalp endokarditi düşünülen hastalardan en az yarımsar saat arayla 3 set kan kültürü alınmalıdır. TTE, triküspid kapak yapısı veya patolojisiyle iyi bir şekilde görüntülendiğinden bu hastalarda TÖE yapmaya gerek olmayabilir. Ancak özellikle sol kalp endokarditinin de eşlik ettiği düşünülen veya Östaki kapağı veya pulmoner kapak tutulumu olanlarda, yorumlanamayan ve orta-yüksek klinik kuşkunun olduğu durumlarda TÖE gerekebilir. Ayırıcı tanıda atriyal miksoma, erişkin Still hastalığı, antifosfolipid sendromları ve Löffler endokarditi düşünülmelidir. Düşük pulmoner arter basıncının sağ kalp vejetasyonları için büyüme ve ilerlemeye uygun bir ortam oluşturması nedeniyle 2 cm ve üzerindeki büyüklükte olan triküspid kapak vejetasyonları sık görülmekte ve intrakardiyak tümörlerle karışabilmektedir. Sağ kalbe ilişkin normal anatomik yapılar (Chiari kompleksi veya büyük Östaki kapağı gibi), SVK'ler veya trombüsleri, ekokardiyografide sağ kalp endokarditleriyle karışabilen diğer durumlardır (65,449,453).

Normokrom normositer anemi, nötrofilik lökositoz, CRP (>10 mg/Lt) ve ESR artışı (>100 mm/saat) gibi rutin kan testlerinin sonuçları genellikle hastalığa özgü değişiklikler değildir. İmmünoglobülin artışı, dolaşımda immün komplekslerin olması, RF'nin pozitif olması beklenir. Tam idrar analizinde sıklıkla mikroskopik hematüri ve eritrosit silendirleri görülebilir (444).

Sağ kalp endokarditi olan hastaların tanısında akciğer grafisi değerli bilgiler verebilir. Septik akciğer embolisiyle uyumlu olan santral kaviteyonlu tek ya da çok sayıda olan akciğer infiltratları hastaların yarısından çoğunda görülür. Bu infiltratları saptamada toraks BT'si, direkt radyografiden daha üstündür.

EKG, sağ atriyal veya ventriküler hipertrofiyi, herhangi bir düzeyde kalp bloklarını ve nadiren perikardiyal tutulumu gösterebilir (65,66,449,453).

Antimikrobik tedavi: Sağ kalp endokarditi olan hastalar genellikle IVDU olduğundan, tedavi uyumu açısından dikkatle yaklaşmak gerekir. İE tedavisinin zamanında ve etkin olması gerekmektedir. Zamanında yapılmadığı ve etkili bir tedavi uygulanmadığı takdirde morbidite ve mortalite kaçınılmazdır. Erken tanı, ampirik tedavi, sonradan hedefe odaklı antibiyotik tedavisi ve yakın izlem bu hastalar için yaşamsal önemdedir. Üç set kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanabilir. Sağ kalp endokarditi olan hastalarda tıbbi tedavi önceliklidir ve ivedilikle başlanmalıdır. Ampirik tedavi etken mikroorganizmaya, bağımlılığın kullanıldığı ilaç ve çözücüye ve enfeksiyonun yerleşimine göre

değişebilir. Sağ kalp endokarditinin ampirik tedavisinde, etkenin sıklıkla stafilokoklar olması nedeniyle antistafilokoksik etkinliğe sahip antibiyotikler mutlaka yer almalıdır. Lokal MRSA prevalansına göre sefazolin, vankomisin veya daptomisin düşünülebilir. Ülkemizde TK-MRSA sorunu bulunmadığından sefazolin verilebilir. Hasta pentazosin bağımlıysa anti-*Pseudomonas* bir ajan eklenmelidir. Hasta limon suyunda kahverengi eroin kullanıyorsa *Candida* spp. (non-albicans) akla gelmeli ve tedaviye antifungal eklenmelidir. Tedaviler, etken belirlendikten sonra uygun şekilde modifiye edilmelidir (443,444,449,450).

IVDU olan İE hastaları genellikle uzun süre hastanede yatmak istemezler; ek olarak bu hastaların APAT yapılmak üzere damar içi kateterlerle taburcu edilmesi de endişelere neden olmaktadır. Bu nedenle, stafilokoksik İE gelişen bu hastalarda kısa süreli veya alternatif tedavi rejimleri konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditinde 2 haftalık tedavinin yeterli olabileceği ve aminoglikozid eklenmesine gerek olmadığı bildirilmiştir.

İzole triküspid kapak endokarditi olan ve şu ölçütleri karşılayan hastalarda 2 haftalık antistafilokoksik penisilin tedavisi yeterlidir (65): Etken MSSA, tedavi yanıtı iyi, metastatik enfeksiyon veya ampiyem yok, kardiyak veya ekstrakardiyak komplikasyon yok, yapay kapak veya eşlik eden sol kalp tutulumu yok, vejetasyon <20 mm, HIV ile enfekte bir hasta ise immünosüpresyonu ağır değil (CD4⁺ T lenfosit >200/μl).

Antistafilokoksik penisilinler ülkemizde bulunmadığı için, bu hasta grubunda 2 haftalık tedavi rejimleri genellikle uygulanamamaktadır. Bakterisid etkisinin sınırlı olması ve vejetasyonlara penetrasyonu zayıf olması nedeniyle, 2 haftalık tedavilerde vankomisin de kullanılmamalıdır.

Şu durumlarda ise standard 4-6 haftalık tedavi kullanılmalıdır: Antibiyotik tedavisine yavaş klinik veya mikrobiyolojik yanıt (>96 saat), sağ kalp yetmezliğiyle komplike olmuş, >20 mm vejetasyon bulunan, akut solunum yetmezliği veya akciğer dışında septik metastatik odak (ampiyem dahil) gelişmiş veya ABY gibi ekstrakardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmış sağ kalp endokarditi, penisilinaza dayanıklı penisilinler dışında antimikrobik kullanımı, HIV ile enfekte olan veya olmayan hastalarda ağır immünosüpresyon varlığı (CD4⁺ T lenfosit <200/μl), eşlik eden sol kalp endokarditi (65).

IVDU olan hastalarda *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditleri, konvansiyonel İV tedavi mümkün değilse, suşun her iki ilaca da tamamen duyarlı olduğu gösterilmesi, olgunun komplike olmaması ve tedaviye uyumunun dikkatle monitörize edilmesi koşuluyla alternatif olarak oral siprofloksasin (2x50 mg/gün) + rifampisin (2x800 mg/gün) kullanılarak tedavi edilebilir. Ancak günümüzde *S. aureus* suşlarında görülen yüksek kinolon direnci, bu yaklaşımı engelleyebilir. Bir RCT'de *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditinde daptomisinin de standard tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (317). Günümüzde direnç gelişimini önlemek için İE tedavisinde daptomisinin yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) ve kloksasilin, sefazolin, trimetoprim-sülfametoksazol veya fosfomisin gibi bir ajanla kombine olarak kullanılması önerilmektedir. *S. aureus* dışındaki mikroorganizmalarda, IVDU olan hastalardaki tedavi, olmayan hastalardan farklı değildir (65).

Soru 42: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlarla ilişkili olanlar dışındaki sağ kalp endokarditlerinin yönetiminde önemli konular nelerdir?

Sağ kalp endokarditinin en sık görüldüğü hasta grubu IVDU olanlardır. Dünyada ve ülkemizde IVDU sayısındaki artışa koşut olarak bu durumla ilişkili İE sayıları da artmaktadır. IVDU'larda genellikle sağ kalp endokarditi gözlenir. Triküspid kapak yapısı veya patolojisi TTE ile iyi bir şekilde görüntülendiğinden bu hastalarda TÖE yapmaya gerek olmayabilir. En sık görülen belirtiler ateş ve solunum yolu enfeksiyonlarını taklit eden akciğer bulgularıdır; en sık etken ise *S. aureus*'tur. IVDU olan hastalardaki MSSA'ya bağlı sağ kalp endokarditlerinde, ülkemizde antistafilokoksik penisilinler bulunmadığı için, 2 haftalık kısa tedavi yapılması mümkün değildir; tedavi sefazolinle 4-6 hafta sürecek şekilde yapılmalıdır. Bu hasta grubunun hastanede yatışı sorun olabilmektedir; konvansiyonel İV tedavi mümkün değilse, suşun her iki ilaca da tamamen duyarlı olduğunun gösterilmesi, olgunun komplike olmaması ve tedaviye uyumunun dikkatle monitorize edilmesi koşuluyla oral siprofloksasin + rifampisin kullanılabilir. Ancak günümüzde *S. aureus* suşlarında görülen yüksek kinolon direnci, bu yaklaşımın başarısını engelleyebilir.

Sağlık Bakımıyla İlişkili Infektif Endokardit

Sağlık bakımı merkezlerinde invazif tanı ve tedavi işlemlerindeki artışla birlikte SBİE'lerle son yıllarda daha sık karşılaşmaya başlanmıştır. İE olguları arasında SBİE oranı %7-53 arasında değişmektedir (22,84,85,454). SBİE, nozokomiyal ve nonnozokomiyal İE olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Nozokomiyal İE, hastaneye yatıştan ≥48-72 saat sonrasında İE belirtilerinin başlaması (455-457) ya da yatışı sırasında anlamlı girişimsel işlem uygulanmış hastalarda taburculuktan sonraki 8 hafta içerisinde İE gelişmesi olarak tanımlanmış olmakla birlikte, bu sürenin daha da uzun olabileceği bildirilmektedir (458,459). Ben Ami ve arkadaşları (454)'nın yapmış olduğu çalışmada taburculuktan 6 ay sonrasına kadar gelişen İE etkenleriyle ilk 8 haftada ortaya çıkan etkenlerin benzer olmasından dolayı, bu sürenin 6 aya çıkarılması gerektiği öne sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen çalışmalarda, bu durumdan uzun süreli kolonizasyon yapabilen nozokomiyal suşlar veya KNS gibi inkübasyon süresi uzun olan mikroorganizmalar sorumlu tutulmuştur (84).

Nonnozokomiyal İE ise hospitalizasyon öncesinde veya ilk 48 saatinde saptanan ve aşağıdaki ölçütlerden en az birini karşılayan endokardit olarak tanımlanır: [1] İE belirtilerinin başlamasından önceki 30 gün içinde İV tedavi, yara bakımı, İV kemoterapi ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak; [2] akut bakım merkezinde 90 gün içinde iki veya daha fazla gün kalmış olmak; [3] uzun süreli bakımevinde kalmak (455).

SBİE insidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir ve son çalışmalarda %53'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (22). Ülkemizde ise bu oran %23 olarak bulunmuştur (4). Tanımlamanın net olmaması, bazı çalışmalarda nonnozokomiyal İE'nin toplum kökenli olarak gruplandırılması nedeniyle insidansın çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. SBİE'de mortalite ve morbidite hızları, toplum kökenli endokarditlere göre çok daha yüksek olduğu için, bu durum ampirik tedavide gözönünde bulundurulmalıdır.

Soru 43: Sağlık bakımıyla ilişkili infektif endokarditle rin yönetiminde önemli konular nelerdir?

Günümüzde İE olgularının en az dörtte biri sağlık bakımıyla ilişkilidir. SBİE'lerin, hastalar hastanede yatarken veya taburcu edildikten sonra 6 ay içinde gelişenlerine, nozokomiyal; İE belirtilerinden önceki 30 gün içinde hastane dışı bir bakım merkezinde invazif işlem (hemodiyaliz, kemoterapi vb.) uygulanan kişilerde gelişenlerine nonnozokomiyal SBİE denilmektedir. SBİE'lerde ampirik tedavi seçenekleri toplum kökenli olanlardan farklı olduğu için, İE'li hastaların başvurusunda olgunun toplum kökenli, nozokomiyal veya nonnozokomiyal SBİE olup olmadığı belirlenmelidir.

HIV'le İnfekte Hastalarda Infektif Endokardit

HIV ile infekte hastalarda, gerek hastalığın kendisi, gerekse kullanılan bazı antiretroviral ajanlar kardiyolojik sorunlara neden olmakta, bu da bu hastaların yönetimini giderek zorlaşmakta ve multidisipliner yaklaşımın kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. HIV ile infekte hastalarda perikarda ilişkin (perikardit, Kaposi sarkomu), myokarda ilişkin (kardiyomyopati, lenfoma, ilaç toksisitesi), pulmoner artere ilişkin (pulmoner hipertansiyon), endokarda ilişkin (İE, bakteriyel olmayan endokard tutulumları), aterosklerotik (antiretroviral tedaviyle ilgili olarak) ve aritmojenik sorunlar gibi kalple ilişkili çok sayıda sorun görülebilmektedir (460-462). HIV ile infekte hastalar arasında fırsatçı olmayan ağır bakteriyel enfeksiyonların sıklığını saptamak amacıyla yapılmış bir çalışmada İE sıklığı %1.5 olarak saptanmıştır (462). HIV ile infekte hastalarda İE, genellikle aynı zamanda IVDU olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. IVDU olmayan HIV ile infekte hastalarda İE riskinde artış söz konusu değildir. AIDS hastalarında yapılmış bir otopsi çalışmasında, NBTE oranının da sadece IVDU olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (463). Öte yandan HIV enfeksiyonu sırasında, myokard tutulumundan farklı olarak, endokard direkt olarak etkilenmez (461).

Gelişmiş ülkelerde IVDU olan hastalar arasındaki HIV enfeksiyonu prevalansı, geçmişte %40-90 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, son yıllarda özellikle HIV'in bulaşmasından kaçınmak için ilaç uygulama alışkanlıklarının değiştirilmesi nedeniyle azalma göstermektedir (464). IVDU'lar arasında da İE, HIV ile infekte olanlarda, HIV ile infekte olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. Bir olgu kontrol çalışmasında, HIV ile infekte IVDU'larda İE insidansının, HIV ile infekte olmayanlardan 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1000 hasta-yılında 13.8'e karşılık 3.3 olgu) (75). IVDU olan HIV ile infekte hastalarda CD4⁺ T lenfosit sayısının düşük olması, madde enjeksiyon sıklığı kontrol edildiğinde bile İE riskindeki artışla bağlantılı bulunmuştur. Olguların çoğunda İE, genellikle ilerlemiş AIDS hastalarında gelişmiştir. Antiretroviral ilaçların kullanımıyla birlikte HIV ile infekte hastalarda İE insidansında azalma olduğu da saptanmıştır (465).

HIV ile infekte hastalarda yapılmış bir TK-MRSA bakteriyemisi çalışmasında, hastalar endokardit gelişimi açısından değerlendirilmiş ve çalışmaya alınan hastaların %48'inde endokardit geliştiği görülmüştür. Bu hastalarda daha çok sağ kalp endokarditi (%39) tanımlanırken, sol kalp endokarditi %6, iki taraflı tutulum

ise %3 olguda saptanmıştır. TK-MRSA bakteriyemisi olanlarda toplum kökenli olmayan MRSA bakteriyemisi olanlara oranla daha çok endokardit geliştiği saptanmıştır. TK-MRSA bakteriyemisi olan hastaların Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorunun 11'in üzerinde olması, CD4⁺ T lenfosit sayısının <200/mm³ olması, IVDU olması, hepatit C koinfeksiyonu olması ve son dönem böbrek hastası olması, mortalite açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (466).

HIV ile infekte hastalarda tanımlanmış İE'ler, hastaların genellikle aynı zamanda IVDU olması nedeniyle genellikle sağ kalbi etkilemektedir. En sık etkenler *S. aureus* (>%75), *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cryptococcus neoformans*'tır (464,467,468).

HIV ile infekte olan hastalarda İE klinik olarak sinsi seyredebileceği gibi, ağır sepsis şeklinde de görülebilir. Hastalar grip benzeri bir sendromla başvurabileceği gibi klinik olarak belirgin bir endokardit tablosu da gösterebilir. Belirtiler genellikle infekte olduktan 2 hafta sonra gelişmektedir; yakınmaların çoğunluğunu kırıklık, ateş, halsizlik, gece terlemesi ve iştahsızlık oluşturur. Hastalarda akut kalp yetmezliği de gelişebilir.

HIV ile infekte hastalarda gelişen bakteriyemiler ve endokardit gelişimi açısından riskler değerlendirilmiştir. Bakteriyemi sıklığı ve türü, hastanın kombine antiretroviral tedavi alıp almamasına, gelişmiş veya gelişmemiş bir ülkede olup olmasına, infeksiyonun toplum kökenli veya hastane kökenli olup olmasına göre farklılıklar gösterir (469). Invazif pnömokok hastalıkları HIV ile infekte hastalarda önemli bir sorundur ve sıklığı da artmıştır. Ancak özellikle *S. aureus* bakteriyemisinde endokardit riskinin arttığı bildirilmiştir (470). İE gelişmiş HIV ile infekte hastalardaki mortalite hızlarının, HIV ile infekte olmayan hastalardaki mortalite hızlarından yüksek olmadığı bildirilmiştir. Bunun aksi yönde sonuca ulaşan çalışmalar da bulunmaktadır (471). Geç dönem HIV infeksiyonu olan hastaların HIV ile infekte asemptomatik hastalara göre >%30 daha yüksek bir mortalite hızına sahip olduğu, bunun da immün yetmezliğin derecesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (467).

İE'li HIV ile infekte hastalarda gerekmesi halinde uygulanan cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalite hızları, HIV ile infekte olmayan hastalardakine benzer aralıktadır. HIV ile infekte IVDU olan hastalarda İE gelişmişse, sağkalım birinci yılda %65 ve 10. yılda %35 olarak bulunmuştur (472). HIV ile infekte hastalardaki kapak replasmanı düşük ameliyat riski içermekle birlikte, bu hastalarda geç dönem sonuçları bilinmemektedir; ancak özellikle hem IVDU hem de HIV ile infekte kapak replasmanı yapılmış olan hastalarda, bağışıklığın zayıflamış olması ve yüksek riskli davranış profili nedeniyle olumsuz sonuçlar beklenir. Özellikle yoğun erojin kullanıcısı olan HIV ile infekte hastalarda, ağır immünoşüpresyon varsa (CD4⁺ T lenfosit $\leq$ 200/ μ l veya AIDS tanımlayıcı durumların varlığında), yapay kapak infeksiyonu (genellikle *S. aureus*) veya nüks gelişmesi riski yüksektir (472,473).

HIV ile infekte hastalarda endokardiyal ve/veya kapak tutulumu bakteriyel veya nonbakteriyel olabilir. Hastalığın ağırlığı da endokardit gelişimini kolaylaştırabilmektedir; CD4⁺ T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hem endokardit gelişimi daha kolaydır, hem de mortalite hızı daha yüksektir (468).

İE gelişmiş HIV ile infekte hastalarla ilgili önemli bir sorun, kapak ameliyatının gerekmesi halinde, cerrahların ameli-

yatı yapma konusunda isteksiz olabilmeleridir. Tıbbi etik ilkeleri ve Hipokrat yeminine göre, hekimler hastalarını, herhangi bir ayırım yapmadan tedavi etmek zorundadır. Bu durum HIV ile infekte hastalar için de geçerlidir ve hastalarının yaşamalarını kurtarmak için gereken girişimleri yapmak, ilgili cerrahların öncelikleri olmalıdır. Madde bağımlılığı, ne sıklıkla ameliyat yapılabileceği, bunun ameliyat ekibine ne gibi riskler getireceği, ameliyat ekibinin deneyimi ve ekonomik kaygılar, tartışılan güncel konular arasındadır (474).

Antiretroviral ve kardiyovasküler ilaçlar arasında farmakolojik etkileşimler olabilmektedir. Özellikle CYP3A4 inhibitörleri veya substratlarıyla birlikte verilecek antiretroviral ilaçlar için çok dikkatli olunmalıdır. Hasta proteaz inhibitörü alıyorsa ve bu ilacın konsantrasyonunu azaltacak ilaçlar hastada virolojik başarısızlıklara ve direnç gelişimine neden olabilmektedir. Özellikle yapay kapak takılan ve varfarin alması gereken hastalarda etkileşimler dikkatle gözden geçirilmeli ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Soru 44: HIV ile infekte hastalarda görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir?

HIV ile infekte hastalarda İE, genellikle aynı zamanda IVDU olanlarda ortaya çıkmaktadır. IVDU olmayan HIV ile infekte hastalarda İE riskinde bir artış söz konusu değildir. İE, HIV ile infekte olan IVDU'larda, HIV ile infekte olmayanlara kıyasla daha fazla görülmektedir, CD4⁺ T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hem endokardit gelişiminin daha kolay, hem de mortalite hızının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İE'li HIV ile infekte hastalarda gerekmesi halinde uygulanan kalp cerrahisi girişimlerinin morbidite ve mortalite hızları, HIV ile infekte olmayan hastalardakine benzer aralıktadır; ancak IVDU alışkanlığı devam eden hastalardaki yineleyen İE riski nedeniyle kapak ameliyatı kararı hasta bazında dikkatle değerlendirilmelidir.

Yaşlıda Infektif Endokardit

Epidemiyolojik çalışmalar, İE sıklığının, son yıllarda arttığını ve bu artışın özellikle yaşlılarda ortaya çıktığını göstermiştir. İE insidansındaki artış özellikle 80'li yaşlar olmak üzere 60 yaşın üzerinde belirgindir. Gelişmiş ülkelerde İE'li hastaların yaş ortalaması 1980'li yıllarda 45 iken, 2000'li yıllarda 57'ye, son yıllarda yapılmış çalışmalarda ise 60'ın üzerine yükselmiştir. (5,20,23). İtalya'da yapılmış bir çalışmada, tüm popülasyonda İE insidansı 4.6/100 000 iken, >70 yaş olanlarda 11.7/100 000 şeklinde belirlenmiştir. Aynı çalışmada İE mortalitesinin de yıllar içinde artış gösterdiği ve ileri yaşlı olmanın mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (19). 2008'de Fransa'da yapılmış bir çalışmada İE olguları içinde >70 yaş olanların oranı %39 olarak saptanmış, erkek hastalarda pik insidansın 75-79 yaşlar arasında ve 19.4/100 000 kişi olduğu belirlenmiştir (24).

Türkiye'de İE ile ilgili 1990'lı yıllarda yapılmış hasta sayısı yüksek ilk çalışmada yaş ortalaması 36 olarak bildirilmişse de (29), 2000'li yıllarda yapılmış çalışmalara göre yaş ortalaması 45-51 arasındadır (4,30). Ülkemizde tek merkeze başvurmuş 325 İE olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 59 (%18)'u 60 yaştan, 25 (%8)'i 70 yaştan, sadece 4 (%1)'ü ise 80 yaştan büyüktür (4).

İlerleyen yaşla birlikte kalp kapaklarında oluşan dejenerasyon, mitral yetmezlik, romatizmal olmayan aort stenozu, yapay kapak ve kardiyak cihaz varlığı yaşlıda İE'ye yakınlık oluşturmaktadır. İmmünoşenesans denilen doğal immün yaşlanma, yaşlıların enfeksiyonlara yeterli yanıt oluşturmaması ve enfeksiyonlara eğilimlerinin artmasına yol açar. Doğal immün yaşlanma ve eşlik eden kronik tıbbi sorunlar yaşlıların bakteriyemiye, dolayısıyla İE'ye yakınlığını artıran bir başka faktördür (144,475).

Farklı epidemiyoloji ve insidans, atipik klinik görünüm ve buna dayanarak tanı konulmasında gecikme, antimikrobik tedavi altında embolik komplikasyonların artması ve yüksek mortalite yaşlı İE'sinin tipik özellikleridir. Patojenin vücuda giriş kapısı sıklıkla GIS ve üriner sistemdir. Yaş ilerledikçe dental ve deri kaynaklı İE görülme sıklığı azalır. Yaşlı İE'sinde en sık görülen etkenler, *S. aureus*, *S. gallolyticus* ve enterokoklardır. *S. aureus*, sıklıkla SBİE'de etken olarak görülürken; streptokoklar ve enterokoklar, kolon lezyonu olan yaşlılarda saptanır. *Enterobacteriaceae* ve mantarlara bağlı İE ve kültür-negatif İE yaşlı hastalarda nadiren görülür (144,475,476). CIED, yapay kapak ve TAVI sayısı özellikle SBİE riskini ve bununla ilişkili olarak da *S. aureus* sıklığını artırmaktadır.

Yaşlıda İE tanısı kolay değildir. Yaşlılarda bilişsel işlevlerin azalması nedeniyle öykü almak ve kooperasyonun azalması nedeniyle fizik muayene yapmak zordur. Tanısal testlerin güvenilirliği de gençlere kıyasla azalır (144,477). İE'si olan yaşlılarda ateş, titreme ve endokarditin periferik bulguları olan splenomegali, Janeway lezyonları, Osler nodülleri sık görülmez; halsizlik, kilo kaybı, konfüzyon, bilinç kaybı, bacaklarda ödem, ABY ve sırt ağrısı gibi özgül olmayan belirtiler daha sık hekime başvuru nedenidir (144,476,478-480). Tanı anında septik embolik komplikasyon yaşlı İE'sinde daha az görülmekle birlikte spondilit daha fazla (%23.5) görülür. Spondilit ve İE birlikteliğinin %50'sinde etken enterokoktur. Ancak güncel bazı çalışmalarda yaşlılarda İE'nin klinik görünümünün, diğer yaş gruplarıyla benzer olduğu görülmüştür (481). TTE'nin yaşlı İE tanısındaki değeri kısıtlıdır; mümkünse TÖE yeğlenmelidir. Yaşlı İE'sinde görülen ekokardiyografik bulgular şunlardır: [1] Mitral kapak tutulumu, [2] küçük vejetasyon, [3] daha az vejetasyon, [4] daha az kapak defekti, [5] daha sık perivalvüler apse (476,482).

İE'de septik embolilerle en iyi farmakolojik mücadele antimikrobik tedaviyle yapılır. Ancak yaşlılarda antimikrobiklerin far-

Tablo 33. Yaşlı Hastalarda Infektif Endokarditin Önlenmesi, Tanısı, Tedavisindeki Sorunlar ve Çözüm Önerileri (477)

Sorun	Nedeni	Olası Çözüm Önerisi
Önlemede yetersiz kalınması	En sık etkenlerin <i>Enterococcus</i> spp. ve SGG olması Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların daha sık olması	Altta yatan kapak hastalığı olanlarda kronik üriner bakteriyel taşıyıcılığın giderilmesi ve kolonoskopi yapılma eşiğinin düşük tutulması Altta yatan kapak hastalığı olan yaşlılarda santral kateterizasyondan kaçınılması, böylece bakteriyemi ve onu izleyebilen İE'nin önlenmesi
Gözden kaçması	Atipik klinik görünüm (konfüzyon, kilo kaybı, spondilit vb.)	Kan kültürü alınması ve ekokardiyografi yapılma eşiğinin düşük tutulması
TTE'nin doğruluğunun azalması	Kalsifiye kapaklar, küçük vejetasyonlar, yapay kapak veya CIED varlığı, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı	TÖE yapılma eşiğinin düşük tutulması
Antimikrobik tedavi altındayken embolizm riskinin artması	Antimikrobik konsantrasyonunun yetersizliği	Terapötik ilaç monitorizasyonu için klinik farmakolog desteği
İlaç yan etkisi riskinin artması	Farmakodinamik/farmakokinetik değişiklikler Polifarmasi	Terapötik ilaç monitorizasyonu için klinik farmakolog desteği Olası ilaç yan etkilerinin bilinmesi
Böbrek işlevinin azalması	Yaşa bağlı nefron kaybı Polifarmasi Nefrotoksik kontrast maddelerin kullanıldığı tanı testleri Cockroft-Gault formülüyle böbrek işlevinin fazla hesaplanması	Terapötik ilaç monitorizasyonu için klinik farmakolog desteği Olası ilaç yan etkilerinin bilinmesi Alternatif tanısal yöntemler (USG gibi) MDRD formülünün kullanılması
Ameliyat gereken hastalarda cerrahi girişimin yapılmaması	Ameliyat mortalitesinin, morbiditesinin ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin fazla olması Skorlama sistemlerinin yaşlı hastalar için yetersiz olması	Preoperatif multidisipliner değerlendirme Ayrıntılı geriyatrik değerlendirme Özgül skorlama sistemlerinin oluşturulması ve uygulanması
Bir yıllık mortalite riskinin fazla olması	İzlemin yetersiz olması Ameliyat gereken hastalarda cerrahi girişimin yapılmaması	Yakın klinik, ekokardiyografik ve mikrobiyolojik izlem yapılması İnfeksiyon ortadan kaldırıldığında transkateter tekniklerin uygulanması

SGG: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, İE: infektif endokardit, TTE: transtorasik ekokardiyografi, CIED: kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, USG: ultrasonografi, MDRD: böbrek hastalıklarında diyet modifikasyonu.

makokinetiği değiştiğinden tedavi altında embolizm komplikasyonu artmıştır; çözüm olarak terapötik ilaç monitorizasyonu için klinik farmakolog desteği alınması önerilmektedir. Yaşlıda gerçek böbrek işlevlerini değerlendirmek için böbrek hastalıklarında diyet modifikasyonu (MDRD) formülü kullanılmalıdır (144). Yaşlılarda İE'nin önlenmesi, tanı konması ve tedavisindeki yetersizlikler ve çözüm önerileri Tablo 33'te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Yaşlılarda komorbiditeler ve polifarmasi çok sık söz konusudur. Bu nedenle sadece antimikrobik ve cerrahi tedavi değil, hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçların da dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Hastanın almakta olduğu ilaçlar, uygulanacak antimikrobiklerle etkileşim açısından ayrıntılı olarak incelenmelidir. Rifampisin ve azol antifungaller gibi antimikrobiklerin, diğer ilaç dozlarında çok ciddi değişiklikler yapabileceği unutulmamalıdır (477). İE tedavisinde sık kullanılan ilaçların yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri Tablo 34'te gösterilmiştir.

Yaşlı ve genç yatan hastadaki İE mortalite hızı benzerdir. Ancak tanı sonrası ilk bir yıl içinde mortalite yaşlılarda daha yüksektir ve en sık neden kalp yetmezliğidir. Sepsise bağlı mortalite daha az görülür (483). İE kılavuzlarında yaşlılara özgü öneriler bulunmamaktadır. Ancak yaşlılarda güncel endokardit kılavuzlarının önerilerine daha az uyulduğu, özellikle 80 yaş üzerindeki olgularda kalp cerrahisinin daha az yeğlendiği; bu nedenle de bir yıllık mortalitenin bu yaş grubunda en yüksek olduğu bildirilmiştir. İleri yaş, tek başına kalp cerrahisi için bir kontrindikasyon oluşturmaz ve tek başına yaşlıdaki İE yönetiminde belirleyici olmamalıdır. Hastanın kaç yaşında olduğu değil, nasıl bir yaşlı olduğu önemlidir. Yaşlılar üç gruba ayrılabilir: sağlıklı yaşlılar, komorbid hastalığı olan yaşlılar ve yatağa bağımlı yaşlılar. İndikasyonu olduğu halde cerrahi girişim yapılmayan 80 yaş üzerindeki olgularda bir yıl sonunda mortalite %72.7 iken, opere edilmeleri durumunda bir yıl sonunda mortalite 10 kat azalarak %6.3'e inmiştir. Aynı çalışmada bir yıllık sağkalım hızının 80 yaş üzerindeki olgularda %93.6 gibi mükemmel bir derecede olduğu gösterilmiştir (476). 80 yaş üzeri İE olgularında postoperatif

YBÜ gereksiniminin yanı sıra postoperatif deliryum, akut böbrek hasarı ve bilişsel işlev bozukluğu görülmesi olasılığının fazla olması nedeniyle, eşlik eden komorbiditelerin, multidisipliner bir ekip tarafından preoperatif olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu ekipte kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, nöroloji, geriyatri ve anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlarının olması önerilir. Ekibin İE'ye özgü skorlama sistemleriyle hastayı dikkatle değerlendirmesi önemlidir. Kalp cerrahisinde kullanılan lojistik EuroSCORE, EuroSCORE II, Ontario Province Risk (OPR) gibi İE cerrahi risk skorlama sistemleri, kapsamlı geriyatrik değerlendirme yapamamaktadır. İE'li hastalar için kullanılabilen RISK-E skor sisteminde ise ≥ 73 yaş olmak 14 puan değerindedir. İE cerrahisi adaylarının doğru belirlenmesiyle ve indikasyon durumunda yapılan kalp ameliyatıyla yaşlı İE'sinin mortalitesi belirgin olarak azalmaktadır (144,476) (Tablo 31).

Soru 45: Yaşlılarda görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir?

İE, gittikçe artan bir şekilde yaşlılarda ortaya çıkmaktadır. İE'li yaşlı hastalarda klinik seyir daha yavaş, vejetasyonlar daha küçük ve embolik olay sıklığı daha azdır. Ayrıca bu hastalarda daha fazla yabancı cisim bulunmakta ve SBİE oranı da fazla olmaktadır. Etkenler sıklıkla ya sağlık bakımıyla ilişkili olarak edinilmiş stafilokoklar ya da SGG ve enterokoklar gibi barsak veya üriner sistem kaynaklı bakterilerdir. Hastalık, gençlere göre çok daha mortal seyretmektedir; bunun en önemli nedenlerinden biri gerektiği durumlarda yaşlı hastalarda daha az cerrahi girişim uygulanmasıdır. Ek olarak yaşlı hastalarda antimikrobik tedavi de özelliklidir ve ciddi yan etki ve ilaç etkileşimi riski taşımaktadır. Tüm bu güçlüklerle başa çıkılabilmesi için, yaşlı İE'li hastaların tanı ve tedavisini geriyatri, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarından oluşan bir ekibin üstlenmesi oldukça önemlidir.

Tablo 34. İnfektif Endokardit Tedavisinde Sık Kullanılan İlaçların Yan Etkileri ve Diğer İlaçlarla Etkileşimleri (477)

Antimikrobik Ajan	Etkileştiği İlaçlar	Yan Etkiler ve Etkileşim
Aminoglikozidler	"Loop" diüretikleri Amfoterisin B, vankomisin	Ototoksisite Aditif nefrotoksisite
Penisilin	Alopurinol	Döküntü
Florokinolonlar	Teofilin, fenitoin QT aralığını uzatan ilaçlar (amiodaron, sotalol, sisaprid vb.)	İlaç düzeylerinde artma QT uzaması, ventriküler aritmiler
Daptomisin	Amfoterisin B, vankomisin, siklosporin Statinler	Aditif nefrotoksisite Kas toksisitesi
Vankomisin	Aminoglikozidler, "loop" diüretikleri	Aditif nefrotoksisite
Rifampisin	Proton pompası inhibitörleri K vitamini antagonistleri Antiaritmikler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, digoksin, ACE inhibitörleri, teofilin ve diğerleri Yeni oral antikoagülanlar	Rifampisinin emiliminin azalması INR uzaması Rifampisin düzeylerinin veya etkileşen ilacın etkisinin azalması İlaç düzeylerinin azalması
Azol antifungaller (flukonazol, vorikonazol vb.)	Fenitoin, karbamazepin, rifampisin, antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, statinler, proton pompası inhibitörleri Yeni oral antikoagülanlar	İlaç düzeylerinin veya etkileşen ilacın etkisinin artması veya azalması İlaç düzeylerinin artması

INR: international normalized ratio, ACE: angiotensin-converting enzyme

Solid Organ Transplant Alıcılarında Infektif Endokardit

Nadir bir hastalık olan İE'nin toplumdaki insidansı günümüzde 6/100 000 kişi/yıl iken; solid organ transplant (SOT) alıcılarındaki insidansı %1-1.7'dir (5,80,81). İE'nin yılda görülme hızı ortalama 1.6/160 nakil alıcısı; tahmini insidansı 1015 olgu/100 000 nakil alıcısı olup; topluma kıyasla SOT alıcılarında İE gelişme riski ise 171 kat artmıştır. Nakil edilen organa özgü İE insidansı değişmemektedir (80). Solid organ nakli sonrası erken dönemde İE böbrek alıcılarında, kalp ve karaciğer alıcılarına kıyasla daha az görülür (81). SOT alıcılarında İE tanısı kolay konulmadığından, var olan sayılar gerçek sayıların altındadır. SOT alıcılarındaki İE'ye ilişkin bilgiler daha çok olgu bildirimlerine dayanır (484-489).

SOT alıcılarında İE'nin klinik bulguları nadiren görülür ve İE sıklıkla bakteriyemiyle ilişkilidir. İE gelişimini artıran faktörler, yoğun immünoşüpresyon, YBÜ'de yatma, cerrahi sonrası komplikasyon gelişimi, invazif işlemlerde artma, hücrel immünitenin baskılanması, verici kalbin kontaminasyonu, endomyokardiyal biyopsi, kateterle ilişkili veya diğer nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonları, mediyastinit ve nakil sırasında hastanın beslenme durumunun zayıf olmasıdır. Rejeksiyon tedavisi amacıyla immünoşüpresyonun artırılması, plazmaferez kullanımı sistemik enfeksiyon gelişim riskini ve dolayısıyla İE riskini artırmaktadır. Farklı olarak SOT alıcılarında İE gelişimi için altta yatan kalp kapak hastalığı veya konjenital kapak anomalileri bulunmamaktadır. SBİE daha sık (%74) görülür. SOT alıcılarının nakil öncesi dönemde özellikle altta yatan kapak patolojileri başta olmak üzere ayrıntılı kardiyak incelemeden geçirilmesi önerilir. Nakil öncesi dönemde sıklıkla kolonize olan SOT alıcıları, postoperatif erken dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişimi açısından en riskli dönemde olmalarına karşın, mantarlar bakterilere kıyasla erken dönemde daha fazla İE'ye yol açar. *Aspergillus* spp. endokarditi gelişiminde akciğer veya kalp-akciğer veya kalp alıcılarında, vericinin *Aspergillus* ile subklinik enfekte olduğu hipotezi düşünülmür. Başta *S. aureus* ve enterokoklar olmak üzere herhangi bir bakteriyel (%72) etken sıklıkla nakil sonrası geç dönemde İE'ye yol açar (81,484,487,488,490). Mantarlar (%28) ise nakil sonrası erken dönemde etkindir. Ancak kalp nakli sonrası erken dönemde İE etkenleri sternum ve mediyasten enfeksiyonuyla ilişkili olarak *S. aureus* ve *S. epidermidis* olarak bildirilmişken; geç dönemde ise *Aspergillus* spp. endokarditi ve IV kateterizasyonla veya genitoüriner sistemle ilişkili enterokok endokarditi bildirilmiştir (491,492). Nakil alıcılarında izlenen bakteriyel İE'de belirgin olarak (%94) sol kalp tutulur. *Listeria* spp. endokarditinde hem doğal hem de yapay kapak tutulur; sol kapaklar daha sık tutulur ve sistemik embolizm oranı ve mortalitesi yüksektir. Endokardit kuşkusu olan SOT alıcılarında öykü alırken, hastanın yumuşak peynir ve lahana salatası gibi listeriyoz bulaşması açısından riskli yiyecek tüketimiyle birlikte trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi kullanıp kullanmadığı irdelenmelidir. Solid organ transplantasyonu sonrası güvenli ve sağlıklı yaşam hakkında hastalara bilgi verirken besin kaynaklı listeriyozdan nasıl korunulması gerektiği de anlatılmalıdır (485). SOT alıcılarında bildirilen diğer İE etkenleri *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. terrigena*, *C. acnes*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Coccidioides immitis*, *Chlamydia pneumoniae*, *B. melitensis*, *Clostridium ramosum*, *Corynebacterium JK*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Nocardia asteroides*'dir (484-489,493-495). Belli nakil tiplerine özgü belli

mikroorganizmalar söz konusu değildir. SOT alıcılarının kullanmakta olduğu ilaçlara bağlı immünoşüpresif etkiye ek olarak sitomegalovirus enfeksiyonu gelişmesi immünoşüpresyonu artırır ve hastalarda *Aspergillus* spp. ve *Listeria* spp. gibi etkenlere bağlı endokardit gelişimi görülebilir.

Mantar İE'lerinde genellikle sol kalp tutulumu olur; bazen kapak endokarditi yerine mural endokardit da tutulabilir. *Aspergillus* spp. endokarditi SOT alıcılarında *Candida* spp. endokarditinden daha sık görülür. Özgül olmayan belirti ve bulguların olması ve kan kültürlerinin sıklıkla negatif olması nedeniyle *ante mortem* tanı güçtür. *Aspergillus* spp. endokarditlerinde büyük periferik arter embolizmi dahil olmak üzere bir emboli atılması ilk bulgu olabilir. Özellikle kapak yetmezliği olan SOT alıcılarında İE klinik kuşkusu durumunda vejetasyon görülmemesi *Aspergillus* spp. endokarditini ekarte ettirmemektedir. *Aspergillus* spp. endokarditi tanısı vejetasyonun veya arteriyel embolinin histolojik incelemesi veya kültürüne dayanır (80,81,489).

Kalp transplant alıcılarına, rejeksiyon olup olmadığını anlamak için sık sağ ventrikül biyopsisi yapılır ki bu da triküspid kapak hasarına yol açabilir. Triküspid kapak endokarditi olan kalp transplant alıcıları, ortanca 23 endomyokardiyal biyopsiye maruz kalırken; mitral kapak endokarditi olan kalp alıcılarında bu sayı 9'dur (488).

Nedeni bilinmeyen ateşle izlenen SOT alıcısında akut periferik iskemi bulguları olduğunda veya kaynağı belirlenemeyen kan dolaşımı enfeksiyonu gösterildiğinde İE tanısı mutlaka akılda tutulmalı ve ekokardiyografi yapılmalıdır (4,7,8). Olgu raporlarında TÖE'nin TTE'ye göre yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. TTE-negatif olan İE kuşkulu SOT alıcılarında mutlaka TÖE yapılmalıdır (4). İE tanısı alan tüm SOT alıcıları ameliyat açısından mutlaka kalp ve damar cerrahisi uzmanına danışılmalıdır (4). *Aspergillus* spp. endokarditlerinde embolizm komplikasyonu ve vejetasyonun antimikrobik tedaviye yanıtının zayıf olması nedeniyle erken cerrahi girişim düşünülmelidir (484,489).

SOT alıcılarında İE mortalitesi etkene göre değişmekle birlikte daima yüksektir (%57-80). Mantar İE mortalitesi yoğun antifungal tedaviye karşın %77; bakteriyel İE mortalitesi %48'dir (81,488). Mantarların etken olduğu birçok İE olgusuna aslında tanı konulamamaktadır. Bu olgularda tanı çoğu kez *post mortem* konulabilir. Endokarditi olan kalp alıcılarında yaşam beklentisi 1.4 yıl olup endokarditi olmayan kalp alıcılarına (9.3 yıl) göre azalmıştır (488). Yaşam boyu immünoşüpresif tedavi olan bu hasta grubu İE gelişimi açısından yüksek risk altındadır ve sayıları her geçen gün artmaktadır. SOT alıcılarına özgü İE tanı, tedavi ve önleyici yaklaşım önerilerinin olduğu kılavuzların geliştirilmesine gereksinim vardır (484).

Soru 46: Solid organ transplant alıcılarında görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir?

SOT alıcılarında İE riski normal popülasyona göre çok yüksektir; bu hastalarda İE sıklıkla gözden kaçmaktadır. Stafilokoklar gibi klasik İE etkenlerinin yanında Gram-negatif çomaklar ve mantarlar da bu hastalarda İE etkeni olabilir. Bu hastalarda kaynağı belirlenemeyen bakteriyemi veya fungemi veya embolik bir olay belirlenmesi halinde, İE açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Kronik Böbrek Yetmezlikli ve Kronik Hemodiyaliz Uygulanan Hastalardaki İnfektif Endokarditler

Son yıllarda İE'li olguları içinde son dönem böbrek hastalığı olanların oranı artmıştır. Hem ülkemizde, hem de dünyada izlenen İE'lerin yaklaşık %10-20'si hemodiyaliz uygulanan hastalarda ortaya çıkmakta olup, bu oranın yıllar içinde de arttığı gösterilmiştir. Kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların yaklaşık % 2-6'sında İE gelişmektedir (496,497). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında son dönem böbrek hastalarında İE riski belirgin olarak daha yüksektir. Bu yüksek risk en fazla hemodiyalize giren hastalarda olmakla birlikte, periton diyalizi ve böbrek nakli yapılmış hastalarda da söz konusudur. İE insidansı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama 627/100 000, hemodiyalize girenlerde 1092/100 000, böbrek nakli yapılmış hastalarda ise 212/100 000 şeklinde belirlenmiştir (79). Bu oranlar normalde toplumda belirlenmiş 6/100 000'lik İE insidansından 50-200 kat daha yüksektir. Bu risk artışı nedeniyle, kimi yazarlar hemodiyalizin de İE'ye eğilim yaratan durumlar arasına alınması gerektiğini ileri sürmektedir (498). Gerek ülkemizde gerekse dünyada son dönem böbrek hastalığı ve renal replasman tedavisi uygulanan kişilerin sayısının (2015 yılı itibarıyla ülkemizde 73 660 kişi) artmakta olması sorunu daha da önemli hale getirmektedir (497,499).

Hemodiyalize giren hastalarda görülen yüksek İE riski, birden çok faktöre bağlı olup, en önemlileri aşağıda belirtilmiştir.

Bakteriyemi riskinde artış hemodiyaliz hastalarında İE için en önemli risk faktörüdür. Bu hastalarda sık aralarla yapılan vasküler girişten kaynaklanan yineleyen bakteriyemiler söz konusudur (500). Hemodiyaliz hastalarında kullanılan vasküler girişlerden, bakteriyemi riski en fazla olanı manşetsiz SVK'lerdir; bunu manşetli kateterler ve yapay greftler izler; bakteriyemi riskinin en düşük vasküler giriş ise doğal arteriyovenöz fistüllerdir. Bu nedenle, hemodiyalizde vasküler giriş için kılavuzlar hazırlayan "Fistula First" girişimi, arteriyovenöz fistüllerin veya greftlerin yeğlenmesini; manşetli SVK'lerin ise ancak <%10 hastada yeğlenmesini ve manşetsiz kateterlerin kullanımından kaçınılmasını önermektedir (79). Ülkemizde son yıllarda manşetli kateter kullanımının artması bu açıdan dikkatle değerlendirilmelidir (499).

Mikroorganizma kaynakları endojen (*S. aureus*'ta genellikle böyledir) ya da ekzojen (örneğin personel, kirlenmiş ekipman) olabilir (501).

Kapak kalsifikasyonları: Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda serum kalsiyum ve fosfor homeostazındaki anormalliklerden, aterosklerozdan ve inflamasyondan kaynaklanan kalp kapaklarının erken kalsifik dejenerasyonu söz konusudur (78). Bu hastaların %50-80'inde mitral kapak veya aort kapağında kalsifik dejenerasyonlar görülmektedir; bazı çalışmalarda bu oran %98'lere kadar çıkmaktadır (496). Ayrıca dejeneratif kapak hastalığı, bu hasta grubunda genel popülasyona göre 10-20 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır.

İmmünoşüpresyon: Hem üremiden hem de bu hastalarda sıklıkla eşlik eden diabetes mellitus'tan kaynaklanan immün sistem bozuklukları, birçok infeksiyon hastalığına olduğu gibi İE'ye de eğilim yaratmaktadır. Hemodiyalize giren hastalarda, malnütrisyon ve diabetes mellitus gibi eşlik eden

komorbiditelerle ilişkili metabolik anormallikler, polimorfonükleer hücre işlevlerini ve granülosit hareketlerini bozabilir; hücrel konak savunmasını ve bakterilerin kan dolaşımından uzaklaştırılmasını azaltır (500).

Hemodiyalize giren hastalarda sık yapılan venöz girişler ve manipülasyonlar nedeniyle sağ kalp İE'sinin fazla görülebileceği düşünülmekle birlikte, saptanan olguların %90'dan fazlasında sol kalp İE'si söz konusudur ve en sık mitral kapak tutulur; bunu aort kapağı tutulumu izler; bir grup hastada da her iki kapağın tutulumu görülür. Mitral kapağın, volüm yükündeki artışla ilişkili hasara ve kalsifikasyonlara daha duyarlı olması nedeniyle daha sık tutulduğu ileri sürülmektedir (502).

Hemodiyalize giren hastalarda, yineleyen vasküler girişten kaynaklanan bakteriyemilerin %75'inde ve İE'lerin de %80'inde etken *S. aureus*'tur ve bu duruma bu hastalarda *S. aureus* taşıyıcılığının sık görülmesinin de katkısı olabilir. Kronik hemodiyaliz yapılan hastaların %50'den fazlasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı vardır; nazal *S. aureus* taşıyıcılığının, *S. aureus* infeksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu grup hastalardan etken olarak izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci oranı da yüksek olup, tüm olgularının %50'sini oluşturmaktadır (503). Hemodiyaliz yapılan hastalardaki *S. aureus* bakteriyemilerinin %10'unda İE gelişmektedir (504).

Hemodiyalize giren hastalarda İE'ye neden olan diğer mikroorganizmalar KNS, enterokoklar, viridans streptokoklar ve nadiren de *P. aeruginosa* ve *Candida* spp.'dir.

Hemodiyalize giren hastalardaki İE'yi klinik olarak kateterle ilişkili veya diğer vasküler giriş bölgesi infeksiyonlarından ayırt etmek genellikle zordur. Ayrıca bu hastalarda, Duke ölçütlerini kullanarak İE tanısı koymada da sorunlar vardır: Bunlardan birincisi bu hastalarda bakteriyemi kaynağı olarak sıklıkla bir kateterin, greftin veya fistülün bulunması nedeniyle kan kültürü pozitifliğinin bu kaynağa bağlanması ve İE'nin akla gelmemesidir. İkincisi, kronik hemodiyaliz uygulanan İE gelişmiş hastalarda ateşin daha az sıklıkta görülmesidir (%45-70'e karşılık %80-90). Bu nedenle ateş olmaması, bu hastalarda İE'yi ekarte ettirmemelidir. Ayrıca kronik hemodiyaliz hastalarında İE tanısı için, ESR artışı veya anemi gibi kronik infeksiyon göstergelerinden yararlanılamaz; çünkü bu hastalarda bu bulgularla normalde de çok sık karşılaşılır. Ancak hemodiyaliz hastalarında CRP düzeyleri, diğer İE'li hastalardakine benzer şekilde yükselir (502). Yine bu hastalarda hematüri de gözlenmeyebilir (503). Bu nedenle, kronik hemodiyaliz uygulanan bakteriyemik hastalarda, İE tanısı konulmasında ekokardiyografi çok önemlidir. İE'den kuşkuyla her hemodiyaliz hastası TTE ile taranmalı, şu özellikleri olan hastalarda ek olarak mutlaka TÖE de yapılmalıdır: [1] Yeni başlayan kalp yetmezliği, [2] İE düşündürülen diğer klinik bulguların varlığı, [3] öncesinde hipertansiyonu olan bir hastada, hemodiyalizle ilişkili hipotansiyon gelişimi, [4] öncesinde İE öyküsü olması, [5] daha önce kapak ameliyatı geçirmiş veya kardiyak cihazı olanlar, [6] İE için tipik olan bir bakteriyle bakteriyemi, [7] antibiyotik kesildikten sonra yineleyen bakteriyemi, [8] hemodiyaliz kateterli hastalar.

S. aureus bakteriyemisi olan hastalardan hemodiyalize girenlerde İE riski çok daha yüksektir ve bu nedenle bu hastalarda TÖE yapılarak İE ekarte edilmelidir (504). Klinik olarak

İE kuşkusunun yüksek olması durumunda, ilk yapılan ekokardiyografik incelemenin negatif çıkması halinde TTE ve/veya TÖE'nin 5-7 gün içinde yinelenmesi önerilir (3).

Ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan önce, kan kültürleri alınmalı, hastanın SVK'sı varsa aynı anda hem kateterden hem de periferik venlerden kan kültürü alınarak kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu araştırılmalıdır.

Hemodiyaliz uygulanan İE'li hastalarda antimikrobik tedavi, diğer İE olgularıyla benzerdir; ancak antimikrobiklerin dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır. Ampirik tedavi, MRSA dikkate alınarak vankomisini içerecek şekilde başlanmalı, etken belirlendiğinde etkene yönelik tedavi yapılmalıdır.

Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda ortaya çıkan İE'de erken ve geç dönem sağkalım oranları da oldukça düşük olup, yayımlanan serilerde hastane içi mortalitenin %25-77 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu hasta grubunda İE komplikasyonları da daha sık görülmektedir; hem KKY, hem de inme riski daha yüksektir. Embolik olay sıklığının yüksek olmasının nedeni, etkenin sıklıkla *S. aureus* olmasının yanında, KBY'si olan hastalarda trombositlerin yapışma yeteneğindeki azalmanın daha kolay parçalanabilen vejetasyonlara yol açması da olabilir (496,502).

İE gelişmiş hemodiyaliz hastalarında >65 yaş, septik embolizasyon, mitral kapak tutulumu, >2 cm vejetasyon, diyabete bağlı son dönem böbrek hastalığı, MSS embolizmi ve MRSA veya VRE'ye bağlı İE, mortaliteyi artıran en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (502).

İE'li genel popülasyon için belirlenmiş kapak ameliyatı indikasyonlarının, son dönem böbrek hastalığı olan İE'li hastalarda da geçerli olup olmadığı konusunda, kanıtların yetersiz olması nedeniyle tartışmalar vardır. Yakın geçmişte ABD'de, 1267'sine kapak ameliyatı yapılmış İE'li 11 156 diyaliz hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, bu hasta grubunda mortalite hızları yüksek olmakla birlikte, uygun şekilde seçilmiş hastalarda kapak ameliyatının uygun ve yararlı olabileceği ve genel kılavuz önerilerinin bu hasta grubunda da kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada mekanik veya biyolojik yapay kapak takılmasının uzun dönem sağkalım oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (505). Ameliyat edilecek hastalarda, mekanik veya biyolojik yapay kapak uygulanmışlar arasında sağkalım oranlarının farklı bulunmaması nedeniyle ve bu hastalarda kanama eğilimindeki artma ve uzun süreli antikoagülasyonun güçlüğü de dikkate alındığında, özellikle yaşlı ve yaşam beklentisi çok uzun olmayan hastalarda biyolojik yapay kapak kullanımının daha akılcı olduğu ileri sürülmektedir (502,505).

Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda İE riskinin artmasının en önemli nedeni bakteriyemi riskinin artması olduğu için (bakteriyemi insidansı kateterlerde 1.6-7.7/1000 kateter günü iken fistüllü hastalarda 0.2-0.5/1000 gündür) (78); bu hastalarda İE'nin önlenmesinde en önemli fırsat bakteriyemilerin önlenmesidir. Bu amaçla öncelikle, hemodiyaliz için bakteriyemi riski en düşük olan arteriyovenöz fistüller veya greftler yeğlenmeli, SVK'larla diyaliz yapılmasından kaçınılmalıdır. Kateterle diyalize girmesi zorunlu olan hastalarda manşetli kateterler yeğlenmeli, kateter takılırken deri temizliği için alkollü klorheksidin solüsyonları kullanılmalı, femoral bölge yerine internal jüğüler ven seçilmeli, maksimal bariyer

önlemlerine ve kateter manipülasyonlarında hijyenik kurallara uyulmalı ve kateter girişi yerine her diyaliz seansından sonra povidon iyodlu veya basitrasin/gramisidin/polimiksin B'li veya mupirosinli pomadlar sürülmelidir (78,79,506).

Kullanılmayan, pıhtı oluşmuş arteriyovenöz greftlerde klinik olarak sessiz seyreden enfeksiyonların ve mikroorganizma kolonizasyonlarının olduğu bilinmektedir (507,508). Ateşi ve/veya sepsisi olan veya grefti işlev görmeyen asemptomatik hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların tümüne ¹¹¹In ile işaretli lökosit sintigrafisi yapılmış ve semptomatik 20 hastanın tümünde, asemptomatik 21 hastanın ise 15'inde tutulum saptanmıştır. Greftlerin çıkarılmasıyla asemptomatik olanlar dahil hastaların tümünde enfekte pıhtı olduğu belirlenmiştir (508). Bu nedenle, grefti işlev görmeyen ve sistemik enfeksiyon belirti ve bulguları olan hastalarda, özellikle de önceden geçirilmiş bakteriyemi, nedeni bilinmeyen ateş veya altta yatan kapak hastalığı söz konusu olduğu zaman veya hasta böbrek transplantasyonu adayı ise greft enfeksiyonu akla gelmeli ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleriyle taramalar yapılmalıdır. Kullanılmayan enfekte veya kolonize işlev görmeyen greftlerin erkenden saptanması ve etkili olarak tedavi edilmesi de bu hasta grubunda İE'nin önlenmesi açısından bir diğer önleyici yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Soru 47: Kronik böbrek yetmezlikli ve kronik hemodiyaliz uygulanan hastalardaki infektif endokarditlerin yönetiminde önemli konular nelerdir?

KBY'li hastaların İE riski en yüksek grubu hemodiyalize girenler olmakla birlikte, İE riski hepsinde artmıştır. Bu durumun en önemli iki nedeni, bu hasta grubunda hem bakteriyeminin hem de kapak kalsifikasyonlarının daha sık belirlenmesidir. Günümüzde İE olgularının %10-20'si kronik hemodiyaliz uygulanan hastalardır; kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların %1-3'ünde İE gelişmektedir. KBY'li hastalarda, İE genellikle mitral kapakta olmak üzere sol kalpte gelişir; etken sıklıkla *S. aureus*'tur; embolizm gibi komplikasyonların ve cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalite riski yüksektir. Ancak uygun şekilde seçilmiş hastalarda kapak ameliyatının uygun ve yararlı olabileceği ve genel kılavuz önerilerinin bu hasta grubunda da kullanılabileceği bildirilmektedir. Ameliyat edilen hastalarda, mekanik veya biyolojik yapay kapak kullanımı arasında sağkalım oranları bakımından fark bulunmamıştır; ek olarak bu hastalardaki kanama eğiliminde artma ve uzun dönem antikoagülasyonun güçlüğü de dikkate alındığında, özellikle yaşlı ve yaşam beklentisi çok uzun olmayan hastalarda biyolojik yapay kapak kullanımının daha akılcı olduğu ileri sürülmektedir.

Yoğun Bakım Ünitesinde Infektif Endokardit

YBÜ'de izlenen hastalarda, İE iki başlık altında incelenebilir (65,66,509-511).

Infektif endokardit komplikasyonları nedeniyle veya infektif endokardit nedeniyle yapılan kapak ameliyatı sonrası yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gereken hastalar: İE hastalarının ne kadarının YBÜ'de izlenmeyi gerektirdiği konusunda çok kesin veriler olmamakla birlikte, yapılan çalışma-

larda olguların yaklaşık %1'inin bu desteğe gereksiniminin olduğu görülmüştür (512,513). YBÜ'de izlenen hastaların da %3'ünü İE'li hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (514). Ancak İspanya'da bir merkezde izlenen İE olgularının %37'sinde YBÜ izlemi gerektiği, olguların sıklıkla acil servislerden YBÜ'ye geldiği bildirilmiştir. YBÜ'de izlenen hastalarda İE tanısı henüz konulmamış olabilir; bir çalışmada olguların %45'ine tanı YBÜ yatışı sırasında konulmuştur (512). İE'li hastaların YBÜ'de izlenmesinin en sık nedenleri, KKY (%18-64), sepsis ve septik şok (%21-59), nörolojik komplikasyonlar (%15-55), kardiyopulmoner resüsitasyon (%9), ABY ve akut solunum yetmezliğidir. Genellikle venöz kateterlere bağlı olan veya İV-DU'larda ortaya çıkan sağ kalp endokarditlerinde ise YBÜ'ye en sık başvuru nedeni solunum sıkıntısıdır (%37) ki bu durum, bu hastalarda %65 kadar yüksek oranlarda belirlenen akciğer embolizmi nedeniyle beklenen bir sonuçtur (309,512-516).

YBÜ izlemi gerektiren İE olgularının önemli bir bölümünün, YBÜ'ye alındıklarında İE olduğu bilinmemekte ve tanı konulmasında gecikilmektedir. İspanya'da YBÜ'lerdeki endokardit olgularında yapılan prospektif gözlemsel çalışmada, İE tanısı, kohortun üçte birinden fazlasında, sepsis ve kalp yetmezliği etyolojilerine yönelik araştırmalar sırasında konulmuştur (517). Çünkü YBÜ'de izlenen İE olgularında klinik bulgu ve belirtiler maskelenmiş ya da atipik olabileceği gibi, endokarditin bir komplikasyonu da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, YBÜ'ye yatırılan İE hastalarının tanısının gecikmemesi, dolayısıyla mortalite hızlarının azaltılabilmesi için nörolojik (inme, intrakraniyal kanama) veya periferik embolizm belirtileri, kaynağı belli olmayan sepsisi, yeni gelişmiş kalp yetmezliği veya akciğer embolisi olan hastaların tümünde İE akla gelmeli ve araştırılmalı; yapay kapak, CIED ve İVDU gibi İE'ye eğilim yaratan durumu olan ve ateşli bir hastalığı olan hastalarda da kan kültürü ve ekokardiyografik incelemelerle İE ekarte edilmelidir. YBÜ bakımı gerektiren İE hastalarında, genellikle akut seyirli endokardit söz konusudur ve etken çoğunlukla *S. aureus*'tur.

YBÜ yatışı gerektiren hem sol, hem de sağ kalp endokarditlerinde mortalite hızları, YBÜ yatışı gerektirmeyen İE olgularına göre belirgin olarak daha yüksek olup, sırasıyla %45-68 ve %21-31 arasında bildirilmektedir. Özellikle kardiyojenik veya septik şokta olan veya nörolojik komplikasyon gelişmiş (%58) veya kapak ameliyatı yapılmayan hastalarda (%84) mortalite çok daha yüksektir. YBÜ'de izlenen endokarditli hastalar arasında ameliyat edilenlerin oranı %35-52 olarak gösterilmiştir (27,309,512-516,518).

Mortalitenin yüksek olması nedeniyle, riskli hastaların tanımlanması ve erkenden, uygun şekilde yönetilmesi önemlidir. Pek çok çalışmada endokarditli hastaların YBÜ'ye kabul edilmesi sırasındaki Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ve APACHE II skorunun, kötü sonuçları gösterebileceği bildirilmiştir (518). Özellikle bu skorları yüksek olanlar olmak üzere bu hastaların yönetiminin, diğer tüm İE hastalarında olduğu gibi multidisipliner yaklaşım gerektirdiği açıktır. Bu hastaların, yoğun bakım ekibinin yanı sıra erken dönemde kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji, infeksiyon hastalıkları ve gereğinde diğer dallarla birlikte değerlendirilmesi yaşamsal önem taşımaktadır.

Yoğun bakım ünitesinde başka nedenlerle yatarken nozokomiyal infektif endokardit gelişen hastalar: YBÜ'de yatan hastaların, hastalıklarının ağır olması, komorbiditelerinin fazla olması ve yoğun invazif girişimlere maruz kalmaları nedeniyle nozokomiyal infeksiyon riski çok yüksektir. Bu hastaların %10'unda bakteriyemi olmak üzere, %50 kadarında nozokomiyal infeksiyonlar gelişmektedir (519). Nozokomiyal bakteriyemiler, özellikle altta yatan yapay kapak, dejeneratif kalp kapak hastalığı vb. olan hastalarda İE ile sonuçlanabilmektedir. Bir çalışmada yapay kapağı olan ve bakteriyemi gelişen ve başlangıçta endokarditi olmayan 115 hastanın 18'inde daha sonra aynı etkenle İE geliştiği gösterilmiştir (520). Bakteriyemi etkeninin *S. aureus* olması halinde ise yapay kapağı olan hastalarda İE gelişme riskinin %51 kadar yüksek olabileceği bilinmektedir (521). Romatizmal veya dejeneratif kapak hastalığı vb. gibi diğer eğilim yaratan durumlarda bakteriyemi sonrası İE gelişme riskinin ne kadar olacağı tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalarda özellikle YBÜ yatışlarının geç dönemlerinde İE gelişebildiği bilinmektedir. YBÜ'de gelişen nozokomiyal endokarditlerde stafilokoklar, Gram-negatif enterik ve nonfermantatif çomaklar ve *Candida* spp. en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bir çalışmada YBÜ'de yatan hastaların 3.8/1000 (17/4416) YBÜ yatışlarının ortalama 39. gününde İE geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada YBÜ'de İE gelişen hastaların 16/22 (%72)'sinde İE için eğilim yaratan kardiyak bir durum olduğu, olguların yarısında İE'nin nozokomiyal bakteriyemiden kaynaklandığı, etkenin 17/22 olguda stafilokoklar, 2'sinde *Pseudomonas* spp. ve 2'sinde de *Candida* spp. olduğu, olguların %70'inin -%38'inde İE'nin direkt katkısıyla olmak üzere- kaybedildiği görülmüştür (522). YBÜ'de ortaya çıkan İE'lerde mortalitenin bu kadar yüksek olmasının önemli nedenlerinden biri etken mikroorganizmaların genellikle çoğul dirençli olması ve etkili antimikrobik tedavinin mümkün olmaması, sıklıkla cerrahi girişime gereksinim duyulmasıdır. Türkiye'den merkezlerin de dahil olduğu çok uluslu, prospektif tasarımlı bir çalışmada, YBÜ'lerde, hastanede edinilmiş bakteriyemiler incelenmiş, çoğul dirençli bakterilerle gelişen bakteriyemilerin, kritik hastalarda 28 günlük mortaliteyle artan bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (524). Nozokomiyal endokarditler ise hastane kökenli bakteriyemilerin komplikasyonu, derin doku tutulumu olarak değerlendirilmiştir (459,523-525).

Mortalitenin bu kadar yüksek olmasında önemli olan bir diğer neden de, hastaların altta yatan diğer hastalıklarının ağırlığı nedeniyle gerekse bile çoğu zaman kapak ameliyatı yapılamamasıdır. Ek olarak YBÜ hastalarında İE'nin tanısı çok güçtür, hastalara birden fazla invazif girişim uygulandığı için ateş veya bakteriyeminin kaynağı olabilecek birçok başka odak bulunabilir, uyutuldukları için İE'in nörolojik görünümüleri fark edilemeyebilir, ek olarak ABY bu hasta grubunda çok sık görülmektedir. Bu durum, YBÜ'de yatan hastalarda İE tanısının, genelde akla gelmediği için gözden kaçabilmesine neden olmakta, tanının gecikmesi de komplikasyon ve mortalite hızının artmasına katkı sağlamaktadır. Bu hastalarda en sık İE düşünülmesine neden olan durum, uygun antimikrobik tedaviye karşın kan kültürü pozitifliğinin veya ateşin devam etmesidir. Böyle hastalarda ekokardiyografik inceleme mutlaka akla gelmelidir. Kan kültürlerinde uygun antifungal tedaviye karşın *Candida* spp. üremesi ve ateşi devam eden,

kandidemisi olup kalpte üfürümü duyulan, kalp yetmezliği ve embolik komplikasyonları gelişen hastalar, *Candida* endokarditi açısından da değerlendirilmelidir. *Candida* endokarditleri, sıklıkla kapak ameliyatı geçiren, kemoterapi alan ya da uzun süreli SVK'sı olan, IVDU ve daha önce bakteriyel endokardit geçiren hastalarda gelişir (511,526,527).

YBÜ hastalarında mekanik ventilasyon, göğüs duvarı ödemi, subkutan amfizem ve pansumanlar gibi birden fazla nedenle TTE'nin yararı sınırlıdır. Bu nedenle, özellikle altta yatan kapak hastalığı olanlarda ve *S. aureus*'un etken olduklarında olmak üzere, inatçı bakteriyemisi veya ateşi olan YBÜ hastalarında, TTE'de vejetasyon görülme bile TÖE yapılarak İE araştırılmalıdır (522,528).

Son dönemlerde hastane kökenli kateterle ilişkili bakteriyemilerin önemli bir bölümünde periferik venöz kateterler sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Mermel (529)'in sistematik derlemesinde nozokomiyal bakteriyemilerin %6'sı, nozokomiyal kateterle ilişkili bakteriyemilerin ise %23'ü periferik venöz kateterlerle ilişkilendirilmiştir. Günlük servis ve YBÜ'de sıklıkla uygulanan periferik venöz kateterlerin kullanımında tıpkı SVK'lerde olduğu gibi, infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, hastane kökenli bakteriyemilerin oranında, dolayısıyla bu bakteriyemilere bağlı olarak gelişebilecek endokardit gibi metastatik infeksiyonlarda da azalmaya neden olacaktır (530).

Bazı çok merkezli RCT'lerde, YBÜ'de yatan hastalara uygulanan günlük klorheksidinli banyonun ve kapsamlı dekontaminasyonun, kateterle ilişkili ya da ilişkisiz olan hastane kaynaklı bakteriyemileri ve fungemileri azalttığı gösterilmiştir (526,531).

YBÜ'de izlenen hastaların antibiyotik tedavileri de özel bir durum arz etmektedir. Sıklıkla antibiyotik dağılım hacmi değişmekte, düşük albümin konsantrasyonları farmakokinetiği etkilemekte ve renal ekskresyonda değişiklik olmaktadır. YBÜ'de izlenen hastaların antibiyotik dozları bireyselleştirilmeli, mümkünse kan konsantrasyonlarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır (532-534). β -laktam antibiyotiklerin kritik durumdaki hastaların %16'sında, verildikleri doz aralıklarının %50'si süresince, patojenin MIC değerinin üzerine çıkamadığı; bu hastalardan olumlu bir klinik sonuç alınma olasılığının %32 daha az olduğu bulunmuştur (533).

Soru 48: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda infektif endokarditin yönetiminde önemli konular nelerdir?

Akut kalp yetmezliği, sepsis veya kraniyal veya periferik embolilerle YBÜ'ye yatırılan hastalarda, İE'ye eğilim yaratan kardiyak durum olup olmadığı sorgulanmalı, özellikle eğilimi olan ve fizik muayeneden üfürüm duyulan hastalarda ayırıcı tanıda İE'de mutlaka değerlendirilerek, gereğinde uygun ampirik tedaviler başlanmalıdır. YBÜ'de uzun süreli yatan hastalarda da uygun antimikrobik tedaviye karşın kan kültürü pozitifliğinin veya ateşin devam etmesi halinde ekokardiyografik inceleme yapılarak İE ekarte edilmelidir.

Gebede Infektif Endokardit

İE, görülme sıklığı tam tanımlanmamış olmasına (%0.006) karşın gebelikte nadir ancak yaşamı tehdit eden bir durumdur (535). 72 yayın ve 90 peripartum İE'nin değerlendirildiği bir meta-analizde tüm olguların %92 sinin doğal ka-

pak olduğu, risk faktörü olarak hastanın IVDU olması (%14), konjenital kalp hastalığı (%12) ve RKH (%12) varlığı olarak belirlenmiştir. En sık görülen etkenler %43 streptokoklar ve %26 stafilokoklardır. Maternal mortalite %11, fetal mortalite ise %16'dır (536).

Klinik olarak, açıklanamayan sürekli bir ateşi ve kalpte üfürümü olan bir gebede İE akla gelmelidir. Gebede İE'nin yönetiminde en önemli konu annenin ve bebeğin yaşamını korumaktır. Kalp cerrahisi ve doğumun zamanlaması, kardiyo-loji, kalp ve damar cerrahisi, kadın hastalıkları ve doğum ve neonatoloji uzmanından oluşan bir ekip tarafından planlanmalıdır. İlk iki trimestrde mümkün olduğunca kalp cerrahisi yapılmaz; 28 gebelik haftasından sonra elektif sezaryen ve izleyerek de kalp cerrahisi yapılması yeğlenir. İE'li gebelerde normal vaginal doğum ya da sezaryenin seçilmesi konusunda yönlendiren bir yayın bulunmamaktadır. Akut kalp yetmezliğine neden olan endokardit durumunda yüksek fetal mortaliteye karşın acil ameliyat planlanmalıdır (537-539).

Gebelik döneminde gelişen İE'de bir diğer sorun da bu süreçte antibiyotik kullanımında yaşanmaktadır. Gebelikte birçok antibiyotiğin farmakokinetiğinde değişiklikler olmaktadır. Gebelikteki fizyolojik değişiklikler ilaçların doku, serum ve salgılarda birikmesine neden olmaktadır. Gebeliğin son döneminde barsak hareketlerindeki azalmadan dolayı oral alınan ilaçların absorpsiyonunda değişiklikler ortaya çıkar. Gebelerde hemodinamik değişiklikler oluşur. Bunlar plazma volüm artışı, total sıvı volümü ve kalp debisindeki artış, kalbin atım volümünde artış şeklindedir. Gebeliğin 32. haftasında total sıvı %50 oranında artar. Bu da aynı dozda ilaç kullanan gebe olmayan bir erişkine göre gebede daha düşük plazma ilaç düzeyi elde edilmesine neden olur. Tüm bu nedenlerle ilaç dozlarının ayarlanması ve mümkünse kan düzeylerinin monitorizasyonu gerekmektedir (540).

İE tedavisinde sık kullanılan penisilin ve türevlerinin gebelik kategorisi B'dir. Ancak yine sık yeğlenen aminoglikozidler D grubunda bulunmaktadır. MRSA endokarditinde ilk seçenek olan vankomisin C grubundadır. MRSA için etkili diğer antibiyotiklerden daptomisin B, kinupristin/dalfopristin B, linezolid C grubunda olmakla birlikte tedavi başarıları konusunda yetersizlikler söz konusudur. Antifungallerden amfoterisin B ve anidulafungin B grubudur. Diğer antifungaller C ya da D grubunda yer almaktadır (105).

Soru 49: Gebelerde İE yönetiminde önemli olan konular nelerdir?

Gebelerde İE riskinde artış söz konusu değildir. Ancak eğilim yaratan diğer durumu olan gebede İE gelişmesi halinde kalp cerrahisi ve doğumun zamanlaması, kardiyo-loji, kalp ve damar cerrahisi, kadın hastalıkları ve doğum ve neonatoloji uzmanından oluşan bir ekip tarafından planlanmalıdır. İlk iki trimestrde mümkün olduğunca kalp cerrahisi yapılmaz; 28. gebelik haftasından sonra elektif sezaryen ve izleyerek de kalp cerrahisi yapılması yeğlenir. Akut kalp yetmezliğine neden olan endokardit durumunda yüksek fetal mortaliteye karşın acil ameliyat planlanmalıdır. Ciddi infeksiyonu olan gebelerde antimikrobik kullanımında dikkat edilmesi gereken konular, İE'li olanlarda da geçerlidir.

İnfektif Endokardit ve Kanser

İE'li hastalarda kanser riski normal popülasyona göre daha yüksek olup, yapılan çalışmalarda İE'li hastaların %6'sında bir kanser bulunduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda bu oranın %11-12 olabildiği bildirilmektedir (541). İE'nin kanserle ilişkisi iki ana başlık altında toplanabilir: Birincisi İE'nin gizli bir kanserin göstergesi olması, ikincisi ise kanseri olan hastalarda ortaya çıkan ve genellikle sağlık bakımıyla ilişkili olan İE riskindeki artıştır. İspanya'da yapılmış bir çalışmada, bir İE kohortunda eşlik eden kanseri bulunan hastaların, %74'ünün kanser tanısının İE tanısından önce, %26'sının ise İE tanısıyla aynı sırada konulduğu görülmüş tanının aynı anda konulduğu hastalarda İE'nin daha sıklıkla toplum kökenli (%67.5'e karşılık %26.4, $p<.01$) olduğu ve gastrointestinal streptokoklardan kaynaklandığı (%42.9'e karşılık %16.8, $p<0.001$) görülmüştür. Kanser tanısı, İE tanısından önce konulmuş hastalarda ise enfeksiyon kaynağı daha sıklıkla kateterler olup (%29.4'e karşılık %7.1, $p=0.003$), bu grupta invazif işlemler (%44.5'e karşılık %26.2, $p=0.044$) ve immünoşüpresif kullanımı da daha sıktır (542).

İnfektif endokarditin gizli bir kanserin göstergesi olması: Danimarka'dan Thomsen ve arkadaşları (543)'nın, ülke çapında yaptıkları bir çalışmada, 30 yıllık süreçte belirlenmiş 8445 İE olgusunun 997'sinde kanser belirlenmiş, kanser riskinin normal popülasyona göre 1.61 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. En yüksek riskin özellikle İE sonrası ilk 3 aylık dönemde (8.03 kat) belirlendiği, risk yüksekliğinin esas olarak hematolojik ve karaciğer kanseri olan hastalardan (sırasıyla 15 ve 30 kat) kaynaklandığı ve 5 yıllık izlem sonunda kanser riskinde herhangi bir azalma olmadığı belirlenmiştir. Bu verilerle İE'nin gizli kanser varlığı için önemli bir gösterge olduğu, uzun dönem kanser riskinde artışla ilişkili olduğu ve yoğun antibiyotik tedavisinin hastalarda kanser riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Tayvan'da yapılmış bir çalışmada da İE'li hastalarda kanser insidansının normal popülasyona göre 1.49 kat daha yüksek olduğu, özellikle hematolojik maligniteler (3.76 kat), baş ve boyun (2.79 kat), özofagus (2.79 kat), kolon ve rektum (2.45 kat), karaciğer (2.61 kat), kadında meme (2 kat) ve uterus (2.96 kat) kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (544). Gizli kanseri olan İE gelişmiş hastalarda, İE için eğilim yaratan diğer risk faktörlerinin genellikle bulunmaması da, gizli kanserin endokardit gelişiminde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. İE'li hastalarda daha fazla kanser gelişmesinin nedenleri, kanser odağının İE'ye neden olabilen bakterilerin hematojen yayılımı için bir kaynak oluşturması, kanseri olan hastalarda NBTE sıklığının artması ve geçici bakteriyemilerle bunların infekte olması ve endokardite neden olan bazı mikroorganizmaların onkojenik kapasitelerinin bulunması olabilir. Bir diğer konu, bakteriyel enfeksiyonların kanser gelişiminde rolü olduğu ve İE'li hastalarda olduğu gibi uzun süreli yoğun antibiyotik kullanımlarının antimikrobik veya antiinflamatuvar etkilerle bu riski değiştirebileceğine dair kanıtların olmasıdır. Tersine, antibiyotikler, intestinal floranın, fitokimyasalları kansere karşı koruyucu olabilen bileşenlere metabolize etme yeteneklerini bozabilir. Yukarıda daha ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi *S. gallolyticus* (*S. bovis* biyotip I) İE'si ve bakteriyemileri kolorektal kanserlerle yakından ilişkili olup, bu kanserlerin varlığı için erken bir ipucudur. Ancak ko-

lorektal kanserlerin SGG bakteriyemisi için bir odak görevi mi gördüğü, yoksa bu bakterinin kolorektal kanser gelişiminde bir rolü mü olduğu konusu açıklık kazanmamıştır (29-33). Bir diğer çalışmada, kaynağı belli olmayan *E. faecalis* İE'li hastaların %6.6'sında kolorektal kanser olmak üzere %50'sinde kolorektal neoplazmlar (ilerlememiş adenom, ilerlemiş adenom ve kolorektal kanser) belirlenmiştir (102). Yine kısa süre önce yapılmış bir çalışmada *C. burnetii*'nin B hücreli lenfomaya neden olabileceği de gösterilmiştir (545). Bu veriler, İE'li hastalarda kanser gelişimi konusunda mikroorganizmaların rolünü ortaya koymak için ileri araştırmalar yapılmasının önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Kanser tanısı olan hastalarda infeksiyöz endokardit: Kanser hastalarının sağlık bakımına ve invazif işlemlere çok sık maruz kalması nedeniyle sağlık bakımıyla ilişkili endokardit açısından risk grubunda yer alması beklenen bir sonuçtur. Bunun dışında hematolojik ve diğer kanserler immünoşüpresyona neden olarak İE dahil enfeksiyon riskini artırabilir.

KIT yapılmış hastalarda da İE riskinde artış olması olasıdır. Bir çalışmada KIT yapılmış 1547 hastanın 20 (%1.3)'sinde İE geliştiği görülmüş, olguların %75'ine tanı *post mortem* konulabilmiştir. Burada dikkat çeken bir diğer durum, etkeni belirlenmiş 11 İE olgusunun 8'inde *Aspergillus* spp. (n=5) ve *Candida* spp. (n=3) olmak üzere mantarların etken olarak tanımlanmış olmasıdır. İE gelişen KIT hastalarında mortalite, beklenebileceği gibi çok yüksektir.

Sonuç olarak, kanser tanısı olan veya KIT yapılmış hastalarda İE riski yüksektir ve genellikle SBİE söz konusudur; etkenler sıklıkla stafilocoklar, Gram-negatif enterik ve non-fermantatif çomaklar gibi nozokomiyal patojenler ve özellikle yoğun sitotoksik veya immünoşüpresif tedavi alanlarda *Aspergillus* spp. ve *Candida* spp. olmak üzere mantarlardır. Bu hastalarda İE sıklıkla gözden kaçabilmekte ve çoğu hasta hasta öldükten sonra otopsi sırasında tanınabilmektedir (546). Kanser hastalarında, açıklanamayan veya kontrol altına alınamayan ateş veya kan kültürü pozitifliği olduğunda İE de akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Soru 50: İnfektif endokarditli hastalarda kanser taraması yapılmalı mıdır?

S. gallolyticus (*S. bovis* biyotip I)'a bağlı İE gelişen olgularda kolon kanseri bulunma riski yüksek olduğu için kolonoskopi yapılması önerilmektedir. *Enterococcus* spp. endokarditlerinde ise başka bir kaynak bulunamaması halinde kolonoskopi yapılması düşünülmelidir. Kanser hastaları sağlık bakımına ve invazif işlemlere çok sık maruz kalmaları nedeniyle SBİE açısından risk grubunda yer alır; bu hastalarda açıklanamayan veya kontrol altına alınamayan ateş veya kan kültürü pozitifliği olduğunda İE de akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

İnfektif Endokarditte Antitrombotik Tedaviler

İE'li hastalarda, başka bir nedenle kullanılması gerekmedikçe antitrombotik tedavi başlanması önerilmemektedir. Komplike olgular dışında, endokarditli hastalarda zorlayıcı indikasyonların varlığında, var olan antitrombotik tedaviye devam edilmesi uygun olabilir. Hatta, var olan oral anti-

koagülasyon, endokardit oluşumu sırasında embolik eğilimi azaltabilir (547). Ancak, *S. aureus*'a bağlı yapay kapak endokarditlerinde intrakraniyal kanama riskinin artması nedeniyle primer koruma amacıyla (inme olmadan) yapılan oral antikoagülasyon 1-2 hafta süreyle dikkatli bir biçimde parenteral antikoagülasyona çevrilebilir (182). Parenteral antikoagülasyon, oral antikoagülasyona oranla ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkat gerektiren ve hemodinamisi kararlı olmayan hastalarda ivedi tedavi kararları açısından yararlı olabilir. Ancak bu konu kanıta dayalı tıp açısından çalışılmamış bir konudur.

Öte yandan, majör bir kanama olması durumunda antitrombotik tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. Özellikle intrakraniyal kanama durumunda tüm antitrombotik ajanların kesilmesi önemlidir. Kanamanın olmadığı iskemik inmelere, oral antikoagülasyonun dikkatli monitorizasyon altında parenteral antikoagülasyonla (düşük molekül ağırlıklı veya standard heparin) değiştirilmesi önerilir. Öte yandan, en korkulan senaryo olan intrakraniyal kanama ve mekanik yapay kapak varlığında, parenteral antikoagülasyona mümkün olan en uygun zamanda başlanması önerilmektedir. Buradaki kararın multidisipliner olarak alınmasının yaşamsal bir önemi vardır. Trombolitik tedavinin endokarditli hastalarda önerilmediği akılda tutulmalıdır.

Deneyssel birtakım verilerde asetilsalisilik asid tedavisinin yararlı olabileceği (embolik olayların azalacağı) düşünülse de, kanıta dayalı tıp açısından salt endokardit yardımcı tedavisi olması yönünden asetilsalisilik asid başlanması uygun değildir (548). Varfarin ise ilaç ilaç etkileşimi açısından son derece karmaşık bir ajandır.

Soru 51: Infektif endokarditli hastalarda hangi indikasyonlarda hangi antrombotikler nasıl kullanılmalıdır?

Yapay kapağı olması nedeniyle oral antikoagülan kullanan IE'li hastalarda, majör kraniyal kanama olması halinde tüm antitrombotik ajanların kesilmesi, ancak parenteral antikoagülasyona mümkün olan en uygun zamanda başlanması önerilmektedir. Bu hastalarda kanamanın olmadığı iskemik vb. nörolojik olaylarda parenteral antikoagülanlara geçilmesi önerilir. Buradaki kararların multidisipliner olarak alınması çok önemlidir.

Infektif Endokarditin Önlenmesi

Infektif Endokarditin Önlenmesinde Antimikrobik Profilaksi

IE'de antimikrobik profilaksi önerilerinin gerekçeleri ve kanıtları: IE, eğilimi olan hastaların kapaklarında gelişen trombüsler içine, farklı nedenlerle gelişebilen geçici bakteriyemiler sırasında bakteri yerleşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu geçici bakteriyemileri önlemenin veya erken tedavi etmenin IE gelişmesini önleyebileceği düşüncesi, antimikrobik profilaksi uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Antimikrobik profilaksi uygulamasının, deneyssel IE oluşumunu önlediği hayvan modellerinde gösterilmiştir (549,550). İnsanlarda yapılmış çalışmaların meta-analizinde de profilaktik antimikrobik uygulamalarının bakteriyemi insidansını azalttığı belirlenmiştir (risk oranı 0.53, $p<0.01$), ancak bu uygulamanın IE riskini kesin olarak azalttığını gösteren bir

çalışma yoktur (551). IE profilaksisi önerilerinin iyi tasarlanmış, uygun ölçekli RCT'lere değil, gözlemsel çalışmalara ve hayvan deneylerine dayanması; son yıllarda tıbbi önerilerde kanıta dayalı yaklaşımların daha çok kabul görmesi; IE'nin invazif girişimlerle ortaya çıkan bakteriyemiden çok, günlük aktivitelerden kaynaklanan bakteriyemilerden kaynaklandığının gösterilmesi ve risk-yarar analizleri sonucunda, antimikrobik profilaksi önerileri hemen hemen tüm otoriteler tarafından oldukça sınırlandırılmıştır (65,66,385,552-555). Bu sınırlamaların ana gerekçeleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

Invazif dental veya tıbbi işlemlerle infektif endokardit gelişmesi arasındaki ilişkinin gösterilememiş olması: Invazif işlemlerin, IE gelişmesinde etkisi olabilmekle birlikte, olguların çoğunda böyle bir öykü yoktur. Bu konuda yakınlarda yapılmış çok olgu sayılı retrospektif 2 çalışma da bu görüşü desteklemektedir. Bunlardan Danimarka'da yapılmış 138 876 yapay kapaklı erişkin hastanın 1.7 yıl izlendiği çalışmada, hastaların 267'sinde oral streptokoklara bağlı IE geliştiği (insidans hızı 93.7/100 000 kişi yılı), invazif dental işlem yapılanlarda işlemden sonraki ilk 3 ayda, daha sonraki dönemlerle karşılaştırıldığında streptokoksik IE gelişme riski bakımından fark olmadığı; aynı şekilde invazif dental işlem yapılanlardan antimikrobik profilaksi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında da streptokoksik IE gelişim riski açısından bir fark belirlenmediği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ihmal edilemez oranda invazif işlem yapılmamış hastada da IE geliştiği gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada yapılan olgu-kontrol analizinde, streptokoksik IE gelişmiş yapay kapaklı hastalardaki invazif dental işlem sıklığının, IE gelişmesinden önceki 3 ayda daha yüksek olduğu bulunmuş ve invazif dental işlemlerin, yapay kapağı olan erişkinlerde IE gelişimine katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (556). Tayvan'da 9120 IE hastasında yapılmış bir diğer çalışmada ise IE gelişmesinden 4, 8, 12 ve 16 hafta önce invazif dental girişim uygulaması, IE riskinde artışla bağlantılı bulunmamıştır (557).

Invazif dental işlemler dışında yapılan diğer invazif tıbbi işlemlerde IE riski konusunda İsveç'te 7013 IE hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, birçok invazif işlemi (koroner arter baypas greftleme, deri ve yumuşak doku manipülasyonları, transfüzyon, diyaliz, kemik iliği aspirasyonu ve bronkoskopi gibi) izleyen 12 hafta içinde IE riskinde belirgin artış belirlenmiş olmakla birlikte, bu hastalarda antibiyotik kullanımı ve mikrobiyoloji verilerinin bulunmaması, hastaların komorbidite ve eğilim yaratan durumlarının değerlendirilmemiş olması nedeniyle, elde edilmiş verilerin klinik önemi tartışmalıdır (558).

Invazif işlemlerde antimikrobik profilaksi uygulamasının infektif endokardit riskini azalttığına gösterilememiş olması: Bu konuda yapılmış çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde, invazif dental işlem öncesinde antimikrobik profilaksisinin IE'yi önlemede etkili veya etkisiz olduğu konusunda yeterli kanıt olmadığı gösterilmiş ve bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır (550,559). Aynı konuda yapılmış bir diğer meta-analizde de, antibiyotik profilaksisi yapılan gruplarda bakteriyemi riskinde belirgin azalma gösterilmiş olmasına karşılık, IE riskinde azalma olduğu gösterilememiş, antimikrobik profilaksi için var olan kanıtların sınırlı olduğu ve çalışmaların çoğunun metodolojik kalitesinin

zayıf olduğu, işlem sonrası bakteriyeminin, İE sonucu için iyi bir gösterge olmadığı sonucuna varılmıştır (551).

Bu konuda kısa süre önce yapılmış bir çalışmada profilaksi yapılan 150 000 işlemde 1 olguda, profilaksi yapılmayan hastalarda 46 000 işlemde 1 olguda İE geliştiğinin hesaplanması da çok ciddi oranda antimikrobik ilaç kullanımıyla ancak çok az sayıda hastada İE gelişiminin önlendiğini ortaya koymuştur (560). Literatürde aktif infeksiyon bulunmayan gastrointestinal, genitouriner veya deri ve yumuşak dokuyu ilgilendiren işlemlerde profilaksi uygulanmasının etkinliği konusunda bir kanıt bulunmamaktadır.

Günlük rutin uygulamalarla bakteriyemi riskinin daha fazla olması: Ağız hijyeni kötü olan bireylerde daha sık olmak üzere, diş fırçalama, diş ipi kullanımı ve çiğneme gibi günlük aktiviteler sırasında düşük düzeyli ancak yineleyen bakteriyemi atakları daha sık görülmektedir (561,562). Bu nedenle İE riskinin, diş hekimliği işlemleri sonrası gelişen sporadik yüksek düzeyli bakteriyemiden çok, günlük yaşamdaki kümülatif düşük düzeyli bakteriyemiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Yaygın antimikrobik kullanımıyla ilişkili antimikrobik direnç gelişme riski, mikrobiyolojik ekolojik denge bozulması ve istenmeyen etkiler (560,563): Çok az sayıda İE'yi önleyebilmek için çok yüksek miktarda antibiyotik kullanımının gerekmesi direnç gelişimi riskini de birlikte getirmektedir. Nitekim kısa süre önce yapılmış bir çalışmada, İE riski olan Japon çocukların %26'sının oral streptokoklarının amoksisiline dirençli olduğu görülmüştür (564). Ülkemizden yapılmış bir çalışmada ise, İE riski taşıyan hastaların ağız sürüntülerinden izole edilmiş suşların %90'ının penisiline duyarlı veya orta duyarlı olması sevindiriciyen, suşların %61'inde penisilin toleransı veya direnç belirlenmiş olması, gelecekte streptokoksik İE tedavisinde penisilin kullanımı konusunda sorunlar yaşanabileceğini işaret etmektedir (272).

İnfektif endokarditi önlemek için antimikrobik profilaksi önerilen gruplar ve işlemler: Tüm bu kanıtlar ve patofizyolojinin daha iyi anlaşılması sonucunda, kılavuzlarda antimikrobik profilaksi indikasyonlarında azaltmaya gidilmiştir. Antimikrobik profilaksi önerisi sadece İE insidansı yüksek olan veya İE'ye bağlı ciddi sonuçlar olabilecek yüksek riskli hasta grubuna ve sadece oral mukoza perforasyonu olan veya gingival doku veya dişin periapikal bölgesini içeren dental işlemlerde olacak şekilde sınırlandırılmıştır. 2007 AHA (552) ve 2015 ESC kılavuzlarının (65,66) endokardit profilaksisi konusundaki önerileri büyük oranda benzer olmakla birlikte, ABD kılavuzunda kardiyak valvülopati gelişmiş kalp transplantı alıcılarında da profilaksi önerilmektedir. Ancak yüksek riskli hastaların tanımlanmasında ve hangi hasta popülasyonunun genel popülasyona göre İE geliştirme riskinin daha yüksek olduğu konusunda evrensel bir uzlaşma yoktur (385). Kısa süre önce yapılmış bir çalışmada, biküspid aort kapağı ve MVP olan hastalarda İE'nin viridans streptokoklara bağlı olma olasılığının daha fazla olduğu, bu hastalarda İE'nin intrakardiyak komplikasyonlarının yüksek riskli gruplarla benzer olduğu, İE nedeniyle cerrahi girişim gereksinim ve uygulamasının ise yüksek riskli gruplardan daha fazla olduğu gösterilmiş, bu nedenlerle bu hasta grubunun da yüksek riskli gruba dahil edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (61).

İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE) 2008 İE önleme kılavuzunda ise hiçbir kardiyak durum ve hiçbir invazif işlem için profilaktik antimikrobik önerilmemiştir. Antibiyotik profilaksisi için kısıtlı indikasyonların ardından İE insidansı dört epidemiyolojik çalışmada incelenmiştir. 2000-2010 yılları arasında İngiltere ulusal hastane taburcu kodları incelendiğinde, 2008 NICE kılavuzu yürürlüğe girdikten sonra streptokoklara bağlı İE insidansında bir artış saptanmamıştır (565). Kısıtlama sonrası diş hekimliği işlemlerinden önce antibiyotik reçetelerinde %78'lik azalma görülmüştür. İngiltere'de 2013'te yapılan bir anket, kardiyoloji ve kalp ve damar cerrahisi uzmanlarının çoğunluğunun, yapay kapağı olan veya önceden İE geçirmiş hastalarda antibiyotik profilaksisinin gerekli olduğunu düşündüğünü göstermiştir (566).

Yakın zamanda 2000-2013 yılları arasında İngiltere'de toplanan verilerin analiziyle, 2008 yılı başından itibaren İngiltere'de yüksek riskli ve düşük riskli hastalarda İE insidansında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (567). Ancak, bu zamansal ilişki, NICE yönergelerinin doğrudan bir sonucu olarak yorumlanmamalıdır. Bu bulgular, hastanede yatan hasta sayısındaki ve SBİE gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenbilir. Mikrobiyolojik verilerin de bulunmamasından dolayı, bu artışın antibiyotik profilaksisi kapsamındaki mikrobiyolojik türlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın yayımlanmasından sonra NICE otoriteleri, "İE için antibiyotik profilaksisi önerilmez" şeklindeki tümceyi, "İE için antibiyotik profilaksisi 'rutin' olarak önerilmez" şeklinde değiştirilerek ilgili hekimlerin, hastaya profilaksinin olası yarar ve zararlarından söz edip, hastanın seçimini de dikkate alarak, klinik duruma göre kararını vermesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Fransa'da 2002 yılında doğal kapak endokarditinde antibiyotik profilaksisi sınırlandırılmasına karşın, 1998-2008 yılları arasında özellikle streptokoksik İE insidansında bir artış gözlenmemiştir (25).

ABD'de iki çalışmada 2007 AHA kılavuzunda doğal kapak hastalığında antibiyotik profilaksisinin bırakılmasının olumsuz bir etkisi bulunmamıştır (568,569). Daha yeni bir çalışmada ise 2000-2011 yılları arasında İE nedeniyle hospitalizasyon insidansında bir artış olduğu, ancak bu artışın 2007'de yayımlanan profilaksi önerilerinden sonra önemli bir fark göstermediği saptanmıştır (570). Bu çalışmada, tüm mikroorganizmalara bağlı İE insidansında artış olduğu, fakat 2007'den sonra streptokoklardaki artışın anlamlı bulunduğu bildirilmiştir. Ancak streptokokların ağız kaynaklı olup olmadığı veya İE insidansının arttığı hasta grubunun hangi risk grubundan (orta veya yüksek) olduğu konusunda bilgi verilmemiştir.

İE için antimikrobik profilaksi önerilen en yüksek riskli kardiyak durumlar Tablo 35'te, invazif dental işlemler ise Tablo 36'da gösterilmiştir.

Bu hastalarda sadece oral mukoza perforasyonu olan veya gingiva dokusunu veya dişin periapikal bölgesini içeren dental işlemlerde, işlemden 30-60 dakika önce antimikrobik profilaksi önerilmektedir. 2015 yılında yayımlanan Avrupa kılavuzunda İE için riskli kardiyak durumlar arasında RKH bulunmamaktadır (65). Gelişmekte olan ülkelerde halen RKH, İE için önemli bir risk faktörüdür. 2013 yılında Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada 248 İE olgusu incelenmiş ve

Tablo 35. Infektif Endokardit İçin Antimikrobik Profilaksi Önerilen En Yüksek Riskli Kardiyak Durumlar

Daha önce infektif endokardit geçirmiş hastalar
Transkateter olarak implante edilenler ve homogreftler dahil yapay kalp kapağı veya kapak onarımı için anüloplasti halkası gibi herhangi bir yabancı cisim yerleştirilmiş olanlar
Konjenital kalp hastalığı olanlar
- Cerrahi onarım uygulanmamış her tür syanotik konjenital kalp hastalığı - Yapay malzeme kullanılarak (cerrahi girişimle ya da perkütan teknikle) tam cerrahi onarım uygulanmış konjenital kalp hastalığı bulunanlarda girişimden sonraki 6. aya kadar; yapay malzeme veya cihaz yerleştirilen alanda rezidüel defektin veya kapakta regürjitasyonun sürmesi durumunda ise ömür boyu
Valvülopati gelişmiş kalp transplantı alıcıları

Tablo 36. Infektif Endokardit İçin Antimikrobik Profilaksi Önerilen İnvazif Dental İşlemler*

Oral mukoza perforasyonu olan dental işlemler
Gingiva dokusunun manipülasyonunu içeren dental işlemler
Dişin periapikal bölgesini içeren dental işlemler
* Şu işlemlerde ise profilaksi gerekmez: İnfekte olmayan dokuya lokal anestetik injeksiyonu, yüzeysel çürük tedavisi, sutürlerin alınması, diş radyografisi çekilmesi, prostodontik veya ortodontik aparatların takılması veya çıkarılması, ortodontik aparatların ayarlanması, ortodontik diş telerinin takılması, süt dişlerinin dökülmesi, dudak veya oral mukoza travması.

en sık predispozan faktörün RKH olduğu bildirilmiştir (31). Avustralya'da yapılmış bir çalışmada, İE gelişme riski RKH olan hastalarda olmayanlardan 58 kat daha yüksek saptanmıştır (58). Avustralya'da 2008 yılında yayımlanan ve 2014 yılında güncellenen kılavuzda ise RKH olan yerli Avustralya halkına invazif dental girişim öncesi antimikrobik profilaksi önerilmektedir (571). Ülkemiz koşullarında RKH olan kişilere invazif dental girişim öncesi antimikrobik profilaksisi uygulanması tartışılabilir.

Dental işlemler dışındaki invazif işlemlerde profilaksi: Dental işlemler dışındaki girişimlerde antimikrobik profilaksi önerilmemektedir. Yapılacak invazif işlem, infekte bir alanda gerçekleştirilecekse, bu bölgedeki enfeksiyonu tedavi etmek amacıyla kullanılacak antibiyotiğin, o bölgeden kaynaklanabilecek olası İE etkenlerini de kapsaması önerilmektedir. Örneğin Tablo 35'te belirtilmiş gruptaki hastalara solunum yolunda veya deri yumuşak dokudaki infekte bir bölgeye (apse drenajı vb.) invazif bir işlem yapılacaksa, stafilocokları ve streptokokları kapsayan bir ajanla tedavi yapılmalıdır. Aynı şekilde enfeksiyon olan bir alanda gastrointestinal veya genitoüriner işlem yapılacaksa, antimikrobik tedaviye enterokoklara etkili bir ajanın (ampisilin, amoksisilin vb.) eklenmesi önerilmektedir. Bu hasta grubunda kontrasepsiyon amacıyla intrauterin araç kullanımı geçmişte önerilmemekle birlikte, günümüzde özellikle alternatif yöntemleri kullanamayan, genital enfeksiyon riski düşük hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir (65).

Profilaksi gereken hastalarda kullanılacak antimikrobikler: Profilaksi gereken hastalarda kullanılması önerilen antimikrobikler Tablo 37'de gösterilmiştir.

Antibiyotik kullanmakta olan hastalar: Hasta, invazif dental işlemin yapılacağı sırada, başka bir nedenle antibiyotik alıyorsa, genellikle farklı bir gruptan antibiyotik seçilir ve girişimden bir saat önce verilir. Örneğin ARA profilaksisi uygulanmakta olan bir hastaya, invazif dental girişim yapılacaksa ve İE profilaksi indikasyonu varsa, klindamisin, sefalekssin veya azitromisin seçilebilir.

Ülkemizde infektif endokardit antimikrobik profilaksisi uygulamaları: Ülkemizden İE profilaksisi konusunda yapılan çalışma sayısı çok azdır. Tıp doktorlarının dental işlemlerden önce 2007 AHA kılavuzundaki önerilere uyma düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kalp hastalığı olan, 103 hastanın 75 (%72.8)'ine indikasyon olmadığı halde profilaktik antibiyotik reçete edildiği, doğru indikasyonla antibiyotik reçete edilen hastaların ise sadece 2'sine profilaksinin doğru doz ve zamanlamada verildiği bildirilmiştir (572). Yılmaz-Karadağ ve arkadaşları (17)'nin diş hekimliği öğrencilerinin ve diş hekimlerinin İE profilaksisi konusundaki bilgi ve tutumlarını araştıran anket çalışmasına, 199'u diş hekimi olmak üzere toplam 783 kişi katılmıştır. ESC (65) önerileri doğrultusunda ankete katılanların uygun indikasyonda antimikrobik profilaksi uygulama oranları sırasıyla invazif dental girişimlerde %90 ve yüksek riskli kardiyak durumlarda %73 saptanmıştır. Bu çalışmada halen RKH olanlara yüksek oranda (%81) antimikrobik profilaksi uygulandığı saptanmıştır. Antibiyotik seçimi, uygulama zamanı ve uygulama dozunu kılavuz önerileri doğrultusunda yapanların oranı ise %43 bulunmuştur. Kısıtlı da olsa bu veriler ülkemizde İE'de antimikrobik profilaksi konusunda bir kılavuz hazırlanmasının ve farkındalığın artırılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Tablo 37. En Yüksek Riskli Kardiyak Durumlarda İnvazif Dental İşlemlerden Önce Önerilen Antibiyotik Profilaksisi Seçenekleri

β-Laktam Alerjisi Öyküsü	Antibiyotik	İşlemden 30-60 Dakika Önce Tek Doz	
		Erişkin	Çocuk
Yok	Amoksisilin veya Ampisilin*	2 gr, oral veya İV	50 mg/kg, oral veya İV
Var	Klindamisin	600 mg, oral veya İV	20 mg/kg, oral veya İV

* Alternatif olarak sefalekssin erişimde 2 gr oral, çocukta 50 mg/kg oral veya sefazolin erişimde 1 gr İV, çocukta 50 mg/kg İV veya seftriakson erişimde 1 gr İV, çocukta 50 mg/kg İV.

Soru 52: İnfektif endokarditli hastalarda hangi durumlarda ve nasıl bir antimikrobik profilaksi yapılmalıdır?

İE'ye eğilim yaratan en riskli kardiyak durumu (geçirilmiş İE, yapay kalp kapağı veya kapak onarımında kullanılan halka varlığı, syanotik konjenital kalp kapak hastalıkları ve valvülopati gelişmiş kalp nakli alıcıları) olan hastalarda, sadece kanamalı ağız içi girişimlerden önce antimikrobik profilaksi önerilmektedir. Profilaksi için girişimden bir saat önce oral olarak 2 gr amoksisilin veya 600 mg klindamisin verilebilir. İE'li hastalar kaynak kontrolü açısından diş hekimimi tarafından değerlendirilerek, olası kaynaklar ortadan kaldırılmalıdır. Bu hastalara, o sıradaki İE atağı nedeniyle aldığı tedaviye ek olarak, tercihen farklı bir grup antibiyotikle ve olası patojenleri kapsayacak şekilde, girişimden bir saat önce ek doz profilaktik antimikrobik yapılmalıdır.

İnfektif Endokarditin Önlenmesinde Ağız ve Diş Sağlığının Önemi

Güncel kılavuzlarda antibiyotik profilaksisinin, sadece riskli invazif diş hekimliği işlemleriyle sınırlı olması, İE etkenlerinin neredeyse yarısının ağız mikrobiyotası üyesi olması temeline dayanmaktadır. Son yıllarda moleküler mikrobiyolojik tanı tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarla da bu oran değişmemiştir (4,573).

Diş hekimliği işlemlerinin büyük çoğunluğunun bakteriyemi oluşturma potansiyeline sahip olduğu bilinmekle birlikte, İE riski açısından bakteriyemi sıklığı, büyüklüğünden daha önemlidir. İE riski diş hekimliği işlemleri sonrası gelişen sporadik yüksek düzeyli bakteriyemiden çok, günlük yaşamdaki kümülatif düşük düzeyli bakteriyemiyle ilişkili olabilir. Kötü ağız hijyeni gingivit ve devamında periodontitle sonuçlanır. Geniş prospektif çalışmalarla İE etkeni bakterilerin bakteriyemi insidansı ile kötü ağız hijyeni ve dişeti hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiş ve bu iki periodontal hastalık, toplum kökenli İE ile ilişkilendirilmiştir (574).

Var olan kanıtlar, ağız boşluğundan kaynaklanan İE olgularının büyük çoğunluğundan diş hekimliği işlemlerinin değil, kötü ağız hijyeni ve periodontal hastalıkların sorumlu olması olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (575).

AHA kılavuzları, İE'yi önlemede ağız sağlığının önemli olabileceğini uzun süredir vurgulayarak, İE riski altındaki bireyler için diş ve dişeti hastalıklarından korunmaya ve rutin diş bakımıyla ağız ve diş sağlığının sağlanmasına odaklanmanın önemini desteklemektedir (552).

Dünya Sağlık Örgütü Ülkelerdeki Periodontal Durum verilerine göre Türkiye'de periodontal açıdan sağlıklı birey insidansının 15-19 yaşları için %12 ve 35-44 yaşları için sadece %11 olduğu göz önüne alındığında (576), İE'nin önlenmesinde diş hekimliği işlemlerinde antibiyotik profilaksisine odaklanmak yerine, ağız hijyeni ve ağız ve diş hastalıklarından korunmaya yönelmek daha akılcıdır (577).

İE için risk altındaki bireyler, iyi bir ağız ve diş sağlığının önemi ve bakımı için gerekli teknikler konusunda eğitilmeli ve düzenli diş hekimimi kontrolüne yönlendirilmelidir.

Ekolojik dengenin bozulmasına bağlı, endojen bakterilerin neden olduğu, biyofilme dayalı, polimikrobiyal, çok faktörlü hastalıklar olan ağız ve diş infeksiyonlarının tedavisi, tek

başına lokal ya da sistemik antimikrobik tedaviyle sağlanamaz. Ağız diş sağlığının sürdürülmesi için ekolojik dengeyi bozan faktörlerin dişhekimimi tarafından ortadan kaldırılması ve ağız ve diş bakımının öğretilmesi esastır.

Ağız ve diş hastalıkları alınacak dört önlemlle neredeyse tamamen önlenebilir: [1] Diş plak biyofilminin kontrolü; [2] florlu diş macunu kullanımı, [3] diyetle şeker ve ağız bakterilerince fermente edilebilir diğer rafine karbonhidratların kullanımının sınırlandırılması, [4] düzenli diş hekimimi muayenesi. Bu dört önlemin tümüne odaklanmak bakteriyemi insidansını ve reküran İE riskini azaltmaya yardımcı olur (3).

Gerek günlük gerekse invazif işleme bağlı bakteriyemi insidansını ve miktarını azaltmak amacıyla güncel AHA (3) ve ESC (65,66) kılavuzlarındaki öneriler aşağıda gözden geçirilmiştir.

Kalp kapağı değiştirilecek hastalar: Kısa dönemde, kapsamlı bir diş hekimimi muayenesiyle tüm aktif ağız ve diş infeksiyon kaynakları ortadan kaldırılmalıdır. Uzun dönemde, bu hasta popülasyonunu bilen bir diş hekimimi tarafından günlük ağız ve diş bakımının önemine vurgu yapılmalıdır.

İnfektif endokardit nedeniyle yatan hastalar: İnfeksiyon kaynağı göz ardı edilerek, bakteriyemiye yatkınlık kazandıran ve bu nedenle reküran İE riskine katkıda bulunan ağız ve diş hastalıklarını tanılamak ve elimine etmek için, hastalar ağız sağlığının bu olgulardaki potansiyel rolünü bilen bir diş hekimimi tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu muayene için en uygun zaman, hastanın kardiyak durumu stabil hale geldikten sonra ve olası invazif diş hekimimi işlemleri yapılabileceği öngörülerek IV antibiyotik tedavisi sonlanmadan öncesidir.

Klinik muayenede dişetinde dişeti cebi ve periodontal inflamasyon varlığı ve kök kanalı infeksiyonu ve devamında dentoalveolar apseyle sonuçlanabilecek diş çürüğü varlığı araştırılmalıdır. Bu durum diş hekimimi kliniğine gidebileceği durumlarda çekilecek ağız içi serigrafiyle de değerlendirilebilir.

İnfektif endokardit açısından riskli tüm hastalar: Yüksek riskli hastalar yılda iki kez, orta riskli hastalar ise yılda bir kez düzenli diş hekimimi muayenesi yaptırmalıdır.

Soru 53: İnfektif endokardit eğilimi olan hastalara ağız ve diş sağlığı açısından ne önerilir?

İE eğilimi olan yüksek riskli hastalar yılda iki kez, orta riskli hastalar ise yılda bir kez düzenli diş hekimimi muayenesi yaptırmalıdır.

İnfektif Endokarditten Korunmada Diğer Önlemler

Bakteriyemilerin tedavisi ve önlenmesi: İE için risk faktörleri taşıyan hastalarda bakteriyemi geliştiğinde uygun tedavi süresinin tamamlanması önem arz ederken, persiste eden bakteriyemi veya komplike bakteriyemi varlığında ise *TÖE yapılarak* endokarditi dışlamak gerekir. Damar içi kateter uygulaması bakteriyemi için risk faktörü olması nedeniyle endokardit açısından riskli popülasyonda mutlak tıbbi indikasyon olmadıkça kesinlikle yapılmaması gereken bir girişimdir (103). Yapılan çalışmalarda kateter ucunda *S. aureus* üreyen hastalara kateter çıkarılmasından sonraki ilk 24-48 saatte an-

tibiyotik verilmediği durumda, aynı etkenle %12-24 oranında bakteriyemi geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle, kateter ucunda *S. aureus* üremesi olanlara, kan kültürlerinin negatif olması koşuluyla 5-7 günlük kısa süreli sistemik antimikrobik tedavi önerilmektedir (578,579). Ayrıca kateter ucu Gram-negatif bakteriler ve *Candida* spp. gibi diğer mikroorganizmalarla kolonize olan hastalarda da bakteriyemi/fungemi riskinin arttığı gösterilmiştir (580,581). Bu nedenle İE açısından yüksek riskli hastalardan çıkarılmış damar içi kateterlerde mikroorganizma kolonizasyonu belirlenmesi halinde, olası bir bakteriyemi/fungemi dikkatle değerlendirilmeli, hastalar infeksiyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Dövme ve pirsing yapılması da bakteriyemi açısından risk faktörü oluşturması nedeniyle konjenital kalp hastalığı veya İE açısından yüksek riskli hastalara bu tip (özellikle dile yapılan) işlemlerden uzak durmaları hakkında bilgi verilmelidir. Bu işlemlerden sonraki endokardit insidansı bilinmediği için antibiyotik profilaksisi önerisi bulunmamaktadır.

İE'lerin önemli bir bölümünü SBİE'ler oluşturduğu için, özellikle risk altındaki hastalara SVK takma gibi invazif işlemlerden kaçınılmalıdır. Ancak tıbbi zorunluluk nedeniyle SVK takılması gerekiyorsa, ayaktan gelen ve işlem yapılan hastalar dahil, temel bariyer önlemleri (cerrahi maske, steril eldiven, steril örtü vb.) alınmalı ve aseptik koşulların sağlandığından emin olunmalıdır. Bu tip invazif girişimlerde antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir (65,66).

Burunda *S. aureus* kolonizasyonu olan hastalarda, ortopedik implant ve CIED ameliyatlarından sonra *S. aureus*'a bağlı cerrahi alan infeksiyonu gelişme riski yüksek olduğu için, böyle girişimler öncesi burun taşıyıcılığı taranmakta ve pozitif olan hastalar dekolonize edilmektedir. Burun taşıyıcılığı aynı zamanda hemodiyaliz hastalarındaki stafilokok bakteriyemileriyle de yakından ilişkilidir. El ve burun *S. aureus* taşıyıcılığının yakın birlikteliği nedeniyle, burun taşıyıcılığı üzerine yapılan çalışmalarda burun karıştırma ile taşıyıcılık arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır (582-584). Kolonize mukoza yüzeylerine uygulanan basit invazif işlemlerin, geçici bakteriyemiye neden olabileceği de iyi bilinen bir gerçektir. Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında, endokardit riski taşıyan hastalara burun karıştırmamalarının salık verilmesi yararlı olacaktır.

Infektif endokarditin önlenmesinde aşilar ve monoklonal antikorlar: İE'nin önlenmesinde antibiyotik profilaksisi uygulamaları dışında en sık endokardit etkenlerinden olan viridans streptokoklar ve *S. aureus*'a karşı aşı geliştirme çalışmaları ve başta stafilokoklara yönelik olmak üzere monoklonal antikorlarla çalışmalar da yapılmaktadır. Çalışmaların çoğunluğu bu etkenlerle bakteriyemiye veya invazif infeksiyonları önleme stratejisi üzerine kurgulanmıştır. Bugüne kadar yapılan insan aşı çalışmaları *S. aureus*, B grubu streptokoklar ve *P. aeruginosa* üzerine iken, viridans streptokoklar ve *C. albicans* ile şimdilik sadece hayvan çalışmaları bulunmaktadır (584,585).

Monoklonal antikorlarla pasif immünizasyon: Pasif immünizasyonla iki amaç güdülmektedir: biri aktif infeksiyon sırasında standard tedaviye yardımcı olması, ikincisi ise infeksiyon gelişme olasılığı yüksek olan riskli hastaya verilerek infeksiyonun engellenmesi. İlk amaca yönelik üç ayrı ürün, kümeleştirici faktör A (ClfA)'ya karşı insan monoklonal anti-

koru olan tefibazumab (Aurexis®), kapsüler polisakarid 5 ve 8'e karşı antikor olan Altastaph™ ve adenosin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset taşıyıcısı olan GrfA'ya karşı tek zincirli monoklonal antikor parçası olan Aurograb® olup bunlarla yapılan çalışmalar sadece *S. aureus* infeksiyonu sırasında destek tedavisi olarak planlanmış ve ek yararı gösterilemediği için faz 2 aşamasında sonlandırılmıştır (21,586,587). Dördüncü bir ürün olan 514G3 (IgG3 insan monoklonal antikor) ile olan çalışmada ise, firma tarafından bu ajanın kullanımının stafilokok bakteriyemisiyle hastaneye yatırılan hastalarda ciddi istenmeyen etki oluşturmadığı, hastanede yatış süresini azalttığı, ancak çalışma grubunun küçük olması nedeniyle istatistiksel anlam kazanmadığı beyan edilmiş, ancak sonuçlar yayımlanmamıştır (588,589).

Bakteriyemiye önleme çalışmalarının tümü, bu ajanların, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde stafilokok infeksiyonlarını önlemedeki başarısı üzerine yapılmıştır. Altastaph™ ile yapılan çalışma, bu ajanın invazif stafilokok infeksiyonlarını önlemede bir yararı gösterilemediği için faz 2 aşamasında sonlandırılmıştır. *S. aureus*'un ClfA'sına karşı ve *S. epidermidis*'in serin-aspartat dipeptid tekrarlarına (SdrG) karşı insan kaynaklı antikorlar içeren Veronate®'in da faz 3 çalışması sırasında geç başlangıçlı sepsis gelişimini engellediği gösterilememiştir. Lipoteikoik aside karşı monoklonal antikor olan Pagibaximab® ile yapılan bir çalışma ise faz 2 aşamasında doza bağımlı olarak sepsisi engellediği gösterilmesine karşın faz 3'te aynı etki gösterilemediği için sonlandırılmıştır (590-592).

Aktif immünizasyon: Stafilokok infeksiyonlarına yönelik aktif bağışıklamayla ilgili 3 klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar stafilokok infeksiyonu açısından risk altındaki hastaları kapsamaktadır. StaphVAX™, kapsüler polisakarid 5 (CP5) ve 8 (CP8)'e karşı iki değerli bir aşı olup, bir çalışmada bu aşıyla, hemodiyaliz uygulanan 1804 hastada stafilokok bakteriyemisinin engellenmesi hedeflenmiştir. Aşı sonrası 40 hafta boyunca bakteriyemiye engellemede başarılı bulunurken (etkinliği %57, $p=0.02$) aynı başarıyı 54. haftada gösterememiştir (593). V710, demir bağlayan bir protoporfirin olan hem molekülünün transport aygıtını oluşturan hücre duvarında gömülü proteinlerden IsdB'ye yönelik bir aşıdır. Bu aşıyla yapılan bir çalışmada, sternotomi uygulanan hastalarda majör infeksiyon gelişmesinin engellenmesi hedeflenmiştir. 8000 hasta içeren bu çalışmada, aşı uygulanmış olanlarda 5 kat fazla saptanan mortalitenin nedeni anlaşılamamış ve çalışma sonlandırılmıştır (594). SA4Ag ise ClfA, mangan taşıyıcı protein C (MntC), CP5 ve CP8 gibi dört farklı epitopu birden kapsayan bir aşıdır ve spinal füzyon ameliyatlarından sonraki *S. aureus* infeksiyonlarının gelişiminin engellenmesi açısından denenmektedir; çalışma halen devam etmektedir (595). Sonuç olarak bakteriyemileriyle ciddi komplikasyonlara neden olan *S. aureus*'a karşı insanlarda, çok sayıda aşı çalışmaları yapılmaktadır; ancak şimdilik klinik kullanıma girecek ölçüde başarı sağlamış bir aşı bulunmamaktadır.

Stafilokoklara karşı aşı geliştirme çalışmalarının yoğunluğuna karşın, doğal kapak endokarditi etyolojisinde en önemli role sahip viridans streptokoklar üzerine, yapılan hayvan deneylerinden sonra, son 10 yılda ciddi bir gelişmenin olmadığı söylemek mümkündür.

Mycobacterium chimaera'ya Bağlı Enfektif Endokarditle-rin Önlenmesi

Kalp cerrahisi uygulanmış hastalarda, ameliyat sırasında kullanılan HCD'lerden kaynaklanan *M. chimaera*'ya bağlı invazif enfeksiyonlar küresel bir salgın halini almıştır. Salgının, üretim aşamasında kontamine olmuş (özellikle 2006-2014 yılları arasında üretilenler), LivaNova tarafından üretilen Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerden kaynaklandığı gösterilmiştir; ancak hastane düzeylerinde ek kontaminasyonların olabileceği de bilinmektedir. Ülkemizde henüz bir olgu tanımlanmamış olmakla birlikte, bu marka cihazların ülkemizde kalp cerrahisinde yıllardan beri yaygın olarak kullanıldığı gerçeği, önümüzdeki yıllarda böyle olgularla karşılaşabileceğimizi düşündürmektedir. Günümüzdeki salgından sorumlu olanlar dahil tüm HCD'lerden kaynaklanabilecek *M. chimaera* enfeksiyonu riskinin azaltılmasında, öncelikle HCD'den çıkan biyoaerosollerin ameliyat bölgesinden uzaklaştırılması önerilmektedir. Biyoaerosollerin uzaklaştırılmasında en kesin çözüm HCD'nin ameliyathaneden çıkarılması ve kontamine olan cihazların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmasıdır; ancak bu her kurumda uygulanamayabilir. Her ünite kendi olanaklarına ve altyapısına uygun şekilde sorunu çözmelidir. Cihazın ameliyathaneden çıkarılamaması halinde, ameliyat masasından mümkün olduğunca uzağa ve egzozu ameliyathane egzozuna çok yakın olacak şekilde yerleştirilmesi önerilmektedir. Bu cihazların bakımı ve dezinfeksiyonu, ilgili firmaların önerilerine uygun olacak şekilde günlük ya da haftalık vb. düzenli olarak yapılmalıdır (122).

Soru 54: Enfektif endokarditi engelleyebilecek diğer önlemler nelerdir?

İE riski olan hastalara, çok zorunlu olmadıkça SVK takılmamalı; takılmasının zorunlu olduğu hallerdeyse tüm aseptik koşullara (maske, bone, üst önlük ve büyük örtü kullanılan) uyularak takılmalıdır. Endokardit eğilimi olan ve SVK ucunda *S. aureus* saptanan hastalara kateter çekilmesinden sonra 5-7 günlük antistafilokoksik tedavi verilmesi salık verilmektedir. İE önlenmesinde klinik kullanıma girebilmiş bir aşı henüz bulunmamaktadır. Dövme ve pirsing gibi deri bütünlüğünün bozulacağı işlemlerden kaçınılmalıdır. *S. aureus* taşıyıcılığının ve taşıyıcılık varsa olabilecek geçici bakteriyemilerin önlenmesi için burun karıştırma-dan da kaçınılmalıdır. Özellikle yapay kalp kapağı veya damar grefti takılacak kalp ve damar cerrahisi ameliyatlarının yapıldığı merkezlerde, *M. chimaera* ile kontamine olduğu bilinen 2006-2014 yılları arasında üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T HCD'ler kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

- Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014; 9(1): 131-43. [CrossRef]
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021): 882-93. [CrossRef]
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(15): 1435-86. [CrossRef]
- Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis*. 2015; 30: 106-14. [CrossRef]
- Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1425-33. [CrossRef]
- Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011; 3: 67-84. [CrossRef]
- Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart*. 2008; 94(12): 1534-40. [CrossRef]
- Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377(9761): 228-41. [CrossRef]
- Köse MR. *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2016.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. *Faaliyet Raporu 2015*. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2016.
- Gümüşlü F, Özkara Ş, Özkan S, Baykal F, Güllü Ü. *Türkiye'de Verem Savaşı, 2007 Raporu*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, 2007.
- Kandemir Ö. Bruselloz. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları [Özel Konular]*. 2015; 8(2): 1-9.
- Kaura A, Dworakowska D, Dworakowski R. Infective endocarditis - Ciderella in cardiology. *Kardiolog Pol*. 2017; 75(10): 965-74. [CrossRef]
- Naderi HR, Sheybani F, Erfani SS. Errors in diagnosis of infective endocarditis. *Epidemiol Infect*. 2018; 146(3): 394-400. [CrossRef]
- Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Alp E, et al. Enfektif endokarditin tanınamaması, tanısının gecikmesi ve sonuçları [Özet]. In: Tekin S, ed. *XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (13-16 Mart 2019, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2019: 266-7.
- Aydın M, Azap Ö, Şimşek-Yavuz S. Enfektif endokardit tanı ve tedavi olanaklarının belirlenmesi: neyi, ne kadar yapılabiliyoruz [Özet]. In: Tekin S, ed. *Klimik 2016: 30. Yıl Kurultayı* (9-12 Mart 2016, Antalya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 450-1.
- Yılmaz-Karadağ F, Şimşek-Yavuz S, Karadeniz A, et al. Diş hekimlerinin enfektif endokardit profilaksisi hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi: ön çalışma verileri [Özet]. In: Tekin S, ed. *Klimik 2016: 30. Yıl Kurultayı* (9-12 Mart 2016, Antalya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 292-3.
- Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(10): 736-9. [CrossRef]
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(1): 27-35. [CrossRef]
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82665. [CrossRef]
- Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16059. [CrossRef]
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 2017; 317(16): 1652-60. [CrossRef]

23. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med.* 2009; 169(5): 463-73. [CrossRef]
24. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(9): 1230-9. [CrossRef]
25. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22): 1968-76. [CrossRef]
26. Hoen B AF, Selton-Suty C, Béguinot I, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *JAMA.* 2002; 288(1): 75-81. [CrossRef]
27. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(3): 325-44. [CrossRef]
28. Fatima S, Dao B, Jameel A, et al. Epidemiology of infective endocarditis in rural upstate New York, 2011 - 2016. *J Clin Med Res.* 2017; 9(9): 754-8. [CrossRef]
29. Çetinkaya 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. [CrossRef]
30. Leblebicioglu H, Yilmaz H, Tasova Y, et al. Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis. *Eur J Epidemiol.* 2006; 21(1): 25-31. [CrossRef]
31. Elbey MA, Akdağ S, Kalkan ME, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13(6): 523-7. [CrossRef]
32. Cancan Gursul N, Vardar I, Demirdal T, Gursul E, Ural S, Yesil M. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10(5): 478-87. [CrossRef]
33. Zencir C, Akpek M, Senol S, et al. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015; 31(12): 632-8. [CrossRef]
34. Tuğcu A, Yıldırım Türk O, Baytaroglu C, et al. Üçüncü basamak bir hastanede enfektif endokarditli 68 olguda klinik spektrum, başvuru şekilleri ve mortalite açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009; 37(1): 9-18.
35. Sucu M, Davutoğlu V, Özer O, Aksoy M. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde üçüncü basamak bir hastanede enfektif endokarditin epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2010; 38(2): 107-11.
36. Heper G, Yorukoglu Y. Clinical, bacteriologic and echocardiographic evaluation of infective endocarditis in Ankara, Turkey. *Angiology.* 2002; 53(2): 191-7. [CrossRef]
37. Agca FV, Demircan N, Peker T, et al. Infective endocarditis: a tertiary referral centre experience from Turkey. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 15(8): 13962-8.
38. Taşbakan Mİ, Guliyeva G, Kayıkçıoğlu M, et al. Enfektif endokardit: 100 hastanın değerlendirilmesi [Özet]. In: 32. *Ankem Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi* (10-14 Mayıs 2017, Antalya) Kitabı. İstanbul: Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği, 2017: 104.
39. Erbay AR, Erbay A, Çanga A, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years' experience at a tertiary care hospital in Turkey. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19(2): 216-24.
40. Akıl MA, Acet H, Elbey M, et al. Prognostic factors and in-hospital outcome of native valve endocarditis in Turkey. A multicenter study. *Acta Medica Mediterranea.* 2014; 30(5): 1035-9.
41. Adademir T, Tuncer EY, Tas S, Donmez AA, Polat EB, Tuncer A. Surgical treatment of aortic valve endocarditis: a 26-year experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014; 29(1): 16-24. [CrossRef]
42. Çay S, Malçok-Gürel Ö, Korkmaz Ş. Enfektif endokarditli olguların klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009; 37(3): 182-6.
43. Turak O, Canpolat U, Özcan F, et al. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-centre study. *Thromb Res.* 2014; 134(3): 587-92. [CrossRef]
44. Özveren O, Öztürk MA, Şengül C, et al. Infective endocarditis and complications: a single center experience. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2014; 42(7): 629-34. [CrossRef]
45. Kocabaş U, Kaya E, Özerkan-Çakan F. Microbiological profile, echocardiographic characteristics and early results of infective endocarditis: a review of 194 cases at a tertiary care center in Turkey [Abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(18; Suppl. 2): 81. [CrossRef]
46. Kucukates E, Gultekin N, Bagdatli Y. Cases of active infective endocarditis in a university hospital during a 10-year period. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(9): 1163-7.
47. Kaya Z, Yıldız A, Biçer-Yeşilay A, et al. Merkezimizde takip edilen her üç enfektif endokardit olgusundan birisi Brusella endokarditidir. *Gaziantep Tıp Derg.* 2013; 19(2): 103-7. [CrossRef]
48. Çaylan R, Aydın K, Kaygusuz S, Köksal İ, Örem C. Otuziki enfektif endokardit atağının değerlendirilmesi. *Flora.* 2001; 6(4): 267-73.
49. İnanç TKM, Kaya EG, Doğan A, et al. Enfektif endokardit: retrospektif olarak 27 hastanın değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Derg.* 2007; 5(3): 91-9.
50. Şimşek-Yavuz S, Berzeg-Deniz D, Tükenmez-Tigen E, et al. In: Tekin S, Şimşek F, eds. KLİMİK İEÇG Türkiye enfektif endokardit kohortu: 2015-2016 verileri [Özet]. XVIII. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (22-26 Mart 2017, Antalya) Özet Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2017; 133.
51. Frontera JA, Gradon J. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(2): 374-9. [CrossRef]
52. Orun UA, Ceylan O, Bilici M, et al. Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(2): 361-8. [CrossRef]
53. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, et al. On yıllık TEKHARF çalışması ve rilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2001; 29(1): 8-19.
54. Onat A, Şurdum G, Şenocak M, et al. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevalansı *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19(1): 26-33.
55. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2013; 41(1): 1-10. [CrossRef]
56. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med.* 2017; 377(8): 713-22. [CrossRef]
57. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet.* 2012; 379(9819): 953-64. [CrossRef]
58. Baskerville CA, Hanrahan BB, Burke AJ, Holwell AJ, Remond MG, Maguire GP. Infective endocarditis and rheumatic heart disease in the north of Australia. *Heart Lung Circ.* 2012; 21(1): 36-41. [CrossRef]
59. Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, et al. Incidence and predictors of infective endocarditis in mitral valve prolapse: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(3): 336-42. [CrossRef]
60. Zegri-Reiriz I, de Alarcon A, Munoz P, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(24): 2731-40. [CrossRef]
61. Baumgartner H. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease: is it time to change our approach to prophylaxis based on new insights into risk prediction? *Eur Heart J.* 2011; 32(15): 1835-7. [CrossRef]

62. Mylotte D, Rushani D, Therrien J, *et al.* Incidence, predictors, and mortality of infective endocarditis in adults with congenital heart disease without prosthetic valves. *Am J Cardiol.* 2017; 120(12): 2278-83. [\[CrossRef\]](#)
63. Li Y, Wei X, Zhao Z, *et al.* Prevalence and complications of bicuspid aortic valve in Chinese according to echocardiographic database. *Am J Cardiol.* 2017; 120(2): 287-91. [\[CrossRef\]](#)
64. Regueiro A, Linke A, Latib A, *et al.* Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA.* 2016; 316(10): 1083-92. [\[CrossRef\]](#)
65. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36(44): 3075-128. [\[CrossRef\]](#)
66. SEC Working Group for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis, Expert Reviewers for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis, and the SEC Guidelines Committee. Comments on the ESC 2015 Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(1): 7-10. [\[CrossRef\]](#)
67. Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Urena M, *et al.* Prosthetic valve endocarditis after transcatheter valve replacement: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(2): 334-46. [\[CrossRef\]](#)
68. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, *et al.* Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation.* 2015; 131(18): 1566-74. [\[CrossRef\]](#)
69. Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, *et al.* Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(2): 325-59. [\[CrossRef\]](#)
70. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2011; 32(8): 991-8. [\[CrossRef\]](#)
71. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, *et al.* Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 121(3): 458-77. [\[CrossRef\]](#)
72. Aydin M, Yildiz A, Kaya Z, *et al.* Clinical characteristics and outcome of cardiovascular implantable electronic device infections in Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(5): 459-64. [\[CrossRef\]](#)
73. Hannan MM, Husain S, Mattner F, *et al.* Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(4): 375-84. [\[CrossRef\]](#)
74. Kusne S, Staley L, Arabia F. Prevention and infection management in mechanical circulatory support device recipients. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2): 222-8. [\[CrossRef\]](#)
75. Wilson LE TD, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis.* 2002; 185(12): 1761-6. [\[CrossRef\]](#)
76. Keeshin SW, Feinberg J. Endocarditis as a marker for new epidemics of injection drug use. *Am J Med Sci.* 2016; 352(6): 609-14. [\[CrossRef\]](#)
77. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KK, *et al.* Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(3): ofw157. [\[CrossRef\]](#)
78. Díaz-García HR, Contreras-de la Torre NA, Alemán-Villalobos A, *et al.* Infective endocarditis in end-stage renal disease patients in developing countries: what is the real problem? In: Firstenberg MS, ed. *Contemporary Challenges in Endocarditis.* London: IntechOpen, 2016: 121-42. [\[CrossRef\]](#)
79. Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH, *et al.* Risk of infective endocarditis in patients with end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(11): 1814-22. [\[CrossRef\]](#)
80. Ruttman E, Bonatti H, Legit C, *et al.* Severe endocarditis in transplant recipients--an epidemiologic study. *Transpl Int.* 2005; 18(6): 690-6. [\[CrossRef\]](#)
81. Paterson DL DE, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(3): 689-94. [\[CrossRef\]](#)
82. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, *et al.* Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol.* 2014; 114(2): 278-83. [\[CrossRef\]](#)
83. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, *et al.* Staphylococcus aureus endocarditis a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293(24): 3012-21. [\[CrossRef\]](#)
84. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, *et al.* Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(11): 1683-90. [\[CrossRef\]](#)
85. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al.* Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(10): 1287-97. [\[CrossRef\]](#)
86. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Tellez A, *et al.* The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017; 19(5): 21. [\[CrossRef\]](#)
87. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 990-1028.
88. Sabe MA, Shrestha NK, Gordon S, Menon V. Staphylococcus lugdunensis: a rare but destructive cause of coagulase-negative staphylococcus infective endocarditis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014; 3(3): 275-80. [\[CrossRef\]](#)
89. Şimşek-Yavuz S, Başaran S, Aliyev V, *et al.* Kan kültüründeki difteroidler Streptococcus mutans olabilir: 16 ayda tanınan bir enfektif endokardit olgusu. *Klimik Derg.* 2015; 28(3): 122-5. [\[CrossRef\]](#)
90. Şimşek-Yavuz S, Eren M, Yavuz A, *et al.* Infektif endokardit: 58 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2003; 16(2): 55-62.
91. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the Streptococcus bovis/Streptococcus equinus complex and related species: description of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus subsp. nov., S. gallolyticus subsp. macedonicus subsp. nov. and S. gallolyticus subsp. pasteurianus subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003; 53(Pt 3): 631-45. [\[CrossRef\]](#)
92. Boleij A, Muytjens CM, Bukhari SI, *et al.* Novel clues on the specific association of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus with colorectal cancer. *J Infect Dis.* 2011; 203(8): 1101-9. [\[CrossRef\]](#)
93. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(9): 870-8. [\[CrossRef\]](#)
94. Corredoira-Sanchez J, Garcia-Garrote F, Rabunal R, *et al.* Association between bacteremia due to Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (Streptococcus bovis I) and colorectal neoplasia: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(4): 491-6. [\[CrossRef\]](#)

95. Kumar R, Herold JL, Taylor J, Xu J, Xu Y. Variations among *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* strains in connection with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1514. [CrossRef]
96. Kumar R, Herold JL, Schady D, et al. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development. *PLoS Pathog*. 2017; 13(7): e1006440. [CrossRef]
97. Dahl A, Lauridsen T, Arpi M, et al. Risk factors of endocarditis in patients with *Enterococcus faecalis* bacteremia: external validation of the NOVA score. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(6): 771-5. [CrossRef]
98. Bouza E, Kestler M, Beca T, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(4): 528-35. [CrossRef]
99. Berge A, Krantz A, Ostlund H, Naucier P, Rasmussen M. The DE-NOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection*. 2019; 47(1): 45-50. [CrossRef]
100. Chirouze C, Athan E, Alla F, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(12): 1140-7. [CrossRef]
101. Komiya EY, Lepesqueur LS, Yassuda CG, et al. *Enterococcus* species in the oral cavity: prevalence, virulence factors and antimicrobial susceptibility. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163001. [CrossRef]
102. Pericas JM, Corredora J, Moreno A, et al. Relationship between enterococcus faecalis infective endocarditis and colorectal neoplasia: preliminary results from a cohort of 154 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(6): 451-8. [CrossRef]
103. Şimşek-Yavuz S. İnfektif endokardit: güncel bilgiler. *Klinik Derg*. 2015; 28(2): 46-67. [CrossRef]
104. Tekin-Koruk S, Erdem H, Koruk I, et al. Management of Brucella endocarditis: results of the Gulhane study. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40(2): 145-50. [CrossRef]
105. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, eds. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2019*. 49th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2019.
106. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63181. [CrossRef]
107. Lutzen L, Olesen B, Voldstedlund M, et al. Incidence of HACEK bacteraemia in Denmark: a 6-year population-based study. *Int J Infect Dis*. 2018; 68: 83-7. [CrossRef]
108. Revest M EG, Cattoir V, Tattavin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14(5): 523-30. [CrossRef]
109. Morpeth S. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007; 147(12). [CrossRef]
110. Falcone M TG, Durante-Mangoni E, Ravasio V, et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK. Gram-negative bacilli: data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(4): pii: e02208-17. [CrossRef]
111. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, Sarria C. Critical questions about left-sided infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 1068-76. [CrossRef]
112. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(2): 131-40. [CrossRef]
113. Houpiqian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(3): 162-73. [CrossRef]
114. Geissdorfer W, Moos V, Moter A, et al. High frequency of *Tropheryma whippelii* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(2): 216-22. [CrossRef]
115. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(8): 527-35. [CrossRef]
116. Şimşek Yavuz S, Özbek E, Başaran S, et al. The first case of chronic Q fever endocarditis and aortitis from Turkey: a 5-year infection before diagnosis with drain in sternum. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16(10): 814-6. [CrossRef]
117. Şimşek-Yavuz S, Başaran S, Yılmaz E, et al. İnfektif endokardit tanısına serolojik incelemelerin ve PET/BT'nin katkıları [Özet]. In: Tekin S, ed. XX. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (13-16 Mart 2019, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2019: 224-5.
118. Özdemir S. Nadir Rastlanan Enfektif Endokardit Etkenlerinin Araştırılması: HACEK Grubu Mikroorganizmalar, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella* Türleri ve *Bartonella* Türleri [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
119. Karaman İN, Azizy A, Yılmaz Ş, et al. Bir kültür negatif doğal kapak endokarditi etkeni olarak *Bartonella quintana* [Özet]. In: Tekin S, ed. XX. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (13-16 Mart 2019, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2019: 321-2.
120. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(9): 2599-608. [CrossRef]
121. Bruschi JL. Legionnaire's disease: cardiac manifestations. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31(1): 69-80. [CrossRef]
122. Marra AR, Diekema DJ, Edmond MB. Mycobacterium chimaera infections associated with contaminated heater-cooler devices for cardiac surgery: outbreak management. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(4): 669-74. [CrossRef]
123. Şimşek-Yavuz S. Açık kalp cerrahisi uygulanmış hastalarda kontamine ısıtıcı-soğutucu cihazlarla ilişkili Mycobacterium chimaera enfeksiyonları: Küresel bir salgın. *Klinik Derg*. 2017; 30(2): 49-58. [CrossRef]
124. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal endocarditis: update on diagnosis and management. *Am J Med*. 2016; 129(10): 1037-43. [CrossRef]
125. Yuan SM. Fungal endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016; 31(3): 252-5. [CrossRef]
126. Meshaal MS, Labib D, Said K, et al. Aspergillus endocarditis: diagnostic criteria and predictors of outcome, a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0201459. [CrossRef]
127. Işık S, Tavazar S, Ünal N, et al. İnfektif endokarditte klinik ve patolojik bulguların korelasyonu. *İstanbul Tıp Derg*. 2001; 4(1): 13-7.
128. Gouriet F, Chaudet H, Gautret P, et al. Endocarditis in the Mediterranean basin. *New Microbes New Infect*. 2018; 26: S43-51. [CrossRef]
129. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004; 93(1): 105-13. [CrossRef]
130. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006; 33(6): 401-7. [CrossRef]
131. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(1): 35-50. [CrossRef]
132. Liu J, Frishman WH. Nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev*. 2016; 24(5): 244-7. [CrossRef]
133. Veloso TR, Chaouch A, Roger T, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of *Staphylococcus aureus* adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. *Infect Immun*. 2013; 81(3): 697-703. [CrossRef]

134. Moser C PH, Lerche CJ, Kolpen M, *et al.* Biofilms and host response - helpful or harmful. *APMIS*. 2017; 125(4): 320-38. [\[CrossRef\]](#)
135. Steyers CM, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7): 11324-49. [\[CrossRef\]](#)
136. Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Current hypotheses in cardiac surgery: biofilm in infective endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 28(1): 56-9. [\[CrossRef\]](#)
137. Piper C KR, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001; 85(5): 590-3. [\[CrossRef\]](#)
138. Yang E, Frazee BW. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(4): 645-63. [\[CrossRef\]](#)
139. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(3): 152-64. [\[CrossRef\]](#)
140. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA*. 2018; 320(1): 72-83. [\[CrossRef\]](#)
141. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819): 965-75. [\[CrossRef\]](#)
142. Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 633-8. [\[CrossRef\]](#)
143. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2003; 5: 285-92. [\[CrossRef\]](#)
144. Chirillo F. It is not how old you are, it is how you are old: need for changes in the management of infective endocarditis in the elderly. *Heart*. 2017; 103(20): 1562. [\[CrossRef\]](#)
145. Cornelissen CG, Frechen D, Schreiner K, Marx N, Krüger S. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 272. [\[CrossRef\]](#)
146. Vollmer T, Piper C, Kleesiek K, Dreier J. Lipopolysaccharide-binding protein: a new biomarker for infectious endocarditis? *Clin Chem*. 2009; 55(2): 295-304. [\[CrossRef\]](#)
147. Messias-Reason IJ, Hayashi SY, Nisihara RM, Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis. *Clin Exp Immunol*. 2002; 127(2): 310-5. [\[CrossRef\]](#)
148. Barrier J, Roblot P, Ramassamy A, Becq-Giraudon B. Intérêt des explorations immunologiques pour le diagnostic différentiel des endocardites infectieuses et des septicémies sans lésion de l'endocarde. *Rev Méd Interne*. 1996; 17(1): 21-4. [\[CrossRef\]](#)
149. Cabane J, Godeau P, Herreman G, Acar J, Digeon M, Bach JF. Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med*. 1979; 66(2): 277-82. [\[CrossRef\]](#)
150. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006; 368(9533): 404-18. [\[CrossRef\]](#)
151. Konstantinov KN, Uiff-Moller CJ, Tzamaloukas AH. Infections and antineutrophil cytoplasmic antibodies: triggering mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(3): 201-3. [\[CrossRef\]](#)
152. Husmann CA, Holle JU, Moosig F, *et al.* Genetics of toll like receptor 9 in ANCA associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(5): 890-6. [\[CrossRef\]](#)
153. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(8): 463-73. [\[CrossRef\]](#)
154. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(1): 26-34. [\[CrossRef\]](#)
155. Yipp BG, Petri B, Salina D, *et al.* Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med*. 2012; 18(9): 1386-93. [\[CrossRef\]](#)
156. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(5): 1165-8. [\[CrossRef\]](#)
157. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, *et al.* Brief report: Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(6): 1672-7. [\[CrossRef\]](#)
158. Konstantinov KN, Emil SN, Barry M, Kellie S, Tzamaloukas AH. Glomerular disease in patients with infectious processes developing antineutrophil cytoplasmic antibodies. *ISRN Nephrol*. 2013; 2013: 324315. [\[CrossRef\]](#)
159. Langlois V, Lesourd A, Girszyn N, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(3): e2564. [\[CrossRef\]](#)
160. Zaratzian C, Gouriet F, Tissot-Dupont H, *et al.* Antiphospholipid antibodies proposed in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(7): 1159-62. [\[CrossRef\]](#)
161. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, *et al.* Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med*. 1993; 153(5): 642-8. [\[CrossRef\]](#)
162. Gouriet F, Bothelo-Nevers E, Coulibaly B, Raoult D, Casalta JP. Evaluation of sedimentation rate, rheumatoid factor, C-reactive protein, and tumor necrosis factor for the diagnosis of infective endocarditis [Letter]. *Clin Vaccine Immunol*. 2006; 13(2): 301. [\[CrossRef\]](#)
163. 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(3): 200-9. [\[CrossRef\]](#)
164. Capo C, Zugun F, Stein A, *et al.* Upregulation of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 β in Q fever endocarditis. *Infect Immun*. 1996; 64(5): 1638-42.
165. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3): 713-9. [\[CrossRef\]](#)
166. Deck C, Guarda E, Bianchi C, *et al.* [Circulating immune complexes in infective endocarditis]. *Rev Med Chil*. 1988; 116(11): 1101-4. [\[CrossRef\]](#)
167. Kauffmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, Van Es LA. The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. *Am J Med*. 1981; 71(1): 17-25. [\[CrossRef\]](#)
168. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1976; 295(27): 1500-5. [\[CrossRef\]](#)
169. Thoker ZA, Khan KA, Rashid I. Correlation of cardiac troponin I levels with infective endocarditis & its adverse clinical outcomes. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 661-4. [\[CrossRef\]](#)
170. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2007; 99(10): 1429-33. [\[CrossRef\]](#)
171. Gunebakmaz O, Kaya MG, Kaya EG, *et al.* Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis. *Int J Infect Dis*. 2010; 14(11): e982-5. [\[CrossRef\]](#)
172. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, *et al.* Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 7962546. [\[CrossRef\]](#)
173. Shevchenko Iu L, Danil'chenko VV, Zhiburt EB, Serebrianaia NB, Khubulava GG, Katkova IV. [The immunogenetic status of patients with infective endocarditis]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 1995; 154(1): 58-63. [\[CrossRef\]](#)
174. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, *et al.* Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(2): 202-19. [\[CrossRef\]](#)

175. Wong D, Rubinshtein R, Keynan Y. Alternative cardiac imaging modalities to echocardiography for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2016; 118(9): 1410-8. [\[CrossRef\]](#)
176. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, *et al.* Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(1): e1-14. [\[CrossRef\]](#)
177. Gomes A, van Geel PP, Santing M, *et al.* Imaging infective endocarditis: Adherence to a diagnostic flowchart and direct comparison of imaging techniques. *J Nucl Cardiol.* (Baskıda).
178. Young WJ, Jeffery DA, Hua A, *et al.* Echocardiography in patients with infective endocarditis and the impact of diagnostic delays on clinical outcomes. *Am J Cardiol.* 2018; 122(4): 650-5. [\[CrossRef\]](#)
179. Harding D, Prendergast B. Advanced imaging improves the diagnosis of infective endocarditis. *F1000Res.* 2018; 29; 7. pii: F1000 Faculty Rev-674. [\[CrossRef\]](#)
180. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, *et al.* Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005; 112(1): 69-75. [\[CrossRef\]](#)
181. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14(3): 631-8. [\[CrossRef\]](#)
182. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, *et al.* Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013; 127(23): 2272-84. [\[CrossRef\]](#)
183. Yang A, Tan C, Daneman N, *et al.* Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 68(6): 1017-1023. [\[CrossRef\]](#)
184. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, *et al.* Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 ; 178(4): 502-10. [\[CrossRef\]](#)
185. Rohmann S, Erhel R, Darius H, Makowski T, Meyer J. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1997; 20(2): 132-40. [\[CrossRef\]](#)
186. Manzano C, Vilacosta I, Fernández C, *et al.* Evolution of vegetation size in left-sided endocarditis. Is it a prognostic factor during hospitalization? *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(8): 714-7. [\[CrossRef\]](#)
187. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, *et al.* Síndrome coronario agudo en la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(1): 24-31. [\[CrossRef\]](#)
188. Gomes A, Glaudemans A, Touw DJ, *et al.* Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(1): e1-14. [\[CrossRef\]](#)
189. Dursun M, Yilmaz S, Yilmaz E, *et al.* The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21(1): 28-33. [\[CrossRef\]](#)
190. Duval X, lung B, Klein I, *et al.* Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010; 152(8): 497-504. [\[CrossRef\]](#)
191. Parra JA, Hernandez L, Munoz P, *et al.* Detection of spleen, kidney and liver infarcts by abdominal computed tomography does not affect the outcome in patients with left-side infective endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(33): e11952. [\[CrossRef\]](#)
192. Madoff LC. Splenic abscess. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 979-81.
193. Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. ¹⁸F-FDG PET/CT for the detection of septic embolisms in patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med.* 2014; 55(7): 1045-6. [\[CrossRef\]](#)
194. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, *et al.* ¹⁸F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(8): 1190-6. [\[CrossRef\]](#)
195. Bertagna F, Bisleri G, Motta F, *et al.* Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review of the literature. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012; 28(6): 1417-25. [\[CrossRef\]](#)
196. Coulden R, Chung P, Sonnex E, Ibrahim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial ¹⁸F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiol.* 2012; 22(10): 2221-8. [\[CrossRef\]](#)
197. Caldarella C, Leccisotti L, Treglia G, Giordano A. Which is the optimal acquisition time for FDG PET/CT imaging in patients with infective endocarditis? *J Nucl Cardiol.* 2013; 20(2): 307-9. [\[CrossRef\]](#)
198. Chen W, Kim J, Molchanova-Cook OP, Dilsizian V. The potential of FDG PET/CT for early diagnosis of cardiac device and prosthetic valve infection before morphologic damages ensue. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(3): 459. [\[CrossRef\]](#)
199. Pizzi MN, Roque A, Cuéllar-Calabria H, *et al.* ¹⁸F-FDG-PET/CTA of prosthetic cardiac valves and valve-tube grafts: infective versus inflammatory patterns. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 ; 9(10): 1224-7. [\[CrossRef\]](#)
200. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37(4): 835-41. [\[CrossRef\]](#)
201. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ^{99m}Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37(4): 842-8. [\[CrossRef\]](#)
202. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marin M, *et al.* Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 162-5. [\[CrossRef\]](#)
203. Pazin GJ SS, Thompson ME. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med.* 1982; 142(2): 263-8. [\[CrossRef\]](#)
204. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(4): 788-802. [\[CrossRef\]](#)
205. Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol.* 2016; 7: 697. [\[CrossRef\]](#)
206. Bouza E, Sousa D, Rodriguez-Creixems M, Lechuz JG, Muñoz P. Is the volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *J Clin Microbiol.* 2007; 45(9): 2765-9. [\[CrossRef\]](#)
207. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, *et al.* Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(2): 269-89. [\[CrossRef\]](#)
208. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. *Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi: Kan Dolaşımı Örnekleri.* Ankara: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, 2017.
209. Towns ML JW, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010; 43(4): 347-9. [\[CrossRef\]](#)
210. Muñoz P, Bouza E, Marin M, *et al.* Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(9): 2897-901. [\[CrossRef\]](#)
211. Garcia-Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, *et al.* Impact of valve culture in the prognosis of active left-sided infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(6): 1017-23. [\[CrossRef\]](#)

212. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, *et al.* Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(6): 697-704. [\[CrossRef\]](#)
213. Subedi S, Jennings Z, Chen SC. Laboratory approach to the diagnosis of culture-negative infective endocarditis. *Heart Lung Circ.* 2017; 26(8): 763-71. [\[CrossRef\]](#)
214. Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszka B, *et al.* Evaluation of blood culture media for the detection of fungi. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(1): 161-7. [\[CrossRef\]](#)
215. Benslimani A FF, Lepidi H, Raoult D. Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11 (2): 216-24. [\[CrossRef\]](#)
216. Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of Bartonella endocarditis. *Clin Vaccine Immunol.* 2002; 9(4): 795-801. [\[CrossRef\]](#)
217. Dowell SF PR, Boman J, Carlone GM, *et al.* Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (4): 492-503. [\[CrossRef\]](#)
218. Gdoura R, Pereyre S, Frikha I, *et al.* Culture-negative endocarditis due to Chlamydia pneumoniae. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(2): 718-20. [\[CrossRef\]](#)
219. Moter A, Musci M, Schmiedel D. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12(4): 244-52. [\[CrossRef\]](#)
220. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(Suppl. 1): S7-15. [\[CrossRef\]](#)
221. Fenollar F, Raoult D. Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *APMIS.* 2004; 11(11-12): 785-807. [\[CrossRef\]](#)
222. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation.* 2005; 111(11): 1415-21. [\[CrossRef\]](#)
223. Miller RJ, Chow B, Pillai D, Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 146. [\[CrossRef\]](#)
224. Kuhn C, Disque C, Muhl H, Orszag P, Stiesch M, Haverich A. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with infectious endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(8): 2919-23. [\[CrossRef\]](#)
225. Brenner SA, Rooney J, Manzwitsch P, Regnery RL. Isolation of Bartonella (Rochalimaea) henselae: effects of methods of blood collection and handling. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(3): 544-7.
226. Raoult D, Casalta JP, Richet H, *et al.* Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(10): 5238-42. [\[CrossRef\]](#)
227. Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG, *et al.* Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations. *Infection.* 2017; 45(2): 199-207. [\[CrossRef\]](#)
228. Burke A, Tavora F. *Practical Cardiovascular Pathology.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2011.
229. Miller DV, Revelo MP. *Diagnostic Pathology: Cardiovascular.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
230. Lepidi H, Durack D, Raoult D. Diagnostic methods: Current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(2): 339-61. [\[CrossRef\]](#)
231. Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, *et al.* Infective endocarditis due to Bartonella spp. and Coxiella burnetii: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1078: 215-22. [\[CrossRef\]](#)
232. Lepidi H, Houpihan P, Liang Z, Raoult D. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, and histologic studies. *J Infect Dis.* 2003; 187(7): 1097-106. [\[CrossRef\]](#)
233. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76(12): 1204-12. [\[CrossRef\]](#)
234. Lepidi H, Coulbaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis.* 2006; 193(12): 1711-7. [\[CrossRef\]](#)
235. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14(3): 631-8. [\[CrossRef\]](#)
236. Granados U, Fuster D, Pericas JM, *et al.* Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med.* 2016; 57(11): 1726-32. [\[CrossRef\]](#)
237. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80(3): 159-72. [\[CrossRef\]](#)
238. Roldan CA, Tolstrup K, Macias L, *et al.* Libman-Sacks endocarditis: detection, characterization, and clinical correlates by three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(7): 770-9. [\[CrossRef\]](#)
239. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist.* 2007; 12(5): 518-23. [\[CrossRef\]](#)
240. Park LP, Chu VH, Peterson G, *et al.* Validated risk score for predicting 6-month mortality in infective endocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(4): e003016.
241. Mestres CA, Paré JC, Miró JM; Working Group on Infective Endocarditis of the Hospital Clínic de Barcelona. Organization and functioning of a multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of infective endocarditis: a 30-year perspective (1985-2014). *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(5): 363-8. [\[CrossRef\]](#)
242. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, *et al.* Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2010; 106(7): 1011-5. [\[CrossRef\]](#)
243. Benoit M, Thuny F, Le Priol Y, *et al.* The transcriptional programme of human heart valves reveals the natural history of infective endocarditis. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8939. [\[CrossRef\]](#)
244. Erwin JP, Otto C. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn. *Heart.* 2014; 100(13): 996-8. [\[CrossRef\]](#)
245. González De Molina M, Fernández-Guerrero JC, Azpitarte J. Infectious endocarditis: degree of discordance between clinical guidelines recommendations and clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(8): 793-800. [\[CrossRef\]](#)
246. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3): 788-93. [\[CrossRef\]](#)
247. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, *et al.* Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009; 169(14): 1920-8. [\[CrossRef\]](#)
248. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, *et al.* Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013; 112(8): 1171-6. [\[CrossRef\]](#)
249. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al.* Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital--prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(5): 769-75. [\[CrossRef\]](#)

250. Leibovici L. Aminoglycoside-containing antibiotic combinations for the treatment of bacterial endocarditis: an evidence-based approach. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(Suppl. 2): S46-9. [CrossRef]
251. Davido B, Dinh A, Nemo EM, Makhloufi S, Leplay C, Salomon J. Efficacy of the switch to oral antibiotics in the treatment of non-Staphylococcus aureus infective endocarditis in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(2): 124-5. [CrossRef]
252. Mzabi A, Kerneis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(7): 607-12. [CrossRef]
253. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, *et al.* Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019; 380(5): 415-24. [CrossRef]
254. Boucher HW. Partial oral therapy for osteomyelitis and endocarditis - is it time? *N Engl J Med*. 2019; 380(5): 487-9. [CrossRef]
255. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(1): 82-98. [CrossRef]
256. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 ; 68(9): 1243-55. [CrossRef]
257. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, *et al.* The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. 2007; 154(6): 1086-94. [CrossRef]
258. Pefanis A, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Activity of ampicillin-sulbactam and oxacillin in experimental endocarditis caused by β -lactamase hyperproducing Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(3): 507-11. [CrossRef]
259. Backo M, Gaenger E, Burkart A, Chai YL, Bayer AS. Treatment of experimental staphylococcal endocarditis due to a strain with reduced susceptibility in vitro to vancomycin: efficacy of ampicillin-sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(10): 2565-8. [CrossRef]
260. Ramos MC IM, Kim E, Witt MD, Bayer AS. Ampicillin-sulbactam is effective in prevention and therapy of experimental endocarditis caused by β -lactamase-producing coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40(1): 97-101. [CrossRef]
261. Lavoie SR WE, Coudron PE, Williams DS, Markowitz SM. Comparison of ampicillin-sulbactam with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to a β -lactamase-producing, highly gentamicin-resistant isolate of Enterococcus faecalis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(7): 1447-51. [CrossRef]
262. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, *et al.* Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(10): 1581-6. [CrossRef]
263. Garcia-de-la-Maria C, Pericas JM, Del Rio A, *et al.* Early in vitro and in vivo development of high-level daptomycin resistance is common in mitis group streptococci after exposure to daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5): 2319-25. [CrossRef]
264. Bashore TM, Cabell C, Fowler V, Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2006; 31(4): 274-352. [CrossRef]
265. Sinner SW, Tunkel A. Viridans streptococci, nutritionally variant streptococci, groups C and G streptococci, and other related organisms. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 2349-61.
266. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12): 1585-92. [CrossRef]
267. Fujitani S, Rowlinson MC, George WL. Penicillin G-resistant viridans group streptococcal endocarditis and interpretation of the American Heart Association's Guidelines for the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1064-6. [CrossRef]
268. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, Steckelberg JM, Wilson WR, Patel R. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(11): 4463-5. [CrossRef]
269. Berzeg-Deniz D, Şimşek-Yavuz S, Öcalmaz MŞ, Eren-Şensoy A, Ertürk A, Çeken S. Penisilin G: Unutmak için çok mu erken? [Özet]. In: Şimşek-Yavuz S, Timurkaynak F, eds. *XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (25-29 Mart 2015, Antalya) *Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015: 121.
270. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, *et al.* Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(5): 381-7. [CrossRef]
271. Süzük S, Kaşkatepe B, Çetin M. Antimicrobial susceptibility against penicillin, ampicillin and vancomycin of viridans group streptococcus in oral microbiota of patients at risk of infective endocarditis. *Infec Med*. 2016; 24(3): 190-3.
272. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, valid from 2018-05-15 [Internet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 1 Mayıs 2019]. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
273. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(Suppl. 2): ii5-13. [CrossRef]
274. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111(23): e394-434. [CrossRef]
275. Arias CA, Murray BE. Enterococcus species, Streptococcus galolyticus group, and Leuconostoc species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 2328-39.
276. Miro JM, Pericas JM, del Rio A; Hospital Clinic Endocarditis Study Group. A new era for treating Enterococcus faecalis endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! *Circulation*. 2013; 127(17): 1763-6. [CrossRef]
277. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's new in the treatment of enterococcal endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16(10): 431. [CrossRef]
278. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, *et al.* Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(3): 639-46. [CrossRef]
279. Gavalda J, Len O, Miró JM, *et al.* Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007; 146(48): 574-9. [CrossRef]
280. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, *et al.* Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for

- treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): 1261-8. [CrossRef]
281. Birmingham MC, Rayner C, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug resistant, Gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(2): 159-68. [CrossRef]
 282. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2): 273-80. [CrossRef]
 283. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Vancomycin-resistant enterococci: therapeutic challenges in the 21st century. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(2): 415-39. [CrossRef]
 284. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(2): 734-9. [CrossRef]
 285. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a national cohort study of veterans affairs patients. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(6): 871-8. [CrossRef]
 286. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(10): 890 e1-7. [CrossRef]
 287. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, et al. Effect of daptomycin dose on the outcome of vancomycin-resistant, daptomycin-susceptible *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(8): 1026-34. [CrossRef]
 288. Leenstra T, Woudt S, van Heereveld J, et al. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, Annual Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 1 Mayıs 2019]. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/354434/WHO_CAESAR_AnnualReport_2017.pdf?ua=1.
 289. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(5): 333-9. [CrossRef]
 290. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(1): 192-7. [CrossRef]
 291. Small PM, Chambers H. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(6): 1227-31. [CrossRef]
 292. McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(12): 1760-5. [CrossRef]
 293. Park GE, Ko JH, Cho SY, et al. Empirical combination of a β -lactam to vancomycin may not improve outcomes of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia, compared to vancomycin monotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(7): 1091-6. [CrossRef]
 294. Lee S, Choe PG, Song KH, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(11): 5122-6. [CrossRef]
 295. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The safety and economic impact of cefazolin versus nafcillin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(2): 225-31. [CrossRef]
 296. Li J, Echevarria KL, Traugott KA. β -lactam therapy for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative review of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(3): 346-60. [CrossRef]
 297. McDanel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(1): 100-6. [CrossRef]
 298. Davis JS, Turnidge J, Tong S. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52(2): 297-300. [CrossRef]
 299. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus nafcillin for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a California tertiary medical center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(8): 4684-9. [CrossRef]
 300. Lee S, Song KH, Jung SI, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(2): 152-158. [CrossRef]
 301. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(2): 125-32. [CrossRef]
 302. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, et al. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(9): 5232-8. [CrossRef]
 303. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(5): 1539-46. [CrossRef]
 304. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(9): 5117-24. [CrossRef]
 305. Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE. In vivo effects of cefazolin, daptomycin, and nafcillin in experimental endocarditis with a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strain showing an inoculum effect against cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(9): 4276-81. [CrossRef]
 306. Nannini EC, Stryjewski ME, et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(8): 3437-41. [CrossRef]
 307. Murray R. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: diagnosis and management guidelines. *Intern Med J*. 2005; 35(Suppl. 2): S25-44. [CrossRef]
 308. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, et al. Determination of an inoculum effect with various cephalosporins among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(5): 2206-8. [CrossRef]
 309. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011; 39(6): 1474-81. [CrossRef]
 310. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(1): 23-30. [CrossRef]
 311. Dien Bard J, Hindler JA, Gold HS, Limbago B. Rationale for eliminating *Staphylococcus* breakpoints for β -lactam agents other than penicillin, oxacillin or ceftazidime, and ceftaroline. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(9): 1287-96. [CrossRef]

312. Patel UC, McKissic EL, Kasper D, *et al.* Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(6): 1282-9. [CrossRef]
313. Lother SA, Press N. Once-daily treatments for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: are they good enough? *Curr Infect Dis Rep.* 2017; 19(11): 43. [CrossRef]
314. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of cefotaxime and other β -lactams for penicillin-binding proteins from Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(5): 1670-7. [CrossRef]
315. Palmer SM, Kang S, Cappelletty DM, Rybak MJ. Bactericidal killing activities of cefepime, ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone against Staphylococcus aureus and β -lactamase-producing strains of Enterobacter aerogenes and Klebsiella pneumoniae in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(8): 1764-71. [CrossRef]
316. Thwaites GE, Edgeworth J, Gkrania-Klotsas E, *et al.* Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(3): 208-22. [CrossRef]
317. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, *et al.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med.* 2006; 355(7): 653-65. [CrossRef]
318. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, *et al.* High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(12): 6213-22. [CrossRef]
319. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in Staphylococcus aureus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(6): 755-71. [CrossRef]
320. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(1): 51-8. [CrossRef]
321. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with Staphylococcus aureus bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014; 312(15): 1552-64. [CrossRef]
322. Pericàs JM, Messina JA, Garcia-de-la-Mària C, *et al.* Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus left-sided infective endocarditis treated with antistaphylococcal β -lactam antibiotics: a prospective cohort study by the International Collaboration on Endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(8): 544-9. [CrossRef]
323. Cervera C, Castañeda X, de la Mària CG, *et al.* Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(12): 1668-75. [CrossRef]
324. Kalimuddin S, Chan YFZ, Phillips R, *et al.* A randomized phase 2B trial of vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations - results of a prematurely terminated study. *Trials.* 2018; 19(1): 305. [CrossRef]
325. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(3): 285-92. [CrossRef]
326. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2): 634-8. [CrossRef]
327. Neely MN, Youn G, Jones B, *et al.* Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(1): 309-16. [CrossRef]
328. Neely MN, Kato L, Youn G, *et al.* Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(2). pii: e02042-17. [CrossRef]
329. Badwal J. Vanquish thy troughs: targeting AUC/MIC for vancomycin dosing [Internet]. Austin, TX: The University of Texas at Austin [erişim 1 Mayıs 2019]. http://sites.utexas.edu/pharmacotherapy-rounds/files/2018/03/BadwalRR_FinalHandout-without-pic-March-2018.pdf
330. Chavada R, Ghosh N, Sandaradura I, Maley M, Van Hal SJ. Establishment of an AUC₀₋₂₄ threshold for nephrotoxicity is a step towards individualized vancomycin dosing for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(5): pii: e02535-16. [CrossRef]
331. Castañeda X, Garcia de la Maria C, Gasch O, *et al.* AUC/MIC pharmacodynamic target is not a good predictor of vancomycin efficacy in methicillin-resistant Staphylococcus aureus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(6): e02486-16. [CrossRef]
332. Drew RH, Sakoulas G. Vancomycin: parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults>.
333. Chambers HF, Sande M. Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 26(1): 61-4. [CrossRef]
334. Gorgolas MD, Aviles P, Verdejo C, Guerrero MLF. Treatment of experimental endocarditis due to methicillin-susceptible or methicillin-resistant Staphylococcus aureus with trimethoprim-sulfamethoxazole and antibiotics that inhibit cell wall synthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(4): 953-7. [CrossRef]
335. Kaatz GW, Seo S, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ. Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(11): 2081-5. [CrossRef]
336. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough R. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with Staphylococcus aureus intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(1): 79-87. [CrossRef]
337. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, *et al.* High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother.* 2014; 20(1): 43-7. [CrossRef]
338. Lee CH, Tsai CY, Li CC, Chien CC, Liu JW. Teicoplanin therapy for MRSA bacteraemia: a retrospective study emphasizing the importance of maintenance dosing in improving clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(1): 257-63. [CrossRef]
339. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(10): 4069-79. [CrossRef]
340. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, *et al.* Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(4): 936-42. [CrossRef]
341. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, *et al.* Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus persistent bacteraemia treated

- with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(2): 568-71. [CrossRef]
342. Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(2): 491-507. [CrossRef]
343. Senneville E, Caillon J, Calvet B, Jehl F. Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 47(1): 12-9. [CrossRef]
344. García-de-la-Mària C, Gasch O, García-Gonzalez J, *et al.* The combination of daptomycin and fosfomycin has synergistic, potent, and rapid bactericidal activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 65(25): 6. [CrossRef]
345. Claeys KC, Smith JR, Casapao AM, *et al.* Impact of the combination of daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole on clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(4): 1969-76. [CrossRef]
346. Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, *et al.* High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(8): 4511-5. [CrossRef]
347. Smith JR, Yim J, Rice S, Stamper K, Kebriaei R, Rybak MJ. Combination of tedizolid and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(5). pii: e00101-18. [CrossRef]
348. Zainah H, Zervos M, Stephane W, Chamas Alhelo S, Alkhoury G, Weinmann A. Daptomycin failure for treatment of pulmonary septic emboli in native tricuspid and mitral valve methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Case Rep Infect Dis.* 2013; 2013: 653582. [CrossRef]
349. ClinicalTrials.gov. Database. A phase 3 telavancin *Staphylococcus aureus* (S. aureus) bacteremia trial [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208063>.
350. Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier RC. β -lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(1): 102-9. [CrossRef]
351. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, *et al.* Combination of vancomycin and β -lactam therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a pilot multicenter randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(2): 173-80. [CrossRef]
352. Jang HC, Kim SH, Kim KH, *et al.* Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(3): 395-401. [CrossRef]
353. Seah J, Lye DC, Ng TM, Krishnan P, Choudhury S, Teng CB. Vancomycin monotherapy vs. combination therapy for the treatment of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Virulence.* 2013; 4(8): 734-9. [CrossRef]
354. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, *et al.* A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(12): 2921-6. [CrossRef]
355. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Jr., *et al.* Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(6): 713-21. [CrossRef]
356. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(7): 2463-7. [CrossRef]
357. Rieg S, Joost I, Weiss V, *et al.* Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia-a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(6): 406 e1-8. [CrossRef]
358. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, *et al.* Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin - preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(2): 190-1. [CrossRef]
359. Klompas M, Kalil AC. Colouring outside the guidelines. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(10): 691-2. [CrossRef]
360. Ergonul O, Aydin M, Azap A, *et al.* Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect.* 2016; 94(4): 381-5. [CrossRef]
361. Can F, Menekse S, Ispir P, *et al.* Impact of the ST101 clone on fatality among patients with colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(5): 1235-41. [CrossRef]
362. Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(4): 289-306. [CrossRef]
363. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(2): 31. [CrossRef]
364. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, *et al.* Prosthetic valve *Candida* spp. endocarditis: new insights into long-term prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(6): 825-32. [CrossRef]
365. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): e1-60.
366. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, *et al.* Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005; 91(5): 571-5. [CrossRef]
367. Hasbun R, Vikram H, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. *JAMA.* 2003; 289(15): 1933-40. [CrossRef]
368. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(7): 668-75. [CrossRef]
369. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, *et al.* Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(5): 384-90. [CrossRef]
370. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, *et al.* Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005; 26(3): 288-97. [CrossRef]
371. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J.* 2002; 23(1): 79-86. [CrossRef]
372. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(8): 891-975. [CrossRef]

373. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, *et al.* Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA*. 2011; 306(20): 2239-47. [\[CrossRef\]](#)
374. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, *et al.* Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 2005; 91(7): 954-9. [\[CrossRef\]](#)
375. Chambers J, Sandoe J, Ray S, *et al.* The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart*. 2014; 100(7): 524-7. [\[CrossRef\]](#)
376. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, *et al.* Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2013; 34(23): 1749-54. [\[CrossRef\]](#)
377. Habib G, Hoen B, Tornos P, *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009; 30(19): 2369-413.
378. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán J, *et al.* Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(9): 1489-95. [\[CrossRef\]](#)
379. Selton-Suty C, Maigrat CH, Devignes J, *et al.* Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. *Heart*. 2018; 104(6): 509-16. [\[CrossRef\]](#)
380. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, *et al.* Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(15): 1384-92. [\[CrossRef\]](#)
381. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, *et al.* Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population. *J Cardiol*. 2017; 70(6): 607-14. [\[CrossRef\]](#)
382. Hess A, Klein I, lung B, *et al.* Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34(8): 1579-84. [\[CrossRef\]](#)
383. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, *et al.* Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(4): 327-36. [\[CrossRef\]](#)
384. Merkler AE, Chu S, Lerario MP, Navi BB, Kamel H. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology*. 2015; 85(6): 512-6. [\[CrossRef\]](#)
385. Nishimura RA, Otto C, Bonow RO, *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(2): 252-89. [\[CrossRef\]](#)
386. Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, *et al.* 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153(6): 1241-58. [\[CrossRef\]](#)
387. Ferrera C, Vilacosta I, Fernandez C, *et al.* Early surgery for acute-onset infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 54(6): 1060-6. [\[CrossRef\]](#)
388. Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011; 36(5): 175-222. [\[CrossRef\]](#)
389. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36): 2739-91. [\[CrossRef\]](#)
390. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, *et al.* Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012; 366(26): 2466-73. [\[CrossRef\]](#)
391. Tattavin P, Mainardi JL. Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. *Med Mal Infect*. 2016; 46(8): 406-10. [\[CrossRef\]](#)
392. Jia L, Wang Z, Fu Q, Bu H, Wei M. Could early surgery get beneficial in adult patients with active native infective endocarditis? A meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 3459468. [\[CrossRef\]](#)
393. Oliver L, Lepeule R, Moussafeur A, Fiore A, Lim P, Ternacle J. Early surgery in infective endocarditis: why should we wait? *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109(12): 651-4. [\[CrossRef\]](#)
394. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 18(6): 740-7. [\[CrossRef\]](#)
395. Tam DY, Yanagawa B, Verma S, *et al.* Early vs late surgery for patients with endocarditis and neurological injury: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2018; 34(9): 1185-99. [\[CrossRef\]](#)
396. Hodges KE, Hussain ST, Stewart WJ, Pettersson GB. Surgical management of infective endocarditis complicated by ischemic stroke. *J Card Surg*. 2017; 32(1): 9-13. [\[CrossRef\]](#)
397. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, *et al.* Surgical management of endocarditis: the Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(6): 2012-9. [\[CrossRef\]](#)
398. Misfeld M, Gírrbach F, Etz CD, *et al.* Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(6): 1837-44. [\[CrossRef\]](#)
399. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, *et al.* Surgical management of infective endocarditis complicated by embolic stroke: practical recommendations for clinicians. *Circulation*. 2016; 134(17): 1280-92. [\[CrossRef\]](#)
400. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104(1): 35-44. [\[CrossRef\]](#)
401. Thanavaro KL, Nixon JV. Endocarditis 2014: an update. *Heart Lung*. 2014; 43(4): 334-7. [\[CrossRef\]](#)
402. Weber C, Gassa A, Rokohl A, *et al.* Severity of presentation, not sex, increases risk of surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107(4): 1111-7. [\[CrossRef\]](#)
403. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, *et al.* The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 307571. [\[CrossRef\]](#)
404. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, *et al.* Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017; 103(18): 1435-42. [\[CrossRef\]](#)
405. Gatti G, Perrotti A, Obadia JF, *et al.* Simple scoring system to predict in-hospital mortality after surgery for infective endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7).
406. Mistiaen WP. What are the main predictors of in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a review. *Scand Cardiovasc J*. 2018; 52(2): 58-68. [\[CrossRef\]](#)
407. Tao E, Wan L, Wang W, Luo Y, Zeng J, Wu X. The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0174519. [\[CrossRef\]](#)
408. Garcia-Granja PE, Lopez J, Vilacosta I, *et al.* Surgery changes prognosis in infective endocarditis: The importance of post-surgical clinical evolution. *Eur J Intern Med*. 2018; 55: 52-6. [\[CrossRef\]](#)
409. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, *et al.* Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(6): 566-75. [\[CrossRef\]](#)

410. Thuny F GR, Habachi R, Ansaldi S, *et al.* Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J.* 2012; 164(1): 94-101. [\[CrossRef\]](#)
411. Kervan Ü, Koç O, Özatik MA, *et al.* Türkiye'deki kalp damar cerrahisi kliniklerinin dağılımı ve hizmetlerinin niteliği. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2011; 19(4): 483-9.
412. Ostergaard L, Valeur N, Ihlemann N, *et al.* Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J.* 2018; 39(7): 623-9. [\[CrossRef\]](#)
413. Ostergaard L, Valeur N, Ihlemann N, *et al.* Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J.* 2018; 39(28): 2668-75. [\[CrossRef\]](#)
414. Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M. Prosthetic valve endocarditis - a trouble or a challenge? *J Cardiol.* 2019; 73(2): 126-33. [\[CrossRef\]](#)
415. Wang A, Athan E, Pappas PA, *et al.* Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007; 297(12): 1354-61. [\[CrossRef\]](#)
416. Kolte D, Goldsweig A, Kennedy KF, *et al.* Comparison of incidence, predictors, and outcomes of early infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in the United States. *Am J Cardiol.* 2018; 122(12): 2112-9. [\[CrossRef\]](#)
417. Evangelista A. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart.* 2004; 90(6): 614-7. [\[CrossRef\]](#)
418. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, *et al.* Improving the diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation.* 2018; 138(14): 1412-27. [\[CrossRef\]](#)
419. Bittencourt MS, Blankstein R. More evidence supporting fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing prosthetic valve infective endocarditis. *Circulation.* 2018; 138(14): 1428-30. [\[CrossRef\]](#)
420. Saby L, Laas O, Habib G, *et al.* Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23): 2374-82. [\[CrossRef\]](#)
421. Hindricks G, Camm J, Merkely B, Raatikainen P, Arnar DO. The EHRA White Book 2017. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries [Internet]. Sophia Antipolis, France: European Heart Rhythm Association [erişim 1 Mayıs 2019]. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/Documents/2017/ehra-white-book-2017.pdf.
422. Sohail RM, Wilson W, Baddour LM. Infections of nonvalvular cardiovascular devices. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 1041-56.
423. Osmonov D, Ozcan KS, Erdinler I, *et al.* Cardiac device-related endocarditis: 31-years' experience. *J Cardiol.* 2013; 61(2): 175-80. [\[CrossRef\]](#)
424. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, *et al.* 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm.* 2017; 14(2): e503-51. [\[CrossRef\]](#)
425. Tarakji KG, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C. Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016; 5(1): 65-71. [\[CrossRef\]](#)
426. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, *et al.* Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace.* 2012; 14(9): 1334-9. [\[CrossRef\]](#)
427. Sohail MR, Usan DZ, Khan AH, *et al.* Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(2): 166-73. [\[CrossRef\]](#)
428. Sohail MR, Usan DZ, Khan AH, *et al.* Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(1): 46-53. [\[CrossRef\]](#)
429. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, *et al.* Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(13): 1398-405. [\[CrossRef\]](#)
430. Erba PA, Sollini M, Conti U, *et al.* Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(10): 1075-86. [\[CrossRef\]](#)
431. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, *et al.* Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(9): 886-94. [\[CrossRef\]](#)
432. Ruttman E, Hangler H, Kilo J, *et al.* Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29(3): 231-6. [\[CrossRef\]](#)
433. Deharo JC, Bongiorni MG, Rozkovec A, *et al.* Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace.* 2012; 14(1): 124-34. [\[CrossRef\]](#)
434. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, *et al.* Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 2009; 6(7): 1085-104. [\[CrossRef\]](#)
435. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, *et al.* Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(6): 1482-90. [\[CrossRef\]](#)
436. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, *et al.* High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3): 347-54. [\[CrossRef\]](#)
437. Jan E, Camou F, Texier-Maugein J, *et al.* Microbiologic characteristics and *in vitro* susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23(4): 375-81. [\[CrossRef\]](#)
438. Tumbarello M, Pelargonio G, Trecarichi EM, *et al.* High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis caused by staphylococcal small-colony variants. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(10): 1516-7. [\[CrossRef\]](#)
439. Tascini C, Bongiorni MG, Di Cori A, *et al.* Cardiovascular implantable electronic device endocarditis treated with daptomycin with or without transvenous removal. *Heart Lung.* 2012; 41(6): e24-30. [\[CrossRef\]](#)
440. Kornberger A, Schmid E, Kalender G, *et al.* Bridge to recovery or permanent system implantation: an eight-year single-center experience in transvenous semipermanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36(9): 1096-103. [\[CrossRef\]](#)
441. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, *et al.* 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm.* 2017; 14(12): e503-51. [\[CrossRef\]](#)
442. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, *et al.* Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(24): 3098-109. [\[CrossRef\]](#)
443. Sexton DJ, Chu VH. Infective endocarditis in people who inject drugs [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/infective-endocarditis-in-people-who-inject-drugs>.

444. Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, Pasvol G. Native valve right sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(6): 510-9. [CrossRef]
445. Fleischauer AT, Ruhl L, Rhea S, Barnes E. Hospitalizations for endocarditis and associated health care costs among persons with diagnosed drug dependence - North Carolina, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(22): 569-573. [CrossRef]
446. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, Wu LT, Rosen DL. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to 2017: A study of statewide discharge data. *Ann Intern Med.* 2019; 170(1): 31-40. [CrossRef]
447. Number with a drug use disorders by substances, Turkey [Internet]. Oxford: Our World in Data [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://ourworldindata.org/grapher/number-with-drug-disorders-by-substance?country=TUR>.
448. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(2): 123-6. [CrossRef]
449. Chahoud J, Sharif Yakan A, Saad H, Kanj SS. Right-sided infective endocarditis and pulmonary infiltrates: an update. *Cardiol Rev.* 2016; 24(5): 230-7. [CrossRef]
450. Hussain ST, Witten J, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Tricuspid valve endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6(3): 255-61. [CrossRef]
451. Ortiz-Bautista C, Lopez J, Garcia-Granja PE, et al. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: the prognostic relevance of the valves involved [Letter]. *Int J Cardiol.* 2015; 187: 472-4. [CrossRef]
452. Muller KA, Zurn CS, Patrik H, et al. Massive haemoptysis in an intravenous drug user with infective tricuspid valve endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010. pii: bcr1020092404. [CrossRef]
453. San Roman JA, Vilacosta I, Lopez J, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25(8): 807-14. [CrossRef]
454. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis.* 2004; 38(6): 843-50. [CrossRef]
455. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis in patients with no history of injection drug use: current importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 586-94. [CrossRef]
456. Wu KS, Lee SS, Tsai HC, et al. Non-nosocomial healthcare-associated infective endocarditis in Taiwan: an underrecognized disease with poor outcome. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 221. [CrossRef]
457. Yang F, Zhang B, Yu J, et al. Epidemiology and the prognosis of healthcare-associated infective endocarditis in China: the significance of non-nosocomial acquisition. *Emerg Microbes Infect.* 2015; 4(7): e38. [CrossRef]
458. Martín-Dávila P, Fortun J, Navas E, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. *Chest.* 2005; 128(2): 772-9. [CrossRef]
459. Hwang JW, Park SW, Cho EJ, et al. Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis. *Korean J Intern Med.* 2018; 33(1): 102-12. [CrossRef]
460. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. Washington, DC: Department of Health and Human Services [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
461. Freiberg MS, So-Armah K. HIV and cardiovascular disease: we need a mechanism, and we need a plan. *J Am Heart Assoc.* 2016; 4(3): e003411. [CrossRef]
462. Sogaard OS, Reekie J, Ristola M, et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons: incidence rates and risk factors. *J Infect.* 2013; 66(5): 439-46. [CrossRef]
463. Currie PF, Sutherland G, Jacob AJ, Bell JE, Brettell RP, Boon NA. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J.* 1995; 16(Suppl. B): 15-8. [CrossRef]
464. Miró JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(2): 273-9. [CrossRef]
465. Gebo KA, Burkey M, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43(4): 426-32. [CrossRef]
466. Furuno JP, Johnson J, Schweizer ML, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis among HIV patients: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 298. [CrossRef]
467. Nahass RG, Weinstein M, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis.* 1990; 162(4): 967-70. [CrossRef]
468. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(1): 40-5. [CrossRef]
469. Taramasso L, Tatarrelli P, Di Biagio A. Bloodstream infections in HIV-infected patients. *Virulence.* 2016; 7(3): 320-8. [CrossRef]
470. Pedro-Botet ML, Modol J, Vallés X, et al. Changes in bloodstream infections in HIV-positive patients in a university hospital in Spain (1995-1997). *Int J Infect Dis.* 2002; 6(1): 17-22. [CrossRef]
471. Losa JE, Miro JM, Del Rio A, et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(1): 45-54. [CrossRef]
472. Miró JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin.* 2003; 21(2): 167-84. [CrossRef]
473. Chong T, Alejo DE, Greene PS, et al. Cardiac valve replacement in human immunodeficiency virus-infected patients. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(2): 478-81. [CrossRef]
474. Gansera LS, Eszlari E, Deutsch O, Eichinger WB, Gansera B. High-risk cardiac surgery in patients with intravenous drug abuse and/or active hepatitis C or HIV infection: an ethical discussion of six cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64(1): 2-5. [CrossRef]
475. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 1199-206. [CrossRef]
476. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart.* 2017; 103(20): 1602-9. [CrossRef]
477. Şimşek-Yavuz S. Yaşlı hastalarda infektif endokardit. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2017; 45(Suppl. 5): 56-63.
478. Pereira L, Machado A, Oliveira J, Almeida P, Bettencourt P. Infective endocarditis presenting as acute renal failure and unusual complications. *Intern Med.* 2015; 54(10): 1259-63. [CrossRef]
479. Kim B, Huh HJ, Chung DR, Kim WS, Ki CS, Lee NY. The first case of concurrent infective endocarditis and spondylitis caused by *Streptococcus tigurinus*. *Ann Lab Med.* 2015; 35(6): 654-6. [CrossRef]
480. Honarbakhsh S, Chowdhury M, Farooqi F, Deane A. Syncope secondary to left ventricular outflow tract obstruction, an interesting presentation of infective endocarditis. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015. pii: bcr2015211920. [CrossRef]
481. Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* 2019; 64: 63-71. [CrossRef]
482. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010; 121(7): 892-7. [CrossRef]

483. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, *et al.* Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19): 2095-103. [\[CrossRef\]](#)
484. Nasim A, Baqi S, Akhtar SF. Pseudomonas aeruginosa endocarditis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(2): 180-3. [\[CrossRef\]](#)
485. Avery RK, Barnes D, Teran JC, *et al.* Listeria monocytogenes tricuspid valve endocarditis with septic pulmonary emboli in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 1999; 1(4): 284-7. [\[CrossRef\]](#)
486. Nelson JK, Giraldeau G, Montoya JG, Deresinski S, Ho DY, Pham M. Donor-derived coccidioides immitis endocarditis and disseminated infection in the setting of solid organ transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(3): ofw086. [\[CrossRef\]](#)
487. George S, Varghese J, Chandrasekhar S, *et al.* Gram-negative bacteria causing infective endocarditis: Rare cardiac complication after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013; 5(5): 296-7. [\[CrossRef\]](#)
488. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, *et al.* Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2004; 6(4): 165-70. [\[CrossRef\]](#)
489. Regueiro F, Gutierrez F, Mons R, Riancho G, Revuelta JM. Aspergillus endocarditis in lung transplant recipient: successful surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(1): 321-3. [\[CrossRef\]](#)
490. Morio F, Treilhaud M, Lepelletier D, *et al.* Aspergillus fumigatus endocarditis of the mitral valve in a heart transplant recipient: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 62(4): 453-6. [\[CrossRef\]](#)
491. Unic D, Starcevic B, Sicaia M, *et al.* Aortic valve endocarditis in a transplanted heart after urethral instrumentation. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(3): e61-2. [\[CrossRef\]](#)
492. Sayeed R, Drain AJ, Sivasothy PS, Large SR, Wallwork J. Aortic valve replacement for late infective endocarditis after heart-lung transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(10): 4537-9. [\[CrossRef\]](#)
493. Goegele H, Ruttman E, Aranda-Michel J, *et al.* Fatal endocarditis due to extended spectrum betalactamase producing Klebsiella terrigena in a liver transplant recipient [Letter]. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119(11-12): 385-6. [\[CrossRef\]](#)
494. Moreira AL, Haslett P, Symmans WF. Propionibacterium acnes as the cause of endocarditis in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(1): 224-6. [\[CrossRef\]](#)
495. Szabo RP, Kertesz A, Szerafin T, *et al.* Chlamydia pneumoniae okozta infektív endocarditis májtranszplantációt követően. *Orv Hetil.* 2015; 156(22): 896-900. [\[CrossRef\]](#)
496. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Ren Fail.* 2017; 39(1): 432-9. [\[CrossRef\]](#)
497. Bhatia N, Agrawal S, Garg A, *et al.* Trends and outcomes of infective endocarditis in patients on dialysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(7): 423-9. [\[CrossRef\]](#)
498. Labriola L, Jadoul M. Haemodialysis is a major risk factor for infective endocarditis. *Lancet.* 2016; 388(10042): 339-40. [\[CrossRef\]](#)
499. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, eds. *Türkiye'de Nefroloji, Dializ ve Transplantasyon Registry 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu.* İstanbul: Türk Nefroloji Derneği, 2016.
500. Lewis SS, Sexton DJ. Metastatic complications of bloodstream infections in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2013; 26(1): 47-53. [\[CrossRef\]](#)
501. Sexton D. Vascular access infections in patients undergoing dialysis with special emphasis on the role and treatment of Staphylococcus aureus. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 13(3): 731-42. [\[CrossRef\]](#)
502. Hsiao CC, Weng CH, Li YJ, *et al.* Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 663-8. [\[CrossRef\]](#)
503. Nucifora G, Badano LP, Viale P, *et al.* Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J.* 2007; 28(19): 2307-12. [\[CrossRef\]](#)
504. Holland TL, Arnold C, Fowler VG, Jr. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. *JAMA.* 2014; 312(13): 1330-41. [\[CrossRef\]](#)
505. Leither MD, Shroff GR, Ding S, Gilbertson DT, Herzog CA. Long-term survival of dialysis patients with bacterial endocarditis undergoing valvular replacement surgery in the United States. *Circulation.* 2013; 128(4): 344-51. [\[CrossRef\]](#)
506. Miller LM, Clark E, Dipchand C, *et al.* Hemodialysis tunneled catheter-related infections. *Can J Kidney Health Dis.* 2016; 3: 2054358116669129. [\[CrossRef\]](#)
507. Beathard GA. Bacterial colonization of thrombosed dialysis arteriovenous grafts. *Semin Dial.* 2015; 28(4): 446-9. [\[CrossRef\]](#)
508. Nassar GM, Ayus J. Clotted arteriovenous grafts: a silent source of infection. *Semin Dial.* 2000; 13(1): 1-3. [\[CrossRef\]](#)
509. Farag M, Borst T, Sabashnikov A, *et al.* Surgery for infective endocarditis: outcomes and predictors of mortality in 360 consecutive patients. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3617-26. [\[CrossRef\]](#)
510. Chu VH, Park LP, Athan E, *et al.* Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015; 131(2): 131-40. [\[CrossRef\]](#)
511. Sharma V, Candilio L, Hausenloy DJ. Infective endocarditis: An intensive care perspective. *Trends Anaesth Crit Care.* 2012; 2(1): 36-41. [\[CrossRef\]](#)
512. Karth G, Koreny M, Binder T, *et al.* Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care.* 2002; 6(2): 149-54. [\[CrossRef\]](#)
513. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2013; 29(4): 923-51. [\[CrossRef\]](#)
514. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, *et al.* Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30(11): 2046-52. [\[CrossRef\]](#)
515. Georges H, Leroy O, Airapetian N, *et al.* Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 85. [\[CrossRef\]](#)
516. Cantier M, Mazighi M, Klein I, *et al.* Neurologic complications of infective endocarditis: recent findings. *Curr Infect Dis Rep.* 2017; 19(11): 41. [\[CrossRef\]](#)
517. Miranda-Montero S, Rodríguez-Esteban M, Alvarez-Acosta L, *et al.* Endocarditis infecciosa en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2012; 36(7): 460-6. [\[CrossRef\]](#)
518. Leroy O, Georges H, Devos P, *et al.* Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* 2015; 5(1): 45. [\[CrossRef\]](#)
519. Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302(21): 2323-9. [\[CrossRef\]](#)
520. Fang G KT, Gentry LO, Harris AA, *et al.* Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. *Ann Intern Med.* 1993; 119(7 Pt-1): 560-7. [\[CrossRef\]](#)
521. El-Ahdab F, Benjamin DK, Jr., Wang A, *et al.* Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and Staphylococcus aureus bacteremia. *Am J Med.* 2005; 118(3): 225-9. [\[CrossRef\]](#)
522. Gouëlle JP, Asfar P, Brenet O, Kouatchet A, Berthelot G, Alquier P. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med.* 2000; 28(2): 377-82. [\[CrossRef\]](#)
523. Miranda-Montero S, Rodríguez-Esteban M, Álvarez-Acosta L, Lubillo-Montenegro S, Pérez-Hernández H, Llorens-León R. En-

- docarditis infecciosa en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2012; 36(7): 460-6. [\[CrossRef\]](#)
524. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012; 38(12): 1930-45. [\[CrossRef\]](#)
 525. Masse J, Elkalioubie A, Blazejewski C, *et al.* Colonization pressure as a risk factor of ICU-acquired multidrug resistant bacteria: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36(5): 797-805. [\[CrossRef\]](#)
 526. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 15; 62(4): e1-50. [\[CrossRef\]](#)
 527. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, *et al.* Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(4): 2365-73. [\[CrossRef\]](#)
 528. Haddad SH, Arabi YM, Memish ZA, Al-Shimemeri AA. Nosocomial infective endocarditis in critically ill patients: a report of three cases and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2004; 8(4): 210-6. [\[CrossRef\]](#)
 529. Mermel LA. Short-term peripheral venous catheter-related bloodstream infections: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(10): 1757-62. [\[CrossRef\]](#)
 530. Austin ED, Sullivan SB, Whittier S, Lowy FD, Uhlemann AC. Peripheral intravenous catheter placement is an underrecognized source of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3(2): ofw072. [\[CrossRef\]](#)
 531. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, *et al.* *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis--a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127385. [\[CrossRef\]](#)
 532. Trevino SE, Kollef MH. Management of infections with drug-resistant organisms in critical care: an ongoing battle. *Clin Chest Med*. 2015; 36(3): 531-41. [\[CrossRef\]](#)
 533. Roberts JA, Paul SK, Akova M, *et al.* DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014; 58(8): 1072-83. [\[CrossRef\]](#)
 534. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, *et al.* Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care*. 2017; 7(1): 34. [\[CrossRef\]](#)
 535. Yuan SM. Infective endocarditis during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015; 25(2): 134-9.
 536. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, *et al.* Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(8): 1143-52. [\[CrossRef\]](#)
 537. Vizzardi E, De Cicco G, Zanini G, *et al.* Infectious endocarditis during pregnancy, problems in the decision-making process: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 6537. [\[CrossRef\]](#)
 538. Connolly C, O'Donoghue K, Doran H, McCarthy FP. Infective endocarditis in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Med*. 2015; 8(2): 102-4. [\[CrossRef\]](#)
 539. Barth WH. Cardiac surgery in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2009; 52(4): 630-46. [\[CrossRef\]](#)
 540. Eliopoulos GM. Principles of anti-infective therapy. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: 224-34.
 541. Mistiaen WP. Infective endocarditis in cancer patients: incidence, mechanisms and approach. *Clin J Heart Dis*. 2017; 1(1): 1003-4.
 542. Fernandez-Cruz A, Munoz P, Sandoval C, *et al.* Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm?: a prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(38): e7913. [\[CrossRef\]](#)
 543. Thomsen RW, Farkas DK, Friis S, *et al.* Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med*. 2013; 126(1): 58-67. [\[CrossRef\]](#)
 544. Sun LM, Wu JN, Lin CL, *et al.* Infective endocarditis and cancer risk: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(12): e3198. [\[CrossRef\]](#)
 545. Melenotte C, Million M, Audoly G, *et al.* B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood*. 2016; 127(1): 113-21. [\[CrossRef\]](#)
 546. Kuruvilla J, Forrest DL, Lavoie JC, *et al.* Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(11): 969-73. [\[CrossRef\]](#)
 547. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, Bruun NE, Andersson R, Olaison L. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(2): 151-7. [\[CrossRef\]](#)
 548. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, *et al.* A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(5): 775-80. [\[CrossRef\]](#)
 549. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(4): 225-32. [\[CrossRef\]](#)
 550. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9(10): CD003813. [\[CrossRef\]](#)
 551. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, *et al.* Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017; 103(12): 937-44. [\[CrossRef\]](#)
 552. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, *et al.* Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116(15): 1736-54. [\[CrossRef\]](#)
 553. Gould FK, Elliott TS, Fowleraker J, *et al.* Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(6): 1035-42. [\[CrossRef\]](#)
 554. Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, *et al.* A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J*. 2008; 53(3): 196-200. [\[CrossRef\]](#)
 555. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, *et al.* Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie*. 2007; 1(4): 243-50. [\[CrossRef\]](#)
 556. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, *et al.* Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ*. 2017; 358: j3776. [\[CrossRef\]](#)
 557. Chen TT, Yeh YC, Chien KL, Lai MS, Tu YK. Risk of infective endocarditis after invasive dental treatments: a case-only study. *Circulation*. 2018; 138(4): 356-63. [\[CrossRef\]](#)
 558. Janszky I, Gemes K, Ahnve S, Asgeirsson H, Moller J. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(24): 2744-52. [\[CrossRef\]](#)
 559. Lacassin F, Hoen B, Leport C, *et al.* Procedures associated with infective endocarditis in adults: a case control study. *Eur Heart J*. 1995; 16(12): 1968-74. [\[CrossRef\]](#)
 560. Duval X, Alla F, Hoen B, *et al.* Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(12): e102-7. [\[CrossRef\]](#)
 561. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008; 117(24): 3118-25. [\[CrossRef\]](#)

562. Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, *et al.* Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun.* 2011; 79(5): 2006-11. [\[CrossRef\]](#)
563. Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(5): 1172-3. [\[CrossRef\]](#)
564. Nemoto H, Nomura R, Ooshima T, Nakano K. Distribution of amoxicillin-resistant oral streptococci in dental plaque specimens obtained from Japanese children and adolescents at risk for infective endocarditis. *J Cardiol.* 2013; 62(5): 296-300. [\[CrossRef\]](#)
565. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, *et al.* Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ.* 2011; 342: d2392. [\[CrossRef\]](#)
566. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, Sandoe JA, Thornhill MH. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM.* 2013; 106(3): 237-43. [\[CrossRef\]](#)
567. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet.* 2015; 385(9974): 1219-28. [\[CrossRef\]](#)
568. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, *et al.* Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation.* 2012 3; 126(1): 60-4. [\[CrossRef\]](#)
569. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, *et al.* Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J.* 2012; 163(5): 894-9. [\[CrossRef\]](#)
570. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, *et al.* Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2015 19; 65(19): 2070-6. [\[CrossRef\]](#)
571. Alam M, Bastakoti B. Therapeutic guidelines: antibiotic. Version 15. *Aust Prescr.* 2015; 38(4): 137. [\[CrossRef\]](#)
572. Özveri-Koyuncu B, Kandemir S, Sezer FB, Günbay TB. Physician compliance with American Heart Association guidelines for prevention of bacterial endocarditis in dental procedures. *Turk J Med Sci.* 2011; 41(5): 851-8.
573. Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, *et al.* Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(11): 888.e1-5. [\[CrossRef\]](#)
574. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, *et al.* Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140(10): 1238-44. [\[CrossRef\]](#)
575. Lockhart PB. Antibiotic prophylaxis for dental procedures: are we drilling in the wrong direction? *Circulation.* 2012; 126(1): 11-2. [\[CrossRef\]](#)
576. Periodontal Country Profiles, Oral Health Database, 2018 [Internet]. Geneva: WHO [erişim 1 Mayıs 2019]. <http://www.dent.niigata-u.ac.jp/prevent/perio/perio.html>.
577. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, *et al.* Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 132(15): 1487-515. [\[CrossRef\]](#)
578. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(1): 114-8. [\[CrossRef\]](#)
579. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9): 933-6. [\[CrossRef\]](#)
580. van Eck van der Sluijs A, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, Hoepelman IM, Peters EJ. Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram-negative micro-organisms in patients without preceding bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(6): 1027-33. [\[CrossRef\]](#)
581. Park KH, Kim SH, Song EH, *et al.* Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 742-6. [\[CrossRef\]](#)
582. Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(8): 863-7. [\[CrossRef\]](#)
583. Otto M, Saadatian-Elahi M, Tristan A, *et al.* Basic rules of hygiene protect health care and lab workers from nasal colonization by *Staphylococcus aureus*: an international cross-sectional study. *PLoS One.* 2013; 8(12). [\[CrossRef\]](#)
584. Kitten T. Vaccination with FimA from *Streptococcus parasanguis* protects rats from endocarditis caused by other viridans streptococci. *Infect Immun.* 2002; 70(1): 422-5. [\[CrossRef\]](#)
585. Spellberg BJ, Ibrahim A, Avanesian V, *et al.* Efficacy of the anti-Candida rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis.* 2006; 194(2): 256-60. [\[CrossRef\]](#)
586. Weems JJ, Jr., Steinberg JP, Filler S, *et al.* Phase II, randomized, double-blind, multicenter study comparing the safety and pharmacokinetics of tefibazumab to placebo for treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(8): 2751-5. [\[CrossRef\]](#)
587. Rupp ME, Holley HP, Jr., Lutz J, *et al.* Phase II, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of a polyclonal anti-*Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide immune globulin in treatment of *S. aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(12): 4249-54. [\[CrossRef\]](#)
588. ClinicalTrials.gov Database. A study of the safety and efficacy of 514G3 in subjects hospitalized with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02357966>.
589. Otero A. XBiotech announces top-line results for 514G3 antibody therapy in serious *Staphylococcus aureus* infections [Internet]. Los Angeles, CA: Globe Newswire [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/03/953500/0/en/XBiotech-Announces-Top-Line-Results-for-514G3-Antibody-Therapy-in-Serious-Staphylococcus-aureus-Infections.html>.
590. Benjamin DK, Schelonka R, White R, *et al.* A blinded, randomized, multicenter study of an intravenous *Staphylococcus aureus* immune globulin. *J Perinatol.* 2006; 26(5): 290-5. [\[CrossRef\]](#)
591. DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, *et al.* Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr.* 2007; 151(3): 260-5. [\[CrossRef\]](#)
592. Weisman LE TH, Steinhorn RH, Walsh WF, *et al.* A randomized study of a monoclonal antibody (pagibaximab) to prevent staphylococcal sepsis. *Pediatrics.* 2011; 128(2): 271-9. [\[CrossRef\]](#)
593. Shinefield H BS, Fattom A, Horwith G, *et al.* Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 346(7): 491-6. [\[CrossRef\]](#)
594. Fowler VG, Allen K, Moreira ED, *et al.* Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1368-78. [\[CrossRef\]](#)
595. ClinicalTrials.gov Database. Safety and efficacy of SA4Ag vaccine in adults having elective open posterior spinal fusion procedures with multilevel instrumentation (STRIVE) [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health [erişim 1 Mayıs 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388165>.

Soru ve Yanıtlar

Soru 1: Bu uzlaşı raporu neden hazırlanmıştır? Infektif endokardit (İE) ülkemizde, gelişmiş ülkelere göre daha genç insanları etkilemektedir, görülen infeksiyon hastalıkları içinde en ölümcül olanlarındandır ve toplumda en çok ölüme neden olan infeksiyon hastalıkları içinde yer almaktadır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ile karşılaştırıldığında, ülkemizde İE'den etkilenen hastaların yaşları daha genç, İE'ye eğilim yaratan durumları farklıdır, İE etkenlerinin tanımlanma oranı düşüktür, tanıda kullanılan bazı önemli testlere ulaşabilmek ya çok zordur, ya da mümkün değildir, tedavide kullanılması önerilen bazı antimikrobikler de bulunmamaktadır. Bu nedenlerle Avrupa ve ABD kaynaklı tanı ve tedavi kılavuzları, ülkemizin gereksinimlerini tam olarak karşılayamamakta ve yerel bir rapor hazırlanmasını zorunlu kılmaktadır.

Soru 2: Infektif endokarditin dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı nedir? İE'nin dünyada görülme sıklığı yaklaşık 6/100 00 kişidir; ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir; ancak hem kapak hastalıkları, hem de nozokomiyal bakteriyemiler daha fazla görüldüğü için ülkemizdeki sıklığının daha fazla olduğu öngörülmektedir.

Soru 3: Dünyada ve ülkemizde infektif endokardit riskinin yüksek olduğu hasta grupları hangileridir? İE, daha önce endokardit geçirmiş; kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve intrakardiyak yabancı cismi olan; damar içi ilaç kullanıcısı (IVDU); kronik hemodiyaliz uygulanan; solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda normal popülasyona göre çok daha sık görülmektedir.

Soru 4: Dünyada ve ülkemizde infektif endokardite en sık neden olan mikroorganizmalar nelerdir? Hem ülkemizde hem de dünyada İE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar sırasıyla *Staphylococcus aureus*, streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve enterokoklardır. Ülkemizde ek olarak *Brucella* spp. de en sık etkenler arasında 5. sırada yer almaktadır. Dünyada kan kültürü-negatif İE (BCNIE) olgularında önemli bir patojen olan *Coxiella burnetii*, böyle olgularda ülkemizde de tanımlanmıştır ve ayırıcı tanıda mutlaka yer almalıdır. Yine dünyada BCNIE olgularında sık saptanan *Bartonella* spp. ve *Tropheryma whippelii* konusunda ülkemizde yeterli veri yoktur ve araştırma yapılmalıdır. Gram-negatif çomaklar ve mantarlar, genellikle sağlık bakımıyla ilişkili İE (SBIE)'lerde etkindir. Son 10 yılda takılmış yapay kalp kapağı gibi intrakardiyak yabancı cismi olan hastalarda gelişen BCNIE'lerde, *Mycobacterium chimaera*'nın da etken olabileceği bilinmelidir.

Soru 5: Infektif endokarditin patogenezi nasıldır? Mekanik hasar (eğilim yaratacak durum) olan endokardda sırasıyla nonbakteriyel trombotik endokardit (NBTE) oluşumu, geçici bakteriyemilerle bu lezyona bakterilerin yerleşmesi, ek fibri- nojen, trombosit agregasyonu ve bakterilerin aşırı çoğalmasıyla vejetasyonun olgunlaşması söz konusudur. İnflamasyon olmuş, ama bütünlüğü bozulmamış endokardda, *S. aureus*'un direkt bağlanması, endotel hücresi içine alınması, dokularda lizis ve hasar yapması, doku faktörü ve sitokin salınımını uyarması, bunların da pıhtılaşmaya, inflamasyonun yayılımına ve vejetasyona yol açması söz konusudur.

Soru 6: Infektif endokarditli hastalarda klinik özellikler nelerdir? Hangi klinik bulgular karşısında infektif endokardit düşünülmelidir? Acil polikliniklere ateşle başvuran ve kapak hastalığı veya yapay kapak dahil intrakardiyak yabancı cismi bulunmak, IVDU veya kronik hemodiyaliz hastası olmak gibi İE'ye eğilim yaratan risk faktörlerini taşıyan; kaynağı belirlenemeyen sepsisi, periferik embolisi, birden fazla septik infeksiyon odağı veya kalpte yeni başlayan üfürümü olan hastalarda akut İE akla gelmelidir. Özellikle İE riskinin yüksek olduğu eğilimli hastalarda olmak üzere, açıklanamayan ateş, halsizlik, kilo kaybı ve akut faz reaktanları artışı; merkezi sinir sistemi (MSS)'ne ve akciğere yönelik olanlar da dahil olmak üzere açıklanamayan arteriyel embolizasyon, açıklanamayan kalp yetmezliği ve kapak yetersizliği ve açıklanamayan kan kültürü pozitifliği karşısında da mutlaka subakut ve kronik İE düşünülmeli ve uygun şekilde araştırılmalıdır.

Soru 7: Infektif endokarditte laboratuvar bulguları nelerdir? İE'li hastalarda sürekli bakteriyemiden kaynaklanan sürekli intravasküler uyarı nedeniyle hem akut faz yanıtı, hem aşırı antikor üretimi, hem de immün kompleks oluşumu söz konusudur. Ayrıca sepsise veya hastalığın neden olduğu organ yetmezliklerine bağlı olarak da bazı kan değerlerinde yükselme veya düşme olabilir.

Soru 8: Infektif endokarditin tanısında ekokardiyografik inceleme ve zamanlaması nasıl olmalıdır? İE düşünülen hastaların tümüne, mümkün olan en kısa sürede transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmalıdır. TTE'de görüntü kalitesi kötü olan, klinik olarak İE kuşkusu olan ancak TTE'nin negatif olduğu, yapay kapağı veya kardiyak cihazı olan hastalarda, mutlaka transözofageal ekokardiyografi (TÖE) de yapılmalıdır.

Soru 9: Ekokardiyografide infektif endokardit düşündürecek görüntüler nelerdir? İE düşündüren lezyon ve kardiyak görüntüler, vejetasyon, apse, psödoanevrizma veya intrakardiyak fistül, kapakta anevrizma veya perforasyon, yapay kapakta yeni kısmi ayrışma ve ekokardiyografik olarak belirlenmiş yeni veya belirgin olarak artış gösteren kapak yetersizliğidir.

Soru 10: Infektif endokarditin tanısında ekokardiyografik incelemelerin duyarlılığı ve özgüllüğü nedir? İE'li hastalarda vejetasyonların belirlenmesinde TTE ve TÖE'nin duyarlılığı doğal kapakta sırasıyla %70 ve %96; yapay kapakta ise %50 ve %92 şeklindedir. Her iki yöntemin vejetasyon belirlemedeki özgüllüğü ise %90'dır.

Soru 11: Infektif endokarditte tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve izlemde ekokardiyografinin rolü nedir? İE'li hastalarda etkili antimikrobik tedaviyle vejetasyon boyutunun küçülmesi, mobilitesinin azalması beklenirken; vejetasyon boyutunun artması, yeni bir embolik olay için risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Vejetasyon boyutunun değişmemesinin veya kaybolmamasının yorumlanması güçtür ve hastanın diğer klinik ve laboratuvar özellikleriyle birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca, lokal kardiyak komplikasyon (apse, kalp yetmezliği vb.) düşündürecek belirti ve bulgular (nefes darlığı, ritim ve ileti sorunları vb.) gelişen İE'li hastalarda, vakit yitirmeden yapılacak ekokardiyografinin, acil cerrahi girişim gerektirebilecek bu gibi durumların belirlenmesi açısından yaşamsal bir önemi vardır.

Soru 12: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman çok kesitli bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir? Çok kesitli (ÇK) bilgisayarlı tomografi (BT), kalbin anatomisine (psödoanevrizma, apse, fistül anatomisi ve perivalvüler yayılım) ilişkin bilgisi verme konusunda üstündür; ancak vejetasyonları belirlemede TÖE'ye göre yetersiz kalır. TÖE'nin sonuç vermediği doğal ve yapay kapak endokarditi gelişmiş hastalarda yapılmalıdır.

Soru 13: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman manyetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir? İE'li hastalarda kardiyak patolojilerin belirlenmesi konusunda manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'yle edinilmiş deneyim nispeten kısıtlıdır; var olan kanıtlar, anatomik değerlendirmede ÇK-BT kadar iyi olduğunu düşündürmekteyse de ek çalışmalara gereksinim vardır. Günümüzde MRG genellikle, nörolojik belirtisi olan hastalarda intrakraniyal komplikasyonları görüntülemek üzere kullanılmaktadır. Serebral MRG, nörolojik belirtileri olan İE hastalarındaki beyin lezyonlarının tanımlanmasında, BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve bu hastalarda yeğlenmelidir.

Soru 14: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman ¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi /bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir? TÖE ile sonuç alınamamış ve kapak ameliyatının üzerinden 1-3 ay geçmiş yapay kapak İE'si düşünülen hastalarda, kapak ve çevresindeki lezyonları saptayarak tanıyı kesinleştirmek için; hem doğal, hem de yapay kapak endokarditlerinde ise ekstrakardiyak septik odakların belirlenmesi amacıyla ¹⁸F ile işaretlenmiş florodeoksiglukoz (FDG) pozitron-emisyon tomografisi (PET)/BT kullanılabilir. En önemli üstünlükleri, tek bir görüntülemeyle kalp içi ve dışı odakları belirleyebilmesi, fonksiyonel veri sağlaması, tedavi yanıtını değerlendirebilmesidir. Zayıflıkları, erken yapay kapak endokarditlerinde, özellikle postoperatif 1-3 ayda yalancı pozitifliği olması, doğal kapak endokarditlerinde ise kalp içi patolojileri belirlemede duyarlılığının düşük olmasıdır.

Soru 15: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda ne zaman işaretli lökosit sintigrafisi yapılmalıdır? Üstünlük ve zayıflıkları nelerdir? İşaretli lökosit sintigrafisi, kapak ameliyatının ilk 1-3 ayında İE gelişmiş yapay kapak endokarditlerinde görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. İE belirlemedeki özgüllüğü yüksek olmakla birlikte, duyarlılığının düşük olması en önemli zayıflığıdır.

Soru 16: İnfektif endokarditin tanısında var olan görüntüleme yöntemlerinin kullanımı için akış şeması nasıl olmalıdır? İE'li hastalarda kardiyak lezyonların tanısında ilk yeğlenecek olan görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Hastaların hemen hepsinde hem TTE, hem TÖE genellikle gereklidir. İE olgularının yaklaşık %15'inde, yapay kalp kapağı veya kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz (CIED) gibi intrakardiyak yabancı cisimleri olan hastaların ise %30'unda ne TTE ne de TÖE ile sonuç alınabilmektedir. Böyle hastalarda doğal kapak endokarditlerinde kardiyak BT, yapay kapak endokarditlerinde ise kapak ameliyatından sonraki ilk 1-3 ayda kardiyak BT ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT, sonrasında kardiyak BT ve PET/BT yapılması öncelikle düşünülmelidir.

Soru 17: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda kan kültürü nasıl alınmalıdır? İE düşünülen hastalarda, ateşli dönem beklenmeden, yarımşar saat arayla 3 set (3 aerop 3 anaerop olmak üzere toplam 6 şişe) kan kültürü alınmalıdır. Bir aerop, bir anaerop şişeden oluşan her bir sete inoküle edilecek kan miktarı 18-20'şer ml (şişe başına 9-10 ml) olmak üzere şişelere toplamda 60 ml kan inoküle edilmiş olmalıdır. Son 10 yılda ameliyat olmuş yapay kapak endokarditli hastalarda, normal kan kültürü şişelerinde üreme olmazsa, mikobakterilerin üremelerine olanak veren şişeler kullanılarak 3 şişe kan kültürü daha alınmalıdır. Tedavi başladıktan sonra 48 saatte bir 2 set kontrol kan kültürü alınarak, üremenin negatifleştiği gösterilmelidir.

Soru 18: İnfektif endokardit tanısında ameliyat sırasında çıkarılmış kapak veya embolektomi örneğinin kültürleri nasıl yapılmalıdır? İE nedeniyle ameliyat yapılan hastalardan çıkarılan kalp kapakları hem mikrobiyolojik olarak (boyamalar, kültür ve moleküler testlerle), hem de histopatolojik olarak incelenmelidir.

Soru 19: İnfektif endokardit tanısı için, ne zaman ve hangi serolojik incelemeler yapılmalıdır? Kan kültürü negatif sonuçlanan hastalarda öncelikle Wright aglütinasyon testi (negatifse Coombs serumu da eklenerek) yapılmalı ve indirekt floresan antikor (IFA) testiyle *Coxiella burnetii* faz I antijenlerine karşı IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif sonuçlanması halinde sırasıyla ve tercihen IFA testiyle *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp. ve *Mycoplasma* spp. için IgG sınıfından antikorlar araştırılmalıdır.

Soru 20: İnfektif endokardit düşünülen hastalarda kanda ve dokuda yapılabilecek moleküler testler nelerdir ve ne zaman yapılmalıdır? Kültür-negatif hasta, daha önce antibiyotik kullanmışsa, tam kan örneğinde multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleriyle (LightCycler® SeptiFast, Sepsis-Test® vb.) patojen araştırılmalıdır. Antibiyotik kullanım öyküsü olmayan kan kültürü-negatif hastalarda ise ameliyatla çıkarılan kalp kapağında, 16S rRNA gen analizi ve *T. whipplei* için PCR incelemesi yapılmalıdır.

Soru 21: İnfektif endokardit düşünülen hastalardan alınan kalp kapaklarının histopatolojik incelemesi ne sağlar? İE düşünülen hastalardan çıkarılmış kalp kapaklarının histopatolojik incelemesi, kan kültürü-pozitif hastalarda hastalığın aktivasyonu ve aşaması hakkında bilgi verirken, kan kültürü negatif olan hastalarda uygun boyamalar ve immünohistokimyasal incelemelerle, başta *C. burnetii*, *Bartonella* spp. ve *T. whipplei* gibi hücre içi yerleşen patojenler olmak üzere birçok etkenin belirlenmesine olanak sağlayabilir.

Soru 22: İnfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü nedir? Modifiye Duke ölçütleri, doğal kapak endokarditlerinde %80 oranında duyarlılığa sahip olmakla birlikte, yapay kalp kapağı, intrakardiyak yabancı cismi bulunan ve kan kültürü negatif olan olgularda yetersiz kalabilmektedir. Böyle olgularda, ek görüntüleme yöntemleri ve serolojik ve moleküler incelemeler de tanı ölçütlerine dahil edilmelidir.

Soru 23: Nonbakteriyel trombotik endokardit ve infektif endokardit birbirinden nasıl ayırt edilir? NBTE, kanser, bağ dokusu hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hiperkoagülopati durumları gibi birçok klinik durumda gelişebilir. En sık pankreas adenokarsinomlarında (%10) olmak üzere kanser hastalarının yaklaşık %1'inde NBTE saptanabilir. NBTE'nin esas klinik görünümü tromboembolizmdir. NBTE'nin İE'den ayırt edilmesi esastır. İE için önerilen aynı tanısal işlemler yapılmalıdır. NBTE tanısı zordur ve NBTE gelişebildiği bilinen bir hastalığı bulunan hastalarda, üfürüm duyulması, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir vejetasyon ve multipl embolizasyon olması halinde kuşkuyla konulabilir. NBTE'de vejetasyonlar genellikle küçüktür; kökü geniştir ve düzensiz şekillidir. Tutunduğu yerde minimal inflamasyon belirtisi gösterir.

Soru 24: Infektif endokardit düşünülen hastaların prognostik değerlendirmesi ne zaman yapılmalıdır? Bunun yararı nedir? İE'li hastaların ilk değerlendirilmesinde, basitleştirilmiş risk skoru kullanılarak prognostik risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Mortalite riski yüksek (risk skoru ≥ 8) olan hastalarda, vakit geçirmeden referans merkezine yönlendirme, erken cerrahi girişim ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne transfer seçenekleri değerlendirilmelidir. İE'li bir hastanın prognozu, kabul sırasında, antibiyotik tedavisinden sonraki ilk hafta boyunca ve taburcu edilmeden önce olmak üzere üç farklı zaman periyodunda değerlendirilmelidir. Hastalık prognozunun önceden tahmin edilmesi, klinisyenlerin, ileride karşılaşılabilecek olası komplikasyonları önlemek için çaba göstermesine ve böyle komplikasyonlarla başa çıkabilmek için hazırlık yapmasına yardımcı olur.

Soru 25: Infektif endokardit ekibi nedir? Kurulması neden gereklidir? "İE ekibi", ilgili uzmanlık dallarının İE konusunda deneyim ve bilgi sahibi olan temsilcilerinden oluşan ve tüm İE'li hastaların tanı ve tedavisini yöneten, başta antimikrobik ve cerrahi tedavi olmak üzere her türlü kararı birlikte veren ve haftada en az bir kez, gereğinde daha sık toplanarak hastaları düzenli bir şekilde izleyip değerlendiren multidisipliner bir ekiptir. İE, çok çeşitli klinik görünümünün bulunması nedeniyle çok çeşitli uzmanlık alanından hekimler tarafından izlenebilmektedir. Diğer taraftan nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle de her uzman hekimin yeterli deneyim elde etme olasılığı zayıftır. Tüm bu özellikler hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmesine ve sonuçta mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, hem İE'li hastaların tanısını koyabilmek, hem bu hastalara kılavuzlarla uyumlu standard bir bakım sağlayabilmek, hem de ilgili hekimlerin bilgi ve deneyimlerini artırabilmek amacıyla bir İE ekibi kurularak, İE'li hastaların bu ekipler tarafından izlenmesi sağlanmalıdır. İE ekibinde en azından kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları bulunmalı; referans merkezlerinde ve gereğinde bu ekibe nöroloji, radyoloji, nükleer tıp, tıbbi patoloji, beyin ve sinir cerrahisi uzmanları da katılmalıdır. Böyle ekip yaklaşımlarının İE'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı açıkça gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, apse, nörolojik komplikasyon vb. gelişmiş komplike İE hastaları, kalp ve damar cerrahisi, beyin ve sinir cerrahisi vb. olanakların olduğu referans merkezlerinde izlenmelidir. Komplike olmamış olgular, diğer merkezlerde de izlenebilir; ancak daima

referans merkezleriyle yakın iletişim içinde olunmalı ve hastalar İE ekibi tarafından düzenli bir şekilde değerlendirilerek, gereğinde vakit geçirmeden bu merkezlere yönlendirilmelidir.

Soru 26: Infektif endokardit tedavisinin genel ilkeleri nelerdir? Tedavi süreleri nasıl belirlenir? İE'nin antimikrobik tedavisinde genel ilkeler tedavinin sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli yapılmasıdır. Tedavi süresi, etkene, yabancı cisim varlığına ve yakınmaların süresine göre belirlenir. Bu süre, doğal kapak endokarditlerinde genellikle 4-6 hafta, yapay kapak endokarditlerinde ise ≥ 6 haftadır.

Soru 27: Sol kalp endokarditi tedavisinde oral antibiyotikler kullanılabilir mi? Sol kalp endokarditlerinde, infeksiyonun mortalite hızının yüksekliği ve oral tedavinin ülkemiz koşullarındaki yapılabilirliği ve etkinliği konusunda soru işaretleri olması nedeniyle tedavinin tümünün parenteral yoldan yapılması yeğlenmelidir. İntravenöz (İV) yol bulunamayan veya ayakta parenteral antibiyotik tedavisi (APAT) yapılamayan, yabancı cisim veya komplikasyon bulunmayan duyarlı viridans streptokok endokarditlerinde, tedavinin ilk 2 haftası parenteral yoldan yapılmış olmak kaydıyla ve uyum ve izlem sorunu yaşanmayacağından emin olunan hastalarda, tüm olası riskleri de içeren hasta bilgilendirmesi yapıp onam alındıktan sonra kalan tedavi süresi oral bir ajanla tamamlanabilir. Oral tedaviye geçiş kararı İE ekibince verilmelidir.

Soru 28: Infektif endokarditte ampirik tedavi gerekli midir? Antimikrobik tedavi, akut seyirli olgularda hem embolizm riskini hem de sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı; subakut seyirli İE'li hastalarda ise embolizm riskini azalttığı için geciktirilmemeli ve kan kültürleri alındıktan sonra hemen ampirik olarak başlanmalıdır.

Soru 29: Ülkemizde doğal, erken ve geç yapay kapak infektif endokarditinde ampirik tedavi seçenekleri nelerdir? Ülkemizde erişkinde, toplum kökenli doğal ve geç yapay kapak endokarditlerinin subakut ve kronik seyirli olanlarında ampisilin-sulbaktam $\pm$ gentamisin; akut seyirli olanlarında vankomisin + ampisilin-sulbaktam veya seftriakson $\pm$ gentamisin; nozokomiyal doğal, erken ve geç yapay kapak endokarditlerinde ise vankomisin + sefepim $\pm$ gentamisin tedavisi ampirik olarak başlanabilir. Başlangıçta böbrek işlevleri bozuk olan hastalarda gentamisin vermektan kaçınılmalıdır. Erken yapay kapak endokarditlerinde ampirik antibiyotik tedavisine rifampisin de eklenebilir. Streptokok ve enterokoklara karşı olan etkinliğinin suboptimal olması ve bu bakterilerde kolayca direnç gelişebilmesi nedeniyle, İE'nin ampirik antibiyotik tedavisinde tek başına daptomisin'in yer alması uygun değildir.

Soru 30: Ülkemizde doğal ve yapay kapak streptokoksik endokarditlerinde tedavi seçenekleri nelerdir? Streptokoksik endokarditlerde, etken suşun penisilin G minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerine göre tedavi kararı verilir. Penisilin G'ye duyarlı suşlarda sadece penisilin G, orta duyarlı olanlarda penisilin G + gentamisin, dirençli suşlarda vankomisin veya teikoplanin ilk seçeneklerdir. Penisiline veya vankomisine duyarlı olan streptokoksik endokarditlerde, streptokokların kolayca direnç geliştirebilmesi nedeniyle daptomisin'in yeri yoktur.

Soru 31: Ülkemizde enterokoksik endokarditlerde tedavi seçenekleri nelerdir? Enterokoksik endokarditlerin tedavisinde, üreyen suş ampisiline (veya penisilin G'ye) duyarlıysa ampisilin + gentamisin veya ampisilin + seftriakson (suş *E. faecalis* ise); ampisiline dirençliyse vankomisin veya teikoplanin + gentamisin; üreyen suş hem ampisiline, hem vankomisine ve teikoplanine dirençliyse daptomisin + ampisilin + gentamisin önerilmektedir. Gentamisinin tedavide yer alması için yüksek düzey gentamisin direnci olmamalıdır.

Soru 32: Ülkemizde stafilokoksik endokarditlerde tedavi seçenekleri nelerdir? Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) IE'sinde, ülkemizde antistafilokoksik penisilinler bulunmadığı için, ilk seçenek sefazolindir. MSS'ye septik embolizasyon olan hastalarda vankomisin + sefazolin veya sefotaksim seçilmelidir. β -laktamlara anafilaksi şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalarda daptomisin seçilmelidir. Kanında stafilokok üremiş, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) açısından risk grubunda olan hastalara, antimikrobik duyarlılık sonuçları çıkıncaya kadar, vankomisin + sefazolin kombinasyonu verilebilir. Sonuçlar alındıktan sonra, MSSA olanlarda sefazolinle devam edilmelidir. Doğal kapak IE'sinde rifampisin ve gentamisin eklenmesi önerilmez. Yapay kapak IE'sinde sefazolin + gentamisin + rifampisin kombinasyonu önerilir. MRSA IE'sinde, etken suş için vankomisin MIC ≤ 2 μ g/ml ise vankomisin önerilir. Vankomisin için özellikle septik hastalarda yükleme yapılmalı, idame dozları hastanın kilosuna, böbrek işlevlerine ve serum vadi düzeylerine göre ayarlanmalıdır. Vankomisin MIC değeri >2 μ g/ml ise dozu MIC düzeyine göre belirlenmek üzere 8-12 mg/kg/gün şeklinde daptomisin + sefazolin veya trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu önerilir. MRSA IE'si olan hastalarda, özellikle persistan bakteriyemi olması halinde ($>3-7$ gün) vankomisin + sefazolin kombinasyonu yapılabilir. MRSA yapay kapak IE'sinde, vankomisine, duyarlıysa rifampisin ve gentamisin de eklenmelidir; bu ajanlara direnç varsa, bunların yerine, duyarlı olması halinde siprofloksasin kullanılabilir.

Soru 33: İnfektif endokarditli hastalarda kalp yetmezliği geliştiğini düşündürecek klinik ve laboratuvar bulguları nelerdir ve ne şekilde yönetilmelidir? Özellikle aort kapağındakiler olmak üzere sol kalp endokarditi olgularının yaklaşık yarısında kalp yetmezliği gelişmekte olup, kalp yetmezliği gelişenlerde mortalite riski yüksektir. Serviste izlenen IE'li hastalarda, nefes darlığı, akciğer ödemi, hipotansiyon ve diğer organ sistemlerinde yetmezlik gelişmesi kalp yetmezliği geliştiğinin habercisi olmalıdır. Kalp yetmezliği gelişmiş IE hastalarında, acil cerrahi girişim mortalite hızlarını belirgin olarak azaltmaktadır. Bu nedenle kalp yetmezliği geliştiği düşünülen IE'li hastalar en kısa süre içinde IE ekibi (yoksa kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve enfeksiyon Hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları) tarafından değerlendirilmeli, ekokardiyografik incelemesi yapılmalı ve acil kalp cerrahisine yönlendirilmelidir.

Soru 34: İnfektif endokarditli hastalarda kontrol edilemeyen enfeksiyon olduğunu düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları nelerdir ve nasıl yönetilmelidir? IE'li hastalarda antibiyotik tedavisine karşın ateş veya kültür pozitifliğinin 5-10 günden uzun sürmesiyle karakterize inatçı enfeksiyonlarda

veya enfeksiyonun kapağın perianüler bölgesine yayılmasıyla apse, psödoanevrizma, fistül, atriyoventriküler blok vb. gelişmesi halinde enfeksiyonun kontrol altına alınamadığını düşünlür. İnatçı enfeksiyonlarda kan kültürü ve ekokardiyografik inceleme yinelenmeli, farklı odak açısından görüntülemeler yapılmalı ve damar içi kateterler değiştirilmelidir. Bu uygulamalara karşın ateşi ve özellikle kan kültürü pozitifliği devam eden ve bu duruma başka bir kaynak bulunamayan hastalar, erken kapak ameliyatı açısından değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalarda, kan kültürü pozitifliğinin $>48-72$ saat sürmesinin de mortaliteyi artırdığı gösterildiği için, bu hastalarda da erken cerrahi yaklaşım yararlı olabilir.

Soru 35: İnfektif endokarditli hastalarda embolik olayların sıklığı ve risk faktörleri nelerdir? Embolik olaylar nasıl yönetilmelidir? IE'li hastaların %20-50'sinde embolik komplikasyonlar görülür; embolizm için tanımlanmış en önemli risk faktörü vejetasyonun boyutu (>10 mm) ve hareketliliğidir; bu risk antibiyotik tedavisinin başlatılmasıyla büyük oranda düşer. Embolizmi önlemek için erken evrede ameliyat etme kararı vermek her zaman için zordur ve her hasta ayrı değerlendirilmelidir. Bu karara yön veren faktörler, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, tedavi altında yineleyen embolizm varlığı, mikroorganizmanın türü ve antibiyotik tedavisinin süresidir.

Soru 36: İnfektif endokarditlerde kapak ameliyatı indikasyonları nelerdir ve zamanlamasına nasıl karar verilir? Kalp yetmezliği gelişen IE'li hastalarda acilen, kontrol edilemeyen lokal (apse, fistül, anevrizma vb.) veya sistemik enfeksiyon (kan kültürlerinin negatifleşmemesi veya ateşin düşmemesi ve başka bir kaynak bulunamaması), yineleyen embolizm, büyük vejetasyon veya ileri sol kalp kapağı yetersizliği veya darlığı olması halinde erken kapak ameliyatı önerilir. Acil cerrahi girişim indikasyonu olan durumlarda antimikrobik tedavinin başlanması yeterlidir; kan kültürlerinin negatifleşmesi beklenmez. IE'li hastalarda kalp kapak ameliyatı kararı, IE ekibi (yoksa kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları) tarafından, hastalığın tüm boyutlarının birlikte değerlendirilmesiyle verilmelidir. Nörolojik komplikasyon gelişmiş hastalarda cerrahi girişim kararı, sessiz embolizm/geçici iskemik atak, iskemik inme veya hemorajik inme olup olmasına, nörolojik tablonun ağırlığına ve cerrahi indikasyonun aciliyetine göre, nöroloji ve beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarının da bulunduğu IE ekibi tarafından verilmelidir.

Soru 37: İnfektif endokarditli hastalarda tedavi yanıtı nasıl değerlendirilmelidir? IE'li hastalarda uygun antimikrobik ve gerekmesi halinde cerrahi tedaviyle hastanın ateşi düşmeli, kan kültürleri negatifleşmeli, kapak işlevleri stabilize olmalı, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri düşmeli, ekokardiyografik incelemede vejetasyonun boyutu büyümemeli, tercihen küçülmeli, apse odakları kalmamalıdır. Bu nedenle antimikrobik tedavinin başlanmasından sonra 48 saatte bir kan 2 set kültürü alınarak, kan kültürlerinin negatifleştiği gösterilmeli, hastalarda seri CRP ölçümleri yapılmalı, CRP düzeyinin tedaviyle düşmesi ve tedavi sonunda normalleşmesi beklenmelidir. Hastanın yattığı sırada ve taburculuktan hemen önce ekokardiyografik incelemesi de yapılmalıdır.

Soru 38: Infektif endokarditli hastalar taburcu edilirken hangi önerilerde bulunulmalıdır? Geçirilmiş İE, yineleyen infeksiyonlar açısından risk oluşturduğu için, taburcu edilen hastalar İE'nin yineleyebileceği ve bu durumun belirti ve bulguları konusunda bilgilendirilmelidir. Titreme, ateş ve diğer infeksiyon belirtileri olması halinde kan kültürü alınmadan ampirik antibiyotik kullanmaması gerektiğinin farkında olmasıdır. Endokardit profilaksisi, sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi ve SBİE nedeni olabilecek invazif işlemlerden (dövme ve pirsing vb.) mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği konusunda da bilgi verilmelidir.

Soru 39: Ameliyat yapılmış veya yapılmamış infektif endokarditli hastaların poliklinik izlemleri nasıl yapılmalıdır? Sekonder olarak gelişebilecek kalp yetmezliğini gözlemleyebilmek için, bazal taburcu edilirken olmak üzere, ilk yıl belirli aralıklarda TTE ile izlem yapılmalı, endokardit için almış olduğu antimikrobik tedavinin özellikle aminoglikozidlerin yan etkileri açısından hastalar değerlendirilmelidir. Hastalar taburcu edildikten sonraki 1, 3, 6 ve 12. aylarda poliklinik kontrolüne çağrılmalıdır. Bu kontrollerde kalp yetmezliği açısından klinik değerlendirme, lökosit sayımı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve TTE incelemeleri yapılmalıdır.

Soru 40: Yapay kapak endokarditi olan hastaların yönetiminde önemli olan konular nelerdir? Yapay kapak endokarditlerinin tanısı, doğal kapak endokarditlerine göre daha zor konudur, hem ekokardiyografik inceleme, hem de kan kültürü sonuçları daha sıklıkla negatiftir. Yapay kapak endokarditinin tanımlanmasında TTE ve TÖE'nin duyarlılıkları sırasıyla %30 ve %80'dir. Bu nedenle, İE düşünülen ve ekokardiyografide özellik saptanmayan yapay kapaklı hastalarda ÇK-BT, PET/BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri kullanılarak İE araştırılmalıdır. *S. aureus*'un veya mantarların etken olduğu, kalp yetmezliği veya paravalvüler apse gelişmiş hastalarda, antibiyotik tedavisinin yanında cerrahi girişim de sıklıkla gerekmektedir.

Soru 41: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlarla ilişkili infeksiyonların yönetiminde önemli olan konular nelerdir? Tüm İE olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan CIED ile ilişkili İE'lerin, bu cihazların takılma sıklığının artmasıyla artış göstereceği öngörülmektedir. CIED olan hastalarda cep bölgesinde infeksiyon, açıklanamayan ateş, kaynağı belirlenemeyen bakteriyemi, akciğerde septik embolilere bağlı komplikasyonların biri veya birkaçının bir arada görülmesi halinde mutlaka İE akla gelmeli, cep infeksiyonları düşünülenlerden de olmak üzere, alınmamışsa hemen kan kültürleri alınmalı ve hem TTE, hem de TÖE yapılarak İE araştırılmalıdır. Ekokardiyografinin negatif çıkması halinde işaretli lökosit sintigrafisi veya PET/BT ile görüntüleme yararlı olabilir. CIED ile ilişkili İE tedavisi, en sık etken olan stafilkokokları kapsayacak şekilde başlanan antimikrobikler ve tüm sistemin tamamen çıkarılmasıyla yapılmalıdır. Sistemin çıkarılmasında öncelikle ve vejetasyon boyutunun <20 mm olması halinde perkütan yol yeğlenmelidir. Antimikrobik tedavi süresi, sistem çıkarıldıktan sonra tel ucunda vejetasyonu olan hastalarda 2-4 hafta, endokardiyal lezyonu olan hastalarda ise 4-6 hafta sürdürülmelidir. Halen CIED indikasyonu olan hasta-

larda, kapak endokarditi olanlarda kan kültürlerinin negatifleşmesinden 14 gün sonra, diğer durumlarda 72 saat sonra yeni cihaz takılabilir. CIED infeksiyonlarının önlenmesi için, cihaz implantasyonundan hemen önce yapılan tek doz sefazolin profilaksisinden başka ek antimikrobik kullanılması önerilmemektedir.

Soru 42: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihazlarla ilişkili olanlar dışındaki sağ kalp endokarditlerinin yönetiminde önemli konular nelerdir? Sağ kalp endokarditinin en sık görüldüğü hasta grubu IVDU olanlardır. Dünyada ve ülkemizde IVDU sayısındaki artışa koşut olarak bu durumla ilişkili İE sayıları da artmaktadır. IVDU'larda genellikle sağ kalp endokarditi gözlenir. Triküspid kapak yapısı veya patolojisi TTE ile iyi bir şekilde görüntülediğinden bu hastalarda TÖE yapmaya gerek olmayabilir. En sık görülen belirtiler, ateş ve solunum yolu infeksiyonlarını taklit eden akciğer bulgularıdır; en sık etken ise *S. aureus*'tur. IVDU olan hastalardaki MSSA'ya bağlı sağ kalp endokarditlerinde, ülkemizde antis-tafilokoksik penisilinler bulunmadığı için, 2 haftalık kısa tedavi yapılması mümkün değildir; tedavi sefazolinle 4-6 hafta sürecek şekilde yapılmalıdır. Bu hasta grubunun hastanede yatışı sorun olabilmektedir; konvansiyonel İV tedavi mümkün değilse, suşun her iki ilaca da tamamen duyarlı olduğunun gösterilmesi, olgunun komplike olmaması ve tedaviye uyumunun dikkatle monitorize edilmesi koşuluyla oral siprofloksasin + rifampisin kullanılabilir. Ancak günümüzde *S. aureus* suşlarında görülen yüksek kinolon direnci, bu yaklaşımın başarısını engelleyebilir.

Soru 43: Sağlık bakımıyla ilişkili infektif endokarditlerin yönetiminde önemli konular nelerdir? Günümüzde İE olgularının en az dörtte biri sağlık bakımıyla ilişkilidir. SBİE'lerin, hastalar hastanede yatarken veya taburcu edildikten sonra 6 ay içinde gelişenlerine nozokomiyal; İE belirtilerinden önceki 30 gün içinde hastane dışı bir bakım merkezinde invazif işlem (hemodiyaliz, kemoterapi vb.) uygulanan kişilerde gelişenlerine nonnozokomiyal SBİE denilmektedir. SBİE'lerde ampirik tedavi seçenekleri toplum kökenli olanlardan farklı olduğu için, İE'li hastaların başvurusunda olgunun toplum kökenli, nozokomiyal veya nonnozokomiyal SBİE olup olmadığı belirlenmelidir.

Soru 44: İnsan immün yetmezlik virusuyla infekte hastalarda görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir? İnsan immün yetmezlik virusu (HIV)'yla infekte hastalarda İE, genellikle aynı zamanda IVDU olanlarda ortaya çıkmaktadır. IVDU olmayan HIV ile infekte hastalarda İE riskinde bir artış söz konusu değildir. İE, HIV ile infekte olan IVDU'larda, HIV ile infekte olmayanlara kıyasla daha fazla görülmektedir; CD4⁺ T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hem endokardit gelişiminin daha kolay, hem de mortalite hızının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İE'li HIV ile infekte hastalarda gerekmesi halinde uygulanan kalp cerrahisi girişimlerinin morbidite ve mortalite hızları, HIV ile infekte olmayan hastalardakine benzer aralıktadır; ancak IVDU olmaya devam eden hastalardaki yineleyen İE riski nedeniyle kapak ameliyatı kararı hasta bazında dikkatle değerlendirilmelidir.

Soru 45: Yaşlılarda görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir? İE, gittikçe artan bir şekilde yaşlılarda ortaya çıkmaktadır. İE'li yaşlı hastalarda klinik seyir daha yavaş, vejetasyonlar daha küçük ve embolik olay sıklığı daha azdır. Ayrıca bu hastalarda daha fazla yabancı cisim bulunmakta ve SBİE oranı da fazla olmaktadır. Etkenler sıklıkla ya sağlık bakımıyla ilişkili olarak edinilmiş stafilokoklar ya da *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* ve enterokoklar gibi barsak veya üriner sistem kaynaklı bakterilerdir. Hastalık, gençlere göre çok daha mortal seyretmektedir, bunun en önemli nedenlerinden biri gerektiği durumlarda yaşlı hastalarda daha az cerrahi girişim uygulanmasıdır. Ek olarak yaşlı hastalarda antimikrobik tedavi de özelliklidir ve ciddi yan etki ve ilaç etkileşimi riski taşımaktadır. Tüm bu güçlüklerle başa çıkılabilmesi için, yaşlı İE'li hastaların tanı ve tedavisini geriyatri, kardiyoloji, kalp ve damar cerrahisi ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarından oluşan bir İE ekibinin üstlenmesi oldukça önemlidir.

Soru 46: Solid organ transplantı alıcılarında görülen infektif endokarditlerde önemli konular nelerdir? Solid organ transplantı alıcılarında İE riski normal popülasyona göre çok yüksektir, bu hastalarda İE sıklıkla gözden kaçmaktadır. Stafilokoklar gibi klasik İE etkenlerinin yanında Gram-negatif çomaklar ve mantarlar da bu hastalarda İE etkeni olabilir. Bu hastalarda kaynağı belirlenemeyen bakteriyemi veya funge mi veya embolik bir olay belirlenmesi halinde, İE açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Soru 47: Kronik böbrek yetmezlikli ve kronik hemodiyaliz uygulanan hastalardaki infektif endokarditlerin yönetiminde önemli konular nelerdir? Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların İE riski en yüksek grubu hemodiyalize girenler olmakla birlikte, İE riski hepsinde artmıştır. Bu durumun en önemli iki nedeni, bu hasta grubunda hem bakteriyeminin hem de kapak kalsifikasyonlarının daha sık belirlenmesidir. Günümüzde İE olgularının %10-20'si kronik hemodiyaliz uygulanan hastalardır; kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların %1-3'ünde İE gelişmektedir. KBY'li hastalarda, İE genellikle mitral kapakta olmak üzere sol kalpte gelişir; etken sıklıkla *S. aureus*'tur; embolizm gibi komplikasyonların ve cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalite riski yüksektir. Ancak uygun şekilde seçilmiş hastalarda kapak ameliyatının uygun ve yararlı olabileceği ve genel kılavuz önerilerinin bu hasta grubunda da kullanılabileceği bildirilmektedir. Ameliyat edilen hastalarda, mekanik veya biyolojik yapay kapak kullanımı arasında sağkalım oranları bakımından fark bulunmamıştır; ek olarak bu hastalardaki kanama eğiliminde artma ve uzun dönem antikoagülasyonun güçlüğü de dikkate alındığında, özellikle yaşlı ve yaşam beklentisi çok uzun olmayan hastalarda biyolojik yapay kapak kullanımının daha akılcı olduğu ileri sürülmektedir.

Soru 48: Gebelerde İE yönetiminde önemli olan konular nelerdir? Gebelerde İE riskinde artış söz konusu değildir. Ancak eğilim yaratan diğer durumu olan gebelerde İE gelişmesi halinde kalp cerrahisi ve doğumun zamanlaması, kardiyolog, cerrah, obstetrisyen ve neonatologdan oluşan bir ekip tara-

fından planlanmalıdır. İlk iki trimesterde mümkün olduğunca kalp cerrahisi yapılmaz, 28. gebelik haftasından sonra elektif sezaryen ve izleyerek de kalp cerrahisi yapılması yeğlenir. Akut kalp yetmezliğine neden olan endokardit durumunda yüksek fetal mortaliteye karşın acil ameliyat planlanmalıdır. Ciddi enfeksiyonu olan gebelerde antimikrobik kullanımında dikkat edilmesi gereken konular, İE'li olanlarda da geçerlidir.

Soru 49: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda infektif endokarditin yönetiminde önemli konular nelerdir? Akut kalp yetmezliği, sepsis veya kraniyal veya periferik embolilerle YBÜ'ye yatırılan hastalarda, İE'ye eğilim yaratan kardiyak durum olup olmadığı sorgulanmalı, özellikle eğilimi olan ve fizik muayenede üfürüm duyulan hastalarda ayırıcı tanıda İE de mutlaka değerlendirilerek, gereğinde uygun ampirik tedaviler başlanmalıdır. YBÜ'de uzun süreli yatan hastalarda da uygun antimikrobik tedaviye karşın kan kültürü pozitifliğinin veya ateşin devam etmesi halinde ekokardiyografik inceleme yapılarak İE ekarte edilmelidir.

Soru 50: Infektif endokarditli hastalarda kanser taraması yapılmalı mıdır? *S. gallolyticus* (*S. bovis* biyotip I)'a bağlı İE gelişen olgularda kolon kanseri bulunma riski yüksek olduğu için kolonoskopi yapılması önerilmektedir. *Enterococcus* spp. endokarditlerinde ise başka bir kaynak bulunamaması halinde kolonoskopi yapılması düşünülmelidir. Kanser hastaları sağlık bakımına ve invazif işlemlere çok sık maruz kalmaları nedeniyle SBİE açısından risk grubunda yer alır; bu hastalarda açıklanamayan veya kontrol altına alınamayan ateş veya kan kültürü pozitifliği olduğunda İE de akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Soru 51: Infektif endokarditli hastalarda, hangi indikasyonlarda, hangi antrombotikler, nasıl kullanılmalıdır? Yapay kapağı olması nedeniyle oral antikoagülan kullanan İE'li hastalarda, majör kraniyal kanama olması halinde tüm antitrombotik ajanların kesilmesi, ancak parenteral antikoagülasyona mümkün olan en uygun zamanda başlanması önerilmektedir. Bu hastalarda kanamanın olmadığı iskemik vb. nörolojik olaylarda parenteral antikoagülanlara geçilmesi önerilir. Buradaki kararların multidisipliner olarak alınması çok önemlidir.

Soru 52: Infektif endokarditli hastalarda, hangi durumlarda ve ne şekilde antimikrobik profilaksi yapılmalıdır? İE'ye eğilim yaratan en riskli kardiyak durumu (geçirilmiş İE, yapay kalp kapağı veya kapak onarımında kullanılan halka varlığı, syantotik konjenital kalp kapak hastalıkları ve valvülopati gelişmiş kalp nakli alıcıları) olan hastalarda, sadece kanamalı ağız içi girişimlerden önce antimikrobik profilaksi önerilmektedir. Profilaksi, girişimden 1 saat önce oral olarak verilecek 2 gr amoksisilin veya 600 mg klindamisinle yapılabilir. İE'li hastalar kaynak kontrolü açısından diş hekimi tarafından değerlendirilerek, olası kaynaklar ortadan kaldırılmalıdır. Bu hastalara, o sıradaki İE atağı nedeniyle aldığı tedaviye ek olarak, tercihen farklı bir grup antibiyotikle ve olası patojenleri kapsayacak şekilde, girişimden 1 saat önce ek doz profilaktik antimikrobik yapılmalıdır.

Soru 53: Infektif endokardit eğilimi olan hastalara ağız ve diş sağlığı açısından ne önerilir? İE eğilimi olan yüksek riskli hastalar yılda iki kez, orta riskli hastalar ise yılda bir kez düzenli diş hekimi muayenesi yaptırmalıdır.

Soru 54: Infektif endokarditi engelleyebilecek diğer önlemler nelerdir? İE riski olan hastalara, çok zorunlu olmadıkça santral ven kateteri (SVK) takılmamalı; takılmasının zorunlu olduğu hallerde ise tüm aseptik koşullara (maske, bone, üst önlük ve büyük örtü kullanılan) uyularak takılmalıdır. Endokardit eğilimi olan ve SVK ucunda *S. aureus* saptanan hasta-

lara kateter çekilmesinden sonra 5-7 günlük antistafilokoksik tedavi verilmesi salık verilmektedir. İE önlenmesinde klinik kullanıma girebilmiş bir aşı henüz bulunmamaktadır. Dövme ve pirsing gibi deri bütünlüğünün bozulacağı işlemlerden kaçınılmalıdır. *S. aureus* taşıyıcılığının ve taşıyıcılık varsa olabilecek geçici bakteriyemilerin önlenmesi için burun karıştırırmadan da kaçınılmalıdır. Özellikle yapay kalp kapağı veya damar grefti takılacak kalp ve damar cerrahisi ameliyatlarının yapıldığı merkezlerde, *M. chimaera* ile kontamine olduğu bilinen 2006-2014 yılları arasında üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T ısıtıcı-soğutucu cihazlar kullanılmamalıdır.

Kısaltmalar

AATS: Amerikan Göğüs Cerrahisi Birliği	KBY: Kronik böbrek yetmezliği
ABD: Amerika Birleşik Devletleri	KİT: Hematopoetik kök hücre nakli
ABY: Akut böbrek yetmezliği	KKY: Konjestif kalp yetmezliği
AHA: Amerikan Kalp Birliği	KNS: Koagülaz-negatif stafilocoklar
AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu	MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon
ANA: Antinükleer antikor	MPV: Ortalama trombosit hacmi
ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor	MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi
APAT: Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi	MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocoklar
ARA: Akut romatizmal ateş	MRSA: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
AUC: Eğri altındaki alan	MSS: Merkezi sinir sistemi
AV: Atriyoventriküler	MSSA: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
BCNIE: Kan kültürü-negatif infektif endokardit	MVP: Mitral kapak prolapsusu
BSAC: İngiliz Antimikrobik Kemoterapi Derneği	NBTE: Nonbakteriyel trombotik endokardit
BT: Bilgisayarlı tomografi	NICE: İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü
CFU: Koloni oluşturan birim	NT-pro-BNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid
CIE: Sefazolin inokulum etkisi	NVS: Nütrisyonel olarak varyant streptokoklar
CIED: Kardiyak implante edilebilen elektronik cihaz	NYHA: New York Kalp Derneği
CK: Kreatin kinaz	PBP: Penisilin bağlayan protein
ClfA: Kümeleştirici faktör A	PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
CP5: Kapsüler polisakarid 5	PCT: Prokalsitonin
CP8: Kapsüler polisakarid 8	PET: Pozitron emisyon tomografisi
CRP: C-reaktif protein	PMP: Trombosit mikrobisid proteinler
CRTD: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi cihazı	PPM: Kalıcı kalp pili
cTnI: Kardiyak troponin I	RCT: Randomize kontrollü çalışma
ÇK: Çok kesitli	RF: Romatoid faktör
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği	RKH: Romatizmal kalp kapak hastalığı
ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı	SBİE: Sağlık bakımıyla ilişkili infektif endokardit
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi	SGG: <i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i>
FDG: Florodeoksiglukoz	SLE: Sistemik lupus erythematosus
GİS: Gastrointestinal sistem	SOT: Solid organ transplantı
HACEK: <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Aggregatibacter</i> spp. <i>Cardiobacterium</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> ve <i>Kingella</i> spp.	SPECT: Tek foton emisyon tomografisi
HMPAO: Heksametilpropileneamin oksim	STS: Amerikan Göğüs Cerrahları Derneği
HLAR: Yüksek düzey aminoglikozid direnci	SUV: Standard uptake value
HR: Hazard ratio	SVK: Santral ven kateteri
ICD: İntrakardiyak defibrilatör	TMP: Trombosit mikrobisid proteini
ICE: International Collaboration on Endocarditis	TÖE: Transözofageal ekokardiyografi
IFA: İndirekt floresan antikor	TTE: Transtorasik ekokardiyografi
IVDU: Damar içi ilaç kullanıcısı	USG: Ultrasonografi
İE: Infektif endokardit	VAD: Ventrikül destek cihazı
İM: İntramüsküler	VISA: Vankomisine orta duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
IV: İntravenöz	VRSA: Vankomisine dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
	YBÜ: Yoğun bakım ünitesi