

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 2000-2013**  
**YILLARI ARASINDA İNFEKTİF ENDOKARDİT TANISI İLE**  
**YATARAK İZLENMİŞ OLAN ERİŞKİN HASTALARIN KLİNİK**  
**ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Seda ALTINER**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2014**

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 2000-2013 YILLARI**  
**ARASINDA İNFEKTİF ENDOKARDİT TANISI İLE YATARAK**  
**İZLENMİŞ OLAN ERİŞKİN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN**  
**RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Seda ALTINER**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER**

**ANKARA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tezimin planlanmasından başlayıp tamamlanmasına kadar geçen her aşamada bana desteğini ve katkılarını esirgemeyen, varlığıyla bana her zaman güven veren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mine Durusu Tanrıöver'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için, başta Prof. Dr. Gülay Sain Güven ve Prof. Dr. Şerife Gül Öz olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Genel Dahiliye Ünitesi öğretim üyelerine,

İstatistiksel verilerin analizinde yardımları ve özverili çalışması sebebiyle Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Selen Yılmaz Işıksan'a,

Tez yazım sürecinde karşıma çıkan zorlukları aşmamdaki katkı ve yardımları nedeniyle Nöroloji Bölümü araştırma görevlisi Dr. Erdal Kurt'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm çabasını iyi birer iç hastalıkları uzmanı olarak yetiştirmemiz için harcayan, gerek etik, gerek akademik anlamda her zaman yol gösterici olan ve bilimselliğiyle önümüzde yeni ufuklar açan Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Tüm hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan ve haklarımı ödeyemeyeceğim aileme,

Son olarak da hayatımın her aşamasında sevgisini, ilgisini ve desteğini hissettiğim, tez sürecim dahil her daim yanımda olan sevgili eşim Çağlar Altıner'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Seda Altıner

## ÖZET

**Altın Seda, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 2000-2013 Yılları Arasında İnfektif Endokardit Tanısı ile Yatarak İzlenmiş Olan Erişkin Hastaların Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.**

**Amaç:** Bu çalışmada, üçüncü basamak bir merkez olan hastanemizde infektif endokardit (İE) tanısı ile izlenmiş hastaların klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik özelliklerinin incelenmesi ve hastane içi mortaliteyi etkileyen etkenlerin belirlenmesi amaçlandı. Özellikle cerrahi tedavinin ve hastanın beraberinde getirmiş olduğu risk faktörleri ile birlikte, almakta olduğu tıbbi tedavilerin ölüm ya da sağkalımla ilişkisini belirleyerek, İE hastalarının bundan sonraki yönetim süreçlerine katkıda bulunabilmek hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** 2000 ve 2013 yılları arasında hastanemizde İE tanısı ile izlenmiş, modifiye Duke ölçütlerine göre kesin veya olası İE tanısı konan 122 hastanın (77 erkek, 45 kadın; ortalama yaş  $52,5 \pm 14,2$ ) klinik kayıtları ve tedavi sonuçları sağkalım ve ölüme göre karşılaştırılmalı olarak geriye dönük incelendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların, infeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cihaz varlığına göre sınıflaması şu şekildedir: 69 (%56,6) sol tarafta doğal kapakta gelişen İE, 38 (%31,2) sol tarafta protez kapakta gelişen İE (9'u erken, 29'u geç protez kapak endokarditi), 5 (%4,1) sağ tarafta İE, 5 (%4,1) kalp içi cihazla ilişkili İE ve 5 (%4,1) vejetasyonun yerinin belirtilmediği İE. İE hastalarının yaş ortalaması, Avrupa ülkelerine paralel olarak artmaktadır ve yaş, ölüm ile ilişkili bulunmuştur (OR: 1,037,  $p=0,026$ ). Akut romatizmal ateş öyküsü en sık kalple ilgili hazırlayıcı faktör olarak belirlenmiştir (%35) ve sıklığı gelişmiş ülkelerdekenden oldukça yüksektir. *S.aureus* hem protez hem de doğal kapaklarda

tek başına en sık (%25,5) üreyen mikroorganizma olarak belirlenmiş olup ölüm ile anlamlı ilişkisi saptanamamıştır. Kültür negatif endokarditlerin oranı %33,3 olup, literatürde belirtilen sınırdan oldukça yüksektir (<%5). Serimizde hastane içi ölüm oranı %26,2 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanma oranı %29,5; opere edilmiş hastalarda hastane içi ölüm oranı ise %22 olarak bulunmuştur. Klinik izlem esnasında gelişen komplikasyonlardan, akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, nörolojik bulgu, pnömoni, mekanik ventilasyon, hipotansiyon, sepsis, kontrol ekokardiyografide kötüleşme, yeni gelişen kalp yetmezliği, DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) ve kanama olanlarda ölümün anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı. Başvuru anında mortaliteyi belirleyebilecek değişkenler ise yaş, hipertansiyon ve Diabetes Mellitus varlığı, semptom süresinin akut (15 gün altında) olması, asetilsalisilat kullanımı, asetilsalisilat dışı herhangi bir antiagregan ajan kullanımı, C-reaktif protein, serum kreatinin değeri ve pulmoner arter basıncı değeri yüksekliği olarak belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışma ülkemizde İE epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olduğunu göstermiştir. Lojistik analizlerinde ölüm riskini tek başına en yüksek oranda belirleyen değişkenler kontrol ekokardiyografide kötüleşme olması (OR: 5,437, p=0,026) ve antiagregan kullanımı (asetilsalisilat (OR: 2,644, p =0,021) veya asetilsalisilat dışı (OR: 3,952, p=0,015) ) olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** İnfektif endokardit, mortalite, kültür negatifliği, ekokardiyografi, cerrahi, antiagregan tedavi

## ABSTRACT

**Altner Seda, Retrospective Analysis of Clinical Characteristics of Adult Inpatients Treated with the Diagnosis of Infective Endocarditis at Hacettepe University Hospital Between 2000 and 2013- Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine-Thesis in Internal Medicine, Ankara 2014.**

**Aim:** This study aims to evaluate clinical, laboratory, microbiological, and echocardiographic characteristics of patients with infective endocarditis (IE) at our hospital which is a tertiary care center and to identify predictors of in-hospital mortality. In particular, this study was designed to evaluate the relationship between survival and surgical treatment or the medications along with the risk factors brought by patients, in order to contribute to the subsequent management process of IE patients.

**Methods:** Based on a systematic retrospective review of clinical records covering 2000 to 2013, we analyzed and compared data and outcomes of 122 patients (77 males, 45 females; mean age  $52,5 \pm 14,2$  years) with definite or possible IE according to the modified Duke criteria. The difference between the groups were accepted to be significant if  $p < 0.05$ .

**Results:** The classification of patients according to the site of infection or the presence of intracardiac device is as follows: 69 (56,6%) left sided native valve IE, 38 (31,2%) left sided prosthetic valve IE (9 early, 29 late prosthetic valve endocarditis), 5 (4,1%) right sided IE, 5 (4,1%) intracardiac device associated IE and 5 (4,1%) IE which the site of vegetation is not defined. The mean age of patients with IE, is increasing in parallel to the European countries and older age was associated with death (OR: 1,037,  $p = 0,026$ ). History of acute rheumatic fever has been identified as the most common heart-related predisposing factor (35%) and incidence is much higher than in developed countries. *S. aureus* was determined to be the most frequently isolated

microorganism (25,5%) in both natural and prosthetic valves and no significant relationship with mortality has been detected. The ratio of culture-negative endocarditis was 33,3%, which is quite higher than the specified limit (<5%). In our series, the in-hospital mortality rate was determined at a rate as high as 26,2%. Surgical treatment ratio was 29,5%; among patients who have been operated, in-hospital mortality rate was found to be 22%. Among the complications during the clinical follow-up; acute kidney injury, liver function test abnormalities, neurological symptoms, pneumonia, mechanical ventilation, hypotension, sepsis, worsening of control echocardiography, newly developing heart failure, DIC (disseminated intravascular coagulation) and bleeding was found to be significantly associated with death. Variables that can predict mortality on the time of admission were age, presence of hypertension, diabetes mellitus, acute duration of symptoms (less than 15 days), acetylsalicylate use, use of antiplatelet agents other than acetylsalicylate, high C-reactive protein, high serum creatinine levels and increased pulmonary arterial pressure.

**Conclusion:** This study shows that there have been remarkable changes in the epidemiology of IE in our country. Logistic analysis show that variables that determine the risk of death at the highest rate are worsening of the control echocardiography (OR: 5,437, p=0.026) and antiplatelet use (acetylsalicylate (OR: 2,644, p=0,021) antiplatelets other than acetylsalicylate (OR: 3,952, p=0,015) ) respectively.

**Key words:** Infective endocarditis, mortality, culture negativity, echocardiography, surgery, antiplatelet treatment

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Tanım.....	4
2.2 Epidemiyolojik ve Demografik Faktörler .....	6
2.3 Patofizyoloji ve Patogenez .....	7
2.4 Hazırlayıcı faktörler .....	9
2.4.1 Yaş .....	9
2.4.2 Cinsiyet .....	10
2.4.3 Damar içi madde kullanımı .....	10
2.4.4 Yapısal kalp hasarı.....	11
2.4.5 Yapay kalp kapağı .....	11
2.4.6 Geçirilmiş infektif endokardit hikayesi .....	12
2.4.7 Damar içi cihazlar .....	13
2.4.8 Kardiyovasküler implante edilebilir elektronik cihazlar .....	13
2.4.9 Hemodiyaliz.....	13



2.5 Mikrobiyoloji .....	14
2.6 Tanı.....	15
2.6.1 Klinik belirti ve bulgular .....	16
2.6.2 Ekokardiyografik tanı .....	20
2.6.3 Mikrobiyolojik tanı .....	22
2.7 Koruyucu önlemler.....	23
2.8 Başvuru anında prognostik değerlendirme.....	27
2.9 Tedavi.....	28
2.9.1 Antibiyotik tedavi ilkeleri.....	29
2.9.2 Cerrahi tedavi ilkeleri .....	31
2.9.3 Antikoagülan ve antiagregan tedaviler .....	36
3. YÖNTEM VE HASTALAR .....	37
4. BULGULAR .....	40
5. TARTIŞMA .....	62
6. SONUÇLAR.....	78
7. ÖNERİLER .....	81
KAYNAKLAR.....	82

## EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

EK-2: Veri Toplama Formu

## KISALTMALAR

**ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim

**AHA:** American Heart Association

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**ARA:** Akut romatizmal ateş

**ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**AVR:** Aort kapak replasmanı

**CRP:** C-reaktif protein

**DIC:** Dissemine intravasküler koagülasyon

**DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

**DKE:** Doğal kapak endokarditi

**ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**ESC:** European Society of Cardiology

**HACEK:** *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ve *Kingella dentrificans*

**HIV:** Human immunodeficiency virus

**ICD:** International Classification of Diseases

**İE:** İnfektif endokardit

**i.m:** İntramusküler

**i.v.:** İntravenöz

- MCV:** Ortalama eritrosit hacmi
- MPV:** Ortalama platelet hacmi
- MRSA:** metisilin dirençli *S. aureus*
- MRSE:** Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis*
- MRSH:** Metisilin dirençli *Staphylococcus hominis*
- MSSA:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*
- MSSE:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus epidermidis*
- MSSH:** Metisilin duyarlı *Staphylococcus hominis*
- MVP:** Mitral kapak prolapsusu
- MVR:** Mitral kapak replasmanı
- NBTE:** nonbakteriyel trombotik endokardit
- NICE:** Institute for Health and Clinical Excellence
- NS:** İstatistiksel olarak anlamsız
- PAB:** Pulmoner arter basıncı
- PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
- PFO:** Patent foramen ovale
- PKE:** Yapay (protez) kapak endokarditi
- PTE:** Pulmoner tromboemboli
- SS:** Standart sapma
- TEE:** Transözefageal ekokardiyografi
- TTE:** Transtorasik ekokardiyografi

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1. İnfektif endokardit sınıflandırması ve tanımları .....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 2.2. İnfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütleri.....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 2.3. İnfektif endokarditte kötü sonlanım tahmin göstergeleri .....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 2.4. İnfektif endokarditin ilk ampirik tedavisi için önerilen antibiyotik rejimleri.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 2.5. Sol tarafta doğal kapakta gelişen infektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması.....</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 2.6. Protez kapakta gelişen infektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması .....</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları.....</b>	<b>41</b>
<b>Tablo 4.2. Başvuru belirti ve bulgularının dağılımı.....</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 4.3. Akut hastalık ile sağkalım ilişkisini inceleyen veriler .....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 4.4. İlaç kullanımına ilişkin verilerin dağılımı .....</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 4.5. Laboratuvar bulguları.....</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 4.6. Yatıklaştırıcı faktörler - bilinen kalp hasarına ilişkin verilerin dağılımı.....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 4.7. Yatıklaştırıcı faktörler - kalp yapısına ilişkin olmayan veriler ..</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 4.8. İnfeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre sınıflandırma .....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 4.9. Ekokardiyografi ile saptanan diğer bulgulara ilişkin verilerin dağılımı.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 4.10. TTE ve TEE ile saptanan vejetasyonların varlığının karşılaştırılması.....</b>	<b>54</b>
<b>Tablo 4.11. Hastaların yatışları boyunca antibiyotik kullanımına ilişkin veriler .....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 4.12. Klinik seyire ilişkin verilerin dağılımı.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 4.13. Mikrobiyolojik üremelere ilişkin veriler .....</b>	<b>57</b>

<b>Tablo 4.14. İnfektif endokardit tanısıyla izlenen hastaların klinik sonuçları</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 4.15. Değişkenlerden sonlanım noktası olan ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar ve odds oranları</b>	<b>60</b>

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 2.1. Ekokardiyografik değerlendirme için önerilen algoritma.....</b>	<b>22</b>
<b>Şekil 4.1. Vejetasyonun görüldüğü yapıya ilişkin verilerin dağılımı.....</b>	<b>50</b>
<b>Şekil 4.2. Doğal kapak endokarditi olan hastaların dağılımı.....</b>	<b>50</b>
<b>Şekil 4.3. Protez kapak endokarditi olan hastaların dağılımı.....</b>	<b>51</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfektif endokardit (İE) kalbin endotelyal yüzünün infeksiyonudur. Mikroorganizmalar kalp yüzeyindeki vejetasyonlarda fiziksel olarak bulunur. İnsidansı erkeklerde ve yaşlılarda daha fazladır. Hem tanısal hem de medikal ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmelere rağmen hala mortalite ve morbiditesi yüksektir. Birçok başka hastalığın tersine, son 30 yıldır ne insidansında ne de mortalitesinde azalma gözlenmemiştir [1]. Tam aksine, Fedeli ve arkadaşları, son on yılda İE'nin hem insidansının hem de mortalitesinin arttığını ortaya koymuştur [2]. Hastalık, hastanın altta yatan kardiyak ve kardiyak dışı hastalıklarına, etken mikroorganizmaya, komplikasyonların varlığına göre değişen bir seyir gösterir. Hem ortaya çıkış şekli, hem de prognozu yukarıdaki parametrelerle ilişkili olarak çok değişken olabilir [3].

Son yıllarda İE'nin klinik, demografik, mikrobiyolojik özelliklerinde ve yatıklaştırıcı faktörlerinde önemli değişimler olmuştur. Özellikle gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp hastalığına bağlı İE sıklığında azalma olurken, hastane kökenli olgularda, yaşlı hastalarda ve intrakardiyak cihaz ya da protez kullanan olgulardaki İE insidansı artmaktadır [4]. Bakteriyemi riskini artıran invaziv girişimlerin ve implante cihazların daha sık kullanılmasından kaynaklanan yeni yatıklaştırıcı faktörler sağlık hizmetiyle ilişkili İE'ye neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak da, önceleri önde gelen İE nedeni olan oral streptokoklar yerlerini stafilokoklara bırakarak etken listesinde ikinci sıraya inmiştir [5,6]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, stafilokokkal endokardit sıklığında ciddi bir artış bildirilmiş ve hemodiyaliz, diabetes mellitus ve intravasküler gereçler *Staphylococcus aureus* endokarditiyle ilişkili faktörler olarak saptanmıştır [7].

İnfektif endokardit tanısında ekokardiyografi ve kan kültürleri temel taşlardır. Öncelikle transtorasik ekokardiyografi (TTE) gerçekleştirilmelidir;

ancak kuşkulu ya da kesin İE olgularının büyük bölümünde TTE ile birlikte transözefageal ekokardiyografi (TEE)'nin yapılması gerekmektedir. Klinik, ekokardiyografik ve mikrobiyolojik bulgulara dayanan Duke kriterleri, İE tanısında %80'e varan yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamaktadır. Modifiye Duke kriterleri tanı sınıflaması için önerilmektedir (**Tablo 2.2**) [8,9].

İnfektif endokardit hastalarında ölüm oranı %9,6 ile %26 arasında değişmekle beraber hasta profiline göre farklılıklar göstermektedir. Yüksek ölüm riskine sahip hastaların erken dönemde belirlenmesi hastalığın gidişatını değiştirerek prognozu iyileştirebilir. Yüksek riskli hastaları belirlemekle, mortalite riski yüksek olan, daha yakın izlem ve cerrahi tedavi gibi daha agresif tedavi stratejilerinden yarar görebilecek hastalar da belirlenmiş olabilir [9]. Kalp yetersizliği, perianüler komplikasyonlar ve/veya *S. aureus* enfeksiyonu olan hastalarda ölüm ve cerrahi girişim gereksinimi riski en yüksektir [10]. Acil cerrahi gerektiren hastalarda, inatçı enfeksiyon olması ve böbrek yetersizliği ölüm riskini arttıran etmenlerdir. Tahmin etmek güç değildir ki, en kötü prognoz, cerrahi endikasyonu olan ancak cerrahiye imkansız kılan risk faktörlerinden ötürü cerrahi uygulanamayan hastalarda görülmektedir [9,11].

Erken cerrahinin yararını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, cerrahi için en uygun zamanlama tartışmalıdır [12,13]. Dirençli akciğer ödemi ve sol kalp yetmezliğine yol açan, aortik ve mitral kapaklarda ciddi yetmezlik, kalp içinde fistülizasyon, yakın zamanda geçirilmiş serebral embolik olay ve ekokardiyografide saptanan hareketli, büyük vejetasyonlar çok acil kapak cerrahisi önerilen durumları teşkil eder. Öte yandan, cerrahi antibiyotik tedavisinin ilk bir haftası içinde yapıldığında, nüks ve protez kapak disfonksiyonu riski artabilir.

İnfektif endokarditli hastalarda, serebrovasküler olaylar ve heparinizasyona ilişkin veriler çelişkilidir ve kanıt düzeyleri düşüktür. İskemik inme ya da kanamalı olmayan inme saptanan hastalarda oral antikoagülasyonun



kesilip 2 hafta kadar heparinizasyonun önerildiği kılavuzlar vardır [9]. Antiagregan tedavinin ise İE hastalarında önerilmediği, ancak diğer endikasyonlar ile alınıyorsa da kanama olmadığı durumda kesilmesi gerekmediğine ilişkin çelişen veriler mevcuttur [13].

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 2000-2013 yılları arasında İE tanısı ile servislerde izlenmiş olan erişkin hastaların klinik seyri, prognozu ve sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır. Hazırlayıcı faktörler, mikrobiyolojik etkenler, kullanılan ilaçlar (özellikle antiagregan ve antikoagülanlar), hastaların diğer klinik özellikleri ile bunların kötü sonlanım üzerine etkisi saptanırken yıllar içinde bu etkenler ile sonuçlarda gözlenen değişimin de gözler önüne serilebileceği öngörölmüştür. İkinci amaç ise cerrahi girişimin ve cerrahi zamanlamasının, hastalık seyri, prognoz ve sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Hastalarımızın verilerini değerlendirerek, ileride alınacak klinik bakım, karar ve yönetim süreçleri için önerilerde bulunmak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

İnfektif endokardit, kalbin endokardiyal yüzeyinin mikrobik enfeksiyonudur. Karakteristik lezyonu vejetasyon; plateletler, fibrin, mikroorganizma mikrokolonileri ve inflamatuvar hücrelerden oluşan bir küttedir ve en sık doğal veya yapay kalp kapakçıklarında yerleşir. Kalp kapakçıklarının dışında, anormal kan akım jetleriyle veya yabancı cisimlerle zedelenmiş duvar endokardında, ventriküler septal defektlerin düşük basınçlı tarafında ya da kalp içi cihazların kendisinin üzerinde yerleşmiş vejetasyonlar görülebilir [14].

İnfektif endokardit tek bir hastalık değildir, farklı klinik özellikler taşıyan, değişik yönetim yaklaşımları gerektiren ve prognozu değişkenlik gösteren tipleri vardır. Bu nedenle, İE enfeksiyon lokalizasyonuna (sol taraflı doğal kapak, protez kapak, sağ taraflı, ve cihazla ilgili) ve edinilme şekline göre (toplum kökenli, sağlık hizmeti ilişkili, damar içi uyuşturucu madde kullanımı gibi) sınıflandırılması gereği doğmuştur [15]. İE sınıflandırılması **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1. İnfektif endokardit sınıflandırması ve tanımları\***

<b>İnfeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre İE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sol tarafta doğal kapakta gelişen İE</li> <li>• Sol tarafta protez kapakta gelişen İE (PKE) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erken PKE: kapak cerrahisinden &lt;1 yıl sonra</li> <li>- Geç PKE: kapak cerrahisinden &gt;1 yıl sonra</li> </ul> </li> <li>• Sağ tarafta İE</li> <li>• Cihazla ilişkili İE (kalıcı pacemaker ya da kardiyoverter-defibrilatör)</li> </ul>
<b>Hastalığın edinilme yoluna göre İE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sağlık hizmetleriyle ilişkili İE <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nozokomiyal: İE ile uyumlu bulguların / şikayetlerin başlangıcından &gt;48 saat önce hastaneye yatırılan bir hastada gelişen İE</li> <li>-Nozokomiyal olmayan: Aşağıdaki tanımlara göre sağlık hizmetleriyle teması olan bir hastada bulguları / şikayetleri hastaneye yatırılmayı izleyen &lt;48 saat içinde gelişen İE <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evde uygulanan hemşirelik hizmetleri ya da intravenöz tedavi, İE başlangıcından &lt;30 gün önce uygulanmış hemodiyaliz ya da intravenöz kemoterapi ya da</li> <li>2. İE başlangıcından &lt;90 gün önce bir akut bakım merkezine yatırılma ya da</li> <li>3. Bakım evinde ya da uzun süreli tedavi kurumunda yaşıyor olma</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>• Toplumdan edinilmiş İE: Sağlık hizmetleriyle ilişkili infeksiyon ölçütlerine uymayan bir hastada hastaneye yatırılmayı izleyen &lt;48 saat içinde bulgular/semptomlar gelişen İE</li> <li>• İntravenöz ilaç kötüye kullanımıyla ilişkili İE: Enjeksiyonla aktif ilaç kullanan bir kişide alternatif bir infeksiyon kaynağı olmaksızın gelişen İE</li> </ul>

\*European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413 doi: 10.1093/eurheartj/ehp285' den uyarlanarak alınmıştır.

İE, infektif endokardit; PKE, protez kapak endokarditi

## 2.2 Epidemiyolojik ve Demografik Faktörler

İnfektif endokarditin ülkemizdeki insidans ve prevalansına yönelik yeterli veri yoktur. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 10-15 bin yeni vaka tanı alır [16]. İnsidans, farklı araştırmalarda 100 000 kişi-yılı başına 3-10 atak olarak tahmin edilmektedir ve yaşla birlikte ciddi artış gösterir [17–20]. 70-80 yaşları arasındaki kişilerde doruk insidans 100 000 kişi-yılı başına 14,5 atak olarak bulunmuştur. Nedeni net olarak belirtilmemekle beraber, İE erkeklerde belirgin olarak daha siktir; tüm epidemiyolojik çalışmalarda erkek/kadın oranı 2:1 ya da üzerindedir ancak prognoz kadınlarda daha kötüdür [9]. Tanı ve tedavi alanındaki yeniliklere, antibiyotikler ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen İE'nin ne sıklığı ne de mortalitesinde herhangi bir azalma gözlenmemiştir [1].

Son yıllarda İE'nin epidemiyolojik özelliklerinde önemli değişiklikler olmuştur. Gelişmiş ülkelerde, İE genç hastalarda romatizmal kalp hastalığına bağlı bir durum olma genellemesinden uzaklaşmıştır. Son yıllarda daha yaşlı, altta yatan kapak patolojisi dejeneratif skleroz ya da mitral kapak prolapsusu olan, hatta %50 gibi bir oranda bilinen kalp kapak hasarı olmayan hastaları etkilemektedir. Yapay kapak endokarditleri ve kalp içi cihazlarda yerleşen endokardit vakalarının sayısı da bir yandan artmaktadır [4,21,22]. Özetle gelişmiş ülkelerde romatizmal kapak hastalığına bağlı, genç nüfusta görülen İE sıklığı azalırken, önceden bilinen kapak hastalığı olmayan, kalp içi cihaz ya da protezi olan, yaşlı hastalarda sağlık hizmeti ile ilişkili İE sıklığı artmaktadır. Selton-Suty ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı, gözlemsel toplum bazlı bir çalışmada, İE'nin yıllık insidansı milyonda 33,8 vaka olarak saptanmıştır. İnsidansın 75-79 yaş arası önceden bilinen kalp hastalığı olmayan erkeklerde en yüksek olduğu ve sağlık hizmeti ilişkili İE'nin tüm vakaların yüzde 27'sini teşkil ettiği belirlenmiştir [23]. Türkiye'de üçüncü basamak bir hastanede izlenen İE'li 68 olguda klinik spektrum, başvuru şekilleri ve mortalite açısından risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada, Avrupa'daki serilerle karşılaştırıldığında, hasta grubunda

İE'nin daha erken yaşta gözleendiği ve altta yatan en sık faktörün romatizmal kalp hastalığı olduğu görülmüştür [24].

Bakteriyemi riskini artıran girişimlerin daha sık kullanılmaya başlanması yeni yatkinlaştırıcı faktörleri beraberinde getirmiştir. Bu durum mikrobiyolojik etkenlerdeki değişmeyi de kaçınılmaz kılmıştır. İnfektif endokarditli 3784 hastayı kapsayan birleştirilmiş bir analizde, önde gelen İE nedeni olan oral streptokoklar yerlerini stafilokoklara bırakarak ikinci sıraya inmiştir [9]. Stafilokokkal İE'deki bu artış, damar içi cihazlar, hemodiyaliz gibi sağlık hizmeti ilişkili girişimlere bağlı olabilir. Damar içi ilaç kullanımı da *S. aureus* endokarditi için bir hazırlayıcı faktördür [15].

Ancak, gelişmekte olan ülkelerde genç hastalarda görülen romatizmal kapak üzerinde, streptokoklara bağlı gelişen klasik endokardit paterni devam etmektedir ve bu bölgelerde endokarditlerin yaklaşık yarısında kültürde etken mikroorganizma üretilememektedir [25].

### **2.3 Patofizyoloji ve Patogenez**

Kalp ve kalp kapaklarını kaplayan endotel tabakası, hasarsız oldukları durumda bakteri ve mantar infeksiyonlarına dirençlidir. İnfektif endokarditin oluşması için birbiri ile bağlantılı ancak her biri pek çok değişik faktör tarafından etkilenen bir dizi olayın eşzamanlı olarak ortaya çıkması gerekmektedir.

Vejetasyonun oluşması için ilk basamak endotelial yüzey değişiklikleri ve hasardır. Yüzey değişiklikleri kan türbülansını da içeren bazı lokal ve sistemik stresler sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotel hasarı kan akışındaki türbülansın dışında, elektrotlar ya da kateterlerin yaptığı gibi, veya romatizmal karditte ya da yaşlılarda enflamasyon, mikroulserler ve mikrotrombüslerle ilişkili dejeneratif değişikliklerin neden olduğu mekanik lezyonlar sonucunda oluşabilir. Özellikle kapakların kapanma çizgileri bu şartlara çok uygundur. Endotelial hasar altta yatan hücre dışı matriks proteinlerinin açığa çıkmasına, doku faktörü üretimine,

trombosit ve fibrinin fokal birikimine neden olur ki bu da bakteri yapışma ve kolonizasyonuna zemin hazırlar. Buna “nonbakteriyel trombotik endokardit” (NBTE) denir. Hemodinami (mekanik stres) ve immun sistem, endokardiyal hasar ve NBTE oluşumunda büyük rol oynamaktadır. Başlangıçta steril olan bu fibrin – trombosit çekirdeği, mukoza veya deriden giriş yapmış ya da fokal bir infeksiyon kaynağından gelen geçici bakteriyemi sebebi ile kanda dolaşan mikroorganizmalarca infekte olur. Mikroorganizmanın hasarlı endotele yapışmasında, memeli hücrelerinin önemli yüzey glikoproteini olan “fibronektin” temel rol alır. Diğer potansiyel mikrobiyolojik yapışma araçları fibrinojen, laminin ve tip 4 kollajendir. Konakçı immün sistem mekanizmasının zayıflaması yapışmayı artırır. Yapışma sonrasında mikroorganizmanın çoğalması, ekstrinsik yolu kullanarak koagülasyon sistemini aktive eder. Monositlerden bir dizi sitokin salınır ve aktive olmuş endotel hücreleri daha fazla fibronektin depo ederler. Böylece, fibrin, plateletler, lökositler, eritrositler ve bakteri kümelerinden ibaret olgun, makroskopik vejetasyon meydana gelmiş olur. Vejetasyonlar, kanın yüksek basınçlı bir ortamdan dar bir geçit kullanarak düşük basınçlı ortama geçtiği türbülant akım sahalarında yerleşmeye meyillidirler [26,27,28].

Bakteriyel endokarditin kaynağı bir diş apsesi, infekte deri lezyonu ya da damar içi kateter gibi kolayca fark edilebilir bir hazırlayıcı olabilir. Bazen de böyle bir öykü olmaksızın, orofaringeal, gastrointestinal ya da genitoüriner sisteme ait minör bir travmadan kaynaklanabilir.

Mikrobiyolojik yapışma, patogenezde önemli bir noktadır. *S. aureus*, viridans streptokoklar, enterokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa* kalp kapakçıklarına yapışma yetisi olan türlerin başında gelir [29]. Lokal inflamasyon sonucunda endotel hücreleri, hücre dışı determinantları hücrenin iskeletine bağlayabilen transmembran proteinler olan integrinleri eksprese ederler. İntegrinler dolaşımdaki fibronektini endotel yüzeyine bağlar. Böylelikle, aktive endotel hücreleri fibronektine bağlandığında dolaşımdaki stafilokokların ve diğer etkenlerin tutunabileceği bir yüzey oluştururlar. Tutunan etkenler ya kapakta

kalarak konak savunmasından ve antibiyotiklerin etkisinden kaçmayı başarır ya da çoğalarak uzak organlara yayılır [30].

Antibiyotik tedavisi ile vejetasyonlar kaybolabilir veya sebat edebilirler. Morris AJ ve arkadaşlarının yaptığı, ameliyat edilen 480 İE hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, tedavi tamamlanmadan ameliyata giden çoğu hastada bakteri gram boyamada veya histopatolojik incelemede saptanmıştır. Ancak, ölü organizmaların varlığını dışlamayacağı için tedavi başarısızlığına yorumlanamayacağı ve canlı etkenleri saptayan kültür sonuçlarının, uzun süreç olsa da esas güvenilir yöntem olduğu vurgulanmıştır [31].

## **2.4 Hazırlayıcı faktörler**

İnfektif endokarditin oluşmasında bir kısmı hastaya bağlı, bir kısmı ise eşlik eden durumlarla ilgili birçok hazırlayıcı faktör tanımlanmıştır. Aşağıda bu faktörlere başlıklar halinde değinilmiştir.

### **2.4.1 Yaş**

İnfektif endokardit sıklığı yaşla belirgin olarak artar. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da vakaların yarısından fazlası 60 yaş ve üzerindedir, bunun yanında ortanca yaş son 40 yılda sürekli bir artış göstermiştir. Hastalık, 70- 80 yaşları arasında tepe insidansı olan yüz binde 14,5 atak sayısına ulaşır. Bu akımı etkilemesi muhtemel iki faktör romatizmal kapak hastalığı insidansında azalma ve genel toplumda yaşlı nüfus oranındaki artma olabilir [22,32,33].

İleri yaşlardaki İE'nin daha kötü prognozla ve daha yüksek komplikasyon oranı ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu da daha ağır klinik seyir, sinsi başlangıç semptomları ve gecikmiş tanıyla ve de aynı zamanda bu kohortta daha agresif patojenlerin sıklığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yaşlı hastalarda eşlik eden hastalık sayısı daha fazla ve cerrahi yapılma oranı düşüktür [9].

### 2.4.2 Cinsiyet

İnfektif endokarditte erkek kadın oranı 3:2 ila 9:1 arasında değişmekle beraber, vaka serilerinin çok büyük bir çoğunluğunda 2:1'in üzerindedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kadınlarda prognoz daha kötü olduğu rapor edilmiştir. Bu durum, bir ihtimal, kadınların daha az cerrahiye gitmesi ile ilişkili olabilir [22,32,33].

### 2.4.3 Damar içi madde kullanımı

İnfektif endokardit ile damar içi madde kullanımının ilişkisi 1950'lerden beri bilinmektedir. Tahminler, insidansın bölgesel olarak çok değişkenlik göstermekle birlikte bin madde kullanım yılı başına 2 ila 4 seviyesinde olduğunu göstermektedir. Kazanılmış immün yetmezlik sendromunda da azalmış CD4 hücre sayısının artmış İE riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [34,35].

Damar içi madde kullanıcılarına özgün bir dizi yatkınlaştırıcı faktör tanımlanmıştır. Madde enjekte edilmesi sırasında, deride, enjekte edilen maddenin kendisinde, enjektörlerde ya da hazırlanan ortamda bulunan bakteri ve mantarlar dolaşım sistemine girerler. Enjekte edilen maddenin partiküllü yapısı, triküspit kapak endoteline zarar verebilir. 8 ila 10 mikrometre çapındaki partiküller pulmoner kapillerlerden geçip, mitral ve aortik kapak hasarına da neden olabilir. Ayrıca damar içi madde kullanıcılarında, *S. aureus* ile daha yüksek oranda nazal ve deri kolonizasyonu bildirilmiştir. Kokain kullanıcılarında, vazospazma bağlı deri ve diğer dokularda incelme ve hasar daha kolay meydana gelir. Bu grupta daha yüksek İE riski bildirilmiştir [36,37,38].

Damar içi madde kullanıcılarında en sık mikrobiyolojik etken *S. aureus*'tur ve vakaların yarısından fazlasından sorumludur. Streptokoklar ve enterokoklar, daha nadir olarak da mantarlar ve gram- negatif basiller etken olabilir [34,39].



#### 2.4.4 Yapısal kalp hasarı

İnfektif endokardit gelişen hastaların yaklaşık dörtte üçünde, yapısal bir kalp anormalliği bulunmaktadır. En sık gözlenen hasar, kalp kapakçıklarında olanlardır. Romatizmal kalp hastalığına bağlı kapak hasarı, son yıllarda sıklığı azalsa da önemli bir hazırlayıcı faktördür.

Mitral kapak hastalığı, örneğin mitral kapak prolapsusu (MVP) ve/veya mitral anülüs kalsifikasyonu da İE için bir risk faktörüdür. Mitral kapak prolapsusuna eşlik eden mitral yetmezliği olan hastaların, normal mitral kapağı olanlara göre beş ila sekiz kat artmış İE riski olduğu bildirilmiştir [40].

İnfektif endokardit vakalarının yüzde 12 ile 30'luk bir kısmında aort kapağında skleroz, aort darlığı ya da aort yetmezliğine rastlanır. Pulmoner hipertansiyona bağlı triküspit ve pulmoner yetmezliği olan, ancak yapısal olarak normal kapağı bulunanlarda İE riski düşüktür [41].

Konjenital kalp hastalığında bildirilen İE, genelde sağ kalbi etkiler ve olasılıkla seçim yanlılığına bağlı olarak İE bulunan hastalarda bildirilen konjenital kalp hastalığı oranı %2 ila %18 arasında değişmektedir. Sekundum tipi atriyal septal defekt ve pulmoner kapak hastalığı gibi bazı basit lezyonlar düşük bir İE riski taşıırken, aortik kapak yetersizliğinin eşlik ettiği ventriküler septal defekt bulunan hastalarda İE insidansı hatırı sayılır ölçüde daha yüksektir [9]. Konjenital kalp hastalıklarından aort stenozu, biküspit aortik kapak, pulmoner stenoz, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus, aort koarktasyonu ve Fallot tetralojisi İE için hazırlayıcı faktörlerdendir [42].

#### 2.4.5 Yapay kalp kapağı

Yapay (protez) kapak endokarditleri (PKE), farklı mekanizmalarla erken veya geç ortaya çıkabilir. Ameliyatı takip eden ilk bir yıl içinde gelişen endokarditler erken, bir yıldan daha sonra gelişenler ise geç yapay kapak endokarditi olarak tanımlanır. Mikroorganizmalar ameliyat sonrası ilk günler ve

haftalarda intraoperatif doğrudan kontaminasyon veya hematogen yayılım yoluyla kapak protezine ulaşabilir. Henüz endotel ile kaplanmamış dikiş hattı, veya protez ile anülüs arasındaki hat, fibrinojen ve fibronektin gibi konak doku faktörlerinden zengindir ve mikroorganizmaların tutunup yerleşmesi için elverişli bir ortam sağlar. Protez endotel ile kaplandıktan sonra ise, infeksiyon ve vejetasyon oluşma mekanizmaları doğal kapak endokarditlerine benzer. Ancak protez üzerinde yerleşen platelet ve fibrinin oluşturduğu trombüsler, mikroorganizmaların yapışmasına aracılık eder.

Erken yapay kapak endokarditlerinde en sık karşılaşılan mikrobiyolojik etkenler, *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklardır. Bunu gram negatif basiller ve mantarlar takip eder. Geç yapay kapak endokarditlerindeki en sık etkenler ise sırasıyla streptokoklar ve *S. aureus*'tur, bunları koagülaz negatif stafilocoklar ve enterokoklar takip eder [43–46].

Protez kapak endokarditi, ameliyatı takiben 1 yıl içinde alıcıların yüzde 1 ila 4'ünde gelişir ve sonraki yıllarda risk yaklaşık %1 olarak devam eder. Protez kapak materyalinin cinsi ile İE gelişimi arasında bir bağlantı yoktur [16,47].

Protez kapak endokarditi, İE'nin en ağır formudur ve giderek artan bir sıklık ile tüm İE vakalarının % 10 ila %30'unu oluşturmaktadır. Doğal kapak endokarditlerinde (DKE) olduğu gibi, PKE tanısı da temel olarak ekokardiyografi ve kan kültürü üremelerine dayanır. Ancak her ikisi de PKE'de daha sıklıkla negatiftir ve negatif ekokardiyografi tanıyı dışlamaz. PKE'de TTE'nin güvenilirliği sınırlı olduğundan, mümkün olan her hastaya TEE ile değerlendirme yapılmalıdır [15].

#### **2.4.6 Geçirilmiş infektif endokardit hikayesi**

Önceden geçirilmiş endokardit öyküsü, önemli bir hazırlayıcı faktördür. Yapılan çalışmalarda İE sonrası sağkalan hastalarda tekrarlama sıklığı % 2,5 ila 9 arasında rapor edilmiştir [48,49].

#### **2.4.7 Damar içi cihazlar**

İntravenöz kateter ya da damar içi girişim gerektiren işlemler, sağlık hizmeti ilişkili İE'ye neden olabilir. Asit ve hidrosefali tedavisinde kullanılan periton veya ventrikül ilişkili kateterler de nadir de olsa endokardite neden olabilir. Önceden endokardite ilişkin bulgusu olmayan bir hastada, hastaneye yatıştan 72 saat sonra gelişen endokarditler veya hastaneye yatış öyküsü olan bir hastada 60 gün içinde gelişen endokarditler “hastane kaynaklı endokardit” olarak tanımlanır [50,51].

#### **2.4.8 Kardiyovasküler implante edilebilir elektronik cihazlar**

Kalp pili ve diğer kardiyak cihazlar ile ilişkili endokardit ilk kez 1970'lerde tanımlanmıştır. Kardiyak cihaz ile ilişkili endokardit elektrot uçlarından, kalp kapakçık veya endokardiyal yüzeye uzanan bir infeksiyon olarak tanımlanır ve yerel cihaz infeksiyondan ayırt edilmesi gereken bir durumdur. Önceki yayınlarda sıklığının, kalp içi cihaz infeksiyonu olan hastalar arasında %10 ile %23 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kalıcı kalp pili ve implante edilebilir defibrilatörler dahil kardiyak cihazların infeksiyonu, yüksek mortalite ile ilişkili ciddi bir hastalıktır. Geçtiğimiz yirmi yılda, kardiyak cihaz takılma oranı %42'ye varan oranda artmıştır. Ancak cihaz infeksiyonlarındaki artış hızı, takılma hızındaki artışı dahi geçmektedir [15,52].

Patogenezi ile ilgili hakim hipotez infeksiyonun jeneratör bölgesinden başlayıp elektrot uçlarına kadar yayıldığı yönündedir. Uzak bir bulaşıcı odaktan hematogen yayılımın daha nadir bir olay olduğu düşünülmektedir [15,53].

#### **2.4.9 Hemodiyaliz**

Rutin hemodiyaliz, İE için ciddi bir hazırlayıcı faktördür. Damar içi girişim, kalsifik kalp kapağı, immün sistem bozukluğu buna katkıda bulunur. Hemodiyaliz hastalarında İE sıklığı 100 000 hasta yılında 308 kadardır [54,55].

## 2.5 Mikrobiyoloji

Tüm endokardit vakalarının yaklaşık %85'inde, kan kültüründe etken üretilir. Etken mikroorganizmalar genellikle stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklardır [9]. Geniş kohortlu çalışmalarda *S.aureus* %31 ile en sık etken olarak saptanmıştır. Bunu %17 ile viridans streptokoklar takip eder. Oral streptokoklar olarak da bilinen viridans streptokoklar *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* ve *Gemella morbillorum* gibi türleri içerir. Enterokoklar, %11 oranında etken olarak bildirilmiştir. Kolonda ülseratif lezyonlara yol açan durumlarda (kolon kanseri, inflamatuvar barsak hastalığı gibi) *S. bovis* İE etkeni olabilir [56,57].

*Escherischia coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi gram negatif basiller, gram pozitifler kadar kapakçıklara tutunma yetisine sahip olmasa da etken olabilirler. *Brucella* da endemik bölgelerde önemli bir İE etkenidir [29,57].

Yapay kapaklarda etken olan mikroorganizmalar değerlendirildiğinde, erken PKE'de en sık etkenlerin *S.aureus* ve koagülaz negatif Stafilokoklar, daha az sıklıkla ise Gram negatif basiller ve mantarlar olduğu bildirilmiştir. Geç PKE'de ise etkenler doğal kapaktakilere benzer olup, Streptokoklar ve *S.aureus* ön planda gelmektedir. Bunu, koagülaz negatif Stafilokoklar ve Enterokoklar takip eder [43,44,58].

Kan kültürü negatif olan endokarditlerde etkenler sıklıkla HACEK grubunun (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ve *Kingella dentrificans*) zor üreyen Gram negatif çomaklarından, *Brucella* ve mantar gibi zor üreyen mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır [9].

Devamlı negatif kan kültürü ile karşımıza çıkan endokarditler ise, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia* ve *Tropheryma whippelii* gibi hücre içi

bakterilerin yol açtığı infeksiyonlardır. Genel olarak tüm İE'lerin %5 kadarından bu mikroorganizmalar sorumludur [9].

## 2.6 Tanı

Çeşitlilik gösteren çeşitlilik gösteren kliniği ve durmadan değişen epidemiyolojisi ile İE tanısında güçlükler yaşanmaktadır. İnfektif endokardit tanısı klinik özellikler, ekokardiyografik bulgular ve mikrobiyolojik üremeler üzerine temellendirilmelidir. Dikkatli bir hikaye, fizik muayene, kan kültürleri, ekokardiyografi ve seçilmiş laboratuvar tetkikleri birlikte değerlendirilmelidir. Duke ve modifiye Duke kriterleri tanı için yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar [15]. Modifiye Duke ölçütlerine göre İE tanısı **Tablo 2.2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2. İnfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütleri\***

<b>MAJOR ÖLÇÜTLER</b>
<p><b>Kan kültürü İE açısından pozitif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmalar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Viridans streptokoklar, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK grubu, <i>Staphylococcus aureus</i>; ya da</li> <li>○ Birincil odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar ya da</li> </ul> </li> <li>• <b>Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde İE ile uyumlu mikroorganizmalar:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt;12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da</li> <li>○ 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</li> </ul> </li> <li>• <b><i>Coxiella burnetii</i> için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin &gt;1:800 olması</b></li> </ul>

<p><b>Endokardiyal tutulum kanıtları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ekokardiyografi İE için pozitif</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vejetasyon - Apse - Protez kapakta yeni ortaya çıkan kısmi ayrışma (dehisens)</li> </ul> </li> <li>• <b>Yeni valvüler yetersizlik</b></li> </ul>	
<p><b>MİNÖR ÖLÇÜTLER</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yatkınlık:</b> yatkınlık oluşturan kalp sorunu, damardan madde kullanımı</li> <li>• <b>Ateş:</b> vücut sıcaklığının <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> olması</li> <li>• <b>Vasküler olaylar:</b> majör arteriyel emboli, septik pulmoner enfarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama; konjunktival kanama, Janeway lezyonları</li> <li>• <b>İmmünolojik olaylar:</b> glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör</li> <li>• <b>Mikrobiyolojik kanıtlar:</b> kan kültürü pozitifdir, ancak majör ölçütler yoktur ya da İE ile uyumlu bir mikroorganizma ile aktif infeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar</li> </ul>	
<p><b>Şunlar varsa İE tanısı kesindir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 majör ölçüt ya da</li> <li>• 1 majör ölçüt ve 3 minör ölçüt ya da</li> <li>• 5 minör ölçüt</li> </ul>	<p><b>Şunlar varsa İE tanısı mümkündür:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 majör ve 1 minör ölçüt ya da</li> <li>• 3 minör ölçüt</li> </ul>

\* *The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). European Heart Journal 2009, 30:2369-2413'den uyarlanarak alınmıştır.*  
İE,infektif endokardit

### 2.6.1 Klinik belirti ve bulgular

İnfektif endokardit çok karmaşık bir hastalıktır ve klinik tablo etken organizma ve altta yatan kapak hastalığına bağlıdır. İnfeksiyonun kalp içinde yayılımının neden olduğu kalp dışı bulguları vardır. Ortaya çıkış şekli değişken olabilir ve kardiyak belirtilerin erken aşamada belirgin olmaması nedeniyle tanı bazen gecikebilir.

İE hızla ilerleyen akut bir infeksiyon olarak ortaya çıkabileceği gibi, subakut ya da kronik bir hastalık olarak da kendini gösterebilir; bu durumda düşük dereceli ateş ve özgül olmayan semptomların varlığı ilk değerlendirmeyi engelleyebilir.

Başvuru anında yüksek olasılıklı İE vakalarını tanımlamak için erken skorlama sistemi geliştirmeyi amaçlayan Richet ve arkadaşlarının 2039 katılımcı ile yaptıkları kohortta, önceki kalp kapak hasarı, ateş, emboli, inme, splenomegali, çomak parmak, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızının 50 mm/sa üzerinde olması birbirinden bağımsız bir şekilde İE ile ilişkili bulunmuştur [59].

Ateş en sık görülen bulgu olup hastaların %90' a varan kısmında görülür. Ateşe sıklıkla titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eşlik eder. Yaşlı ya da bağışıklık sorunu bulunan hastalarda atipik klinik tablo yaygındır. Yaklaşık %5 gibi bir popülasyonda, yaşlılık, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, terminal hastalık, kalp yetmezliği ve önceden antibiyotik kullanımı gibi durumlarda ateş olmayabilir. Ateş paterni değişkendir, nadir de olsa 40°C'yi aşabilir. Antibiyotik tedavisi ile düşmeyen ateş kötü prognoz göstergesidir. İki haftadan uzun süren ateş *S.aureus*, gram negatif basiller, mantarlar ve kültür negatif endokardit etkenleri ile infeksiyona bağlı olabilir. Bunun dışında uzamış ateş, mikrovasküler fenomenler, makrovasküler emboli, doku enfarktına bağlı olabilir; artmış mortalite oranı ve artmış kardiyak cerrahi ihtiyacı ile ilişkilidir [60].

Hastaların %85' inde kalpte üfürüm saptanır. Sağ kalp endokarditi ve mural endokarditte üfürüm olmayabilir. Değişen ya da yeni gelişen üfürüm nadir bir bulgudur (%5-10) ancak tanısal açıdan değerlidir ve genellikle stafilokokkal hastalığa işaret eder. Protez kapağı olan hastalarda invazif hastalık daha sık görüldüğünden, yeni gelişen veya değişen üfürüm sıklığı, hatta kalp yetmezliği sıklığı da artmıştır. Yeni gelişen üfürümü olan hastalarda %90'ın üzerinde

konjestif kalp yetmezliği gelişir ve bu durum İE'ye bağlı ölümlerin başta gelen nedenidir [61].

Sistemik dolaşımdaki vasküler tıkanmaya bağlı embolik ya da imünojik komplikasyonlar serebral iskemi veya kanama, ekstremelerde iskemi, intestinal infarktlar, parmaklar veya gözlerde yerleşimli küçük kutanöz lezyonlar şeklinde gözlenir [62].

Peteşi ve splinter kanamalar özgül olmamakla beraber sık görülürler. Deri, oral mukoza ya da konjonktivada görülebilirler. İzole sağ kalp endokarditlerinde periferik emboli ve vasküler fenomenler beklenmeyip akciğer bulguları ön plandadır. Uzamış bakteriyemi döneminde görülmesi daha olası olan Janeway lezyonları, Osler nodülleri ve Roth lekeleri İE için daha özgüldürler. Özellikle gelişmiş ülkelerde hastalar genellikle hastalığın erken bir evresinde hekime başvurduğundan İE' nin periferik bulgularıyla giderek daha az karşılaşılmaktadır. Yine de Roth lekeleri, splinter kanamalar, glomerülo nefrit gibi vasküler ve immünojik olaylar hala yaygındır. Hastaların yaklaşık %30'unda beyin, akciğer ya da dalak embolisi saptanır [9].

Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile splenomegali sıklığı azalmıştır. Vakaların %25 ila 60'ında görüldüğu rapor edilmiştir. Splenik septik emboliler göreceli olarak sık görülür. Uzamış ateş ve sepsis vakalarında steril septik emboli ve apse ayırımı da yapabilen abdominal tomografi önerilmektedir.

Kas iskelet sistemi bulguları olan artralji, artrit, yaygın kas ağrısı, bel ağrısı gibi belirti ve bulgular bir seride %44'e varan oranda gözlenmiş olup; bu serideki hastaların %15'inde başlangıç bulgusudur [63].

Nörolojik bulgular hastaların %20-40'ında görülür ve stafilokokkal endokarditlerde daha sıktır. Nörolojik komplikasyonu olan hastaların yarısında bu durum, başvuru anında ilk bulgudur ve klinik tabloya tamamen hakim olabilir. İE esnasında klinik nörolojik kötüleşme mortalitede 2 ila 4 kat artışa neden olur. Nörolojik tutulumu olan vakaların %2 -10'unda mikotik anevrizma görülür, buna



bağlı subaraknoid kanama gelişebilir. Diğer nörolojik bulgular arasında nöbetler, ciddi baş ağrısı, görme değişiklikleri, kraniyal sinir felçleri sıralanabilir. Özellikle yaşlı hastalarda hafif kişilik değişikliklerinden ciddi psikoza kadar değişen nöropsikiyatrik bulgular gelişebilir [64,65].

Ateşi olan bir hastada C-reaktif protein (CRP) ya da sedimantasyon hızındaki artış, lökositoz, anemi ve mikroskopik hematüri gibi laboratuvar bulguları İE şüphesini akla getirmekle beraber, özgül değildirler ve günümüzdeki tanı ölçütleri arasında yer almazlar [9].

Sağ kalbi tutan endokarditlerde, sol kalp İE'sinin aksine periferik bulgular ve kardiyak belirti ve bulgular yoktur. Öksürük ve plöritik göğüs ağrısı, bazen hemoptizi ve dispne gözlenir. Akciğer grafilerinde hastaların %70-85 inde kavite, nodüler infiltratlar, pnömoni, efüzyon veya piyopnömotoraks lehine bulgu vardır [62].

Aşağıda, İE tanısından şüphelenilmesi gereken durumlar [9] listelenmiştir:

1. Kalpte yeni başlayan yetersizlik üfürümü
2. Kökeni bilinmeyen embolik olaylar
3. Kökeni bilinmeyen sepsis (özellikle İE' ye neden olan mikroorganizmalarla ilişkiliyse)
4. . Ateş aşağıdakilerle bağlantılıysa İE' den kuşulanılmalıdır:
  - a. İntrakardiyak protez materyali (örn. protez kapak, pacemaker, implante edilebilen defibrilatör, cerrahi baffle/kondüit)
  - b. Önceki İE öyküsü
  - c. Önceki kapak hastalığı ya da doğumsal kalp hastalığı
  - d. İE' ye yatkınlık oluşturan diğer nedenler (örn. bağışıklık yetersizliği durumu, damar içi madde kötüye kullanımı)
  - e. Yatkınlık bulunması ve yakın zamanda bakteriyemiyle ilişkili girişim

- f. Konjestif kalp yetersizliği kanıtı
- g. Yeni başlayan iletim bozukluğu
- h. İE' ye neden olan tipik mikroorganizmalarla pozitif kan kültürleri ya da kronik Q ateşi (mikrobiyolojik bulgular kardiyak bulgu ve belirtilerden önce ortaya çıkabilir) için pozitif seroloji
- i. Vasküler ya da immünolojik olaylar: embolik olay, Roth lekeleri, splinter kanamalar, Janeway lezyonları, Osler nodülleri
- j. Fokal ya da özgül olmayan nörolojik semptom ve bulgular
- k. Pulmoner emboli/infiltrasyon kanıtları (sağ tarafta gelişen İE)
- l. Nedeni bilinmeyen periferik apseler (renal, splenik, serebral, vertebral)

### 2.6.2 Ekokardiyografik tanı

Transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi İE'nin tanı, tedavi ve izleminde önemli role sahiptir. İE' den kuşkulandığında mümkün olan en erken zamanda ekokardiyografi yapılmalıdır. TTE ile vejetasyonların tespit oranı yaklaşık %50 kadardır. Görüntü kalitesi, vejetasyonun büyüklüğü ve ekojenitesi, vejetasyonun yeri, daha önceden varolan romatizmal/dejeneratif kapak hasarının varlığı, protez kapak olup olmadığı ve en önemlisi inceleyen klinisyenin beceri ve deneyimidir [62].

Vejetasyon boyutu 5 mm'nin altında ise saptanma oranı sadece %25 iken, 6 mm den büyük vejetasyonlarda bu oran % 70'e çıkmaktadır. Protez kapaklarda TTE kural olarak tanısal değildir. Protez kapağı olan hastalarda TEE tercih edilmelidir; duyarlılığı %88- 100, özgüllüğü ise %91-100 bulunmuştur. Negatif prediktif değeri %68-97 olup tanı konma esnasında önemi büyüktür. Ancak, negatif ekokardiyografi olması, protez kapak endokarditlerinde tanıyı ekarte ettirmemektedir [15,62].

İnfekte olmayan kalp içi trombüsler veya filiform tümörler (papiller fibroelastomalar veya fibroelastik papiller endokardiyal tümörler ve infekte olmayan kapağa yapışmış vejetasyonlar (örn.Libman-Sacks endokarditi, Behçet sendromu, karsinoid kalp hastalığı, akut romatizmal ateş vb) yanlış pozitif ekokardiyografiye neden olabilirler.

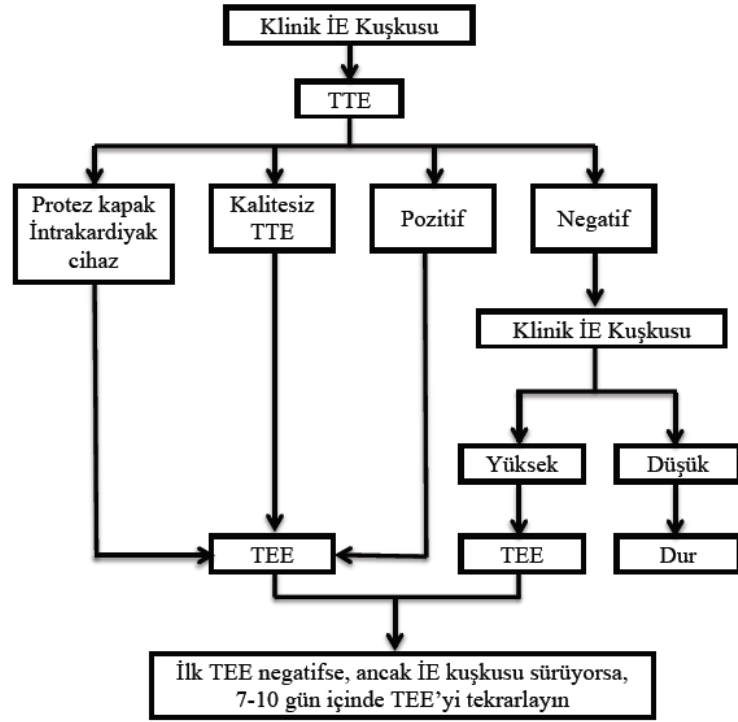
İnfektif endokarditten kuşku edilen olgularda birinci sıra görüntüleme yöntemi olarak TTE tavsiye edilmektedir. Klinik şüphe yüksek olan ve TTE sonucu normal çıkan hastalarda TEE önerilmektedir. Bunun istisnası *S. aureus* bakteriyemisi bulunan hastalardır; bu olgularda İE' nin sıklığı, mikroorganizmanın virülansı ve kalpteki infeksiyon bir kez yerleştiğinde ortaya çıkan yıkıcı etkiler karşısında rutin ekokardiyografi uygulanması doğru görülmektedir [9].

Başlangıç incelemesinde vejetasyonla uyumlu bulgu olmasa da, şüphenin yüksek olmaya devam ettiği vakalarda 7-10 gün içinde ekokardiyografi tekrarlanmalıdır. TEE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazla olduğundan, özellikle apse tanısında ve vejetasyon boyutlarının ölçülmesinde TTE pozitif olsa bile yapılmalıdır. TTE'nin kalitesine güvenilen ve İE şüphesi düşük olan hastalarda TEE endikasyonu yoktur.

Antibiyotik tedavisi altında yeni üfürüm, emboli, inatçı ateş, kalp yetmezliği gibi bulgular geliştiren hastalarda vakit kaybetmeden TTE ve TEE tekrarlanmalıdır. Komplikasyonsuz seyir olsa bile sessiz yeni komplikasyonları saptamak için tekrar değerlendirme yapılabilir. Cerrahi girişim gerektiren tüm olgularda intraoperatif ekokardiyografi tavsiye edilmektedir. Antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından sonra kalp ve kapak morfolojisi ve işlevinin değerlendirilmesi amacıyla TTE önerilir [9].

Ekokardiyografinin kullanımına ilişkin algoritma **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir.

**Şekil 2.1. Ekokardiyografik değerlendirme için önerilen algoritma**



\*İE: infektif endokardit; TTE: transtorasik ekokardiyografi; TEE: transözefageal ekokardiyografi

### 2.6.3 Mikrobiyolojik tanı

Kan kültürü, İE tanısının konmasında en önemli araçtır. Sürekli ve düşük düzeyde bakteriyemi genellikle mevcuttur ve ilk iki kan kültüründe etken ajanın üretilme şansı %90'ın üzerindedir. Pozitif kan kültürleri tanının temel taşlarından birisidir ve duyarlılık testi için canlı bakteri sağlar. Periferik venlerden uygun bir şekilde steril teknikle alınan, her biri 10 mL' lik üç kan örneği (en az bir aerobik ve bir de anaerobik olmak üzere) hemen her zaman sık görülen mikroorganizmaların saptanması için yeterlidir; daha sonra tekrarlanan örneklemelerin tanı başarısı azdır. İlk 24 saat içinde farklı venlerden en az üç kan kültürü alınmalıdır, eğer önceden antibiyotik kullanımı varsa bu sayı altı olmalıdır [9,66]. Antibiyotik uygulanmadan önce kültür alınması gerektiği aşikardır ancak bu kuralın çok sık çiğnendiği de bilinmektedir. Kontaminasyon (yalancı pozitifler, tipik olarak stafilokoklarla ilişkili) ve yanıltıcı bulgular elde

etme riski yüksek olduğundan santral venöz kateterlerden örnek almaktan kaçınılmalıdır [21,67].

Kan kültürü negatif İE, tüm vakaların % 2,5 ila 31'ini teşkil eder ve genellikle en önemli nedeni kültürden önceki antibiyotik uygulamasıdır. Bu durum gecikmiş tanı ve daha kötü prognozla ilişkilidir ve erken dönemde infeksiyon uzmanı görüşü alınmalıdır. Giderek daha sık karşılaşılan bir olasılık geleneksel kültür koşullarında zor üreyen ya da saptanması özel gereçler gerektiren mikroorganizmalarla infeksiyondur [15].

Çıkarılmış kapak dokusunun ya da embolik parçaların patolojik incelemesi İE tanısında altın standarttır. Elektron mikroskopisinin duyarlılığı yüksektir ancak maliyeti yüksektir ve zaman alır. İndirekt immüno Floresans ya da ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile yapılan serolojik testlerle *Coxiella burnettii* ve *Bartonella* türleri kolaylıkla saptanabilir ve yeni veriler stafilocoklar için de aynı tekniklerin kullanılabilceğini göstermektedir [68].

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) İE'li hastalarda zor üreyen ve kültür yapılamayan etkenlerin hızla ve güvenilir biçimde saptanmasına olanak verir ve cerrahiye giden hastalarda geçerliliği onaylanmıştır. Kan kültürü negatif olan ve kapak cerrahisi ya da embolektomi uygulanan hastalardan çıkarılan kapak dokusunda ya da embolik materyalde PCR uygulanmalıdır [69].

## 2.7 Koruyucu önlemler

Tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen, İE, özellikle protez kapağı, konjenital kalp hastalığı veya geçirilmiş İE hikayesi olan hastalarda mortalite ve morbiditesi %50'leri bulan bir hastalıktır. Yararına ilişkin kanıtlar zayıf olsa da, yarım yüzyıldır, girişimsel işlemler öncesinde antibiyotik profilaksisi verilmesi bir ilke haline gelmiştir [1,70].

Günümüzde oral streptokoklara bağlı daha az vaka bildirilirken, çoğunlukla hastane kaynaklı ya da damar içi ilaç kötüye kullanımıyla ilişkili

*Staphylococcus aureus* en sık patojen haline gelmiştir ve artmış mortalite ile ilişkilidir [1,71].

Profilaksi amaçlı antibiyotik verilmesinin altında yatan mantık üç bölümlük bir teoriye dayanmaktadır: bakteriyemi kapak anormallikleri olan hastalarda İE'yi tetikler; invaziv girişimi takiben birçok hastada bakteriyemi görülür ve hayvan modellerinde, bakteriyemi yaratılmadan önce antibiyotik verilmesi önemli ölçüde İE riskini azaltır. Bu teorinin in vivo ortamda insanlara uygunluğu tartışmalıdır [71].

Bazı kardiyak durumların İE'ye zemin hazırladığı ve bazı girişimsel işlemlerin de bakteriyemi yarattığı bilgisi sonucunda, antibiyotik profilaksisi uzun yıllarca uluslararası otoritelerce önerilmiştir. Ancak, 2007 ve 2008 yıllarında bu yaklaşımın değişmesini öneren ve profilaksi endikasyonlarını belirgin derecede kısıtlayan yeni kılavuzlar yayınlanmıştır [71].

Günlük oral etkinliklerin (örneğin diş fırçalama, çiğneme), diş çekiminden binlerce hatta milyonlarca kat daha fazla yıllık kümülatif geçici streptokokkal bakteriyemi maruziyetine neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, rutin dental işlemler ve İE arasında doğrudan bir bağlantı olduğu kanıtlanamamıştır [71]. Bunun yanında, Cochrane veri tabanından yapılan bir incelemede, diş hekimliği uygulamalarında penisilin profilaksisinin kullanımını destekleyen kanıt bulunamamıştır. Büyük ihtimalle, genel ağız ve deri hijyeni, İE'nin önlenmesinde antibiyotik profilaksisinden daha önemlidir [71,72].

The British Society for Antimicrobial Chemotherapy 2006 kılavuzlarında [71,73], kanıtlar yeterli olmamasına rağmen birçok klinisyenin profilaksi vermekte olduğu belirtilmiş ve sadece yüksek riskli olanlar ile İE'nin mortalitesinin artmış olduğu kişilere profilaksi verilmesi önerilmiştir.

American Heart Association (AHA) 2007 kılavuzu ise profilaksinin sadece yüksek riskli kalp hastalığı olanlarda kullanılmasını önermiştir. Rutin bir

gastrointestinal veya genitoüriner işlem için profilaksiye gerek olmadığını vurgulamıştır [71,74].

Daha yakın tarihili olarak 2008 yılı Mart ayında yayınlanan National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) tarafından yayınlanan kılavuzda, antibiyotik profilaksisine tamamen son verilmesi önerilmiş, sadece önceden mevcut bir enfeksiyon şüphesi varsa gastrointestinal ve genitoüriner işlemler için profilaksi verilmesi savunulmuştur [71,75].

Özetle, yeni kılavuzlarda profilaksinin İE'ye bağlı olumsuz sonuçlanım riski yüksek hastalarla sınırlı tutulması ve hatta tüm hasta gruplarında antibiyotik profilaksisinin tamamen bırakılması yönündeki önerilere yer verilmiştir [9].

Son olarak European Society of Cardiology 2009 (ESC-2009) kılavuzlarının kararlarına göre yatkınlığı artırıcı kardiyak sorunları bulunan hastalarda İE riski doğuran girişimler sırasında antibiyotik profilaksisi ilkesinin korunması; ancak endikasyonlarının en yüksek riskli girişimlerin uygulandığı ve en yüksek İE riski taşıyan hastalarla sınırlı tutulması yönündedir. En yüksek riskli girişimler ve en yüksek İE riski taşıyan durumlar aşağıda sıralanmıştır [9].

**İnfektif endokardit riski en yüksek olan ve yüksek riskli girişimlerde profilaksi tavsiye edilen kalple ilgili durumlar:**

**A.** Protez kapak bulunan ya da kalp kapağı onarımında protez materyali kullanılmış hastalar

**B.** Daha önce İE geçirmiş hastalar

**C.** Doğumsal kalp hastalığı olanlar

**a.** cerrahi onarım uygulanmamış ya da rezidüel defektler, palyatif şantlar ya da kondüitler bulunan siyanotik doğumsal kalp hastalığı

*b.* protez materyali kullanılarak cerrahi girişimle ya da perkütan teknikle tam cerrahi onarım uygulanmış doğumsal kalp hastalığı bulunanlarda girişimden sonra 6 aya kadar

*c.* kardiyak cerrahi ya da perkütan teknikle protez materyali ya da cihaz yerleştirilen alanda rezidüel defektin sürmesi durumunda profilaksi önerilmektedir. Diğer kapak ya da konjenital kalp hastalıklarında profilaksi artık önerilmemektedir.

**Riskin en yüksek olduğu hastalarda riskli girişim tipine göre infektif endokardit profilaksisi için tavsiyeler:**

**A. Dental girişimler**

Dişetin ya da dişin periapikal bölgesinin manipüle edildiği dental girişimlerde ve ağız mukozasındaki perforasyonlarda antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir. İnfekte olmayan dokuya yapılan lokal anestezi uygulamalarında, dikiş alırken, dental grafilerde, çıkarılabilir prostodontik ya da ortodontik gereçler ya da braketlerin yerleştirilmesi ya da düzeltilmesi sırasında antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir. Süt dişlerinin düşmesinde ya da dudak ve ağız mukozası travmalarından sonra da profilaksi tavsiye edilmemektedir.

**B. Solunum yolu girişimleri:**

Bronkoskopi ya da laringoskopi, transnazal ya da endotrakeal entübasyon gibi solunum yolu girişimlerinde antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir.

**C. Gastrointestinal ya da ürogenital girişimler:**

Gastroskopi, kolonoskopi, sistoskopi ve transözefageal ekokardiyografi için antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir.

**D. Deri ve yumuşak doku:**

Hiçbir girişimde antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir.



Sonuç olarak, son kılavuzlarda, profilaksi endikasyonlarının giderek azaltılması şu üç temele dayandırılmıştır: Bakteriyemi diş fırçalama, gargara, çiğneme gibi günlük rutin aktivitelerle zaten oluşmaktadır; İE profilaksisinin etkinliğini gösteren bilimsel kanıtlar yetersizdir; antibiyotik profilaksisi sonucu dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ve anafilaksi gelişmesi muhtemeldir.

## 2.8 Başvuru anında prognostik değerlendirme

İnfektif endokardit hastalarında hastanede ölüm oranı %9,6 ile %26 arasında değişse de hastadan hastaya büyük farklılık göstermektedir. Hastanın hastaneye başvurusunda, hızlıca yapılan prognostik değerlendirme çok önemlidir. Ölüm riski en yüksek olan hastaların hızla saptanması erken cerrahi planlaması, üçüncü basamağa devir ve uzman ekiple izlem imkanı ile hastalığın seyrini değiştirme ve prognozu iyileştirme olanağı yaratabilir. Erken yönetimdeki eksiklikler İE hastalarında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [9,15].

İnfektif endokarditte prognoz hasta özellikleri, kardiyak ve kardiyak olmayan komplikasyonların varlığı, ekokardiyografik bulgular ve etken olan mikroorganizma ile ilişkilidir. Kalp yetmezliği, perianüler komplikasyonlar ve *S.aureus* enfeksiyonu olan hastalarda ölüm riski yüksek olduğu gibi, hastalığın aktif evresinde acil cerrahi girişim gereksinimi riski de en yüksektir. Bu faktörlerden üçü bir aradayken risk %79'a çıkmaktadır. Bu nedenle söz konusu hastaların yakından izlenmesi ve cerrahi girişim olanağı bulunan üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir. En kötü prognoz, cerrahi endikasyonu olan ancak cerrahiyi imkansız kılan risk faktörlerinden dolayı cerrahi uygulanamayan hastalarda görülmektedir [9,15]. İE hastalarında kötü sonlanımı tahmin edebilecek göstergeler **Tablo 2.3**'te verilmiştir.

**Tablo 2.3. İnfektif endokarditte kötü sonlanım tahmin göstergeleri**

<b>Hastaların özellikleri:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İleri yaş</li> <li>• Protez kapakta İE</li> <li>• İnsülin bağımlı diabetes mellitus</li> <li>• Eşlik eden hastalıklar (örn. kırılgnalık, önceden kardiyovasküler, renal ya da pulmoner hastalık bulunması)</li> </ul>
<b>İnfektif endokardit komplikasyonları bulunması:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalp yetersizliği</li> <li>• Böbrek yetersizliği</li> <li>• İnme</li> <li>• Septik şok</li> <li>• Perianüler komplikasyonlar</li> </ul>
<b>Mikroorganizmalar:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i></li> <li>• Mantarlar</li> <li>• Gram negatif çomaklar</li> </ul>
<b>Ekokardiyografik bulgular:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perianüler komplikasyonlar</li> <li>• Sol tarafta şiddetli valvüler yetersizlik</li> <li>• Sol ventrikülde ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması</li> <li>• Pulmoner hipertansiyon</li> <li>• Büyük vejetasyonlar</li> <li>• Şiddetli protez işlev bozukluğu</li> <li>• Mitral kapakta erken kapanma ve diğer diyastolik basınç artışı bulguları</li> </ul>

İE, İnfektif endokardit

## 2.9 Tedavi

Şüpheli veya kanıtlanmış İE hastalarının tedavisi kardiyoloji uzmanı, kalp cerrahisi, ve infeksiyon hastalıkları uzmanı olan multidisipliner bir ekip tarafından sağlanmalıdır.

Başarılı tedavi, etkenin uzun süre bakterisidal antibiyotikler ile ortadan kaldırılması ile mümkündür. Cerrahi tedavi infekte materyali uzaklaştırmak ve abseleri drene etmek suretiyle bu sürece katkıda bulunur.

### **2.9.1 Antibiyotik tedavi ilkeleri**

Tedavi süreleri hastaya ve etkene göre değişiklik gösterir. Yaygın etkenlerle oluşmuş bir doğal kapak endokarditi için antibiyotik tedavi süresi 2 ila 6 hafta arasında değişir. Örneğin komplike olmayan, penisilin hassas streptokokların yol açtığı bir doğal kapak endokarditi için, bir beta laktam ve aminoglikozid antibiyotik kombinasyonu ile tedavi süresi 14 gün iken, enterokokkal endokardit için bu süre 6 haftadır. İnfektif endokarditin ampirik tedavisi için önerilen antibiyotik rejimleri **Tablo 2.4**'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.4. İnfektif endokarditin ilk ampirik tedavisi için önerilen antibiyotik rejimleri\***

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Yorumlar
<b>Doğal kapaklar</b>			
<b>Ampisilin- Sulbaktam,</b> <b>ya da</b> <b>Amoksisilin-</b> <b>Klavulanat</b> <b>ile</b> <b>Gentamisin</b>	12 g/gün i.v. 4 doz halinde 12 g/gün i.v. 4 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde	4-6 4-6 4-6	Kan kültürü negatif İE'li hastalar, bir infeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak tedavi edilmelidir
<b>Vankomisin</b> <b>ile</b> <b>Gentamisin</b> <b>ile</b> <b>Siprofloksasin</b>	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde 1000 mg/gün oral yoldan 2 doz ya da 800 mg/gün i.v. 2 doz halinde	4-6 4-6 4-6	β-laktamları tolere edemeyen hastalar için  Siprofloksasin, <i>Bartonella</i> türleri üzerinde her zaman aynı şekilde etkili değildir. <i>Bartonella</i> türleri olasılığı yüksekse, doksisisiklin ekleme seçeneği vardır.
<b>Protez kapaklar (erken, ameliyattan &lt;12 ay sonra)</b>			
<b>Vankomisin</b> <b>ile</b> <b>Gentamisin</b> <b>ile</b> <b>Rifampin</b>	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde 1200 mg/gün oral yoldan 2 doz	6 2	Klinik yanıt yoksa, cerrahi ve belki antibiyotik spektrumunun Gram negatif patojenleri kapsayacak şekilde genişletilmesi düşünülmelidir
<b>Protez kapaklar (geç, ameliyattan ≥12 ay sonra)</b>			
<b>Doğal kapaklardaki gibi</b>			

**İE, infektif endokardit; i.m., intramüsküler; i.v., intravenöz**

\*The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal* 2009, 30:2369-2413'den uyarlanarak alınmıştır.

Protez kapağı tutan bir İE için de antibiyotik tedavisinin süresi genellikle 6 haftadır ve tedavi rejimleri temel olarak doğal kapak endokarditlerine benzer. Ancak yapay kapaktaki stafilokokkal endokardit dikkate değer bir istisnadır ve duyarlı olmaları koşulu ile antibiyotik rejimleri rifampisin ve gentamisin içermelidir.

Hem doğal hem de yapay kapak endokarditleri için, tedavi süresi cerrahi gününe göre değil, uygun antibiyoterapinin ilk gününden itibaren hesaplanmalıdır. Cerrahiden sonra, eğer kapak kültürü pozitif ise yeni ve uygun şema yeniden uygulanır. Aminoglikozidler arasında, sadece gentamisin İE tedavisinde tam olarak kanıtlanmış geçerliliği vardır ve hastalığa Gram-pozitif koklar neden olduğu zaman kullanılmalıdır. Doğal kapağı tutmuş komplike olmayan streptokokkal endokardit için, 14 gün boyunca günde iki doz yerine tek doz verilen gentamisin ile seftiriakson kombinasyonunun etkinliği klinik araştırmalarda kanıtlanmıştır [76].

Enterokokkal endokarditte, gentamisin ile kombinasyon halinde bir hücre duvarı sentez inhibitörü 6 hafta süre ile kullanılmalıdır. Ancak gözlemsel bir çalışmada gentamisin ile ortanca olarak 15 günde %81 oranında tamamen iyileşme görülmüş ve renal toksisiteyi azaltmak için tedavi süresininin 2-3 hafta ile sınırlandırılması önerilmiştir. Gentamisin, kanıtlanmış klinik yararı gösterilemediği ve nefrotoksisite ile ilişkili olduğu için artık doğal kapağı tutan stafilokokkal endokarditte önerilmemektedir. Protez kapak endokarditinde ise, 2 hafta boyunca gentamisin içeren bir rejim, rifampisin dirençli mutantların seçimi riskini azaltmak için, özellikle *metisilin dirençli S. aureus* (MRSA) infeksiyonu vakalarında tavsiye edilmektedir. Daptomisin MRSA ile oluşan endokarditte, vankomisine alternatif olarak tavsiye edilmektedir [76].

### 2.9.2 Cerrahi tedavi ilkeleri

İnfektif endokardit tedavi sürecinde kapak replasmanı veya tamirine gitme oranı son otuz yılda yaklaşık %50'ye çıkmıştır. Erken kapak cerrahisi için temel

endikasyonlar, kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen ağır infeksiyondan kaynaklanan geri dönüşsüz yapısal hasardan kaçınmak ve embolik olayların önlenmesidir. Cerrahinin zamanlaması ve sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren gözlemsel çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir [76].

Protez kapak endokarditlerinde, stafilokokların etken olduğu durumda, erken PKE'de veya mantar veya diğer yüksek dirençli organizmaların neden olduğu PKE olan hastalarda erken cerrahi öncelikli olarak düşünölmelidir [15].

Kalp yetmezliği sol taraflı İE hastalarında %50-60 oranında gelişir ve çoğunlukla akut ciddi aort veya mitral yetmezliği, intrakardiyak fistül veya daha nadiren, büyük bir vejetasyona sekonder kapaktaki tıkanma neden olur. Orta-ciddi kalp yetmezliği mortalitenin önemli bir belirleyicisidir ve genellikle kabul anında mevcuttur [15].

Embolik olaylar, vejetasyonların uzak organlara göçü ile oluşan bir durumdur ve İE'de % 20-50 oranında görülür. Sol taraf İE'lerinde tüm sistemik organlara, sağ taraf İE'de ise akciğere yerleşebilir. Emboli hastalığın herhangi bir zamanda ortaya çıkabilse de, çoğu antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 2 haftası boyunca meydana gelir. Ancak, yeni olay (antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra oluşan) gelişme riski sadece %6-21' dir [9].

Embolizm riskinde artış birkaç faktörle bağlantılıdır ve bunlar, vejetasyonların büyüklüğü ve hareketliliği, vejetasyonun mitral kapaktaki yeri, antibiyotik tedavisi altında vejetasyonun büyüklüğünün artması ya da azalması, belirli mikroorganizmalar (stafilokoklar, *Streptococcus bovis*, *Candida* türleri), önceki embolizm, multivalvüler İE ve biyolojik göstergelerdir. Bunlar arasında, vejetasyonların büyüklüğü ve hareketliliği yeni bir embolik olay açısından en güçlü bağımsız tahmin etmenidir. Vejetasyonlarının uzunluğu >10 mm olan hastalarda embolizm riski daha yüksektir ve bu risk, çok büyük (>15 mm) ve hareketli vejetasyonların bulunduğu hastalarda, özellikle mitral kapağı etkileyen stafilokokkal İE'de, çok daha yüksektir. Embolizmi önlemek için erken evrede

ameliyat etme kararı her zaman için zordur ve tek tek hastalara göre verilmelidir [9].

Hastalığın aktif evresinde cerrahi tedavi oldukça risklidir. Antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşme olasılığı olmayan yüksek riskli bireylerde ve eşzamanlı hastalıkları ya da komplikasyonları olmayanlarda cerrahi girişim uygundur. Yaş, ameliyat için kendi başına bir kontrendikasyon değildir [77].

Bazı vakalarda cerrahi girişim, antibiyotik tedavisinin süresinden bağımsız olarak acil (24 saat içinde) ya da acele (birkaç gün içerisinde) olarak gerçekleştirilmelidir. Diğer vakalarda ise, dikkatli klinik ve ekokardiyografik gözlem altında 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisine olanak sağlamak için, cerrahi ertelenebilir [12,78]. Cerrahi zamanlaması için güncel kılavuz önerileri **Tablo 2.5** ve **Tablo 2.6**'da özetlenmiştir.

**Tablo 2.5. Sol tarafta doğal kapakta gelişen infektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması\*\*\***

Tavsiyeler: Cerrahi girişim endikasyonları	Zamanlama*
<b>A – KALP YETERSİZLİĞİ</b>	
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan kapak obstrüksiyonu ya da şiddetli akut yetersizlikle birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Acil
Kalp odacığı ya da perikardiyum içinde tedaviye yanıtız pulmoner ödem ya da şoka neden olan fistülle birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Acil
Şiddetli akut yetersizlik ya da kapak obstrüksiyonu ve inatçı kalp yetersizliği ya da zayıf hemodinamik toleransla ilgili (erken mitral kapanışı ya da pulmoner hipertansiyon) ekokardiyografik belirtilerle birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	İvedi
Kalp yetmezliğinin olmadığı şiddetli yetersizlikle birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Elektif
<b>B – KONTROL EDİLEMİYEN İNFEKSİYON</b>	
Lokal olarak kontrol altına alınamayan infeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	Acele
7 – 10 günden uzun süre boyunca inatçı ateş ve pozitif kan kültürleri	Acele
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon	Acele /elektif
<b>C – EMBOLİZMİN ÖNLENMESİ</b>	
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir ya da daha fazla embolik atağın izlediği geniş vejetasyonlarla (>10 mm) birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Acele
Geniş vejetasyonların (>10 mm) ve komplike tabloların diğer göstergeleriyle (kalp yetersizliği, sürekli infeksiyon, apseler) birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Acele
Çok geniş izole vejetasyonlar (>15 mm)**	Acele

### **İE, infektif endokardit**

\*Acil cerrahi: 24 saat içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim; acele cerrahi; birkaç gün içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim, elektif cerrahi; en az 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisinden sonra gerçekleştirilen cerrahi girişim.

\*\*Doğal kapağı koruyan bir girişim mümkünse, cerrahi tercih edilebilir.

\*\*\**The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). European Heart Journal 2009, 30:2369-2413*'den uyarlanarak alınmıştır.



**Tablo 2.6. Protez kapakta gelişen infektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması\*\***

Tavsiyeler: Cerrahi girişim endikasyonları	Zamanlama*
<b>A – KALP YETERSİZLİĞİ</b>	
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan şiddetli protez disfonksiyonu (ayrışma (dehisans) veya tıkanması)	Acil
Kalp odacığı ya da perikardiyum içine fistülize olmuş, tedaviye yanıtız pulmoner ödem ya da şoka neden olan protez infeksiyonu	Acil
İnatçı kalp yetersizliğine ya da ciddi protez disfonksiyonuna neden olmuş İE	Acele
Kalp yetmezliğinin olmadığı şiddetli protez disfonksiyonu	Elektif
<b>B – KONTROL EDİLEMİYEN İNFEKSİYON</b>	
Lokal olarak kontrol altına alınamayan infeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	Acele
7 – 10 günden uzun süre boyunca inatçı ateş ve pozitif kan kültürleri	Acele
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon	Acele /elektif
Stafilokok ya da Gram negatif çomakların neden olduğu İE	Acele /elektif
<b>C – EMBOLİZMİN ÖNLENMESİ</b>	
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir ya da daha fazla embolik atağın izlediğı İE	Acele
Geniş vejetasyonların (>10 mm) ve komplike tabloların diğere göstergeleriyle (kalp yetersizliği, sürekli infeksiyon, apseler) birlikte aort ya da mitralde gelişen İE	Acele
Çok geniş izole vejetasyonlar (>15 mm)	Acele

**İE, infektif endokardit**

\*Acil cerrahi: 24 saat içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim; ivedi cerrahi: birkaç gün içinde gerçekleştirilen cerrahi girişim, elektif cerrahi: en az 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisinden sonra gerçekleştirilen cerrahi girişim.

\*\**The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). European Heart Journal 2009, 30:2369-2413*'den uyarlanarak alınmıştır.

### 2.9.3 Antikoagülan ve antiagregan tedaviler

Gözlemsel veriler oral antikoagülan ajanlar ile tedavi gören *S. aureus*'a bağlı protez kapak endokarditli hastalarda, embolik olay riskinde bir azalma olmayıp, beyin kanamasına bağlı ölüm riskinde bir artış olduğunu öne sürmüşlerdir. Halihazırda oral antikoagülan tedavi almakta olup İE geliştiren hastalarda, iskemik ya da kanamalı olmayan inme gelişmesi durumunda, oral antikoagülanın iki haftalığına heparin ile değiştirilmesi önerilmektedir [76].

Antiagregan ajanlar İE'si olan hastalar için tavsiye edilmez. Çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 4 hafta boyunca 325mg/gün dozunda asetilsalisilik asit alan hastalarda embolik olaylarda anlamlı bir azalma olmazken, beyin kanamaların oranında anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir [76,79]. Gözlemsel çalışmalar çelişkili sonuçlar sergilemektedir. Bir gözlemsel çalışmada plasebo alanlara kıyasla uzun süreli asetilsalisilik asit alıcılarında artmış kanamaya doğru bir eğilim saptanmıştır. Yine de, kanama yokluğunda, diğer endikasyonlar için alınan asetilsalisilik asitin kesilmesi gerektiği mevcut kanıtlar ışığında söylenemez [13,80].

### 3. YÖNTEM VE HASTALAR

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul'unun 04.06.2014 tarih ve GO 14/330-33 sayılı onayı ile yapılmıştır (Ek-1). 1 Ocak 2000 ve 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi dahili ve cerrahi servislerinde 'İnfektif Endokardit' tanısı ile yatmış ve arşiv aracılığı ile ulaşılabilen tüm hastaların dosyaları ve hastane veritabanındaki kayıtları incelenmiştir.

Tanımlar, ICD-10 (International Classification of Diseases) kılavuzundaki sınıflamaya göre belirlenmiştir. Bu kılavuza göre I33 (Akut ve subakut endokardit), I38 (Endokardit, kapak tanımlanmamış) ve I39 (Endokardit ve kalp kapak bozuklukları, başka yerde sınıflanmış hastalıklarda) tanı kodları ile belirtilen tarih aralığında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde yatmış hastaların dosya numaralarına ulaşılmıştır. Dosyaları arşivde bulunabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ekokardiyografi sonuçlarının ve konsültasyon notlarının elektronik sisteme geçişi 2010'lu yıllardan sonra olduğu için ve sistemdeki epikrizlerde yoğun eksiklikler olduğu gözlemlendiği için dosyası bulunamayan vakalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane elektronik kayıt sistemi Nexus'tan ulaşılmıştır.

Çalışma dahilinde belirtilen kodlara uygun dosyaların incelemesinde İE tanısı doğrulanamayan ya da İE ile ilişkisiz hastalara ait olduğu görülenler (yalnızca İE profilaksisi verilmiş hastalar, nedeni bilinmeyen ateş ile yatmış hastalar, yapısal kalp hasarı olan ve diğer infeksiyonlara bağlı ateşi olan hastalar, hiç ekokardiyografisi olmayanlar) dışlanmıştır. İE tanısının doğrulanmasında, klinik, ekokardiyografik ve mikrobiyolojik bulgulara dayanan ve %80'e varan yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayan modifiye Duke ölçütleri kullanılmıştır [8,9]. Bunun yanında ekokardiyografide vejetasyon saptanmasa bile, sonlanım noktasına kadar yapılan dosya taramasında, İE şüphesi yanında, ameliyat

esnasında saptanan vejetasyonu olan hastalar, ateş ve septik emboli birlikteliği, infeksiyon hastalıkları bölümünün klinik kararı, görüntüleme yöntemleriyle saptanmış mikotik anevrizma bulunması, yeni gelişen üfürüm veya kapak disyonsiyonu yanında ateşle gelen hastalar İE olarak kabul edilmiştir.

Hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, aldıkları medikal tedaviler, tıbbi hikayeleri, yapısal kalp hasarına, kardiyak protez ve yabancı cisimlere ilişkin öyküler), başvuru öncesinde cerrahi ya da girişimsel bir işlem maruziyetinin varlığı, başvuru esnasındaki yakınmalar ile saptanan bulgular, (ateş, üfürüm, halsizlik, kilo kaybı, bilinç değişikliği, organomegali, emboli, serebrovasküler olay, organ disfonksiyonu, vb), transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi ile saptanan bulguları, kontrol ekokardiyografi bulguları, kan sayımı, biyokimya ve infeksiyon belirteçleri (hemoglobin, MCV (ortalama eritrosit hacmi) platelet, MPV (ortalama platelet hacmi), beyazküre, nötrofil, nötrofil yüzdesi, yatış süresi boyunca gözlenen en yüksek beyaz küre, sedimentasyon, C-reaktif protein, prokalsitonin, romatoid faktör, kreatinin, albumin, ALT, AST) Ek-2'de verilen forma kaydedilmiştir.

Kadın hastalar için 10 gr/dL'nin, erkek hastalar için ise 12 gr/dL'nin altındaki değerler anemi olarak kabul edilmiştir. Trombositopeni değerlendirilmesinde, birbirini takip eden iki değer ve daha fazla ölçümde trombosit sayısı  $100 \times 10^3 \mu\text{L}$  ve altında olan hastalar trombositopenik olarak değerlendirilmiştir. Bazal kreatinin düzeyine göre %30 yükselme olması veya önceden bilinen kronik böbrek hastalığı olmayan bireyde birbirini takip eden en az iki ölçümde glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk altında olması akut böbrek hasarı olarak kabul edilmiştir. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği için ise birbirini takip eden en az iki transaminaz değerinin normalin iki katı ve daha fazla yüksek olması eşik olarak kabul edilmiştir.

Bunun yanında mikrobiyolojik üremeleri, (kan / kateter kültürü üremeleri, ameliyat olan hastalarda eğer gönderildi ise ameliyat materyalinden gönderilen

kültür üremeleri), ilk 72 saatte alınan ve üreme olan kan kültürü sayıları, servisteki izlemlerinde gelişen komplikasyonlar, kullanılan antibiyotikler, vazopresör desteği ve mekanik ventilasyon gereksinimi olup olmadığı, aldıkları antibiyotik tedavileri, antikoagülasyon varlığı, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi uygulananlarda mikrobiyolojik örnek gönderilme durumu ve sonuç noktası (taburculuk, sekelle taburculuk, başka bir merkeze devir, kendi isteği ile taburculuk, ölüm) kaydedilmiştir. Ameliyat olan hastalar için, operasyonu takip eden ilk 48 saatlik dönemdeki uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 24 saatteki pozitif inotrop desteği sayılara dahil edilmemiştir. Hastaların yatış ve taburculuk tarihi, ayrıca eğer cerrahi tedavi uygulandı ise cerrahi tarihi kaydedilerek yatış süreleri ve cerrahiye kadar geçen süre hesaplanmıştır.

Veriler, 'PASW Statistics' programına aktarıldıktan sonra analiz edilmiştir. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov Testi ile incelenmiştir. Normal dağılan veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), normal dağılmayan veriler için ise ortanca (aralık) değerleri belirtilmiştir. Sonlanım noktası sağkalım ya da ölüm olarak alınarak her hasta için toplanan veriler bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fischer's Kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler Student t-test kullanılarak, normal dağılmayan sürekli değişkenler Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Klinik olarak anlamı olan (yaş, cinsiyet vs) ve tek değişkenli analizde anlamlı çıkan risk faktörlerinin birbirinden bağımsız olarak etkisini değerlendirmek için ikili lojistik analiz ve çoklu değişkenli lojistik analizler yapılmıştır. Her değişken için odds oranları ve eşlik eden %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı P değeri  $<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma dahilinde belirtilen kodlara uygun 171 dosyaya ulaşılmıştır. Dosyaların incelemesinde 49 dosyanın İE tanısı doğrulanamayan ya da İE ile ilişkisiz hastalara ait olduğu görülmüştür (yalnızca İE profilaksisi verilmiş hastalar, nedeni bilinmeyen ateş ile yatmış hastalar, yapısal kalp hasarı olan ve diğer enfeksiyonlara bağlı ateşi olan hastalar, hiç ekokardiyografisi olmayanlar). Sonuç olarak 122 hasta dosyası incelenerek verileri analize dahil edilmiştir.

1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yatarak izlenmiş ve çalışmaya dahil edilen 122 hastanın yaş, cinsiyet ve eşlik eden kronik hastalıklarına göre dağılımı **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir. Ortalama yaşı  $52,5 \pm 14,2$  olan hastaların %45,1'i kadındı. Hastaların %86'sının eşlik eden bir kronik hastalığı vardı, en sık kronik hastalık hipertansiyon idi.

**Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları**

	Tüm hastalar (%)	Sağkalım (%)	Ölüm (%)	p
<b>Yaş (yıl)*</b>	52,5 ± 14,2	50,8 ± 14,3	57,4 ± 12,8	0,023
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	45 (45,1)	30 (33,3)	15 (46,9)	NS
Erkek	77 (54,9)	60 (66,7)	17 (53,1)	
<b>Eşlik eden kronik hastalık öyküsü</b>	86 (70,5)	60 (66,7)	26 (81,3)	NS
<b>Önemli kronik hastalık sınıfları**</b>				
Hipertansiyon	52 (42,6)	33 (36,7)	19 (59,4)	0,026
Diyabetes mellitus	20 (16,4)	11 (12,2)	9 (28,1)	0,037
Koroner arter hastalığı	24 (19,7)	15 (16,7)	9 (28,1)	NS
Kalp yetmezliği	19 (15,6)	11 (12,2)	8 (25)	NS
Atriyal fibrilasyon	19 (15,6)	13 (14,4)	6 (18,8)	NS
Serebrovasküler olay	13 (10,7)	10 (11,1)	3 (9,4)	NS
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9 (7,4)	5 (5,6)	4 (12,5)	NS
Kronik böbrek hastalığı	23 (18,9)	14 (15,6)	9 (28,1)	NS
<i>-Hemodiyaliz bağımlı</i>	10 (8,2)	5 (5,5)	5 (15,6)	NS
Romatolojik hastalık	12 (9,8)	9 (10)	3 (9,4)	NS
Malignite	14 (11,5)	12 (13,3)	2 (6,3)	NS
İmmüsupresyon***	21 (17,2)	16 (17,8)	5 (15,6)	NS

NS, istatistiksel olarak anlamsız

\*ortalama ± SS

\*\* Son 6 aydır aktif tedavi gerektiren hastalıklar dahil edildi. Bir hastada birden fazla kronik hastalık bulunabilir.

\*\*\* Hematolojik malignitesi olan veya kemik iliği tutulumunun eşlik ettiği solid organ tümörü olan vakalar, son 3 ay içinde kemoterapi alan vakalar, 30 günü aşkın süredir steroid kullanan vakalar, solid organ transplantasyonu nedeni ile immüsupresif tedavi alan vakalar ve aktif DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) tedavisi alan vakalar immüsupresyon altında kabul edildi.

Hastaların başvuru sırasındaki belirti ve bulguları **Tablo 4.2**'de özetlenmiştir. En sık başvuru yakınması ateşi ve 101 hastada (%83) belirtilmişti. Sonrasında, hastalar genel durum bozukluğu/halsizlik yakınmalarını tarif etmekteydiler. Fizik muayenede ise hastaların yaklaşık %64'ünde üfürüm duyulmuştu. Yirmisekiz hastada (%23) sadece hepatomegali, 6 hastada (%4,9) sadece splenomegali var iken, 16 hastada (%13,1) hepatosplenomegali mevcuttu.

**Tablo 4.2. Başvuru belirti ve bulgularının dağılımı**

Belirti	Tüm hastalar (%)	Sağkalım (%)	Ölüm (%)	p
Ateş	101 (82,8)	77 (85,6)	24 (75,0)	NS
Halsizlik/ Genel durum bozukluğu	48 (39,3)	34 (37,8)	14 (43,8)	NS
Nefes darlığı	39 (32,0)	23 (25,6)	16 (50,0)	0,011
Bilinç değişikliği	33 (27,0)	18 (20)	15 (46,9)	0,003
Yaygın vücut ağrısı	30 (24,6)	21 (23,3)	9 (28,1)	NS
Bulantı/ Kusma	27 (22,1)	19 (21,1)	8 (25)	NS
Üşüme/ Titreme	19 (15,6)	18 (20)	1 (3,1)	0,024
Göğüs ağrısı	17 (13,9)	11 (12,2)	6 (18,8)	NS
Öksürük/Balgam	17 (13,9)	11 (12,2)	6 (18,8)	NS
Kilo kaybı	16 (13,1)	14 (15,6)	2 (6,3)	NS
Çarpıntı	10 (8,2)	8 (8,9)	2 (6,3)	NS
Lateralize kuvvet kaybı/ uyuşma	8 (6,6)	7 (7,8)	1 (3,1)	NS
<b>Bulgu</b>				
Üfürüm	78 (63,9)	53 (58,9)	25 (78,1)	NS
Hepatomegali/Spleno- megali	50 (41,0)	36 (40)	14 (43,8)	NS
Pnömonik infiltrasyon	37 (30,3)	21 (23,3)	16 (50)	0,005
Döküntü	22 (18,0)	12 (13,3)	10 (31,3)	0,024
Akut serebrovasküler olay	21 (17,2)	14 (15,6)	7 (21,9)	NS
Embolik cilt bulgusu	18 (14,8)	10 (11,1)	8 (25)	NS

NS, istatistiksel olarak anlamsız



Hastaların tarif ettikleri belirtilerin süresi kendi beyanları ile ortalama 14 (aralık 120) gün idi. Hastaların yaklaşık %38'inin semptomların başlangıcından itibaren 7 gün içerisinde başvurdukları görülmekteydi. Doksan hasta (%73,8) ilk 30 gün içerisinde başvurmuştu. Belirtilerin ortalama süresi, ölümle sonlanan hasta grubunda sağ kalan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa idi (sırasıyla  $15,9 \pm 20,5$  ve  $29,7 \pm 31,8$ ,  $p=0,004$ ). **Tablo 4.3**'de görüldüğü gibi, hastalar, akut başlangıçlı (semptomların başlangıcından itibaren ilk iki haftada başvuru) ve subakut prezentasyon (15 gün ve daha uzun semptom süresi) olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, akut hastalıkta ölüm oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p= 0,003$ ).

**Tablo 4.3. Akut hastalık ile sağkalım ilişkisini inceleyen veriler**

Semptom süresi	Tüm hastalar (%)	Sağkalım (%)	Ölüm (%)	p
<b>0-14 gün (akut)</b>	64 (54,7)	40 (46,5)	24 (77,4)	0,003
<b>15 gün ve daha fazla</b>	53 (45,3)	46 (53,5)	7 (22,6)	
<b>Toplam</b>	117 (100)	86 (100)	31 (100)	

Hastaların 59'u (%48,3) başvuru anında antiagregan ajan, 43'ü (%35,2) ise antikoagulan ajan kullanmaktaydı (**Tablo 4.4**). En sık kullanılan ilaçlar asetilsalisilik asit ve varfarin idi. Otuz bir hasta (%25,4) immünyüpresyona yol açan ilaç kullanmaktaydı.

**Tablo 4.4. İlaç kullanımına ilişkin verilerin dağılımı**

İlaç/Grup Adı	Tüm hastalar (%)	Sağkalım (%)	Ölüm (%)	p
Digoksin	36 (29,5)	25 (27,8)	11 (34,4)	NS
Asetilsalisilik asit	44 (36,1)	27 (30)	17 (53,1)	0,019
Klopidogrel/Tiklopidin/ Dipiridamol	15 (12,3)	7 (7,8)	8 (25)	0,011
Varfarin	43 (35,2)	29 (32,2)	14 (43,8)	NS
Antiaritmikler (digoksin dışı)	38 (31,1)	28 (31,19)	10 (31,3)	NS
ACE inhibitörü/ARB*	33 (27,0)	21 (23,3)	12 (37,5)	NS
Diüretikler	18 (14,8)	10 (11,1)	8 (25)	NS
Penisilin G	5 (4,1)	3 (3,3)	2 (6,3)	NS
İnsülin	11 (9,0)	7 (7,8)	4 (12,5)	NS
Kemoterapötik ajanlar	8 (6,6)	6 (6,7)	2 (6,3)	NS
DMARD**	10 (8,2)	7 (7,8)	3 (9,4)	NS
Steroid	13 (10,7)	9 (10)	4 (12,5)	NS
Proton pompa inhibitörü	19 (15,6)	12 (13,3)	7 (21,9)	NS

NS, istatistiksel olarak anlamsız

\*: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü / Anjiotensin reseptör blokörü

\*\* : Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Hastaların hastaneye yatış anında gönderilen laboratuvar tetkilerinde en sık saptanan durum anemi idi (%82,8). Yaklaşık yarısında (%46,7) lökositoz vardı. Nötrofil yüzdesinde artış hastaların %65,6'sında görüldü. Hastaların %11,5'inde başlangıçtaki trombosit sayısı  $100 \times 10^3 \mu\text{L}$ 'nin altında idi. Hastaların laboratuvar bulgularına ilişkin veriler **Tablo 4.5**'te özetlenmiştir. Kreatinin düzeyi ortanca 1 mg/dL (aralık 13,2) seviyesinde idi. Albümin seviyesi hastaların 74'ünde (%61,5) 3,5 g/dL ve altındaydı. Sedimentasyon hızı çalışılan hastalar içerisinde (n=113), ortalama sedimentasyon hızı  $55,83 \pm 32,06$  mm/sa idi. Sedimentasyon hızı laboratuvarımızın referans üst değeri olan 20 mm/sa üzerinde olan 99 (%87,6)

hastada saptandı. 57 (%50,4) hastada ise sedimentasyon hızı 50 mm/sa'in üzerinde idi. C-reaktif protein düzeyi bakılan 102 hastanın 92'sinde (%90,2), prokalsitonin düzeyi bakılan 38 hastanın ise 35'inde (%92,1) yüksek değerler olduğu görüldü.

Ekokardiyografi ile yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, 106 hastada (%86,9) ejeksiyon fraksiyonu, 66 hastada (%54,1) ise pulmoner arter basıncının ölçülmüş olduğu görüldü. Ejeksiyon fraksiyonunun ortancası %62 (aralık 74) bulunurken, pulmoner arter basıncının (PAB) ortalaması  $50 \pm 19$  mmHg olarak saptandı (Tablo 4.5). Otuz yedi (%34,9) yüzde 60'ın altında ejeksiyon fraksiyonuna sahipti.

**Tablo 4.5. Laboratuvar bulguları**

Test/Birim (Normal aralık)	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ SS* Ortanca (Aralık)**	Sağkalım	Ölüm	p
Hemoglobin*/gr/dL (13,6 - 17,2)	122	11,1 $\pm$ 2,3	11,0 $\pm$ 2,3	11,2 $\pm$ 2,3	NS
MCV*/ fL (80,7 - 95,5)	122	84,5 $\pm$ 7,4	84,7 $\pm$ 7,7	84,1 $\pm$ 6,7	NS
Lökosit**/ $\times 10^3 \mu$ (4,3 - 10,3)	122	9,8 (39,8)	9,4 (39,8)	12,4 (31,2)	0,002
En yüksek lökosit**/ $\times 10^3 \mu$ L (4,3 - 10,3)	122	16,3 (142,1)	13,5 (142,1)	22,5 (82,5)	<0.001
Nötrofil**/ $\times 10^3 \mu$ L (2,1 - 6,1)	122	7,9 (29)	8,3 (28,5)	9,9 (25,8)	0,002
Nötrofil oranı*/% (41 - 73)	122	77,1 $\pm$ 12,1	75,4 $\pm$ 12,5	81,8 $\pm$ 9,2	0,003
Trombosit*/ $\times 10^3 \mu$ L (156 - 373)	122	253,2 $\pm$ 149,5	253,4 $\pm$ 161,3	252,7 $\pm$ 112,1	NS

<b>MPV*/ fL (6,9 - 10,8)</b>	122	8,2 ± 1,3	8,3 ± 1,3	8,1 ± 1,5	NS
<b>Sedimentasyon*/ mm/sa (0 - 20)</b>	113	55,8 ± 32,1	55,5 ± 32,5	51,6 ± 28,3	NS
<b>C-reaktif protein**/ mg/dL (0 - 0,8)</b>	102	9,1 (40,4)	8,5 (32,4)	10,2 (37,7)	0,028
<b>Prokalsitonin**/ ng/mL (0 - 0,05)</b>	38	1,67 (115,96)	0,8 (115,96)	5,9 (27,13)	NS
<b>Romatoid faktör**/ IU/mL (0 - 20)</b>	24	22,3 (3850)	22 (3850)	20,7 (33,3)	NS
<b>Kreatinin**/ mg/dL (0,67 - 1,17)</b>	122	1,00 (13,2)	1,1 (13,2)	1,4 (7,6)	0,046
<b>Albumin */ g/dL (3,5 - 5,2)</b>	122	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	NS
<b>Ejeksiyon fraksiyonu (EF)**/% (≥60)</b>	106	62 (74)	60 (64)	74,5 (7)	NS
<b>Pulmoner arter basıncı */mmHg(≤25)</b>	66	50 ± 19	37,5 ± 14	52,5 ± 10,6	0,005

MCV, ortalama eritrosit hacmi; MPV, ortalama platelet hacmi

\*Belirtilen değerler normal dağılan değerler olup, ortalama ± standart sapma (SS) olarak belirtilmiştir

\*\* Belirtilen değerler normal dağılmayan değerler olup, ortanca ve aralık olarak belirtilmiştir

\*\*\*İki grup arasındaki fark, normal dağılan değerler için "T testi", normal dağılmayan değerler için ise "Mann-Whitney U testi" kullanılarak analiz edilmiştir.

İnfektif endokardit ile ilişkili olabilecek yatıklaştırıcı faktörler kalbin yapısal bozukluğu/yapay cihaz ve kalp dışı faktörler olarak ayrılarak incelendi. Kalple ilişkili en sık hazırlayıcı faktörün önceden bilinen kapak hasarı olduğu görüldü (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7). Hastaların yaklaşık yarısında önceden bilinen kapak hasarı bulunmaktaydı ve bu hastaların %68,3'ünde de ARA hikayesi olduğu

saptandı. Hastaların üçte birinde bulunan yapay kapaklar içinde en sık olarak bulunan yapay kapak MVR idi. On üç hastanın daha önce İE geçirmiş olduğu öğrenildi.

**Tablo 4.6. Yatkınlaştırıcı faktörler - bilinen kalp hasarına ilişkin verilerin dağılımı**

	<b>Tüm hastalar (%)</b>	<b>Sağkalım (%)</b>	<b>Ölüm (%)</b>	<b>p</b>
<b>Önceden bilinen valvüler hasar</b>	63 (51,6)	46 (51,1)	17 (53,1)	NS
<i>Akut romatizmal ateş öyküsü</i>	43 (35,2)	31 (34,4)	12 (37,5)	NS
<b>Geçirilmiş infektif endokardit öyküsü</b>	13 (10,7)	12 (13,3)	1 (3,1)	NS
<b>Yapay kapak/cihaz</b>	42 (34,4)	29 (32,2)	13 (40,6)	NS
-MVR	32	22 (24,4)	10 (31,1)	
-AVR	20	14 (15,6)	6 (18,8)	
-AVR+MVR	12	9 (10)	3 (9,4)	
-Patent foramen ovale kapama cihazı	2	2 (2,2)	0 (0)	
<b>Pace-maker/kalp içi defibrilatör</b>	9 (7,4)	6 (6,7)	3 (9,4)	NS

AVR, aort kapağı replasmanı; MVR, mitral kapak replasmanı.  
Bir hastada birden fazla yatkınlaştırıcı faktör bulunabilir.

Hastaların %25,5'inde son 6 ay içinde geçirilmiş cerrahi ya da girişimsel bir işlem olduğu görüldü (**Tablo 4.7**). Hastaların %14,8'inde son altı ayda takılmış bir santral venöz kateter öyküsü bulunmakta idi. Beş hastada hem santral venöz kateter hem de cerrahi/girişimsel işlem öyküsü bulunmaktaydı. Bir hastanın yakınmalarının başlangıcından üç hafta önce doğum yapma öyküsü vardı, ancak doğumun ne şekilde olduğu epikrizde belirtilmemişti.

**Tablo 4.7. Yatkinlaştırıcı faktörler - kalp yapısına ilişkin olmayan veriler**

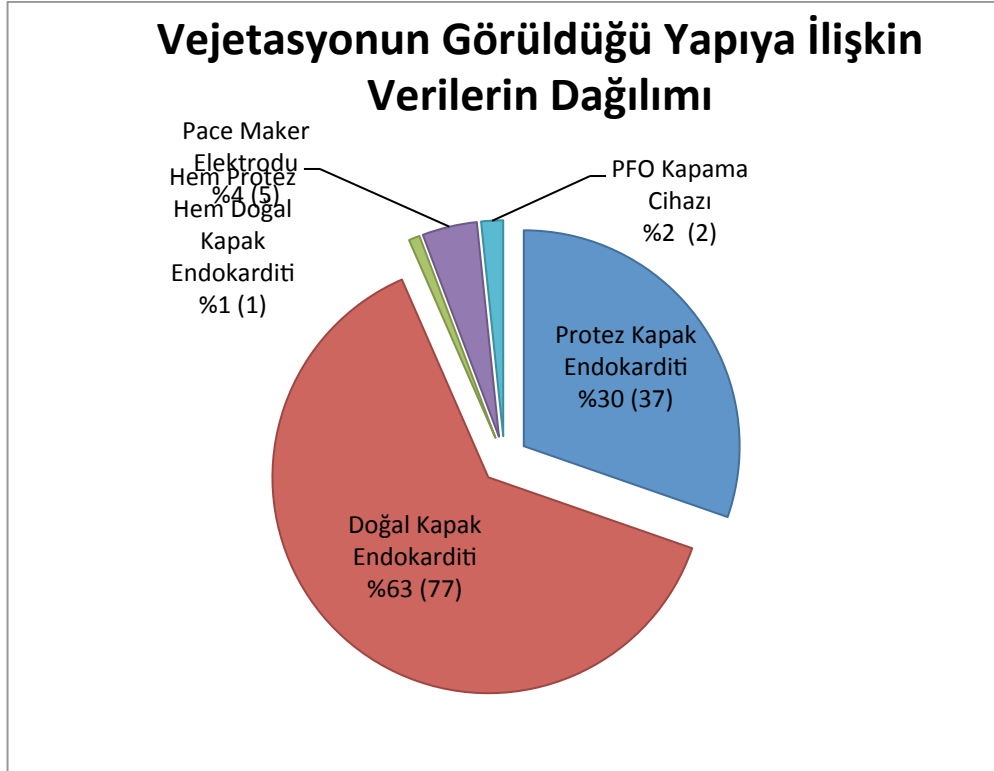
	<b>Tüm hastalar (%)</b>	<b>Sağkalım (%)</b>	<b>Ölüm (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cerrahi ya da invazif işlem (toplam)*</b>	31 (25,5)	25 (27,8)	6 (18,8)	NS
-Kardiyak cerrahi	9 (7,3)			
-Diş tedavisi	5 (4,1)			
-Endoskopi/kolonoskopi	3 (2,4)			
-Ürolojik cerrahi	4 (3,3)			
-Doğum	1 (0,8)			
-Pacemaker implantasyonu/ koroner anjiyografi	3 (2,4)			
-Abdominal cerrahi	3 (2,4)			
-Diğer	3 (2,4)			
<b>Santral kateter*</b>	18 (14,8)	14 (15,6)	4 (12,5)	NS
<b>İmmüsupresyon</b>	21 (17,2)	16 (17,8)	5 (15,6)	NS
<b>Son 3 ayda hastanede yatış öyküsü</b>	47 (38,5)	35 (38,9)	12 (37,5)	NS
-Dış merkezden hastanemize İE tanısıyla kabul edilen	27 (22,1)			
- Dış merkezden hastanemize İE dışı bir tanı ile kabul edilen	6 (4,9)			
-Önceki 3 ayda hospitalize edilmiş	14 (11,5)			

NS, istatistiksel olarak anlamsız; İE, infektif endokardit

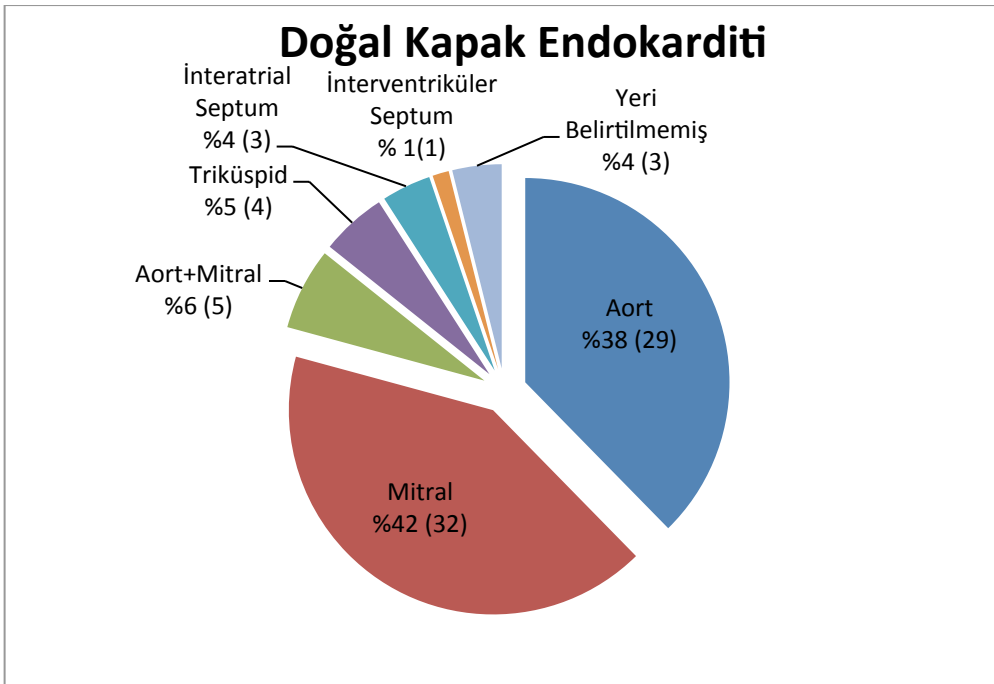
\*Başvuru anında ya da semptomların başlangıcından itibaren geriye doğru 3 ay içinde geçirilmiş cerrahi ya da invazif işlemler ve takılan santral kateterler dikkate alındı. Santral kateter ve cerrahi/girişimsel işlemler ayrı ayrı değerlendirildi. Bir hastada birden fazla cerrahi işlem ya da hem cerrahi işlem hem santral kateter öyküsü bulunabilir. Santral kateter, değerlendirme anında mevcut olmasa bile, son altı ay içinde takıldığına ilişkin veri dosyasında olan vakalar “Var” kabul edilmiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme tüm hastalarda yapılmıştı; 89 hastada (%73) hem TTE hem de TEE değerlendirmesi mevcut iken, 26 hastada (%21,3) sadece TTE, 7 hastada (%5,7) sadece TEE ile değerlendirilme mevcuttu. Ekokardiyografik değerlendirmede mitral kapak en sık tutulan kapaktı ve genel olarak hastaların çoğunda doğal kapakta vejetasyon saptanmıştı. Hastaların %63,2'sinde doğal kapak endokarditi, %30,3'nde ise protez kapak endokarditi tanısı konulmuştu. Bunun dışında kalp pili elektrodu ucunda ve patent foramen ovale kapama cihazı üzerinde de vejetasyon saptanan vakalar mevcuttu. Protez kapağı olan hastalarda, mitral kapak endokarditi, aort kapak endokarditine göre daha sıktı (sirasıyla, %70,3 ve %18,9). Doğal kapak endokarditli vakalarda ise mitral ve aort tutulum oranları birbirine yakındı (sirasıyla %41,6 ve %37,7). Ancak vejetasyonun gözlendiği kapak, veya bu kapağın doğal ya da protez oluşu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Şekil 4.1. Vejetasyonun görüldüğü yapıya ilişkin verilerin dağılımı

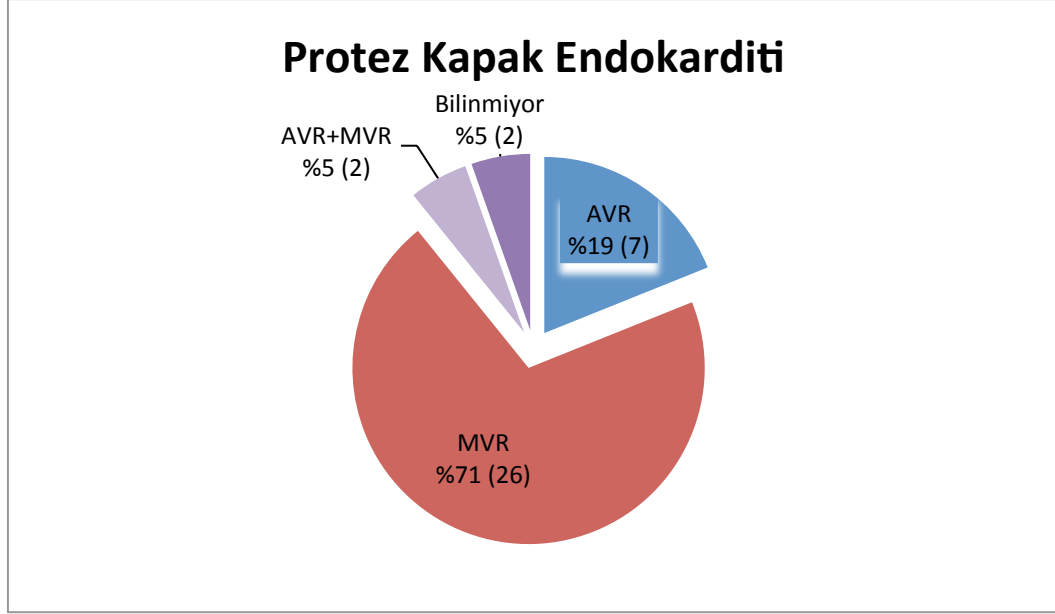


Şekil 4.2. Doğal kapak endokarditi olan hastaların dağılımı





**Şekil 4.3. Protez kapak endokarditi olan hastaların dağılımı**



Hastaların infeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cismin varlığına ya da yokluğuna göre sınıflandırılması **Tablo 4.8**'da verilmiştir.

**Tablo 4.8. İnfeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre sınıflandırma**

	<b>Tüm Hastalar (%)</b>	<b>Sağkalım (%)</b>	<b>Ölüm (%)</b>	<b>P</b>
<b>Sol tarafta doğal kapakta gelişen İE</b>	69 (56,6)	52 (57,8)	17 (53,1)	NS
<b>Sol tarafta protez kapakta gelişen İE</b>	38 (31,2)	25 (27,8)	38 (40,7)	NS
- Erken PKE	9 (7,4)	7 (7,8)	2 (6,3)	
- Geç PKE	29 (23,8)	18 (20)	11 (34,4)	
<b>Sağ tarafta İE</b>	5 (4,1)	4 (4,4)	1 (3,1)	NS
<b>Cihazla ilişkili İE</b>	5 (4,1)	4 (4,4)	1 (3,1)	NS
<b>Yeri bilinmeyen</b>	5 (4,1)	5 (5,6)	0 (0)	NS
<b>Toplam</b>	122 (100)	90 (100)	32 (100)	

NS, istatistiksel olarak anlamsız; İE, infektif endokardit; PKE, protez kapak endokarditi

Bir çok hastada, ekokardiyografide hem vejetasyona hem de endokarditin komplikasyonlarına dair bulgular saptanmıştı. Ekokardiyografide kapaklarda bir hasar saptanma oranı %82 idi. Transtorasik ekokardiyografi yapılan hastaların %67'sinde, TEE yapılanların ise %89,3'ünde kapaklarda vejetasyon görülmüştü (**Tablo 4.9** ve **Tablo 4.10**). Saptanmış olan tüm vejetasyonların %75,3'ü hareketli idi.

**Tablo 4.9. Ekokardiyografi ile saptanan diğer bulgulara ilişkin verilerin dağılımı**

	<b>Tüm hastalar (%)</b>	<b>Sağkalım (%)</b>	<b>Ölüm (%)</b>	<b>p</b>
<b>TTE’de vejetasyon (n=115)</b>	77 (67)	57 (67,9)	20 (62,5)	NS
<b>TEE’de vejetasyon (n=96)</b>	83 (89,3)	65 (83,3)	18 (94,7)	NS
<b>TTE ve/veya TEE bulguları</b>				
<b>Valvüler hasar</b>	100 (82)	71 (78,9)	29 (90,6)	NS
<b>Kalsifiye kapak</b>	33 (27)	23 (25,6)	10 (31,3)	NS
<b>Solda ciddi valvüler yetmezlik</b>	67 (54,9)	49 (54,4)	18 (56,3)	NS
<b>Korda rüptürü</b>	11 (9)	10 (11,1)	1 (3,1)	NS
<b>Kapak rüptürü/ (protez için) dehisansı</b>	15 (12,3)	13 (14,4)	2 (6,3)	NS
<b>Trombüs şüphesi</b>	23 (18,9)	16 (17,8)	6 (21,9)	NS
<b>Kapakta abse</b>	14 (11,5)	9 (10)	5 (15,6)	NS
<b>Pannus oluşumu</b>	5 (4,1)	5 (5,6)	0 (0)	NS
<b>Hareketli vejetasyon</b>	58 (75,3)	46 (52,3)	12 (37,5)	NS

NS, istatistiksel olarak anlamsız; TTE, trans-torasik ekokardiyografi; TEE, trans-özefageal ekokardiyografi

**Tablo 4.10. TTE ve TEE ile saptanan vejetasyonların varlığının karşılaştırılması**

		TEE'de Vejetasyon		Total
		Yok (%)	Var (%)	
TTE'de Vejetasyon	Yok	8 (9,0)	25 (28,1)	33 (37,1)
	Var	5 (5,6)	51 (57,3)	56 (62,9)
Toplam		13 (14,6)	76 (85,4)	89 (100,0)

Transtorastik ekokardiyografi yapılan hastaların %26,6'sında vejetasyonun ölçülen herhangi bir boyutunun 10 mm ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların %7,9'unda ise 5mm'den daha küçük bir vejetasyon TTE'de görüldü. Hastaların yaklaşık beşte birinde ise vejetasyon görüldüğü halde boyut belirtilmemişti. İlk değerlendirme sonrası, kontrol ekokardiyografi (TEE veya TTE) yapılmış olan 47 hasta (%38,5) mevcuttu. Hastaların yaklaşık %30'unda ekokardiyografi bulgularında kötüleşme (vejetasyonun boyutunda artış, apseleşmeye gidiş veya kapak yetmezliği derecesinde artış, önceden olmayan korda ya da kapak rüptürünün gelişmesi vb) olduğu saptanırken, %17'sinde değişiklik gözlenmedi. Hastalar kontrol ekokardiyografide kötüleşme olup olmasına göre gruplanarak sonlanıma göre incelendiğinde, kötüleşen bulguları olanlarda ölümün daha fazla gerçekleştiği görüldü (%21,6'ya karşılık %60; p = 0,046).

Hastaların yatışları boyunca en sık kullanılan antibiyotik gentamisin, en sık kullanılan kombinasyon sulbaktam-ampisilin ve gentamisini (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Hastaların yatışları boyunca antibiyotik kullanımına ilişkin veriler**

<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>Sayı (%)</b>	<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Gentamisin</b>	81 (66,4)	<b>Doksisiklin</b>	4 (3,2)
<b>Sulbaktam- Ampisilin</b>	50 (41,0)	<b>Sulperazon</b>	3 (2,4)
<b>Vankomisin</b>	45 (36,9)	<b>Tobramisin</b>	3 (2,4)
<b>Rifampisin</b>	22 (18,0)	<b>Linezolid</b>	2 (1,6)
<b>Piperasilin- Tazobaktam</b>	16 (13,1)	<b>Asiklovir</b>	2 (1,6)
<b>Teikoplanin</b>	12 (9,8)	<b>Sefuroksim</b>	1 (0,8)
<b>Penisilin G</b>	11 (9,0)	<b>Anti-tüberküloz tedavi</b>	1 (0,8)
<b>Seftriakson</b>	10 (8,2)	<b>Streptomisin</b>	1(0,8)
<b>İmipenem</b>	9 (7,4)	<b>Sefazolin</b>	1 (0,8)
<b>Meropenem</b>	9 (7,4)	<b>Klaritromisin</b>	1 (0,8)
<b>Flukanazol</b>	9 (7,4)	<b>Kolistin</b>	1 (0,8)
<b>Daptomisin</b>	8 (6,5)	<b>Ertapenem</b>	1 (0,8)
<b>Ampisilin</b>	7 (5,7)	<b>Seftazidim</b>	1 (0,8)
<b>Amikasin</b>	6 (4,9)	<b>Metronidazol</b>	1 (0,8)
<b>Siprofloksasin</b>	6 (4,9)	<b>Netilmisin</b>	1 (0,8)
<b>Kaspofungin</b>	4 (3,2)		

\*Bir hasta birden fazla antibiyotik alabilir. Otuzbir hasta (%25,4) sulbaktam-ampisilin ve gentamisin kombinasyonu, 5 hasta ise (%4,1) sulbaktam-ampisilin, gentamisin ve rifampisin kombinasyonu almıştır.

Hastaların klinik seyirinde birçok komplikasyonla karşılaşıldığı saptanmıştır. Klinik seyire ilişkin verilerin dağılımı **Tablo 4.12**'de özetlenmiştir. En sık komplikasyonlar akut böbrek hasarı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olup oranları sırası ile %47,5 ve 42,6 idi. Hastaların neredeyse üçte birinin

izleminde hipotansiyon gelişmişti ve çoğu vazopressör gereksinimi olan şok tablosuna ilerlemişti.

**Tablo 4.12. Klinik seyire ilişkin verilerin dağılımı**

<b>Komplikasyon</b>	<b>Tüm hastalar (%)</b>	<b>Sağkalım (%)</b>	<b>Ölüm (%)</b>	<b>p</b>
Akut böbrek hasarı	58 (47,5)	37 (41,1)	21 (65,6)	0,017
Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu	52 (42,6)	33 (36,7)	19 (59,4)	0,026
Nörolojik bulgu	48 (39,3)	28 (31,1)	20 (62,5)	0,002
Pnömoni	47 (38,5)	27 (30)	20 (62,5)	0,001
Hipotansiyon	40 (32,8)	12 (13,3)	28 (87,5)	<0,001
Kalp yetmezliği (yeni)	39 (32,0)	24 (26,7)	15 (46,9)	0,035
Mekanik ventilasyon	36 (29,5)	11 (12,2)	25 (78,1)	<0,001
Trombositopeni	34 (27,9)	20 (22,2)	14 (43,8)	0,020
Sepsis/septik şok	30 (24,6)	8 (8,9)	22 (68,8)	<0,001
Serebrovasküler olay	31 (25,4)	21 (23,3)	10 (31,3)	NS
İlaç yan etkisi	27 (22,1)	24 (26,7)	3 (9,4)	0,043
Periferik emboli	18 (14,8)	10 (11,1)	8 (25)	0,057
Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)	12 (9,8)	4 (4,4)	8 (25)	0,001
Karaciğerde /dalakta/ böbrekte septik emboli/ abse	14 (11,5)	10 (11,1)	4 (12,5)	NS
Kanama	11 (9,0)	3 (3,3)	8 (25)	<0,001
Akut koroner sendrom	9 (7,4)	5 (5,6)	4 (12,5)	NS
Akciğer apsesi	3 (2,4)	3 (3,3)	0 (0)	NS
Pulmoner tromboemboli	1 (0,8)	1 (1,1)	0 (0)	NS

**NS, istatistiksel olarak anlamsız**

\*Bir hastada birden fazla komplikasyon bulunabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kan kültürü alınmış olanlarda, hasta başına ortanca 3 (aralık 10) adet kan kültürü gönderilmişti. Kan kültürü gönderilmiş olan

hastalarda (n=117) herhangi bir üreme olma oranı %66,7 idi. Ameliyat edilmiş olan 41 hastanın 28'inde (%68,3) ameliyat sırasında elde edilen materyalin kültüre ekimi yapılmıştı; bunları 11'inde (%39,3) mikrobiyolojik üreme saptanmıştı. Kültür üreme sonuçları **Tablo 4.13**'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.13. Mikrobiyolojik üremelere ilişkin veriler**

Etken Mikroorganizma	Kan kültürü* Frekans (%)	Kateter kültürü** Frekans (%)	Kapak/Spesimen kültürü*** Frekans (%)
MSSA	23 (23,5)	2 (15,4)	
MRSA	2 (2,0)		
MSSE	4 (4,1)	1 (7,7)	2 (18,2)
MRSE	8 (8,2)	2 (15,4)	
MSSH	4 (4,1)	1 (7,7)	
MRSB	8 (8,2)	1 (7,7)	1 (9,1)
Diğer Stafilokoklar	8 (8,2)		3 (27,2)
Streptokoklar	16 (16,3)		
Enterokoklar	7 (7,1)	3 (23,0)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	3 (3,1)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,0)		
<i>Escherichia coli</i>	3 (3,1)		1 (9,1)
HACEK	1 (1,0)		
Difteroidler	4 (4,1)	1 (7,7)	
Salmonella Grup B	2 (2,0)		
<i>Brucella species</i>	1 (1,0)		
<i>Candida albicans</i>	1 (1,0)		2 (18,2)
<i>Candida tropicalis</i>		1 (7,7)	
<i>Proteus mirabilis</i>			1 (9,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,0)	1 (7,7)	
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1 (1,0)		
<i>Aspergillus fumigatus</i>			1 (9,1)
Toplam	98 (100)	13 (100)	11 (100)

MSSA, Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*; MRSA, Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*;

MSSE, Metisilin duyarlı *Staphylococcus epidermidis*; MRSE, Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis*; MSSH, Metisilin duyarlı *Staphylococcus hominis*; MRSH, Metisilin dirençli *Staphylococcus hominis*; HACEK, *Haemophilus spp*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, ve *Kingella kingae*.

\*Kan kültüründe 20 hastada birden fazla mikroorganizma üremiştir.

\*\*Kateter kültüründe 1 hastada birden fazla mikroorganizma üremiştir.

\*\*\*Cerrahi materyal kültüründe 2 hastada birden fazla mikroorganizma üremiştir.

Kan kültüründe üretilen etkenler, *S.aureus*, diğer stafilkoklar, streptokoklar veya diğer herhangi bir mikroorganizma olarak gruplandırılıp analiz edildiğinde, ölüm ya da sağkalım açısından herhangi bir fark gözlenmedi. En sık saptanan etken *S.aureus* idi ve hastaların 25'inde (%20,5) bulundu. Hastaların yaklaşık yüzde 40'ında stafilkok bakteremisi saptandı. Hastalar genelinde değerlendirildiğinde streptokok bakteremi oranı %13,1 idi.

Hastaların 36'sı (%29,5) izlem sırasında, 5'i (%4,1) ise ameliyat randevusu verilerek taburcu edildikten sonra İE açısından ameliyat edilmişti. Ameliyata kadar geçen süre ortanca 17 (aralık 221) gündü. Çalışmaya dahil edilen İE hastalarının hastanedeki ortalama yatış süresi 36 gün ( $\pm$  28) idi. Hastaların yaklaşık yarısı iyileşme ile taburcu edilirken, yaklaşık dördte biri izlem sırasında kaybedilmişti (**Tablo 4.14**). Ölen hastaların hastanede yatış süreleri ve bunlar arasından ameliyat olanların ameliyata kadar geçirdikleri süre sağkalanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısaydı. Yatış süresi sağ kalan hasta grubunda  $40 \pm 29$  gün iken ölüm grubunda  $24 \pm 24$  gün idi ( $p = 0,005$ ). Hastaların operasyona kadar bekleme süreleri de benzer olarak ölüm grubunda daha kısaydı, sağkalım grubunda bu süre  $40 \pm 46$  gün iken ölüm grubunda  $13 \pm 9$  gün idi ( $p = 0,004$ ).

Hastalar, eşlik eden kronik hastalık sayılarına göre incelendiğinde ortanca 1,5 (aralık 6) bulundu. Sağ kalım grubunda bu sayı 1 (aralık 6) iken ölüm grubunda 3 (aralık 5) idi. Eşlik eden kronik hastalık sayısı, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu ( $p = 0,004$ ).



**Tablo 4.14. İnfektif endokardit tanısıyla izlenen hastaların klinik sonuçları**

Sonlanım noktası	Sayı (%) veya ortalama±SS
Yatış süresi (gün)	36 ± 28
Ameliyata kadar geçen süre (gün)	34 ± 42
Taburcu	63 (51,6)
Başka bir merkeze devir	11(9,0)
Sekelle taburcu	11 (9,0)
Kendi isteği ile taburcu	5 (4,1)
Ölüm	32 (26,2)
<b>Toplam</b>	<b>122 (100)</b>

Kalp ve damar cerrahisi bölümüne ait konsültasyon notları veya konsey kararları incelendi. Toplam 91 hastada (%74,6) dosyada cerrahi görüşe ilişkin veri saptanabildi. Bunlardan %14,3'üne acil operasyona yönelik karar verilirken %38,5'i operasyona uygun bulunmadı. Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan 43 hasta (%47,3) için ise, herhangi bir tetkik, konsültasyon gibi (koroner anjiyografi, kontrol ekokardiyografi, nöroloji bölümü görüşü vb) bir durum sonucu ile operasyon açısından tekrar değerlendirme kararı verildi. Operasyona yönelik kararlar bakımından ölüm ve sağkalım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

#### ***İkili lojistik ve çoklu değişkenli analizler***

İkili lojistik analizlerinde ölüm riskini tek başına en yüksek oranda belirleyen değişkenler **kontrol ekokardiyografide kötüleşme olması** ve **antiagregan kullanımı** (asetilsalisilat veya asetilsalisilat dışı) olarak bulundu (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Değişkenlerden sonlanım noktası olan ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar ve odds oranları**

Değişken	Wald testi değeri	Odds oranı	p	%95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
Yaş	4,937	1,037	0,026	1,004	1,070
Yatış tarihi (2006 ve öncesi/2007 ve sonrası)	5,148	2,619	0,023	1,140	6,017
Hipertansiyon	4,834	2,524	0,028	1,106	5,764
Diabetes mellitus	4,136	2,810	0,042	1,038	7,607
Semptom süresi (gün)	4,927	1,030	0,026	0,956	0,997
Yatış süresi (gün)	7,633	1,030	0,006	0,950	0,991
Ameliyata kadar geçen süre (gün)	2,661	1,047	0,103	0,904	1,009
Asetilsalisilat kullanımı	5,301	2,644	0,021	1,156	6,051
Asetilsalisilat dışı antiagregan kullanımı	5,873	3,952	0,015	1,301	12,010
Diüretik kullanımı	3,446	2,667	0,063	0,947	7,511
Beyazküre değeri	6,058	1,000	0,014	1,000	1,000
Maksimum beyazküre değeri	6,068	1,000	0,014	1,000	1,000
C-reaktif protein değeri	5,963	1,058	0,015	1,011	1,107
Serum kreatinin değeri	1,857	1,112	0,173	0,954	1,297
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	6,399	1,041	0,011	1,009	1,074
TEE'deki vejetasyonun en büyük çapı (mm)	3,379	1,086	0,066	0,995	1,185
Kontrol ekokardiyografide kötüleşme olması	4,977	5,437	0,026	1,228	24,071
Yeni gelişen kalp yetmezliği olması	4,310	2,427	0,038	0,178	0,952

Yapılan kategorik testlerde hastanın, hastaneye başvurusu anında anlamlı olarak saptanan değişkenler (yaş, diyabetes mellitus olup olmaması, asetilsalisilat kullanıp kullanmaması, C-reaktif protein değeri, serum kreatinin değeri, semptomların süresi) lojistik regresyon modeline konulduğunda, diyabetinin olması (odds ratio 4,7;  $p = 0,021$ ) ve C-reaktif protein değeri (odds ratio 1,06 ;  $P = 0,041$ ) anlamlı değişkenler olarak saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 2000-2013 yılları arasında İE tanısı ile yatarak izlenmiş erişkin hastaların demografik verileri, klinik özellikleri ve izlem esnasında gelişen komplikasyonlar ve sonlanım noktası incelenmiştir. Sonlanım noktasına etki edebilecek faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu gözlemsel retrospektif çalışma sayesinde, Türkiye'de üçüncü basamak bir sağlık merkezinde etiyojoloji, mikrobiyoloji, tedavi ve İE sonucu üzerine önemli veriler toplanmış oldu.

Avrupa topluluklarında, İE sıklıkla 50 yaşından büyük hastalarda teşhis edilmektedir [22,81]. Bunun başlıca nedeni, Avrupa'da yaşlı nüfusun giderek artması ve ARA sıklığının azalması olabilir. Çalışmamızda, Avrupa ülkelerine benzer olarak hastaların yaş ortalaması  $52,5 \pm 14,2$  yıl idi. Sağkalım grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak ölüm grubundan daha düşüktü ( $p=0,023$ ). Ayrıca %95 güven aralığında her bir yıl yaş artışına karşılık, ölüm riskinin 1,04 kat arttığı belirlendi (OR: 1,037,  $p=0,026$ ). Türkiye'den bildirilen diğer raporların çoğuna göre, bizim hastalarımızın yaş ortalamasının biraz daha yüksek olduğu söylenebilir. Leblebicioğlu ve arkadaşları [82] tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada İE için yaş ortalaması 45 yıl, ve Çetinkaya ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada ise [83] hastaların 40 yaşın altında olduğu bildirilmişti. Bundan daha yeni olarak, 2008 yılında yine ülkemizde üçüncü basamak bir merkezden bildirilen seride, yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer olarak 51 yıl olarak bildirilmiştir [24].

Birçok seride, İE'de erkek egemenliği gösterilmiş olup erkek kadın oranı 3:2'den 9:1'e kadar değişmektedir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kadınlarda biraz daha kötü prognozlu olduğu belirtilmiştir [22,84,85]. Bizim serimizde de erkek egemenliği görülmüş olup bu oran yaklaşık

7:4 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, kadınlarda daha yüksek ölüm oranı belirlendi.

Hastalarımızın yarısından fazlasında kalp kapakçıklarında önceden bilinen bir hasar vardı ve bu hasarın en önde gelen nedeni ARA öyküsü idi. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir hazırlayıcı faktör olan ARA öyküsünün serimizde gözlenme oranı %35,2 idi. Bu oran ülkemizden bildirilen diğer en son serilerde, gelişmiş ülkeler seviyesine yaklaşmakta olup, %16-18 arasındadır. Ancak bu serilerde sadece doğal kapak endokarditleri değerlendirildiğinde, romatizmal ateş hikayesi olma oranı %40'lar seviyesinde izlenmiştir [24,82,83].

Başvuru öncesinde cerrahi veya girişimsel işleme maruz kalan hastaların (%25,5), antibiyotik profilaksisi alıp almadıkları ve ne tür profilaksi aldıkları konusunda dosyalarda gerekli verilere rastlanmadı. Hikayelerde, girişimsel işlem varlığı sorgulanmış olsa da profilaksi ile ilgili bir bilgi olmadığı (iki hasta dışında) dikkati çekti. Bu durum hem profilaksi kılavuzlarının güncellendiği 2007 yılı öncesi hem de sonrası için geçerlidir. 2007 yılında AHA tarafından yayınlanan ve İE profilaksisinde antibiyotik kullanımını oldukça kısıtlayan kılavuz sonrası yapılan toplum kaynaklı geniş araştırmada, Viridans Streptokokların sıklığının artmadığı tespit edilmiştir [86]. Ancak ürolojik girişimler ve ürolojik cerrahi için farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda, ürolojik işlem yapılacak hastalardan özellikle yaşlı, kanseri olan ve immüsupresif olanlarda İE sıklığının arttığı ve ciddi komplikasyonların önlenmesi için profilaksinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır [87]. Bizim serimizde, ürolojik girişim sonrası gelişen 4 (%3,3) hasta saptanmış olup, profilaksi durumu belirtilmemiştir.

Bakteriyemi riskini artıran invaziv girişimlerin ve implante cihazların daha sık kullanılmasından kaynaklanan yeni yatkinlaştırıcı faktörler sağlık hizmetiyle ilişkili İE'ye neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak da, önceleri önde gelen İE nedeni olan oral streptokoklar yerlerini stafilokoklara bırakarak etken

listesinde ikinci sıraya inmiştir. *S. aureus* artmış mortalite ve kötü prognoz ile de ilişkilendirilmiştir [5–7], [10]. Bizim serimizde, başvuru öncesi girişimsel işleme maruz kalan hastalar ile son 3 ayda dış merkeze yatış veya dış merkezden kabul edilen hastalara karşılık diğer tüm hastalar, kan kültürü ürelemeri açısından karşılaştırmalı incelendiğinde, *S. aureus* veya koagülaz negatif stafilocok üremelerinde herhangi bir anlamlı artış görülmemiştir. *S. aureus* dahil, herhangi bir etken ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Serimizdeki mikrobiyolojik üremeler dikkate alındığında, hem protez hem de doğal kapaklarda tek başına en sık üreyen etkenin *S.aureus* olduğu (%25,5) görüldü. MRSA, hastane kaynaklı ve girişimsel işlemlere bağlı olarak, sıklığı gitgide artan bir etken olup dünyanın önemli bir sorunu haline gelmiştir. Serilerde %27,4'e varan oranda bildirilmekle birlikte, bizim serimizde sadece %2 oranında saptandı [88]. Bu düşük orana rağmen, hastalara izleminin bir döneminde %37 gibi yüksek bir oranla vankomisin tedavisi verilmiş olması dikkati çekti. *S. aureus* dışı stafilocokların oranı ise çoğunlukta olup %32,7 idi. Bu grubun üçte birini *S.epidermidis* teşkil etmekteydi. Viridans Streptokoklar, %16,3 oranında etken olup literatürle benzerdi. En son yapılan geniş kohortlu çalışmalarda *S. aureus* sıklığı %31, diğer koagülaz negatif stafilocoklar %11, viridans streptokoklar ise %17 olarak saptanmıştır. Enterokokların oranı, bu kohortlara göre bizim çalışmamızda daha düşük bulunmuştur (%11'e karşılık %7) ve bu daha az üriner ve gastrointestinal girişime bağlı olabilir. Endemik ülkeler arasında olmamıza rağmen, *Brucella* endokarditi sıklığı literatür ile benzer olup %1 seviyesindedir [7,51]. Literatürde HACEK grubu dışı Gram negatif basiller %2 civarında iken, bizim serimizde çok daha yüksek olup %11 civarındadır. Endülüs'te yapılan, 961 İE hastasını içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada, HACEK grubu dışı Gram negatif basiller %2,5 sıklığında olup, en sık etkenler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella enterica* olarak rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada, bu tip etkenlerle gelişen İE'nin major komorbiditeleri olan, hastaneye başvuru ve girişim öyküsü olan hastalarda daha

sık olduğu belirtilmiştir [89]. Bizim serimizde de buna benzer olarak, en sık Gram negatif etkenler arasında *Escherichia coli* (%3), *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyeleri (%4), *Salmonella Grup B* (%2) yer almakta idi. Serimizde bu grubun artmış sıklığı nozokomiyal infeksiyon olasılığı olan ve komplike hasta sayısının fazla olmasına bağlı olabilir.

*Bazı toplum tabanlı epidemiyoloji çalışmalarında halen streptokok endokarditi hakimdir. Ancak, bizim çalışmamızda saptanan S.aureus endokarditlerindeki bu belirgin artış, daha ağır ve komplike seyreden S. aureus etkenli İE vakalarının bir üçüncü basamak hastane olan merkezimize sevk edilmesinin yarattığı seçimden kaynaklanıyor olabilir [15,90].*

2009 ESC kılavuzunda önerildiği üzere, opere olan hastaların hepsinde, çıkarılan kapağın ya da embolik materyalin patolojik inceleme, Gram boyama, kültür ve (kan kültürü negatif hastalarda) olası PCR için dondurularak saklanmak üzere laboratuara gönderilmesi gerekmektedir [9]. Bizim hastanemizde cerrahi materyalden örnek gönderilme oranı yalnızca %68,3 seviyesindedir. Bu konuda farkındalığın artırılması ve daha detaylı takip sistemleri geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Kan kültürü gönderilmiş olan 117 hastadan, herhangi bir üreme olanların oranı %66,7 olarak saptanmıştır. Bu durumda kültür negatif endokarditlerin oranı %33,3 olup, literatürde bu oranın <%5 olması gerektiği bildirildiğinden, oldukça yüksek görünmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu oran %8 civarındadır. Ülkemizden bildirilen en son seride kültür negatif endokardit oranı %20,6 olup bu hastaların üçte birinde önceden antibiyotik kullanımı öyküsü vardır [24]. Olması gerekenden oldukça yüksek bu oranın nedeni, son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü ve merkezimize başka bir merkezden devir olan hastaların fazlalığı, dolayısıyla önceden antibiyotik kullanımı olabilir. Ayrıca, İE şüphesi ile izlenen olgular için laboratuvarla iletişim kurulmaması, yeterli sayıda kan kültürü alınmaması (Hastaların 49'unda (%40) ilk 72 saatte alınan kan kültürü sayısının 3'ün altında

olduğu saptanmıştır.) ve üreme olmayan vakalar için zor üreyen etkenler açısından değerlendirme yapılması konusunda laboratuvarın uyarılmaması ile de açıklanabilir. Özellikle, endemik olmasına rağmen *Brucella* sıklığının beklenenden az olması da mikrobiyoloji laboratuvarı ile iletişim kurulmamasının bir sonucu olabilir.

Bu bilgiler ışıkında, ülkemizde İE profilinde önemli değişiklikler olduğu ve epidemiyolojik özelliklerin gitgide gelişmiş ülkelerdekine benzerlik göstermeye başladığı sonucuna varılabilir. Ancak, merkezimiz üçüncü basamak bir referans merkezi olduğu için, bulguları tüm topluma genellemek doğru olmayacaktır.

Kalp pili ve diğer kalp içi cihazlarla ilişkili endokardit, günümüzde gitgide daha sık hale gelmektedir [15]. Önceki yayınlarda sıklığının, kalp içi cihaz enfeksiyonu olan hastalar arasında %10 ile %23 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kalıcı kalp pili ve implante edilebilir defibrilatörler dahil kardiyak cihazların enfeksiyonu, yüksek mortalite ile ilişkili ciddi bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Literatürdeki verilerin aksine, serimizde, bu hastalarda mortalitede artış gözlenmedi. Uzamış antibiyotik tedavisi ve perkütan veya cerrahi olarak cihazın çıkarılması önerilen tedavi yaklaşımıdır. Bizim serimizde kalp pili olan 9 (%7,4) hasta vardı ve bu hastaların 5'inde (%4) vejetasyon, elektrot uçlarında görülerek, kalp pili ve diğer kalp içi cihazlarla ilişkili endokardit saptandı (Bu beş hastanın üçüne, izlemi sırasında kalp pili çıkarılması işlemi yapıldığı anlaşıldı.). Başka bir deyişle, kalıcı kalp içi cihazı olan hastaların yarısından daha fazlasında (%56), cihaz ile ilişkili endokardit bulunmaktaydı. Ancak bizim çalışmamızda bir kontrol grubu olmadığından, bu yüksek oranı tüm kalp içi cihaz kullanıcılarına atfetmek yanlış olacaktır. Güncel kılavuzlarda, bu tür cihazları olan hastalara, girişimsel işlem öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir [15,52,53].



Protez kapak endokarditi, İE'nin en ağır formudur ve kapak protezi olan hastaların %1-6'sında görülür. Bu durum, giderek artan bir sıklık ile tüm İE vakalarının %10-30'unu oluşturmaktadır. PKE günümüzde hala daha zor tanı, daha ağır klinik seyir ve tedavi stratejilerinde karşılaşılan zorluklar ile ilişkilidir [15]. Serimizde, PKE tanısı alan hastaların oranı %30,3 olarak saptandı. Protez kapak endokarditleri ile ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla beraber, PKE'de daha yüksek oranda ölüm gözlenmişti. Tüm protez kapak endokarditi olgularında en sık tutulan protez MVR idi (%70,3). Ancak yapay kapağı olan 42 hastanın 32'sinde (%76) MVR mevcuttu. Bu durumda, en sık bulunan protezin MVR olması, en sık tutulan kapağın da MVR olmasını beraberinde getirerek, MVR'nin daha sık infekte olduğu yanlış algısını doğuruyor olabilir. Keza literatürdeki veriler, aortik ve mitral protezlerin eşit frekansta tutulduğu yönündedir. Serimizde 2 (%1,6) hastada hem AVR hem de MVR tutulumu saptandı. İki hastada (%1,6) ise, muhtemelen kayıtlardaki eksikliklerden ötürü, bir vejetasyon olduğu rapor edilmesine rağmen hangi yerleşimde olduğu belirtilmemiştir.

Doğal kapak endokarditi olan hastaların oranı %63,2 olarak bulundu. DKE'leri arasında mitral kapağın tutulma oranı %41,6, aort kapağının tutulma oranı ise %37,7 idi. Literatürde de, mitral kapağın en sık tutulduğu bildirilmiştir. Beş (%4) hastada hem mitral hem aort kapağında tutulum izlendi, bu hastalarda dikkati çeken belirgin bir risk faktörü yoktu.

Literatürde, interatrial septum ve interventriküler septumda yerleşmiş vejetasyonlar, vaka raporları halinde bildirilmiştir. Atriyal septal endokardit nadir bir durumdur fakat tek başına ve diğer kalp kapakçıklarının endokarditi ile birlikte görülebilir. Atrial miksomalar da septumdan köken alıp vejetasyon ile karışabilir. Atriyal septum endokarditi, daha sıklıkla atriyal septal defektlerin perkütan kapatılması sonrasında bildirilmiştir [92]. Bizim serimizde, PFO kapama cihazının kendisinde vejetasyon saptanan iki (%1,6) hastanın dışında, üçü interatrial, biri interventriküler septumda olmak üzere toplam 4 (%3,3) septal

endokardit bulunmaktaydı. Bu hastalardan birisinde aktif malignite ve kemoterapiye bağlı immün baskılanma, birisinde romatolojik hastalığa bağlı kullanılan DMARD tedavileri ile immün baskılanma vardı. Hastalardan biri ise patolojik inceleme sonrası miksuma tanısı aldı. Atipik lokalizasyonu olan bu gibi hastaların hepsine, literatürde önerildiği gibi TEE ile değerlendirme yapıldı. Literatüre göre serimizdeki artmış septal endokardit sıklığı, malignite ve romatolojik hastalığın atipik lokalizasyondaki endokarditlere zemin hazırlayan etkisinden kaynaklanmış olabilir.

Sağ taraflı İE vakaların %5-10'unun oluşturur ve en sık olarak damar içi ilaç kötüye kullanıcılarında, özellikle de bu grubun HIV seropozitif, ileri immün baskılanması olan bireylerinde gelişir [9,15]. Bizim serimizde 4 hastada (%3,3) sağ taraflı İE tespit edildi. Bu daha düşük oran hiçbir hastada damar içi ilaç kötüye kullanımı ya da akkiz immün yetmezlik sendromu olmaması ile ilgili olabilir. Ancak bu dört hastadan birisi malignite ve ikisi romatolojik hastalık nedeni ile immünsupresifti. Bu hastalardan birisi pulmoner tromboemboli ile bir diğeri ise akciğerde kaviter lezyonlar ile komplike oldu. Birisinde, kateter ucundan başlayıp sağ kalbe uzanmış bir infekte trombüs teşhis edildi. Birisi ise 20 gün öncesinde triküspitoplasti operasyonu geçirmişti. Sağ taraflı endokarditlerde prognozun göreceli olarak daha iyi ve mortalitenin %10'un altında olduğu bildirilmiştir. Bizim serimizdeki sağ taraf endokarditlerinde ölüm gözlenmemiştir [9].

Transtorasik ekokardiyografi hastaların büyük çoğunluğunda yapılmıştı (%94,3). TEE kullanımı ise %78,7 oranında olup kılavuzlar ile uyumluydu [93]. Protez kapakların tümüne TEE ile değerlendirme önerilirken, bizim serimizde protez kapağı olan hastalardan 5'ine (yapay kapak endokarditlerinin % 14'ü) TEE yapılamamıştır.

Literatürde, intraoperatif TEE'nin infeksiyonun tam olarak yerinin ve boyutunun belirlenmesinde, cerrahinin yönlendirilmesinde, sonuçların

değerlendirilmesinde yararlı ve ameliyat sonrası erken evrede izlemeye yardımcı olduğu belirtilmiştir [9]. Ancak bizim serimizde, operasyon notları incelenerek, hiçbir hastaya operasyon esnasında TEE yapılmadığı anlaşılmıştır. Bu konudaki deneyimin azlığı ve bölümler arası işbirliğindeki bazı kısıtlılıklar bu durumda etken olabilir.

Ekokardiyografi ile saptanan bulgular değerlendirildiğinde, literatürde embolik olay ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olan hareketli ve büyük vejetasyonlar dahil, kapaktaki abse, kalsifikasyon, trombüs şüphesi, korda ya da kapak rüptürü, protezde dehisans, solda ciddi valvüler yetmezlik gibi bulguların hiçbirisi ile sağkalım veya ölüm arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ölüm grubunda, TEE ile ölçülen vejetasyonun en büyük uzunluklarının ortalamaları, sağkalım grubuna göre daha büyük olarak saptandı ( $p= 0,055$ ). Ejeksiyon fraksiyonu değeri ile sağkalım ilişkisiz bulunurken, PAB mortalite grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,005$ ) ve %95 güven aralığında  $OR=1,041$  olarak saptandı. Belki de artmış PAB ile kötü sonlanım arasındaki bu anlamlı ilişki, dekompanse kalp yetmezliğinin bir yansıması olarak PAB'ın yükselmesinden ileri gelmektedir.

Hastaların takibi esnasında komplikasyonları izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için tüm hastalarda ilk iki hafta içinde ekokardiyografinin tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Yeni gelişen sessiz komplikasyonları saptamak ve vejetasyon boyutunu takip etmek tedavi yaklaşımlarını değiştirip sonuçları iyileştirebilir [94]. Bizim serimizde izlemi esnasında kontrol ekokardiyografisi yapılan sadece 47 hasta vardı. Bu hastaların analizinde, kontrol ekokardiyografide kötüleşme olmasının ölüm riskini ciddi oranda artırdığı görüldü ( $OR: 5,437$ ;  $p=0,026$ ). Bu sonuç, kontrol ekokardiyografi gereksinimi olmuş hastaların zaten ağır sorunlarla komplike olmasına, ve erken cerrahi gibi daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların yönetiminde bazı gecikmelerin gerçekleşmesine bağlı olabilir.

Transtorasik ekokardiyografide vejetasyon görülmemiş olan 33 hastaya TEE yapıldığında 25'inde vejetasyon olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan, TTE'de vejetasyon lehine görünüm olan 5 hastaya TEE yapıldığında vejetasyon saptanmamıştır. Bu durum TEE'deki gecikmeye kadar vejetasyonun koptuğunun göstergesi olabilir. Ayrıca, dikkat çekici olarak, vejetasyonun hareketli olması sağkalım grubunda, ölüm grubuna göre daha fazladır (%52'ye karşılık %38). Bu durum da benzer olarak, ölüm grubunda, önceden hareketli vejetasyonun koparak embolik hadiseye neden olduktan sonra ekokardiyografide hareketsiz görünmesinden kaynaklanmış olabilir.

Ekokardiyografinin yerini alması muhtemel olmasa da, son çalışmalarda İE tanısında moleküler görüntüleme yöntemlerinin ve çok kesitli bilgisayarlı tomografinin rolü olduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Ön sonuçlar kalp pili / defibrilatör ilişkili ve PKE'de 18F-florodeoksiglukoz (FDG) – pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) taramaları için umut vaat etmektedir. İnflamatuvar hücreler önemli FDG tutulumu gösterdiği için inflamasyon ve infeksiyonun eşlik ettiği durumları belirlemek için FDG-PET/BT kullanılmıştır. PKE ön tanısı olan 71 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yeni bir ana kriter olarak protez kapak etrafında anormal FDG tutulumunu eklemek, kabulde modifiye Duke kriterlerinin duyarlılığını %70'ten % 97'ye çıkarmıştır. Yine de erken dönemde gelişen PKE'de inflamasyon dokusu ile infeksiyonun ayırımı yapılamadığından yalancı pozitifliklere neden olabilir. Doğal kapak endokarditlerindeki rolü ise bilinmemektedir [94]. Tüm bu teknikler ekokardiyografiyi tamamlayıcı olarak kullanılabilir; ancak ekokardiyografinin yerine geçemez. Bizim çalışmamızda İE tanısını desteklemeye yönelik bahsedilen teknikler hiçbir vakada kullanılmamıştır.

Bulgular ve analizlerin geneline bakıldığında, laboratuvar ve ekokardiyografi bulgularından ziyade klinik özelliklerin ve izlemde gelişen olayların mortalite üzerinde daha kuvvetli tahmin yetisine sahip olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda, Tip 2 diyabeti olan hastalarda İE'nin anlamlı derecede daha yüksek prevalansı olduğu ve diyabetik, özellikle insülin bağımlı İE hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [95,96]. Bizim serimizde de diyabetik hastalarda mortalitenin daha fazla görüldüğü (p=0,037) ve diyabetin mortalite için risk artıran bir faktör (OR:2,810, p=0,042) olduğu görüldü.

Başvuru anında yüksek olasılıklı İE vakalarını tanımlamak için erken skorlama sistemi geliştirmeyi amaçlayan Richet ve arkadaşlarının 2039 katılımcı ile yaptıkları kohortta, önceki kalp kapak hasarı, ateş, emboli, inme, splenomegali, çomak parmak, lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızının 50 mm/sa üzerinde olması birbirinden bağımsız bir şekilde İE ile ilişkili bulunmuştur [59]. Bizim çalışmamızda hastaların %83'ünde ateş, %64'ünde üfürüm vardı ve %47'sinde lökositoz saptandı ve yine %47'sinde sedimentasyon hızı 50 mm/sa'in üzerinde bulundu. Organomegali oldukça sık bir bulgu olup hastaların %40'ında izlendi. Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığından dolayı, başvuru anında hangi hastalar için İE'den şüphelenilmesi gerektiğine ilişkin yorum yapmak doğru olmayacaktır.

Dikkat çekici olarak hastalarımızın %30'unun, geliş anında pnömoni ile uyumlu kliniğe sahip olması, büyük oranda geç ve komplike hale geldikten sonra merkezimize başvurduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen, hastalarımızın yaklaşık yarısı şikayetlerinin başlangıcından itibaren ilk 15 gün içinde merkezimize başvurmuş olup, bu hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir. Önceki çalışmalarda da benzer olarak, başvuru öncesi daha kısa semptomatik dönem, ölüm ile ilişkili bulunmuştur [97]. Başvuru öncesi daha uzun hastalık süresi, yavaş ilerleyen, göreceli olarak daha ılımlı bir İE seyrini yansıtıyor olabilir, veya agresif hastalığı ve daha ağır semptomları olan hastaların daha erken tıbbi bakım arıyor olması bu gruptaki mortalite artışını açıklayabilir.

İE'de mortaliteyi ve olumsuz prognozu saptayabilecek klinik belirteçleri araştıran bir çalışmada, yaş, cinsiyet, infekte kapak, etken mikroorganizma ve sol ventrikül fonksiyonu gibi konvansiyonel belirteçler olumsuz prognoz göstergeleri arasında değildi. Ancak, ucuz, kolay ulaşılabilir belirteçlerden anormal beyaz küre sayısı, serum albümin düzeyi, serum kreatinin seviyesi, kalp ritmi, iki major Duke kriterinin varlığı veya görünür vejetasyon kötü prognozun güvenilir ve güçlü göstergeleri olarak bildirilmiştir [97]. Bizim serimizde başlangıç beyaz küre değeri, izlemde ulaşılan en yüksek beyaz küre değeri ve nötrofil yüzdesi ortalamaları/ortancaları ölüm grubunda anlamlı olarak daha yüksek olsa da, lojistik regresyon analizi yapıldığında risk artışına neden olmadıkları görülmüştür. C-reaktif protein ve serum kreatinin değeri yüksekliği, hem ortalamaların farkı hem de ölüm riski artışına bakıldığında, biyokimyasal belirteçler arasında en önemli mortalite göstergeleri olarak belirlendi.

Trombosit aktivasyonunun tromboembolik olaylarda önemli bir rolü olduğu ve MPV'nin de trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar MPV'nin İE'deki tromboembolik olayları öngörebilecek kullanışlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği hipotezine temellendirilmiştir ve başvuru anında ölçülen MPV, embolik olay gerçekleşen hastalarda gerçekleşmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur [98]. Bu bilgilere dayanarak bizim hastalarımızda da başvuru anında ölçülen MPV ile ölüm oranı arasındaki ilişki incelendi ancak anlamlı bir artış saptanamadı.

Cerrahi, bazı hastalarda hayat kurtarıcı bir seçenektir. Akut dönemde hastaların %25-50'si, iyileşme sonrası dönemde ise %20-40'ında gerekir. Buna karşılık, hastalığın aktif aşaması sırasında cerrahi tedavi, oldukça risklidir [99]. Serimizdeki hastaların %29,5'ine izlemleri sırasında cerrahi tedavi uygulandı. Bunun yanı sıra, epikrizdeki bilgilere göre, %4,1 hasta operasyon randevusu ileri bir tarihe verilerek taburcu edilmişti.

Operasyon sonrası mortalite son serilerde %5-15 arasında bildirilmiştir ve yaş, eşlik eden hastalıklar, enfeksiyona neden olan patojenin türü, kardiyak yapılardaki hasarın boyutu, sol ventrikül disfonksiyonu derecesi ve ameliyat esnasında hastanın hemodinamik durumu gibi değişkenlere bağlıdır. Bizim serimizde opere edilmiş hastalarda ölüm oranı %22 olarak bulundu. Öte yandan, cerrahi yapılan grup ile yapılmayan grup arasında sağkalım farkı yoktu. Cerrahi yapılan hastaların az olması ve belki de cerrahi yapılması gereken hastalardan daha azına cerrahi yapılmış olması ihtimali, bu oranın güvenilirliğini azaltmaktadır.

Cerrahinin zamanlaması, İE yönetiminde oldukça önemli bir faktör olup, literatürde cerrahi zamanlamasına dair çelişkili veriler mevcuttur. Bu çelişkiler randomize çalışmaların azlığı ve gözlemsel çalışmaların analizine engel pek çok karıştırıcı faktör olması sonucudur. Cerrahi antibiyotik tedavisinin ilk haftası içinde yapıldığında, nüks ve protez kapak disfonksiyonu riski artabilir [13]. Bununla birlikte, çoğu araştırma, özellikle komplike İE'de erken cerrahinin faydalı olduğu yönünde sonuçlanmıştır [94,100]. Bizim serimizde opere edilen hastalar sonlanıma göre incelendiğinde, ölüm grubundaki hastaların anlamlı olarak daha erken opere edildiği görüldü. Hastaların operasyona kadar bekleme süreleri sağkalım grubunda  $40 \pm 46$  gün iken ölüm grubunda  $13 \pm 9$  gün idi ( $p = 0,004$ ). Bu durum muhtemelen erken cerrahiye kaçınılmaz kılan mortalite ile ilişkili ve dolayısıyla yanlılık yaratan değişkenlerin çokluğuna bağlıdır. Zaten lojistik analizde de, bu değerlerin ölüm riski açısından anlamını yitirdiği gözlemlendi.

Cerrahi konsültasyonuna ilişkin veriler incelendiğinde, hastalar için acil cerrahi kararının alınmasında bir takım aksaklıklar olduğu görüldü. Özellikle komplikasyonların eşlik ettiği, karar sürecinin zor olduğu vakalar için yaklaşımların dayandırıldığı temele ilişkin kayıtların eksikliği fark edildi. Acil cerrahi kararı alınmış olsa da, öncesinde istenen tetkikler, konsey için haftanın bir gününün beklenmesi gibi durumlar için fazlaca zaman kaybedildiği, ayrıca

gerekçe belirtilmeden operasyon düşünülmeyen, veya genel durum düzeldiğinde tekrar konsültasyonu istenen hastaların çokluğu dikkat çekmekteydi. Bu durum, cerrahi zamanlaması ve cerrahi için hasta seçiminin standardize olmadığını göstermektedir. Multidisipliner yaklaşım ve üçüncü basamak merkezin hastalara sağlayacağı avantaj, bahsedilen durumlar sonucu ortadan kaybolmuş gibi görünmektedir. Günümüzde karar vermenin zor olduğu vakalarda, multidisipliner ekip yaklaşımı, en iyi yöntem olarak kabul görmektedir [101].

Çalışmalarda, İE yönetiminde, multidisipliner ve koordineli bir yaklaşımın kurulduğu bir politikanın getirilmesiyle birlikte özellikle doğal kapak endokarditine bağlı mortalitede önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Cerrahi yapılmasının yalnız başına bu sonuçları etkilemediği, ancak cerrahi mortalitedeki azalmanın belirgin etkisinin olduğu belirtilmiştir. Hastanın İE şüphesi saptandığı anda, iç hastalıkları, kardiyoloji, infeksiyon hastalıkları ve kalp ve damar cerrahisinden oluşan multidisipliner değerlendirmeye tabi tutulması bu tarz yönetim stratejisinin temel taşlarından biridir. Bu tarz çalışmalarda erken cerrahi için düşük bir eşik vardır. İlk multidisipliner değerlendirmeye kalp cerrahisinin de katılımı ameliyat için en iyi zamanlamayı belirlemek için çok önemlidir. Tüm ekokardiyografi bulguları ile global embolik riski değerlendiren bir kardiyoloğun ve cerrahi risk ile birlikte başarılı sonuçlanabilecek muhafazakar yaklaşımın olasılığını değerlendirebilen cerrahi ekibin birlikte çalışması oldukça önemlidir [102,103]. Hastanemizde buna benzer bir politika izlenmemekte olup, multidisipliner yaklaşımın hasta tanı aldığı an devreye girmesine ilişkin bir pilot çalışmanın İE mortalitesinde azalma ile sonuçlanacağı öngörülebilir.

Her ne kadar çalışmamızdaki İE epidemiyolojisi ve mikrobiyolojik özellikleri gelişmiş ülkelere benzer şekilde değişiklik gösterse de, mortalite için aynı şey söylenemez. Serimizde hastane içi ölüm oranı %26,2 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Literatürde İE hastalarında hastanede ölüm oranının %9,6 ile %26 arasında değiştiği belirtilmiştir ve hastaya ait özelliklerden fazlaca etkilenir [9]. Bu sonuç, hastanemizin kritik hastaların sevk edildiği bir üçüncü basamak



referans merkezi olmasına ve bir ihtimal, ölen hastaların dosyalarının, ölüm günü arşive gönderilerek kaybolmalarının engellenmesinden kaynaklanan seçilime bağlı olabilir (Daha önce belirtildiği gibi, dosyası arşivde bulunamayan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir). Ayrıca, nozokomiyal İE ya da protez kapak İE'si olanlar ile olmayanlar arasında ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Önceden detaylı açıklandığı gibi, antibiyotik profilaksi kılavuzlarının güncellendiği 2007 yılı öncesi ve sonrasında izlenen hastalar karşılaştırıldığında, 2007 yılından önce kabul edilen vakalarda sağkalım anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%95 güven aralığında OR: 2,619, p=0,023). Bu durum merkezimizde yıllar içinde İE yönetiminin iyileştirildiğine işaret ediyor olabilir. Kontrol grubu olmadığı için profilaksinin etkinliğine ilişkin yorum yapılması doğru olmaz.

Çalışmaya dahil edilen hastalar sonlanım noktasına göre incelendiğinde, 11 (%9) hastanın başka bir merkeze tedavi olmak üzere (çoğunluğu cerrahi işlem için) ve 5 (%4,1) hastanın da tedavi süreci tamamlanmadan kendi istekleri ile hastaneden ayrıldıkları saptandı. Zaten üçüncü basamak bir referans merkezi olan hastanemizden hastaların süreç sonlanmadan ayrılıyor olması, hasta yönetimine ilişkin bir takım sorunların göstergesi olabilir.

Sistemik emboliler, İE vakalarının %30-50'sinde bildirilmiştir ve dahası hem mortalite hem de morbiditeyi artırır [104]. Semptomatik embolilerin çoğu merkezi sinir sistemini tutabilir. İE hastalarının %12-40'ında beyinde embolik olaya ilişkin klinik kanıt saptanır ve bu oran üçüncü basamak merkezler ile yoğun bakım ünitelerinde daha yüksektir. Günümüzde embolik hadiseleri azaltmak için kanıtlanmış tek medikal seçenek sistemik antibiyotik tedavisidir. Embolik olayları etkileyen en önemli faktörler *S. aureus*'a bağlı endokardit olması ve ekokardiyografide ölçülen vejetasyon boyutunun büyüklüğü olarak saptanmıştır. Literatürde embolik olaylar ile mortalitenin ilişkisi üzerinde durulmaktadır [105]. Bizim çalışmamızda izlemde serebrovasküler olay geçiren hasta oranı %24 idi. Santral sinir sistemi embolisi, ya da diğer tüm embolik hadiseler ile ölüm

arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Emboliye zemin hazırlayan faktörleri belirleyebilmek için, prospektif, mikrobiyolojik etkenin cinsi ve vejetasyon büyüklüğü gibi değişkenleri inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalardan, klinik izlemleri esnasında akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, nörolojik bulgu, pnömoni, mekanik ventilasyon, hipotansiyon, sepsis, yeni gelişen kalp yetmezliği, DIC ve kanama olanlarda ölümün anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı. Ancak bu bulguların her biri ayrı ayrı, hali hazırda klinik seyrin kötü olduğuna işaret eder ve İE'den bağımsız mortalitesi zaten yüksektir. Esas olan, hangi durumların yukarıdaki sonuçlara zemin hazırladığını saptamaktır. Örneğin, akut böbrek hasarı hastaların %47,5 gibi bir oranında görülmüştü. Bu durumun İE'nin embolik ya da immünolojik bir komplikasyonu mu yoksa tedavide kullanılan ajanlara bağlı iyatrojenik bir hasara mı bağlı olduğu net olarak ayırt edilememektedir. Başlangıç klinik özelliklerinin öncelikli değerlendirilmesi ve daha da iyisi prospektif çalışmalar, bu amaca hizmet edebilir. Bundan yola çıkılarak, bizim çalışmamızda lojistik analizlere çoğunlukla hastanın hastaneye başvurusu anında mevcut olan klinik özellikler dahil edilmiştir.

Antiagregan ajanların İE'de kullanımı tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Antiagregan ajanların İE'de kullanımının denenmesi, vejetasyon oluşumunda plateletler ve fibrinin önemli rol almasına ve asetilsalisilatların anti-inflamatuar etkisini göz önünde bulundurulmasına dayanır. Trombositler, vejetasyonun önemli bir bileşeni olmanın yanı sıra, yüzeyler üzerinde trombosit varlığı da belirgin bir şekilde fibrin yumağına bazı mikroorganizmaların yapışmasını artırır. Hayvan modellerinde asetilsalisilatın vejetasyon yükünü ve embolik hadiseleri azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda asetilsalisilatların biyofilm oluşumu üzerinden direk antimikrobik etkileri yanında alfa hemolizin inhibisyonu ile anti-stafilokokkal etkinlikleri olduğuna ilişkin kanıtlar da mevcuttur. Bu gözlemlere dayanarak, asetilsalisilat gibi trombosit karşı maddeler, endokardit tedavisinde potansiyel bir ek tedavi olarak ilgi

uyandırmıştır. Ancak İE hastaları, septik arterit ve embolik infarktlarda hemorajik transformasyon gelişimine ve dolayısıyla beyin kanaması geliştirmeye yatkındır. Bu temellere dayanarak, antiagregan ajan kullanımı ile İE gidişatına yönelik araştırmalar yapılmıştır. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel kanı, antiagregan ajanların embolik hadiseleri azaltmayıp kanama riskinde ılımlı bir artış yaptığı yönündedir [80,104]. Hastaneye başvuru anında, uzun süreli antiagregan ajan kullanımının ölüm riski ile ilişkili olduğu çalışmamızda belirlenmiştir. Bu durum hem asetilsalisilatlar için hem de asetilsalisilat dışı antiagreganlar için geçerlidir (Asetilsalisilat için %95 güven aralığında OR: 2,644, p=0,021, asetilsalisilat dışı antiagregan ajanlar için OR: 3,952, p=0,015). İleri analizlerde, antiagregan ajan kullanımının embolik hadise, serebrovasküler olay ya da kanama ile ilişkisi olmadığı da tespit edilmiştir. Antiagregan ajan kullanıcılarındaki bu artmış ölüm, bir ihtimal, hali hazırda bu ajanlar altında dahi trombüs ve vejetasyon geliştirecek kadar güçlü inflamasyon ve bakteri yükü olmasına bağlanabilir. Bir başka muhtemel durum da, antiagregan ajan önerilmiş grubun daha çok komorbiditesi olmasına ve daha ağır yapısal kalp hasarına işaret etmesi olabilir. Güncel kılavuzlarda İE seyri esnasında antiagregan tedavi önerilmemekle birlikte, kanaması olmayan bir hasta başka bir nedenle antiagregan tedavi almakta ise kesilmesi gerektiğine ilişkin yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir [13]. Bu konunun aydınlatılması için prospektif, yaş ve komorbid durumlara göre ayarlanmış analizleri olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya başlarkenki amacımız, hastanemizde İE tanısı ile izlenmiş hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, sonlanım noktasına etki edebilecek faktörlerin neler olabileceğini saptamaktır. Özellikle cerrahi tedavinin ve hastanın beraberinde getirmiş olduğu risk faktörleri ile birlikte, almakta olduğu tıbbi tedavilerin ölüm ya da sağkalımla ilişkisini belirleyerek, İE hastalarının bundan sonraki yönetim süreçlerine katkıda bulunabilmek ana hedefimizdir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre:

Hastaların, infeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cihaz varlığına göre sınıflaması şu şekildedir: 69 (%56,6) sol tarafta doğal kapakta gelişen İE, 38 (%31,2) sol tarafta protez kapakta gelişen İE (9'u erken, 29'u geç PKE), 5 (%4,1) sağ tarafta İE, 5 (%4,1) kalp içi cihazla ilişkili İE ve 5 (%4,1) vejetasyonun yerinin belirtilmediği İE. Protez kapak endokarditleri ile ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla beraber, PKE'de daha yüksek oranda ölüm gözlenmiştir.

İnfektif endokardit hastalarının yaş ortalaması, Avrupa ülkelerine paralel olarak artmaktadır ve yaş, kötü sonlanım ile uyumlu bulunmuştur.

Akut romatizmal ateş öyküsü %35 seviyesinde gözlenmiş olup, sıklığı gelişmiş ülkelerdekinden oldukça yüksek olup, en sık kalple ilgili hazırlayıcı faktör olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastalarda protez kapakların ve implante kalp pili / defibrilatör kullanımının giderek artmasının da serimizdeki hasta profilini etkilediği düşünülmektedir.

Serimizdeki mikrobiyolojik üremeler değerlendirildiğinde, hem protez hem de doğal kapaklarda tek başına en sık üreyen etkenin *S.aureus* olduğu (%25,5) görülmüştür. Literatürde bu etkenin kötü sonlanım ile ilişkisi bildirilmiş

olsa da, bizim analizlerimizde ölüm ile ilişkisi gösterilememiştir. MRSA bizim merkezimiz için şimdilik önemli bir sorun gibi görünmemektedir.

Kültür negatif endokarditlerin oranı, hala kabul edilebilir oranların oldukça üzerindedir. Bunun yanında, cerrahi materyalin kültüre ve diğer incelemelere gönderilme oranları da istenilen seviyenin altındadır. Hiçbir ameliyat materyali, kültür negatif endokarditlerin sıklığına rağmen, PCR ile incelemeye gönderilmemiştir.

Kümülatif TEE kullanımı %78,7 oranında olup literatür ile uyumlu olsa da, protez kapakların tümüne TEE ile değerlendirme önerilirken, bizim serimizde protez kapağı olan hastalardan 5'ine (yapay kapak endokarditlerinin % 14'ü) TEE yapılamamıştır. Ayrıca, intraoperatif TEE'nin merkezimizde kullanılmadığı da anlaşılmıştır. Hastaların izleminde, kontrol ekokardiyografi kullanım oranı beklenenden düşük olarak gözlenmiştir. Moleküler görüntüleme yöntemleri de, şüphede kalınan protez kapak endokarditi olanlar dahil, hiçbir hastanın tanısının netleştirilmesinde kullanılmamıştır.

Serimizdeki hastaların %29,5'ine izlemleri sırasında cerrahi tedavi uygulandı. Opere edilmiş hastalarda hastane içi ölüm oranı %22 olarak bulundu. Bu oran, literatürde belirtilen oranların biraz üzerindedir.

Serimizde hastane içi ölüm oranı %26,2 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Literatürde İE hastalarında hastanede ölüm oranının %9,6 ile %26 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bunu yanı sıra, üçüncü basamak bir merkez olmamıza rağmen, 11 (%9) hastanın başka bir merkeze tedavi olmak üzere (çoğunluğu cerrahi işlem için) ve 5 (%4,1) hastanın da tedavi süreci tamamlanmadan kendi istekleri ile hastaneden ayrıldıkları saptandı.

Klinik izlemleri esnasında gelişen komplikasyonlara bakıldığında, akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, nörolojik bulgu, pnömoni, mekanik ventilasyon, hipotansiyon, sepsis, kontrol ekokardiyografide

kötüleşme, yeni gelişen kalp yetmezliği, DIC ve kanama olanlarda ölümün anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı.

Hastaların analizinde, başvuru anında mortaliteyi belirleyebilecek değişkenler yaş, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, semptom süresinin akut (15 gün altında) olması, asetilsalisilat kullanımı, asetilsalisilat dışı herhangi bir antiagregan ajan kullanımı, CRP, serum kreatinin ve PAB değeri yüksekliği olarak belirlendi.

## 7. ÖNERİLER

1. Kültür negatifliğini azaltmak için kan kültürü sayıları artırılmalı, eğitimler düzenlenmeli ve bölümler arası iletişim mutlaka kurulmalıdır. Ayrıca ameliyat materyali gibi değerli spesimenlerden inceleme için örnekler mutlaka gönderilmeli, önerilen yöntemler kullanılmalıdır. Üçüncü basamak olan merkezimizdeki PCR gibi ileri yöntemler hastalarda seçilerek uygulanmalıdır.
2. Protez kapak endokarditlerinde TEE kullanımı artırılmalıdır. Bölümler arası işbirliği kurularak intraoperatif ekokardiyografinin de kullanıma girmesi olumlu sonuçları artırabilir. Bunun yanı sıra, semptom ve bulgusu olmayan hastalarda bile, sessiz komplikasyonları belirlemek ve vejetasyon boyutunu, dolayısıyla tedaviye yanıtı takip etmek için ilk iki haftada kontrol ekokardiyografi uygulaması, İE hastaları için bir rutin haline getirilmelidir.
3. İvedilikle İE yönetiminde, multidisipliner ve koordineli bir yaklaşımın kurulduğu bir politikanın getirilmesine ihtiyaç vardır. Cerrahinin zamanlaması ve planlanması sonlanım üzerinde kritik etkiye sahiptir. Hastanemizde cerrahi karar alınma sürecinde ve rasyonelinde eksiklikler olduğu ve bu sürecin uzadığı, belirli bir algoritmanın uygulanmadığı belirlenmiştir. İlk multidisipliner değerlendirmeye kalp cerrahinin de katılımı sağlanmalıdır.
4. Hastalarımızda, asetilsalisilat ve asetilsalisilat dışı antiagregan ilaçların İE şüphesi anında kesilmesi gündeme gelmelidir.
5. Özellikle yüksek riskli hastaları önceden belirlemek ve daha dinamik bir tedavi yaklaşımı kararı almak önemlidir. İE günümüzde kabul edilemeyecek kadar yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir ve bu durum, erken tanı, antimikrobiyal tedavi ve erken cerrahi de dahil olmak üzere uygun yönetim için standart bir ekip yaklaşımı ile büyük ölçüde azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] P. Moreillon and Y.-A. Que, “Infective endocarditis.,” *Lancet*, vol. 363, no. 9403, pp. 139–49, Jan. 2004.
- [2] U. Fedeli, E. Schievano, D. Buonfrate, G. Pellizzer, and P. Spolaore, “Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system.,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 11, no. 1, p. 48, Jan. 2011.
- [3] G. Habib, “Management of infective endocarditis.,” *Heart*, vol. 92, no. 1, pp. 124–30, Jan. 2006.
- [4] I. M. Tleyjeh, A. Abdel-Latif, H. Rahbi, C. G. Scott, K. R. Bailey, J. M. Steckelberg, W. R. Wilson, and L. M. Baddour, “A systematic review of population-based studies of infective endocarditis.,” *Chest*, vol. 132, no. 3, pp. 1025–35, Sep. 2007.
- [5] N. D. Friedman, K. S. Kaye, J. E. Stout, S. A. McGarry, S. L. Trivette, J. P. Briggs, W. Lamm, C. Clark, J. Macfarquhar, A. L. Walton, L. B. Reller, and D. J. Sexton, “Article Health Care – Associated Bloodstream Infections in Adults : A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections,” pp. 791–798, 2002.
- [6] C. H. Cabell, J. G. Jollis, G. E. Peterson, G. R. Corey, D. J. Anderson, D. J. Sexton, C. W. Woods, L. B. Reller, T. Ryan, and V. G. Fowler, “Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, no. 1, pp. 90–4, Jan. 2002.
- [7] V. G. Fowler, C. H. Cabell, E. Abrutyn, E. Rubinstein, G. R. Corey, D. Spelman, S. F. Bradley, K. J. Anstrom, and A. S. Bayer, “Staphylococcus aureus Endocarditis,” vol. 293, no. 24, 2014.
- [8] J. S. Li, D. J. Sexton, N. Mick, R. Nettles, V. G. Fowler, T. Ryan, T. Bashore, and G. R. Corey, “Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis.,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 30, no. 4, pp. 633–8, Apr. 2000.
- [9] G. Habib, B. Hoen, P. Tornos, F. Thuny, B. Prendergast, I. Vilacosta, P. Moreillon, M. de Jesus Antunes, U. Thilen, J. Lekakis, M. Lengyel, L. Müller, C. K. Naber, P. Nihoyannopoulos, A. Moritz, and J. L. Zamorano, “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,” *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 19, pp. 2369–413, Oct. 2009.
- [10] J. A. San Román, J. López, I. Vilacosta, M. Luaces, C. Sarriá, A. Revilla, R. Ronderos, W. Stoermann, I. Gómez, and F. Fernández-Avilés, “Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission.,” *Am. J. Med.*, vol. 120, no. 4, pp. 369.e1–7, Apr. 2007.
- [11] A. Revilla, J. López, I. Vilacosta, E. Villacorta, M. J. Rollán, J. R. Echevarría, Y. Carrascal, S. Di Stefano, E. Fulquet, E. Rodríguez, L. Fiz, and J. a San Román, “Clinical



and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery.," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 1, pp. 65–71, Jan. 2007.

- [12] F. Thuny, S. Beurtheret, J. Mancini, V. Gariboldi, J.-P. Casalta, A. Riberi, R. Giorgi, F. Gouriet, L. Tafanelli, J.-F. Avierinos, S. Renard, F. Collart, D. Raoult, and G. Habib, "The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis.," *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 16, pp. 2027–33, Aug. 2011.
- [13] B. Hoen and X. Duval, "Clinical practice. Infective endocarditis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 15, pp. 1425–33, Apr. 2013.
- [14] D. L. Longo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, and J. Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. Mc.Graw Hill, 2012, pp. 1052–1053.
- [15] P. Tornos, T. Gonzalez-Alujas, F. Thuny, and G. Habib, "Infective endocarditis: the European viewpoint.," *Curr. Probl. Cardiol.*, vol. 36, no. 5, pp. 175–222, May 2011.
- [16] A. S. Bayer, "Infective Endocarditis," *Clin. Infect. Dis.*, pp. 313–320, 1993.
- [17] B. Hoen, F. Alla, C. Selton-Suty, I. Béguinot, A. Bouvet, S. Briançon, J.-P. Casalta, N. Danchin, F. Delahaye, J. Etienne, V. Le Moing, C. Lepout, J.-L. Mainardi, R. Ruimy, and F. Vandenesch, "Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France.," *JAMA*, vol. 288, no. 1, pp. 75–81, Jul. 2002.
- [18] H. Hogevik, L. Olaison, R. Andersson, J. Lindberg, and K. Alestig, "Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 74, pp. 324–339, 1995.
- [19] J. A. Berlin, E. Abrutyn, B. L. Strom, J. L. Kinman, M. E. Levison, O. M. Korzeniowski, R. S. Feldman, and D. Kaye, "Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990," *Am. J. Cardiol.*, vol. 76, pp. 933–936, 1995.
- [20] J. T. van der Meer, J. Thompson, H. A. Valkenburg, and M. F. Michel, "Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 152, pp. 1863–1868, 1992.
- [21] P. Tornos, B. Iung, G. Permanyer-Miralda, G. Baron, F. Delahaye, C. Gohlke-Bärwolf, E. G. Butchart, P. Ravaud, and A. Vahanian, "Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey.," *Heart*, vol. 91, pp. 571–575, 2005.
- [22] E. E. Hill, P. Herijgers, P. Claus, S. Vanderschueren, M. C. Herregods, and W. E. Peetermans, "Infective endocarditis: Changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: A prospective cohort study," *Eur. Heart J.*, vol. 28, pp. 196–203, 2007.
- [23] C. Selton-Suty, M. Célard, V. Le Moing, T. Doco-Lecompte, C. Chirouze, B. Iung, C. Strady, M. Revest, F. Vandenesch, A. Bouvet, F. Delahaye, F. Alla, X. Duval, and B. Hoen, "Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 9, pp. 1230–9, May 2012.

- [24] A. Tuğcu, O. Yildirimtürk, C. Baytaroğlu, H. Kurtoğlu, O. Köse, M. Sener, and S. Aytekin, "Clinical spectrum, presentation, and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey.," *Türk Kardiyol. Derneği arşivi Türk Kardiyol. Derneğinin yayın organıdır*, vol. 37, no. 1, pp. 9–18, Jan. 2009.
- [25] V. T. Nkomo, "Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa.," *Heart*, vol. 93, pp. 1510–1519, 2007.
- [26] P. K. Garrison and L. R. Freedman, "Experimental Endocarditis I. Staphylococcal Endocarditis in Rabbits Resulting from Placement of a Polyethylene Catheter in the Right Side of the Heart," *Yale J. Biol. Med.*, vol. 42, pp. 394–410, 1970.
- [27] D. T. Durack and P. B. Beeson, "Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation.," *Br. J. Exp. Pathol.*, vol. 53, pp. 44–49, 1972.
- [28] K. Werdan, S. Dietz, B. Löffler, S. Niemann, H. Bushnaq, R.-E. Silber, G. Peters, and U. Müller-Werdan, "Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states.," *Nature reviews. Cardiology*, vol. 11, pp. 35–50, 2014.
- [29] K. Gould, C. H. Ramirez-Ronda, R. K. Holmes, and J. P. Sanford, "Adherence of bacteria to heart valves in vitro.," *J. Clin. Invest.*, vol. 56, pp. 1364–1370, 1975.
- [30] Y.-A. Que, J.-A. Haefliger, L. Piroth, P. François, E. Widmer, J. M. Entenza, B. Sinha, M. Herrmann, P. Francioli, P. Vaudaux, and P. Moreillon, "Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis.," *J. Exp. Med.*, vol. 201, pp. 1627–1635, 2005.
- [31] A. J. Morris, D. Drinkovic, S. Pottumarthy, M. G. Strickett, D. MacCulloch, N. Lambie, and A. R. Kerr, "Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, pp. 697–704, 2003.
- [32] O. Aksoy, L. T. Meyer, C. H. Cabell, W. M. Kourany, P. A. Pappas, and D. J. Sexton, "Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients.," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 39, pp. 101–107, 2007.
- [33] A. Sambola, N. Fernandez-Hidalgo, B. Almirante, I. Roca, T. Gonzalez-Alujas, B. Serra, A. Pahissa, D. Garcia-Dorado, and P. Tornos, "Sex Differences in Native-Valve Infective Endocarditis in a Single Tertiary-Care Hospital," *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, pp. 92–98, 2010.
- [34] M. A. Sande, B. L. Lee, and J. et al. Mills, *Endocarditis in Intravenous Drug Users*, no. Rave. New York City: Raven Press, 1992, p. 345.
- [35] L. E. Wilson, D. L. Thomas, J. Astemborski, T. L. Freedman, and D. Vlahov, "Prospective study of infective endocarditis among injection drug users.," *J. Infect. Dis.*, vol. 185, pp. 1761–1766, 2002.

- [36] J. Mathew, T. Addai, A. Anand, A. Morrobel, P. Maheshwari, and S. Freels, "Clinical Features, Site of Involvement, Bacteriologic Findings, and Outcome of Infective Endocarditis in Intravenous Drug Users," *Arch. Intern. Med.*, vol. 155, no. 15, pp. 1641–1648, 1995.
- [37] C. U. Tuazon and J. N. Sheagren, "Increased Rate of Carriage of *Staphylococcus aureus* among Narcotic Addicts," *J. Infect. Dis.*, vol. 129, no. 6, pp. 725–727, 1974.
- [38] H. F. Chambers, D. L. Morris, M. G. Täuber, and G. Modin, "Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 106, pp. 833–836, 1987.
- [39] M. J. DiNubile, "Abbreviated therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in injecting drug users: the time has come?," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 13, no. 7, pp. 533–534, 1994.
- [40] J. D. Clemens, R. I. Horwitz, C. C. Jaffe, A. R. Feinstein, and B. F. Stanton, "A Controlled Evaluation of the Risk of Bacterial Endocarditis in Persons with Mitral-Valve Prolapse," *N. Engl. J. Med.*, vol. 307, pp. 776–781, 1982.
- [41] H. Dodo, J. K. Perloff, J. S. Child, P. D. Miner, and D. A. Pegues, "Are high-velocity tricuspid and pulmonary regurgitation endocarditis risk substrates?," *Am. Heart J.*, vol. 136, pp. 109–114, 1998.
- [42] W. M. Gersony, C. J. Hayes, and D. J. Driscoll, "Bacterial Endocarditis in Patients with Aortic Stenosis, Pulmonary Stenosis, or Ventricular Septal Defect," *Circulation*, vol. 87, no. 2, pp. 121–126, 1993.
- [43] A. Wang, E. Athan, P. A. Pappas, V. G. Fowler, L. Olaison, C. Paré, B. Almirante, P. Muñoz, M. Rizzi, C. Naber, M. Logar, P. Tattevin, D. L. Iarussi, C. Selton-Suty, S. B. Jones, J. Casabé, A. Morris, G. R. Corey, and C. H. Cabell, "Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis.," *JAMA*, vol. 297, pp. 1354–1361, 2007.
- [44] V. H. Chu, J. M. Miro, B. Hoen, C. H. Cabell, P. A. Pappas, P. Jones, M. E. Stryjewski, I. Anguera, S. Braun, P. Muñoz, P. Commerford, P. Tornos, J. Francis, M. Oyonarte, C. Selton-Suty, A. J. Morris, G. Habib, B. Almirante, D. J. Sexton, G. R. Corey, and V. G. Fowler, "Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis--a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study.," *Heart*, vol. 95, pp. 570–576, 2009.
- [45] P. Rivas, J. Alonso, J. Moya, M. de Górgolas, J. Martinell, and M. L. Fernández Guerrero, "The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis.," *Chest*, vol. 128, no. 2, pp. 764–71, Aug. 2005.
- [46] E. E. Hill, M.-C. Herregods, S. Vanderschueren, P. Claus, W. E. Peetermans, and P. Herijgers, "Management of prosthetic valve infective endocarditis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 101, no. 8, pp. 1174–8, Apr. 2008.
- [47] F. L. Grover, D. J. Cohen, C. Oprian, W. G. Henderson, G. Sethi, and K. E. Hammermeister, "Determinants of the Occurance of and Survival from Prosthetic Valve

Endocarditis. Experience of the Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 9, pp. 207–214, 1994.

- [48] A. F. Study, M. Tornos, and M. Gil, “Long-Term Complications of Native Valve Infective Endocarditis in Non-Addicts,” 1992.
- [49] T. Carrel, A. Schaffner, P. Vogt, A. Laske, U. Niederhauser, J. Schneider, and M. Turina, “Endocarditis in Intravenous Drug Addicts and HIV Infected Patients: Possibilities and Limitations of Surgical Treatment,” *J. Heart Valve Dis.*, vol. 2, no. 2, pp. 140–147, 1993.
- [50] P. Marti, “Nosocomial Endocarditis in a Tertiary Hospital \* An Increasing Trend in Native Valve Cases,” 2014.
- [51] D. R. Murdoch, G. R. Corey, and B. Hoen, “Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century,” vol. 169, no. 5, pp. 463–473, 2014.
- [52] K. L. Thanavaro and J. V. I. Nixon, “Endocarditis 2014: An update.,” *Heart Lung*, pp. 2–5, Apr. 2014.
- [53] K. Y. Le, M. R. Sohail, P. a Friedman, D. Z. Uslan, S. S. Cha, D. L. Hayes, W. R. Wilson, J. M. Steckelberg, and L. M. Baddour, “Clinical predictors of cardiovascular implantable electronic device-related infective endocarditis.,” *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 34, no. 4, pp. 450–9, Apr. 2011.
- [54] G. Nucifora, L. P. Badano, P. Viale, P. Gianfagna, G. Allocca, D. Montanaro, U. Livi, P. M. Fioretti, A. O. Udine, P. S. Maria, I. Diseases, and H. Unit, “Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients : an increasing clinical challenge,” pp. 2307–2312, 2007.
- [55] K. C. Abbott and Y. Agodoa, “Hospitalizations for Bacterial Endocarditis after Initiation of Chronic Dialysis in the United States,” vol. 5001, pp. 203–209, 2002.
- [56] J. G. Reynolds, E. Silva, and W. M. McCormack, “Association of Streptococcus bovis bacteremia with bowel disease.,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 17, pp. 696–697, 1983.
- [57] A. R. Erbay, A. Erbay, A. Canga, G. Keskin, N. Sen, R. Atak, A. D. Demir, Y. Balbay, and E. Duru, “Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis: five years’ experience at a tertiary care hospital in Turkey,” *J Hear. Valve Dis*, vol. 19, pp. 216–224, 2010.
- [58] J. H. Lee, K. D. Burner, M. E. Fealey, W. D. Edwards, H. D. Tazelaar, T. a Orszulak, A. J. Wright, and L. M. Baddour, “Prosthetic valve endocarditis: clinicopathological correlates in 122 surgical specimens from 116 patients (1985-2004).,” *Cardiovasc. Pathol.*, vol. 20, no. 1, pp. 26–35, 2011.
- [59] H. Richet, J.-P. Casalta, F. Thuny, J. Mérrien, J.-R. Harlé, P.-J. Weiller, G. Habib, and D. Raoult, “Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission.,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 62, no. 6, pp. 1434–40, Dec. 2008.

- [60] E. A. Blumberg, N. Robbins, A. Adimora, and F. D. Lowy, "Persistent fever in association with infective endocarditis.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 15, pp. 983–990, 1992.
- [61] E. Mylokianis and S. B. Calderwood, "Infective Endocarditis in Adults," *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 18, pp. 1318–1330, 2001.
- [62] D. Horstkotte, F. Follath, E. Gutschik, M. Lengyel, A. Oto, A. Pavie, J. Soler-Soler, G. Thiene, A. von Graevenitz, S. G. Priori, M. A. A. Garcia, J.-J. Blanc, A. Budaj, M. Cowie, V. Dean, J. Deckers, E. Fernández Burgos, J. Lekakis, B. Lindahl, G. Mazzotta, J. Morais, O. a Smiseth, A. Vahanian, F. Delahaye, A. Parkhomenko, G. Filipatos, J. Aldershvile, and P. Vardas, "Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology.," *Eur. Heart J.*, vol. 25, no. 3, pp. 267–76, Feb. 2004.
- [63] M. A. Churchill, J. E. Geraci, and G. G. Hunder, "Musculoskeletal Manifestations of Bacterial Endocarditis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 87, no. 6, pp. 754–759, 1977.
- [64] A. R. Tunkel and D. Kaye, "Neurological Complications of Infective Endocarditis," *Neurol. Clin.*, vol. 11, no. 2, pp. 419–440, 1993.
- [65] A. K. Selky and K. L. Roos, "Neurologic Complications of Infective Endocarditis," *Semin. Neurol.*, vol. 12, no. 3, pp. 225–233, 1992.
- [66] A. S. Werner, C. G. Cobbs, D. Kaye, and E. W. Hook, "Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis.," *JAMA*, vol. 202, pp. 199–203, 1967.
- [67] F. Delahaye, M. O. Rial, G. de Gevigney, R. Ecochard, and J. Delaye, "A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 788–93, Mar. 1999.
- [68] R. W. Watkin, S. Lang, P. A. Lambert, W. A. Littler, and T. S. J. Elliott, "The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis," *J. Infect.*, vol. 53, pp. 301–307, 2006.
- [69] C. Breitkopf, D. Hammel, H. H. Scheld, G. Peters, and K. Becker, "Impact of a Molecular Approach to Improve the Microbiological Diagnosis of Infective Heart Valve Endocarditis," *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 111, pp. 1415–1421, 2005.
- [70] H. Review, "The changing face of infective endocarditis," no. August 2005, pp. 879–885, 2006.
- [71] J. L. Harrison, B. Hoen, and B. D. Prendergast, "Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis," *Lancet*, vol. 371, pp. 1317–1319, 2008.
- [72] R. Oliver, G. J. Roberts, and L. Hooper, "Penicillins for the prophylaxis bacteraemia oliver," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, 2004.
- [73] K. F. Gould, T. S. J. Elliott, J. Foweraker, M. Fulford, J. D. Perry, G. J. Roberts, J. A. T. Sandoe, and R. W. Watkin, "Guidelines for the prevention of endocarditis: Report of the working party of the British society for antimicrobial chemotherapy," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 57, pp. 1035–1042, 2006.

- [74] W. Wilson, K. A. Taubert, M. Gewitz, P. B. Lockhart, L. M. Baddour, M. Levison, A. Bolger, C. H. Cabell, M. Takahashi, R. S. Baltimore, J. W. Newburger, B. L. Strom, L. Y. Tani, M. Gerber, R. O. Bonow, T. Pallasch, S. T. Shulman, A. H. Rowley, J. C. Burns, P. Ferrieri, T. Gardner, D. Goff, and D. T. Durack, "Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association," *Circulation*, vol. 116, pp. 1736–1754, 2007.
- [75] T. Stokes, R. Richey, and D. Wray, "Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance.," *Heart*, vol. 94, pp. 930–931, 2008.
- [76] B. Hoen, D. Ph, and X. Duval, "Infective Endocarditis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 15, pp. 1425–1433, 2013.
- [77] G. Di Salvo, F. Thuny, V. Rosenberg, V. Pergola, O. Belliard, G. Derumeaux, A. Cohen, D. Iarussi, R. Giorgi, J. P. Casalta, P. Caso, and G. Habib, "Endocarditis in the elderly: Clinical, echocardiographic, and prognostic features," *Eur. Heart J.*, vol. 24, pp. 1576–1583, 2003.
- [78] G. Habib, J.-F. Avierinos, and F. Thuny, "Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing?," *Curr. Opin. Cardiol.*, vol. 22, pp. 77–83, 2007.
- [79] K. L. Chan, J. G. Dumesnil, B. Cujec, A. J. Sanfilippo, J. Jue, M. A. Turek, T. I. Robinson, and D. Moher, "A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 42, pp. 775–780, 2003.
- [80] K. Chan, J. Tam, J. G. Dumesnil, B. Cujec, A. J. Sanfilippo, J. Jue, M. Turek, T. Robinson, and K. Williams, "Effect of Long-Term Aspirin Use on Embolic Events in Infective Endocarditis," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 7, pp. 37–41, 2008.
- [81] B. Hoen, F. Alla, C. Selton-Suty, I. Béguinot, A. Bouvet, S. Briançon, J.-P. Casalta, N. Danchin, F. Delahaye, J. Etienne, V. Le Moing, C. Leport, J.-L. Mainardi, R. Ruimy, and F. Vandenesch, "Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France.," *JAMA*, vol. 288, no. 1, pp. 75–81, Jul. 2002.
- [82] H. Leblebicioglu, H. Yilmaz, Y. Tasova, E. Alp, R. Saba, R. Caylan, M. Bakir, A. Akbulut, B. Arda, and S. Esen, "Characteristics and analysis of risk factors for mortality in infective endocarditis.," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 21, no. 1, pp. 25–31, Jan. 2006.
- [83] Y. Cetinkaya, M. Akova, H. E. Akalin, S. Aşçıoğlu, M. Hayran, O. Uzuns, S. Aksöyek, L. Tokgözoğlu, a Oto, S. Kes, I. Paşaoğlu, and S. Unal, "A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common.," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2001.
- [84] P. I. Lerner and L. Weinstein, "Infective endocarditis in the antibiotic era.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 274, pp. 388–393 concl, 1966.
- [85] C. Watanakunakorn, "Changing Epidemiology and Newer Aspects of Infective Endocarditis," *Adv. Intern. Med.*, vol. 22, pp. 21–47, 1977.

- [86] D. C. Desimone, I. M. Tleyjeh, D. D. Correa de Sa, N. S. Anavekar, B. D. Lahr, M. R. Sohail, J. M. Steckelberg, W. R. Wilson, and L. M. Baddour, "Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines.," *Circulation*, vol. 126, no. 1, pp. 60–4, Jul. 2012.
- [87] S. Patanè, "Is There a Need for Bacterial Endocarditis Prophylaxis in Patients Undergoing Urological Procedures?," pp. 369–371, 2014.
- [88] D. M. Bamberger, "Bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the potential role of daptomycin.," *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 3, no. 4, pp. 675–84, Aug. 2007.
- [89] M. Nouredine, J. de la Torre, R. Ivanova, F. J. Martínez, J. M. Lomas, A. Plata, J. Gálvez, J. M. Reguera, J. Ruiz, C. Hidalgo, R. Luque, M. V. García-López, and A. de Alarcón, "[Left-sided endocarditis due to gram-negative bacilli: epidemiology and clinical characteristics].," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 29, no. 4, pp. 276–81, Apr. 2011.
- [90] I. M. Tleyjeh, J. M. Steckelberg, H. S. Murad, N. S. Anavekar, H. M. K. Ghomrawi, Z. Mirzoyev, S. E. Moustafa, T. L. Hoskin, J. N. Mandrekar, W. R. Wilson, and L. M. Baddour, "Temporal Trends in Infective Endocarditis," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 293, no. 24, pp. 3022–3028, 2005.
- [91] K. Y. Le, M. R. Sohail, P. a Friedman, D. Z. Uslan, S. S. Cha, D. L. Hayes, W. R. Wilson, J. M. Steckelberg, and L. M. Baddour, "Clinical predictors of cardiovascular implantable electronic device-related infective endocarditis.," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 34, no. 4, pp. 450–9, Apr. 2011.
- [92] A. R. J. Mitchell, P. Leeson, J. Timperley, S. G. Myerson, H. Becher, and J. Goldman, "Atrial septal endocarditis.," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 8, no. 1, pp. 48–9, Jan. 2007.
- [93] R. O. Bonow, B. a. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon, D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. a. Nishimura, P. T. O'Gara, R. a. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, S. C. Smith, A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. a. Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, R. L. Page, and B. Riegel, "ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 3, pp. 598–675, Aug. 2006.
- [94] F. Thuny, D. Grisoli, J. Cautela, A. Riberi, D. Raoult, and G. Habib, "Infective Endocarditis: Prevention, Diagnosis, and Management," *Can. J. Cardiol.*, Apr. 2014.
- [95] O. Aksoy, D. J. Sexton, A. Wang, P. a Pappas, W. Kourany, V. Chu, V. G. Fowler, C. W. Woods, J. J. Engemann, G. R. Corey, T. Harding, and C. H. Cabell, "Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, no. 3, pp. 364–72, Feb. 2007.
- [96] M. R. Movahed, M. Hashemzadeh, and M. M. Jamal, "Increased prevalence of infectious endocarditis in patients with type II diabetes mellitus.," *J. Diabetes Complications*, vol. 21, no. 6, pp. 403–6, 2007.

- [97] S. M. Wallace, B. I. Walton, R. K. Kharbanda, R. Hardy, a P. Wilson, and R. H. Swanton, "Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome.," *Heart*, vol. 88, no. 1, pp. 53–60, Jul. 2002.
- [98] M. Ileri, S. Kanat, G. Orhan, P. T. Bayır, H. T. Gürsoy, D. Sahin, G. Çiçek, O. U. Elalmış, and U. Güray, "Increased mean platelet volume in patients with infective endocarditis and embolic events.," *Cardiol. J.*, vol. i, Mar. 2014.
- [99] B. D. Prendergast and P. Tornos, "Surgery for infective endocarditis: who and when?," *Circulation*, vol. 121, no. 9, pp. 1141–52, Mar. 2010.
- [100] D. H. Kang, Y. J. Kim, S. H. Kim, B. J. Sun, D. H. Kim, S. C. Yun, J. M. Song, S. J. Choo, C. H. Chung, J. K. Song, J. W. Lee, and D. W. Sohn, "Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, pp. 2466–73, Nov. 2012.
- [101] J. Chambers, J. Sandoe, S. Ray, B. Prendergast, D. Taggard, S. Westaby, C. Arden, L. Grothier, J. Wilson, B. Campbell, C. G. Barwolf, C. A. Mestres, R. Rosenhek, P. Pibarot, and C. Otto, "The infective endocarditis team: recommendations from an international working group," *Heart*, vol. 100, no. 7, pp. 524–527, Jun. 2013.
- [102] F. Chirillo, P. Scotton, F. Rocco, R. Rigoli, F. Borsatto, A. Pedrocco, A. De Leo, G. Minniti, E. Polesel, and Z. Olivari, "Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 112, no. 8, pp. 1171–6, Oct. 2013.
- [103] F. Carrasco-Chinchilla, G. Sánchez-Espín, J. Ruiz-Morales, I. Rodríguez-Bailón, J. M. Melero-Tejedor, R. Ivanova-Georgieva, V. García-López, A. Muñoz-García, J. J. Gómez-Doblas, and E. de Teresa-Galván, "Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis.," *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, vol. 67, no. 5, pp. 380–6, May 2014.
- [104] A. Habib, L. M. Baddour, and M. R. Sohail, "Impact of antiplatelet therapy on clinical manifestations and outcomes of cardiovascular infections.," *Curr. Infect. Dis. Rep.*, vol. 15, no. 4, pp. 347–52, Aug. 2013.
- [105] S. Hubert, F. Thuny, N. Resseguier, R. Giorgi, C. Tribouilloy, Y. Le Dolley, J.-P. Casalta, A. Riberi, F. Chevalier, D. Rusinaru, D. Malaquin, J. P. Remadi, A. Ben Ammar, J. F. Avierinos, F. Collart, D. Raoult, and G. Habib, "Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 15, pp. 1384–92, Oct. 2013.