



**TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**

**İNFEKTİF
ENDOKARDİT TANII,
KORUNMA VE
TEDAVİSİ**

ESC Kılavuzu

İNFEKTİF ENDOKARDİT TANI, KORUNMA VE TEDAVİ KILAVUZU

Avrupa Kardiyoloji Derneği İnfektif Endokardit Çalışma Grubu

Çalışma Grubu Üyeleri,

Dieter Horstkotte, (başkan)* (Almanya), Ferenc Follath (İsviçre), Erno Gutschik (Danimarka), Maria Lengyel (Macaristan), Ali Oto (Türkiye), Alain Pavié (Fransa), Jordi Soler-Soler (İspanya), Gaetano Thiene (İtalya), Alexander von Graevenitz (İsviçre)

Kılavuzların Uygulaması için

ESC Komitesi (CPG), Silvia G.Priori (Başkan) (İtalya), Maria Angeles Alonso Garcia (İspanya), Jean-Jacques Blanc (Fransa), Andrzej Budaj (Polonya), Martin Cowie (İngiltere), Veronica Dean (Fransa), Jaap Deckers (Hollanda), Enrique Fernandez Burgos (İspanya), John Lekakis (Yunanistan), Bertil Lindahl (İsveç), Gianfranco Mazzotta (İtalya), Joao Morais (Portekiz), Ali Oto (Türkiye), Otto A. Smiseth (Norveç)

Doküman İnceleyiciler,

John Lekakis (CPG Gözden Geçirme Koordinatörü) (Yunanistan), Alec Vahanian (Fransa), François Delahaye (Fransa), Alexander Parkhomenko (Ukrayna), Gerasimos Filipatos (Yunanistan), Jan Aldershvile (Danimarka), Panos Vardas (Yunanistan)

Dokümanın Türkçe çevirisini gözden geçirenler,

Yelda Başaran, Haldun Müderrisoğlu, Aylin Yıldırım.

Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuz Kurulu

Dr. Oktay Sancaktar, Başkan

Dr. Hakan Kültürsay

Dr. Nevres Koylan

Dr. Haldun Müderrisoğlu

Dr. Engin Bozkurt

Dr. Bülent Mutlu

Dr. Ahmet Temizhan

Haberleşilen yazar: Başkan: Dieter Horstkotte, MD, FESC, kardiyoloji Profesörü ve klinik Şefi, North Rhine-Westphalia Kalp merkezi Ruhr Üniversitesi Bochum, Georgstr. 11, D-32545 Bad Oeynhausen, Almanya. Tel.: + 49-5731-971258; Fax.: 449-5731-972194 e-mail adresi: akohlstaedt@hdz-nrv.de (D.horstkotte)

© European Society of Cardiology; 2004

European Society of Cardiology

2035, Route des Colles, Les Templiers - BP 179,

06903 Sophia Antipolis Cedex - France

Tel: +33 4 92 94 7600, Faks: +33 4 92 94 7601

E-mail: guidelines@escardio.org Web site: www.escardio.org

Önsöz	5
Giriş	6
Kanıtların düzeyi	7
Tanımlar, terimler ve sıklık	8
Tanım	8
Sınıflama ve terimler	8
İnsidans	10
İnfektif endokarditten korunma	10
Yanlış görüşler, kanıt ve etkinlik	10
Doğal ve protez kapak endokarditinde patogenez ve patoloji	12
.....Patogenez	12
.....Doğal kapak endokarditi patolojisi	12
.....Protez kapak endokarditi patolojisi	13
Kalp ile ilgili koşullar / Risk altındaki hastalar	13
İnfektif endokardit profilaksisinin endike olmadığı duruma	14
İnfektif endokardit profilaksisi gerektiren durumlar	14
Yüksek İE riski taşıyan hastalar	16
Hasta ile ilgili kalpten bağımsız koşullar	16
Predispozan tanısal girişimler	17
Predispozan tedavi edici girişimler	17
Proflaktik antibiyotik rejimleri	18
Hasta eğitimi ve bilgilendirmesi	19
Tanı	20
Öykü, belirti ve bulgular, laboratuvar testleri	20
Ekokardiyografi	22
.....Vejetasyonların saptanması	22
.....Kapak harabiyeti	24
.....Kapak çevresi komplikasyonlar	24
.....PVE de ekokardiyografik bulgular	25
.....Sağ kalp endokarditi, implante edilebilen kardiyoverter	
.....defibrilatör infeksiyonlarında ekokardiyografik bulgular	25
.....Standart kan kültür teknikleri	25
.....Şüpheli ama kanıtlanmamış İE ye tanısal yaklaşım	27
Kültür-negatif endokardit (CNE)	27
Özel kültür şartları isteyen mikroorganizmalar	28
Seroloji gerektiren organizmalar	28
Kapakların incelenmesi	29
Septik embolilerin kültürü	29
Bakteriyel DNA nın PCR ile gösterilmesi	29

Tedavi	30
Streptokoksik endokarditin antibiyotik tedavisi	31
Antibiyotik seçimi ve dozu	31
.....Penisilin,seftriakson, vankomisin ve teikoplanin	31
.....Aminoglikozidler	33
Antibiyotik tedavi rejimleri	33
Evde ve ayaktan tedavi	34
Stafilokok endokarditinin antibiyotik tedavisi	35
Protez materyaline ilişkin olmayan stafilokok endokarditi	35
Kalpçi protez varlığında stafilokok endokarditi	37
Enterokoklar ve penisiline dirençli streptokokların oluşturduğu İE nin antibiyotik tedavisi	37
Diğer mikroorganizmalara bağlı İE de antibiyotik tedavisi	39
.....Gram negatif organizmalarla olan İE	39
.....Fungal İE	40
İlaç seviyesi izlemi	40
Özel durumlarda tedavi	41
Kültür negatif endokardit (CNE)	41
Kalp içi yabancı materyal implantasyonundan sonra endokardit	41
Protez kapak endokarditi (PVE)	42
Diğer intrakardiyak yabancı madde infeksiyonları	42
İntravenöz ilaç bağımlılarında İE tedavisi	43
Ampirik antimikrobik tedavi	44
Spesifik antimikrobiyal tedavi	44
Cerrahi tedavi.....	44
IVDA'da HIV-1 infeksiyonunun İE tedavisine etkisi	45
Gebelik	45
Klinik hastalığın takibi ve etkinliğin değerlendirilmesi	46
Komplikasyonların sağaltımı	48
Embolik olaylar	48
.....Emboli riski altındaki hastalar	48
.....Embolik komplikasyonların önlenmesi	49
.....Embolik olaylar sonrası cerrahi	49
.....Mitral öpüşen vejetasyon (MKV)	50
Sağ kalp endokarditinin pulmoner komplikasyonlarının sağaltımı	50
Kalp yetersizliği	50
.....Akut kapak yetmezliği	50
.....Miyokardit	51

Akut böbrek yetmezliği	51
Aritmiler ve ileti bozuklukları	52
Tekrarlayan endokardit	52
Aktif İnfektif Endokardit cerrahisi	53
Cerrahi indikasyonların özeti	53
Aktif NVE cerrahisi	53
Aktif PVE için cerrahi	55
Perioperatif yaklaşım	55
Ameliyet öncesi gözönünde bulundurulması gerekenler	55
Nükslerin önlenmesi	56
Antiitrombotik tedavi	56
Operasyon sırasında ekokardiyografi	56
Operasyon esnasında mikrobiyoloji	56
Postoperatif tedavi	56
Operasyon esnasında yaklaşım	56
Debridman	57
Replasman ve onarım yöntemleri	57
Sağ kalp endokarditi	58
Protez kapak endokarditi (PKE)	58
Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda endokardit	58
Kalıcı kalp pili ve defibrilatörlere bağlı endokarditler	58
İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda endokardit	59
Uzun dönem prognoz ve sonuç	59
Ek 1	60
Kısaltmaların listesi	60
Ek 2	61
Kaynaklar	61

Önsöz

Kılavuz ve uzman ortakgörüş dokümanlarının amacı özellikle bir tanısala ya da tedaviye yönelik girişimin yarar ve zararlarını tartabilmek amacıyla sözü edilen konular hakkındaki tüm ilintili kanıtları sunmaktır. Bu kanıtlar günlük klinik kararlara yardımcı olmalıdır.

Son yıllarda, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve ilgili çevrelerce birçok değişik organizasyon tarafından çok sayıda kılavuz ve ortakgörüş dokümanı yayınlandı. Sanal ortam bağlantılarıyla Ulusal Birliklerin yüzlerce kılavuzuna ulaşmak mümkün. Bu bolluk kuşku bırakmayacak bir karar verme sürecinden geçmedikçe kılavuzların yetkinliğini ve geçerliliğini şansa bırakmaktadır. Bu ESC'nin kılavuz ve ortakgörüş oluşturma ve yayınlarıyla ilgili tavsiyelerde bulunmasının sebeplerinden birisidir.

İyi kalitede kılavuz ve uzman ortakgörüş bildirelerinin yayınlanımı konusundaki standartlar belirlenmiş olmasına rağmen, 1985 ve 1998 yılları arasında çok sıkı gözden geçirilen dergilerde yayınlanmış kılavuz ve uzman ortakgörüş Dokümanlarının sorgusunda metodolojik standartların, vakaların büyük kısmında uyumsuz olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle kılavuz ve tavsiyelerin kolayca yorumlanabilecek bir biçimde sunulması çok önemlidir. Dolayısıyla uygulama programlarının da iyi işlenmiş ve aktarılmış olması gereklidir. Kılavuzların klinik uygulama kalitesini ve sağlık kaynaklarının daha iyi kullanımını geliştirip geliştirmedeğini ortaya çıkarmak için atılımlar yapılmıştır.

ESC klinik kılavuzlar komitesi çalışma grupları (CPG), uzman grupları veya ortakgörüş panelleri tarafından yeni kılavuz ve uzman ortakgörüş bildireleri hazırlanmasını koordine eder ve denetler. Komite aynı zamanda bu kılavuzların ve uzman ortakgörüş bildirelerinin veya saptamalarının onaylanmasından sorumludur.

Giriş

Avrupa Kardiyoloji Derneği İnfektif Endokardit (İE) Çalışma Grubu, İE'nin uygun tanısı, tedavisi ve korunması konusunda tavsiyeler hazırlamak üzere oluşturuldu. Ana çalışma grubu ek spesifik bilginin gerekli olduğunu hissettiği anda ek olarak uzman görüşlerine (bkz. Ek A) başvurmuştur. Bildirge çalışma grubu tarafından iki kez okundu, 2003 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği kurulları tarafından da onaylandı.

En üst derecede bilgi ve İE ile ilgili sıklıkla karşılaşılan problemlerin çoğunu kapsayan işe yarar bir rapor elde etmek amacıyla yazı, bilgilendirmeye olanak sağlayan anahtar kaynaklarla birlikte en gerekli bilgi düzeyinde yoğunlaştırıldı. Bu nedenle bu rapor kaynak kitaplara alınmaya uygun değildir.

Mantarların da nedensel patojenler arasına alınmasıyla İE-infektif endokardit terimi bakteriyel endokardit teriminin yerini almıştır.

İE tedavi edilmediği takdirde ölümcül bir hastalıktır. Son yıllarda belirgin tanısız (en başta ekokardiografi) ve tedavi edici alanlarda ilerlemeler (başlıca aktif İE esnasında cerrahi) prognozdaki düzelmeye katkıda bulunmuştur. Eğer tanıda geç kalınırsa ya da uygun tedavi geciktirilirse mortalite halen çok yüksektir. Son zamanlarda morbidite ve mortalitede rapor edilen farklılıklar erken ve tam tanı ile uygun tedavinin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle;

- çok sık rastlanmasa da ateşli veya septisemili olupta kalpte üfürüm saptananlarda İE tanısının erken akla getirilmesi,
- şüphelenilen İE için ekokardiografinin gecikmeden yapılması;
- şüpheli veya kesinleşmiş İE'de kardiyologlar, mikrobiyologlar ve kalp cerrahlarının birlikte, uyumlu çalışmaları son derecede önemlidir.

Kanıtların düzeyi

Çalışma grubu tanısıl ve tedavi edici yaklaşım önerilerinin ve bu tavsiyelerin dayandırıldığı kanıt düzeyinin kullanılabilirliğini veya etkinliğini sınıflandırmaya çalışmıştır (bkz. çalışma grubu yaratım ve rapor üretimi için tavsiyeler-www.escardio.org).

Tavsiye Derecesi	Tanım
Sınıf I	Verilen bir tedavinin ya da tanısıl görüşün yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna dair kanıt ve /veya genel kanı
Sınıf II	Bir tedavi veya tanısıl girişimin kullanılabilirliği/ etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılıkları
Sınıf IIa	Kanıt/ etkinliğin ağırlığı kullanılabilirlik/ etkinlik lehinde
Sınıf IIb	Kullanılabilirlik/etkinlik kanıt/fikirlerle daha az desteklenir
Sınıf III	Tedavi/ tanısıl girişimin kullanılabilir/etkin olmadığı kabul edilmesi

Tavsiye derecesi aşağıdaki üç düzeye göre sıralanacaktır:

Kanıt düzeyi	Olası kanıt
A	Öneriyi destekleyen en az iki randomize çalışma
B	Öneriyi destekleyen Tek randomize çalışma ve/veya Randomize çalışmaların meta- analizinin varlığı
C	Fikir liderlerinin çalışmalar ve klinik deneyimlere dayalı= ortak görüşleri

Tanımlar, terimler ve sıklık

Tanım

İnfektif endokardit (İE) geniş intratorasik damarların endarteritini (patent ductus arteriosus, arterio-venöz şantlar, aort koarktasyonu) veya kan akımına doğrudan maruz kalan kalp içi yabancı cisimleri (örn. protez kapaklar, kalp pili veya implante edilebilen kardioverter defibrillatör elektrodları, cerrahi olarak yerleştirilmiş maddeler) de içeren kardiovasküler yapıların (örn. hastanın kendi kapakları, ventriküler veya atriyal endokard) endovasküler mikrobik enfeksiyonudur. Klinik uygunluk veya terapötik ilişkiler benzer olmasına rağmen endokardial yapılarla bağlantılı olmayan ancak kalp içindeki kateter enfeksiyonları İE yerine 'polimer bağlantılı enfeksiyonlar' olarak adlandırılmalıdır.

İE'nin erken karakteristik lezyonu mikroorganizmalar, iltihap hücreleri, fibrin, eritrosit ve trombositleri içeren değişken büyüklükteki bir vejetasyondur. Bununla birlikte harabiyet, ülserasyon veya abse oluşumu ekokardiografide ilk görülen değişiklikler olabilir.

Sınıflama ve terimler

Akut, subakut ve kronik İE arasındaki ayrımları vurgulayan eski sınıflamanın aksine yeni sınıflamada;

- a) hastalığın aktivitesi ve rekürrens (tekrarlama);
 - b) tanısal durumu,
 - c) patogenezi,
 - d) anatomik yer ve mikrobiyolojik özellikler değerlendirilmektedir.
- a) Aktivite ele alındığında cerrahiye gidecek hastalar açısından aktif veya iyileşmiş İE ayrımı çok önemlidir. Cerrahi esnasında ateş ve kan kültürlerinde üreme varsa; cerrahi esnasında alınan kültürde üreme olursa veya operasyon esnasında aktif inflamasyon lehinde bulgular saptanırsa; ya da cerrahi antibiyotik tedavisi tamamlanmadan uygulandıysa Aktif İE mevcuttur¹. Son zamanlarda, cerrahiden önceki iki ay veya daha kısa süre içinde saptanan İE için aktif denilmesi önerilmiştir.²

İE daha önceki bir İE atağının eradikasyonu sonrasında oluşursa rekürrendir, persistan İE ise hastalığın eradike edilemediğini gösterir. Bir başka İE atağı değişik bir organizma tarafından oluşturulmadıkça bu ikisi arasında ayırıcı tanımlama yapmak çok zor, hatta imkansızdır. Operasyondan en az bir yıl sonra yeniden oluşan endokardit ise rekürren kabul edilir. Rekürren İE mortalitesi çok yüksek olan ve korkulan bir komplikasyondur.³

- b) İE tanısı septisemi veya sistemik infeksiyon sırasında, tercihan TEE (transözofageal ekokardiografi) ile, endokardium tutulumunun gösterilmesi ile kesinlik kazanır. Eğer İE 'den klinik olarak şüpheleniliyorsa (bkz. Bölüm 4.4) ancak endokard tutulumu gösterilemiyorsa 'şüpheli' endokardit terimi ile endokardit şüphesinin yüksek olduğu ifade edilmelidir. Eğer İE ateşli bir hastanın ayırıcı tanısı esnasında Duke kriterlerini uygularken ortaya çıkan, potansiyel bir tanıysa bu durum 'olası' İE olarak belirtilir.
- c) Doğuştan (NVE), protez kapağa bağlı endokardit (PVE) ve intravenöz ilaç bağımlılarındaki İE patolojilerine göre değişiklikler gösterir. PVE daha büyük olasılıkla perioperatif dönemde kazanılmasına bağlı nozokomiyal (erken PVE) veya toplumdan kazanılmış (geç PVE) olarak sınıflandırılmalıdır^{4,5}. Operasyondan sonraki bir yılda ve daha sonra oluşan PVE arasındaki belirgin mikrobiyolojik fark nedeniyle erken ve geç PVE arasındaki ayrım noktası bir yıl olarak belirlenmelidir^{4,9}.
- d) Klinik özellikleri ve prognozları değişkenlik gösterdiğinden sol veya sağ kalp yapılarını tutan endokarditler sırasıyla sol kalp İE ve sağ kalp İE tanısı almalıdır. Eğer infeksiyonun anatomik yeri -sözgelimi TEE ile- tam olarak saptandıysa tanıma eklenmelidir (mitral, aortik, mural gibi).
- e) Sebep olan organizma izole edilebilirse klinik gelişme, tedavi ve tanıyla ilgili hayati bilgiler vereceğinden terminolojiye eklenmelidir¹⁰⁻¹². Kültürler, serolojik testler ve/veya moleküler biyolojik metodlar (örn. geniş spektrumlu polimeraz zincir reaksiyonu-PCR) negatif kaldığı sürece bu bilgi de mutlaka terminolojiyle verilmelidir (kültür, seroloji, histolojik olarak PCR-negatif veya PCR-pozitif İE gibi). Tüm teknikler uygulanıp negatif bulunursa 'mikrobiyolojik olarak negatif' teriminin kullanılması uygundur.
- f) Etkilenen hasta grubu (örn. bağımlılarda İE, konjenital kalp hastalığı olanlarda İE, yenidoğanda, çocuklarda, erişkinlerde; nozokomial NVE vb.) yönünden sınıflama epidemiyolojik ve klinik tedavi açısından yararlıdır.

Son yıllarda yenidoğanlarda İE sıklığının arttığı,^{13,14} yaşlılarda İE'nin daha silik belirtilerle kendini gösterebileceği ve prognozunun daha genç yaş gruplarına göre daha kötü olduğunu unutmamak gerekmektedir¹⁰. Nozokomial NVE ise ya hastaneye yatıştan sonraki 72 saat sonrasında ortaya çıkmalı, ya da yatıştan sonraki altı ay içerisinde doğrudan hastanede yapılan bir girişime bağlı olmalıdır.¹⁵ Nozokomial İE tüm İE vakalarının %5-29'unu oluşturur ve mortalitesi%40-56 arasına yükselebilir. En sık izole edilen patojen S.aureus'tur.^{12,15} İntravenöz ilaç kullananlarda ise İE prevalansı aynı yaş grubuna göre 60 kat daha fazladır.

Çalışma grubu tarafından önerilen terminoloji yukarıdaki (a)-(d) maddeleri hakkında bilgi vermelidir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Infektif endokardit (IE) terminolojisi. Örnekler: Enterokokkus faecalis'e bağlı aktif mitral kapak IE'si, iyileşmiş, stafilokokkus epidermidis'e bağlı protez aort kapak endokarditi; şüpheli kültür- negatif geç dönem protez mitral kapak endokarditi

Aktivite	Rekürrens	Tanısal Terminoloji	Patoloji	Anatomik bölge	Mikrobiyoloji
İlk atak ^a	Aktif iyileşmiş	Relaps		Mitral, aortik, triküspid, mural vs.	Mikroorganizma kültür-negatif, serolojik negatif, PCR negatif, histolojik negatif
		rekürren			
Kesin ^a		Şüpheli			
		olası			
		Patojene bağlı erken			
Doğal ^a		Patojene bağlı g			
		İVDA ^b			

a rekürrens; tanısal terminoloji ve/ veya patoloji kolonları yazısız ise, kesin ilk IE atağını ve doğal bir kalp kapağının tutulumunu gösterirler
b İntravenöz ilaç bağımlılığı

İnsidans

İE bildiriminin zorunlu olmaması ve insidansı ile ilgili prospektif çalışmaların az ve çelişkili olması (100000 kişide yıllık 1.9 ile 6.2 enfeksiyon arası)¹⁶⁻¹⁹ nedeni ile hastalığın toplumda görülme sıklığı hakkında belirsizlik mevcuttur. Romatizmal ateş insidansının düşük olduğu ülkelerde çocuk grubu İE vakası nadirdir (yılda 100000 kişide 0.3).¹⁶

İnfektif endokarditten korunma

Yanlış görüşler, kanıt ve etkinlik

Önceden varolan kalp hastalığı, bakteriyemi oluşumu ve İE'nin ortaya çıkışı arasındaki bağlantı ilk kez 1923'te fark edildi.²⁰ Geçici bakteriyemi (diş çekimlerinden sonra sıklıkla S.viridans'a bağlı) ile daha önce romatizmal kalp hastalığına sahip olan hastalardaki bakteriyel endokardit ilişkisi 1944'te²¹ fark edilmiş ve dental girişimler gibi bakteriyemi oluşturabilecek operasyonlara maruz kalan hastalarda İE profilaksisi için antibiyotik kullanımına esas oluşturmuştur. Bununla birlikte profilaksiye başlandığından beri İE insidansında yine de belirgin düşüş gözlenmemiştir.

Bu gözle görünür zıtlık birçok sebebe bağlı olabilir: Bakteriyemiler yalnızca diş çekimi, tonsillektomi ve bronkoskopi gibi majör girişimlerden sonra değil diş fırçalarken veya sakız çiğnerken de oluşmaktadır.²² Dahası, özellikle üst solunum yolu infeksiyonları esnasında kısa süreli ama belirgin bakteriyemiler sıklıkla oluşabilmektedir.²³ Değişmeyen insidansın bir diğer olası sebebi ise bakteriyeminin koloni üreten üniteler (CFU) açısından çok yüksek olması halinde antibiyotik profilaksisinin etkili olamayışdır. Antibiyotik profilaksisinin etkinliği insanda su götürmez biçimde kanıtlanmamış olsa da^{24,25} klinik uygulamalar ve hayvan modellerinden elde edilen bilgilere göre antibiyotiklerin İE profilaksisinde etkili olabileceğini gösteren ikna edici kanıtlar vardır.²⁶⁻³¹ Çok çeşitli antibiyotik reçeteleri deneysel endokarditi önleme açısından karşılaştırılmıştır.^{32,33} Bu çalışmalar eleştirilse de değişik antibiyotiklerin etkinliğini karşılaştırmada kullanılabilirler, bu çalışmalar Amerikan Kalp Birliği bakteriyel endokarditten korunma komitesinin 1955 ve 1972'deki önerilerine sağlam zemin oluşturmuştur.^{34,36} Dental girişim sonrası bakteriyel endokarditi önlemede antibiyotik profilaksisinin etkinliğini dolaylı olarak değerlendirmek amacıyla çekim sonrası profilaksi altında bakteriyemi sıklığı bir parametre olarak kullanılmıştır. Bu tür çalışmaların sonuçları tutarsızdır, ancak birçok araştırmacı diş çekimi sonrasında antibiyotik profilaksisi altında bakteriyemi göstermiştir.^{37,38} Bununla birlikte, bu bakteriyemiler İE 'nin önlenmesinde mikroorganizmaların öldürülmesi ve bakterisid antibiyotiklerin kullanılması gerekli olmadığından^{25,29,30} profilaksinin başarısızlığını yansıtmaz; çünkü antibiyotikler mikroorganizmaların adhezyonu modülasyonu üzerinden çalışmaktadır.³⁹ Daha az kontrol edilen protez kapaklı hasta serilerinde profilaksi PVE vakalarında belirgin düşüşlerle ilişkilendirilmiştir.³¹

Mikroorganizmaların eradikasyonu endokardiyuma tutunduktan sonra hele işin içinde protez material varsa çok zorlaşmaktadır.^{40,41} Bu nedenle koruyucu amaçlı verilmesi düşünülen antibiyotiklerin mikroorganizmaların yapışma ve çoğalma kapasitesini azaltmak amacıyla bakteriyemi beklenmeden verilmesi gerekmektedir. Eğer antibiyotik profilaksisi bu olaydan önce verilmediyse 2 ile 3 saat içinde intravenöz yolla verilirse geç temizlenmeye yardımcı olabilir.

Unutulmamalıdır ki;

- a) Solunum yolunu etkileyen hafif viral infeksiyonlar esnasında antibiyotiklerin yaygın kullanımı akıllıca değildir ve hastanın bakteriyel florasını etkileyebilir;
- b) Tekrarlayan romatizmal ateş ataklarının antibiyotik korunması bakteriyel endokardit korunmasıyla karıştırılmamalıdır.

Doğal ve protez kapak endokarditinde patogenezi ve patoloji

Patogenezi

Hasarlı endotele yapışan steril (mikro-) trombüsler bakteriyel adhezyon için ilk odaklar olarak kabul edilir. Hemodinamik (mekanik stres) ve immünolojik süreçler endokardiyal hasarda önemli rol oynar.^{42,43} İE daha önceki kapak zedelenmesi sebebiyle değişken hemodinami nedeni ile kapaklar ve kapak hizası bölgeleri daha fazla tercih eder. Fokal infeksiyon veya travma sebebiyle genel dolaşıma mikroorganizmaların girmesi trombotik, bakteriyel olmayan endokarditi bir süre sonra İE'ye dönüştürebilir. Bu durumda mikroorganizmaların bakteriyel olmayan trombotik vejetasyonlara tutunabilme potansiyeli büyük rol oynar; memeli hücrelerinin başlıca yüzey bileşeni bir glikoprotein olan fibronektin, bu süreçte önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır.⁴³ Azalmış konakçı savunma mekanizmaları da önemlidir (bkz. Bölüm 3.4). Yapışmadan sonra mikroorganizmalar büyüyebilir ve daha çok trombüs oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini uyabilirler. Birçok gram-pozitif bakteri serumun bakterisid etkisine dirençliken, gram-negatifler dirençli değildir. Yapışabilme kapasiteleri yanında böyle bir özellik, gram-pozitif bakterilerin İE'den sorumlu patojenler arasında gram-negatiflere oranla daha belirgin bulunmalarını açıklayan ikinci bir nedendir.

Doğal kapak endokarditi patolojisi

NVE patolojisi valvüler ve perivalvüler hasarı içerecek şekilde lokal (kardiyak) veya septik vejetasyonların emboli, metastatik infeksiyon ve sepsisemiye bağlı yapışmaları sebebiyle distal (kardiyak olmayan) olabilir. Kardiyak olmayan komplikasyonlar ele alındığında sağ veya sol kaynaklı olup olmadıkları ve vejetasyonlardan gelen embolilerin septik veya infekte olup olmadıklarına göre değişir. Sağ kalp endokarditi pulmoner arter embolisi ve infarktı, pnömoni ve akciğer absesiyle komplike olabilir. Sol kalp endokarditi serebral, miyokardial, böbrek, dalak, barsak infarktları ve/veya abseleriyle giden sistemik embolilerle komplike olabilir. Embolik komplikasyonların %22-43ü kalp dışı komplikasyonlardan oluşur.⁴⁴

Metastatik infeksiyon menenjit, miyokardit ve piyelonefrite sebep olabilir. Sepsisemi dissemine intravasküler koagülasyonu taklit edebilir. Dolaşan immün kompleksler fokal glomerulonefritten sorumludur. "Mikotik anevrizmalar" hem geniş ve orta çaplı arterleri hem de küçük damarları etkileyebilir; Osler nodülleri immünolojik kaynaklı nekrotizan küçük arter hastalığının belirtileridir.

İE'nin kalple ilgili komplikasyonları kapaklarda veya perivalvüler bölgede gerçekleşir.

Vejetasyonlar öncelikle kapak tutunma bölgesi üzerinde olacak şekilde atrioventriküler kapakçıkların atriyal yüzlerine ve semilunar kapakçıkların ventriküler yanlarına yerleşirler. Madde kaybıyla beraber kapakçıkların rüptürü özellikle stafilokoklar söz konusu olduğunda yırtılma, yıpranma, perforasyon ve bombelenmeden sorumludur. Eş zamanlı kalp yetersizliği ile görülen akut kapak yetmezliği en sık rastlanan kardiyak komplikasyondur. Enfeksiyonun lokal yayılımı Sinüs Valsalva anevrizmasına, çepeçevre yerleşim gösteren abselere, psödoanevrizmalara, çevre kardiyak yapılara tünel ve fistüllerle ulaşan aortik duvar yayılımına ve kardiyak rüptür ve tamponada giden perikard boşluğuna yayılıma neden olur. İE'nin aortadan mitral kapağa yayılımı ise mitral-aortik fibröz devamlılıkla veya mitral yaprak perforasyonu olsun olmasın, aortik küspidlere yapışık vejetasyonların anterior mitral yaprakla doğrudan temasıyla (uydu enfeksiyon, mitral öpüşen vejetasyon) gelişir. İleti sisteminin tutulumu atrio-ventriküler bloklardan sorumlu olabilir. Atrioventriküler kapakların İE'inde yaprak vejetasyonları ve perforasyonlarından ayrı olarak subvalvüler aparat (korda tendinea ve papiller kaslar) dahi etkilenebilir.

İyileşmiş endokardit yaprakların serbest kenarının çentiklenmesi, yaprak gövdesinin kalın kenarlarının perforasyonu, yaprak anevrizmaları, korda tendinea rüptürü ve iyileşmiş fistüllerle belirlenir.

Protez kapak endokarditi patolojisi

Protez kapak endokarditinde kalp içi patoloji NVE'den çok farklıdır. Mekanik kapaklar tutulduysa enfeksiyon sahası çoğunlukla (hemen daima) perivalvüler dokudur ve sıkça rastlanan komplikasyonlar protez etrafından sızıntı, kapağı çevreleyen abseler ve fistüller, ileti sisteminin etkilenmesi ve pürülen perikardittir. Vejetasyonlar akut olarak protez kapak obstrüksiyonuna yol açabilir. Bioprotezlerde is, gluteraldehid fiksasyonuna rağmen bu enfeksiyonun, yaprakçık perforasyonunun olduğu yerlerde olabilir.⁴⁵ Kapak çevresi abseler ve sızıntılar oluşabilir.

Kalp ile ilgili koşullar / Risk altındaki hastalar

Kalp ile ilgili bazı koşulların İE için ciddi risk taşıdığı bilirse bile kalp ile ilgili özel bir koşulun İE oluşturabilme göreceli riskini hesaplamak neredeyse imkansızdır.⁴⁶ Geleneksel olarak bu koşullar yüksek, orta, düşük / ihmal edilebilir risk taşıyan kardiyak hastalıklar olarak üç gruba ayrılır.^{36,47} Bu kategoriler sağlam bilimsel kanıtlara dayandırılmamıştır. Diğer yönden, Avrupa'da son yıllardaki hasta profilleri ve kalp kapak hastalıklarındaki epidemiyolojik değişiklikler göz önüne alınmalıdır. Bu değişiklikler romatizmal kalp hastalıklarındaki düşüşe, kalp ile ilgili cerrahiye giren hasta sayısındaki artışa, dejeneratif kapak hastalıklı yaşlı insan sayısındaki artışa ve son olarak ekokardiyografinin daha yaygın kullanımına bağlı mitral kapak prolapsusu tanısının daha sık konulmasına bağlıdır.

İnfektif endokardit profilaksisinin endike olmadığı durumla İE az ya da çok normal kardiyak morfoloji ve fizyolojisi olan her bireyde oluşabilir. Kalp ile ilgili bazı hastalıklarda İE riski çok düşük olup normal popülasyon riskinin üzerine çıkmaz.

Kapakla ilgili lezyonların eşzamanlı olarak eşlik etmediği iskemik kalp hastalıklarında İE riskinin arttığına ve profilaksi zorunluluğu olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur⁴⁷. Daha önce koroner bypass geçiren veya kateter yoluyla girişim öyküsü olanlar da bu gruba alınmalıdır.

Değişik serilerde atriyal septal defektin varlığı İE riskinin artışıyla ilişkilendirilememiştir^{48,49}. Yetişkin konjenital kalp popülasyonunda (GUÇH) İE, kapatılmadan önce ve sonra ostium sekundum tipi ASD lerde, sol kalp kapak anomalileri olmayan kapatılmış VSDlerde, izole pulmoner stenozlarda, onarılmamış Ebstein anomalisinde veya Fontan ya da Mustard operasyonlarında artmış bir insidans göstermemiştir.⁵⁰ Yine de ASD/PFO kateter yoluyla kapatma operasyonlarından sonraki 12 ay boyunca antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

Üfürümü olup ta ekokardiyografide belirgin lezyonu olmayan hastada antimikrobik profilaksi gerekli değildir. Ekokardiyografinin yaygın kullanımıyla mitral kapak prolapsusu sıkça konulabilen bir tanı olmuştur. Mitral kapak prolapsusu olup ta regürjitasyon veya kalsifikasyonsuz kalınlaşmamış yaprakçıkları olan hastalarda İE riski artmamıştır.^{46,51-53}

Kalıcı kalp pilleri veya defibrillatör aygıtları perioperatif durumlar haricinde antimikrobik profilaksi gerektirmezler.

İnfektif endokardit profilaksisi gerektiren durumlar

Birçok kardiyak durum, normal popülasyondan daha yüksek İE riski gösteren endokardit riskine yol açar (Tablo 2). Bu durumda antimikrobik profilaksi uygulanması tavsiye edilmesi konusunda genel bir görüş vardır. Her hastaya uygulanabilecek esneklikte bir formülasyonun kardiyak risk taşıyan hastalarda tek dozluk bir reçete programı dahilinde önerilmesi uygun görülmüştür.⁵⁴

Tablo 2 Antimikrobik profilaksinin endike olduğu kardiyak koşullar

Protez Kalp Kapakları^a

Kompleks doğumsal siyanotik kalp hastalıkları^a

Daha önce geçirilmiş infektif endokardit^a

Cerrahi yolla düzeltilmiş sistemik veya pulmoner bağlantılar^a

Edinilmiş kalp kapak hastalıkları

Valvüler yetmezlik veya şiddetli kapak kalınlaşmasıyla giden mitral kapak prolapsusu

Siyanotik olmayan doğumsal kalp hastalıkları (sekundum tip ASD haric)

Hipertrofik kardiyomyopati

^a yüksek riskli grup (tekste bakınız)

Kalp kapak hastalıkları bugün de İE için en sık altta yatan patoloji olma özelliklerini sürdürmektedir.⁴⁷ Batı dünyasında romatizmal ateş insidansı hızla düşmesine rağmen Avrupa Kardiyoloji Derneğine dahil bazı ülkeleri de kapsayan dünyanın büyük bir kısmında hastalık halen sık görülmektedir.⁵⁵ Son çalışmalarda neden olarak görülen romatizmal ateş sıklığı %6 ile %23 arasında saptanmıştır.^{56,57} Romatizmal kapak lezyonlarının azalması dejeneratif kapak lezyonlarının, özellikle aort kapak hastalığı ve mitral yetersizliğinin artmasına paralellik gösterir.⁴⁷

Mitral kapak prolapsusu ve yetersizliği olan alt hasta gruplarının İE açısından risk altında olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Mitral kapak prolapsusunda holosistolik üfürüm kadar kapakta kalınlaşma ve kalsifikasyon varlığı, özellikle kapakta miksömatöz dejenerasyonun olması, mitral kapak prolapsusunda İE riskini tayin eder.^{51,57,58} Miksömatöz dejenerasyonlar eşlik eden regürjitasyon olmasa da İE riskini artırır.⁵²

İE aynı zamanda bariz birtakım doğumsal anomalinin sonucunda da gelişebilir. Ergenliğe erişebilen kompleks konjenital kalp hastalıklı popülasyon arttıkça GUCH nüfusunda endokardite daha sık rastlanmaktadır.⁵⁰ Büyük hasta serilerinde VSD, Fallot tetralojisi ve aort stenozu endokardite en sık yol açan konjenital anomalilerdir.^{48,49,59} Fallot tetralojisi haricinde kompleks konjenital siyanotik kalp hastlıklarında hele palyatif amaçlı anastomozlar yapıldıysa İE riski artmıştır.

Biküspid aort kapakçığı da İE için artmış risk taşır.⁴⁷⁻⁵⁴ PDA lu ve aort koarktasyonlu hastaların İE için artmış riski olması gerekirken bunu destekleyecek veri azdır.^{49,50} Düzeltici cerrahi sonrasında İE riski belirgin azalmaktadır. Bununla birlikte, antimikrobik profilaksi düzeltici cerrahiden önce olduğu gibi primum tipte ASD lere de önerilmelidir.

Biyosentetik ve homograft protez kapakların ve cerrahi olarak oluşturulmuş sistemik veya pulmoner bağlantıların endokardit oluşumu için kesin, belirgin bir risk içerdiğine yönelik genel bir kanı mevcuttur. Protez kapaklı hastalardaki risk doğal kapak hastalığı olanlardan yaklaşık 5-10 kat daha fazladır.^{8,60} Bu sebeple protez kapağı olanlara ve suni bağlantılar oluşturulanlarda da antimikrobik profilaksi önerilmelidir.

Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati de bakteriyemi oluşturan girişimlerden sonra İE ile ilgili bulunmuştur. Kapakçık lezyonlarıyla bağlantıların (örn. Mitral regürjitasyon) riski daha da artırması beklenmelidir.^{46,47}

Daha önce geçirilmiş İE de tekrar infeksiyon için kanıtlanmış bir risk faktörüdür.^{47,54}

Yüksek İE riski taşıyan hastalar

Bu grup İE için yüksek riskli olduğundan ve İE gelişirse kötü prognoz beklendiğinden çalışma grubu bu koşulları ayrıca değerlendirmektedir (bkz. Bölüm 3.4) Daha önceki İE hikayesi, protez kapakçık, cerrahi olarak oluşturulmuş bağlantılar ve siyanotik konjenital kalp hastalıkları yüksek risk oluşturur.

Hasta ile ilgili kalpten bağımsız koşullar

Yaşlılık yanında İE'ye predispozan durumlar;

(a) bakteriyel olmayan trombotik vejetasyon (NBTV);

(b) konakçı savunma sistemindeki zayıflama;

(c) lokal immünolojik olmayan savunma mekanizmalarındaki zayıflama ve

(d) bakteriyemi sıklığında ve miktarında artma riski olarak ayrılabilir.

a) NBTV mikroorganizmaların endokardiyal yüzeye yapışması için en başta gelen öncül durumdur.⁶¹ Mikroorganizmalar, lösemiyle alakalı taze, trombositler zengin trombüs varlığında, karaciğer sirozunda, hiperkoagülabilitate oluşturabilen karsinomalarda (marantik endokardit)⁶³, sistemik lupus eritamosusta⁶¹ ve steroid tedavisinde⁶⁵ daha kolaylıkla yapışabilir.

b) Sistemik immün savunma hüморal, hücrel veya her ikisinin bozukluklarında zayıflayabilir. Hüморal bağışıklık defektlerinin steroid kullananlarda olduğu bilinmektedir.⁶⁵ İE ile hücrel bağışıklık savunmasının baskılanması arasındaki ilişki klinik veriler ışığında sağlanamamıştır. Deneysel endokarditte, granülositopenik hayvanlarda daha yüksek bakteriyemi ve daha şiddetli İE seyirlerine rastlanmıştır.⁶⁶

Intravenöz ilaç kullanıcılarındaki İE riski, kullanılmayanlara oranla 12 kat fazla görülmüştür. Intravenöz ilaç kullanmayıp HIV enfeksiyonu olan hastalarda ise İE riskinin artmadığı bildirilmiştir.⁶⁸ Kronik alkolizm de enfeksiyonlarda artış ile bağlantılıdır.⁶⁹ İE için hiçbir veri elde edilememiştir. Bununla birlikte kronik alkolik hastalarda predispozan kardiyak lezyonların insidansında hafif bir artış rapor edilmiştir.⁷⁰

c) Transmukozal geçirgenlik artışı ile birlikte giden mukoz membran lezyonlarında olduğu gibi (örn: kronik inflomatuvar barsak hastalığındaki gibi) bozulmuş lokal immune olmayan savunma mekanizmalarının bozulması İE riskinde artış ile beraberdir. Arteriovenöz fistüllerde bulunduğu gibi azalmış kapiller klirens hem hayvan modellerinde^{72,78} hem de kronik hemodializ hastalarında artmış İE riski ile ilişkilidir.^{73,74}

d) Deri bütünlüğünün bozulduğu hastalarda (örn:diabetes mellitus veya yanıklar), yoğun bakım hastalarında (damar yolu, respiratörler) ve çok sayıda travmalı, dış hijyeni bozuk,⁷⁴ hemodiyalizde olan (prevalans % 2.7 - 6.6),^{72,73,75} ve intravenöz ilaç kullanıcılarında bakteriyemi sıklığı açısından artmış bir risk hesaplanmıştır.^{76,77}

e) Kolonun biyotip 1 S.bovis tarafından kolonizasyon miktar ve sıklığı S. bovis'e bağlı İE ile kolorektal timörler / kronik inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki yakın korelasyon nedeni olabilir.^{64,77}

Predispozan tanısal girişimler

Genel görüş dişeti ve üst solunum, gastrointestinal veya genitoüriner sistemin mukozal dokusunu etkileyen travmatik prosedürler sonrasında iatrojenik bakteriyemi oluştuğudur. Bu bağlamda, tedavi müdehalade tanısal girişimlerden çok daha fazla travmatiktir ve sıklıkla dişeti ve ya mukoza sistemin kanamasıyla sonuçlanır.⁵⁴ Bakteriyemi ve beraberinde İE oluşumu dental ve diğer ağız girişimlerinde en yüksek, genitoüriner sistemi ilgilendiren girişimlerde orta ve gastroentestinal girişimlerde ise daha düşüktür.²⁶ İE belirtileri ile girişim arasındaki zaman aralığı ne kadar kısa ise nedensel bağlantı o kadar kuvvetlidir. Girişim ile klinik olay arasındaki süreç genellikle birkaç hafta düzeyindedir.^{79,80}

Değişik hasta serilerinde bakteriyemi oluşturabilen ve antimikrobik profilaksinin önerildiği tanısal girişimler rejit bronkoskopi ile yapılan bronkoskopi, üriner sistem enfeksiyonu varlığında sistoskopi (tanısal üretral kateterizasyon) ve idrar yolları ve prostat biyopsisini kapsar.^{26,54} Bir diğer yandan fiberoptik endoskopi, endotrakeyal tüp uygulanması, biyopsi olsun ya da olmasın gastroskopi ve transözofageyal ekokardiyografi İE için düşük riskte girişimler olarak kabul edilip antimikrobik profilaksi gerektirmediği düşünülür.⁸¹⁻⁸³

Uzamış bazı kalp katerizasyonlarından sonra (örn.mitral balon valvülotomi) bakteriyemi oluşabilse bile bu durumlarda profilaksi önermek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Predispozan tedavi edici girişimler

Çeşitli terapötik girişimlerin bakteriyemiye yol açtığı ve predispoze hastalarda İE 'ye yol açabileceği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte bu tür prosedürler ve İE oluşumu arasında net bir ilişki kurulamamıştır.

Çeşitli yapısal kalp hastalığı olan hastalarda dış girişimlerinin İE oluşumu için yüksek risk yarattığına dair genel bir kanı vardır. Bunun tek istisnası dişeti ve ya mukozaya travma uygulamayan ve dolayısıyla kanama yaratmayan girişimler olabilir. Dental hijyen İE korunmasında çok büyük önem taşır.⁷⁴

Antiseptik ajanlar bakteriyemi riskini ve/veya inoküle olan mikroorganizma miktarını azaltsa da antibiyotik profilaksisinin yerini tutmaz.⁸⁴ İE riskini taşıyan hastalar günlük kişisel ve yılda enaz bir kere olmak üzere profesyonel diş bakımını yaptırmak zorundadırlar. Kötü ağız hijyenine sahip hastalarda rutin diş fırçalama ve ya sakız çiğneme bile belirgin bakteriyemiye sebep olabilmektedir.⁸⁰ Diş çekimi, periodontal cerrahi, temizleme, kök kanal tedavisi, tartar kaldırmak ve implantasyon, risk altındaki hastalarda önerilen antimikrobik profilaksi girişimleridir.^{85,86}

Tonsillektomi ve adenoidektomi de sıklıkla bakteriyemiye sebep olur ve antibiyotik profilaksisi önerilir.⁵⁴

Bakteriyemi sıklığı polipektomi gibi gastroentestinal endoskopi esnasında uygulanan terapötik girişimlerle bariz biçimde artmaz.^{26,83} Bununla birlikte belirli bazı gastrointestinal girişimler bakteriyemi için yüksek risk taşıdığından antimikrobik profilaksi ile beraber yapılmalıdır. Yüksek bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak bu grup tanısız girişimler özofageal dilatasyon, özofageal varislerin skleroterapisi ve tıkalı bir safra yolunun enstrumantasyonunu da içerir.^{87,88}

İdrar yollarının enstrumantasyonu ve cerrahi girişimleri esnasında bakteriyemi sıklıkla saptanır. Üriner sistem enfeksiyonu varlığında risk bariz bir şekilde artmıştır. Prostatın transüretal rezeksiyonu, litotripsi, üreteral enstrumantasyon, üretral dilatasyon ve sistoskopi antimikrobik profilaksinin endike olduğu iyi kanıtlanmış girişimsel ürolojik işlemlerdir.^{26,54,89}

Sıkı deri dezenfeksiyonu altında yapılan girişimlerde (kardiyak katerizasyon) genellikle profilaksi ihtiyacı duyulmaz. Kalp pili veya ICD implantasyonu da genellikle antibiyotikler perioperatif olarak verildiğinden ek antimikrobik profilaksi gerektirmez.

Enfeksiyon yada enfekte materyal yok ise normal vajinal doğum veya diğer jinekolojik girişimler (vajinal histerektomi, spiral vb) profilaksi gerektirmez.

Proflaktik antibiyotik rejimleri

Sadece yüksek ya da orta risk grubundaki hastalar profilaksi almalıdır. Bu C seviyesi kanıta dayalı sınıf I tavsiyedir.

Profilaksi dental, oral, respiratuvar ve özofageal girişimler öncesinde öncelikle S.viridans ve HACEK grubuna; gastrointestinal ve genitoüriner girişimler öncesinde ise S.bovis ve enterobakterlere karşı korunmayı amaçlar.^{54,36}

Zaten antibiyotik alan hastalarda ve kardiyak cerrahiye veya enfekte dokuları ilgilendiren girişimlere hazırlanan hastalarda ise özel durumlar söz konusudur.

Dental, oral, respiratuvar ve özofageal girişimler:

- penisilin alerjisi yoksa, oral profilaksi: Amoksisilin 2.0 gram (çocuklarda 50 mg/kg) girişimden 1 saat önce
- penisilin alerjisi yoksa, ağızdan ilaç alamayanlar için: girişimden ^{1/2}-1 saat önce 2.0 gram amoksisilin veya ampisilin (çocuklar için 50 mg/kg). İkinci bir doz gerekmez.⁹⁰
- Penisilin alerjisi var, oral korunma: girişimden 1 saat önce klindamisin 600mg (çocuklar için 20 mg/kg) veya azitromisin veya klaritromisin 500 mg (çocuk dozu : 15 mg/kg).

Genitoüriner veya gastrointestinal girişimler:

- Penisilin alerjisi yok, yüksek riskli grup: girişimden ^{1/2} -1 saat önce ampisilin veya amoksisilin 2.0 gr i.v. ve gentamisin 1.5 mg/kg i.m. veya i.v.; 6 saat sonra ampisilin veya amoksisilin 1 gr p.o.
- Penisilin alerjisi yok, orta risk grubu: girişimden ^{1/2}-1 saat önce ampisilin veya amoksisilin 2.0 gr i.v. (çocuk 50 mg/kg) veya amoksisilin 2.0 gr p.o. (çocuk 50 mg/kg) girişimden 1 saat önce.
- Penisilin alerjisi var, yüksek risk grubu: vankomisin 1.0 gr (çocuk 20 mg/kg) 1-2 saat önce infüzyon üstüne gentamisin 1.5 mg/kg i.m. veya i.v.;
- Penisilin alerjisi var, orta risk grubu: vankomisin (yukarıya bakınız) ancak gentamisin eklenmeyecek

Diğer sebeplerden dolayı antibiyotik alan hastalar:

- Ana tehlike dirençli mikroorganizmalardır. Klindamisin, azitromisin veya klaritromisin amoksisilin/ampisiline alternatiflerdir.

Kardiak cerrahi veya infekte dokuları ilgilendiren girişim öncesi hastalar:

- Yumuşak doku, kemik ve eklem infeksiyonları ve kardiak cerrahide düşünülmesi gereken başlıca patojenler stafilokoklar (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) ;ve genitoüriner sistem infeksiyonlarında enterobakterler olmalıdır. İlk grup için birinci kuşak sefalosporin ⁹², klindamisin veya vankomisin (MRSE ve MRSA için) ilk seçilecek ajanlar olurken ikinci grup için ek olarak bir aminoglikozid gerekecektir.

İkna edici kanıtlar olmasa da eldeki tüm materyaller analiz edildiğinde C seviye kanıtlara dayanan sınıf I antibiyotik profilaksisi tavsiyeleri ile sonuçlanmaktadır.

Hasta eğitimi ve bilgilendirmesi

Tıbbi çevrelerde İE profilaksisine uyum ne yazık ki oldukça düşüktür. Bu nedenle uygun korunmayı garantilemek için hastanın yeterli derecede bilgilendirilmesi en önemli maddedir. Bu yüzden risk altındaki hastalar öyle bir şekilde uyarılmalıdır ki dental bir girişimin sonucu oluşabilecek tehdit ve risklerin tam farkında olsunlar. Bu da en iyi şekilde yazılı yolla yapılabilir ve hastaya bir sertifika verilebilir.

Hastalar genelde İE indüklemeyecek olaylardan korkarlar veya kendi risklerini bilmezler. En sık yanlış yorumlanan olgu sıklıkla viral bir enfeksiyona bağlı ateş yükselmesidir. Maalesef bu durumda antibiyotik profilaksisi arzu edilir ve sıklıkla reçetelenir. Hastalar ve predispoze çocukların anababaları antibiyotik vermeden önce ateş takibinin yapılması yönünde eğitilmelidir.

Bir diğer önemli konu da ateş devam etse dahi bir antibiyotiğe gereğinden uzun devam edilmemesidir. Bu durumlarda İE'yi ekarte etmek için gerekli tanısal testlerin yapılması şarttır.

Tanı

Öykü, belirti ve bulgular, laboratuvar testleri

İE tanısı sepsis veya sistemik enfeksiyon esnasında endokard tutulumunun gösterilmesiyle kesinlik kazanır. Eğer ilaveten, bakteriyemi (pozitif kan kültürü) veya bakteri DNAsı bulunursa, İE tanısı ve kültür/mikrobiyolojik olarak kesin olarak pozitifdir, aksi durumda İE kesin olmakla beraber ancak kültür/mikrobiyolojik olarak negatiftir.

İE li hastaların hikayeleri, sorumlu patojen ve predispozan kardiyak ve diğer hastalıkların olup olmamasına göre değişkendir, erken tanı için İE den erken şüphe edilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3 İnfektif endokardit şüphesi uyandıracak kriterler

- Yüksek klinik şüphe (acil ekokardiyografik inceleme ve bazen hastaneye yatış endikasyonu)
 - Yeni kapak lezyonu / (regürjitan) üfürüm
 - Nedeni bilinmeyen embolik olaylar
 - Sebabi bilinmeyen sepsis
 - Hematüri, glomerulonefrit ve şüpheli renal infarktüs
 - Ateş ile birlikte
 - Kalpte protez madde
 - Diğer IE predispozisyonları (bakınız 3.3)
 - Yeni saptanan ventriküler aritmiler veya iletim bozuklukları
 - Konjestif kalp yetersizliğinin ilk belirtileri
 - Pozitif kan kültürleri (izole edilen organizma doğal ya da protez kapak endokarditi için tipikse)
 - Deri (Osler, Janeway) veya göz ile ilişkili (Roth) belirtiler
 - Multifokal / çabuk değişen pulmoner infiltrasyonlar (sağ kalp IE)
 - Sebabi bilinmeyen periferik abseler (böbrek, dalak, omurilik vb)
 - Yatıklık (predispozisyon) ve yeni bakteriyemiye sebep olabilecek tanısal/edici girişimler
- Düşük klinik şüphe
 - Ateş (yukarıdakilerin hiçbirisi yokken)

İE akut ve hızlı ilerleyen bir infeksiyon gibi karşımıza çıkabileceği gibi sadece belli belirsiz semptomlarla ve düşük ateşle seyreden kronik veya subakut rahatsızlık da yapabilir. Sonraki durumda özellikle predispozan kardiyak lezyonlar yoksa infeksiyona özgü yakınmaların ve klinik bulguların kıtlığı tanıyı haftalar veya aylarca geciktirebilir. En büyük problemlerden biri bu hastaların ilk olarak bir kardiyolog veya infeksiyon hastalıkları uzmanına değil de kronik infeksiyonlar, romatizmal, immünolojik veya malign hastalıklar gibi çok geniş bir hastalık yelpazesini değerlendirmek zorunda olan pratisyen hekim tarafından görülmesidir. Tanıdan erkenden şüphelenilmezse, en özenli tanı ve tedavi algoritması bile az etkili olacaktır. Dahası klinik şartlarda hekimler ateşli hastalara tam tanı koymadan ve kan kültürleri alınmadan antibiyotik yazmaktadır. Bu nedenle İE tedavisinde gerçek bir ilerleme, bu hayatı tehdit eden hastalığa karşı daha şüpheli yaklaşmaktan geçer.

Başvuru semptomları arasında ateş spesifik olmayan ama en sık olanıdır. Akut stafilokoksik İEdeki gibi üşüme ve titremelerle giden yüksek ateşten subakut streptokoksik infeksiyonlarda olduğu gibi genel yorgunluk, güçsüzlük, artraljiler ve kilo kaybıyla giden uzamış ateşli durumlara doğru çeşitlilik gösterir. İlk olarak respiratuvar veya abdominal infeksiyonlardan şüphelenilir. Sonraki semptomlar genelde komplikasyonlar sonucu oluşur. Kapak zedelenmesi artan nefes darlığına, noktürnal dispneye, ortopneye ve hatta akut pulmoner ödeme yol açabilir. Sağ kalp endokarditi olan hastalarda pnömoni ve/veya sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları ağır basar. Kardiyakvejetasyonlardan kaynaklı emboliler MSS semptomları, ekstremitelerde damar tıkanıklıkları, plöritik ve abdominal ağrılara yol açabilir. Embolik vasküler lezyonların lokalizasyonuna göre ayırıcı tanı zor olabilir.

Klinik bulgular arasında ateşli bir hastada üfürüm duyulması hekimi İE için alarme etmesi açısından anahtar teşkil eder. Yeni oluşan veya daha öncekilerden daha güçlü regürjitan üfürümler özel önem taşır. Yine de üfürümler şart değildir ve perforasyon veya kapak bozulmasından önce duyulmayabilir. Sistemik dolaşımdaki vasküler tıkanmadan kaynaklı embolik ya da immünolojik komplikasyonlar serebral iskemi veya hemoraji, ekstremitelerde iskemi, intestinal infarktlar veya sıkça parmaklar veya gözlerde yerleşmiş küçük kutanöz lezyonlar şeklinde gözlenir. İlaç bağımlılarında plöritik göğüs ağrısıyla septik pulmoner infarktlar sağ kalp endokarditinin tipik belirtileridir. Yukarıdaki hiçbir klinik bulgunun ek tanısız girişim yapmadan İE tanısı için özel olmadığı ayırt edilmelidir. Üfürümü olan ateşli hastalarda ilk tanısız şüphe yüksek CRP veya sedimantasyon, lökositoz, anemi ve mikroskopik hematüriyle desteklenebilir. Yine de endokardit tanısı tekrarlanan kan kültürleri ve transtorasik veya transözofageal ekokardiografi gibi ince tanısız testlerin yapılmasıyla olacaktır.

Sağ kalp İEsinin tipik klinik gelişi ateş, titremeler, gece terlemesi , yorgunluk ve pulmoner emboli semptomlarıyla olur. Toplumdan edinilmiş sağ kalp İEli hastalar sıklıkla şüpheli pnömoni tedavisi görürler. Sol kalp İEsinin aksine periferik bulgular ve kardiyak belirti ve bulgular yoktur. Öksürük ve plöritik göğüs ağrısı yaklaşık olarak % 40-60 hastada gözlenir.⁹³ Bazen hemoptizi ve dispne saptanır. Akciğer grafileri hastaların %70-85 inde kavite olsun olmasın nodüler infiltratlar, multifokal pnömoni, effüzyon veya piyopnömotoraks gösterir.^{94,95} Bazen akciğer hasarı o kadar büyüktür ki solunum yetersizliği ön plandadır. Triküspid veya pulmoner regürjitasyon üfürümü ya yoktur ya da hastalığın geç döneminde ortaya çıkar.

Ekokardiyografi

Klinik olarak NVE olmasından kuşkulanan her hastaya (örn.sebebi bilinmeyen ateş) transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmalıdır. Görüntü iyi kalitedeyse TTE bulguları normale İE şüphesi düşüktür (Şekil 1), endokardit uzak ihtimaldir ve diğer ayırıcı tanılar değerlendirilmelidir. Görüntüler kalitesiz ise seçilecek teknik değişken seviyeli transözofageal ekokardiyografi (TEE) dir. Yarı invaziv bir metot oluşu ve operatör uzmanlığı gerektirmesi her şüpheli hastada kullanımına engeldir.⁹⁶ Eğer İE kuşkusu yüksekse (stafilokok bakteriemisi vb), tümTTE negatif hastalarda, şüpheli PVEde ve aktif İE esnasında kardiyak cerrahiden önce olduğu gibi aortik yerleşimlerde de TEE yapılmalıdır.⁹⁷ Eğer TEE negatifse ve halen klinik şüphe varsa TEE iki gün ile bir hafta sonra vejetasyonların belirginleşmesi beklenip tekrar edilir. TEE görüntüleri kötü kalitede değilse tekrarlanan TEE negatifliğinde tanıdan uzaklaşılmalıdır (Şekil 1).⁹⁸

Bu sınıf I tavsiyeleri B seviyesi kanıtlara dayanmaktadır.

İE tanısında üç ekokardiyografik bulgu majör kriter olarak kabul edilir:

- (a) özellikle başka anatomik bir açıklaması olmayacak şekilde protez maddeye tutunmuş veya tercih edilen yerlerde gözlenen; valvüler veya mural endokarda tutunmuş,mobil,ekodens kitle
- (b) abse veya fistüllerin gösterilmesi;
- (c) protez kapağın özellikle implantasyon sonrası geç dönemde oluşmuş yeni yıpranmışlığı.

Vejetasyonların saptanması

İEnin klinik şüphesini taşıyan hastalarda TTE ile vejetasyonların tespit oranı %50 civarındadır.⁹⁹⁻¹⁰² Saptama oranlarını etkileyen faktörler görüntü kalitesi,vejetasyon büyüklüğü ve ekojenitesi,vejetasyonun yeri,daha önceden varolan romatik/dejeneratif kapakçık lezyonlarının varlığı, protez madde cinsi ve en önemlisi inceleyen kişinin beceri ve deneyimidir.

İntrakardiyak trombüsler nadiren kapakçıklara ve yapraklarına bağlıdır. Yanlış pozitif ekokardiografik bulgular genellikle inceleyicinin deneyimsizliğine, küçük ve/veya mobil olmayan vejetasyonlara veya uygun olmayan görüntüleme tekniklerine bağlıdır (örn.TEE incelemesi yapılmaması gibi).

Kapak harabiyeti

İnfekte kapakların yetersizliği değişik mekanizmalarla olabilir: yaprakçıkların tam olarak örtüşmesini engelleyen vejetasyonlar, valvüler harabiyet (küçük perforasyonlardan yelken yaprakçıklara kadar)¹⁰⁶ veya korda tendineaların rüptürü gibi. TEE hem aortik hem de mitral kapak İE inde kapak harabiyet tanısı için belirgin kesinliğe sahiptir.^{99,100,107,108}

Doppler görüntüleme, valvüler perforasyonların ve santral mitral regürjasyondan kaynaklı mitral küspid perforasyonlarının ayırımı değerlendirilmede ilerleme sağlamıştır. TEE, özellikle aortik tutulum varsa klinik olarak valvüler perforasyondan şüphe duyuluyorsa tavsiye edilir.¹⁰⁶ Mitral kapakçık anevrizması sistolde sol atriuma sarkan diastolde kollapş olan kese şeklinde bir boşluk olarak görülür.¹⁰⁶

Renk akım haritalaması İEnin hemodinamik komplikasyonlarının tespiti ve takibinde kullanışlı bulunmuştur. TEE renk haritalaması özellikle mitral protez ve protez etrafından regürjasyonu olan hastalarda çok değerlidir.

Kapak çevresi komplikasyonlar

İnfeksiyonun perivalvüler sahaya ilerlemesi prognozu kötüleştirerek perivalvüler abseler, anevrizmalar ve fistüllere sebep olabilir.

Anüler infeksiyonlar perivalvüler bölgeye sıçradığında kaviterler oluşur. NVEde, özellikle aortik İEde, perianüler yayılım ve abse oluşumu yaygın (%10-40), PVEde de sıktır(%56-100).¹⁰⁹⁻¹¹¹

Doğal kapak İE sinde infeksiyonun yayılımı sıklıkla annulusun en zayıf olduğu mitral-aort arası intervalvüler fibröz dokuda olur.

Perivalvüler abseler ekodens ya da ekolüsent bölgelerin tespitiyle veya valvüler annulus veya komşu dokularda ekolüsent kaviterlerin gösterilmesiyle tanınır.¹¹⁰ Aort kapağının perianular abseleri aort duvarında kalınlaşmayla birlikte olabilir. TEE perianular yayılımı TTEden çok daha etkili gösterir.^{99,109,111-113} Psödoanevrizmalar, erken sistol ve eşhacimli kasılma esnasında genişleşip diastolde çöken farklı harekette bir özellik sergiler.^{114,115} Hem aort kökü abseleri hem de psödoanevrizmalar komşu odacıklara rüptüre olabilir ve fistüller oluşturabilir.¹¹⁶

Anterior mitral yaprakçığın fenestrasyonlu veya fenestrasyonsuz sekonder tutulumu aort kapağından direkt enfeksiyon yayılımı (mitral öpüşen vejetasyon¹¹⁷) ya da daha az sıklıkla infekte aortik regürjitasyon jetinden kaynaklanır. Bu uzanım perforasyon yapabilecek mitral anevrizmalar yaratır ve sol ventrikül ile sol atriyum arasında bir bağlantı oluşturur. Genelde iletişim bölgesi renk kodlu Doppler ile en iyi şekilde saptanır. İzole doğal mitral kapak IEsinde abse oluşumu aort kapak IEsine oranla nadirdir ve TEE ile bile tanısı güçtür.¹¹³

PVE de ekokardiyografik bulgular

Protez kapakların üzerindeki vejetasyonlar TTE ile garantili saptanamaz. Dikiş halkası bu protezlerin destek yapıları kuvvetli ekojeniktir ve vejetasyonların saptanmasını önleyebilir. Mekanik protezleri ilgilendiren enfeksiyonlar genellikle perivalvüler/annüler bölgede başlar. Vejetasyonların büyümesi genelde yumuşak kenarlı gözlenen dikiş halkalarının kalınlaşması veya düzensizleşmesi şeklinde belirir. Trombüs ve pannus aynı karakteristiklere sahiptir ve vejetasyonlardan kesin olarak ayırtedilemez.¹¹⁸ Bioprotez yapraklar izleyen harabiyet ile infekte olabilirler. Doku dejenerasyonu ve küçük vejetasyonlar arasındaki ekokardiyografik ayırım tercih edilen teknik olan TEE ile yapılamayabilir. Mitral protezlerin atriyal yüzleri en iyi sadece TEE ile değerlendirilebilir.¹¹⁹ Şüpheli aortik PVE'de TEE genellikle periprotez regürjitasyon¹¹⁹ ve orta -büyük ölçekli vejetasyonların doğru tanınmasına izin verir.¹⁰¹ Protez kalp kapakçıklarında sıklıkla TEE tarafından gözlenen bağ vejetasyonlarının ayırımı ancak deneyimli bir uzman eşliğinde çalışmayla mümkün olur.¹²⁰

Sağ kalp endokarditi, implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör enfeksiyonlarında ekokardiyografik bulgular

TTE genellikle triküspit vejetasyonları, muhtemelen kalbin sol yanındakilerden daha büyük olduklarından, kolaylıkla tanınabilirken TEE pulmoner kapak IEsinde daha hassas gözükmetedir.^{121,122,123}

Kalp pili enfeksiyonları nadirdir ancak çabuk tanı konması gerekir. Yansıma ve artefaktlar sebebiyle TTE bu yapılara yakın vejetasyonları saptamada ve triküspid kapak ile pil elektrodu enfeksiyonu ayırımı yapmakta yetersizdir. Bu sebeple TEE pil elektrodlarının kalp içindeki bütün yolaklarını inceleme imkanı verdiği için tercih edilmesi gereken tekniktir.^{124,125}

Standart kan kültür teknikleri

Mitral veya aort kapağını tutan IEsde arteriyel kandan alınan kültürlerin venöz kan kültürlerine göre daha etkin olduğu tavsiye edilmektedir.¹²⁶ Diğer yandan, kontaminasyon ve iğne giriş yerlerinde komplikasyonlar arteriyel kan kültürleri alındığında daha sık beklenir.

Aynı zamanlı arteriyel ve venöz kan kültürlerinin toplandığı İE olduğu kesinleşmiş hasta gruplarının prospektif çalışmalarında sorumlu organizma ne olursa olsun venöz kandan alınan kültürlerin pozitif olma yüzdesi belirgin şekilde yüksekti.¹²⁷ Bu nedenle arteriyel kan kültürleri kültür-negatif endokarditlerde hiçbir tanısal önem taşımaz.

Kan kültürleri sıklıkla vücut ateşi yükselirken alınır. Bazı kaynaklar kültürlerin ateşin en üst noktasında alınmasını önerir. Bir çalışmada, vücut sıcaklığı ile pozitif kan kültürleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.¹²⁷ İE için tipik olan sürekli bakteriyemi hali kan kültürlerinin istene zamanda alınmasına imkan tanımaktadır.

Modern kan kültür sistemleri (BC) makinelerle takip edilip sürekli titizlikle incelenir ve direkt bakıya bağımsızdır. Eski sistemler hızla tanı laboratuvarlarından kaldırılmaktadır. Bir dizi modern sistem kullanımdadır^{128,129} ancak burada tartışılmayacaktır.

En az birer saat arayla en az üç BC kontamine olabilen intravenöz yol dışından alınmalıdır. Eğer antibiyotik tedavi başlanması acil öncelik ise (septik hastalar gibi) bundan sonra ampirik antibiyoterapi başlanabilir. Tüm diğer durumlarda kan kültürleri pozitif olana kadar antimikrobik tedaviyi ertelemek önerilir. Eğer hasta kısa süreli antibiyotik tedavisi görmekte ise yeni BC almadan önce en az üç gün tedavi kesilerek beklenmelidir. Kan kültürleri uzun süreli antibiyotik tedavisi 6-7 gün beklenmeden alındığında pozitif çıkmayabilir. Hasta antibiyotiklerle tedavi edildiye genelde İE'de gözükken birden çok BC pozitifliği gözlenmeyebilir.¹²⁸⁻¹³⁰

Her bir BC yaklaşık 50 ml kültür vasatı (çocuklarda daha az) içeren bir aerob bir de anaerob şişeden oluşur. Her şişeye yetişkinlerde 5 ile 10 ml, çocuklarda 1 ile 5 ml venöz kan eklenmelidir. 10 ml düşük sayıdaki mikroorganizmaları bile tespit için yeterlidir.^{128,129} Laboratuvarında aerobik şişelerin delinmesi ve çalkalanması ile kültürün 37°Cde 5-6 gün inkübasyonu rutindir.^{128,129} Büyüme sinyali veren şişeler Gram - boyanır ve zor büyüyen organizmaların seveceği değişik ortamlara ekilir (abiyotrofia türleri) ve 37°Cde 2-3 gün bekletilir.

İstek formunda İE şüphesi mutlaka belirtilmelidir. BC ler (kan kültürleri) buzdolabında bekletilmemelidir. Nakilde gecikme iyileşmeye zarar vermez ancak tanıyı geciktirir. BC ler pozitif olursa klinisyen mikrobiyolog tarafından derhal uyarılmalıdır.

Tanımlama tür düzeyinde olmalıdır. Abiyotrofia türleri, Streptokokus mutans, S.sanguis, S.bovis biyotip I, Rothia dentocarpa, HACEK grubu, laktobasiller ve Erysipelotriks rhusiopathie varlığı genelde İE ile ilgilidir. Tüm organizmalar İE rekürrensi veya relapsı durumunda karşılaştırma amaçlı en az bir yıl saklanmalıdır.

Disk diffüzyon metoduyla hassasiyet testi ancak in vitro etkisiz ilaçların ayıklanması için işe yarar. Minimum inhibisyon konsantrasyonları (mümkünse kontrol tablosu testi) seçilen antibiyotikler için uygulanmalıdır. Rutin minimum bakterisid konsantrasyonları veya serum bakterisid seviyeleri artık istenmemektedir.¹³¹ Pozitif kan kültürlerinin yorumu bakteriyemi için konuşulmalıdır.^{129,131}

Şüpheli ama kanıtlanmamış İE ye tanısız yaklaşım

İEnin klinik şüphesi olup ta (şüpheli veya olası İE) endokard tutulumunun gösterilemediği durumlarda karışıklık olabilir. Bu durum için bu alanda epidemiyolojik ve klinik çalışmalara daha iyi giriş kriterleri sunan etkili ekokardiografik tekniklerden önce skorlama sistemleri geliştirilmiştir.¹³² Bu kriterler iyi tanımlanmış ekokardiografik bulguları ve predispozan faktör olarak i.v. ilaç kullanımını da kapsayacak şekilde yenilenerek hem duyarlılık hem de özgüllükleri artırılmıştır.^{133,134} Bunlar yardımcıdır ancak tedavi kararları vermede veya belirsiz vakalarda tanıyı destekleme veya ekarte etme konusunda yetersiz olabilirler.¹³⁵⁻¹⁴⁴ En gelişmiş Duke kriterleri bile bu problemi alt edememiştir. Duke kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü kaybetmeyecek şekilde artırmak için önerilen modifikasyonlar şunlardır: kültür-negatif vakalarda çok seviyeli TEE ve serolojik/moleküler bulguları kullanmak, yeni oluşan çomak parmak, splenomegali, yüksek CRP (100 mg/l üzerinde) gibi yeni minör kriterler eklemek ve S.aureus bakteriyemisini veya Q-ateşi serolojisini minörden majör kriter seviyesine çıkarmak.^{141,145-148}

Kültür-negatif endokardit (CNE)

Günümüzde CNE sıklığı %5 civarındadır.⁹⁷ CNE'nin en sık sebebi önceki antimikrobik tedavidir.¹⁴⁹ Geleneksel BC sistemleri kullanılacaksa bazı organizmalardan şüpheleniliyorsa (HACEK grubu, Propionibacterium türleri, Neisseria türleri, Nocardia türleri, Abiotrophia türleri, Campylobacter türleri, Brucella türleri) daha uzun inkübasyon süreleri (>6 gün) gerekir. Destekleyici öğeler az olsa da otomatik BC sistemlerinin uzun inkübasyon süreleri istemediği görünümü vardır.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Özellikle kültür-negatif endokarditlerde, aktif İE li hastalardan kardiyak cerrahi esnasında çıkarılan her doku kültüre ekilmeli ve incelenmelidir (bkz. Kapakların incelenmesi). CNE de günde üçten fazla kan kültürü alınıp alınmayacağı ise tartışmalıdır.

Özel kültür şartları isteyen mikroorganizmalar

BARTONELLA endokarditi nispeten sıkça bildirilmiştir. En iyi BC sistemi izolatör gibi görünür ancak BClerin akrinin turuncusu boyama yapıldıktan sonra çukolata agar besiyerinde alt kültürlerinin yapılması da (en az 14 gün tutulmalı!) denenmiştir.¹⁵⁴ Birçok vakaya serolojik olarak tanı konabilmektedir (örn.immüno Floresans).¹⁵⁵ Kesilen ve çıkartılan kapaklarda Gram boyaması ve PCR kullanılmıştır.¹⁵⁵

BRUSELLA endokarditi tüm bruselloz vakalarının yaklaşık %2 sinde oluşur. Birçok izolat modern kültür sistemlerinde 5 gün içerisinde belirir.¹⁵⁶ Seroloji (aglutinasyon testi) yardımcıdır.

MANTARLAR Bakteriler için planlanmış BClerde mayalarca oluşturulmuş endokardit tanısı sıklıkla konya da (>%80), küflere (örn.Aspergillus) bağlı endokarditler de BCler nadiren pozitifdir.¹⁵⁷ Bunlar ve Histoplazma için kültürlerinin solid ortama 4 hafta inkübasyon için ekilmesi şartıyla izolatör en iyi sistem gözükmetedir. Seroloji sadece H.capsulatum ve belki C.neoformans için yardımcıdır.

LEGIONELLA endokarditi çok nadir bildirilir. Şüpheli durumlarda BC şişelerinin izolatör veya periyodik kör altkültürlerinin Legionella ortamına ekilmesi tercih edilir. Seroloji de çalışılabilir.

MİKOBAKTERİYEL endokardit te çok nadirdir. Mikobakterler çabuk büyüyenler haricinde ya çıkartılmış bir kapakta veya otopside görülür. Hızlı yetişenler,örn.M.fortuitum, en sık rastlanan olup modern BC sistemlerinde 1 hafta içinde büyür.¹⁶⁰

NOCARDİA türleri de nadiren endokardit sebebi olarak bildirilmiştir. Geleneksel BC sistemlerinde inokülasyon sonrası 2 ile 14 gün içinde büyümüşlerdir ¹⁶¹, ancak bu sistemler negatif kalabilir; ve yeni sistemler için veri yoktur.¹⁶² Nocardia mantar ortamında da yetişebilir.

Seroloji gerektiren organizmalar

Bunlardan bazıları yukarıda belirtilmiştir. Serolojinin değeri HACEK grubu ¹⁶³ ve streptokoksik/enterokoksik endokarditte (immüno blot veya immünelektroforez) ^{164,165} tam olarak kanıtlanmasa da Bartonella veya Legionellaya bağlı İElerde değer taşır.

KLAMİDYAL endokardit çok nadirdir. Seroloji (immüno Floresans) veya kapakların mikroimmüno Floresans boyamasıyla tanı konmuştur.¹⁶⁶

COXİELLA BURNETİİ endokarditi tüm C.burnetii vakalarının yaklaşık %10unda görülür. Organizma kapakların Giemsa boyamasıyla bulunabileceği gibi ¹⁶⁷ endokardit, faz I antiijeni(CF) veya geniş spektrumlu PCRye karşı yükselen IgG ve IgA titreleriyle en iyi şekilde tanınır. ¹⁶⁸

Kapakların incelenmesi

Kapaklar etsuyunda kültüre ekilir; önceden ezilmiş olması mikroorganizmaların yetişmesine yardımcı olur. ¹⁶⁹ İmmünfloresan boylarla boyama konusuna yukarıda değinilmiştir. Gram boyama daha önce antibiyotik tedavisi sonrasında yaşam-dışı duruma geçen organizmaları gün ışığına çıkarabilir. Tek kanıtlanmış Mycoplasma hominis endokarditi kapak kültürü ile gösterilmiştir. ¹⁷⁰ Geniş spektrumlu PCR tüm çıkartılan kapaklarda uygulanmalıdır (bkz.bakteriyel DNA'nın PCR ile gösterilmesi).

Septik embolilerin kültürü

Negatif kan kültürü nadir vakalarda örn. Aspergillus veya Nocardia endokarditinde, septik embolinin kültürü organizmayı açığa çıkarabilir. ^{162,171}

Bakteriyel DNA'nın PCR ile gösterilmesi

Geniş spektrumlu polimeraz zincir reaksiyonunun kullanımı (PCR) hiçbir özel tek organizmadan şüphe duyulmadığı CNE vakalarının tanısız donanımına büyük güç katmıştır. Bu metod korunmuş bölgeler (tüm bakterilerde hemen hemen aynı) ve tanıma için kullanılabilecek değışken bölgeler (benzersiz imza dizgileri sağlayan) içeren mozaik moleküller olan bakteriyel 16S rRNA genlerinin güçlendirilmesine dayalıdır. Saptanan dizgi daha sonra toplum veritabanlarındaki sayısız bakteri türündeki dizgilerle karşılaştırılır.Bu prosedürün avantajı (örn. Whipple hastalığına bağlı endokardit) kültürde zor üreyen organizmaları ve hatta ölü bakterileri saptama yeteneği olmasıdır. ^{172,173}

Bu yaklaşımın çok başarılı kullanımına rağmen ana kusurlarını fark etmek gerekir:(a)vücuttaki steril bölgelerden alınan örneklere ve monobakteriyel infeksiyonlarla sınırlıdır;(b)ayraçlarda bulunan DNA ile kontamine olmaya yatkındır;174(c) sensitivitesi türe spesifik PCRden daha azdır. ¹⁷⁵

Güvenilir bir sonuç şansı alınan parçadaki organizma sayısının artmasıyla yükselir.Geniş spektrumlu PCR çıkartılmış kapak kültürlerinden bariz daha sensitif olduğundan, en azından opere edilen IE'li ve negatif kan kültürü her hastada uygulanmalıdır. ¹⁷³

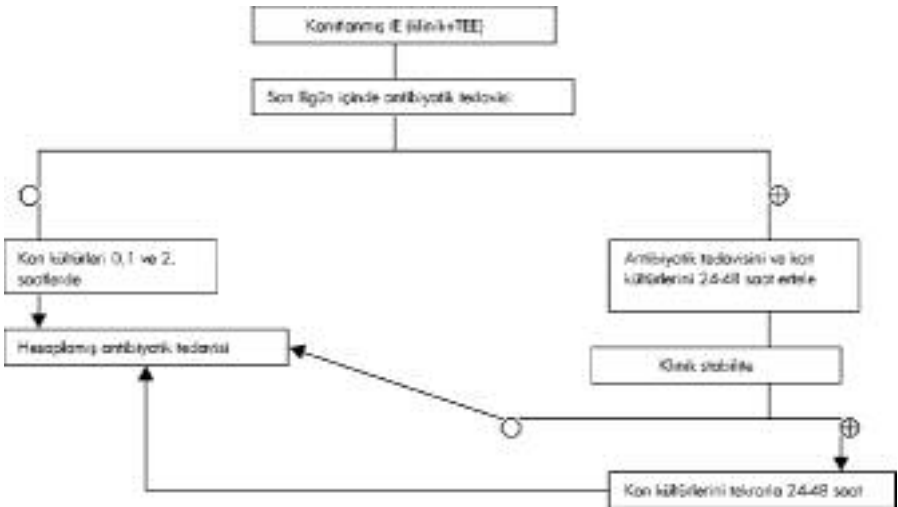
Tedavi

İlk tedavi klinik bulgular ve mikrobiyolojiye dayalı olmalıdır. Komplike olmayan vakalarda ilk 48 saatte örn. ilk BC lerin sonuçları alınana kadar erteleme önerilir ve genellikle eğer hasta son 8 gün içinde antibiyotik tedavisi almışsa desteklenmelidir (Şekil 2).

Sepsis ile komplike, şiddetli kapak disfonksiyonlu, ileti bozuklukları veya embolik olayların olduğu vakalarda antimikrobik tedavi en az üç kan kültürü alındıktan sonra başlanmalıdır (bkz.standart kan kültürleri teknikleri bölümü).

Optimal tanısal girişim ve emniyetli tedavi koşulları:

- yedi günlük, mikroorganizmanın tanınması ve hassasiyet testlerini kapsayan ve gün boyu doğrudan temas olanağı veren mikrobiyoloji servisi
- gün boyu özellikle transözofageal ekokardiyografi gibi görüntüleme teknikleri ve kardiyak cerrahi hizmeti ile sürekli kardiyolojik ve cerrahi uzmanları gözetimi altında servis
- Bu şartlar karşılanamıyorsa hastanın kardiyolojik, mikrobiyolojik ve kalp cerrahisi hizmeti verebilen bir merkeze nakli istenir.



Şekil 2 Neden olan organizma(lar) tanımlanmadan önceki ampirik antibiyotik tedavisi

Ağır hastalarda antimikrobik tedavi organizmanın tanımlanması ve hassasiyet testlerinin yapılması beklenmeden başlanır. Bu yüzden tedavi önce ampirik daha sonra da test sonuçlarına uygun halde olacaktır. Çoklu-dirençli organizmalarla olan infeksiyonlarda standart tedaviye yanıt yavaş olacaktır ve relapslar sıktır. İlk tedavinin başlanması için hızlı klinikle ters düşmeyen (tür veya hiç olmazsa takım) tanımlama ve hassasiyet testleri gereklidir.

Vankomisine azalmış hassasiyetleriyle stafilokoklar (MIC 4-8 mg/l) zaten varolan çoklu dirençli enterokokların yanında yeni problem olmaya başlamıştır.¹⁷⁶ Vankomisine direnç daima değişmez şekilde İEde çok nadir olan E.faeciumda gösterilmiştir. Genelde enterokoklarda düşük düzeyde vankomisin direnci (MIC 8-32 mg/l) belirli tedavi zorluğu oluşturur.¹⁷⁸ Dirençli stafilokok ve enterokoklarda oxazolidinon ile tedavi bir opsiyon olabilir ancak tedavi öncesi bir referans merkezinden tavsiye alınmalıdır.

Streptokoksik endokarditin antibiyotik tedavisi

Streptokoksik İEnin antibiyotik tedavisi,değişik streptokok grupları arasında farklı antibiyotik direnci, tolerans ve sinerjistik aktivite olduğundan türe bağımlıdır. S.viridans, S.pneumoniae, S.pyogenes, Lancefield grup B,C ve G streptokoklar, S.bovis, ve Abiotrophia türlerine bağlı İElerin büyük kısmı sadece antibiyotiklerle başarıyla tedavi edilebilir. Mortalite %10dan düşük olmalıdır.

Antibiyotik seçimi ve dozu

Penisilin,seftriakson, vankomisin ve teikoplanin

İE'li hastalarda antibiyotik başlama zamanları arasındaki optimal süre tam bulunamamıştır. Tedavinin amacı infekte bölgede bakterisid ilaçların mümkün olan en uzun süre bulundurulmasıdır. Kan kültürlerinden elde edilen planktonik bakterilerin antibiyotiklere in vitro hassasiyetleri infekte bölgede in vivo hassasiyetleriyle ciddi farklılıklar oluşturabilir.^{40,41}

Penisilin G'ye hassas streptokoklar tarafından oluşturulmuş İE tedavisinde 24 saatte 4-6 doza bölünmüş halde 12-20 milyon ünite penisilin G verilmelidir.^{179,182} Penisilinin dolaşımında hızla inaktivasyonu (yarıömrü 20-30 dakika), glomerüler filtrasyon ve böbreklerden tübüler atılım nedeniyle ilk zirve konsantrasyonu düşeceğinden dozlar sık aralıklarla verilmelidir.Yan etkilerden kaçınmak amacıyla tek dozda 5 milyon üniteden fazla dozlar önerilmez. Sürekli infüzyon tedavisi özel ve tedavisi zor mikroorganizmalar için saklanmalıdır.

Seftriakson streptokoksik İE tedavisi için mükemmel bir farmakokinetik profile sahiptir.^{183,184} Genellikle günde tek doz halinde i.v. yolla 2.0 gr seftriakson önerilir.^{182,184} 2.0 gramlık doz hızlı i.v. infüzyon şeklinde verilebilir. İE hastalarında i.m. enjeksiyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kasiçi enjeksiyon kaçınılmazsa bir bölgeye 1.0 gramdan fazla yapılmaması tavsiye edilir.¹⁸⁵ (Tablo 4)

İE tedavisi için serum idame seviyesi 10-15mg/l de, optimal etkinlikte, tutulacak şekilde günde iki doz halinde i.v. yolla verilecek 30 mg/kg/gün vankomisin de etkilidir.^{131,180} (Tablo 4) Yan etkilerin önlenmesi amacıyla infüzyon süresi 45 dakikadan az olmamalıdır.

Tablo 4 Streptokoklara bağlı doğal ve protez kapak endokarditinde antibiyotik tedavisine karar verme prensipleri (Abiotrophia suşları dahil) a

Rejim A. Doğal kapak endokarditi; penisiline tam hassasiyet MIC≤ 0.1 mg/L

≤ 65 yaş normal serum kreatininli hastalar	4 hafta, günde 4-6 dozda, 12-20 milyon ünite/ 24 saat IV Penisilin G ile 2 hafta, günde 2-3 doz, 3 mg/kg/gün IV (max. 240 mg/gün)
Yukarıdaki aynı koşullarında komplike olmayan ve hızlı klinik cevaplı tedavi	2 veya 4 hafta, günde 4-6 dozda, 12-20 milyon ünite/ 24 saat IV Penisilin G ile 7 gün hastanede kaldıktan sonra ayaktan /ambulatuar tedavi (bakınız tablo 5)
≥ 65 yaş ve/veya serum kreatinin seviyeleri artmış veya penisiline alerjik hastalar	4 hafta boyunca renal fonksiyona ayarlı penisilin G veya 4 hafta boyunca tek doz halinde 2 gr/ 24 saat IV bseftriakson
Sefalosporin ve penisilinlere alerjik hastalar	4 hafta boyunca, 2 dozda, 30 mg/kg/24 saat IV vankomisin

Rejim B Penisiline hassasiyet (MIC 0.1 mg/l-0.5 mg/l)veya protez kapak endokarditi

Her ikisi de 4 hafta boyunca olmak üzere 4-6 dozda 20-24 milyon ünite/ 24 saat Penisilin G veya b i.m. c tek doz seftriakson ile tekrar 2 hafta 2 gr/24 saat IV ile takip edilen 2 hafta boyunca d, 2- 3 dozda, 3 mg/kg/24 saat i.v. Gentamisin 4 hafta boyunca tek doz tedavi olarak vankomisin (dozaj için yukarı bakınız)

Rejim C penisiline direnç; MIC > 0.5 mg/l e

Tedavi enterekoklarla oluşan İE'deki gibidir.

- Daha önceleri "besinsel değişken streptokok" olarak sınıflanırdı (NVS)
- özellikle penisiline alerjik hastalarda
- Aktif İE'de IM enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır; damara giremeye yüzünden seçilmiş hastalarda kaçınılmazsa iki doza bölüp geniş bir kasa yapın
- Günde tek doz 2-3 mg/kg netilmisin iyi bir alternatif olabilir (serum zirve değeri <16mg/l)
- Streptokok suşları arasında penisilin veya seftriaksona (MIC > 8 mg/l) ve gentamisine (MIC > 500 mg/l) yüksek seviyede direnç (HLR) veya vankomisin veya teicoplanine direnç (MIC≥4 mg/l) nadirdir. Bu durumlarda, uzatılmış hassasiyet testleri ve uzman bir mikrobiyologla yakın işbirliği mecburidir.

Teikoplanin streptokoksik İE tedavisinde günde tek doz kullanılabilir alternatif bir ilaçtır. Bununla birlikte, düzenli serum seviyesi ancak bir haftalık tedavi sonrasında oluşacağından, doz yetersiz geldiği durumlarda tedavide ciddi başarısızlık oranları oluşur.¹⁸⁶ Bu kusuru kapatmak amacıyla ilk dokuz dozu 10 mg/kg i.v. iki doz verip 10 mg/kg /gün tek dozla devamı önerilir.¹⁸⁵

Aminoglikozidler

İnfekte vejetasyonlar azalmış metabolik aktiviteli yoğun bakteri gibi son derece özel durumlarla karşımıza çıkar. Otoradyografik incelemeler aminoglikozidlerin vejetasyonlarda homojen dağılımını göstermiştir.¹⁸⁷ Bununla birlikte tavşanlarda integre kompüterize modelle yapılan çalışmada amikasinin ancak normalde verilen dozlarının iki ile dört katı ilaç kullanıldığında vejetasyonlarda MBC dozuna ulaşabildiği gösterilmiştir.¹⁸⁸ Bu bulgu tek ve yüksek doz aminoglikozid kullanımını destekler. Diğer yandan, tavşanlarda taklit insan serumuyla yapılan ve günde tek doz ile üç dozu karşılaştıran çalışmada her iki uygulama da eşit etkinlikte bulunmuştur.¹⁸⁹ Bu çalışmaların dizaynına göre sonuçlar sadece İE nin alışılmadık tedavi modeli olarak günlük tek doz aminoglikozidle yapılan tedavi için geçerlidir. Günde tek doz aminoglikozid için yapılan sadece iki karşılaştırmalı çalışma vardır.^{190,191} Enterokoksik endokarditin tavşan modelinde günde üç kez verilen aminoglikozid tek doz ilaca oranla üstünlük sağlamıştır.¹⁹² Abiotrophia adiacens ve Streptococcus sanguis endokarditlerinde günde tek doz ile üç doz arasında fark bulunmamıştır.¹⁹³ İnsan serumunda seftriakson ve netilmisin seviyelerini taklit eden deneysel bir modelde tek doz aminoglikozid tedavisi tavsiye edilmektedir. Genelde, tavşan veya farelerde yapılan çalışmalarda, bu maddelerin yarıömürleri çok kısa olduğundan değişik doz rejimlerini karşılaştırmak güçtür.¹⁹⁵ Çalışma grubu, bu yüzden, tek ya da bölünmüş dozları önermek için hiçbir klinik ve deneysel veri bulamamıştır.¹⁸² İngiliz Antimikrobik Kemoterapi Birliğinin önerdiği günde iki kezlik doz tamamen spekülatifdir.¹⁸⁰ Yine de fagositik hücre olmadan (fokal agranülositosis) vejetasyondaki mikrobik ortam ve azalmış metabolik aktiviteli yüksek yoğunluklu bakteri in vivo gözlenen antibiyotik sonrası etkinin(PAE) olmamasını mantıklı kılmaktadır.^{196,197} Bu gözlem bölünmüş doz önerisini destekler.

Antibiyotik tedavi rejimleri

Penisilin, seftriakson, vankomisin veya özellikle teikoplanin streptokoksik İE tedavisinde kullanılmıştır^{190,198} ama bu ilaçlar geleneksel olarak aminoglikozid kombinasyonu ile kullanılırlar. Penisilin ile aminoglikozidlerin, özellikle gentamisin in vitro ve in vivo sinerjisi iyi bilinir.^{199,200} Bu sinerjistik yüksek ve hızlı öldürme etkisi penisilin veya seftriaksonun gentamisinle kombine iki haftalık tedavi protokolüne izin verir (Tablo 5). Bu tedavinin etkinliği ve emniyeti klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^{190,199,201} İlacın MBC sinin MIC değerinin 5 kat ya da üstüne çıkmasıyla ifade edilen tolerans olayı klinikle bağlantılı olmadığından MBC hesabı artık yapılmamaktadır.¹³¹

Tablo 5. Aşağıdaki tüm şartlar karşılanırsa iki haftalık bir tedavi rejimi veya ambulator tedaviyle takip edilen 1-2 haftalık hastane yatışı değerlendirilebilir.

- Penisiline tamamen hassas ($MIC \leq 0.1 \text{ mg/l}^a$) streptokoksik (enterokoksik olmayan) izolatlarla doğal kapak infeksiyonu, antibiyotik tedavisine çabuk (< 7 gün) cevap
- TEE'de ≤ 10 mmlik vejetasyonlar
- İhmal edilemeyecek kapak regürjitasyonu, kalp yetersizliği, ileti anormallikleri, sepsis veya embolik olaylar gibi kardiyovasküler komplikasyonlarının olmayışı
- Hastanın ev koşullarının ambulator tedaviye uygun oluşu

^a Yukarıdaki kriterleri karşılayan ancak Penisilin G veya seftriaksona azalmış hassasiyetli ($MIC \leq 0.1 \text{ mg/l}$ - 0.5 mg/l) streptokok izolatlı hastalarda evde tedavi adayı olarak değerlendirilebilir. Bu durumda, hastanede 2 haftalık penisilin- gentamisin tedavisinden sonra ev tedavisi olarak 2 gr/ 24 saat IV tek doz seftriakson uygulanabilir.

Tablo 4' de Streptokoksik İE için değişik tedavi seçenekleri özetlenmektedir. Yeni yapılan çok merkezli çalışmalara göre streptokok izolatlarının %56'sı Openisiline dirençlidir ($MIC > 0.12 \text{ mg/l}$) ve Avrupa'nın düşük dirençli bölgesinde bile *S. mitis* suşlarının % 44ü penisiline direnç gösterir.²⁰² Bununla birlikte bu suşların çoğunluğu 0.1 ile 0.5 mg/l arasında MIC değerlerine sahiptir ve penisiline hassas suşlara oluşan İE tedavisine benzer rejimlerle tedavi edilebilirler.²⁰³ Böylece ilk iki haftada gentamisin eklenmiş dört haftalık penisilin tedavisi emniyetli gözükmektedir.¹⁹⁸

Streptokoksik İE tedavi önerileri birçok çalışma sonucunda elde edilmiştir. Bu yüzden bunlar B seviyesi kanıtlara dayalı sınıf I tavsiyeleridir.

Evde ve ayaktan tedavi

Ambulator tedavi hastanın giderek antibiyotiklerinin enjekte edildiği ve eve döndüğü tedavi modelidir. 'Yatılı olmayan' hasta terimi tedavisini eve gelen hemşire vasıtasıyla, hekim muayenesinde veya evde kendi kendine alan hasta grubu için kullanılır.²⁰⁴ Ayaktan ve evde parenteral antibiyotik tedavi (OHPAT) tüm bu terimleri içine alacak şekilde kullanılır.²⁰⁵ Parenteral antibiyotik tedavisinin evde yapılması ABD için 20 yıldır geçerli olmasına karşın Avrupa'da göreceli olarak yenidir. Yatarak tedaviyi OHPAT ile karşılaştıran çalışma yoktur, ama İE tedavisinde seçilmiş hastalar evde güvenle tedavi olmaktadır.²⁰⁶

Çalışma grubu İE tanılı tüm hastaların mültidisipliner bir uzman kadrosu tarafından değerlendirilmesi ve ilk 1-2 haftalık tedavinin mutlaka kalbi ilgilendiren ya da ilgilendirmeyen komplikasyonlar-özellikle embol için takibi yapılmak üzere hastane yatışını önermektedir. Embolik komplikasyonların insidansı ilk antimikrobik tedavi haftasından sonra hızla düşer. İki haftalık uygun tedaviden sonra ilk embolinin ortaya çıkışı olağandışıdır.^{44,207} İE hastalarının büyük bir bölümü OHPAT adayı olabilir fakat bu yaklaşım uygun klinik çalışmalarla desteklenmelidir. OHPAT şartları her sağlık sistemi için ayrıca belirlenmelidir.²⁰⁵

Stafilokok endokarditinin antibiyotik tedavisi

Stafilokoka bağlı İE tüm İE vakalarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturan özellikle şiddetli ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur.²⁰⁸ Prognozu düzeltmenin anahtarı uygun antibiyotiğe erken başlamaktır. Vakaların % 90'ı S.aureus'a kalan %10'u özellikle S.lugdunensis'in kötü klinik oluşturduğu koagülaz-negatif stafilokok (CONS) türlerine aittir.²⁰⁹⁻²¹³ İlaç bağımlısı olmayanlarda S.aureus'a bağlı İE ağırlıkla sol kalp kapaklarını tutar. Erken PVE vakalarının %75'den fazlası, başta metisiline dirençli S.epidermidis suşları olmak üzere CONS suşlarına bağlıdır.²¹⁴ Kapak replasmanından 12 ay ve sonrasında (geç PVE) tanımlanan PVE her biri %25 oranda olmak üzere S.aureus ve CONS suşlarına bağlı oluşur. Bu organizmaların büyük çoğunluğu toplumdan kazanılmış olup genellikle metisiline hassastır.

Protez materyaline ilişkin olmayan stafilokok endokarditi

Günümüzde İE'ye sebep olan S.aureus suşlarının %10'dan azı penisiline hassastır. Toplumdan kazanılmış İE yapan S.aureus suşları genellikle penisiline dirençli ama metisiline hassastır (MSSA). Seçilecek tedavi en az 4 hafta boyunca 6 saatte bir 2 gr i.v. bolus şeklinde verilecek penisilinaza dirençli penisilin (oxasilin veya muadilleri) olmalıdır.(Tablo 6)^{215,216}

Penisiline akut tipte (İgE tipinde) aşırı duyarlılığı olan hastalarda herhangi bir beta-laktam antibiyotikten kaçınılmalıdır. Bu vakalarda, seçilecek antibiyotik vankomisin olmalıdır (Tablo 6). İnvitro ve klinik çalışmalar vankomisinin S.aureus'a karşı bakterisid aktivitesini penisilinaza dirençli penisilinlerden daha az olduğunu göstermiştir. Bu sebeple, vankomisin kullanımı MSSA-İE olan İgE tipi alerjili hastalarla sınırlı olmalıdır.^{180,217-219} Obez hastalarda vankomisin dozu ideal vücut ağırlığına ayarlanmalıdır. Vankomisin kullanımı dozağ ayarlaması için plazma seviyelerinin monitorize edilmesini gerektirir.(Bkz.bölüm ilaç seviye takibi)

Klinik çalışmalarda gentamisinle yapılan kombinasyonlar kapak hasarını azaltma ve apse oluşumunu önleme gibi faydalar sağlayarak daha hızlı bakteriyemi temizlenmesini sağlamıştır.²²⁰ Bu sebeple tedavinin ilk 3-5 gününde oxasilin (veya uygunsa vankomisin) ile gentamisin kombine edilmesi konusunda ortak görüş vardır.^{180,219} Oxasilin (veya vankomisin) verildikten sonra gentamisin 8 saatte bir 3 mg/kg dozunda (günlük maximum 240 mg) i.v. bolus şeklinde verilmelidir.

Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) etkili antibiyotik sayısı az olduğundan yaptığı İE zor durumlara yol açar. Birçok MRSA suşu aynı zamanda aminoglikozidlere de dirençli olduğundan gentamisin eklenmesi prognozu değiştirmeyecektir. Komplike olmayan NVE'de rifampisin endike değildir. Eğer klinik gidiş komplike hale gelirse (intrakardiyak apseler veya kontrol edilemeyen lokal enfeksiyon) tedavi PVE'de olduğu gibi olmalıdır. (Bkz.bölüm intrakardiyak protez materyalli hastalarda stafilkok endokarditi)

CONS suşları tarafından oluşturulan NVE'nin tedavisi organizmanın beta-laktam antibiyotiklere hassasiyetine bağlıdır. Toplumdan edinilmiş infeksiyonlarda birçok suş metisiline hassasken, hastaneden edinilmiş suşlarda vakaların %50 sinden çoğunda metisilin ve tüm beta-laktam antibiyotiklere direnç gözlenmiştir.^{222,223} Her durumda,CONS suşlarının beta-laktam antibiyotiklerine karşı çapraz direncini saptamak çok önemlidir. CONS tarafından yapılan NVE *S.aureus* infeksiyonları için verilen aynı terapötik algoritma izlenerek tedavi edilebilir. (Bkz Tablo 6)

Randomize çalışma ve bununla birlikte A seviyesi kanıtları az olmasına rağmen eldeki bilimsel materyal stafilkok'a bağlı İE tedavisi için sınıf I tavsiye oluşturulmasına imkan tanımaktadır.

Tablo 6 Stafilkoklara bağlı İE'de antibiyotik tedavisi kararı

Rejim A Doğal kapak endokarditi

MSSA ^a penisilin alerjisi yok	En az 4 hafta ^c boyunca 4 doza bölünmüş 8-12 gr/24 saat IV oksasilin ^b ile tedavinin ilk 3-5 günü, 3 dozda, 3 mg/kg/24 saat i.v. (maksimum 240 mg/gün) gentamisin
MSSA ^a penisilin alerjisi var	4-6 hafta ^d , 2 dozda 30 mg/kg/24 saat IV vankomisin ile Tedavinin ilk 3-5 gününde, 3 dozda, 3 mg/kg/24 saat i.v. (maksimum 240 mg/gün) gentamisin
MRSA ^a	6 hafta boyunca 2 dozda ^e , 30 mg/kg/24 saat IV vankomisin

Rejim B Protez materyali/ kardiyak kapak protezlerini tutan endokarditi

MSSA ^a	Her ikisi de 6-8 hafta olacak şekilde, 4 dozda, 8-12 gr/24 saat IV oksasilin ^b ile 3 dozda 900 mg/ 24 saat iv rifampidsinle tedavinin ilk 2 haftasında, 3 dozda, tedavinin ilk 3-5 günü, 3 dozda, 3 mg/kg/24 saat IV (maksimum 240 mg/gün) gentamisin
MRSA ^a CONS ^h	6 hafta boyunca 2 dozda ^e , 30 mg/kg/24 saat IV Vankomisin ile her ikisi de 6-8 hafta boyunca olmak üzere 3 dozda, 300 mg/ 24 saat IV rifampisin ve 3 dozda 3 mg/kg/24 saat IV gentamisin ⁱ

a metisiline hassas staphylococcus aureus

b veya eşdeğerleri

c iki haftalık tedavinin yeterli olabileceği ilaç bağımlıları hariç (bakınız bölüm intravenöz ilaç bağımlılarındaki İE'de tedavi ve sağaltım)

d her ikisi için, ani (IgE) tipte tedavi esnasında aşırı duyarlılık reaksiyonu

e En az 60 dakikalık infüzyonla

f daha önce oksisilinle tedavi edilmiş hastalarda total tedavi süresi 4 hafta olmalıdır. Bu hastalara ikinci kez Gentamisin verilmemelidir

g metisiline dirençli staphylococcus aureus

h koagülaz negatif stafilkoklar. Oksasiline hassas CONS'ta Vankomisin yerine oksasilin gelmelidir

i invitro gentamisine hassasiyet gösterilebilirse, CONS'ta sadece 2 hafta olmak üzere MRSA'da tüm tedavi süresince gentamisin eklenir. Eğer mikroorganizma tüm aminoglikozidlere dirençliyse, gentamisin bir florokinolonla değiştirilebilir.

Kalpiçi protez varlığında stafilokok endokarditi

S.aureus'un sebep olduğu PVE ve diğer protez maddesi infeksiyonları yüksek mortaliteye sahiptir.²¹⁴ İkna edici invitro çalışma olmamasına rağmen penisiline dirençli bir penisilin tedavi boyunca rifampisin ve ilk 2 haftada gentamisin ile kombine edilerek 6-8 hafta kullanılır.^{180,224} Kombine antimikrobik tedaviyle bile kötü prognoz beklendiğinden cerrahi erkenden düşünülmelidir. (Bkz.bölüm aktif PVE için cerrahi) MRSA ile oluşan PVE'li hastalar invitro hassasiyet gösterilebildiği sürece 6-8 hafta boyunca vankomisin, rifampisin ve gentamisin kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. (Tablo 6). Bu B seviyesi kanıtlara dayalı sınıf II a tavsiyesidir.

Kapak değişiminden sonraki bir yıl içinde PVE yapan CONS suşları genelde metisiline dirençlidir. Bu tür suşların %30'u tüm suşlarda vankomisine karşı hassasiyet gösterildiği halde aminoglikozitlere dirençli olabilir.²²⁵ Deneysel modeller ve klinik çalışmalara bağlı olarak PVE'nin optimal tedavisi ilk 2 haftada gentamisin eklenmesiyle birlikte 6 hafta boyunca vankomisin ve rifampisin kombinasyonudur.²²⁵ Eğer sebep olan organizma tüm aminoglikozitlere dirençli ise ilaçlar florokinolonlarla değiştirilebilir.²²⁶ CONS tarafından yapılan erken PVE genellikle perivalvüler ve miyokardiyal abseler ve genellikle ilk haftalarda tekrar cerrahi gerektirecek kapak halka zedelenmeleriyle ilişkilidir.^{225,227,228} Enfeksiyonun metisiline hassas CONS suşlarıyla olduğu durumlarda vankomisin yerine oxasiline veya eşdeğerlerinden birinin kullanımı tavsiye edilir.

Enterokoklar ve penisiline dirençli streptokokların oluşturduğu İE nin antibiyotik tedavisi

Günümüzde enterokok grubundan en az 20 farklı türün varlığı söz konusudur.

E.faecalis yaklaşık %90 İE vakasından sorumluyken onu *E.faecium* takip eder. Streptokokların aksine enterokoklar genellikle birçok sefalosporinler, antistafilokok penisilinler, klindamisin ve makrolidlerin de bulunduğu geniş bir antibiyotik yelpazesine dirençlidir. TMP-SXZ ve yeni kinolonların klinik etkinliği şu anda tartışmalıdır.

Enterokoklar göreceli olarak aminoglikozidlere dirençlidir (gentamisin için MIC 4-64 mg/Lt), bununla birlikte beta-laktam antibiyotiklerle kombine edildiğinde sinerjistik bir öldürme etkisi bulunur.²²⁹ Bu nedenle hassas olan suşların yaptığı enterokok İE'lerinde penisilin ve streptomisin, daha sonra penisilin ve gentamisin klasik kombinasyonları başarıyla kullanılmıştır. Yine de, penisilin veya ampisiline dirençli veya aminoglikozidlere hayli dirençli (gentamisin MIC>500mg/Lt, streptomisin MIC>2000mg/Lt) suşlar bu kombinasyonların sinerjistik öldürme etkisine artık hassas değildirler.²²⁹

E. faecalis'e karşı ampisilinin bakterisid aktivitesi penisilinin 2 katı olmasına rağmen penisilin, yüksek serum konsantrasyonları ve uzun süreli tedavide ampisilin döküntüsü olabileceği için bu eksikliğini telafi edeceğinden tedavinin parçası olmaya devam etmektedir.

Gentamisin'e yüksek seviyede dirençli olan enterokoklar (gentamisin için MIC>500mg/lı) belki bağımsız test yapılması gereken streptomisin haricinde tüm diğer aminoglikozidlere de dirençlidir. Öte yandan, gentamisine hassasiyet diğer aminoglikozidlere hassasiyeti garantilemez.

Glikopeptid antibiyotikler genellikle enterokoklara karşı bakterisid etki taşımazlar, bu yüzden aminoglikozidlerle kombine tedavi mecburidir. Vankomisine karşı direnç gittikçe artan sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Vankomisine yüksek direnç gösteren suşlar (van A tipi direnç) teikoplanine karşı da dirençlidir. Bu durumda her ikisi de tedavi için uygun değildir. Bu durumda bir klinik mikrobiyoloji uzmanının yardımı istenmelidir (Tablo 7).

Tablo 7 Enterokoklar ve penisiline dirençli streptokoklara bağlı IE'de antibiyotik tedavi kararı

Penisilin MIC£8 mg/l ve gentamisin MIC<500 mg/l	4 hafta boyunca, 4-6 dozda, 16-20 milyon ünite penisilin 6 ile 2 dozda, 3 mg/ kg gentamisin i.v.
Penisilin alerjik hastalar ve penisilin/ gentamisine Hassas enterokoksik izolat Penisiline dirençli suşlar (MIC> 8mg/l) ^a	6 hafta boyunca iki dozda 30 mg/kg/gün IV vankomisinle gentamisin (dozu yukarıdaki gibi) 6 hafta boyunca vankomisin ile gentamisin (dozu yukarıda)
Vankomisine dirençli veya az hassas (MIC 4-16 mg/l) veya gentamisine yüksek seviyede dirençli suşlar	Uzman bir mikrobiyolog yardımı mecburidir. Antibiyotik tedavisi başarısız olursa, kapak değişimi erkenden düşünülmalıdır.

a Dirençli enterokoklar için oksazolidinon ile tedavi bir seçenek olabilir, ancak tedaviye sadece referans merkezinden tavsiye alındıktan sonra başlamalıdır.

Üç aydan daha uzun süre semptom gösteren ve PVE'li hastalarda tedavi kombinasyon için en az 4 hafta, komplike vakalar için en az 6 hafta devam etmelidir.¹⁸²

Bunlar B seviyesi kanıtlara dayalı sınıf II a tavsiyesidir .

Diğer mikroorganizmalara bağlı İE de antibiyotik tedavisi

Gram negatif organizmalarla olan İE

Özellikle kapak cerrahisinden sonraki bir yıl içinde olan NVE'nin %10 ve PVE vakalarının %15'ine kadar olan kısmı gram negatif bakterilerle olur. Bu suşlar arasında en çok enterobakterler, pseudomonas türleri ve HACEK grubu (Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella) İE ile alakalıdır.²³⁰

İE ile ençok alakalı enterobakterik türler E.coli, Klebsiella türleri, Enterobacter türleri ve Serratia suşlarıdır. Bu mikroorganizmaların hassasiyetleri tahmin edilemediğinden tedavi antibiyograma göre yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi genellikle yüksek dozda bir beta-laktam antibiyotik ve 4-6 hafta boyunca günde 2-3 doza bölünmüş halde 3 mg/kg/gün dozunda gentamisinidir.

P.aeruginosa'ya bağlı İE tedavisi invitro hassasiyet testlerine dayanır. Antipseudomonas aktiviteli bir beta-laktam antibiyotik ile tobramisin (günde 2-3 doza bölünmüş 3 mg/kg/gün) 6 hafta boyunca kombinasyonu uygun bir başlangıç tedavisi olarak kabul edilir. En iyi terapötik etkinin tobramisin serum zirve konsantrasyonları 12 mg/lit veya daha yüksek olduğunda elde edildiği gösterilmiştir.^{231,232}

Ampirik tedavi kararı verirken İE'ye sebep olan HACEK grubu organizmaları ampisiline dirençli olarak kabul edilmelidir ve NVE'de 3-4 hafta, PVE'de 6 hafta boyunca günde tek doz şeklinde i.v. 2 gr verilen seftriakson benzeri bir üçüncü kuşak sefalosporin tedavi seçeneği olmalıdır. Seftriakson mükemmel bir farmakokinetik profile sahip olduğundan uzun yarıömrüyle günde tek doz kullanılabilir. Eğer ampisilin hassasiyeti varsa ampisilin (3-4 dozda 12 gr/gün) gentamisinle kombine (2-3 dozda 3 mg/kg/gün) edilerek kullanılır.^{224,233} Aminopenisilinler ve semi-sentetik penisilinler kanda penisilinden daha uzun yarıömürlü olduğundan günde üç dört kez emniyetle kullanılabilir.

İEnin olası patojenleri olarak tanımlanan diğer gram negatif organizmaların tedavisi (mikrobiyolojik tanı için bkz.bölüm kültür negatif endokardit) uzman bir mikrobiyolog ile yapılmalıdır.

Q-ateşi sebebi Coxiella burnetii kaynaklı İE için rifampinle kombine edilen 12 saatte bir i.v. 100 mg doksisisklin tedavi seçeneğidir. Klinik çalışmalarda tetrasiklin ve florokinolon kombinasyonları etkin bulunmuştur.²³⁴ Birçok hastada relapsları önlemek amacıyla kapak replasmanı gerekir. Coxiella hücreiçi patojen olduğundan operasyon sonrasında antimikrobik tedavi en az bir yıl veya ömür boyu sürmelidir.

Bunlar B seviyesi kanıtlara dayalı sınıf II a tavsiyeleridir.

Fungal İE

%75'i Candida suşlarına bağlı fungal İE sayısı son yıllarda artmış bağıışıklığı baskılanmış hasta, narkotik bağıımlıları, artmış kardiyak cerrahi oranları, yatan hastalarda parenteral beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artışlara paralel çoğalmaktadır.²³⁵ Sadece antimikotik tedaviyle yüksek mortalite oranları ve aktif İE de kardiyak perioperatif mortalitede azalma, ilk tedavi seçeneğini cerrahi yapmaktadır.

Günlük doz 1 mg/kg olmak üzere amfoterisin B veya daha az toksik ambisom preparatları fungal İE için tedavi seçenekleridir. Sürekli infüzyon tedaviye bağı ateş gibi yan etkileri azaltır. In vivo şartlarda sadece amfoterisinden daha etkili olduğu kanıtlanmasa da in vitro şartlarda 5-fluorositozinle kombinasyon sinerjistik etkiye sahiptir.²³⁶ Neredeyse tüm vakalarda infeksiyonu kontrol etmek için cerrahi gerekir.^{236,237}

Bunlar B seviyesi kanıtlara dayalı sınıf IIa tavsiyeleridir.

İlaç seviyesi izlemi

Başlangıç antibiyotik seçimi ampirik olsa da asıl tedavisi MIC testlerine göre düzenlenmelidir.

Beta-laktam antibiyotiklerin standart dozlarda serum zirve konsantrasyonlarına kolayca ulaşılacağından sürekli serum seviyesi takibi gerekli değildir. Genellikle, bakterisidal etkilerinin artışı artan zirve konsantrasyonlarıyla değil MIC üzerindeki zaman dilimiyle ilişkilidir. Penisilin G zirve konsantrasyonları hızla düşeceğinden (penisilin yarıömrü 20-30 dakika) ilaç an az dört dozda verilmelidir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda penisilin yarıömrü uzayabilir. Bu nedenle kreatinin klirensi bakılarak doz ayarlaması yapılması istenir. Enterokoklara bağı İElerde ve yüksek glomerüler filtrasyon hızları olan genç insanlarda daha yüksek doz penisilin G verilmelidir; çünkü bu bakteriler penisilinün öldürücü etkisine tolerans geliştirmiştir ve *S.viridans* grubuna oranla MIC değerleri 1-50 kat daha yüksektir. Aminoglikozid tedavisi esnasında ilaç seviyesi takibi önerilir. Gentamisin tüm zamanda seviyesi renal veya ototoksik etkilerinden kaçınmak amacıyla 0.1 mg/lit seviyesinden aşağıda olmalıdır.

En iyi vankomisin etkisinin serum konsantrasyonları ancak sebep olan organizmanın MIC değerinin enaz 2-4 üzerinde tutulduğunda ortaya çıkacağı bilinmektedir. İdame seviyesi 10-15 mg/lit olmalıdır. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda ilaç seviyesi bir kez kontrol edilmeli, eğer bir aminoglikozid ile kombine ise haftada 2-3 kez ölçüm yapılmalıdır. Bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda haftada 2-3 kez yada günlük takip gerekebilir. Teikoplanin günlük tek doz halinde verilebilecek alternatif bir glikopeptiddir.

Bununla birlikte, optimal öldürücü etkiyi sağlamak için 4-5 gün boyunca (9 doz) günde 2 kez yükleme dozunun gerekli olduğu gösterilmiştir (bkz.bölüm penisilin,seftriakson,vankomisin ve teikoplanin)¹⁸²

Rifampisin başlıca karaciğerden atıldığından standart doz uygulamalarında ilaç seviyesinin takibi gerekli değildir. Karaciğer fonksiyonları bozulursa doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılması düşünülür.

Özel durumlarda tedavi

Kültür negatif endokardit (CNE)

CNE vakalarında tedaviye başlamadan önce belirlendiği gibi bir tanısız strateji (bkz.bölüm şüpheli fakat kanıtlanmamış İEde tanısız yaklaşım) ve özel tip İE yaratan daha olası organizmalar üzerine odaklanabilmek amacıyla hastanın hikayesi (intravenöz ilaç bağımlılığı, daha önce implante kapak varlığı, MRSA prevalansı yüksek olan bölge) değerlendirilmelidir. (bkz.bölümler İVDA'lı ve hamile İE vakalarında tedavi ve sağaltım). Son olarak, hastanın daha önce antimikrobik tedavi görüp görmediği de not edilmelidir.

Eğer Bartonella suşları, Klamidya suşları, Koksella suşları, Lejyonella suşları, Nokardiya suşları ve mantarlardan şüphe edilmiyorsa bugünkü durumda klinik deneyime dayalı ve Tablo 8' de listelenmiş plan en kullanışlı olanıdır (Sınıf II a tavsiyeleri)

Tablo 8 Doğal (NVE) veya protez kalp kapaklarının (PVE), kültür negatif endokarditinde ampirik antibiyotik tedavisi

NVE		
Vankomisin	15.0 mg/kg iv 12 saatte bir ^{a,b}	4-6 hafta
+ Gentamisin	1.0 mg/kg iv 8 saatte bir	2 hafta
PVE		
Vankomisin	15.0 mg/kg iv 12 saatte bir	4-6 hafta
+ Rifampisin	300-450 mg P.O 8 saatte bir	4-6 hafta
+ Gentamisin	1.0 mg/kg iv 8 saatte bir	2 hafta

a ilaç seviye takibi için maksimum 2 gr/gün

b aminopenisilin eklenebilir

Kalp içi yabancı materyal implantasyonundan sonra endokardit
İntrakardiyak yabancı madde enfeksiyonları etyoloji, klinik gidişat, tedavi ve prognoz açısından anahtar teşkil eden implantasyon sonrası erken yada geç dönem oluşabilir.

Protez kapak endokarditi (PVE)

S.aureus ve enterokoklar tarafından takip edilen CONS en sık erken PVE sebebidir.²³⁸ Geç PVE mikrobiyolojisi doğal kapak endokarditinkinden farklıdır.^{5,239} Erken PVE sıklığında düşüş rutin antimikrobik perioperatif profilaksi ile belirgin sağlanmışken^{5,214,240} PVE insidansını mekanik kalp kapaklarının dikiş halkalarının gümüşle kaplanması metodu ile dahada düşürmek çabaları başarısız olmuştur.²⁴¹

Uygun medikal ve cerrahi tedavi, klinik sonuçları belirgin şekilde iyileştirdiğinden PVE'nin erken tanısı önemlidir.²⁴² PVE'deki antimikrobik tedavi prensipleri temelde NVE'dekilerle aynıdır. Bununla birlikte, tedavi 6 haftaya kadar uzatılmalıdır.

Sadece özel vakalarda 2 hafta hastane yatışıyla tedavi başlangıcından sonra evde tedavi düşünülebilir (ev ve ayaktan tedavi). PVE tedavisi özel çevre mikroorganizmaları antibiyotikler tarafından temizlenmekten koruyabileceğinden çok zor olabilir.^{40,41,243} CONS suşları hücre dışı kabuklar oluşturup konakçı savunma mekanizmalarını önler ve bakterilerin öldürülmeyle korunmasını sağlar.⁴⁰

Diğer intrakardiyak yabancı madde infeksiyonları

Kalıcı kalp pili veya kardiyoversiyon defibrilatör infeksiyonları (PPMI) göstergeleri ateş ve sürekli bakteriemidir. Bu infeksiyonlar subkutan dokuda, intravasküler bölümde veya herikisinde yerleşebilir.²⁴⁴ Bakteriyel vejetasyon içeren bir endovaskülit mural endokardiyumda, elektrod ucunda, sağ kalpte, triküspit kapak üzerinde veya subklavyen venden süperior vena kavaya kadar herhangi bir yerde bulunabilir. TEE genellikle elektrodla bağlantılı vejetasyonların tanınmasında yardımcıdır. S.aureus başı çeken mikroorganizmadır (%50), CONS bir diğer %25'i oluşturur.^{245,246} Diğer organizmalar arasında Gram negatif bakteriler, mantarlar, enterokoklar bulunur.²⁴⁵⁻²⁴⁷ İmplantasyon sonrası ilk 12 ayda oluşan PPMI'da S.aureus başı çeker. Büyük PPMI serilerinde genellikle S.epidermidis izolatlarından %10'undan azı metisiline dirençli bulunmuştur. Bu bulgu aşikar klinik belirtiler göstermeden önce PPMI'nin implantasyon prosedürü sırasında olabileceği gerçeğini destekler.^{245,248}

PPMI'nin anti mikrobik tedavisi mümkünse kültür ve hassasiyet testleri desteğinde ve bireyselleştirilmelidir. Birçok vakada tedavi süresi 4-6 hafta olmalıdır. PPMI hastalarının sağaltımı tartışmalıdır; çünkü sadece antibiyotik kullanımı ile yoğun antibiyotik kombinasyon tedavisi ve led ve çöküntülerin çıkartılması arasında karşılaştırılmalı prospektif çalışma kısıtlıdır.²⁴⁹ Sebep olan organizma ile alakalı elektrot ledlerinin çıkartılıp CONS vakalarında daha başarılı olması olası konservatif tedavi ihtiyacı önerilse bile tüm sistemin çıkartılması genelde tavsiye edilir.^{249,250}

Bu sınıf II b tavsiyeleri C seviyesi kanıtlara dayalıdır.

Bu bağlamda, infekte sistemin çıkartılması yeni kalp pili takılana kadar geçici pacing yapılması (iki basamaklı) veya aynı anda reimplantasyon (tek basamaklı) tarafından takip edilir.^{250,251} Eğer tek basamaklı bir prosedür kullanılacaksa, yeni transvenöz sistem genellikle karşı tarafa implante edilir. Şiddetli infeksiyonlarda ve acilen kalp pili gereken hastalarda epikardiyal pile dönüşümü düşünülebilir. Ventiküler yardım cihazlarının (VAD) infeksiyonlarının tedavisinde az belirli bilgi mevcuttur.²⁵²⁻²⁵⁴ Hem ultrason hem de CT görüntülemesi cihaz etrafındaki alanı haritalamak için kullanıldıysa da bu bulguların spesifite ve sensitivitesi iyi ortaya konmamıştır. Bireysel vakalarda izleyen kardiyak transplantasyonlar başarılı olmuştur.^{242,255}

VAD bağlantılı bakteriler, eş zamanlı kalp nakli yapılmadan cihazların yaşam şansı tanımadan çıkartılması mümkün olmadığından en zor baş edilir infeksiyon kaynağıdır. PVE'de olduğu gibi antimikrobik tedavinin bakterisitik dozlarının 6 hafta boyunca kullanılması önerilir. Tedavi tamamlanmasına yakın kan kültürleri steril olursa ve verici kalp bulunabilirse kalp nakli uygulanabilir.²⁵⁶

Intravenöz ilaç bağımlılarında İE tedavisi

Intravenöz eroin alışkanlığını da kapsayacak şekilde parenteral ilaç bağımlılığı Avrupada 750000 kişiyi ilgilendirmektedir. İE İVDA'nın en şiddetli komplikasyonlarından biridir ve özellikle taşra tıp merkezlerinde IV ilaç bağımlılığı özellikle rekürren İE'nin en sık sebebidir.^{257,258}

Vakaların %60-70inde sebep olan organizma metisiline hassas S.aureustur (MSSA).²⁵⁹ Diğer organizmalar streptokoklar, enterokoklar (%15-20), P.aeruginosa, S.marcescens, diğer gram-negatif çubuklar(<%10) ve Candida suşlarıdır (<%2). Vakaların %5-10 unda polimikrobik İE (%5) ve CNE rapor edilir.^{257,258} Triküspid kapak (>%70) ve sonrasında sol kalp kapakları en sık etkilenirken, pulmoner kapak tutulumu çok nadirdir (<%1)^{257,258} Vakaların %5-10 unda sol ve sağ kalp kapakları eşzamanlı tutulabilir. Bu hastaların çoğunluğunda predispozan kalp hastalığı yoktur.

İVDA'da tipik lezyon S.aureusa bağlı triküspid kapak İEsidir. Bu durumda iki önemli özellik fark edilmelidir;

- a) triküspid kapak vejetasyonlarında yapışan mikroorganizma miktarı aort veya mitral kapaktakilerden çok azdır,^{260,27}
- b) sağ kalp İEde prognoz daha iyidir (cerrahi %2 den az uygulanır, mortalite %5ten azdır)^{257,258}

Ampirik antimikrobik tedavi

Hasta kabulde ampirik tedavi kararı şüphelenilen mikroorganizmaya,bağımlı tarafından kullanılan ilaç veya uçucu tipine ve tutulan kalp yanına göre verilir.^{257,258} En sık rastlanan patojen olan S.aureus mutlaka kapsam altına alınmalıdır.Tedavide MRSA'nın yerel prevalansına bağlı ya penisilinaza dirençli penisilinler ya da vankomisin kullanılır.^{261,262} Hasta pentazosin bağımlıysa antipsödomonas ajan eklenmelidir.²⁶³ Eğer IVDA'lar limon suyunda eritilmiş esmer eroin kullanıyorsa Candida suşları(C.albicans değil) düşünülmeli ve antifungal tedavi eklenmelidir.²⁶⁴ Diğer yandan,altta yatan kapak lezyonları ve/veya sol yan tutulumu olan IVDA'larda streptokok ve enterokoklara karşı antimikrobik tedavi mutlaka eklenmelidir.^{257,258} Sebep olan organizma tespit edildiğinde tedavi buna göre ayarlanmalıdır.

Spesifik antimikrobiyal tedavi

İlaç bağımlılarında MSSA'ya bağlı İE de kullanılan standart tedavi de uygulanabilir ama iki haftalık tedavinin yeterli olacağını bildiren veriler vardır.²⁶⁵ Yine de standart 4-6 haftalık tedavi şu durumlarda kullanılmalıdır;

- antibiyotik tedavisine yavaş klinik veya mikrobiyolojik cevap (<96 saat),^{267,268}
- sağ kalp yetersizliği, 20 mm den büyük vejetasyonlar, akut solunum yetersizliği, akciğer dışında septik metastatik odaklar (ampiyem dahil) veya akut böbrek yetersizliği gibi kalp dışı komplikasyonlar ile komplike olmuş sağ kalp İEi;²⁶⁶⁻²⁶⁸
- penisilinaza dirençli penisilinler dışındaki antibiyotiklerle tedavi; ^{218,265,267,269}
- AIDS olsun olmasın şiddetli immünsüprese IVDA lar(<200 CD4 hücreleri/ul)^{270,271}

IVDA'larda sağ yanlı S.aureusa bağlı İE hasta uyumu takip edilebiliyorsa ağızdan verilen siprofloksasin artı rifampisin ile başarıyla tedavi edilebilir.²⁷² MSSA'dan ayrı organizmalar için IVDA'larda tedavi bağımlı olmayanlarla farklılık göstermez.^{180,266,182}

Cerrahi tedavi

IVDA'larda cerrahi endikasyonu ve perioperatif yaklaşım bağımlı olmayanlardaki gibidir; ancak IVDA'larda, muhtemelen i.v. ilaç kullanımı devam ettiğinden, daha yüksek tekrar riski olduğundan daha konservatif tutulmalıdır.^{2,259} Bu sebeple,cerrahi endikasyon ve cerrahi tipi, ilaç bağımlılığı devam ederse, PVE oluşumunu önlemek amacıyla özel koşullarda takip edilmelidir.

Cerrahi için iki ana endikasyon vardır (sınıf II a tavsiyeleri):

- (a) Antimikrobik tedaviye rağmen en az yedi gün süren bakteriyemi (örn. *S.aureus*, *P.aeruginosa*) veya eradikasyonu zor mikroorganizmalarla olan İE (kronik mantar infeksiyonları)²
- (b) Eş zamanlı sağ kalp yetersizliği olsun olmasın rekürren pulmoner emboli sonrasında 20 mm.den büyük triküspid kapak vejetasyonlarının varlığı.²⁶⁸

IVDA'da HIV-1 infeksiyonunun İE tedavisine etkisi

Son zamanlarda, İE olan IVDA'lar arasında HIV-1 infeksiyonu prevalansı %40 ile 90 arasında değişmektedir.^{270,274} IVDA'larda medikal ve cerrahi İE tedavisinin tüm sonuçları bilinmese de yayınlanmış verilerden çıkan sonuçlar;

- (a) iki haftalık bir antibiyotik tedavisi uygun değildir;
- (b) İE'li HIV-1 infekte hastalara uygulanan kardiyak cerrahi ne İE ne de HIV prognozunu kötüleştirir.^{275,276}

Gebelik

Gebelikte kalp debisi artar ve sol ventrikül afterload ve kolloid osmotik basınç azalır.²⁷⁷ Hiperdinamik dolaşım masum bir üfürüm ve/veya ikinci kalp sesinde çiftleşmeyle sonuçlanır.²⁷⁸ Düzeltilmiş doğumsal hastalıklar veya keşfedilmemiş lezyonlar ilk kez veya tekrar semptomatik olabilir.

Fizyolojik afterload azalmasına ve/veya artmış kalp hızına bağlı akut sol yanlı kapak regürjitasyonu gebelikte daha iyi tolere edilirken, serum kolloid osmotik basıncındaki düşüş pulmoner konjesyon ve pulmoner ödemi artarabilir.²⁷⁸ Diğer yandan, sağ kalp kapak regürjitasyonu artan kan basıncına bağlı kötüleşir. Kan hacmi ve venöz hipertansiyonu önlemek amacıyla diüretikler kullanılabilir. İstenirse (bkz.bölüm embolik komplikasyonların önlenmesi) gebelik esnasında non-fraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi yapılabilir , ancak protez kapak takılmışsa önerilmez.^{219,279}

Gebe kadınlarda antimikrobik tedavi kararı verilirken değişmiş farmakokinetik durumu da gözetmelidir. Hiperdinamik durum nedeniyle, hepatik ilaç metabolizması artabilir, azalabilir veya değişmeyebilirken, etkin renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızları, kreatinin klirensi ve renal ilaç klirensi yaklaşık %50 oranında artar.²⁸⁰

İE'yi tedavide kullanılan ilk kuşak ilaçların çoğu gebeler için emniyetlidir. Penisilin, ampisilin, amoksisilin ve flukloksasilin maternal veya fetal komplikasyonlar olmadan yaygınca kullanılır.²⁸² Sefalosporinlerle yapılmış prospektif çalışma sayısı azken, şimdiye kadar embriyotoksik etkileri bildirilmemiştir.²⁸³ Makrolidler bildirilmiş teratojenite veya fetal yan etkileri olmadan gebelikte sıkça yazılmıştır. Aminoklikozidler, fetusta 8. kranial sinir toksisitesi yapabildiğinden sadece özel durumlar için saklanmalıdır.²⁸⁴ İmipenem ve rifampisin ile tedavi esnasında teratojenik etki bildirilmemiştir.²⁸⁴ Vankomisin için fetal ototoksisite ve nefrotoksisite potansiyeli çelişkili tartışma yaratmıştır. Standart dozlar ve ilaç monitorizasyonu ile fetal riskler artmıyor gözükmektedir.²⁸⁵ Kinolonlar gebelikte kontrendikedir.²⁸⁴

Antifungal ilaçlarla ilgili deneyim amfoterisin için derlenmiştir. Bu ajan ile ilgili olarak teratojenik etki bildirilmemişken,²⁸⁶ flukonazol için doza bağlı bir teratojenite (sıklıkla dismorfik çocuklar) saptanmıştır; ancak günde 150 mg emniyetli bulunmuştur.^{286,287} Gebelik esnasında İE için antimikrobik tedavi başlanmadan önce bir uzmanla veya referans merkeziyle konsültasyon yapılmalıdır.

Gebelikte cerrahi olası, ancak zor ve karışık bir işlemdir. İlık perfüzyon ısıları ve yüksek akım hızları sağlayan kardiopulmoner bypass tekniklerine rağmen fetal distres, geri kalmış büyüme ve fetal ölüm riski kalmaktadır. Sınırdaki vakalarda, cerrahi girişimin, fetus canlanıp sezaryen operasyonunun yapılabileceği zamana kadar ertelenmesi önerilir.²¹⁹ Kesin endikasyonlarda girişim annenin emniyetli biçimde nakil edilebileceği en deneyimli merkezde yapılmalıdır.

Aktif İE'de gebeliğin sonlandırılması için katı bir endikasyon yoktur. Akut kapak yetersizliği sebebiyle gelişen kalp yetersizliğinde ,hemodinamik iyileşme sadece gebelik sonlandırılmasıyla beklenemez. ACE inhibitörleri haricinde,bazıları fetus için artmış risk taşısa da hiçbir medikal veya cerrahi girişim gebeden esirgenmemelidir.²⁸⁸ Kritik vakalarda, her hasta için tedavi ayrı ayrı değerlendirilip tartışılmalıdır.

Klinik hastalığın takibi ve etkinliğin değerlendirilmesi

İE tanısı ve sorumlu patojenin tanımlanması sonrasında uygun antibiyotik tedavisine başlanır. Hastalığın bu döneminde gelişimi ve antibiyotik tedavisinin etkinliğinin saptanması için hastanın klinik ve laboratuvar kontrollerle gözlenmesi gereklidir.Takip günlük başucu muayeneyi,ateş ölçümlerini ve enfeksiyon işaretleri ile renal fonksiyonu görmek için periyodik kan testlerini içerir. Şüpheli enfeksiyon hallerinde yeni kan kültürleri, Holter EKG ve ekokardiografi de mutlaka gereklidir.

Tekrarlanan klinik incelemeler, üfürümde, kan basıncında değişiklik kalp yetersizliği belirtileri ve merkezi sinir sisteminde emboli belirtilerini saptamak için yapılır. Eklemlerde ve omurilikte sekonder metastatik infeksiyonlar oluşabilir. Kardiyak ve sistemik komplikasyonların sıklıkla mikrobiyolojik olarak uygun bir antibiyotik başlandıktan sonraki ilk günlerde ortaya çıkacağını bilmek önemlidir. Plöral sürtünme sesi veya effüzyon ile yan ağrısı olan hastalarda splenik abselerden kuşulanılmalıdır. Özel risk altındaki hastalar düzenli USG ve ara sıra BT/MR taramasından geçmelidir. Roth lekelerini saptamak amaçlı oftalmik inceleme İE özellikle stafilokoklar ve mantarlara bağlıysa düşünölmelidir.

Ateş İE gelişimini takipte kullanışlı ve önemli bir kriterdir. Komplike olmayan klinik seyirli hastalarda ateş 5-10 gün içinde normale dönmelidir.^{250,289} Genellikle S.viridansa bağlı infeksiyonlar S.aureus veya enterokoklara bağlı olanlardan antibiyotiklere daha hızlı yanıt verir. İlk haftadan sonra süregelen ateş progresif kapak harabiyeti, infeksiyonun kapak annulusuna uzanması veya paravalvüler abse oluşumu gibi komplikasyonların oluştuğunu gösterir (Tablo 9). Lokalize infeksiyonla septik emboli de inatçı ateş nedeni olabilir.²⁹⁰ Stabil klinik ve hemodinamik koşullardaki hastalarda afebril dönem sonrası rekürren ateş tedavinin üçüncü ve dördüncü haftalarında olur. Rekürren ateş genelde deri döküntülü veya olmadan beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan reaksiyona bağlıdır.²⁸⁹ Bununla birlikte, sonraki dönemlerde kardiyak komplikasyonlar, artrit ve sistemik emboli oluşabilir.

Tablo 9 İE hastalarında inatçı ateşin a olası nedenleri

- Kardiyak komplikasyonlar
Yetersiz antiimikrobik tedavi paravalvüler ve/veya miyokard abseleri, büyük vejetasyonlar
Perikardit / miyokardit (genellikle koroner emboliye bağlı olarak)
- Renal komplikasyonlar
Glomerulonefritler, bakteriüri
- Nörolojik komplikasyonlar
Serebral emboli, mikotik anevrizmalar, menenjit
- Pulmoner komplikasyonlar
Pulmoner emboli, eksüdatif plöriitis
- Diğer embolik komplikasyonlar-dalak, eklem, vertebralara ait
infekte damar yolları

Laboratuvar ölçümleri içinde CRP terapötik cevabı ölçmek için en iyi kriterdir. CRP değerleri ilk veya ikinci haftada hızla düşerken 4 ile 6 hafta boyunca hafif yüksek gözlenebilir.^{97,289,291} İnatçı yüksek CRP kardiyak veya diğer septik komplikasyonlu yetersiz denetlenen infeksiyonun işareti olarak yorumlanabilir. CRP'nin aksine iyi bir terapötik cevaba rağmen haftalarca yüksek kalabilen eritrosit sedimentasyon hızı hastalık değerlendirmesi için uygun değildir.

Beyaz küre sayısının ilk 1-2 haftada normale dönmesi de beklenebilir. İnatçı yüksek beyaz küre değerleri aynı zamanda aktif infeksiyonu da gösterir. Yüksek dozda beta-laktam antibiyotiklerle uzun süre tedavinin granülopoezi engelleyerek nötropeni yapabileceği farkedilmelidir.²⁹² Trombosit ve eritrosit düzeyi de sıkı takip edilmelidir. Renal fonksiyonların tekrarlanan serum kreatinin seviyeleriyle izlenmesi İE'nin sık komplikasyonu olan renal disfonksiyonu veya özellikle aminoglikozidler ve vankomisinle oluşabilecek yan etkileri erken dönemde tespit için gereklidir.²⁹³

Kardiyak komplikasyonlar düşünülüyorsa ekokardiografi en uygun inceleme metodudur. Güçlü antibiyotiklerin kullanımına rağmen kapak harabiyeti ve/veya paravalvüler abse oluşumu insidansı halen yüksektir. Ekokardiografi aynı zamanda antibiyotik tedavisinin sonunda valvüler hasarın yeri ve uzanımını saptamak için gereklidir. Uzun süreli takipte son ekokardiogram kıyas için önem taşımaz ve geç relaps veya reinfeksiyonu tespit için kolaylık sağlar.

Komplikasyonların sağaltımı

Embolik olaylar

Vejetasyon parçaları, infekte doku veya steril / infekte intrakardiyak trombüsler zaman zaman yerinden oynayabilir. Gerçek insidansı bilinmese de emboli, hastaların %22-43'ünde^{44,100,127,294,295} gözlenen, serebral belirtilerin periferik / viseral belirtilerden önde gittiği, aktif İE'nin en sık ve prognozla yakın ilişkili komplikasyonudur.^{100,294-296} Nekropsi çalışmalarında böbrek (%60), dalak (%44), beyin (%40) ve koroner arterler (%30) gibi majör organ tutulumunun çok daha yaygın olduğu görülür.^{65,297-299} Embolizasyon sonrası dalak abseleri rüptüre olmaya eğilimlidir, bu yüzden splenik tutulumu izlemek amacıyla abdominal tomografi kullanılmalıdır.³⁰⁰

Emboli riski altındaki hastalar

Aşağıdaki değişkenler B seviyesi kanıtlarına göre artmış emboli riski taşıyabilecek hastaları özetlemektedir:

- Etken patojen. Tam bir fikir birliği olmasa da birçok yayınlanmış seride enterokoklar, stafilokoklar, Abiotrophia suşları, hassas gram-negatif bakteriler (HACEK) ve mantarlara bağlı İE'de streptokoklara oranla 2-3 kat fazla embolik komplikasyon bildirilmiştir.^{44,127,294}
- Morfolojik özellikler. Embolik olay riski ekokardiografide saptanacak büyüklükte vejetasyonların gösterilmesiyle sıkıca ilişkilidir.^{301,302} Vejetasyon ebatları gibi morfolojik özelliklerin embolik komplikasyonların öncülleri olarak rolü tartışmalıdır. Vejetasyon boyutları yanında bu özellikler mobilite, kalıcılık ve hızlı büyümeyi kapsar.¹⁰⁵

Özellikle doğal mitral kapak tutulmuşsa >10mm.lik vejetasyon, mobilite ve başlangıç ekokardiografisinde düşük yoğunluklu vejetasyonlar prognozu belirleme özelliğine sahiptir.^{100,303,306}

Son raporlar TTE veya TEE'nin embolizm öngörüsünde herhangi rolünü doğrulamamıştır,³⁰⁷ yine de, TEE tarafından herhangi bir yerde saptanan >15 mm.lik değer embolizm için kesin öngörü değeri taşır.²⁹⁹ Bununla birlikte, sağ yanlı endokarditlerdeki yüksek pulmoner emboli oranları sağ kalpte sol kalpten daha büyük vejetasyonların yerleşmesine bağlanabilir. Başarılı tedaviler esnasındaki morfolojik değişimler embolizm gibi geç olaylar için öngörü değeri taşımaz.¹⁰⁵

- (c) İnfeksiyon başlangıcından beri geçen süre. Embolik olay riski İE'nin başlangıcında,sıklıkla hastane yatışından önce veya antimikrobik tedavinin ilk iki haftasında zirve noktasına ulaşır.,^{44,207,308} İE'nin ilk semptomları başladıktan sonra tüm embolik olayların %50 si 20gün, %80i 32 gün içinde oluşur.²⁰⁷
- (d) İnfeksiyonun yeri. Aort kapakla karşılaştırıldığında doğal mitral kapak İEsinde daha çok embolik komplikasyon gözlenmiştir.^{207,306,309}

Embolik komplikasyonların önlenmesi

Hızlı ve etkili antibiyotik tedavisi embolik komplikasyonları önlemeye yardımcı olabilir.Trombositlerin emboli oluşumunda rolü olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır.³¹⁰ Deneysel stafilokokus aureus İE inde asetilsalisilik asidin vejetasyon büyüklüğünü azalttığı, antimikrobik sterilizasyonu geliştirdiği,³¹¹ ve embolik olayların sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^{312,313} Bununla beraber İE, başka bir endikasyon yoksa (uzamış yatak istirahati, yoğun bakım, DIC veya sepsis gibi) heparinlerle antitrombotik tedavi başlatmak için endikasyon değildir. Eğer hasta uzun süredir oral antikoagülan tedavi alıyorsa (örn.mekanik kapak protezi) İE tanısı konar konmaz kumadin tedavisine hemen ara verilip standart heparin tedavisine derhal geçilmelidir.²¹² Embolik bir komplikasyonun ilk belirtisinden sonra vejetasyonlar halen ekokardiografide gösterilebiliyorsa ve infeksiyon halen aktifse tekrarlayan atak riski yüksektir.²⁰⁷ Vakaların %50 sinden fazlasında rekürrensler ilk ataktan sonraki 30 gün içinde belirginleşir.³¹⁴

Embolik olaylar sonrası cerrahi

Serebral bir emboli sonrasında erken uygulanabilirse (ilk 72 saat)^{207,300,315,316} ve kraniyal tomografi ile intraserebral hemoraji ekarte edilebilirse tekrar bir atağın önlenmesi amacıyla kardiyak cerrahi kontrendike değildir. Cerrahi sonuçların kan beyin bariyerinin değişmediği felcin ilk 72 saati içinde en iyi olmasına rağmen, bilgisayarlı tomografi taramaları hemorajik bir lezyonu ekarte ettiği sürece şiddetli kalp yetmezliği, devam eden sepsis veya antibiyotik tedavisine dirençli infeksiyonda endike ise cerrahi bekletilmemelidir.³¹⁶ Bu sınıf B tavsiyeleri sınıf II a seviyesi kanıtlara dayalıdır.

Mitral öpüşen vejetasyon (MKV)

Primer aort kapak endokarditine sekonder mitral kapak vejetasyonları sıklıkla diastolde sol ventrikül çıkış yoluna sarkan ve anteriyor mitral yaprakçığın ventriküler yüzünü kasan (MKV) büyük aortik vejetasyonlar yüzünden oluşur.¹¹⁷ MKVnin seri TEE incelemeleriyle erken saptanması, zamanında yapılacak cerrahinin mitral kapak morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünü koruyacağından, kardiyak cerrahi endikasyonu için önemli bir maddedir.¹¹⁷

Sağ kalp endokarditinin pulmoner komplikasyonlarının sağaltımı

İlaç bağımlısı olan ve olmayan hastalarda tekrarlayan pulmoner emboli veya çoklu pulmoner infiltrasyonlar, anemi ve sebebi bilinmeyen hematüri varlığında sağ kalp endokarditi şüphesi taşınmalıdır. İntravenöz ilaç kullananlarda veya pulmoner infiltrasyonu olan intrakardiyak cihaz veya nozokomiyal bakteriyemisi olan hastalarda sağ kalp endokarditinden kuvvetle şüphe edilmelidir. Uzamış damar yolu veya vücuda sokulan cihazların kanıtlarının kayıtlarını tutmak gerekir. Seri kan kültürleri ve ekokardiyografi istenir.^{317,318}

Pulmoner embolili bir sağ kalp İE sinin prognozu nispeten iyidir.³¹⁹ <10 mm.lik vejetasyonlar genellikle antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir.³²⁰ Sağ kalp endokarditine kıyasla sol kalp İE deki büyük bir fark ilkinde antikoagulan tedaviye ihtiyaç duyulmamasıdır.⁹⁵ Tekrarlayan pulmoner infiltrasyonlar kardiyak cerrahi için endikasyon değildir.³²¹ Eğer yeterli antibiyotik tedavisine rağmen ateş üç haftadan fazla inatçı seyirdeyse olası durumlar (pulmoner abseler) tekrar değerlendirilmelidir.³²¹

Kalp yetersizliği

Akut kapak yetmezliği

Akut, şiddetli kapak yetmezliğinde cerrahi girişim uygulanmalıdır.^{322,323} Eğer mitral regürjitasyon uzun süre devam ederse ve kardiyak indeks 1.5l/dak/m2 altına inerse ve ejeksiyon fraksiyonu <%35 olursa acil cerrahi girişim prognozu iyileştirmeyecektir.^{322,324} Acil cerrahi olasılığı yoksa medikal tedavi konjestif kalp yetersizliği semptomlarını iyileştirebilir. 0.5ug/kg/dak sodyum nitroprussid veya nitratların dikkatlice verilmesinden sonra dozlar sistolik kan basıncı 90-95 mmHg olana kadar basamak basamak artırılmalıdır. Arteriyel kan basıncının veya kardiyak indeksin 1.8 l/dak/m2 altına kritik düşüşlerinde dobutamin ve/veya dopamin eklenmelidir. Eğer hemodinamik durum medikal tedaviye yanıtızsız ve acil cerrahi uygulanamıyorsa intraaortik balon pompası sol ventrikül kuvvetini ve koroner perfüzyonu bariz bir şekilde iyileştirebilir.³²²

Şiddetli aortik regürjitasyonlu hastalarda konservatif metodlarla kolayca tedavi edilemeyen akciğer ödemi oluşur oluşmaz acil cerrahi endikedir.³²⁵ Başlangıçta daha az ciddi vakalarda hastanın kardiyak durumu sürekli gözlenebiliyorsa medikal tedavi başlanabilir. Transaortik regürjitasyonun azaltılması için 120 /dakika kalp atımı gereklidir. Kalp hızını artırmayan hastalar, özellikle AV blok ile gelirse geçici pacemaker tedavisi düşünülmelidir.³²⁵ Akut mitral ve aort regürjitasyonunun aksine, akut triküspid regürjitasyonunda cerrahi endike değildir.³²⁶

Miyokardit

Kalp yetersizliği, kapak disfonksiyonu kaynaklı hemodinamik yüklenme dışında, bazen miyokardial abselerle bulunan sık otopsi bulgusu olan miyokardit yüzünden de şiddetlenebilir. Dahası, koroner arter embolileri küçük miyokard nekroz sahaları ve gerçek bölgesel infarktlar yapabilir. Bu durum İE'de papiller kas rüptürünün oluşma mekanizması olabilir. Aktif İE esnasında yaygın miyokard tutulumu cerrahiye çabuklaştırılmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

Doğal ve protez kapaklarda non-stafilokoksik İE olan hastalarda renal tutulum ve akut renal yetersizlik kötü prognoz habercisidir. Bu gözlem önemlidir, çünkü aksi takdirde non-stafilokoksik İE stafilokoksik İE'den daha iyi prognoza sahiptir.

Yeni oluşan böbrek yetmezliği sıklığı (kreatinin>2 mg/dl) yüksektir.^{297,327} Daha önce farkedilmemiş olan İE'nin ilk belirtisi hızlı ilerleyen glomerülo nefrit olabilir.³²⁸ İE 'den sorumlu belli başlı organizmalar sıklıkla akut renal yetersizlik

Akut renal yetersizliğin değişik tipleri ve nedenleri:

- İmmün kompleks glomerülo nefriti: muhtemelen renal tutulumun en sık şeklidir. Artmış serum kreatinin seviyelerine ek olarak proteinüri ve hematüri de olur;
- Tek başına veya multi-organ yetersizliğinin bir parçası olarak gelişen septik sendromlardaki hemodinamik dengesizlik nedeniyle renal yetersizlik;
- Sıkça yüksek dozda ve uzun süre kullanılan aminoglikozidlere bağlı antibiyotik ilaç toksisitesi. Vankomisin ve penisilin (hipersensitivite) dahi renal yetersizlikte diğer olası faktörlerdir;
- Postoperatif renal yetersizlik: sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilen, özel ilgi gerektiren, akut İE hastalarında, multifaktöryel;
- Renal infarktlar ve sistemik emboli:sıklıkla sadece otopsilerde bulunur;
- Radyolojik amaçlı kontrast madde ortmı uygulamalarında:renal yetersizliğin uzak olası bir sebebidir.

Akut renal yetersizlikli hastaların tedavisi bütün klinik durum ve hastalığın evresine bağımlıdır. Şiddetli septik ve/veya post-operatif hastalarda kritik dönem hemofiltrasyonla geçilebilir.³³⁰ Şans eseri renal yetersizlik akut enfeksiyonu atlatan hastalarda reversibldir.

Renal bozulmanın önlenmesi erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisinin seçimiyle denenmelidir. Aminoglikozidler sadece bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde ve kan kültür sonuçları çıkmadan kullanılmalıdır. İlaç dozu, özellikle uzun süreli tedavi gerekecekse dikkatle ayarlanıp takip edilmelidir. Mümkünse radyolojik incelemeler için kontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır.

Aritmiler ve ileti bozuklukları

Aritmiler genellikle, koroner embolizm sonrası miyokardın iskemik hasarının veya septik yayılımın sonucudur. İleti bozuklukları doğrudan infiltrasyona bağlı ileti sisteminin (His demeti, nodal arterlere embolizm) hasarına bağlıdır.^{332,333} Spesifik ileti sisteminin tutulumu NVE ve doğal mitral kapak İEsine oranla PVE ve doğal aort kapak İesinde daha sıktır.^{334,335}

İleti bozukluklarının ortaya çıkması enfeksiyonun perivalvüler yayılımını ve daha kötü prognozu gösterir.³³⁶ EKG monitorizasyonu ve perivalvüler yayılımının saptanıp takibi için (tekrar)TEE endikedir.³³⁷ Bazı vakalarda ileti bozuklukları sadece medikal tedaviyle geriye dönse de ileti bozuklukları progresif vakalarda ve gösterilebilen perivalvüler yayılım varsa PVE'de tüm vakalarda cerrahi endikedir.¹²⁷

Ventriküler aritmiler miyokard tutulumunu gösterir ve kötü prognozu vardır.^{333,338} Aritmilerin medikal tedavisi miyokard tutulumu veya abse oluşumu gösterilebildiği durumlarda cerrahinin düşünülmesi haricinde genelde kabul edilen prensiplerden farklılık göstermez.

Tekrarlayan endokardit

'Relaps' terimi, ilk iyileşme sonrası klinik gerilemenin görülmesi ve aynı organizmanın (moleküler biyoloji ergeç gereklidir) kan kültürlerinde normalde haftalar içinde ama bazen bir yıl sonra dahi (Brucella ve Q-ateşi endokarditinde daha da geç) bulunmasını ifade eder. İE relapslarının dökümantasyonu için endokardit izolatlarının en az bir yıl saklanması mecburidir. Eş izolatların kanıtlanması genotipleme metodlarına dayanmalıdır. Nadir mikroorganizmalara bağlı İE'de yeni pozitif kan kültürleri, PCR, seroloji veya enfeksiyon süregenliğini gösteren diğer metodlar relapsı kanıtlamak için yeterli olacaktır. Artmış relaps hızıyla alakalı faktörler Tablo 10'da sıralanmıştır. Relapslar en çok yetersiz süre tedaviye veya enfeksiyon nedeni suşu iyi tanımadan seçilen suboptimal antibiyotiklere bağlı gelişir.

Yetersiz tedavi süresi nedeniyle relaps İE'lerde, bu arada direnç gelişmediyse, aynı ajan(lar)la 4-6 hafta tedavi yapılmalıdır. Eğer ilk antibiyotik seçimi hatalıysa, neden olan organizma ve hassasiyet testlerine göre ilaç değiştirilmelidir.^{339,342}

Tedavisi güç organizmaların bulunduğu vakalarda ve (tablo 10) intrakardiyak araç/yabancı madde olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi adayı olmayan hastalarda ömür boyu antibiyotik tedavisi gerekli olabilir.³⁴³

Tablo 10 Artmış relaps riskiyle ilişkili faktörler

- "tedavisi zor" mikroorganizmalar, ör. Brucella türleri, legionella türleri, chlamydia türleri, mycoplasma türleri, mycobacterium türleri, Bartonella türleri, Coxiella türleri, mantarlar
- tedavisi zor mikroorganizmalar ile intrakardiyak yabancı maddeler
- polimikrobik IVDAa endokarditi
- mikrobiyolojik negatif endokarditlerde ampirik antibiyotik tedavisi b

a IVDA= intravenöz ilaç bağımlısı

b tipik semptomların relapsı, uygun klinik kriterlerle doğrulanan IE, mikroorganizma spekülatif kalır

Aktif İnfektif Endokardit cerrahisi

Cerrahi indikasyonların özeti

Cerrahi aktif İE'li hastaların en az %30 unda ve iyileşme sonrası bir diğer %20-40 ında mecburidir.^{41,102,315,344-346} Prognoz, cerrahi kardiyak patoloji oluşmadan önce ve önceki antibiyotik tedavi süresine bakılmaksızın hastanın genel durumu çok bozulmadan^{119,315,345-348} yapılırsa daha iyi sonuç verir.³⁴⁹ Yaş cerrahi için kontrendikasyon değildir. Cerrahi endikasyonlar dikkatli klinik değerlendirme, mikrobiyolojik test sonuçları ve tekrarlanan ekokardiografik incelemelere dayandırılmalıdır.^{102,110,119,330,350}

Aktif NVE cerrahisi

Göz önünde tutulması gereken değişkenler şunlardır:

- (a) hemodinamik durum, akut kapak regürjitasyonunun yeni kötüleşmesi ve beraberindeki kalp yetersizliğinin şiddeti;
- (b) infeksiyon/sepsisin süregelmesi;
- (c) lokal ve genelde kontrol dışı infektif süreçler;
- (d) sorumlu mikroorganizmalar;
- (e) vejetasyon ve embolilerin morfolojisi;
- (f) nörolojik komplikasyonlar (Tablo 11).

Tablo 11 Aktif doğal kapak endokarditi esnasında cerrahinin düşünölebileceği komplikasyonlar

- Akut aort veya mitral regürjitasyon ve KKY
- Perivalvüler yayılım kanıtı (lokal kontrolsüz infeksiyon)
- 7-10 gün/uygun antibiyotik tedavisinden sonra inatçı infeksiyon
- Antibiyotik tedavisine zayıf cevap veren mikroorganizmalara bağlı infeksiyon (mantarlar, Brucella türleri, Coxiella türleri, Staphylococcus lugdunensis gentamisine yüksek dirençli enterokok türleri, gram-negatif organizmalar)
- Antibiyotik tedavisinin 1 haftalık bölümünde veya öncesinde >10 mmlik mobil vejetasyon
- Uygun antibiyotik tedavisine rağmen tekrarlayıcı emboliler
- Obstrüktif vejetasyonlar

- (a) Konjestif kalp yetersizliği (KKY) en sık cerrahi endikasyonudur.^{9,342,351-353} Akut aort regürjitasyonu ile seyreden KKY mortalitesi cerrahiyle dramatik azalma göstermiştir. Gerçek bir tedavi alternatifi yoktur (bkz. akut kapak regürjitasyonu). Akut mitral regürjitasyon için, sol ventrikül zayıflığını etkileyip transmitral regürjitan hacmi azaltan güçlü farmakolojik seçenekler olduğundan, cerrahi endikasyonu daha karmaşıktır. (bkz. Tedavi seçenekleri için akut kapak regürjitasyonu)
- (b) Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 7-10 günden fazla sürede inatçı ateş ve bakteriyemi varlığı konservatif tedavi başarısızlığını gösterir³⁵¹ ve artmış mortaliteyle ilişkilidir.^{2,9,351,354,355} Çoklu dirençli veya tedavisi zor mikroorganizmlarla oluşan relaplarda da cerrahi endikedir. Operasyon öncesi antibiyotik tedavisi perioperatif mortaliteye etkimese de operasyon esnasında ve sonrasında uygun antibiyotik koruması elzemdir. Uygun antibiyotik koruması bile cerrahiye geciktirmemelidir. Aktif İE esnasındaki cerrahi erken PVE ve steril kaçak riski taşır.³⁴¹
- (c) Bir veya çok kapak hasarı ile olsun olmasın, kapak yapılarıyla sınırlı vakalarda İE lokal olarak sınırlı/kontrollü kabul edilir. Eğer perivalvüler yapılar işe karışırsa , patoloji sellülit, abseler, psödoanevrizma, bir veya çok kapağın rüptür veya fistülü gibi anormal komşuluklar, miyokardit veya lokal yayılımı gösteren diğer bulguları içerirse, infeksiyon lokal kontrolsüz kabul edilir. Lokal kontrolsüz infeksiyonlar acil cerrahi gerektirir.^{347-359,352,356,357} Tamir metodu (kapak değişimine karşı kapak tamiri) operatif mortaliteyi etkilemez.^{358,359} Abdominal abseler (çoklukla splenik) mümkünse kardiak operasyon öncesi yapılmalıdır.³⁶⁰ Bu tür anomalileri saptamak için rutin USG ve gerekirse BT yapılmalıdır.
- (d) Varolan endikasyonlar dışında antimikrobik tedaviye yanıtız olan ve aslında cerrahi tedavisiz iyileşmeyeceği kabul edilen örn.Brucella suşları, Coxiella suşları, mantarlar; veya kardiak yapılar için yüksek harabiyet riski taşıyan S.lugdunensis gibi infeksiyonlarda da cerrahi düşünölmelidir.
- (e) Uygun antibiyotik tedavisini takiben oluşan (tekrarlayıcı) embolilerde de cerrahi endikasyonu olabilir. (bkz. Embolik olaylar). Eğer mitral kapak vejetasyonları mobil ve 10-15 mm.den büyükse, antibiyotik tedavisine rağmen büyüyorlarsa veya mitral öpüşen vejetasyonlar oluşuyorsa (bkz.bölüm mitral öpüşen vejetasyon) erken cerrahi düşünölmelidir.^{105,361,362}

- (f) Şiddetli doğal kapak obstrüksiyonu da nadir olmasına rağmen cerrahi endikasyonudur.
- (g) Aktif İE'de hastaların %40 kadarında nörolojik komplikasyonlar görülür (ayrıntılar için bölüm serebral embolik olaylar sonrası cerrahi)

Aktif İE sırasında cerrahiyle ilgili yayınlanmış makaleler yeterli ve ikna edicidir (sınıf IIa tavsiyeleri)

Aktif PVE için cerrahi

PVE'de NVE'den daha yüksek perioperatif mortalite olmasına rağmen medikal tedavi karşısında cerrahinin faydalı etkileri gösterilmiştir.³⁴⁶ Erken PVE vakalarında cerrahi genelde göz önünde olmalıdır.⁵⁴ Cerrahi ayrıca geç PVE'de belirgin perivalvüler kaçaklar, inatçı pozitif kan kültürleri, abse formasyonu, iletim bozuklukları veya özellikle sol kalp kapakları etkilendiyse ve sorumlu patojen stafilokoklarsa; büyük vejetasyonlar gibi protez kapak komplikasyonları olursa da cerrahi endikedir.^{5,238,239,363} Kapakların mekanik tıkanması cerrahi için acil endikasyondur (Tablo 12).

Bu sınıf I/II a tavsiyeleri B ve C seviyesi kanıtlara dayalıdır.

Tablo 12 Aktif protez kapak endokarditi esnasında cerrahi düşünülebilecek komplikasyonlar

- Erken PVE
- Hemodinamik olarak bariz protez kapak bozukluğu
- Perivalvüler yayılım delili
- Uygun antibiyotikle 7-20 gün tedavi sonrası inatçı infeksiyon
- Uygun antibiyoterapiye rağmen tekrarlayıcı emoli
- Antibiyotik tedavisine zayıf cevap veren mikroorganizmalara bağlı infeksiyon
- Obstrüktif vejetasyon

Perioperatif yaklaşım

Ameliyet öncesi gözönünde bulundurulması gerekenler

Operasyon öncesi kateterizasyon infeksiyon yerini ve regürjitasyon derecesini saptamak için zaman içinde uygulanmaktadır. Bu şimdi gereksizdir çünkü non-invazif görüntüleme teknikleri ,özellikle çokdüzlemlı TEE ,çok daha sensitif ve spesifiktir.^{110,113} Koroner anjiyografi koroner arter embolisinden kuşulanılan, iskemik kalp hastalığı düşündüren semptomları olan veya bariz aterosklerotik risk profili taşıyan hastalarda değerlendirilmelidir.^{321,364} Aort kapak lesinde koroner anjiyografi vejetasyonların yerinden kopmasıyla komplike olabilir. Bu,büyük veya koroner çıkıma yakın vejetasyonların saptanmasında yardımcı TEE incelemesinin anjiyografi öncesinde yapılmasıyla önlenbilir. Varsa, proksimal koroner arter stenozlarını ekarte etmek için hacim BT veya MRI yapılabilir.

Nükslerin önlenmesi

Eğer İE'den sorumlu olabilecek bir primer odak saptanırsa elektif kardiyak girişim öncesi uzaklaştırılmalıdır.

Antitrombotik tedavi

Antitrombotik tedavi heparinle yapılmalıdır. Oral antikoagülan tedavi, özellikle serebral emboliyi takip eden intrakranyal hemoraji gibi artmış kanama riski taşıdığından verilmemelidir.^{212,365,366}

Operasyon sırasında ekokardiyografi

İE komşuluk yoluyla bir kapaktan diğerine sıçrayabilir (örneğin; primer aort kapak endokarditinde mitral öpüşen vejetasyon).¹¹⁷ Bir diğer mekanizma ise anteriyor mitral yaprağın jet lezyonu dolayısıyladır.³⁶⁷ İnfeksiyon aynı zamanda perivalvüler dokulara yayılarak abse veya fistüller yapabilir. İntraoperatif veya preoperatif acil TEE infeksiyonun tam yeri ve uzanımına karar vermek, cerrahi planlamak ve erken perioperatif tedavi düzenlemek kadar infekte dokunun tam olarak çıkartılmasını sağlamak için çok önemlidir.

Daha az komplike vakalarda kapak değişimine alternatif olarak kapak onarımı veya vejetasyonun uzaklaştırılması yapılabilir,^{2,321} ama bu teknikler hem karışık hem de standardize değildir; bu nedenle rehber planlamada ve sonuçların kontrolünde TEE en kullanışlı metottur.³⁶⁸

Operasyon esnasında mikrobiyoloji

Operasyon esnasında kültür-negatif veya kültür-pozitif İE olmasına bakılmaksızın çıkartılan kapak ya da protez hemen serum fizyolojik içine konarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir.

Postoperatif tedavi

Postoperatif antibiyotik tedavisi sadece kardiyak infeksiyonu değil, aynı zamanda potansiyel metastatik ve primer infeksiyöz odakları da eradike etmelidir.

Aktif NVE veya herhangi PVE cerrahisi ve pozitif kapak kültürü sonrasında cerrahi öncesi tedavinin süresine bakılmaksızın tam doz antimikrobik tedavi uygulanmalıdır. Tüm vakalarda tam tedavi süresi tamamlanmalıdır, ama tedavi postoperatif en az 7-15 gün sürdürülmelidir.

İE tedavisi altındaki hastalar genelde açık kalp operasyonuna giren hastalara verilen standart perioperatif antimikrobik profilaksiye ihtiyaç duymaz.

Operasyon esnasında yaklaşım

(Tekrarlanan) preoperatif TEE değerlendirmeleri cerrahi zamanı ve perioperatif strateji saptanması için gereklidir(bkz. ekokardiyografi). Bununla birlikte, kardiyak patolojinin preoperatif tam anlaşılması mümkün olmadığından, son onarım kararları da dahil birçok kararın operasyon sırasında verilmesi gerekir.

Cerrahinin iki ana konusu infekte ve nekrotik dokunun debride edilmesiyle infeksiyonun kontrolü ve etkilenen kapak(lar)ın tamir ve değiştirilmesini kapsayan kardiak morfolojinin yeniden yapılandırılmasıdır.

Debridman

Debridman radikal olmalıdır. İnfeksiyon kapak küspidlerinden veya yaprakçıklarından öteye yayılırsa genişletilmiş yapılandırma gerekir. Annüler hasar veya doku defekti protezi sağlıklı yerleştirilmesini engelleyebilir.^{369,370}

Replasman ve onarım yöntemleri

Komplike olmamış İE'de (patoloji kapak küspidlerine veya yaprakçıklarına sınırlıysa) onarım ve kapak replasmanı için herhangi bir yöntem kullanılabilir. Mümkünse, özellikle triküspid ve mitral İE'de kapak tamiri öncelikli olarak ele alınmalıdır.

Bir kapak küspidinde veya yaprakçıktaki perforasyon/defekt perikardial yamayla onarılabilir. Primer aort kapak İE inde anterior mitral kapak yaprağındaki sekonder (öpüşen) lezyon, özellikle erken saptandıysa eksizyon ve otoplog perikardial yamayla onarıma uygundur.¹¹⁷ Bırakılan bir kapakta yetersizliğin kabul edilebilirliği kararı onarım sonrası kapak yeterliğini operasyon içinde TEE ile test edilmesi için kabul edilen kriterler izlenmelidir.

Lokal olarak kontrolsüz İE de kapak tutunmasını emniyete almak amacıyla tüm infekte ve ölü dokular eksize edilip defektlerin tamir edilmesi gerekir. Subannüler, annüler veya supraannüler doku defektleri otoplog perikard ile tamir edilmelidir. Yabancı madde kullanımı sınırlanmalıdır. Kaviteler mümkünse perikardla bazen de genel dolaşımla ağızlaştırılmalıdır.

Homografların (kriyo-korunmuş veya antibiyotik sterilizasyonlu) kullanımı, inatçı ve rekürvan İE riski az olduğundan^{342,371,373}, patolojinin şiddetine bakılmaksızın, sol ventrikül çıkış yolu onarımında^{369,371,372} gerekirse perikard ile birlikte önerilmektedir. Yine de mekanik protez implantasyonu sonrasında erken ve geç reinfeksiyon insidansı, homografların ve doku kapakların sonuçları ve yaşam beklentisiyle kıyaslanabilir durumdadır.³⁷⁴

Bu nedenle çalışma grubu genelde aktif İE sırasında çıkartılmış kapak yerine herhangi spesifik eşdeğer koymaz ve bireysel yaklaşım önerir.

Küçük abseler yama materyali veya otoplog perikard kullanılarak kapatılabilir. Abse kavitesinin drenajsız kapatılması sadece kavite sterilse başarılı olur. Atnalı veya çevresel abseli bazı vakalarda annulusu onarmadan kapak protezi anatomik yerine yerleştirmek mümkün olmayabilir. Tekniğin seçimi lezyon/doku defektinin vertikal yayılımına bağlıdır.^{369,370,375-377} Anormal kavitelerin zamkla doldurulması da önerilmektedir.³⁷⁶

Nadiren bazı uç vakalarda, inatçı veya rekürren PVEler için çok sayıda operasyon sonrasında ,bazı yazarlar asandan aortayı dışlayarak haraplanmış sol ventrikül çıkış yolunun kapatılması ve torako-abdominal aort ile sol ventrikül apeksi arasında bir kapak bağlantısı yapılmasını önermiştir.

İlerlemiş mitral kapak İE lerinde tamir neredeyse imkansızdır. Tüm infekte doku eksize edildikten sonra annulus otolog veya sıgır perikardı kullanılarak yama tekniğıyle onarılır³⁷⁸ ve yapılandırılan / kuvvetlendirilen mitral annulus üzerine protez kapak yerleştirilir.

Sağ kalp endokarditi

Yaklaşım konservatif olmalıdır.^{379,380} Cerrahi tedavi sadece üç haftalık uygun antibiyotik tedavisi sonrasında inatçı ateş varsa endikedir.³⁸¹ Tekrarlayan pulmoner infiltrasyonlar cerrahi uygulanma nedeni değildir.³²¹ Sağ kalp endokarditinin cerrahi seçenekleri, günümüzde, kapak koruması veya onarımıyla infekte doku debridmanı veya vejetektomi veya triküspid kapağın protez yerleştirilerek çıkartılması ya da protez yerleştirmeden valvektomidir.^{2,380,382,384} Pulmoner kapağın korunması tercih edilir; eğer gerekiyorsa pulmoner bir homograft kullanılmalıdır.

Protez kapak değişiminden sonra, özellikle bağımlılarda, kapağa bağlı morbidite yüksektir ve reinfeksiyon veya perivalvüler sızıntıları kapsar. Kapak eksizyonu postoperatif dönemde özellikle çoklu pulmoner embolilerle artmış pulmoner basıncı olan hastalarda şiddetli sağ kalp yetersizliğı ile alakalıdır. Bu şekilde kapak onarımı ve vejetektomi tercih edilen cerrahi tekniklerdir.^{374,380,384} Pulmoner basınç ve vasküler direnç normale sağ ventrikül genelde tek yetkin kapakla çalışabilir.

Protez kapak endokarditi (PKE)

PKE vakalarının çoğı kontrolsüz İE olarak gelir ve buna göre tedavi edilirler. Bu vakalarda radikal debridman tüm yabancı maddelerin çıkartılmasıdır. Aort PKE i homograft veya otograft seçimi için tartışma yaratmıştır.³⁷¹ Buna rağmen bildirilen serilerde rekürrens oranı % 9-20 arasında bulunmuştur.^{356,385,386} İlk operasyonda yüzük absesi olması önemli bir risk faktörüdür.³⁵⁸

Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda endokardit

Doğumsal kalp hastalıklı çocuklarda düzeltici veya palyatif olsun cerrahi öncesi İE gelişebilir. Tedavi prensipleri erişkinlerde olduğu gibidir.¹³

Kalıcı kalp pili ve defibrilatörlere bağlı endokarditler

Transvenöz ve intrakardiyak elektrodalara bağlı endokarditler sağ kalp İE lerine benzer cerrahi yaklaşım gerektirir. Tüm yabancı materyalin çıkartılabilmesi için vücut dışı dolaşım altında çok iyi teşhir edilmeli mecburidir.³⁸⁷ Triküspid kapak, sağ atriyum ve sağ ventrikül serbest kenarı seviyesinde tüm infekte temas lezyonlarının eksizyonu gereklidir.³⁸⁸ Yeni kalıcı sistem takılmadan önce infeksiyon eradike edilmelidir.

İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda endokardit

Metin içinde geçen tedavi protokolü önerilmektedir.

Uzun dönem prognoz ve sonuç

Doğal kapak endokarditlerinde organizmanın cinsi ve tanı zamanı morbidite ve mortaliteyi etkiler.³⁸⁹ Erken tanınırsa, hemodinamik veya embolik komplikasyonlar oluşmadan önce, streptokoklara bağlı İE antibiyotiklerle kolayca iyileşebilir. Eğer tanı gecikirse veya infeksiyon başka organizmalara bağlıysa (özellikle stafilokoklar) cerrahi gereksinim artar ve prognoz bu organizmaların daha virülan olması, intrakardiyak harabiyetin daha şiddetli olması ve embolik komplikasyonların daha sık beklenmesi gibi nedenlerle, daha kötüdür.

Son yıllarda, altta yatan predispozan kalp hastalığının farkında olmayan yaşlılarda ve artan sıklıkla enterokok ve stafilokoklarla İE daha çok görülmeye başlanmıştır. Aynı zamanda diğer kısıtlayıcı hastalıklarla (örn. kronik böbrek yetersizliği) nozokomial İE görülme sıklığı da artmıştır. Sağkalanlarda prognoz iyidir (10 yılda %81) ancak tıbbi tedavi ile iyileşen iyileşen bu hastaların çoğunluğu cerrahiye ihtiyaç duyacaktır.³⁵⁵ Daha önce İE geçirenler ikinci infeksiyona yatkın olduğundan profilaksi çok daha sıkı uygulanmalıdır.^{355,344}

Şiddetli protez çevresi hasar, abse oluşumu, protez kapak disfonksiyonu ve embolik ataklar ise protez kapak endokarditinde siktir. Bu tip İEde mortalite de yüksektir (bütün serilerde %50 civarında). Hastalığın erken tanısının transözofageal ekokardiyogram yardımıyla doğrulanması ve erken dönemde cerrahi tedavi prognozu geliştirebilir.^{12,344}

Geç dönem protez kapak endokarditinde sonuç ve komplikasyonlar organizmaya bağlıdır. S.viridansın sorumlu olduğu geç protez kapak endokarditlerinde mortalite %10 un altındadır. Hastalık erken tanınır ve tedavi edilirse çok az hasta abse veya protez kapak disfonksiyonundan yakınıır. Diğer tip infeksiyonlarda, özellikle enterokok ve S.aureus tarafından olan infeksiyonlarda ise prognoz kötüdür. Bu vakalarda şiddetli protez çevresi hasarı, abse oluşumu ve embolik dönemler sık görülüp erken dönem tıbbi ve cerrahi yaklaşım hastane içi mortalite oranlarını iyileştirecektir.³⁹⁰

Sonuçta, protez kapak endokarditli hastalardaki yaşam süresi doğal kapak endokarditindekinden daha kötüdür.³⁴⁴ Bu gerçek birçok cerrahi girişim geçirmiş hasta grubunun sonuçlarıdır.

Ek 1**KISALTMALARIN LİSTESİ**

AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
ASD	Atrial Septal Defekt
BC	Kan Kültürü
CD	İleti Bozukluğu
CFU	Koloni Oluşturan Birim
CHF	Konjestif Kalp Yetersizliği
CNE	Kültür-Negatif Endokardit
CNS	Santral Sinir Sistemi
CONS	Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
CRP	C-Reaktif Protein
CT	Kompüterize Tomografi
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GUCH	Yetişkin Doğumsal Kalp Hastalığı
HACEK	Haemophilus suşları, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens ve Kingella kingae'ye verilen ortak isim
HIV	İnsan Bağışıklık Yokedici Virüs
ICD	İmplant Kardioversiyon Defibrilatörü
IE	İnfektif Endokardit
IVDA	Intravenöz İlaç Bağımlısı
LVOT	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
MBC	Minimal Bakterisidik Konsantrasyon
MIC	Minimal İnhibituar Konsantrasyon
MRSA	Metisiline Dirençli Stafilokokus aureus
MRSE	Metisiline Dirençli Stafilokokus epidermidis
MSSA	Metisiline Hassas Stafilokokus aureus
MSSE	Metisiline Hassas Stafilokokus epidermidis
MRT	Manyetik Resonans Tomografisi
NBTV	Non-Bakteryel Trombotik Vejetasyon
NVE	Doğal Kapakçık Endokarditi
OHPAT	Ayaktan Ve Evde Parenteral Antibiyotik Tedavisi
PAE	Antibiyotik Sonrası Etki
PCR	Polimerize Zincir Reaksiyonu
PFO	İnatçı Foramen Ovale
PPMI	Kalıcı Pacemaker Uç Enfeksiyonu
PVE	Protez Kapak Endokarditi
Spp	Tür- Çoğul
TEE	Transözofageal Ekokardiografi
TOF	Fallot Tetralojisi
TTE	Transtorasik Ekokardiografi
VAD	Ventriküler Yardım Cihazı
WBC	Beyaz Küre Sayısı

Ek 2

İnfektif endokardit çalışma grubu aşağıdaki ilgili üyelere katkılarından dolayı teşekkür eder: Prof. Martin Altwegg, Zürih Üniversitesi, Medikal Mikrobiyoloji Kürsüsü, Gloristr. 32, CH-8028 Zürih, İsviçre. Prof. Michael Hennerici, Mannheim Üniversite Hastanesi, Nöroloji Kürsüsü, Theodor Kutzer-Ufer, D-68 135 Mannheim, Almanya

KAYNAKLAR

1. Arvay A, Lengyel M. Early operation for infective endocarditis and the activity of infection. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):186-90.
2. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3): 534-046.
3. Renzulli A, Carozza A, Romano G et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001 ;72:39^3.
4. Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno AL, Waldvogel FA, editors. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2nd edn Washington, DC: American Society for Microbiology; 1994, p. 213—49.
5. Horstikotte D, Piper C, Niehues R et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):39^7.
6. Ivert TS, Dismukes WE, Cobbs CG et al. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984;69:223-32.
7. Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:340-6.
8. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM et al. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72: 31-7.
9. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1708-24.
10. Selton-Suty CH, Hoen B, Grentzinger A et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77:260-3.
11. Durack DT, Towns ML. Diagnosis and management of infective endocarditis. In: Yusuf S, Camm AJ, Cairns JA et al., editors. *Evidence Based Cardiology*: BMJ Books; 1998, p. 884-904.
12. Karchmer AW Infective endocarditis. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*. 5th edn Philadelphia: WB Saunders Co; 1997, p. 1077-104.
13. Baltimore RS. Infective endocarditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:907-12.

14. Normand J, Bozio A, Etienne J et al. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):28-31.
15. Lamas CC, Eykyn SJ. Hospital acquired native valve endocarditis: analysis of 22 cases presenting over 11 years. *Heart* 1998;79:442-7.
16. Van Der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152:1863-8.
17. Young SE. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl A):7-14.
18. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F et al. Incidence, caracteristiques demographiques, cliniques, microbiologiques et evolutives de l'endocardite infectieuse en France en 1990-1991. *Med Mai Infect* 1993;22: S975-86.
19. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933-6.
20. Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923;10:21-99.
21. Taran LM. Rheumatic fever in its relation to dental disease. *NY J Dent* 1944;14:107-13.
22. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977;56:61-77.
23. McGowan JE, Bratton L, Klein JO et al. Bacteremia in febrile children seen in a 'walk-in' pediatric clinic. *N Big/ J Med* 1973;288:1309-12.
24. van der Meer JT, van Wijk W, Thompson J et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339:135-9.
25. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1998;129:761-9.
26. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N frig/ J Med* 1995; 332:38^4.
27. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylo-coccal endocarditis in rabbits resulting from placement of a poly-ethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970; 42:394-410.
28. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. III: Production and progress of the disease in rabbits. *BrJExp Patho/* 1973;54:142-51.
29. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P et al. Successful single-dose amoxycillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence of two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568-75.
30. Malinverni R, Overholser CD, Bille J et al. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extraction. *Circulation* 1988; 77:182-7.

31. Horstkotte D, Rosin H, Friedrichs W et al. Contribution for choosing the optimal prophylaxis of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl):379-81.
32. Durack DT, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental strepto-coccal endocarditis I: Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973;52:592-8.
33. Durack DT, Starkebaum MS, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. VI. Prevention of enterococcal endocarditis. *J Lab Clin Med* 1977;90:171-9.
34. American Heart Association. Committee report on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11:317-20.
35. American Heart Association. Prevention of bacterial endocarditis. *J Am Dent Assoc* 1972;85:1377-9.
36. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-801.
37. Glaser RJ, Dankner A, Mathes SB et al. Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction. *Am J Med* 1948;4:55.
38. Bender IB, Pressman RS, Tashman SG. Comparative effects of local and systematic antibiotic therapy in the prevention of post-extraction bacteremia. *J Am Dent Ass* 1958;57:54.
39. Takeda S, Pier GB, Kojima Y et al. Protection against endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis* by immunization with capsular polysaccharide/adhesion. *Circulation* 1991;84:2539-46.
40. Hyde JA, Darouiche RO, Costerton JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis: a review article. *J Heart Valve Dis* 1998;7: 316-26.
41. Horstkotte D, Weist K, Ruden H. Better understanding of the pathogenesis of prosthetic valve endocarditis-recent perspectives for prevention strategies. *J Heart Valve Dis* 1998;7:313-5.
42. Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27:18-28.
43. Becker RC, Di Bello PM, Lucas FV. Bacterial tissue tropism: an in vitro model for infective endocarditis. *Cardiovasc Res* 1987;21:813-20.
44. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114:635-40.
45. Bortolotti U, Thiene G, Milano A et al. Pathological study of infective endocarditis on Hancock porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:934-42.
46. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9-19.

47. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B):2-6.
48. Johnson DH, Rosenthal A, Nadas AS. A forty-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circulation* 1975;51:581-8.
49. Corone P, Levy A, Hallali P et al. A propos de 54 cas d'endocardites infectieuses observes en 32 ans sur une population de 2038 cardiopathies congenitale. *Arch Mai Coeur* 1989;82:779-84.
50. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19:166-73.
51. Carabello BA. Mitral valve disease. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18: 423-78.
52. Piper C, Horstkotte D, Schulte HD et al. Mitral valve prolapse and infective endocarditis: a prospective study for risk calculation. *Eur Heart J* 1996;17(Abstr Suppl):210.
53. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-588.
54. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Leport C. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S56-61.
55. Bayes de Luna A. International co-operation in world cardiology. *Eur Heart J* 1999;20:562-6.
56. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM et al. The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983;50:513-9.
57. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82:681-8.
58. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-9.
59. Horstkotte D, Paselk C, Bircks W et al. Clinical long-term results after corrective surgery of tetralogy of Fallot. *Z Kardiol* 1993;82:552-62.
60. Leport C, Vilde JL, Bricaire F et al. Fifty cases of late prosthetic valve endocarditis: improvement in prognosis over a 15 year period. *Br Heart J* 1987;58:66-71.
61. Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. In: Butchart EG, Bodnar E, editors. *Thrombosis, Embolism and Bleeding*: ICR Publishers; 1992, p. 31-69.
62. Coutinho G, Pinho B, Barmo JA et al. Unusual form of presentation of acute monocytic leukemia. Report of a clinical case that developed endocarditis. *Acta Med Port* 1991 ;4:31-69.
63. Rosen P, Armstrong D. Infective endocarditis in patients treated for malignant neoplastic diseases. A postmortem study. *Am J Clin Pathol* 1973; 59:241-50.

64. Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A et al. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992; 92:391-5.
65. Francioli PB, Freedman LR. Streptococcal infection of endocardial and other intravascular vegetations in rabbits: natural history and effect of dexamethasone. *Infect Immun* 1979;24:483-91.
66. Meddens MJ, Thompson J, Eulderink F et al. Role of granulocytes in experimental *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun* 1982;36: 325-32.
67. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:193-204.
68. Roldan EO, Moskowitz L, Hensley GT. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:943-6.
69. Snyder N, Atterbury CE, Pinto Correia J et al. Increased occurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. A clinical and postmortem study. *Gastroenterology* 1977; 73:1107-13.
70. Buchbinder NA, Roberts WC. Alcoholism: an important but unemphasized factor predisposing to infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1973; 132:689-92.
71. Grieve DA, Chen SC, Chapuis PH et al. *Streptococcus bovis* bacteraemia: its significance for the colorectal surgeon. *Aust NZ J Surg* 1990;60: 550-2.
72. Dobkin JF, Miller MH, Steigbigel NH. Septicemia in patients on chronic haemodialysis. *Ann Intern Med* 1987;88:28-33.
73. Cross AS, Steigbigel RT. Infective endocarditis and access site infections in patients on hemodialysis. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:453-66.
74. Rechmann P, Seewald M, Thomas L et al. Untersuchungen zur Bakteriämie bei zahnärztlichen Eingriffen. *Dtsch zahnärztl Z* 1986; 41:996-9.
75. Leonard A, Raij L, Shapiro FL. Bacterial endocarditis in regularly dialyzed patients. *Kidney Int* 1973;4:407-22.
76. Niebel J, Held E. Endokarditis bei Drogenabhängigen. *Fortschr antimikr. antineopl Chemotherapie* 1987;76:789-94.
77. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC et al. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 1979;91:560-2.
78. Lillehei CW, Bobb JRR, Visscher MB. Occurrence of endocarditis with valvular deformities in dogs with arteriovenous fistulae. *Proc Soc Exp Bio/ Med* 1950;75:1959.
79. Grinberg M. How iatrogenic and preventable is infective endocarditis? *Eur Heart J* 1995; 16:1756-7.
80. Lacassin F, Hoen B, Leport C et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-74.
81. Steckelberg JM, Khandheria BK, Anhalt JP et al. Prospective evaluation of the risk of bacteremia associated with transesophageal echocardiography. *Circulation* 1991 ;84:177-80.

82. Simmons NA, Cawson RA, Clarke CA et al. Prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1986; 1:1267.
83. Botoman VA, Surawicz CM. Bacteremia with gastrointestinal endo-scope procedures. *Gastrointest Endosc* 1986;32:342-6.
84. Brenman HS, Randall E. Local degerming with providone-iodine. II. Prior to gingivectomy. *J Periodontol* 1974;45:870-2.
85. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984;54:797-801.
86. Delaye J, Etienne J, Feruglio GA et al. Prophylaxis of infective endocarditis for dental procedures. Report of a Working Party of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1985;6:826-8.
87. Yin TP, Ellis R, Dellipiana AW. The incidence of bacteremia after outpatient Hurst bougienage in the management of benign esophageal stricture. *Endoscopy* 1983; 15:289-90.
88. Ho H, Zuckerman MJ, Wassem C. A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. *Gastroenterology* 1991;101:1642-8.
89. Sullivan NM, Sutler VL, MimsMMetal. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973; 127:49-55.
90. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *C/in Infect Dis* 1994; 18:157-60.
91. Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1673-6.
92. Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1990;97:1203-7.
93. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis*. 2nd edn New York: Raven Press; 1992, p. 225-9.
94. With the National Collaborative Endocarditis Study Group. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:170-7.
95. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman WH et al. Right-sided valvular endocarditis. Etiology, diagnosis and an approach to therapy. *Am Heart J* 1986;111: 128-35.
96. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1997;95:1686-744.
97. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98:2936-8.

98. Sochowski RA, Chan KL Implication of negative results on a mono-plane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:216-21.
99. Erbel R, Rohmann S, Drexler M et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9:43-53.
100. Miigge A, Daniel WG, Frank G et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
101. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992;123:774-81.
102. Shapiro SM, Young E, De Guzman S et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-82.
103. Job FP, Franke S, Lethen H et al. Incremental value of biplane and multiplane transesophageal echocardiography for the assessment of active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1995;75:1033-7.
104. Lowry RW, Zoghbi WA, Baker WB et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:1089-91.
105. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994; 128:1200-9.
106. DeCastro S, d'Amati G, Cartoni D et al. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;134:656-64.
107. Cziner DG, Rosenzweig BP, Katz ES et al. Transesophageal versus transthoracic echocardiography for diagnosing mitral valve perforation. *Am J Cardiol* 1992;69:1495-7.
108. Alam M, Sun I. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting ruptured mitral chordae tendineae. *Am Heart J* 1991; 121: 1819-21.
109. Erbel R, Liu F, Ge J et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16: 588-602.
110. Daniel WG, Miigge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N fng/ J Med* 1991 ;324:795-800.
111. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP et al. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175-81.

112. Fernicola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol* 1993;72:314-23.
113. Choussat R, Thomas D, Isnard R et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. *Eur Heart J* 1999;20:232-41.
114. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ et al. Transesophageal echo-cardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992; 86:353-62.
115. Afridi I, Apostolidou MA, Saad RM et al. Pseudoaneurysms of the mitral-aortic intervalvular fibrosa: dynamic characterization using transesophageal echocardiographic and Doppler techniques. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:137-45.
116. Fisher EA, Estioko MR, Stern EH et al. Left ventricular to left atrial communication secondary to a paraaortic abscess: color flow Doppler documentation. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:222-4.
117. Piper C, Hetzer R, Kbrfer Fetal. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis: the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;23:79-86.
118. Gueret P, Vignon P, Fournier P et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 1995; 91:103-10.
119. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;6:204-11.
120. Freedberg RS, Goodkin GM, Perez JL et al. Valve strands are strongly associated with systemic embolization: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1709-12.
121. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano IL et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226-30.
122. Winslow T, Foster E, Adams JR et al. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:206-10.
123. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS et al. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992;70:964-6.
124. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684-7.
125. Victor F, De Place C, Camus C et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82-7.
126. Kroll J. Arterial blood cultures. *Danish Medical Bull* 1965;9:131-3.

127. Horstkotte D. Mikrobiell verursachte Endokarditis. Darmstadt: Steinkopff, 1995.
128. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. C/in *Microbiol Rev* 1997; 10:444-65.
129. Dunne WM, Nolle FS, Wilson ML. CUMITECH 1B: Blood Cultures III. Hindler JA, ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
130. Pazin GJ, Saul S, Thompson E. Blood culture positivity. Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Int Med* 1982;142:263-8.
131. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Gutschik E. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S10-6.
132. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94:505-18.
133. The Duke Endocarditis Service. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-9.
134. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL et al. Assessing diagnostic criteria for active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;73:887-91 .
135. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE et al. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96:211-9.
136. Thalme A, Nygren AT, Julander I et al. Classification of infective endocarditis by Duke's criteria and transesophageal echocardiography: a 1-year retrospective analysis. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:407-10.
137. the Duke Endocarditis Service. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT et al. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1996;77:403-7.
138. Heiro M, Nikoskelainen J, Hartiala JJ et al. Diagnosis of infective endocarditis: sensitivity of the Duke vs. von Reyn criteria. *Arch Intern Med* 1998;158:18-24.
139. Stockheim JA, Chadwick EG, Kessler S et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? *Clin Infect Dis* 1998;27:1451-6.
140. Del Pont JM, De Cicco LT, Vartalitis C et al. Infective endocarditis in children: clinical analysis and evaluation of two diagnostic criteria. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1 079-86.
141. Olaison L, Hogevik H. Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis: a critical analysis of 161 episodes. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 399-406.

142. Hoen B, Selton-Suty A, Danchin N et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;21:905-9.
143. Hoen B, Beguinot I, Rabaud C et al. The Duke criteria for diagnosing infective endocarditis are specific: analysis of 100 patients with acute fever or fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;23:298-302.
144. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;24: 11 85-90.
145. Fournier PE, Casalta JP, Habib G et al. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100: 629-33.
146. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
147. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
148. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endo-carditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:713-9.
149. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995;20:501-6.
150. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive 149. BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5- to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol* 1992;30:2743-5.
151. Doern GV, Davaro R, George M et al. Lack of requirement for prolonged incubation of Septi-Chek blood culture bottles in patients with bacteremia due to fastidious bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:141-3.
152. Wilson ML, Mirrett S, Reller LB et al. Recovery of clinically important microorganisms from in the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;
153. Clarridge JE 3rd, Raich TJ, Pirwani D et al. Strategy to detect and identify *Bartonella* species in routine clinical laboratory yields *Bartonella henselae* from human immunodeficiency virus-positive patients and unique *Bartonella* strain from his cat. *J Clin Microbiol* 1995;33:2107-13.
154. Larson AM, Dougherty MJ, Nowowiejski DJ et al. Detection of *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* by routine acridine orange staining of broth blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:1492-6.

155. Baorto E, Payne RM, Slater LN et al. Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 1998;132:1051-4.
156. Bannatyne RM, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J Clin Microbiol* 1997;
157. Vivas C. Endocarditis caused by *Aspergillus niger*: case report. *Clin Infect Dis* 1998;27:1 322-3.
158. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC et al. *Legionella* prosthetic-valve endocarditis. *Nfng/ J Med* 1988;318:530-5.
159. Klingler K, Brandli O, Doerfler M et al. Valvular endocarditis due to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:435-7.
160. Spell DW, Szurgot JG, Greer RW et al. Native valve endocarditis due to *Mycobacterium fortuitum* biovar *fortuitum*: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;30:605-6.
161. Ertl G, Schaal KP, Kochsiek K. Nocardial endocarditis of an aortic valve prosthesis. *Br Heart J* 1987;57: 384-6.
162. Niehues R, Schliiter S, Kramer A et al. Systemische *Nocardia asteroides*-Infektion mit Endokardbeteiligung unter immunsuppressiver Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121 : 1 390-5.
163. Zbinden R, Hany A, Liithy R et al. Antibody response in six HACEK endocarditis cases under therapy. *APMIS* 1998;106:547-52.
164. Kjerulf A, Tvede M, H0iby N. Crossed immunoelectrophoresis used for bacteriological diagnosis in patients with endocarditis. *APMIS* 1993;101:746-52.
165. Burnie JP, Clark I. Immunoblotting in the diagnosis of culture negative endocarditis caused by streptococci and enterococci. *J Clin Pathol* 1995;48: 1 1 30-6.
166. Etienne J, Ory D, Thouvenot D et al. Chlamydial endocarditis: a report on ten cases. *Eur Heart J* 1992;13:1422-6.
167. Miuhlemann K, Matter L, Meyer B et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Qfever endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995;33:428-31.
168. Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A et al. Qfever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997;29:41-9.
169. Giinthard H, Hany A, Turina M et al. *Propionibacterium acnes* as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol* 1994; 32:3043-5.
170. Cohen JI, Sloss LJ, Kundsın R et al. Prosthetic valve endocarditis caused by *Mycoplasma hominis*. *Am J Med* 1989;86:819-21.
171. Woods GL, Wood RP, Shaw BW Jr. *Aspergillus* endocarditis in patients without prior cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11:263-72.
172. Jalava J, Kotilainen P, Nikkari S et al. Use of the polymerase chain reaction and DNA sequencing for detection of *Bartonella quintana* in the aortic valve of a patient with culture-negative infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;21:891-6.

173. Goldenberger D, Kiinzli A, Vogt P et al. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis using broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997;35:2733-9.
174. Gubler JG, Kuster M, Dutly F et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112-6.
175. Goldenberger D, Altwegg M. Eubacterial PCR: contaminating DNA in primer preparations and its elimination by UV light. *J Microbiol Meth* 1995;21:27-32.
176. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and (-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1747-53.
177. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in enterococci at one hospital over a 6-year period. *J Infect Dis* 1999; 179: 163-71.
178. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl1):S75-83. ESC Guidelines 33
179. Weinstein L, Bruschi YL Medical management. In: Weinstein L, 200. Bruschi YL, editors. *Infective Endocarditis*. New York/Oxford: Oxford University Press; 1996, p. 256-304.
180. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998;79:207-10.
181. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:292-6.
182. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Wilson WR. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3):S17-26.
183. Pollock AA, Tee PE, Patel IH et al. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:816-23. 205.
184. Francioli P, Etienne J, Hoigne R et al. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267:264-7. 206.
185. Core Data Sheet. Ceftriaxone. (1.2) Basel, Roche 1997.
186. Hedstrom SA ©Teicoplanin vs. vancomycin in severe gram-positive infection - a multicentre Scandinavian trial. Abstract No. 760. 1995. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 30-3-1995.
187. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938-44.

188. Bayer AS, Crowell D, Nast CC et al. Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment. *Chest* 1990;97:611-7.
189. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ et al. In vivo antibacterial effects of 210. simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a *Serratia marcescens* endocarditis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1164-9. 211.
190. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406-10.
191. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-4.
192. Saleh-Mghir A, Cremieux AC, Vallois JM et al. Optimal aminoglycoside dosing regimen for penicillin-tobramycin synergism in experimental *Streptococcus adiacens* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2403-7.
193. Brandt CM, Warner CB, Rouse MS et al. Effect of gentamicin dosing interval on efficacy of penicillin or ceftriaxone treatment of experimental endocarditis due to penicillin-susceptible, ceftriaxone-tolerant viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2901-3.
194. Blatter M, Fluckiger U, Entenza J et al. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1971-6.
195. Fantin B, Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Anti-microb Agents Chemother* 1990;34:2387-91.
196. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Absence of a postantibiotic affect in experimental *Pseudomonas* endocarditis treated with imipenem, with or without gentamicin. *J Infect Dis* 1988;158:542-8.
197. Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Postantibiotic effect of penicillin plus gentamicin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:608-11.
198. Karchmer AW. Issues in the treatment of endocarditis caused by viridans streptococci. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune a Stratton; 1981, p. 31-59.
199. Wilson WR, Geraci JE. Antimicrobial therapy for penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis: two-week regimens. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton; 1981, p. 61-73.

200. Moellering RCJ. Antimicrobial susceptibility of enterococci: in vitro studies of the action of antibiotics alone and in combination. In: Bisno AL, editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune a Stratton; 1981, p. 81-96.
201. Roberts SA, Lang SDR, Ellis-Pegler SB. Short-course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamicin. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:191-4.
202. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:135-40.
203. Moellering RCJ. Treatment of endocarditis caused by resistant streptococci. In: Horstkotte D, Bodnar E, editors. *Infective Endocarditis*. Aylesbury: ICR Publishers; 1991, p. 102-9.
204. South R. Retrospective study of teicoplanin as home continuation of hospital-initiated therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1998;9:219-25.
205. On behalf of the OHPAT UK Workshop. Nathwani D, Conlon C. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensus statement by a working party. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:537-51.
206. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Francioli PB, Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl 3): 547-55.
207. Piper C, Wiemer M, Schulte HD et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001 ;10:703-11.
208. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90-102.
209. Siddiqi S, Missri J, Silverman DI. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. *Arch Intern Meet* 1996;156:2454-8.
210. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999;28:106-14.
211. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N et al. Rosdahl VT. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Meet* 1999;159:462-9.
212. Tornos P, Almirante B, Mirabel S et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-5.
213. Lessing MP, Crook DW, Bowler IC et al. Native valve endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *QMJ* 1996;89:855-8.
214. Freeman R. Prevention of prosthetic valve endocarditis. *J Hasp Inf* 1995;30(Suppl):44-53.

215. Rahal JJ. Preventing second-generation complications due to *Staphylococcus aureus*. *Arch Int Med* 1989; 149:503-4.
216. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis: laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. *Am J Med* 1985;78(Suppl B): 116-27.
217. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993;17:313-22.
218. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-31.
219. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-84.
220. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R et al. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990; 150:1305-9.
221. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991 ;115:674-80.
222. Etienne J, Eykin SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. An Anglo-French clinical and microbiological study, *Am Heart J* 1990;64:381-4.
223. Arber N, Militianu A, Ben-Yehuda A et al. Native valve *Staphylococcus epidermidis* endocarditis: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:758-62.
224. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274: 1706-13.
225. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis: microbiological and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983;98:447-55.
226. Rouse MS, Wilcox RM, Henry NK et al. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:273-6.
227. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW et al. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting the outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776-83.
228. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER et al. Prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:155-61.
229. Gutschik E. New developments in the treatment of infective endocarditis and infective cardiovascularitis. *Int J Antimicrobial Agents* 1999;13: 79-83.

230. Barbari EJ, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:532-42.
231. Wieland M., Lederman MM, Kline-Kling C et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:180-9.
232. Komshian SV, Tablan OC, Palutke W et al. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Rev Infect Dis* 1990;12:693-702.
233. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:97-115.
234. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:518-53.
235. Hallum JL, Williams TW Jr. *Candida* endocarditis. In: Bodey GP, editor. *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. New York: Raven Press; 1993, p. 357-69.
236. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect* 1997;35:99-103.
237. Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1995;60:538-43.
238. Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995;16[Suppl B]:32-8.
239. Piper C, Kbrfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-3.
240. Lutwick LI, Vaghjimal A, Connolly MW. Postcardiac surgery infections. *Crit Care Clin* 1998;14:221-50.
241. Schaff H, Carrel T, Steckelberg JM et al. Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT): protocol of a multicenter randomized trial. *J Heart Valve Dis* 1999;8:131-9.
242. Smart FW, Naftel DC, Constanzo MR et al. Risk factors for early cumulative and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:329-41.
243. Rupp ME, Archer GL. Hemagglutination and adherence to plastic by *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun* 1992;60:4322-7.
244. Jara FM, Toledo-Pereya L, Lewis JW Jr et al. The infected pace-maker pocket. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:298-300.
245. Arber N, Pras E, Copperman Y et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 229-305.
246. Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ et al. Infections with non-thoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? Endotak Lead Clinical Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:42-55.
247. Herman DJ, Gerding DN. Screening and treatment of infections caused by resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35: 215-9.

248. Heimberger TS, Duma RJ. Infections of prosthetic valves and cardiac pacemakers. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:221-9.
249. Camus C, Leport C, Raffi F et al. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993;17:46-55.
250. Klug D, Lacroix D, Savoye C et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098-107.
251. Mull DH, Wait MA, Page RL et al. Importance of complete system removal of infected cardioverter-defibrillators. *Ann Thorac Surg* 1995;60:704-6.
252. Fischer SA, Trenholme GW, Costanzo MR et al. Infectious complications in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:18-23.
253. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER et al. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989-1994. *Ann Thorac Surg* 1996;61:366-73.
254. Spratt KA, Blumberg EA, Wood CA et al. Infections of implantable cardioverter defibrillators: approach to management. *Clin Infect Dis* 1993; 17:679-85.
255. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL et al. Implantable LVAD infections: implications for permanent use of the device. *Ann Thorac Surg* 1996;61:359-73.
256. Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. *Ann Intern Med* 1994;121:219-30.
257. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017-28.
258. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;0:894-902.
259. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995, p. 2696-709.
260. Bayer AS, Norman DC. Valve-site specific pathogenic differences between right-sided and left-sided bacterial endocarditis. *Chest* 1990;98:200-5.
261. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ et al. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986;8:364-73.
262. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986;8:374-96.

263. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR et al. Selective survival in pentazocine and tripeleennamine of *Pseudomonas aeruginosa* sero-type011 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985; 151:209-16.
264. Bisbe J, Miro JM, Latorre X et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin. Report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910-23.
265. Chambers HF, Miller T., Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-24.
266. The Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis-recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(Suppl3): S27-33.
267. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;121:873-6.
268. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560-6.
269. Fortiin J, Perez-Molina JA, Anon MT et al. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:525-8.
270. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J et al. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1 - negative and - positive patients. *J Infect Dis* 1990; 162:967-70.
271. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996; 22:40-5.
272. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC et al. Oral antibiotic treatment of right-sided Staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101: 68-76.
273. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E et al. Effectiveness of cloxacillin with or without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-74.
274. Ribera E., Miro JM, Cortes E et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998; 158:2043-50. ESC Guidelines 35
275. Lemma M, Vanelli P, Beretta L et al. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiovascular bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:279-82.
276. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1104-8.

277. Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *Am J Physiol* 1983; 305: 245:R720-0729.
278. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, 306. editor. *Heart Disease*. 5th edn Philadelphia: Saunders; 1997, p. 1843-64.
279. Harenberg J. Antikoagulation bei Patienten mit Herzklappenersatz 307. in der Schwangerschaft. *Z Kardiol* 1998;87(Suppl4):63-7.
280. Morgan DJ. Drug exposition in mother and fetus. C/in *Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:869-73.
281. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. C/in *Pharmacokin* 1997; 33:328-43.
282. Heinonen CP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Littleton Publishing Sciences Group, 1977.
283. Martens MG. Cephalosporins. *Obstet Gynecol C/in North Am* 1989;16:291-304.
284. Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet Gynecol C/in North Am* 1997;24:617-29.
285. Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE et al. Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:977-81.
286. King CT, Rogers PD, deary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. C/in *Infect Dis* 1998;27:1151-60.
287. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645-50.
288. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Atecm* 1994;96:451-6.
289. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment in infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1992;157:885-92.
290. Blumberg EA, Robbins N, Adimora A et al. Persistent fever in association with infective endocarditis. C/in *Infect Dis* 1992; 15:983-90.
291. McCartney AC, Vorange GV, Pringle SD et al. Serum C-reactive protein in infective endocarditis. *J C/in Pathol* 1988;41:44-8.
292. Neffel KA, Hauser SP, Muller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1985;152:90-8.
293. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. C/in *Nephrol* 1998;49: 96-101.
294. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF et al. Neurological complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989;39:173-8.

295. Hart RG, Foster JW, Luther MF et al. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695-700.
296. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M et al. ZNS-Beteiligung bei acuter Endokarditis. In: Prange H, Bitsch A, editors. Bakterielle ZNS-Erkrankungen bei systemischen Infektionen. Darmstadt: Steinkopff;1997, p. 45-63.
297. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Meet* 1986;146:953-7.
298. Humphrey PR, Harrison MJ. How often can an embolic stroke be diagnosed clinically? A clinicopathological correlation. *Postgrad Med J* 1985;61: 1039-42.
299. DiSalvo G, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1069-76.
300. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 18-21.
301. Taams MA, Gussenhoven EJ, Bos E et al. Enhanced morphological diagnosis in infective endocarditis by transoesophageal echocardiography. *Br Heart J* 1990;63:109-13.
302. Buda AJ, Zolt RJ, LeMire MS et al. Prognostic significance of vegetations detected by two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986;112:1291-6.
303. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9.
304. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echo-cardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:562-8.
305. Horstkotte D. Endocarditis: epidemiology, diagnosis and treatment. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 4):IV-2-IV-11.
306. Rohmann S, Erbel R, Gorge G et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis, *fur Heart J* 1992; 12:446-52.
307. De Castro S, Magni G, Bern S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4.
308. Espersen F, Frimodt-Moller N. Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med* 1986;146:1118-21.
309. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS et al. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1227-33.
310. Ford I, Douglas I. The role of platelets in infective endocarditis. *Platelets* 1997;8:285-94.

311. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH et al. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1748-51.
312. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and anti-bacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791-7.
313. Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D et al. Effect of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular *Streptococcus viridans* endocarditis in rabbits. *Blood* 1977; 49:645-50.
314. Boles JM, Michelet C, Garo B et al. Neurological complications of infective endocarditis. In: Horstkotte D, Bodnar E, editors. *Infective Endocarditis*. London: ICR; 1991, p. 34-8.
315. Larbalestier RJ, Kinchla NM, Aranki SF et al. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. *Circulation* 1992;86(Suppl 2): 68-74.
316. Parrino PE, Kron IL, Ross SD et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999;67:59-64.
317. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in non-addicted patients: a diagnostic challenge. *Am J Med Sci* 1997; 314: 207-12.
318. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS et al. Right heart endocarditis: clinical and echocardiographic features. *Am Heart J* 1984; 107:759-64.
319. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG et al. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987; 106: 833-6.
320. Robbins MJ, Frater RW, Soeiro R et al. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986;80:165-71.
321. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Progr Cardiovasc Dis* 1997;40:239-64.
322. Horstkotte D, Schulte HD, Niehues R et al. Diagnostic and therapeutic considerations in acute, severe mitral regurgitation: experience in 42 consecutive patients entering the intensive care unit with pulmonary edema. *J Heart Valve Dis* 1993;2:512-22.
323. Cohn LH, Koster JK, VandeVanter S et al. The in-hospital risk of rereplacement of dysfunctional mitral and aortic valves. *Circulation* 1982;66(Suppl):I-153-6.
324. Borow K, Green LH, Mann T et al. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980;68:655-63.
325. Horstkotte D, Strauer BE. Intensivmedizinische Probleme in Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 1992;17:6-17.

326. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvectomy without prosthetic replacement. Ten years of clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 ;82: 684-91.
327. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995;92(SupplIII):M143-9.
328. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A. Glomerulonephritis rapide-ment rogressives d'origine infectieuse. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144: 308-10.
329. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ et al. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: case report and review of the renal complications of *Coxiella burnetii* infections. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 359-64.
330. Wolff M, Witchitz S, Chastang C et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995; 108:688-94.
331. Kopelman HA, Graham BS, Forman MB. Myocardial abscess with complete heart block complicating anaerobic infective endocarditis. *Br Heart J* 1986;56:101-4.
332. Weisse AB, Khan MY. The relationship between new cardiac conduction defects and extension of valve infection in native valve endocarditis. *Clin Cardiol* 1990;13:337-45.
333. Fredenrich A, Jourdan J, Gibelin P. Ventricular arrhythmias disclosing myocardial abscess in infectious mitro-aortic endocarditis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1990;39:531-3.
334. DiNubile MJ. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *Am J Med Sci* 1984; 287:30-2.
335. They CL, Folliot JP, Gosselin B et al. Atrioventricular blocks of bacterial endocarditis. 8 cases comprising histological study of the conduction system. *Arch Mai Coeur Vaiss* 1977;70:15-23.
336. Dunn HM, McComb JM, Adgey AA. Aortic valve endocarditis complicated by complete heart block. *Int J Cardiol*1984;5:98-101.
337. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM et al. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1986;58:1213-7.
338. Mansur AJ, Grinberg M, daLuz PL et al. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980's. *Arch Intern Med* 1992; 152:2428-32.
339. Truninger K, Altenhofer Jost CH, Seifert B et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone. *Heart* 1999;82:714-20.
340. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT et al. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001; 141:78-86.

341. Pansini S, di Summa M, Patane F et al. Risk of recurrence after reoperation for prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:84-7.
342. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ et al. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:511-20.
343. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B): 19-23.
344. Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl B): 48-53.
345. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63:1737-41.
346. Horstkotte D, Bircks W, Loogen F. Infective endocarditis of native and prosthetic valves - the case for prompt surgical intervention? A retrospective analysis of factors affecting survival. *Z Kardiol* 1986; 75(Suppl 2) (Suppl 2):168-82.
347. Middlemost S, Wisenbauch T, Meyerowitz NC et al. A case for early surgery in native left sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:663-7.
348. Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y et al. Prosthetic valve endocarditis. The case for prompt surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:784-9.
349. Al Jubair K, Al Fagih MR, Ahsmeq A et al. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:487-90.
350. Verheul H, Van den Brink RB, van Vreeland T et al. Effects of changes in management of active infective endocarditis on outcome in a 25-year period. *Am J Cardiol* 1993;72:682-7.
351. Hogevik H, Olaison L, Andersson R et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-39.
352. Gandjbakhch I, Jault F. Chirurgie des endocardites infectieuses. *Rev Prat* 1998;48:523-7.
353. Aranki SF, Santini F, Adams DH et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994; 90(Suppl III):175-82.
354. Tingleff J., Egeblad H, Gotzsche CO et al. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.
355. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M et al. Long term complications of native valve infective endocarditis in non addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; 117:567-72.

356. Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM et al. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990;88:582-8.
357. Rohmann S, Seifert T, Erbel R et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ;39:273-80.
358. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ et al. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 156-64.
359. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL et al. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *J Heart Va/veDis* 1997;6:443-65.
360. Trouillet JL, Hoen B, Battik R et al. Splenic involvement in infectious endocarditis. Association for the Study and Prevention of Infectious Endocarditis. *Rev Med Intern* 1999;20:258-63.
361. Heinle S, Wilderman N, Harrison K et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active native endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994; 74:799-801.
362. Mugge A. Echocardiography detection of cardiac valve vegetations and prognosis implications. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:877-98.
363. Grover FL, Cohen DJ, Oprian C et al. Determinants of the occurrence of and of survival from prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:207-14.
364. Ramsdale DR, Bray CL, Bennett DH et al. Routine coronary angiography is unnecessary in all patients with valvular heart disease. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl2):61-7.
365. Paschalis C, Pugsley W, John R et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neural* 1990;30:87-9.
366. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119:2075-19S.
367. Gonzalez-Lavin L, Lise M, Ross D. The importance of the 'jet lesion' in bacterial endocarditis involving the left heart. Surgical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:185-92.
368. Stewart WJ. Intraoperative echocardiography. In: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, p. 1497-525.
369. Jault F, Gandjbakhch I, Chastre JC et al. Prosthetic valve endocarditis with ring abscesses. Surgical management and long term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1106-13.
370. David TE. Surgical management of aortic root abscess. *J Card Surg*. 1997;12:262-9.

371. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM et al. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 1177-82.
372. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;65: 1450-2.
373. Haydock D, Barratt Boyes B, Macedo T et al. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. A comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:130-9.
374. Guerra JM, Tornos MP, Parmanyer-Miralda G et al. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63-8.
375. Danielson GK, Titus JL, Dusshane JW. Successful treatment of aortic valve endocarditis and aortic root abscess by insertion of prosthetic valve in ascending aorta and placement of bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:443-9.
376. Nataf P, Jault F, Dorent R et al. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis, *fur Heart J* 1995;16(SupplB):99-102.
377. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A. Surgical treatment of ascending aortic pathology. *J Card Surg* 1988;3:167-80.
378. David TE, Feindel CM. Reconstruction of the mitral annulus. *Circulation* 1987;76(Suppl III):102-7.
379. Yee ES, Khonsari S. Rightsided infective endocarditis: valvuloplasty, valvectomy or replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989; 30: 744-8.
380. Sons H, Dausch W, Kuh JH. Tricuspid valve repair in right-sided endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997;6:636-41.
381. Wilson WR, Nichols DR, Thompson RL et al. Infective endocarditis: therapeutic considerations. *Am Heart J* 1980;100:689-93.
382. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided endocarditis in drug addicts: 25 years' experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2:129-37.
383. Pomar JL, Mestres CO, Pare JC et al. Management of persistent tricuspid endocarditis with transplantation of cryopreserved mitral homografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1460-3.
384. Allen MD, Slachman F, Eddy AC et al. Tricuspid valve repair for tricuspid valve endocarditis: tricuspid valve 'recycling'. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:593-8.
385. Carrel T, Nguyen T, Kipfer B. et al. Definitive cure of recurrent prosthetic endocarditis using silver-coated St. Jude Medical heart valves: a preliminary case report. *J Heart Valve Dis* 1998;7:531-3.

386. Kuyvenhoven JP, Van Rijk Zwikker GL et al. Prosthetic valve endo-carditis: analysis of risk factors for mortality, fur J Cardiothorac Surg 1994;8:420^t.
387. Klug D, Lacroix D, Savoye C et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. Circulation 1997;95:2098-107.
388. Leprince P, Nataf P, Cacoub P et al. Septicemia and endocarditis related to transvenous pacing leads of pacemakers: surgical indications and results. Arch Mai Coeur Vaiss 1995;88:241-6.
389. Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Exadactylos N et al. Duration of symptoms and the effect of a more aggressive surgical policy: two factors affecting prognosis of infective endocarditis, fur Heart J 1985;6: 380-90.
390. Tornos P, AlmiranteB, Olona Metal. Clinical outcome and long term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. Clin Infect Dis 1997;24:381-6.



Sağlıklı Kalplerle Geleceğe

Darülaceze Cd. Fulya Sk. Ekşioğlu İş Merkezi 9/1 Okmeydanı, 34384 İstanbul
T. 212 221 17 30 / 38 F. 212 221 17 54
ikd@ikd.org.tr www.ikd.org.tr