

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PAÜ-SARUM YATAKLI SERVİSLERİNDE YATMAKTA OLAN
VE POLİKLİNİK BAŞVURUSU OLAN HASTALARDA
İNFEKTİF ENDOKARDİT VAKALARININ PROSPEKTİF
KLİNİK İZLEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE ARSLAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT KUTLU**

DENİZLİ – 2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**PAÜ-SARUM YATAKLI SERVİSLERİNDE YATMAKTA OLAN
VE POLİKLİNİK BAŞVURUSU OLAN HASTALARDA
İNFEKTİF ENDOKARDİT VAKALARININ PROSPEKTİF
KLİNİK İZLEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE ARSLAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT KUTLU**

DENİZLİ- 2021

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tüm asistanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak her türlü desteği gösteren, ailesinden biri olduğumu mutluluklarımı paylaşıp, sıkıntılarımı dertleşerek hissettiğim değerli hocam sayın Doç. Dr. Murat KUTLU'ya tez çalışmamdaki göstermiş olduğu desteği yanı sıra, beş yıl boyunca olan tüm akademik bilgi ve manevi desteği için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan tüm destek, ilgi ve çabayı gösteren Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin TURGUT'a, tek asistan olduğum günlerde de kıdemlim olarak hissettiğim, elimden tutarak tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan değerli hocam Selda SAYIN KUTLU'ya ve aramıza sonradan katılarak bizimle tüm deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Tuğba SARI, Öğretim Üyesi Dr. Suna Seçil ÖZTÜRK DENİZ ve Öğretim Üyesi Dr. Türkan TÜZÜN'e çok teşekkür ederim.

Başta, her derdim ve sıkıntıda yanımda olan pekgüzel kardeşlerim Canan ve Mehmet olmak üzere birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Akide, Emine, Nureşan, Faruk ve Elif'e her zaman yanımda oldukları ve bana kendi ablaları gibi gösterdikleri saygı ve sevgi için teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım ve asistanlık süresi boyunca bana olan maddi ve manevi destekleri için Dr. Erhan KAÇMAZ ve Dr. Burak ARIKAN ve Dr. Safanur ÜSTÜNDAĞ başta olmak üzere dahili ve cerrahi birimlerdeki tüm asistan arkadaşlarım ve hocalarıma teşekkür ederim.

Biricik kıdemlim Ceyda NECAN KOCAOĞLU ve güzel ailesine Denizli'deki ailem oldukları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman bana güvenerek yanımda olan, uzakta olsalar da desteklerini hep hissettiğim, benim için en iyisini bilerek bana öğreten, en doğru şekilde davranmamı öğütleyen, onların en büyük şansım olduğu ve onlara layık olmanın duasında olduğum canım annem ve babama, biricik kardeşlerim Safa ve Melike'ye ve aramıza katılacak olan biricik yeğenime teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET.....	X
SUMMARY	XI
GİRİŞ	1
İNFEKTİF ENDOKARDİT EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
Görülme Sıklığı	2
Görülme Yaşı.....	2
Cinsiyet.....	3
Risk Faktörleri	3
İNFEKTİF ENDOKARDİTTE MİKROBİYOLOJİ	4
Streptokoklar.....	4
Stafilokoklar	4
Enterokoklar	5
<i>Brucella</i> türleri.....	5
Gram Negatif Basiller.....	5
Diğer bakteriler.....	6
Fungal Endokardit	7
Kültür Negatif Endokardit	7
İNFEKTİF ENDOKARDİT PATOGENEZİ	8
İNFEKTİF ENDOKARDİT KLİNİĞİ	9
Klinik ve Fizik Muayene	9

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE TANI.....	10
LABORATUVAR BULGULARI.....	12
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	12
MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ.....	14
Kan Kültürü	14
Seroloji.....	14
Moleküler Teknikler	15
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	15
İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİSİ.....	16
Tedavi Süresi	16
Tedavi Seçimi	16
Ampirik Tedavi Yaklaşımı	17
Streptokoksik İnfektif Endokardit Tedavisi	18
Stafilokok Endokarditlerinde Tedavi.....	20
Metisilin Duyarlı Stafilokok Endokarditi Tedavisi	20
Metisilin Dirençli Stafilokok Endokarditi Tedavisi	21
Enterokok Endokarditi Tedavisi	22
Gram Negatif Endokarditi Tedavisi.....	25
Non- HACEK Etkenlerine Bağlı Gram Negatif Endokardit Tedavisi	25
HACEK Etkenlerine Bağlı Endokardit Tedavisi	25
Kültür Negatif Endokardit Tedavisi	25
Mantar endokarditi tedavisi	27
İNFEKTİF ENDOKARDİT KOMPLİKASYONLARI.....	27
Kardiyak Komplikasyonlar.....	27

Kontrol Edilemeyen İnfeksiyonlar	28
Nörolojik Komplikasyonlar	28
Dalak Komplikasyonları	29
Akut Böbrek Yetmezliği	29
İNFEKTİF ENDOKARDİTTE CERRAHİ YAKLAŞIM	30
İNFEKTİF ENDOKARDİTTE PROGNOZ VE İZLEM	31
İNFEKTİF ENDOKARDİTTE ÖZEL DURUMLAR	31
Kardiyak Cihaz İmplant Edilen Hastalarda İnfektif Endokardit	31
İNFEKTİF ENDOKARDİT ÖNLENMESİ	32
Antimikrobiyal Profilaksi	32
GEREÇ VE YÖNTEM	33
ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA	33
TANIMLAMALAR	33
MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	35
ETİK KURUL ONAYI	35
TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKÇA	72

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1) Modifiye Duke kriterleri.....	11
Tablo 2) İnfektif endokarditte ampirik tedavi yaklaşımı	18
Tablo 3) Streptokok endokarditinde tedavi yaklaşımı	19
Tablo 4) Stafilokok endokarditlerinde tedavi yaklaşımı.....	22
Tablo 5) Enterokok endokarditlerinde tedavi yaklaşımı.....	24
Tablo 6) Kültür negatif endokarditlerde tedavi yaklaşımı	26
Tablo 7) İnfektif endokarditteki kronik hastalıkların sayı ve yüzde dağılımı.....	37
Tablo 8) İnfektif endokardite yatkınlık oluşturabilecek faktörlerin dağılımı	38
Tablo 9) İnfektif endokardit ilk başvuru fizik muayene ve vital bulguların değerlendirilmesi.....	40
Tablo 10) İnfektif endokarditte ilk başvuru laboratuvar bulguları	41
Tablo 11) İnfektif endokarditte görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulguların saptanma oranları	41
Tablo 12) İnfektif endokarditte kapak tutulumlarının dağılımı	43
Tablo 13) İnfektif endokarditte mikrobiyolojik inceleme.....	46
Tablo 14) İnfektif endokarditte ampirik tedavi yaklaşımı	47
Tablo 15) Stafilokok endokarditlerinde tedavi seçimi.....	48
Tablo 16) Endokarditte cerrahi endikasyonları.....	50
Tablo 17) Endokardit olgularında gelişen komplikasyonların dağılımı	50
Tablo 18) Endokardit olgularında vital bulguların takibi	52
Tablo 19) Endokardit olgularında laboratuvar değerlerinin takibi	53
Tablo 20) İnfektif endokarditte üçüncü ve yedinci günlerde pozitif kan kültür sonuçlarının etken dağılımı	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1) İnfektif endokardit ve sağlık bakımı ilişkisinin değerlendirilmesi.....	39
Şekil 2) Transtorasik ekokardiyografi ve transözafagial ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	42
Şekil 3) Kapak tutulumlarına göre endokardit dağılımı.....	44

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AHA	: Amerika Kalp Birliği
APAT	: Ayaktan Parenteral Antibiyotik Tedavisi
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASD	: Atriyal septal defekt
CK	: Kreatin Kinaz
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Cihazları
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Tomografi
İV	: İntravenöz
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GKS	: Glaskow Koma Skoru
İM	: İntramuskuler
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
MR	: Manyetik rezonans
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokoklar
18 FDG PET-CT:	18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

PAÜ-SARUM : Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama
Merkezi

PAS : Periyodik Asit Schiff

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PPM : Kalıcı pacemaker

RF : Romatoid Faktör

VGS : Viridand Grubu Streptokoklar

VSD : Ventriküler Septal Defekt

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

TEE : Transözafagial Ekokardiyografi

ÖZET

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Eğitim Merkezi yataklı servislerinde yatmakta olan ve poliklinik başvurusu olan hastalarda infektif endokardit vakalarının prospektif klinik izlemi

Dr. Merve ARSLAN

İnfektif endokardit son yıllarda görülme sıklığı artan, mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Altta yatan kalp hastalıkları, kronik hastalıklar, sağlık bakımı ilişkisi, ileri yaş, intravenöz (İV) madde kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler, hastalığın insidansı, tedavi yaklaşımları ve hastalığın seyri açısından önem kazanmıştır. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM)'inde infektif endokardit olgularının hazırlayıcı faktörleri, kliniği, mikrobiyolojik ve görüntüleme tanı yöntemleri, tedavi yaklaşımları ve tanıdan sonraki ilk altı ay hastalık seyrinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma ileriye dönük olarak 28 ay süre ile yürütülmüştür. Bu sürede 65 hastada 67 endokardit atağı saptandı. Hastalar endokardite yatkınlık oluşturan faktörler açısından incelendi. Kardiyak hastalıklarda, konjenital kalp hastalıkları (%41), dejeneratif kalp hastalıkları (%37) ile akut romatizmal ateşe (ARA) bağlı kalp kapak hastalığı (%31) oranı yüksek bulundu. Hastalarda hipertansiyon (%30,8) ve kronik böbrek yetmezliği (%20), son altı ay içerisinde hastaneye yatış (%53,7), kardiyak cerrahi öyküsü (%41,8), damar içi kateter kullanımı (%22,4), hemodiyaliz almak (%14,9), İV madde kullanımı (%7,5) gibi faktörler de saptandı. Stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar başlıca etkenlerdi. En sık kullanılan ampirik tedavi, ampisilin -ampisilin sulbaktam ve gentamisindi. En sık doğal kapak endokarditleri saptandı. Endokardit olgularının %56,7'sinde cerrahi tedavi uygulandı. Septik emboli ve kardiyak yetmezlik en sık komplikasyonlardı. Bu çalışmada ölümle sonuçlanan hastalarda *S. aureus* endokarditi, mitral kapak tutulumu, septik emboli ve kardiyak yetmezlik daha yüksek oranlarda saptandı. Sonuç olarak bu çalışmanın epidemiyoloji ve hazırlayıcı faktörler için Türkiye verilerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın klinik ve laboratuvar takiplerindeki bulgular, görüntüleme bulguları, mikrobiyolojik kanıtlar ve komplikasyonlar mortalite açısından öngörü sağlayacaktır.

SUMMARY

In recent years, infective endocarditis is an infectious disease with a rising incidence and high mortality. Risk factors such as underlying heart diseases, chronic diseases, healthcare-associated infections, advanced age, intravenous (IV) drug use have gained importance in the incidence of the disease, treatment approaches, and the disease course. This study aimed to examine the risk factors, clinic, microbiological and imaging diagnostic methods, treatment approaches, and the disease course in the first six months after diagnosis in Pamukkale University Faculty of Medicine Health Research and Application Center (PAU-SARUM). The study was carried out prospectively for 28 months. During this period, 67 endocarditis cases were detected in 65 patients. The patients were examined in terms of factors predisposing to endocarditis. In cardiac diseases, congenital heart diseases (41%), degenerative heart diseases (37%), and acute rheumatic fever (ARF) related valvular heart disease (31%) were found to be high. Hypertension (30.8%) and chronic renal failure (20%) in patients, hospitalization in the last six months (53.7%), history of cardiac surgery (41.8%), use of intravenous catheters (22.4%), hemodialysis (14.9%) and IV drug use (7.5%) were also determined. Staphylococci, streptococci, and enterococci were the main agents. The most used empirical treatments were ampicillin-ampicillin sulbactam and gentamicin. Natural valve endocarditis was most determined. Surgical treatment was applied in 56.7% of endocarditis cases. Septic embolism and cardiac failure were the most common complications. In this study, *S. aureus* endocarditis, mitral valve involvement, septic embolism, and cardiac failure were found with higher rates in patients with death. As a result, it is thought that this study will contribute to the data of Turkey for epidemiology and risk factors. In addition, findings in clinical and laboratory follow-up of the disease, imaging findings, microbiological evidence, and complications will provide prediction in terms of mortality.

GİRİŞ

İnfektif endokardit başlıca bakteri ve mantarların etken olduğu, kalbin endokardial yüzünü, doğal veya protez kalp kapakları ve intrakardiyak cihazları tutan bir klinik tablodur. İnfektif endokardit, görülme sıklığı artış eğiliminde olan ve gelişen tanı yöntemleri ile daha sık tanı konulan, maliyet ve mortalitesi yüksek bir infeksiyon hastalığıdır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2005 yılında yapılan çalışmada, infektif endokardit sıklığı 5-7/100.000 olarak saptanmış, bu oran 2019'da 15/100.000'e yükselmiştir (2). Fransa ve İngiltere'den bildirilen çalışmalarda da görülme sıklığının giderek arttığı saptanmıştır (3,4)

Hastalığın altta yatan risk faktörleri, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, malignite gibi kronik hastalıklar ve İV madde kullanımı, hemodiyaliz ve sağlık bakımı alma gibi durumlardır. Ayrıca kronik hastalıklar ve malignitelerde yeni tedavilerle beklenen yaşam süresinin uzaması ve sağlık bakımı ve cerrahi işlemlerdeki gelişen teknoloji ile yeni tekniklerin uygulanması endokardit görülme sıklığını arttırmıştır (5-7).

İnfektif endokardit etkenleri başlıca viridans streptokoklar, stafilokoklar ve enterokoklardır. Son yıllarda etkenler, değişiklikler nedeniyle tekrar incelenmiştir. Geçmişte viridans grubu streptokoklar en sık etkendi. Günümüzde yabancı cisim ilişkisi ile nedeniyle stafilokok infeksiyonları daha sıktır (3).

İnfektif endokardit tanısında klinik, mikrobiyolojik ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı için kullanılan Duke kriterleri 2000 yılında modifiye edilmiştir. Bu kriterlerin yanı sıra Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2015 yılında, 18-florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (18 FDG PET- CT) ve kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleriyle endokarditi düşündürecek bulgu saptanmasını da major tanı kriteri olarak tanımlamıştır (8). İnfektif endokardit tedavi süresi ve seçilecek ilaç, etkene bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak tedavi süresi uzundur (9).

İnfektif endokardit, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Yaşlı ve sağlık bakım hizmeti alan, hemodiyaliz ve kapak cerrahisi olan, sepsis ve/veya septik şok kliniği

ile başvuran hastalarda ölüm oranı daha yüksek bildirilmiştir (10). En sık mortalite nedeni kalp yetmezliğidir. Kalp dışı tutulumlara bağlı sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar santral sinir sistemi, en sık dalak ve böbrek olmak üzere karın içi diğer organlar, akciğer ve gözde septik emboli ile diğer metastatik infeksiyonlardır (3).

Bu ileriye dönük çalışmada Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM)'nde infektif endokardit tanısı konulan hastalar altı ay süreyle izlenmiştir. Hastaların epidemiyolojik özellikleri ve klinik bulguları kaydedilerek tanı açısından uygun mikrobiyolojik ve görüntüleme yöntemleri tetkik edilmiştir. Medikal ve cerrahi tedavi uygulamaları ile hastalığın prognozu incelenmiştir.

İNFEKTİF ENDOKARDİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Görülme Sıklığı

İnfektif endokardit sıklığı, dünya genelinde 100 bin'de 3-10'dur (11). İnfektif endokardit insidansı, son yıllarda artış eğilimi göstermektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 40-50 bin yeni olgu bildirilmektedir (13). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre insidans oranları benzerdir ancak risk faktörlerinde ve mortalite oranlarında değişiklik görülmüştür (14). Hollanda'da 2005 ve 2011 yılları arasında yılda 100 bin'de 30 yeni olgudan 60 yeni olgu sayısına artış bildirilmiştir (15).Türkiye'de infektif endokardit insidansını belirten bir çalışma bulunmamaktadır.

Görülme Yaşı

İnfektif endokardit yaş ortalaması gelişmiş ülkelerde daha yüksektir (16). Gelişmekte olan ülkelerde de yaş ortalaması artış göstermektedir. Türkiye'de ortalama yaş 47'dir (17,18).

Cinsiyet

Erkek kadın oranı 2:1'dir (19). Türkiye'de hastalar arasında erkeklerin oranı %55-58 olarak saptanmıştır (17,18).

Risk Faktörleri

İnfektif endokardit risk faktörleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık göstermektedir (20). Gelişmekte olan ülkelere infektif endokardit, akut romatizmal ateşe bağlı kapak hastalığına ikincil olarak genç hastalarda daha sık görülmektedir. İleri yaşta ise dejeneratif kalp kapak hastalıklarına ikincil infektif endokardit sıklığı artmaktadır (21). Konjenital kalp hastalıkları bir diğer risk faktörüdür. Biküspit aorta, ventriküler septal defekt (VSD) ve fallot tetralojisi gibi konjenital kalp hastalıkları infektif endokardit sıklığında artışa neden olmaktadır (22). Gelişmiş ülkelere ise başlıca kardiyak risk faktörleri, dejeneratif kalp kapak hastalıkları, protez kapak varlığı ve kardiyovasküler cihaz kullanımınıdır (23). Geçirilmiş infektif endokardit, tekrarlama açısından yüksek risk taşımaktadır ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı bir derlemede başlıca risk faktörü olarak belirtilmiştir (24).

İnfektif endokarditin gelişmesinde sağlık bakımı önemli rol oynamaktadır. Beslenme ve tedavi amacıyla santal venöz kateter kullanımı infektif endokardit için risk oluşturmaktadır (23). Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle hemodiyaliz kateteri endokardit açısından önemli risk oluşturmaktadır (25,26).

Damar içi madde kullanımı olan hastalarda, triküspit kapakta endokardit daha sık gelişmektedir. Damar içi kullanılan maddeler, özellikle kokain, vazospazma yol açarak trombüs oluşumuna neden olarak bakteri tutunmasını kolaylaştırmakta ve pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır (27).

Kanser hastalarında sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar ve kemoterapötiklerin oluşturduğu immünsüpresyon nedeniyle infektif endokardit riski artmıştır. Ayrıca kolorektal kanserlerde infektif endokardit sıklığında artış görülmüş ve *Streptococcus gallolyticus* bakteriyemisi ile ilişkilendirilmiştir (28).

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE MİKROBİYOLOJİ

Uygun koşullarda alınan kültürlerde %95 etken tespiti yapılabilir. Ancak az miktarda ve az sayıda alınan kan kültürleri, üreme görülmemesine ya da üreyen mikroorganizmaların kontaminasyon olarak yorumlanmasına neden olabilir. Kültürde üreme olmaması önceki antibiyotik kullanımıyla da ilişkili olabilir. Öyküde antibiyotik kullanımının olmaması tüm endokarditlerin %5'inde görülen kültürde üretilmeyen hücre içi mikroorganizmalar veya uzun inkübasyon gereken mikroorganizmalar nedeniyle olabilir (6,8).

Türkiye'de en sık etkenler *Staphylococcus aureus* (%20), *Streptococcus* spp. (%19), koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%10), *Enterococcus* spp. (%9) ve *Brucella* spp. (%7)'dir (6).

Streptokoklar

Streptokoklar içerisinde viridans grubu streptokoklar (VGS) ilk sırada yer almaktadır. *Streptococcus mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. gordonii* ve *S. sanguinis* başlıca etken türlerdir (29,30). *Streptococcus gallolyticus* ve *S. pneumonia* ile *S. agalactiae* gibi piyojen streptokoklar da viridans streptokoklar gibi endokardite neden olmaktadır. Viridans streptokoklarda klinik seyir yavaş iken, *S. pneumonia* ve *S. agalactiae* gibi streptokoklarda klinik seyrin daha hızlıdır (31). Kolon tümörü olanlarda, *S. gallolyticus* endokarditi riski artmıştır (32).

Eskiden nutrisyonel varyant streptokoklar olarak bilinen *Abiotrophia* spp. ve *Granulicatella* spp. ayrı cinsler olarak tanımlanmıştır. Bu türler de oral, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde bulunarak endojen bakteriyemi ile infektif endokardite neden olabilmektedir (6). Eskiden *Streptococcus morbillorum* olarak bilinen *Gemella morbillorum* da oral ve gastrointestinal florada yer almaktadır ve endokardite neden olabilmektedir (33).

Stafilokoklar

Stafilokok endokarditlerinin 1/3'ü sağlık bakımı ilişkilidir ve %50'sinde etken *Staphylococcus aureus*'dur (10). *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda kardiyak

cihaz kullanımı, protez kapak ve altta yatan diyabet varlığı ve İV madde kullanımı endokardit için yatkınlık oluşturur (7). *S. aureus* biyofilm oluşturma adhezin ve toksin üretimi gibi virülans faktörleri ile vejetasyonların oluşumunda önemli rol oynar. Koagülaz negatif stafilokok infeksiyonları da benzer virülans faktörleriyle damar içi madde kullanımı ve geç dönem protez kapak infeksiyonlarında önem kazanmıştır (5).

Koagülaz negatif stafilokoklarda en sık *S. epidermidis*, nadir olarak *S. lugdunensis* etkindir. KNS infeksiyonları genellikle kronik seyirlidir ancak *S. lugdunensis* endokarditi ağır klinik seyir gösterebilir (6).

Enterokoklar

Enterokoklar, infektif endokardit etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Enterokok endokarditi, ileri yaşta, kronik hastalıklarda ve sağlık bakımı ilişkili endokarditlerde artmaktadır (6,34). Gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve oral florada yer alan enterokoklar, bakteriyemi ve endokardite neden olur. *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* en sık etkenlerdir. Enterokokların neden olduğu endokarditte subakut klinik seyir beklenmektedir (35).

Brucella türleri

Türkiye infektif endokardit uzlaş kılavuzunda endokardit etkenleri arasında *Brucella* endokarditinin oranı %7 olarak bildirilmiştir (6). *Brucella melitensis* en sık görülen ve en ağır komplikasyonlara yol açan türdür. Nadir olarak *B. abortus* ve diğer türler endokardit etkeni olabilir (36). Kan kültürlerinde geç ve zor üremeleri nedeniyle brusellozun endemik olduğu yerlerde, kültür negatif endokarditlerde serolojik test çalışılması önerilmektedir (6). *Brucella* endokarditi genellikle altta yatan kapak hastalığı olanlarda subakut endokardit kliniğine neden olur ve en sık aort kapak tutulur (37).

Gram Negatif Basiller

Gram negatif basiller endokarditte %1-2 etken olarak saptanmaktadır ve *Pseudomonas spp.* ve *Escherichia coli* başlıca etkenlerdir. Karaciğer sirozu,

intravenöz madde kullanımı, sağlık bakımı, intravasküler yabancı cisim ve protez kapak varlığında gram negatif bakteri endokarditi sıklığı artar (2,53).

Enterobacteriaceae ailesinin endokardite neden olan bir diğer üyesi *Salmonella* spp.'dir. Kardiyak ve intravasküler anormallikleri olan hastalarda, damar duvarına afinitesi nedeniyle sık izole edilen türler *Salmonella Choleraesuis*, *Salmonella Typhimurum*, *Salmonella Enteritidis*'dir. Kalp kapaklarında perforasyon, atriyal trombüs, intravasküler anevrizma gibi komplikasyonlara yol açabilir (5).

HACEK grubunu *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp. *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* ve *Kingella* spp. oluşturur. HACEK grubu oral ve üst solunum yolu flora üyeleridir ve tüm endokarditler arasında %1-3 oranında görülür (38). Sıklıkla mitral kapaklarda büyük vejetasyonlarla tutulum yapar (39). Santral sinir sisteminde ve büyük periferel arterde emboliler yapabilir (5). Yavaş üremesi nedeniyle Fransa ve Avrupa rehberlerinde endokardit şüpheli hastalarda kan kültürlerinin 14 gün inkübasyonda tutulması önerilmiştir ancak yapılan bir çalışmada üreyen HACEK grubu basillerin beş günden az süre içerisinde alarm verdiği görülmüştür (40).

Diğer bakteriler

Deri florasında bulunan *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Bacillus* spp. ve ağız florasında bulunan *Bacteroides oralis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Propionibacterium acnes* gibi birçok bakteri endokardit etkeni olabilir. *Corynebacterium* spp. genellikle protez kalp kapaklarını infekte eden nadir endokardit etkenlerinden biridir. İntravenöz madde kullananlarda doğal kalp kapak tutulumuna neden olabilmektedir. Vasküler komplikasyonlarla kötü seyir gösterebilir (5). *Cutibacterium* spp. eski adı ile *Propionibacterium* spp. biyofilm oluşturabilir ve yavaş seyirli hastalığa neden olur. Geç tanı konulduğu için protez kapaklarda ayrışma ve kalp yetmezliği gibi önemli sonuçlara neden olabilmektedir (41). *Bacillus* türleri protez kapak ve intravenöz madde kullanımı olan hastalarda endokardit etkeni olabilir. Kültürde üredikleri zaman kontaminasyon olarak değerlendirilebilecekleri için ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır (42).

Bacteroides fragilis, *Listeria* spp. gibi gastrointestinal kaynaklı mikroorganizmalar diğer nadir görülen endokardit etkenleridir (5,6). *Listeria* spp. infektif endokarditi için ileri yaş, eşlik eden immün baskılayıcı durum, protez kapak ve intravasküler yabancı cisim varlığı risk faktörleridir (43).

Fungal Endokardit

Endokardit etkenleri arasında mantarların sıklığı %2'dir. Endokardite en sık neden olan fungal etkenler *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp.'dir (44). *Candida* türleri arasında ise *C. albicans* ve *C. parapsilosis* en sık etkenlerdir. Geçirilmiş cerrahi, damar içi madde kullanımı, immün baskılayıcı durum, kronik kalp hastalığı, santral venöz kateter kullanımı ve intravasküler yabancı cisim varlığı, parenteral nutrisyon ve uzamış antibiyotik kullanımı *Candida* spp. endokarditi için risk faktörleridir (45). *Aspergillus* spp. endokarditi ileri yaşta daha sık görülür. Risk faktörleri kandida endokarditi ile benzerdir. *Aspergillus* spp. endokarditinde emboliler daha sık gözlenmiştir (44).

Kültür Negatif Endokardit

Antibiyotik kullanımı, uzun inkübasyon gereksinimi olan bakteriler ve klasik veya otomatize kan kültür sistemlerinde üremeyen bakterilerin etken olması kültür negatif endokarditin başlıca nedenleridir. Örneklemin düzgün yapılması halinde kültür negatif endokardit oranı yaklaşık %5'tir (6). *Coxiella burnetti*, *Tropheryma whipplei*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., spiroketler, ve *Mycobacterium chimerae* gibi mikroorganizmalar kültür negatif endokarditin etkenleridir (6,46). Bunlar arasında *C. burnetti*, *B. quintana* ve *B. henselae* Avrupa ve ABD'de kültür negatif endokarditin başlıca nedenleri olarak saptanmışlardır (47–50). Türkiye'de ise, *C. burnetti* ve *B. henselae*'nin etken olduğu sınırlı sayıda endokardit olgu raporları vardır (51–53).

Tropheryma whipplei kültür negatif endokarditlerde rolü olan bir diğer etkidir. Kültür negatif endokarditler içindeki sıklığı Almanya'da %6,5, Fransa'da %2,6 olarak saptanmıştır (54,55).

Mycobacterium chimera, son yıllarda tanımlanan hastane kaynaklı bir mikobakter türüdür. Açık kalp ameliyatı sırasında kullanılan, ısıtıcı -soğutucu cihazların yapım aşamasında kontaminasyonu sonucu protez kapaklarda meydana gelen endokardit olarak tanımlanmıştır (6).

İNFEKTİF ENDOKARDİT PATOGENEZİ

Normal endokard yapısı bozulması endokardit için zemin hazırlayan ilk aşamadır. Kapakların yüzeyinde oluşan lokal ve sistemik değişiklikler, mikroorganizmanın direk oluşturduğu hasar, türbülant akımın artması, hiperkoagülasyon yaratan durumlar endokard yapısına hasar verir (5,56). Endotel yüzeyindeki bu değişiklikler fibrin, platelet, fibronektin ve diğer matriks proteinlerinde birikime neden olur (5). Bakteri için uygun zemin olan bu birikime steril vejetasyon denir. Maligniteler, romatolojik ve konjental kalp hastalıkları, romatoid artrit sistemik lupus eritematosus, üremi, kronik yorgunluk sendromu gibi hiperkoagülobilite oluşturan durumlarda sık görülür (5). Yapılan çalışmalarda postmortem %1,3 olguda steril vejetasyon olduğu saptanmıştır. Mitral ve triküspit kapağın atrial yüzleriyle, aort ve pulmoner kapağın ventriküler yüzlerinde daha sık gelişmektedir (57).

Bakteriyemi geliştiğinde, bakterinin adezyonu, biyofilm oluşumu ve inflamatuvar hücre artışıyla birlikte infektif vejetasyon yapısı ortaya çıkar (58). Biyofilm, bakteri ve mantarlara sıkı bağlantı oluşturma, immun sistem ve antibiyotik tedavisinden kaçış ve beslenme gibi için avantajlar sağlayan bir virülans faktörüdür (56). *S. aureus* ek olarak koagülaz gibi faktörler aracılığı ile kapakların endotelindeki fibrinojene bağlanır. A toksini gibi ek virülans faktörleri ile vejetasyon büyümesi izlenir (56). Oral streptokoklar ise, dextran, Fim A ve Hsa gibi yüzey proteinleri ile bakterinin endotel yüzeyindeki steril vejetasyon yapılarına adezyonunu kolaylaştırır (56).

Bakteri, trombositler ve fibrin ağları ile örülmüş vejetasyona adezyonu gerçekleştirdikten sonra burada çoğalmaya devam eder. Vejetasyonlarda nörofil az sayıdadır, bu durum bakterinin daha fazla çoğalması için zemin hazırlar ancak

trombositlerden salınan trombosit mikrobisid proteinleri (PMP), bakterilere karşı savunma mekanizması oluşturur (6). Konak savunmasında, hümorale ve hücresele immun yanıt birlikte etkilidir. Dolaşımında kriyoglobulinler, opsonizasyon sonrası oluşan antikorlar, bakterinin ısı şok proteinine karşı oluşan antikorlar gösterilmiştir (56).

İNFEKTİF ENDOKARDİT KLİNİĞİ

Klinik ve Fizik Muayene

Akut dönemde ateş en sık (%95) yakınma ve bulgudur. Subakut endokarditte üç ay kadar uzun süreli, özgül olmayan halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi, eklem ve kas ağrıları gibi belirtiler görülebilir (5).

Hastalarda %85 kardiyak üfürüm eşlik eder ve bu bulgu yeni gelişen kalp yetmezliğini düşündürür. Tırnak yatağı, konjunktiva, nörolojik muayene, akciğer muayenesi, batin muayenesi olası septik emboli ve metastatik odaklar açısından mutlaka yapılmalıdır (59).

Peteşi, tıkaçıcı vaskülopati nedeniyle %20-40 oranında en sık görülen cilt bulgusudur. Parmak uçları, ayak tabanı, tenar ve hipotenar bölgelerde sık görülür (60). Osler nodülü bir diğer cilt bulgusu olup, el ve ayak parmaklarında, avuç içleri ve ayak tabanlarında, bazen kulaklarda görülen ağrılı nodüllerdir (61). Janeway leyonları, ağrısız, eritamatoz, avuç içi ve ayak tabanında makül, papül tarzında bazen hemorajik olabilen vaskülitik lezyonlardır (62). Splinter hemoraji, tırnak distalinde orta hatta oluşan kırmızı- kahverengi çizgi şeklinde lezyonlardır (63).

Roth spot göz muayenesinde saptanan, en sık endokarditlerde görülen, oval, soluk genellikle optik diskin çevresinde yer alan lezyonlardır (5,64). İntraretinal hemoraji ve retinal kapiller rüptür nedeniyle oluşur (64).

Splenomegalinin zamanla görülme sıklığı azalmıştır. Bu durumun nedeni akut endokarditlerin subakutlardan daha fazla görülmesi, hastaların günümüzde daha hızlı tanı alarak tedaviye ulaşmasıdır (5,6).

Endokarditte en sık emboli yeri santral sinir sistemidir. Klinik olarak nöbet, iskemik inme, geçici iskemik atak, intrakranial kanama, ensefalit bulguları görülebilir (65).

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE TANI

Endokardit tanısı için klinik bulguların, görüntüleme yöntemlerinin, mikrobiyolojik verilerin bir arada değerlendirilmesi gerekir. Modifiye Duke kriterleri (Tablo 1), bu verileri major ve minör kriterler olarak sınıflandıran bir tanı şemasıdır (1). Buna göre histopatolojik tanı olması ya da iki major kriter ya da bir major ve üç minör kriter ya da beş minör kriter olması kesin endokardit tanısı koydurmaktadır. Bir major ve bir minör ya da üç minör tanı kriteri olduğunda olası endokardit tanısı konulmaktadır (6). Yeni görüntüleme yöntemleri olan kardiyak tomografi, kardiyak MR, ve 18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (18 FDG PET- CT), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) infektif endokardit rehberinde major tanı kriterleri içerisinde yer almıştır (5). Amerika Kalp Birliği (AHA) ise bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündedir (8,9).

Tablo 1. Modifiye Duke kriterleri

Major kriterler	
İnfektif endokarditle uyumlu kan kültürü	<ul style="list-style-type: none">• İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, HACEK grubu, <i>Staphylococcus aureus</i>; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar• İE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli üremesi >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması• <i>Coxiella burnetii</i> için tek şişe pozitif kan kültürü ya da faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması
İnfektif endokardit düşündürecek görüntüleme bulguları	<ul style="list-style-type: none">• İE düşündürülen ekokardiyografi bulguları Vejetasyon, apse, psödoanevrizma, intrakardiyak fistül, kapak perforasyonu veya anevrizma, protez kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma• Protez kapak çevresinde 18F-FDG PET/BT’de (sadece kapağı >3 ay önce implante edilmiş hastalar için) veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinde anormal aktivite belirlenmesi• Kardiyak BT’de kesin paravalvüler lezyonlar
Minör kriterler	
Yatkınlık	<ul style="list-style-type: none">• İE’ye yatkınlık oluşturan kalp hastalığı, IVDU olma
Ateş	<ul style="list-style-type: none">• Vücut sıcaklığının >38°C olması
Vasküler olaylar (sadece görüntülemeyle saptananlar dahil)	<ul style="list-style-type: none">• Majör arteriyel embolizm, septik pulmoner infarktlar, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama; konjunktival kanamalar ve Janeway lezyonları
İmmünolojik olaylar	<ul style="list-style-type: none">• Glomerülo nefrit, osler nodülleri, roth lekeleri, romatoid faktör pozitifliği
Mikrobiyolojik kanıtlar	<ul style="list-style-type: none">• Majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü pozitiflikleri ya da İE ile uyumlu bir mikroorganizmayla aktif infeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar

LABORATUVAR BULGULARI

İnfektif endokarditte, hematolojik laboratuvar bulguları hastalığa özgül değildir. Tam kan sayımında tetkikinde anemi, lökositoz, lökopeni, trombositopeni görülebilir. Anemi hastalığın seyri hakkında bilgi verebilir. Lökopeni, splenomegali ile ilişkilendirilmiştir (5).

Sedimentasyon hastaların %60'ında yüksek saptanmıştır. Kalp hastalığı, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalık eşlik etmeyen endokardit hastalarında sedimentasyonun normal sınırlarda olması beklenmez (5).

Cihaz ilişkili infektif endokardit hastalarının incelendiği başka bir çalışmada, C-reaktif protein (CRP) olguların %75'inde yüksek, prokalsitonin ise %11,2'inde yüksek bulunmuştur (66).

Üremi, akut böbrek hasarının laboratuvar bulgusu olarak görülebilir. Böbrek hasarı, septik emboli nedeniyle apse, infarkt, ilaç ilişkili böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz, immunkompleks aracılı glomerülonefrit ilişkili bulunmuştur (67).

Endokarditte, bakteriyemiye bağlı olarak hücrel ve hümorale yanıt uyarılır. Hümorale yanıtta dolaşımdaki immunkompleksler, kompleman sistemini aktive etmesi nedeniyle C3 ve C4 düzeyi azalır (3). Hipergamaglobulinemi %20-30 oranında görülebilir (2). Romatoid faktör (RF) pozitifliği genellikle altı haftadan uzun sürede gelişir ve antibiyotik tedavisi ile azalır (80).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

EKG'de yeni gelişen ritim bozukluğu, endokardit tanısı için ipucu olabilir. Ritim bozukluğu infeksiyonun yaygınlığını ve prognozunu değerlendirmede de önemlidir.

Transtoraksik ekokardiyografi hızlı, noninvaziv uygulanan bir tetkiktir ve hastalığın kesin tanısı için kullanılan en önemli görüntüleme yöntemlerinden biridir.

Duyarlılığı doğal kapaklarda %50-90 ve özgülüğü %90 olarak belirtilmiştir. Yabancı cisim varlığında ise duyarlılık %40 -70, özgülük %85 oranında bulunmuştur (68). Bu nedenlerle transözafagial ekokardiyografi (TEE) önerilen ikinci görüntüleme yöntemidir (5,68,69). TEE invazif bir görüntüleme yöntemidir (5). TEE duyarlılığı %90 belirlenmiştir. Özellikle çok küçük vejetasyonların varlığında yalancı negatif olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle klinik şüphenin devam etmesi halinde 7-10 gün sonra tekrar edilmesi önerilmektedir (8). Bir derlemede *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda TEE tekrarlama süresi 5-7 gün olarak önerilmiştir (69).

Sağ kapak endokarditlerinde TTE yüksek ve yeterli duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle sağ kapak endokarditi tanısı için TEE önerilmemektedir (69). Tanının yanı sıra hastalarda antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi, başlangıçtaki EKO bulgularının tedavi süresince izlemi ve yeni gelişen klinik kötüleşme gibi durumlarda da TEE tekrarlanabilir (69). Aort kapağının anterior yüzündeki vejetasyonlar akustik gölgelenme nedeniyle TEE'de görülmeyebilir.

PET-CT ve kardiyak tomografi gibi yardımcı görüntüleme tekniklerinden de tanıda yararlanılabilmektedir. PET-CT'nin vejetasyon belirlemedeki duyarlılığı %76 ve özgülüğü %79 olarak bulunmuştur. Protez kapaklarda ise, PET -CT duyarlılığının %80,5 olduğu görülmüştür (70). Kardiyak cerrahi sonrası endokard ve miyokard değişikliklerinin neden olduğu PET-CT bulguları infektif endokarditle karışabilmektedir. Bu nedenle cerrahi sonrası 3 aylık dönemde PET-CT yerine lökosit işaretli sintigrafinin kullanması önerilmektedir (6). PET-CT'nin prognoz ve maliyet etkinliği için henüz çalışmalara ihtiyaç vardır (71). Bu nedenle AHA tarafından henüz Modifiye Duke kriterlerine dahil edilmemiştir (9,71).

ESC ve AHA'da protez kapak endokarditlerinde kapak ve çevresindeki komplikasyonları değerlendirilmesi için tartışılan diğer görüntüleme yöntemleri kardiyak tomografi (CT) ve kardiyak manyetik rezonanslı görüntülemedir (MR) (8,9). TEE ve kardiyak CT yapılan hastaların vejetasyon saptama oranları benzer bulunmuş, apse ve pseudoanevrizmaların varlığında ise kardiyak CT'nin daha üstün olduğu saptanmıştır (72). TEE ve kardiyak BT'nin özgülükleri benzerdir (73).

Kardiyak CT'nin avantajı sağ kalp kapağı endokarditlerinde eş zamanlı akciğer patolojilerinin belirlenmesidir (8).

MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Kan Kültürü

Kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesi, infektif endokardit tanısının en önemli unsurlarından biridir. Kan kültürlerinin antibiyotik tedavisi başlamadan önce, periferik venlerden 30 dakika aralıklarla üç kez alınması ve 10 cc aerob ve anaerob şişelere ekim yapılması önerilmektedir (8). Kültürler yeni otomatize kan kültürü sistemleri ile beş gün içerisinde üreme sinyali vermektedir. Üreme sinyali olmazsa çikolata agara kör pasaj yapılabilir (6). Beş günden fazla üreme olmaması durumunda kültür negatif endokardit olarak değerlendirilebilir (46). Tedaviden 48-72 saat sonra kan kültürü tekrarı tedavideki hasta izleminde önemlidir (74).

Endokardit tanısı ile cerrahi uygulanan hastalarda kapak örneklerinden kültür yapılması ve patolojiye örnek gönderilmesi önerilmektedir (6).

Bazı etkenlerin kanlı agar ya da çikolata agarda üretilmesi zordur. Nutrisyonel varyant streptokoklar (NVS) üreme için vitamin B16 ve sisteine ihtiyaç duyarlar. *Abiotrophia* spp'nin kanlı agarda *S. aureus* ile birlikte üremesi kolaylaşacaktır. *Leigonella* spp. ve *Mycoplasma* spp.'nin kültürü için özel besi yerlerine ihtiyaç vardır. *M. chimaera* için Middlebrook 73 besi yeri ve Löwenstein Jensen besi yerine ekim yapılabilir. *Bartonella* spp., *Clamidy*a spp., *Coxiella burnettii*, *Tropheryma whipplei* gibi mikroorganizmaların kültür üremesi klinik pratikte kullanılmaz (75).

Seroloji

Kültürde üretilmeyen ya da üretilmesi güç olan mikroorganizmalarda tercih edilen yöntemlerden biri serolojidir. Türkiye'de en sık kültür negatif endokardit etkeni *Brucella* spp.'nin Wright aglütinasyon test titresi 1/160, Coombs

agglütinasyon titresinin 1/320 olması tanısaldır ve kültür üremesi olmayan hastalarda bruselloz için seroloji bakılması önerilmektedir (6).

İmmunfloresan antikor (IFA) tekniği ile bakılan faz I antijen titresinin 1/800 ve üzeri olması *Coxiella burnettii* için tanısaldır (8). Başka bir derlemede, IFA ile IgA'nın 1/100 ve üzeri titrede olması tanısal kabul edilmiştir (75). *Bartonella* spp. için IFA'da 1/800 ve üzeri titrede sonuçlar tanısal olarak kabul edilmektedir (6,75). Mevcut serolojik testler *B. henselae* ve *B. quintana* arasında ayırım yapamaz ve *Clamidia* spp. ile çapraz reaksiyon olabilir (76).

Leigonella spp. için IFA testi 1/256 üzeri olması tanısal kabul edilir ancak seroloji testlerinin pozitif prediktif değeri bilinmemektedir (6,76). *Mycoplasma* spp. ve *Clamidia* spp. için serolojik testlerin değeri tartışmalıdır (75). *Aspergillus* spp. için özellikle bağışıklığı baskılanmış ve protez kapağı olan hastalarda galaktomannan testi çalışılabilir (6).

Moleküler Teknikler

Endokarditin tanısında polimeraz zincir reaksiyon (PCR) temelli testler kan örneklemeleri ya da enfekte kapaklarda yararlıdır (3). Bu yöntemin avantajları, kültürden bağımsız olması ve *Chlamydia* spp., *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp. ve *Mycoplasma* spp. gibi bir çok etken için yapılabilmesidir (76). PCR testi, kan kültüründen daha duyarlıdır ve hızlı sonuç vermektedir. Cerrahi sırasında alınan kapak örneklerinin PCR sonuçları yorumlanırken kontaminasyon riski dikkate alınmalıdır (77).

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme, infektif endokardit tanısı için altın standarttır. Bu nedenle endokardit cerrahisi yapılan hastalarda %10'luk tamponlu formalin ile uygun örnekler patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Kapaklardaki makroskobik olarak vejetasyon, perforasyon, trombüs, kapaklarda ayrışma gibi bulgular not edildikten sonra mikroskobik incelemeler yapılmalıdır (6). Enfekte materyallerin hemotoksilen-eozin boyanması ile inflamasyon, doku invazyonu ve nekrozu gösterilebilir. Yine

Bartonella spp., veya atipik mikobakterileri düşündürebilecek granülomlar izlenebilir. Fungal infeksiyon bulgularına rastlanabilir. Ayrıca infeksiyon olmayan patolojilerin (trombotik endokardit, romatizmal endokardit, miksoma) ayırt edilmesini sağlar (75). Olası kültür negatif etkenlere yönelik diğer boyalı incelemeler (giemsa, giemenez boyama, Warthin Starry gümüş boyama, periyodik asit -Shiff (PAS) boyama, Gomori metamin gümüş boyama, Ehrlich-Ziehl-Neelsen) yapılabilir (6).

İNFEKTİF ENDOKARDİT TEDAVİSİ

Enfektif endokardit tedavisi, bakteri yükü fazla olması ve biyofilm oluşturmaları nedeniyle zordur (8). Tedaviye rağmen relaps görülebilir (5,6). Antimikrobiyal seçerken, bakterisidal ve parenteral kullanılan ilaçlar tedavi başlangıcında kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Bakteri yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle in vitro minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri duyarlı olsa da bakteri in vivo dirençli olabilir. Bu nedenle antimikrobiyal tedavi düzenlenirken kültürde üreyen etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları dikkatli yorumlanmalıdır (9).

Tedavi Süresi

Tedavi süresi genellikle 4-6 haftadır (6). Kan kültür pozitifliği olan hastalarda tedavi süresinin, kan kültürü negatifliğinin saptandığı zamandan itibaren hesaplanması önerilir. Eğer kapaklar veya diğer dokularda kültür üremesi mevcut veya paravalvüler apse varsa, etkene bağlı olarak değişmekle birlikte, cerrahi sonrası 4-6 hafta süreyle tedavi önerilir (9). Uzun süreli hastane yatışı ve ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi süresini kısaltılmasına yönelik çalışmalar mevcuttur. Protez kapakların veya komplike infeksiyonların varlığında ve üç aydan uzun süren belirtilerin varlığında kısa süreli tedavi önerilmemektedir (6).

Tedavi Seçimi

Aminoglikozidler ve beta laktam antibiyotiklerin birlikte kullanımı sinerji etkisi göstermektedir ve enterokoklar başta olmak üzere diğer mikroorganizmaların

neden olduğu endokarditte önerilmektedir (9). Ancak aminoglikozid kombinasyonu, stafilokokların oluşturduğu doğal kapak endokarditinde klinik yarar sağlamaması ve böbrek toksitesini arttırması nedeniyle önerilmemiştir (8).

Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT), güvenli, etkili, maliyet etkin olması nedeniyle tercih edilebilir ancak klinik olarak stabil olmayan, kan kültürü pozitifliği devam eden, nörolojik bulguları olan ve intrakranial kanama düşünölen, kalp yetmezliği kontrol altına alınamayan, ilaç düzeyi veya yan etkilerinin takibi yapılamayan, TEE’de paravalvuler apseleri olan hastalarda ayaktan parenteral antibiyotik verilmesi uygun görölmemiştir (9).

Ampirik Tedavi Yaklaşımı

İnfektif endokarditte, komplikasyonların ve mortalitenin önlenmesi için kan kültürleri uygun şekilde alındıktan sonra tedavi ampirik olarak mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (6). Hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlarken, infeksiyonun sağlık bakımıyla ilişkili olup olmadığı, doğal ya da yapak kapakların ve intrakardiyak yabancı cisim varlığı, hasta ile ilgili risk faktörleri ve ek hastalıkları, öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü ve geçirilmiş cerrahi varlığı ve etkenlerin epidemiyolojik dağılımı değerlendirilmelidir (6,9). ESC’de ampisilin ve oksasilin (ya da kloksasilin) ile birlikte gentamisin ampirik başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (8). Türkiye’de antistafilokoksik penisilinlerin bulunmaması nedeniyle başlangıç tedavisi ampisilin-sulbaktam ve gentamisin olarak önerilmektedir (6). Sağlık bakımı ilişkili endokardit ve bir yıldan erken sürede gelişen protez kapak endokarditinde Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve Gram negatif basiller ve enterokokları kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanması önerilmiştir (6,8). Subakut endokarditlerde streptokoklar, enterokoklar ve HACEK üyelerini kapsayacak şekilde aminoglikozid yerine ampisilin ve seftriakson kombinasyonu tedavisi önerilmiştir (78). Doğal kapak endokarditi veya protez kapak takılmasından bir yıldan uzun süre geçtiğinde ampirik tedavinin streptokoklar, stafilokoklar ve enterokokları kapsamaması gerekmektedir (8). Ampirik tedavi antibiyoti kombinasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Streptokoksik İnfektif Endokardit Tedavisi

Viridans streptokoklar, *S. pyogenes*, grup D streptokoklar (*S. gallolyticus*) türlerinin genellikle penisilin (MİK değeri 0,12 µg/ml) duyarlıdırlar (5). Streptokoklarda, tek başına penisilin ya da seftriakson ile tedavi süresi dört haftadır. Bu ilaçların veya ampisilin aminoglikozidlerle kombinasyonları kısa süreli tedavi için tercih edilir (8). Bu durumda tedavi süresi iki haftadır. Protez kapak endokarditinde tedavi süresi altı haftadır. Penisiline alerjisi olanlarda vankomisin kullanılması gerekmektedir (8). Viridans grubu streptokoklarda penisilin direnci (MİK sınır değeri 0,5 µg/ml) bildirilmiştir (79). Bu durumda tedavi olarak penisilin 24 milyon Ü /gün İV 4-6 saat arayla veya ampisilin 4 saat arayla 2 gr IV veya seftriakson 2 gr İV/intramuskuler (İM) ile gentamisin 3mg/kg kombinasyonu ile 4 hafta verilmesi önerilmiştir (9). Penisilin MİK >2 µg/ml olan suşlarda ise, enterokoklar gibi tedavi edilmesi vurgulanmıştır (8). Nutrisyonel varyant grubu streptokoklar olarak bilinen *A. defectiva*, *Granulicatella* türlerinin tedavisinde gentamisin ile ampisilin veya penisilin veya seftriakson kombinasyonu önerilmiştir. Bu hastalarda ampisilin ve seftriakson açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır (8). Tedavi seçenekleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 2. İnfektif endokarditte ampirik tedavi yaklaşımı

Antibiyotik seçimi	Dozu	Ek öneriler
Toplum kaynaklı doğal kapak endokarditi ya da geç zamanlı protez kapak (>1 yıl) endokarditi		
Ampisilin ve fluoksasilin/oksasilin ve gentamisin	12 gr /gün IV 4-6 eşit dozda 12 gr /gün IV 4-6 eşit dozda 3mg/kg/gün IV tek dozda	*Ülkemizde ampirik tedavide oksasilin yerine ampisilin-sulbaktam tercih edilebilir.
Vankomisin ve gentamisin	30-60 mg/kg/gün IV 2-3 eşit dozda 3mg/kg/gün IV tek dozda	Penisilin alerjisi olan hastalarda tercih edilebilir. Nefrotoksiteye dikkat edilmelidir.
Sağlık bakımı ilişkili endokardit ya da erken zamanlı protez kapak (<1 yıl) endokarditi		
Vankomisin ve gentamisin ve sefepim/meropenem ve rifampisin	30-60 mg/kg/gün IV 2-3 eşit dozda 3mg/kg/gün IV tek dozda 6 gr/gün 3 eşit dozda / 3 gr/gün 900 mg, 3 eşit dozda, oral/IV	Özellikle operasyonun ilk 2 ayında ise ampirik tedavi Gram negatif basilleri kapsamalıdır. Rifampisin yapay kapak endokarditinde tedaviye 3-5 gün sonra eklenebilir.

S. pyogenes, B, C, F, G grubu beta hemolitik streptokoklar ise endokarditte nadir görülür. *S. pyogenes* için tek başına penisilin tedavisi yeterlidir. Diğerlerinin ise, penisilin ve gentamisin ile kombinasyon şeklinde tedavi edilmesi önerilmiştir (6). *S. pneumoniae* endokarditinde, penisilin duyarlı ise (MİK ≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$) viridans streptokokların tedavi rejimi geçerlidir. Penisilin dirençli (MİK değeri >4 $\mu\text{g/ml}$) olgular için de viridans streptokokların tedavi rejimi geçerli olmakla birlikte vankomisin ve seftriakson kombinasyon tedavisi bir diğer seçenektir. Penisilin duyarlı ise, tedavi süresi iki haftadır. Hastalarda eşlik eden santral sinir sistemi infeksiyonu varsa beyin omurilik sıvısına geçiş özelliği değerlendirilerek tek başına seftriakson veya sefotaksim ya da penisilin dirençli olgularda vankomisin ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (6).

Tablo 3. Streptokok endokarditinde tedavi yaklaşımı

Mikroorganizma	Antibiyotik kullanım süresi ve dozu	Süresi	Yorum
Penisilin G MİK ≤ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ olan viridans streptokoklar ve <i>S. gallolyticus subs. Gallolyticus</i>	Penisilin G 12-18 milyon/ gün 6 dozda IV veya seftriakson 2 gr/gün tek doz IV /IM ve gentamisin 3 mg/gün tek doz IV	2 hafta	Kısa süreli tedavi komplike olmayan doğal kapak endokarditinde tercih edilir. Gentamisin >65 yaş ve böbrek ve 8.sinir hasarı olan hastalarda tercih edilmez.
Penisilin G MİK ≤ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ olan viridans streptokoklar ve <i>S. gallolyticus subs. Gallolyticus</i>	Penisilin G 12-18 milyon/ gün 6 dozda IV veya seftriakson 2 gr/gün tek doz IV /IM	4 hafta	Protez kapak endokarditinde tedavi süresi 6 haftadır.
Penisilin G MİK ≥ 0.25 ve ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ arasında olan viridans streptokoklar, <i>S. gallolyticus subs. gallolyticus</i> , <i>Abiotrophia spp.</i> , <i>Granulicatella spp.</i> ve <i>Gemella spp.</i>	Penisilin G 24 milyon/ gün 6 dozda IV veya seftriakson 2 gr/gün tek doz IV /IM ve gentamisin 3 mg/gün tek doz IV	4 hafta	Protez kapak endokarditinde tedavi süresi 6 haftadır. Gentamisin 2 hafta verilir. Nefrotoksite oluşursa gentamisin kesilir.
Penisilin G MİK >2 $\mu\text{g/ml}$ olan dirençli streptokoklar	Enterokoklar gibi tedavi edilir.	6 hafta	
Beta- laktam alerjisi mevcut streptokok tedavisi	Vankomisin 30 mg/kg 2 doz IV	4 hafta	Nefrotoksite için ilaç düzeyi takibi önerilir.

Stafilokok Endokarditlerinde Tedavi

Metisilin Duyarlı Stafilokok Endokarditi Tedavisi

Türkiye’de metisilin duyarlı stafilokok endokarditlerinde ilk seçenek, antistafilokok etkili penisilinlerin bulunmaması nedeniyle sefazolindir. Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) bakteriyemisinde nafsilin ve sefazolin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada sefazolinin daha az böbreklerle ilişkili yan etkiye neden olduğu raporlanmıştır (80). MSSA bakteriyemisinde sefazolin ile antistafilokoksik penisilinlerin karşılaştırıldığı 14 randomize olmayan çalışmanın derlemesinde 30 ve 90’ıncı gün mortalite oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (81). Sefazolin uygun tedavi olmasına rağmen, tip A beta laktamaz üreten suşların varlığında gelişen sefazolin direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir (6).

ESC rehberinde ikinci öneri sefotaksimdir (8). Sefazolinin santral sinir sistemine geçişi düşüktür. Santral sinir sistemi embolisi gelişen olgularda sefotaksim önerilmektedir. Bununla birlikte bazı randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği sefazolinden daha az bulunmuştur (82). Türkiye kılavuzunda santral sinir sistemi komplikasyonu gelişen stafilokok endokarditlerinde vankomisin ve sefazolin kombinasyonu önerilmektedir (6).

Daptomisin penisilin alerjisi olan MSSA endokarditi hastalarında vankomisin yerine tercih edilmiştir. Penisilin alerjisinde bazı uzmanlar tarafından yüksek doz trimetoprim- kotrimaksazol ve klindamisin kombinasyonu da önerilmektedir (5).

Stafilokok endokarditi tedavisine gentamisinin eklenmesi son rehberlerde önerilmemiştir (8). Ancak protez kapak endokarditinde gentamisin ve rifampisinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Rifampisinin biyofilm tabakasına geçişi iyidir ve rifampisinli tedavilerde relaps daha düşük oranda gelişmektedir (83). Rifampisin kullanımında ilaç etkileşimleri ve hepatotoksite açısından değerlendirme yapılmalıdır (8). Kemik, eklem, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi rifampisinin iyi geçebildiği anatomik bölgelerde metastatik infeksiyon olması halinde doğal kapak

stafilokok endokarditinde de rifampisin tedaviye eklenebilir (9). Doğal kapak endokarditi toplam tedavi süresi 4-6 hafta, protez kapak endokarditlerinde bu süre 6 haftadan uzun olabilir (8). Stafilokok endokarditlerindeki tedavi seçenekleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Metisilin Dirençli Stafilokok Endokarditi Tedavisi

Metisilin dirençli stafilokok endokarditleri için tüm kılavuzlarda ilk tercih vankomisindir. Vankomisin serum düzeyi tedavi etkinliği açısından önemlidir. Endokardit tedavisinde önerilen vankomisin serum düzeyi ESC'de 20 µg/ml ve AHA'da 10-20 µg/ml'dir (8,9). Etken MRSA, vankomisine duyarlı bulursa da (MİK değeri < 2 µg/ml), hetero vankomisin dirençli MRSA suşları tedavi açısından sorun oluşturabilir ve tedavi başarısızlığına neden olabilir (6). Ayrıca vankomisinin biyofilm etkinliği iyi değildir (3).

Teikoplaninin metisilin dirençli stafilokok endokarditlerinde kullanımı önerilmemektedir. Kullanılması gerekli olduğunda yüksek dozda (10 mg/kg) kullanılması önerilir. Ancak bu dozlarda ilaç yan etkisi (nötropeni, döküntü gibi) sık görülür. Haftalık teikoplanin serum düzeyi ölçümü gereklidir (6).

Daptomisin, MRSA sağ kalp endokarditinde 2015 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. MRSA ve MSSA endokarditlerinde %80 üzeri başarı bildirilmiştir (84). Ancak daptomisine tedavi sırasında direnç gelişimi yüksek bulunmuştur. Direnç gelişmesini önlemek için daptomisin 8-10 mg/kg olarak yüksek doz verilmesi veya bir beta-laktamla birlikte kullanımı önerilmektedir (6). Beta laktam ve daptomisin arasındaki sinerji etkisi tam bilinmemekle birlikte beta laktamlar daptomisinin bağlanmasını arttırabileceği belirtilmiştir (85). Daptomisin ile trimetoprim-sülfametoksazol ve fosfomisin kombinasyonları da bazı olgularda kurtarma tedavisi olarak uygulanabilmektedir (8). Daptomisinin özellikle statin kullanımı olan hastalarda miyopatiye neden olmaktadır. Bu nedenle haftalık kreatin kinaz (CK) takibi önerilmektedir (6).

Eğer protez kapak mevcutsa MSSA protez kapak endokarditiyle benzer şekilde gentamisin ve rifampisin içeren kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Tedavi süresi iki haftası aminoglikozidlerle birlikte olmak üzere en az 6 hafta olmalıdır (6).

Enterokok Endokarditi Tedavisi

Enterokok endokarditlerinde, penisilin duyarlılığına göre (MİK < 8 µg/ml) penisilin ya da ampisilin ile gentamisin kombinasyonu tercih edilebilir (8). Gentamisin uygulaması ESC rehberinde günde tek doz önerilirken, AHA'da böbrek fonksiyonları normal hastalarda üç doz verilmesini önermiştir (8,9). Gentamisinin yan etkileri nedeniyle tedavi süresi iki haftadır (6). Gentamisin direnci varsa (MİK >500) streptomisin 15 mg/ kg iki eşit dozda tercih edilebilir (8). Aminoglikozid direnci varsa, betalaktam ve vankomisin kombinasyonu, daptomisin ve beta-laktam kombinasyonu, linezolid günde 2 kez 800 mg İV ya da oral olarak en az sekiz hafta quinopristin/dalfopristin günde 3 kez 7,5 mg/kg IV sekiz hafta C kanıt düzeyi olarak önerilmiştir (8).

Tablo 4. Stafilokok endokarditlerinde tedavi yaklaşımı

Mikroorganizma	Antibiyotik kullanım süresi ve dozu	Süresi	Yorum
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> doğal kapak endokarditi	Oksasilin /kloksasilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz veya sefazolin 6 gr /gün 3 eşit doz	4 hafta	Türkiye’de oksasilin/kloksasilin bulunmamaktadır. Sefazolin alternatif tedavidir. Sefazolin santral sinir sistminde apse varsa önerilmez. Gentamisin önerilmez.
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> protez kapak endokarditi	Oksasilin /kloksasilin 12 gr /gün 4-6 doz veya sefazolin 6 gr /gün 3 doz ve gentamisin 3mg/kg IV tek doz ve rifampisin 600-900 mg po tek doz	6 hafta	Rifampisin direnç gelişimini önlemek amacıyla tedavinin 3-5.gününde eklenmesi önerilir.
Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> doğal kapak endokarditi	Daptomisin 8-12 mg/kg İV tek doz veya vankomisin 30 mg/kg/gün IV 2 doz	4-6 hafta	Daptomisin seftarolin, sefazolin, seftriakson, trimetoprim-sülfametoksazol veya fosfomisinle kombine edilmesi düşünülebilir.
Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> protez kapak endokarditi	Vankomisin 30 mg/kg/gün İV 2 doz ve gentamisin 3mg/kg IV tek doz ve rifampisin 600-900 mg po tek doz	6 hafta	Kardiyak veya ekstrakardiyak tüm apse odakları uygun cerrahi girişimlerle kontrol altına alınmalıdır.
Beta-laktam alerjisi	Vankomisin 30 mg/kg/gün İV 2 doz veya daptomisin 8-12 mg/kg IV tek doz veya trimetoprim-sülfametoksazol 960/4800 IV 4-6 doz ve klindamisin 1800 mg IV 3 doz	6 hafta	Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Klindamisin 1 hafta IV 5 hafta oral verilebilir C kategorisi tedavisi önerilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *E. faecalis* endokarditinin tedavisinde gentamisin ve beta-laktam kombinasyonu ile ampisilin ve seftriakson kombinasyonu karşılaştırılmıştır ve nefrotoksikite ikinci kombinasyonda daha az olduğu bulunmuştur. Ampisilin ve seftriakson kombinasyonunun bir diğer yararı, enterokok tedavisi için APAT olanağı sağlamasıdır (86). Enterokok endokarditlerinde tedavi yaklaşımı Tablo’5 te belirtilmiştir.

Tablo 5. Enterokok endokarditlerinde tedavi yaklaşımı

Mikroorganizma	Antibiyotik kullanım süresi ve dozu	Süresi	Yorum
Penisilin ve gentamisin duyarlı enterokoklar	Ampisilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz veya penisilin 24 milyon ünite /gün 6 eşit doz ve gentamisin 3mg/kg IV tek doz Ampisilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz ve seftriakson 4 gr /gün 2 doz	4 hafta	Protez kapaklarda tedavi 6 haftadır. Bulgular 3 aydan uzun süreli ise tedavi süresi 6 hafta önerilir. İkili beta-laktam kombinasyonu <i>E.faecalis</i> için önerilir. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin
Penisilin ve gentamisin dirençli streptomisin duyarlı enterokoklar	Ampisilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz ve streptomisin 15 mg/kg 2 eşit doz	4 hafta	Nefrotoksisite riski yüksek veya VIII. sinir hasarı olanlarda ampisilin ve seftriakson kombinasyon rejimi de kullanılabilir. Protez kapaklarda tedavi 6 haftadır.
Penisilin dirençli ve gentamisin duyarlı enterokoklar	Vankomisin 30 mg/kg/gün IV 2 doz ve gentamisin 3mg/kg IV tek doz	6 hafta	Nefrotoksisite için yakın takip edilmelidir.
Penisilin ve gentamisin dirençli streptomisin dirençli enterokoklar	Ampisilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz ve seftriakson 4 gr /gün 2 doz	4-6 hafta	Bu kombinasyonun tedavi başarısının, ampisilin ve gentamisinle benzer olduğu bildirilmiştir. Protez kapaklarda en az 6 hafta tedavi önerilir.
Penisilin, aminoglikozid ve vankomisine dirençli enterokoklar	Linezolid 1200 IV 2 doz veya daptomisin 10 mg/kg IV tek doz ve ampisilin 12 gr /gün 4-6 eşit doz	6 hafta	Linezolid kullanımı ciddi kemik iliği baskılanması, nöropati ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir.

Gram Negatif Endokarditi Tedavisi

Non- HACEK Etkenlerine Bağlı Gram Negatif Endokardit Tedavisi

E. coli ve *Proteus mirabilis* için tedavi duyarlılıklarına göre, ampisilin veya sefalosporinler ile genellikle gentamisin olmak üzere bir aminoglikozidin birlikte kullanılmasıdır. Tedavi süresi 6-8 hafta olarak önerilir. Gram negatif basil endokarditinde aminoglikozidler için MİK sınır değerleri değişken olduğu için tedaviye duyarlılığa göre karar verilmelidir. *Salmonella* spp.'nin neden olduğu endokarditlerde seftriakson tedavisi önerilmiştir (5). *Klebsiella* spp. ve *Serratia* spp.'de seftrikason ve aminoglikozid kombinasyonları tercih edilebilir. *Klebsiella* spp.'nin TEM-3 suşu için beta-laktam/ beta-laktamaz kombinasyonlarının in vivo olarak etkin olduğu görülmüştür (5). Duyarlılığa göre karbapenemler kullanılabilir. Karbapenem direnci varlığında seftazidim-avibaktam ya da kolistinli tedaviler tercih edilebilir. Tigesiklin ve fosfomisin gerekli olduğunda kombinasyon tedavilerinde yer alabilir (6). Gram negatif basillerin etken olduğu sol kalp endokarditlerinde genellikle cerrahi tedavi gereksinimi olmaktadır (5).

HACEK Etkenlerine Bağlı Endokardit Tedavisi

HACEK mikroorganizmaları genellikle ampisiline duyarlıdırlar. Bu bakterilerin üremesi zor olduğu için in vitro duyarlılık testleri her zaman mümkün olmayabilir. Son yıllarda bazı türlerde beta-laktamaz varlığı bildirilmiştir. Bu nedenle seftriakson kullanılması önerilmektedir. Seftriakson alerjisi olan hastalardaysa kinolonlar önerilmektedir (9). Doğal kapak endokarditinde tedavi süresi dört hafta, protez kapak endokarditinde ise altı haftadır (8).

Kültür Negatif Endokardit Tedavisi

Kültürde üremesi zor mikroorganizmaların tanısında ek serolojik ve PCR gibi tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında kan kültürlerinin önceki antibiyotik kullanımına veya geç üreyen mikroorganizmalara bağlı negatif olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle Amerika ve Avrupa endokardit tedavi klavuzlarında etken tanımlanana kadar ampirik antibakteriyel tedavinin olası bakteriyel etkenleri

kapsayacak şekilde başlanması önerilmiştir (5,6). Kültür negatif etkenlere yönelik tedavi seçenekleri Tablo 6’da yer almaktadır.

Tablo 6. Kültür negatif endokarditlerde tedavi yaklaşımı

Mikroorganizma	Antibiyotik kullanım süresi ve dozu	Süresi	Yorum
<i>Brucella</i> spp.	Doksisiklin 200 mg/gün 2 doz ve rifampisin 900 mg üç doz ve trimetoprim- sülfametoksazol 960 mg 2 doz ve streptomisin 15 mg/kg 2 doz veya gentamisin 5 mg /kg tek doz	3-6 ay 2-3 hafta	Protez kapaklarda tedavi en az 6 aydır.
<i>Coxiella burnetti</i>	Doksisiklin 200 mg/gün 2 doz ve hidroksiklorokin 600 mg 3 doz doksisiklin 200 mg/gün 2 doz ve siprofloksasin 400 mg 2 doz	>18 ay > 3 yıl	<i>C. burnetii</i> faz I IgG < 1/200 , IgM veya IgA <1/50 tedavi başarısını gösterir.
HACEK grubu	Seftriakson 2 gr/gün IV tek doz veya ampisilin-sulbaktam IV 12gr 4 doz veya siprofloksasin 800 mg IV 2 doz	4 hafta	β -laktamaz oluşturan suşlar bildirildiği için tek başına ampisilinden kaçınılmalıdır. Protez kapaklarda tedavi en az 6 haftadır.
<i>Bartonella</i> spp.	Doksisiklin 200 mg/gün 2 doz ve gentamisin 3 mg /kg tek doz	4 hafta 2 hafta	Protez kapaklarda en az 6 hafta tedavi önerilir. Gentamisin 2 hafta süreyle verilir.
<i>Leigoneilla</i> spp.	Levofloksasin 1000 mg/ gün 2 doz IV veya klaritromisin 1000 mg/gün 2 doz IV ve rifampisin 900 mg üç doz po	6 hafta ve üzeri	
<i>Myocoplasma</i> spp.	Levofloksasin 1000 mg/ gün 2 doz IV	6 ay ve üzeri	
<i>T.whipplei</i>	Doksisiklin 200 mg/gün 2 doz ve Hidroksiklorokin 600 mg 3 doz	18 ay ve üzeri	

Mantar endokarditi tedavisi

Kandida endokarditlerinin tedavisinde yüksek doz ekinokandinle lipozomal amfoterisin B kombinasyonu önerilmektedir. Mikafungin 150 mg, anidulafungin 200 mg veya kaspofungin 150 mg günde tek doz olarak önerilmektedir. Kandida endokarditlerinde, cerrahi tedavi sonrası altı ay flukonazol profilaksisi önerilmektedir. Ancak cerrahi tedavi yapılmadıysa ömür boyu profilaksi uygulanmalıdır (6).

Aspergillus spp. infeksiyonlarında, vorikonazol 12 mg/kg yükleme iki eşit doz yükleme sonrası 8 mg/kg iki eşit dozda ve lipozomal amfoterisin B 5 mg /kg dozlarda kombinasyon tedavileri önerilmiştir (6). Cerrahi tedavi yapılamıyorsa uzun dönem vorikonazol veya posakonazol tedavileri için hasta değerlendirilmelidir (8).

İNFEKTİF ENDOKARDİT KOMPLİKASYONLARI

Kardiyak Komplikasyonlar

Kalp yetmezliği, infektif endokarditin en sık (%40) kardiyak komplikasyonudur. Kalp yetmezliği infektif endokardit prognozu açısından önemlidir (3). Kalp yetmezliği gelişmesi ile hastaların altta yatan kalp hastalıkları ve etken mikroorganizma arasında ilişki bulunmamıştır. Aort ve mitral kapak yetmezliği olan hastalarda ise kalp yetmezliği görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (87). Korda tendinea veya kapakların rüptürü, intrakardiyak fistüller, kapaklarda ayrışma ya da tam kapanamama gibi nedenlerle de kalp yetmezliği oluşabilir (6).

Kalp yetmezliği tanısında klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilir. N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid ve kardiyak troponin I düzeyleri laboratuvar yardımcı testlerdir. Görüntüleme tekniklerinde ilk tercih TTE'dir. Ancak perianuuler apse, anevrizma, perforasyon, fistül gibi durumlarda TEE daha duyarlıdır (3).

İnfektif endokarditi olan 409 olgunun otopsi çalışmasında en sık (%36) kardiyak komplikasyon saptanmıştır. Kapaklardaki bulgular sırasıyla perforasyon (%16), ülserasyon (%4,6) korda tendinea rüptürü (%2,5)'dür. Miyokardit (%8,8) ve periannuler apse (%8,8) diğer kardiyak komplikasyonlardır (88). Periannüler infeksiyonlar aort kapak endokarditlerinde saptanmıştır. Doğal kapak endokarditlerinde %10-%40, protez kapakta ise %56-%100 bulunmuştur. Paravalvüler infeksiyonlar ve apse oluşumu gibi komplikasyonlarda hemodinaminin düzeltilmesi ve apsenin drenajı için cerrahi ve medikal tedavi birlikte uygulanmalıdır (89).

Kontrol Edilemeyen İnfeksiyonlar

Kan kültürlerinin 5-10 günden uzun süre pozitif kalması ve klinik yanıtın olmaması kontrol edilemeyen infeksiyon olarak tanımlanabilir. Ancak uzlaşılacak herhangi bir tanımlama yoktur ve bazı çalışmalarda süre 48-72 saat olarak kabul edilmiştir (6). Klinik yanıtın değerlendirilmesinde, ateş yüksekliği, vejetasyon boyutlarında artış ve metastatik infeksiyon odakları gelişmesi gibi durumlar yer almaktadır (6). Ateşin antibiyotik tedavisiyle 7-10'uncu günlerde düşmesi beklenir. Dirençli mikroorganizmalar, etkin olmayan antibiyotik tedavileri, emboliler, metastatik infeksiyon odakları, uzamış antibiyotik süreleri gibi çeşitli nedenlerle ateş düşmeyebilir (8). Vejetasyon boyutlarında artış olduğunda kontrolsüz infeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Vejetasyon boyutlarında küçülme ise tedavi yanıtı yanı sıra emboli sonrası görülebilir. Bu nedenle görüntüleme bulguları klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (6).

Nörolojik Komplikasyonlar

Beyin, emboli komplikasyonunun en sık rastlandığı organdır. Endokarditte serebrovasküler olaylar (iskemik inme, geçici iskemik atak, intrakraniyal hemoraji, mikotik anevrizma) ve metastatik infeksiyonlar (menenjit, beyin apsesi, ensefalit, ensefalopati) görülebilir (65). Serebrovasküler olay %30-60 asemptomatik olabilir (8). Vejetasyonun büyük ve hareketli olması ve etkenin *S. aureus* olması emboli

sıklığını arttırır (8). Serebral emboliler genellikle ilk iki haftada daha sık gelişir. Antibiyotik tedavisi ile emboli sıklığı azalır (65).

Mikotik anevrizmalar en sık orta serebral arterin periferel dallarında görülür. Genellikle distalde, ince duvarlı, fusiform şeklidir. İntraluminal boşlukta, vasa vasorumlarda septik emboli ya da damar duvarındaki akut inflamatuvar süreçler nedeniyle olabilir. Rüptüre olmazsa asemptomatik kalabilirler ancak rüptüre olursa intrakraniyal hemorajiler görülür. Tanıda intra-arteriyel serebral anjiyografi altın standarttır. CT-anjiyografi ve MR anjiyografinin duyarlılıkları düşüktür (65).

Hemorajik inme sık görülen bir diğer komplikasyondur. İskemik lezyonların hemorajik forma dönüşmesi, mikotik anevrizmaların rüptürü ve damar duvarlarındaki septik nekrotik arteritaltta yatan nedenleridir (65). Beyin apsesi ve menenjit bir diğer komplikasyon olup %1- %6 oranında görülmektedir. Bu komplikasyonlar *S. aureus* endokarditinde daha sık görülmektedir (65).

Spondilodiskit ve spinal kord apsesi %1,8-15 oranında gelişmektedir. Spondilodiskit en sık lomber bölgede ve grup D streptokok infeksiyonlarında görülmüştür (65,90). Tanıda CT, MR, kemik sintigrafilerlerinden yararlanılır.

Dalak Komplikasyonları

Dalak infarktı, endokarditin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle asemptomatiktir. Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, bakteriyemi gibi bulgular varlığında splenik apse düşünölmelidir. Dalak rüptürü ve apsesinde cerrahi gerekebilir (8).

Akut Böbrek Yetmezliği

İnfektif endokarditte akut böbrek yetmezliği (ABY) sıklığı %6-30'dur. ABY ilaç veya kontrast madde ilişkili gelişebileceği gibi immünolojik, hemodinaminin bozulması, emboli, infarkt, apse gibi nedenlere bağlı da gelişebilir (8). ABY, stafilokok endokarditleri ile diyabet ve periferik arter hastalığı olanlarda daha sık gelişmektedir. ABY, mortalite ile ilişkili bulunmuştur (91).

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE CERRAHİ YAKLAŞIM

İnfektif endokarditte cerrahi tedavi, yapılma zamanına göre acil cerrahi (ilk 24 saat içerisinde), öncelikli cerrahi (7 gün içerisinde), elektif cerrahi (7-14 gün içerisinde) olarak sınıflandırılmaktadır (3).

2017 AHA kalp kapak hastalıkları yönetimi rehberinde öncelikli cerrahi endikasyonları, aort ve mitral kapaklarda yetersizliğe ya da intrakardiyak fistüllere bağlı kalp yetmezliği, kalp blokları, apse, kapaklarda perforasyon, 5-7 gün içerisinde kontrol altına alınamayan infeksiyonlar, fungal endokarditler, çoklu dirence sahip mikroorganizmalar, stafilokok ve Non- HACEK gram negatif basillerin etken olduğu endokarditler, embolinin neden olduğu ileri kapak darlıkları ve 10 mm'den büyük vejetasyonlar olarak belirlenmiştir (92). Kalp yetmezliği kardiyojenik şok ve akciğer ödemeine yol açmışsa acil cerrahi yapılmalıdır (6). Geç kalınmış cerrahi kararının 5 yıllık dönemde tekrarlayan infeksiyonlar, emboli, ölüm gibi komplikasyonların sıklığını arttırdığı görülmüştür (92).

Vejetasyonun boyutu 30 mm üzeri cerrahi önerilmektedir. Ancak geçirilmiş emboli öyküsü, *S. aureus* endokarditi, İV madde kullanımı ve mitral kapak anteriorundaki vejetasyonlarda emboli riski artar. Bu nedenle cerrahi tedavi kararında bu faktörler önemlidir (6).

Nörolojik bulguların varlığında cerrahinin erken dönemde yapılması serebral infarktı kötüleştirebilir. Gecikmiş cerrahi ise, yeni septik embolilere ve kardiyak yetmezliğin derinleşmesine neden olabilir (65). Bu nedenlerle cerrahi tedavi kararı hemorajik serebrovasküler olay varsa endokardit tedavi başlangıcından 7-21 gün sonra yapılmalıdır (65). Sessiz intrakranial emboli ve geçici iskemik atak olan hastalarda kalp cerrahisi, gecikmeden önerilmektedir (8).

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE PROGNOZ VE İZLEM

Endokarditte prognoz taburculuk sonrası ilk bir yıl içerisinde kötüdür. Uzun dönem surveyi ilk 10 yılda %60-90 arasındadır. Mortaliteyi etkileyen faktörler ileri yaş, eşlik eden kronik hastalıklar ve tekrarlayan endokarditlerle kalp yetmezliği komplikasyonlarıdır (8). Tekrarlayan infeksiyonlar %2-6 oranında görülür. Relaps, ilk altı aylık dönemde aynı mikroorganizma ile olan endokardittir. Reinfeksiyona ise, altı aydan sonra farklı mikroorganizmalar neden olur (8). Tekrarlayan infeksiyonlar için risk faktörleri, yetersiz doz ve sürede antibiyotik kullanımı, atipik infeksiyonlar, periannuler yayılım, protez kapak infeksiyonları, metastatik infeksiyonların eşlik etmesi, pozitif kapak kültürünün olması, kronik hemodiyaliz ve İV madde kullanımı olarak belirtilmiştir (8).

İNFEKTİF ENDOKARDİTTE ÖZEL DURUMLAR

Kardiyak Cihaz İmlante Edilen Hastalarda İnfektif Endokardit

Kalıcı pacemakerlar (PPM), implante kardiyoversiyon defibrilatörleri ve kardiyak resenkronizasyon cihazları (CRT) giderek daha fazla kullanılmaktadır (5). Kardiyak cihaz ilişkili infektif endokarditlerin oranı kardiyak ilişkili tüm cihaz ilişkili infeksiyonlarının %10 'dur (6). Cihazın yerleştirilmesinden sonraki ilk altı ay içinde gelişen endokarditler erken dönem infeksiyondur ve etken *S. aureus* ve derideki kolonize bakterilerdir. Altı aydan sonra, geç dönem, cep infeksiyonu ve hematogen yayılıma bağlı endokardit gelişebilir (5). En sık tellerin sağ atriumda seyrettiği yerde, triküspit kapakta, sağ ventriküle giriş noktasında infeksiyon tutulumu izlenir (6). Kardiyak tutulum açısından TEE duyarlılığı TTE'ye göre daha yüksek olup iki görüntüleme yönteminin de yapılması tavsiye edilmiştir. Bazı vejetasyonlarda TEE yetersiz kalabilir (6).

Tedavide cihazın çıkarılmasıyla birlikte uygun antibiyotiğin verilmesi %97 oranında başarı sağlamıştır. Cihazın çıkarılması perkütan ve cerrahi yollarla yapılabilir. Perkütan çıkarım tekniğinin mortalitesi düşüktür ve 2cm'den küçük

vejetasyonlarda tercih edilir (6). Kapakların tutulumu ve büyük vejestasyonlar varsa ya da yabancı cismin tamamı perkütan olarak çıkarılamadıysa cerrahi tedavi önerilir (6). Antibiyotik süresi doğal kapaklar için dört hafta, yapay kapaklar için altı haftadır. Cihazın tekrar takılma süresi ile ilgili net bir süre yoktur ancak yeni kan kültürlerinin işlemden 72 saat önce negatif olması, kalp kapaklarında tutulum varsa ilk negatif kültürden sonra 14 gün geçmesi, sepsis ve bakteriyemi bulgularının gerilemesi önerilir (5,6).

İNFEKTİF ENDOKARDİT ÖNLENMESİ

Antimikrobiyal Profilaksi

Gereksiz profilaksi uygulamaları maliyet etkin değildir ve direnç gelişimine yol açabileceğinden son rehberlerde antibiyotik profilaksisi oldukça sınırlandırılmıştır (5,6). Dental işlemlerde, yüksek riskli kardiyak gruba oral mukoza perforasyonu ya da gingiva dokusu ve periapikal bölgeyi kapsayan durumlarda işlemden 30-60 dakika öncesinde antibiyotik profilaksisi önerilmiştir. Antibiyotik olarak amoksilin/ ampisilin tercih edilebilir. Beta-laktam alerjisi varsa klindamisin verilebilir (6). İnfekte dokuya yapılacak olan insizyon, biyopsi ve diğer invaziv işlemlerde de antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Daha önce infektif endokardit geçirenlere, yapay kapağı olan veya onarımı olanlara, valvülopati gelişen kalp transplant alıcılarına, düzeltilmemiş konjenital siyanotik kalp hastalığı olanlara, onarım sonrası rezidüel kaçağın devam ettiği hastalara ya da onarım sonrası ilk 6 ay içerisindeki zamanda işlem uygulanacak hastalarda profilaksi önerilmektedir. Türkiye’de ARA da bu grupta değerlendirilmelidir (6)

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (PAÜ-SARUM), 857 yataklı bir üçüncü basamak sağlık kuruluşudur.

ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİ TOPLAMA

Çalışma ileriye dönük bir araştırma olarak planlanmıştır. Olgular Eylül 2018-Ocak 2021 yılları arasında PAÜ-SARUM'da kesin veya olası infektif endokardit tanısı alan 18 yaş ve üzeri 65 erişkin hastadan oluştu.

Olgular hasta başı ziyaretleri ile hasta kayıtları esas alınarak kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, kronik hastalıkları, konjenital ya da dejeneratif kalp hastalıkları, geçirilmiş endokardit, hemodiyaliz, diş çekimi, son altı ay içerisinde geçirilmiş operasyon, kateter varlığı, intravenöz madde kullanımı gibi risk faktörleri kaydedildi. Ateş yüksekliği, terleme, halsizlik, kilo kaybı, nefes darlığı, karın ağrısı belirtileri, klinik bulgulardan kardiyak üfürüm, hepatosplenomegali, splinter hemoraji, Janeway lezyonları, Roth lekesi, Osler nodülleri, konjunktival hemoraji, embolik bulgular, makülopapüler/peteşiyal döküntü bulguları kaydedildi. Laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, tedavi seçimi, komplikasyonlar açısından hastalar ölene kadar veya altı ay süreyle takip edildi.

TANIMLAMALAR

Kesin ve/veya olası endokardit tanısı için Modifiye Duke kriterleri kullanıldı. Buna göre kesin endokardit iki major bir minör, bir major üç minör ya da beş minör, olası endokardit ise, bir major bir minör ya da üç minör kriter varlığı olarak tanımlandı.

Yatkınlık oluşturacak kronik hastalıklar, kardiyak ve non-kardiyak olarak kaydedildi. Kardiyak olanlar konjenital ve dejeneratif kalp hastalıkları ve ARA'ya bağlı kap kapak hasarı olarak tanımlandı. Non-kardiyak hastalıklar diyabet,

hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, kanser, kronik böbrek yetmezliği, kanser, HIV enfeksiyonu olarak kaydedildi.

Hastalar doğal kapak ve protez kapak tutulumuna göre sınıflandırıldı. Protez kapak endokarditinde ilk bir yıl içerisinde olanlar erken kapak endokarditi, operasyondan bir yıl sonra geç protez kapak endokarditi olarak tanımlandı.

Tanıdan önce 6 ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü, endoskopi, kolonoskopi, bronkoskopi, diş çekimi olarak yatınlığa yol açabilecek faktörler, bir ay içerisinde geçirilmiş ishal öyküsü kaydedildi.

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon aşağıdaki kriterlerden en az birini içeren enfeksiyonlar olarak kabul edildi;

- Santral venöz kataterizasyon, entübasyon, kan transfüzyonu, üriner katater v.s gibi invaziv girişimlerin komplikasyonu olarak gelişen enfeksiyon olması,
- Son 30 gün içinde geçirilen cerrahiye bağlı gelişen enfeksiyon durumu (ortopedik cerrahilerde implant v.s gibi son bir yıl içinde geçirilen cerrahi),
- Kemoterapi almış olmak,
- Enfeksiyondan 30 gün önce huzur evi veya bakım evinde kalmış olmak,
- Hemodiyaliz almak,
- Son 90 gün içinde iki veya daha fazla süre hastanede kalmak,
- Enfeksiyondan 30 gün önce evde damar içi tedavi, yara bakımı ya da hemşirelik bakımı almak.

Bilinç durumu değerlendirilirken Glaskow koma skoru (GKS) kullanıldı. Skora göre, GKS 15 olanlar oryante, 13-14 olanlar konfüze, 8-13 olanlar stupor, 3-8 koma olarak değerlendirildi. Vital bulgular için, hipotansiyon sistolik 90 mmHg ve altı, hipertansiyon 130 mmHg ve üzeri tanımlandı. Bradikardi, 60 atım /dk'nın altı, taşikardi 100 atım/ dk üzeri tanımlandı. Solunum sayısı 20 /dk ve üzeri takipne olarak tanımlandı. CRP yüksekliği 5 mg/L ve üzeri değer olarak kabul edildi. Prokalsitonin yüksekliği 0,5 ng/ml ve üzeri değer olarak kabul edildi.

MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

PAÜ-SARUM Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına BACTEC sıvı besiyerinde gelen kan kültürleri BACTEC FX cihazına yerleştirildi. Üreme uyarısı olan kan kültür şişelerinden gram boyama yapıp Columbia koyun kanlı agara ve EMB besiyerlerine ekim yapıldı. Mikroorganizmaların tür tayini ve antibiyogram sonuçları Phoenix-100 cihazı kullanılarak değerlendirildi.

ETİK KURUL ONAYI

PAÜ-SARUM yataklı servislerinde yatmakta olan ve poliklinik başvurusu olan hastalarda infektif endokardit vakalarının prospektif klinik izlemi konulu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'nun 25.09.2018 tarihi ve 18 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2018-2021 tarihleri arasında 65 hastada 67 endokardit atağı tanısı konuldu. Atakların 17'si Kalp Damar Cerrahi birimi, 14'ü Kardiyoloji birimi, 12'si Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji birimi, 10'u İç Hastalıkları birimi, 5'i Göğüs Hastalıkları birimi, 12'si diğer birimlerde (Acil Servis, Anestezi Yoğun Bakım, Üroloji, Dermatoloji, Nöroloji) endokardit tanısı aldı. Endokardit tanısı alan hastaların 40'ı erkek, 25'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması $52,5 \pm 14$ olarak hesaplandı. Endokardit saptanan hastalarda eşlik eden hastalıklar, kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklar olarak iki grupta incelendi. Yirmi iki (%33) hastada infektif endokardite yatkınlığa neden olacak kardiyak hastalıklar vardı. Bunların 7'si (%32) konjenital kalp hastalığı, 8'inde (%37) dejeneratif kalp hastalıkları, 6'sı (%27) akut romatizmal ateşe bağlı kalp kapak hastalığıydı. Bir hastada (%4) ise konjenital kalp hastalığı ve romatizmal kalp kapak hastalığı birlikte saptandı. Konjenital kalp hastalıkları içerisinde ventriküler septal defekt (VSD) üç atakta, atrial septal defekt (ASD), biküspit aorta, aort koarktasyonu, marfan sendromu birer atakta mevcuttu. Dejeneratif kalp hastalıkları, aort yetmezliği, mitral yetmezlik ve akut romatizmal ateşe bağlı kapak hasarı olarak üç grupta incelendi. Aort yetmezliği 7 hastada (%46,7), akut romatizmal ateşe bağlı kapak hasarı 7 hastada (%46,7) mitral yetmezlik bir hastada (%6,6) saptandı.

İnfektif endokardit hastalarının 42'sinde (%64,6) en az bir eşlik eden ve kardiyak olmayan hastalık vardı (Tablo 7). Hipertansiyon 20 (%30,8), kronik böbrek yetmezliği 13 (%20) ve diyabetes mellitus 12 (%18,5) hastada saptandı.

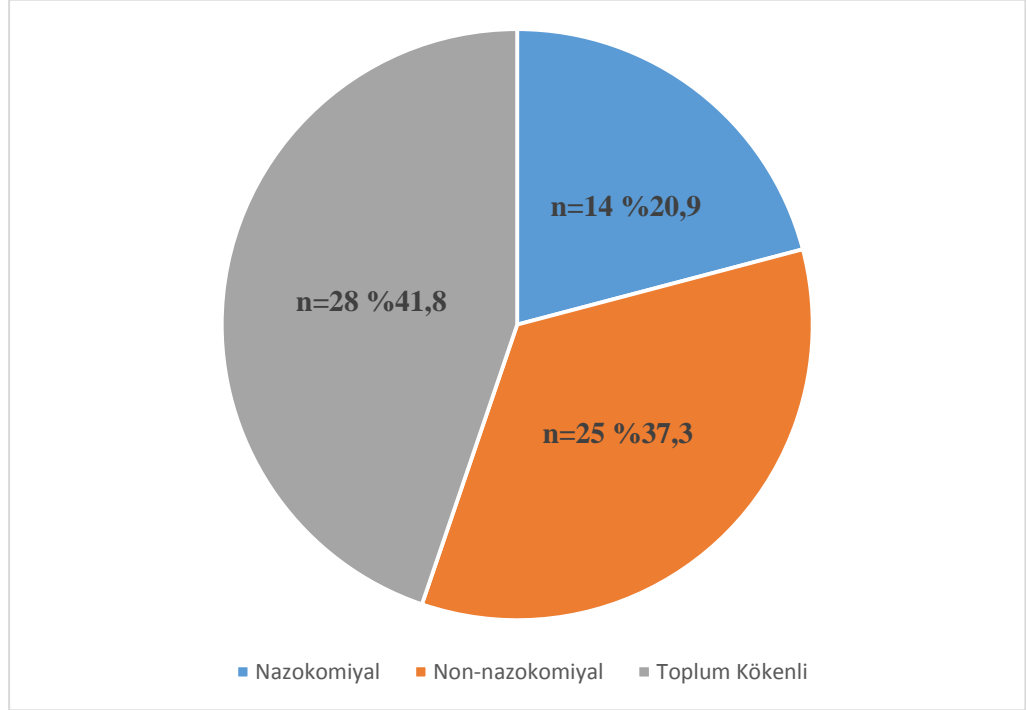
Tablo 7. İnfektif endokarditteki kronik hastalıkların sayısı ve yüzde dağılımı

Kronik Hastalıklar	n=65	%
Diyabet	12	18,5
Hipertansiyon	20	30,8
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4	6,2
Geçirilmiş serebrovasküler hastalık	5	7,7
Kanser	5	7,7
Kronik böbrek yetmezliği	13	20,0
HIV enfeksiyonu	1	1,5

Endokardite yatkınlık oluşturabilecek diğer faktörler 67 atakta incelendi. Hastaların son 6 ay içerisinde hastane yatış öyküsü 36 atakta (%53,7) vardı. Geçirilmiş kardiyak cerrahi olguların %41,8'inde vardı. Santal venöz kateter kullanımı 15 atakta (%22,4) mevcuttu. Ortalama katater kullanım süresi 26,3 gündü. Bunların dokuzu rutin hemodiyaliz hastasıydı. Dokuz atakta (%13,4) geçirilmiş ishal öyküsü mevcuttu. Sağlık bakımı ilişkili endokardit oranı 39 atakta (%58,2) mevcuttu (Şekil 1). Atakların %23,9'u sigara, %7,5'i İV damar içi madde kullanıcısıydı. Girişimsel işlemler değerlendirildiğinde diş çekimi, bronkoskopi, endoskopi-kolonoskopi ve entübasyon yapılan ikişer atak mevcuttu. İnfektif endokardite yatkınlık oluşturabilecek faktörlerin dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8. İnfektif endokardite yatkınlık oluşturabilecek faktörlerin dağılımı

Yatkınlık oluşturan faktörler	n=67	%
Son altı ay içinde hastane yatışı	36	53,7
Kardiyak cerrahi öykü	28	41,8
Sigara kullanımı	16	23,9
Santral kateter varlığı	15	22,4
Hemodiyaliz	10	14,9
Geçirilmiş ishal	9	13,4
Alkol kullanımı	7	10,4
İntravenöz ilaç kullanımı	5	7,5
Evde sağlık hizmeti	4	6,0
Dövme	3	4,5
Endokardit öyküsü	2	3,0
Diş çekimi	2	10,4
Bronkoskopi	2	3
Entübasyon	2	3
Endoskopi- kolonoskopi	2	3



Şekil 1. İnfektif endokardit ve sağlık bakımı ilişkisinin değerlendirilmesi

Hastaların başvuru şikayetleri atak sayısı ile değerlendirildi. Ateş yüksekliği 41 (%61,2) atakta vardı. Ateşin ortalama gün süresi 21 gün bulundu. Nefes darlığı 11 (%16,4) atakta mevcuttu. Kilo kaybı 5 (%7,5) atak vardı. Bunların 4'ü ateş ile birlikteydi. Santral sinir sistemi bulguları 5 atakta (%7,5) atakta mevcuttu. Senkop iki atakta, hemiparezi bir atakta, bilinç değişikliği bir atakta, diplopi bir atakta bulundu. Öksürük 4 atakta, ishal ise 3 atakta vardı.

Fizik muayene bulgularında, ateş yüksekliği 46 (%68,7) atakta saptandı. Üfürüm 39 (%58,2) atakta duyuldu. Splenomegali 18 atakta (%26,9) saptandı. Bunun %50'sinde dalakta septik emboli mevcuttu. Janeway lezyonları 5 (%7,5) atakta ve Osler nodülü 4 (%6) atakta bulundu. Roth spot 45 atakta değerlendirildi ve bir atakta saptandı. Glaskow koma skoruna göre atakların %88,1'i başvuru anında bilinç açık, oryantasyon tam değerlendirildi. Tanı anında 11 (%16,4) atakta hipotansiyon, 22 atakta (%32,8) taşikardi, 26 atakta (%38,8) takipne saptandı. İnfektif endokarditte ilk başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. İnfektif endokardit ilk başvuru fizik muayene ve vital bulguların değerlendirilmesi

Başvuru fizik muayene ve vital bulguları		n =67	%
Ateş yüksekliği		46	68,7
Üfürüm		39	58,2
Splenomegali		18	26,9
Janeway lezyonları		5	7,5
Osler nodülü		4	6,0
Roth spot (n=45)		1	%1,5
Bilinç durumu	Oryante	59	88,1
	Konfüze	2	3,0
	Stupor	2	3,0
	Koma	4	6,0
Tansiyon	Hipotansiyon	11	16,4
	Normotansiyon	47	70,1
	Hipertansiyon	9	13,4
Nabız	Bradikardi	2	3,0
	Taşikardi	22	32,8
	Normal	43	64,2
Solunum sayısı	Takipne	26	38,8
	Normal	41	61,2

Altmış yedi atakta laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, anemi 61 atakta bulundu. Yirmi atakta lökositoz, 4 vakada lökopeni bulundu. 18 atakta trombositopeni saptandı. CRP ortalaması 120,8±90,7 mg/L saptandı ve 64 atakta (%95,5) yüksek bulundu. Prokalsitonin 42 atakta çalışıldı ve 23 atakta (%54,8) yüksek saptandı. Romatoid faktör 35 atakta çalışıldı ve 26 atakta (%38) pozitif saptandı. İnfektif endokarditte ilk başvuru laboratuvar bulguları Tablo 10'da belirtilmektedir.

67 atakta ilk muayenede elektrokardiyografi (EKG) değerlendirildi. On altı atakta (%23,9) aritmi mevcuttu. TTE ve TEE ilk tercih edilen görüntüleme yöntemleriydi. 67 atakta TTE, 40 atakta TEE yapıldı.

Tablo 10. İnfektif endokarditte ilk başvuru laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	n=67	%
Anemi	61	91,0
Lökopeni	4	6,0
Lökositoz	20	29,9
Trombositopeni	18	26,9
Trombositoz	2	3,0
Sedimentasyon yüksekliği	41	87,2
CRP yüksekliği	64	95,5
Prokalsitonin yüksekliği (n=42)	23	54,8
RF pozitifliği (n=35)	26	38,8

Tablo 11. İnfektif endokarditte görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulguların saptanma oranları

Endokardit görüntüleme bulguları	n=67	%
EKG ritim değişikliği	16	23,9
TTE endokardit bulguları	49	73,1
TEE endokardit bulguları (n=40)	36	90
Lökosit işaretli sintigrafi endokardit bulguları (n=8)	5	63
Kardiyak MR endokardit bulguları (n=2)	2	100

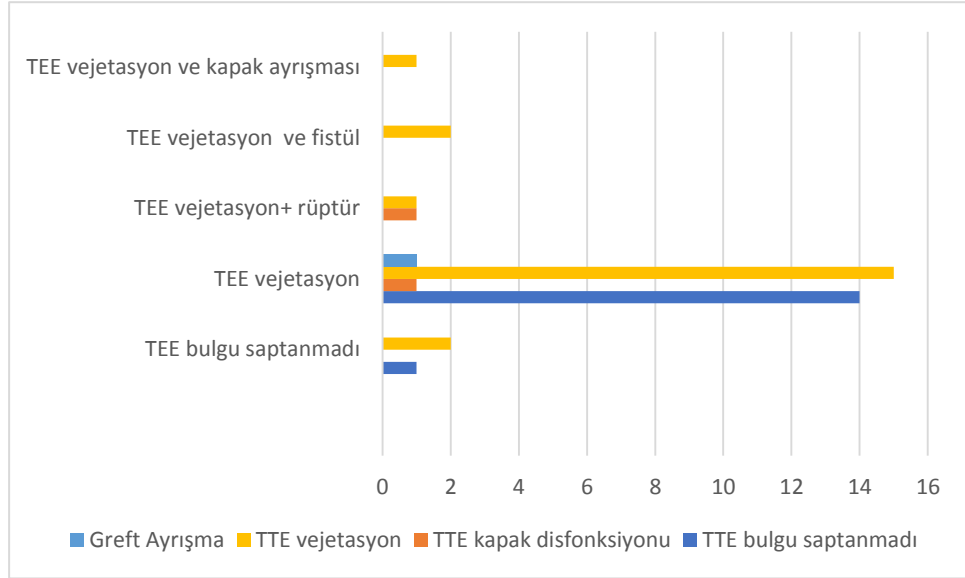
Transtorask ekokardiyografide 49 (%73,1) atakta endokardit bulgusu saptandı. On sekiz (%26,9) atakta bulgu yoktu. Kırk üç atakta vejetasyon (%64,1) bulundu. Üç atakta vejetasyonlara ek olarak sırasıyla kalsifikasyon, anevrizma ve korda tendinea rüptürü saptandı. Vejetasyon dışındaki görüntüleme bulguları, iki atakta greft ayrışması, dört atakta kapakta disfonksiyonu.

Transözofageal ekokardiyografide 40 atakta (%59,8) yapıldı. Atakların 31'inde tek başına vejetasyon (%46,3) vardı. Beş atakta ise vejetasyona ek olarak iki atakta rüptür, iki atakta ayrışma, bir atakta ise kapaklarda fistül saptandı.

Transtorasik ekokardiyografide bulgu izlenmeyen 18 olgunun 15'inde TEE yapıldı. TEE'de, 14 olguda vejetasyon bulgusu saptandı. TTE'de bulgu olmasına rağmen 24 atakta TEE de yapıldı. TEE ile TTE vejetasyon bulgularına ek olarak, bir atakta rüptür, bir atakta kapakta ayrışma ve iki atakta kapakta fistül saptandı. TEE ile TTE'de kapak disfonksiyonu saptanan ataklardan birinde vejetasyon, diğerinde vejetasyon ile birlikte rüptür saptandı. TTE'de vejetasyon saptanan 39 atağın 21'ine TEE yapılmadı. TTE ve TEE bulgularının karşılaştırılması Şekil 2'de yer almaktadır.

Vejetasyon boyutları değerlendirildiğinde, TTE'de 23 atakta 10 mm ve üzeri vejetasyon, TEE 'de 24 atakta 10 mm ve üzeri vejetasyon saptandı.

Diğer görüntüleme yöntemleri incelendiğinde, iki atakta kardiyak MR yapıldı ve ikisinde de endokardit bulguları saptandı. Lökosit işaretli sintigrafi yapılan sekiz vakadan beşinde endokardit bulgusu vardı.

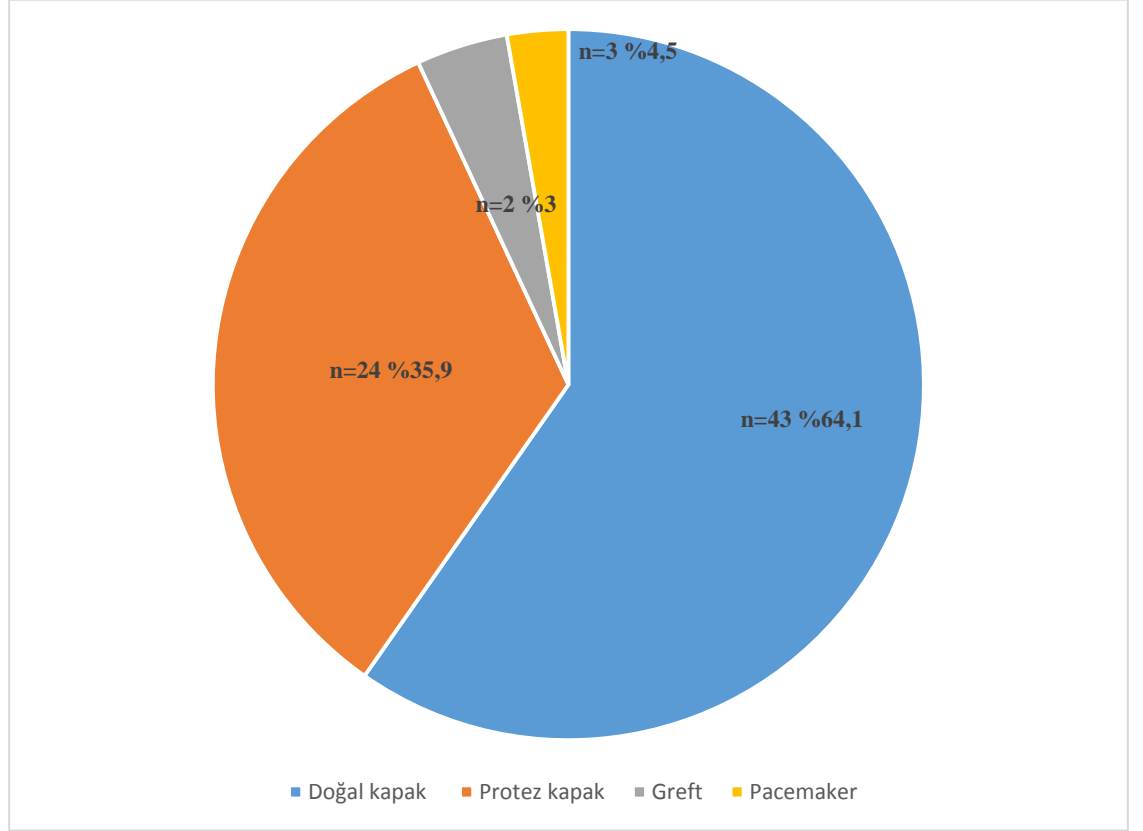


Şekil 2. Transtorasik ekokardiyografi ve transözofageal ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Atakların 43'ü (%64,1) doğal kapak endokarditi, 24'ü (%35,9) protez kapak endokarditiydi. İki atakta pacemaker (%3), üç atakta (%4,5) ise greft tutulumu vardı (Şekil 3). Greft tutulumu olanların biri erken protez kapak diğer ikisi geç protez kapaktı. Pacemaker olan atakların birinde doğal kapak, birinde protez kapak mevcuttu. Kapak tutulumları incelendiğinde (Tablo 12), tek başına aort kapak tutulumu 23 atakta (%34,3) vardı. Bunların 17'si (%73,9) doğal kapaktı. Tek başına mitral kapak tutulumu 21 (%31,3) atakta vardı. Bunların 11'i (%52,3) protez kapaktı. Beş atakta mitral ve aort kapak tutulumu, bir atakta mitral ve triküspit kapak tutulumu yine bir atakta mitral kapak ve pacemaker tutulumu birlikteliği saptandı. Tek başına triküspit kapak tutulumu olan 8 atak (%11,8) vardı. Bunların 7'si (%87,5) doğal kapak endokarditiydi. Üç atakta görüntüleme bulgularıyla kapak tutulumu saptanmamasına rağmen, klinik ve laboratuvar bulgularıyla Modifiye Duke kriterleri'ne göre endokardit tanısı konuldu.

Tablo 12. İnfektif endokarditte kapak tutulumlarının dağılımı

Kapak tutulumuna göre endokardit	Doğal kapak (n=43)	Protez kapak (n=24)
Aort kapak	17	6
Mitral kapak	10	11
Triküspit kapak	7	1
Aort kapak ve mitral kapak	5	0
Kapak tutulumu saptanmadı	2	1
Sağ atrium	1	0
Pacelead	1	1
Mitral kapak ve pacelead	0	1
Endoleak greft	0	3
Mitral kapak ve triküspit kapak	0	1



Şekil 3. Kapak tutulumlarına göre endokardit dağılımı

Kan kültürü ile 41 (%61,2) atakta endokardit etkeni saptandı. Yirmi altı (%38,8) atakta ise kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Kültür negatif iki atakta ameliyat kültüründe üreme oldu. Bunlardan birisi MSSA, diğeri ise *Klebsiella pneumoniae* endokarditiydi. Tablo 13'te endokardit etkenlerinin kan kültürüne göre dağılımı gösterilmiştir. Yirmi bir atakta (%31,3) stafilocoklar endokardit etkeniydi. Bunların 14'ünde *S. aureus* ve 7'sinde koagülaz negatif stafilocokların etken olduğu saptandı. Bir atakta ise, MRSA ve *C. albicans*'ın etken olduğu saptandı. Metisilin direnci oranı *S. aureus*'ta %30,7 (n=4), koagülaz negatif stafilocoklarda %7,14 (n=5)'tü. Metisilin direnci olan stafilocokların kapak tutulumları değerlendirildiğinde 6'sında doğal kapak, 2'sinde geç protez kapak, birinde erken protez kapak endokarditi ve greft tutulumu bulundu. Ayrıca metisilin direnci stafilocok endokarditlerin %88'i sağlık bakımı ilişkili endokarditti. Viridans streptokoklar 7 atakta (%10,4) etken olarak saptandı. Bunların 2'si *S. sanguinis*, 3'ü *S. mitis*, 1'i *S.*

constellatus, 1'i *S. parasanguinis*'ti. Bunların 5'i doğal kapak, 2'si geç protez kapak endokarditiydi ve 6'sı toplum kökenli endokarditti. Enterokokların 6 atakta (%9) endokardit etkeni olduğu gösterildi. Enterokok endokarditlerinin 5'inde doğal kapak, 1'inde geç protez kapak, 1'inde doğal kapak ve pacemaker vardı. Bunların 3'ünde *E. faecalis*, 3'ünde *E. faecium* ve 1'inde *E. durans* saptandı. *E. faecium* saptanan hastada eş zamanlı *Candida albicans* üremesi vardı. Sağlık bakımı ilişkisi 5'inde bulundu. *Candida* endokarditi 4 atakta (%6) vardı. Bunların 2'si *C. albicans*, biri *C. lusitaniae*, biri *C. parapsilosis*'ti. *C. albicans* üremesi olanların 1'inde MRSA, diğerinde *E. faecium* üremesi vardı. *Candida* endokarditlerinin 3'ünde doğal kapak, birinde geç protez kapak tutulumu vardı. Ayrıca tüm ataklar sağlık bakımı ilişkiliydi ve atakların 3'ünde santral venöz kateter vardı. Tanı öncesi diğer infeksiyon tanılarını nedeniyle antibiyotik kullanımı tüm *Candida* endokarditlerinde saptandı. Gram negatif basiller dört atakta (%6) etken olarak saptandı. Bunların üçü enterobakteri (2'si *Klebsiella pneumoniae*, 1'i *E. coli*) biri ise *S. maltophilia*'ydi. Tüm ataklar sağlık bakımı ilişkili endokarditti. Diğer etkenler *Brucella* spp. ve *Bacillus* spp.'ydi. *Brucella* endokarditi olgusu bruselloz relapsı sonrası gelişmişti.

Endokardit ataklarının tümüne antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisi 46 atakta (%68,7) ampirik, 21 atakta (%31,3) ise etkene yönelik olarak başlandı. Otuz sekiz (%56,7) atakta cerrahi tedavi uygulandı.

Antibiyotik tedavisinin ampirik başladığı tüm ataklarda kombinasyon tedavisi uygulandı (Tablo 14). Ampisilin ve ampisilin-sulbaktam ve gentamisin kombinasyonu 23 (%50) atakta kullanıldı. Bunların 14'ü (%56,5) doğal kapak, 9'u (%34,8) geç protez kapak endokarditiydi.

Altı atakta (%13) ampirik olarak vankomisin içeren kombinasyon tedavileri kullanıldı. Vankomisin içeren tedavilerin 4'ü (%66,6) erken protez kapak endokarditinde, 2'si (%33,4) doğal kapak endokarditinde verildi. Vankomisin tedavi kombinasyonu uygulanan tüm ataklar sağlık bakımı ilişkili endokarditti. Üç atakta vankomisin ve gentamisin ve rifampisin, bir atakta ise (%2,2) bu kombinasyona sefepim eklenerek uygulandı. Doğal kapakta sağlık bakımı ilişkisi nedeniyle

uygulanan vankomisin içeren kombinasyonlar ise bir atakta vankomisin ve seftriakson, diğer atakta vankomisin ve meropenem ve sefazolindi.

Tablo 13. İnfektif endokarditte mikrobiyolojik inceleme

Kan kültürü	n=67	%
Üreme saptanmayan	26	38,8
Stafilokoklar	19	28,3
Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>	9	13,4
Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>	3	4,5
Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokoklar	2	3
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar	5	7,5
Viridans streptokoklar	7	10,4
<i>S. sanguinis</i>	2	3
<i>S. mitis</i>	3	4,5
<i>S. constellatus</i>	1	1,5
<i>S. parasanguinis</i>	1	1,5
Enterokoklar	6	9
<i>E. faecalis</i>	3	4,5
<i>E. faecium</i>	2	3
<i>E. durans</i>	1	1,5
<i>C. lusitaniae</i>	1	1,5
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,5
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,5
<i>Escherichia coli</i>	1	1,5
<i>C. albicans</i> ve <i>E. faecium</i>	1	1,5
<i>C. albicans</i> ve Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>	1	1,5
<i>Bacillus</i> spp.	1	1,5
<i>Brucella</i> spp.	1	1,5

Daptomisin içeren kombinasyonlar, dokuz atakta verildi. Bunların 8'i doğal kapak 1'i geç protez kapaktı. Meropenem ve daptomisin kombinasyonu 4 atakta

(%8,7), meropenem ve daptomisin ve rifampisin 2 atakta (%4,3), daptomisin ve sefepim kombinasyonu 2 atakta (%4,3) ampirik olarak başlandı. Daptomisinin ampirik tedavide tercih edildiği 3 atak toplum kökenli, 6 atak sağlık bakımı ilişkili bulundu. Toplum kökenli doğal kapak endokarditinde genel durum bozukluğu nedeniyle daptomisinli kombinasyon tercih edildi. Bir atakta, uzun süreli hastane yatış öyküsü nedeniyle meropenem, daptomisin ve mikafungin kombinasyonu kullanıldı.

Tablo 14. İnfektif endokarditte ampirik tedavi yaklaşımı

Endokardit kapak tulumlarına göre ampirik tedavi yaklaşımı	Doğal kapak veya geç protez kapak pacemaker ve greft	Erken protez kapak veya greft
Ampisilin ve ampisilin sulbaktam ve gentamisin	23	0
Ampisilin ve seftriakson	6	0
Meropenem ve daptomisin	4	0
Daptomisin ve sefepim	2	0
Meropenem ve daptomisin ve rifampisin	2	0
Vankomisin ve seftriakson	1	0
Meropenem ve sefazolin ve vankomisin	1	0
Meropenem ve daptomisin ve mikafungin	1	0
Meropenem ve teikoplanin	1	0
Penisilin ve sefazolin ve gentamisin	1	0
Vankomisin ve gentamisin ve rifampisin	0	3
Vankomisin ve gentamisin ve sefepim ve rifampisin	0	1

Yirmi bir atakta ampirik başlanan antibiyotikler, kültür antibiyogram sonucuna göre düzenlendi. Bu ataklarda tedavi değişimi için geçen süre ortalama 3,3 gündü. Stafilokok endokarditlerinde etkene yönelik tedaviler Tablo 15’te sunulmaktadır. Altı atakta (%66,7) sefazolin tek başına uygulandı. Sefazolin ve rifampisin geç protez kapak endokarditi olan iki atakta (%22,2) önerildi. Erken protez kapak endokarditi olan bir atakta (%11,1) ise gentamisinli kombinasyon önerildi. Metisilin dirençli stafilokok tedavileri incelendiğinde, bir atak exitus olması nedeniyle tedavi düzenlenemedi. Daptomisin içeren kombinasyonlar 7 atakta (%87,5), vankomisin içeren kombinasyon bir atakta (%12,5) kullanıldı. Daptomisin ile tercih edilen

trimetoprim-sülfametoksazol ve rifampisin kombinasyonu 2 atakta, meropenem kombinasyonu 2 atakta uygulandı. Bunların birinde uzun süreli hastane yatış öyküsü olması nedeniyle kombinasyona flukonazol dahil edildi. Daptomisin gentamisin ve rifampisin bir atakta, daptomisin ve klindamisin bir atakta uygulandı. Vankomisin ise imipenem ve atakta eş zamanlı kandidemi olması nedeniyle anidulafungin ile önerildi.

Tablo 15. Stafilokok endokarditlerinde tedavi seçimi

Etken	n	%
Metisilin duyarlı stafilokoklar *	n=9	53
Sefazolin	6	66,7
Sefazolin ve rifampisin ve gentamisin	1	11,1
Sefazolin ve rifampisin	2	22,2
Metisilin dirençli stafilokoklar	n=8	47
Daptomisin ve meropenem	1	12,5
Daptomisin ve ertapenem	1	12,5
Daptomisin ve trimetoprim-sülfometaksazol ve rifampisin	2	25
Daptomisin ve gentamisin ve rifampisin	1	12,5
Daptomisin ve meropenem ve flukonazol	1	12,5
Vankomisin ve imipenem ve anidulafungin	1	12,5
Daptomisin ve klindamisin	1	12,5

*Metisilin duyarlı stafilokok üremesi olan iki hasta tedavi düzenlenmeden ölümlü sonuçlandı.

Viridans streptokoklarda tedavisi penisilin duyarlılığına göre düzenlendi. Penisilin duyarlı 5 atak, orta duyarlı 2 atak saptandı. Penisilin duyarlı (MİK \leq 0.125 μ g/ml) atakların 2'sinde (%50) gentamisin içeren kombinasyonlar 2'sinde (%50) tek başına ampisilin tedavisi uygulandı. Pensilin orta duyarlı (MİK 0,125 μ g/ml – 4 μ g/ml) iki atakta seftriakson ve gentamisin kombinasyonu kullanıldı. Bir atak tanı konulduktan sonra kendi isteğiyle hastaneden ayrıldığı için tedavi düzenlenemedi.

Enterokok endokarditlerinde gentamisin direnci bir izolatta, ampisilin direnci 3 izolatta belirlendi. Ampisilin duyarlı enterokoklarda, ampisilin ve gentamisin 3 atakta, penisilin ve gentamisin 1 atakta, ampisilin ve seftriakson bir atakta önerildi. Ampisilin ve gentamisin dirençli, vankomisin duyarlı olan bir atakta ise meropenem

ve daptomisin uygulandı. Ampisilin dirençli enterokok bakteriyemisi ve kandidemi olan bir atakta ise meropenem, daptomisin ve mikafungin verildi.

Kandida endokarditi dört hastada saptandı. İki atakta üreme polimikrobiyalı. Bir hastada flukonazol diğer üç atakta ekinokandinler tedavide kullanıldı.

Dört atak gram negatif basil endokarditi ile takip edildi. *Klebisella pneumoniae* üreyen bir hastanın tedavisi meropenem, diğer hastanın tedavisi seftriakson ve gentamisin ve rifampisin olarak düzenlendi. *E. coli* endokarditi tedavisinde ise seftriakson ve gentamisin verildi. *S. maltophilia* üreyen atakta daptomisin ve rifampisin tedavisine trimetoprim-sülfometoksazol eklenerek tedaviye devam edildi. *Brucella* spp. endokarditinde doksisisiklin, rifampisin, gentamisin, seftriakson kombinasyonu uygulandı.

Bacillus spp. tedavisinde ampirik olarak başlanan vankomisin ve seftriaksona devam edildi.

Cerrahi tedavi 38 (%56,7) atakta yapıldı. Acil cerrahi 7 atakta, öncelikli cerrahi 13 atakta, elektif cerrahi 18 atakta uygulandı.

Yirmi iki atakta (%56,4) kalp yetmezliği nedeniyle cerrahi tedavi endikasyonu konuldu. Bunların 3'ünde (%14,2) acil cerrahi, 11'inde (%52,4) öncelikli cerrahi ve 7'sinde (%33,4) elektif cerrahi uygulandı. Acil cerrahi yapılan üç olguda akciğer ödemi vardı.

On atakta (%25,6) septik emboli nedeniyle cerrahi tedavi yapıldı. Bunların intrakraniyal emboli 8 atakta (%80), 3 atakta dalakta emboli (%30), 3 atakta perferik emboli (%30) bir atakta akciğer embolisi saptandı. Atakların 5'inde (%50) birden fazla odakta emboli vardı. Kandidemi olan dört ataktan 2'sine cerrahi yapıldı. Diğer iki atakta genel durum bozukluğu nedeniyle cerrahi tedavi yapılamadı. Diğer cerrahi nedenleri, iki atakta kontrol edilemeyen aritmi, bir atakta kapak rüptürü, bir atakta intrakardiyak anevrizmaydı. Cerrahi endikasyonlar Tablo 16'da belirtilmektedir.

Tablo 16. Endokarditte cerrahi endikasyonları

Endokardit cerrahisi yapılma nedeni	Acil	Öncelikli	Elektif
Kalp yetmezliği	3	11	7
Septik emboli	3	3	4
Vejetasyon boyutu	0	1	0
Kandidemi	0	1	1
Kardiyak aritmi	0	1	1
Kardiyak rüptür	0	1	0
Kardiyak anevrizma	1	0	0

Cerrahi komplikasyon yedi atakta (%18,4) gelişti. Bunların 4'ü (%57,2) kardiyak tamponad 2'si (%28,5) paravalvuler kaçak, biri (%14,3) yara yeri infeksiyonuydu.

Atakların 44'ünde (%65,6) komplikasyon saptandı (Tablo 17). Bunların 33'ünde (%75) septik emboli, 22'sinde (%50) kardiyak komplikasyonlar vardı. On iki atakta (%27,3) birden fazla komplikasyon saptandı.

Tablo 17. Endokardit olgularında gelişen komplikasyonların dağılımı

Komplikasyon	n=44	%
Septik emboli	22	50,0
Kardiyak komplikasyon	10	22,7
Kardiyak komplikasyon ve septik emboli	10	22,7
Kardiyak komplikasyon ve metastatik apse	1	2,3
Septik emboli ve akut respiratuvar distress sendromu ve kardiyak komplikasyon	1	2,3

Emboli odakları incelendiğinde santral sinir sistemi embolisi, 19 atakta (%55,9) saptandı. Bunların 5'inde (%26,3) dalak, 5'inde ise (%26,3) periferik emboli de saptandı. Dalakta emboli 12 atakta (%35,3) bulundu. Bunların 5'inde (%41,6) santral sinir sistemi, 2'sinde (%16,6) periferik arter, 1'inde (%8,3) akciğer ve

periferik emboli vardı. Altı atakta (%17,6) tek başına akciğer embolisi saptandı. Renal arter embolisi 1 atakta (%2,9), tek başına periferik emboli 1 atakta (%2,9) saptandı. Yirmi dokuz atakta (%65,9) hastaneye ilk başvurusunda emboli saptandı. Dört atakta yatışından sonra sırasıyla birinci, yedinci, sekizinci ve otuzuncu günlerde emboli saptandı.

Altmış beş hastada saptanan altmış yedi ataktan 32'si (%49,2) 180 gün içinde ölümlü sonuçlandı. Bunların 3'ü (%9,3) endokardit dışı nedenlerdi. Ölüm zamanı ortalama 19 gündü. İlk 7 gün içerisinde 9 hasta (%14), 7-30 gün içerisinde 10 hasta (%15), 30-60 gün içerisinde 8 hasta (%12), 60-180 gün içerisinde de 5 hasta (%7,5) öldü.

Atakların 63'ünde (%94) üçüncü gün fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Ateş yüksekliği 24 atakta saptandı. Bunların 19'unda ilk başvuruda ateş yüksekliği vardı. Bilinç durumu değerlendirildiğinde, konfüze olarak değerlendirilen 4 atak, üçüncü gün bilinç açık olarak değerlendirildi. Atakların altısında ilk muayenede oryanteydi ancak üçüncü gün bilinç kötüleşti. Koma ile başvuran üç atağın bilincinde değişiklik olmadı. Tansiyon ve solunum takipleri tablo 18'de yer almaktadır.

Yedinci gün takipleri 58 atakta (%87) değerlendirildi ve ateş yüksekliği 17 atakta saptandı. Bunların 4'ü yeni gelişen ateşti. Yedinci gün bilinç durumu değerlendirildiğinde, yedi atakta konfüzyon saptandı. Konfüze takip edilen bir atakta yedinci günde oryantasyon tamdı. Tansiyon ve solunum takipleri tablo 18'de yer almaktadır.

Birinci ayda 45 atak değerlendirildi. Ateş yüksekliği 10 atakta vardı ve bunların 4'ü yeni gelişen ateşti. Sekiz atakta koma saptandı. Hipotansiyon 3 atakta vardı. 13 atağın takipnesi mevcuttu.

Üçüncü ve altıncı aylarda 24 atak takip edildi. Bunların 4'ü üçüncü ayda taburcu edilmedi. Ateş ve koma 2 atakta, hipotansiyon bu atakların birinde, bradikardi 6 atakta, taşikardi 2 atakta saptandı. Altıncı ayda ise ateş ve GKS düşüklüğü 2 atakta hipotansiyon bir atakta, bradikardi 5 atakta bulundu. Endokardit olgularındaki vital bulguların takibi Tablo 18'de yer almaktadır.

Tablo 18. Endokardit olgularında vital bulguların takibi

Vital bulgular		3. gün n=63	7. gün n=58	30. gün n=45	90. gün n=24	180. gün n=24
Bilinç durumu	Oryante	53	45	33	21	22
	Konfüze	3	4	1	1	0
	Letarji	1	4	3	0	1
	Stupor-koma	6	5	8	2	1
Tansiyon	Hipotansiyon	1	1	3	1	1
	Normotansif	51	42	32	8	22
	Hipertansiyon	11	14	10	15	1
Nabız	Bradikardi	6	3	2	6	5
	Normal nabız aralığı	40	39	33	16	19
	Taşikardi	17	15	10	2	0
Solunum sayısı	Takipne	22	23	13	0	0
Ateş yüksekliği		24	17	10	2	2

Laboratuvar parametrelerinden anemi, üçüncü günde 59 atakta (%93) mevcuttu. Altı aylık takipte 7 atakta saptandı. Bunların 6'sında ilk başvurudan itibaren anemi mevcuttu. Lökositoz üçüncü gün 18 atakta vardı. Yedinci günde 14 atakta yeni gelişen lökositoz bulundu. Tedavinin birinci ayında 5 atakta lökositoz, 14 atakta lökopeni bulundu. Altıncı ayda 6 atakta lökopeni saptandı. Bunların üçü birinci ayda lökopeni olan ataklardı.

Trombositopeni tedavinin üçüncü günü 14 atakta mevcuttu. Yedinci gün 8 atakta vardı. Bunların 6'sı yeni gelişti. Birinci ayda 5 atakta saptandı ve tamamı yeni gelişen trombositopeniydi.

C-reaktif protein üçüncü gün 48 atakta (%76,2) yüksek bulundu. Bunların 45'inde ilk başvuruda da yüksekti. Tedavinin 7'nci gününde CRP yüksekliği 35 atakta (%52,2) devam etti. Bunların 33'ü öncesinde CRP yüksekliği olan ataklardı. Birinci ayda CRP yüksekliği 15 atakta (%32,6) saptandı. Bunların 11'i önceki CRP yüksekliği idi. Üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 3 ve 4 atakta CRP yüksek bulundu. Prokalsitonin ilk 7 gün bakıldı. Başvuruda 24 atakta yüksekti. Üçüncü gün 8 atakta (%30,8) yüksekti. Bunların 7'si başlangıçta da yüksek bulunmuştu. Yedinci gün 10 atakta (%41,7) yüksek saptandı. Bunların 4 'ü tedavinin üçüncü gününde yüksek

bulundu. Endokardit olgularında laboratuvar değerlerinin takibi Tablo 19’da belirtilmektedir.

Tablo 19. Endokardit olgularında laboratuvar değerlerinin takibi

Kontrol laboratuvar bulguları	n=63 (%) 3. gün	n=58 (%) 7. gün	n=46 (%) 1. ay	n=25 (%) 3. ay	n=24 (%) 6. ay
Anemi	59 (93,7)	55 (94,8)	43 (93,5)	14 (56)	7 (29,2)
Lökopeni	3 (4,8)	3 (5,2)	14 (30,4)	4 (16)	6 (25)
Lökositoz	18 (28,6)	19(32,8)	5 (10,9)	1 (4)	4 (16,7)
Trombositopeni	14 (22,2)	8 (13,8)	5 (10,9)	2 (3)	0
Trombositoz	1 (1,6)	4(6,9)	1 (2,2)	1 (1,5)	0
CRP yüksekliği	48 (76,2)	35 (52,2) (n=57)	15 (32,6)	3 (13,6) (n=22)	4 (6) (n=22)
Prokalsitonin yüksekliği	8 (30,8) (n=26)	10 (41,7) (n=24)			

Yedinci gün 21 atakta (%36,8) kontrol kan kültürü alındı. İki atakta *Candida* spp. üremesi devam etti. Bir atakta yeni MRKNS, bir atakta MSKNS üremesi saptandı. Metisilin duyarlı KNS üremesi kontaminasyon olarak değerlendirildi. Tedavinin üçüncü ve yedinci gününde üreme saptanan ataklar Tablo 20’de belirtilmiştir.

Tablo 20. İnfektif endokarditte üçüncü ve yedinci günlerde pozitif kan kültür sonuçlarının etken dağılımı

Üreyen mikroorganizma	n=7 3.gün	n=5 7.gün
<i>E. faecalis</i>	1	0
<i>Candida spp.</i>	2	2
Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>	2	0
Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilokok	2	1
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok	0	1
Metiilin dirençli <i>S. aureus</i>	0	1

On dokuz atakta (%32,8) tedavinin 7'nci günü kontrol transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Bunların 8'inde bir önceki bulgular devam etti. Bir atakta vejetasyon boyutlarında artış saptandı.

Tedavinin birinci ayında 30 atakta (%65,2) TTE yapıldı. Bunların 10'ununda anormal bulgu saptandı. Bunların üçünde yeni gelişen perikardiyal efüzyon, üçünde bir önceki bulgularla benzerlik, diğer dördünde de sırasıyla vejetasyon boyutlarında artış, apse, hematom ve kitle bulundu. Hematom, kitle görünümü olan ataklar cerrahi sonrası bulgular olarak değerlendirildi. Bir önceki vejetasyonlarla benzer olan, vejetasyon boyutlarında artış olan ve apse gelişen atakların görüntülemesi cerrahi öncesine aitti. Perikardiyal efüzyonu olan bir atak cerrahi öncesi, diğer iki atak cerrahi sonrasıydı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfektif endokardit, epidemiyolojisi değişiklik göstermekte olan ve yeni görüntüleme yöntemlerine rağmen tanıda güçlük yaşanan bir infeksiyon hastalığıdır. Tedavisindeki gelişmelere karşın mortalitesi hala yüksek bir hastalıktır. Bu çalışmada, bir üçüncü basamak üniversite hastanesinde, üç yıl süresince tanı alan 65 hastadaki 67 infektif endokardit atağı hazırlayıcı faktörler, klinik-laboratuvar bulguları, tedavi ve sağ kalım açısından ileriye dönük olarak izlenmiştir.

İnfektif endokarditte yaş ortalaması ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değişmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan 40 ülkede 2016 ve 2018 yılları arasındaki infektif endokardit olgularının değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 56,9 olarak bulunmuştur (93). İspanya’da 2003-2014 yılları arasında, 16.867 hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama yaş 63 olarak bulunmuş ve hastalığın yaş ortalamasının arttığı belirtilmiştir (16). Gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşta endokardit görülmesinin nedeni, endokardite yatkınlık oluşturacak konjenital kalp hastalıklarının ve ARA’ya bağlı kalp kapak hastalıklarının daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Türkiye’de 2005 ve 2012 yılları ile 2000 ve 2013 yıllarını kapsayan ve sırasıyla 248 ve 325 hastanın olduğu iki çok merkezli çalışmada da ortalama yaş 47 olarak bulunmuştur (17,18). Bu çalışmada da yaş ortalaması benzer olarak 52,5 saptanmıştır.

Endokarditin cinsiyet dağılımında, erkek ve kadınlarda 1,7:1 ve 3:1 arasındadır (5). 214 hastanın incelendiği bir çalışmada erkek kadın oranı 2:1 bulunmuştur (94). Bu çalışmada da erkeklerde endokardit 1,6 kat daha fazla saptanmıştır.

Endokarditte kardiyak ve kardiyak olmayan kronik hastalıklar, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, sağlık bakımı hizmeti almak, hemodiyaliz almak, İV madde kullanımı gibi birçok yatkınlık oluşturacak faktör bulunmaktadır. Doğal kapak endokarditlerinde dejeneratif kalp hastalıkları, ABD’de, en sık hazırlayıcı faktör olarak bulunmuştur. ARA’ya bağlı kalp kapak hastalığı ise %3 oranında bildirilmiştir (23). Çin’de yapılan bir çalışmada dejeneratif kalp kapak hastalığı oranı %30, konjenital kalp hastalığı oranı %29,9, ARA’ya bağlı kalp kapak hastalığı %14,5 olarak bulunmuştur (95). Güney Asya’da yapılan bir çalışmada ise, ARA’ya bağlı

kalp kapak hastalığı oranı %33.3 olarak bulunurken, dejeneratif kalp hastalığı oranı %8,3 saptanmıştır (96). Türkiye’de ARA’ya bağlı kalp kapak hastalıkları, kardiyak risk faktörleri arasında ilk sırada yer almaktadır (6). Bu çalışmada da ARA’ya bağlı kapak hastalığı oranı %31 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, kardiyak olmayan altta yatan hastalıklar incelendiğinde en sık hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği saptandı. Hipertansiyonun kapak yapısında ve kalp endotelinde oluşturduğu kronik hasarın, endokardit riski artışı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (97). Hipertansiyon öyküsü olan 20 hastanın 7’sinde (%30,8) ve 11’inde (%55) diyabet ve /veya kronik böbrek yetmezliği gibi diğer hazırlayıcı hastalıklar da vardı. Diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı, hücrel immunité ve doğal bağışıklık yanıtının azalması ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların sık görülmesi nedeniyle endokardit risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (98). 375 endokardit hastasının incelendiği bir çalışmada, diyabet sıklığı % 34,4 olarak bulunmuştur (99). İtalya’da yapılan 309 endokardit hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada diyabet %12 oranında saptanmıştır (100). İspanya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada da diyabet hastalarında endokardit insidansı artmış olarak bulunmuştur (101). Bu endokardit serisinde de 12 (%18,5) hastada diyabet vardı.

Kronik böbrek yetmezliği, üreminin oluşturduğu immüsupresyon ve kalp kapaklarında kalsifikasyonla dejeneratif kalp hastalığına neden olarak endokardite yatkınlık oluşturmaktadır (26,102). Böbrek yetmezliği olan hastalarda kateter kullanımı, endokardit gelişimine neden olan bir diğer faktördür (26). Hemodiyaliz hastalarında endokardit insidansı yılda 3-10/ 100.000 olarak belirtilmiştir (23). Tayvan’da yapılan bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarındaki endokardit prevelansının 26,5 kat arttığı bulunmuştur (103). Danimarka’da bir çalışmada kateterle hemodiyaliz uygulananlarda, fistülle uygulananlara göre daha fazla infektif endokardit geliştiği gösterilmiştir (26). Bu çalışmada KBY’li hastaların 10’una (%80) hemodiyaliz uygulanmaktaydı ve dokuzunda santral ven hemodiyaliz kateteri vardı. Kansér, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020’de sıklık sırasına göre meme, akciğer, kolon ve rektum, prostat olmak üzere giderek artan kronik hastalıktır (104). *S. bovis* endokarditi ve kolorektal kanser ilişkisi bir meta analizde

gösterilmiştir (105). Altmış beş yaş üzeri hastalarda kanser ve endokardit ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, endokarditlerde kolorektal kanser insidansı 100.000’de 19,8 ve akciğer kanseri insidansı 100.000’de 15,6 saptanmıştır. Bu durum kolorektal kanserde yapılan kolonoskopi ve akciğer kanserinde yapılan bronkoskopi gibi invaziv işlemler sonucu oluşan bakteriyemi ile ilişkilendirilmiştir (28). Tayvan’da yapılan bir çalışmada ise, endokarditi olan hastalarda kolorektal kanser, gastrointestinal kanserler, hematolojik kanserler, meme kanseri ve baş boyun kanseri tanısının yüksek olduğu bulunmuştur (106). Burada sunulan iki olguda akciğer kanseri, iki olguda mesane kanseri, birinde multiple myelom, birinde pankreas kanseri vardı. Kolorektal kanserler ile *E. faecalis* ve *S. bovis*’in ilişkisi gösterilmiştir (105,107). Bu çalışmada kanser olan hastalarda sırasıyla *S. mitis*, *E. faecalis*, MRSA ve MRKNS saptandı. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) dünyada üçüncü ölüme neden olan kronik hastalıktır (108). KOA’nın bakteriyel infeksiyonlarla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, KOA’da bakteriyel infeksiyon sıklığının 2,5 kat arttığı gösterilmiş ve endokardit yıllık insidans oranı 10.000’de 6,9 olarak bulunmuştur (109). Bu çalışmada endokardit hastalarının %6,2’si KOA hastasıydı.

HIV infeksiyonu ile endokardit bağlantısının İV madde kullanımı ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Bunun yanında HIV infeksiyonu olan hastaların yaşam ömrünün uzaması ile birlikte pulmoner hipertansiyon, kardiyak toksisite, perikardiyal efüzyon gibi nedenlerin endokardite yatkınlığı arttırdığı da düşünülmektedir (110). İV madde kullanımı nedeniyle endokardit olan 201 hastanın incelendiği bir çalışmada, HIV infeksiyonu oranı %38,2 bulunmuştur (111). Bu çalışmada HIV ile infekte olan hastada İV madde kullanımı yoktu. Kronik böbrek yetmezliği de olan bu hastanın, santral venöz kateteri mevcuttu ve uzun süreli hastane yatış öyküsü vardı.

İV madde kullanımı olan kişilerde, endokardit oranı %2-%20 arasında bulunmuştur. Genel popülasyona göre endokardit riski İV madde kullananlarda 20 kat artmıştır (112). İV madde kullananlarda infektif endokardit insidansının yıllık %2-%5 olduğu belirtilmektedir (113). ABD’de İV madde kullananlarda endokardit oranı 2010 ve 2015 yılları arasında %15,3’ten %29,1’e artış göstermiştir. Bu durum endokardit sıklığının gençler arasındaki sıklığının artışı ile ilişkilendirilmiştir (114). Madde kullanımının direk endotel hasar ve trombüs yapması ve kontamine enjektörle

sistemik dolaşıma verilen bakteri yükünün sağ kalpte daha yoğun olması nedeniyle, bu hastalarda sağ kalp tutulumu daha sıktır (112). Hindistan'da yapılan bir çalışmada 133 endokardit hastasının %40,6'sında İV madde kullanımı olduğu ve triküspit kapak tutulumu ve sağ kalp endokarditinin bu hastalarda daha sık olduğu raporlanmıştır (115). Bu çalışmada da İV madde kullanımı olan beş olgunun yaş ortalaması 26,2 olarak bulundu. Bu ataklarda, triküspit kapak tutulum oranı %60 saptandı.

Sağlık bakımı ilişkili infeksiyonlar giderek artan sıklığı ve mortaliteye olan etkisi nedeniyle günümüzde önemli bir problemdir. Sağlık bakımı ilişkili endokardit sıklığı %10-%34 olarak bildirilmiştir (116). Çok merkezli 1622 hastanın yer aldığı bir çalışmada, endokarditlerin %34'ü sağlık bakımı ilişkili bulunmuş ve bunların %54'ünün nozokomiyal, %46'sının non-nozokomiyal olduğu saptanmıştır (117). Sağlık bakımı ilişkili endokarditlerin değerlendirildiği 793 hasta içeren bir diğer çalışmada ise olguların büyük çoğunluğunun (%84) kateter ilişkili olduğu bulunmuştur (116). Endokarditlerin hastane ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, taburculuk sonrası altı ay içerisinde hastane yatış öyküsü olanlarda endokardit gelişme insidansı yılda 100.000'de 27, bu risk faktörü olmayanlarda 100.000'de 1,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca hastane ilişkili patojenlerle infekte olma oranı yatış öyküsü olanlarda daha sıktır (118). Bu seride sağlık bakımı ilişkili endokardit oranı %58,2 saptandı. Sağlık bakımı ilişkili olanların %76,9'unda hastane yatış öyküsü ve %46,2'sinde son altı ay içerisinde cerrahi girişim öyküsü, %35,9'unda santral venöz kateter kullanımı vardı. Santral venöz kateterler, hematoloji ve onkoloji hastaları başta olmak üzere bir çok hastada, sık kan transfüzyonu, total parenteral beslenme, kanser kemoterapi tedavisi gibi durumlar nedeniyle daha sık kullanılmaktadır (119). Kateter ilişkili infeksiyonlarda gelişen endokardit hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada tünelsiz kateterler ve sağ atriuma yerleştirilen kateterlerin oranı daha fazla bulunmuştur (120). Bu çalışmada da tüm hastalar arasında kateteri olanların oranı %22,3 olup, en sık kateter yeri sağ subclavian ven olarak saptandı.

Endokardit hastalarında, ateşin %90 sıklıkta görüldüğü ve en sık başvuru nedeni olduğu belirtilmektedir (59). Bir çalışmada ise başvuru sırasında ateş yakınması oranı %47 olarak bildirilmiştir (121). Ateş bulgusu olmayan ve olan

endokardit hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ateş yakınması olmayan hastaların daha yüksek yaş ortalamasına sahip oldukları saptanmıştır. Yine ateşi olmayan hasta grubunda tanı konulma süresinin daha uzun olduğu ve cerrah işlemin geciktiği belirtilmiştir (121). Bu seride ateş yakınması olan hasta sayısı 41 (%61,2) ve başvuruda ateş saptanan hasta sayısı ve oranı 46 (%68,7) olarak bulundu. Ateş yakınma süresi ortalama 21 gündü.

Nefes darlığı, akciğer ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının en sık semptomlarından biridir. Endokarditte gelişen komplikasyonlar da nefes darlığına neden olabilmektedir. İnfektif endokardit hastalarının %22'sinde nefes darlığı olduğu belirtilmiştir (122). Konjestif kalp yetmezliğinin en önemli bulgularından biri olan nefes darlığı endokarditin en sık komplikasyonları olan kalp yetmezliği ve septik embolinin de bulgusu olabilmektedir (8,123). Bu çalışmada sunulan hastaların %16,4'ünde başvuru sırasında nefes darlığı mevcuttu ve bu hastaların %75'inde septik emboli ve %37,5'unda kalp yetmezliği saptandı.

Nörolojik bulgular infektif endokardit hastalarının %29-%47'sinde başvuru yakınması olarak saptanmaktadır (124,125). Bunlar sıklıkla inme, geçici iskemik atak, nöbet, baş ağrısı, görme kaybı gibi semptomlardır (124). Bu çalışmada da hastaların %7,5'unda, ilk başvuruda senkop, hemiparezi, görme kaybı ve bilinç değişikliği vardı. Bu ciddi yakınmalara karşılık kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi özgül olmayan semptomlar da subakut olgularda daha belirgin olmak üzere, infektif endokarditlerde sık olarak saptanabilmektedir (123). *Cardiobacterium hominis* ve *Actinobacillus* spp. endokarditlerinin incelendiği çalışmalarda, kilo kaybı oldukça sık olarak saptanmıştır (126,127). Bu çalışmada kilo kaybı olguların sadece %7,5'unda bulunmuştur.

Bu seride ateş (%68,7) ve üfürüm (%58,2) en sık fizik muayene bulguların olarak saptandı. Bu iki bulgunun literatürde de en sık saptanan bulgular olduğu belirtilmektedir (1,6). Üfürümün sol kalp endokarditlerinde daha çok saptandığı da belirtilmektedir (11). Splenomegali endokarditte bir diğer fizik muayene bulgusu olup, üst kadran ağrısı, erken doyumluk hissi gibi farklı semptomlara neden olabilmektedir. Sadece splenomegali bulgusuyla seyreden bazı endokardit

olgularında, ayırıcı tanının splenektomi ile yapıldığı belirtilmektedir (128,129). Splenomegalinin subakut endokarditlerde daha sık saptandığı ve günümüzde splenomegali sıklığının azaldığı belirtilmektedir (5). Bu çalışmada olguların 18'inde (%26,9) splenomegali saptanmıştır. Bunların 4'ünde başvuru şikayetleri altı hafta ve üzeriydi. Cilt muayenesinde Janeway lezyonları ve Osler nodülü endokarditin bulgusu olarak saptanabilir. Endokarditte cilt bulgularının incelendiği bir çalışmada, purpura %8, Osler nodülü %2,7, Janeway lezyonları %1,6, konjuktival hemoroji %0,6 bulunmuştur (61). Osler nodülü subakut endokarditte daha sık görülürken, Janeway lezyonları akut endokarditte daha sıktır (130). Bu çalışmada, Osler nodülü ve Janeway lezyonları hastaların %6 ve %7,5'unda saptandı.

Bu çalışmada, ilk başvuruda olguların %91'inde, 6 aylık takipte ise %26,9'unda anemi saptanmıştır. Aneminin subakut endokarditte daha sık olduğu ve bir prognoz belirteci olabileceği belirtilmiştir (5). Genellikle normokrom normositer anemi beklenir. Ancak hemolitik anemiyle seyreden olgular bulunmaktadır (131). Bir çalışmada hemolizin, extravasküler olduğu ve dalak hipertrofinesine bağlı olduğu değerlendirilmiştir (132). Lökositöz beklenen bir bulgu olsa da olguların %20-30'unda ve genellikle akut endokarditlerde saptanmaktadır (5). Bu çalışmada da ilk başvuruda lökositöz oranı %29,9'du. Takiplerinde lökositöz oranı azalırken lökopeni oranının arttığı bulundu. Altıncı ay takplerinde lökopeni saptanan tüm olgularda, splenomegalinin de olması lökopeninin dalak fonksiyonlarındaki artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Kan sayımında üçüncü sık bulgu trombositopeniydi (%26,9). *S. aureus* endokarditinde trombositopeni olguların %22,3'ünde saptanmış ve sepsise sekonder olduğu değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada trombositopeninin ilk üç gün içerisindeki mortaliteyle ilişkili olduğu da bulunmuştur (133). Bu seride de trombositopeni gelişen endokarditlerin 1/3'ünde *S. aureus* etkendi ve ilk başvuruda trombositopeni saptanan endokardit ataklarının yarısı ilk 7 gün içerisinde ölümle sonuçlandı.

C-reaktif protein ve prokalsitonin klinik pratikte en sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerdi. CRP ve prokalsitonin yüksekliği başvuru anında sırasıyla 67 ve 42 hastada bakılarak %95 ve %54,8 atakta yüksek bulundu. Bir çalışmada CRP, prokalsitonin yüksekliği ve lökositöz olan endokarditlerde *S. aureus* daha sık

saptanmıştır (134). CRP yüksekliğinin mortaliteyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, CRP değerinin 10 mg/dl'den yüksek olduğu hastalarda, hastane içi ölüm oranında 2,9 kat artış saptanmıştır (135).

Prokalsitonin endokardit ön tanısı olanlarda yapılan bir çalışmada, endokardit tanısı alanlarda dışlananlara göre daha yüksek saptanmıştır (136). Ayrıca ateşin 38°C ve üzeri olduğu hastalarda, kan kültürü pozitif olan hastalarda, semptomların beş günden kısa sürdüğü hastalarda ve immünsüpresiflerde olanlarda prokalsitonin yüksekliği daha fazla oranda bulunmuştur (136). Aynı çalışmada prokalsitoninin tedavinin ikinci gününden sonra düşük beklendiği belirtilmiştir (136). Başka bir çalışmada prokalsitonin yüksekliği, endokardit hastalarında daha fazla saptanmış ve prokalsitonin testinin endokardit tanısındaki duyarlılığı %81, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur (137). Bu çalışmada prokalsitonin yüksekliği saptanan atakların %70'inde bakteriyemi vardı. Tedavinin başlangıcı ve üçüncü gün prokalsitonin değerleri karşılaştırıldığında, 7 atakta yüksekliğin devam ettiği bulundu ve bu atakların tamamı ölümlle sonuçlandı.

Görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde, EKG'de ritim değişikliği atakların 23,9'unda bulundu. Bir çalışmada, EKG ritim bozukluğu olanlarda, en sık aort kapak ve periannuler infeksiyon bulunmuş ve bu disritimler ileti yollarına anatomik yakınlık ile ilişkilendirilmiştir (138). Bu çalışmada disritmi olan hastalarda en sık mitral kapak tutulumu vardı.

Transtorasic ekokardiyografi endokardit şüpheli hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olup doğal kapak endokarditinde TEE kadar duyarlıdır (139). Doğal kapak endokarditlerinde yapılan başka bir çalışmada, TTE'ni vejetasyon saptama duyarlılığının suboptimal olduğunu ancak negatif prediktif değerinin yüksek olduğunu belirtmiştir (140). Bu çalışmada TTE'de endokardit bulgusu saptanma oranı doğal kapaklarda %78,6, erken protez kapaklarda %100, geç protez kapaklarda %60, greft ve pacemaker infeksiyonlarında %50 bulundu. Protez kapak endokarditlerinde TEE'nin daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (141). Burada sunulan verilerde de TTE'de bulgu olmayan 18 atak (%26,8) vardı. Bu atakların 15'ine TEE yapıldı ve %93,3'ünde endokardit bulgusu saptandı. Bunların 8'i doğal kapaktı.

Yapılan bir çalışmada TTE’de bulgusu olmayan doğal kapak endokarditlerindeki hastalarda yapılan TEE’de de vejetasyon saptanmamış ve TTE’nin negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur (142). Ancak başka bir çalışmada TTE’nin teknik olarak obez hastalarda, göğüs duvar anormalliklerinde ve kronik akciğer hastalıklarında %20 oranında yetersiz görüldüğü belirtilmiştir. Bu nedenlerle TTE endokarditte ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasına rağmen endokardit şüphesinde ileri inceleme olan TEE tanı için yararlı olabilir (68,69). Transözafagial ekonun protez kapak endokarditindeki vejetasyon saptama duyarlılığı %86-94, özgüllüğü ise %88-100 olarak bulunmuştur (143). Ancak triküspit endokarditlerde TTE ve TEE arasında vejetasyon saptanması açısından fark gösterilmemiştir (144). Yapılan bir çalışmada cerrahi veya otopsi sonuçlarıyla tanı alan apselerin görüntülemelerdeki duyarlılıkları TTE ve TEE için sırasıyla %28 ve %87, özgüllükleri ise benzer bulunmuştur (145).

PET-CT, ESC klavuzunda endokarditte major tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Bir meta-analizde endokardit saptamadaki duyarlılığı %76, özgüllüğü %78,5 saptanmıştır (70). Lökosit işaretli sintigrafî, PET-CT’ye göre daha yüksek özgüllükte bulunmuş, PET-CT’de endokardit şüpheli bulguları olan hastalarda ya da kardiyak cerrahi sonrası 2 ay içerisinde enfeksiyon kuşkusu olan hastalarda tercih edilmesi önerilmiştir (146). Bu çalışmada lökosit işaretli sintigrafisinin endokardit tespit oranı %62,5’ti. Bir çalışmada lökosit işaretli sintigrafide yalancı negatiflikler bulunmuş ve bunun sintigrafî öncesi antibiyotik kullanımı ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada bir kesin endokardit ve iki olası endokardit tanısı alan ve lökosit işaretli sintigrafilerinde bulgu saptanmayan hastalarda da tetkik öncesi antibiyotik kullanımının olması ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada 43 olgu (%64,1) doğal kapak endokarditi ,24 olgu (%35,9) protez kapak endokarditiydi. Kanada’da yapılan bir çalışmada doğal kapak endokarditi %78,4 oranında saptanmıştır (147). Türkiye’de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde doğal kapak endokarditi %63,7, protez kapak endokarditi %36,3 olarak bulunmuştur (17).

Pacemaker enfeksiyonları kalıcı pacemakerlarda daha fazla gelişmektedir. Bu enfeksiyonların %10’u endokardittir. İmplantе kardiyak defibrilatör cihazlarda

infeksiyon gelişmesi daha nadirdir (148). Bu çalışmada iki pacemaker infeksiyonu mevcuttu. Bunların biri kardiyak defibrilatör cihazı, diğeri ise kalıcı pacemakerdi. Asendan aorta greftinde infeksiyon gelişmesi yıllık nadirdir (149). Bu çalışmada üç (%4,5) olguda aort greftinde infeksiyon saptandı.

Gelişmiş ve gelişmekte olan 25 ülkenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, kültür pozitifliği oranı %99 olarak bulunmuştur (93). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise, kan kültürü pozitifliği %65 saptanmıştır (17). Bu çalışmada, benzer şekilde 43 atakta (%61,2) etken saptanırken, 26 atakta (%38,8) etken saptanamadı. Bir diğerk çalışmada bu orana benzer şekilde kültür negatifliği %35 olarak bildirilmiştir (75). Sağlık bakımı ilişkili endokarditlerin incelendiği başka bir çalışmada pozitif kan kültürü %83,7 olarak bulunurken, pozitif ameliyat materyali kültürü %1,6 bulunmuştur (116). Bu çalışmada ameliyat materyali kültürü, 4 atakta pozitif bulundu.

Amerika ve Avrupa’dan 25 ülkenin katıldığı bir çalışmada, en sık etken *S. aureus* olarak bulunmuştur (93). Türkiye’de yapılan çalışmada da *S. aureus* ilk sırada (%20,1) raporlanmıştır (18). Bu çalışmada da en sık (%21) etken *S. aureus*’tu. *S. aureus* endokarditlerinin incelendiği bir çalışmada, izolatların %22’sinde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) saptanmıştır (150). Bu çalışmada *S. aureus*’ta metisilin direnci %25 oranında bulundu. Koagülaz negatif stafilokok endokarditleri %10,5 oranındaydı ve metisilin direnci %60 saptandı. Metisilin direnci, hastane kaynaklı infeksiyon, cerrahi girişim öyküsü, ilk altı ay içerisinde geçirilmiş cerrahi, kateter varlığı ve kalıcı bakteriyemi ile ilişkili bulunmuştur (150). Bu çalışmada da metisilin dirençli stafilokok endokarditlerin %88,8’i sağlık bakımı ilişkili endokarditti. %66,7’sinde hastane yatış öyküsü vardı ve santral kateter oranı %44,4’tü.

Streptokoklar endokardit etkenleri arasında ikinci sıradadır (151). Viridans streptokoklar bunların büyük kısmını oluşturur ve *S. mitis* bu çalışmada da olduğu gibi başlıca olarak saptanmaktadır (29).

Enterokoklar endokardit etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (152). Enterokok endokarditlerinin %90’ında etken *E. faecalis*’dir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada endokardit etkenleri arasında enterokoklar %11,8 bulunmuştur (17).

Enterokok bakteriyemisinde endokardit riskini arttıran faktörler, protez kapak veya intrakardiyak cihaz kullanımı, toplum kaynaklı infeksiyonlar, immünsüpresyon, kaynağı bilinmeyen bakteriyemi ve üçten fazla kan kültür şişesinde üreme saptanmasıyla ilişkilendirilmiştir (34). Enterokok endokarditlerinde en sık alt tür (%90) *E. faecalis* saptanmıştır (6). Bu çalışmada enterokok endokarditlerinin oranı %9 ve yaş ortalaması 58 olarak literatürle benzer bulundu. Enterokok endokarditlerinde en sık (%90) *E. faecalis* saptanmıştır. Bu çalışmada *E. faecalis* üç atakta en sık saptandı.

Kandida endokarditleri protez kapak ve intrakardiyak cihaz kullanımı, İV madde kullanımı, uzamış antibiyotik tedavisi gibi risk faktörleri ile ilişkilidir (153). Kandida endokarditi olan 30 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 11 hastada *C. albicans* saptanmıştır (154). Başka bir çalışmada kandidemilerde protez kapaklarda ve kateteri olan hastalarda *C. albicans* dışı kandidalar daha sık saptanmıştır (155). Bu çalışmada kandida endokarditi oranı %6'ydı ve iki olguda *C. albicans*, birer olguda *C. lusitaniae* ve *C. parapsilosis* etkendi.

HACEK olmayan Gram negatif bakteri endokarditlerinin incelendiği bir çalışmada tüm endokarditler içerisindeki sıklığı %2 bulunmuş, en sık *E. coli* (%26,9) ve *Pseudomonas* spp. (%22), *Klebsiella* spp. (%10), *Serratia* spp. (%8) *S. maltophilia* (%6), *Enterobacter cloacae* (%4) ve diğer etkenler %1 sıklıkta saptanmıştır. Gram negatif bakteriler protez kapak endokarditlerinde ve sağlık bakımı ilişkili endokarditlerde daha sık saptanmaktadır (156). Bu çalışmada gram negatif bakteriler %6 sıklıktaydı ve iki atakta *Klebsiella pneumoniae*, sırayla birer atakta *E. coli* spp., ve *S. maltophilia* saptandı.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada *Brucella* spp.'nin sıklığı %5 olarak bulunmuştur (18). *Brucella* spp. toplum kökenli endokarditler ve doğal kapak endokarditlerinde saptanmıştır (18). Bu çalışmada bruselloz olgusunun protez kapak ve asendan aorta grefti mevcuttu. Olgu düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle relaps infeksiyon olarak değerlendirildi ve ikinci atağında greft tutulumuyla birlikte endokardit saptandı.

İnfektif endokarditte sepsis ve endokardite bağlı septik emboli gibi komplikasyonlarını önleyici etkisi nedeniyle, kan kültürleri alındıktan sonra hızla antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir (157). Ulusal uzlaşma rehberinde toplum kaynaklı endokardit için ampisilin- sulbaktam 12 gr ve gentamisin 3mg/kg kombinasyonu önerilmektedir (6). Ancak sulbaktam için maximum doz 4 gr olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ampirik tedavide ampisilin 12 gr ve sulbaktam 3 gr toplam doz olacak şekilde 4 eşit dozda hastaların %50'sinde uygulandı. Bu kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların %69,5'u toplum kaynaklı endokarditti. Bu hastaların %55'inde üreyen mikroorganizmaya göre tedavi değişikliği yapıldı. Bu tedavi kombinasyonu olan olguların kültürleri değerlendirildiğinde 9 atakta üreme olmadı. Üç atakta bu tedavi, üreyen mikroorganizmayı kapsamadı. Bunların 2'si *Candida* spp., diğeri ise MRKNS üremesiydi.

Doğal kapakta uygulanan bir diğer tedavi seçeneği ampisilin ve seftriaksondu. Son çalışmalarda ampisilin ve seftriakson tedavisinin *E. faecalis* için etkin olduğu saptanmıştır (35,158). Dirençli mikroorganizma düşünülmeyen toplum kökenli doğal veya geç protez kapak endokarditlerinde stafilokoklar, streptokoklar ve enterokokları kapsamaması nedeniyle bu kombinasyon ampirik tedavide tercih edildi. Bu kombinasyonun tercih edildiği olguların 2'sinde *S. mitis*, biri de MSKNS vardı. Diğer üç atakta üreme olmadı.

Ampirik tedavide tercih edilen üçüncü kombinasyon daptomisin ve bir beta-laktamın kombinasyonuydu. Yapılan bir çalışmada beta-laktam ve daptomisin arasında sinerji olduğu gösterilmiştir (85). ESC rehberinde, daptomisine direnç gelişebileceği için kombinasyon tedavisi şeklinde verilmesi önerilmiştir (8). Ampirik tedavide daptomisin kombinasyonu verilen atakların ikisinde MRKNS, birinde MSSA ürerken, 6'sında üreme saptanmadı.

Sağlık bakımı ile ilişkili endokarditlerde ampirik tedavinin değerlendirildiği bir çalışmada vankomisin ve gentamisin kombinasyonunun uygun bir tedavi olduğu saptanmıştır (159). Bu çalışmada ampirik tedavide vankomisin ile kombinasyon tedavisi uygulanan atakların oranı %13,1'di. Bunların %66,6'sı erken protez kapak endokarditi, %33,4'ü doğal kapak endokarditiydi. Doğal kapakta vankomisin sağlık

bakımı ilişkili olması nedeniyle tercih edildi. Bir atakta ilaç ilişkili böbrek yetmezliği gelişti.

ESC ve AHA klavuzunda MSSA endokarditinde oksasilin/fluoksasin önerilmiştir (8,9). Türkiye’de anti-stafilokok pensilinler olmadığı için doğal kapak endokarditinde sefazolin tercih edilmiştir. Sefazolin ve anti-stafilokok pensilinlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sefazolin tedavisinde 30 günlük mortalitenin daha düşük ve nefrotoksitenin daha az olduğu saptanmıştır (81). Bu çalışmada sefazolin ve rifampisin geç kapak endokarditinde, sefazolin, gentamisin ve rifampisin erken protez kapak endokarditinde kullanıldı. Rifampisin tedavisinin relapsları önlemesi ve biyofilme geçişi nedeniyle rehberlerde önerilmektedir ancak 2020’de yayınlanan bir retrospektif çalışmada mortalite oranları benzer olduğu bulunmuştur (8,160). Bu çalışmada rifampisin protez kapak olan hastalarda biyofilme geçişi nedeniyle tedaviden üç gün sonra kombinasyona eklendi.

Etken saptanan ataklarda endokardit tedavisinin etken ve kültür sonuçlarına göre düzenlenmesi gerekmektedir (8). Daptomisin, FDA tarafından MRSA’da sağ kalp endokarditinde onaylanmıştır. Sol kalp endokarditinde daptomisin kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmada tedavi başarısı bildirilmiş ancak yüksek doz (>8mg/kg)’da miyopati yan etkisi vurgulanmıştır (84). Başka bir çalışmada ise, sol kalp endokarditlerinde daptomisinin dozu 9,2 mg/kg uygulanmış ve yan etki bildirilmemiştir (161). Bu çalışmada daptomisin 9 mg/kg dozunda önerildi ve ilaç yan etkisi nedeniyle daptomisin kesilen olgu saptanmadı. Daptomisinin trimetoprim-kotrimaksazol ile kombinasyonu iki atakta uygulandı. MRSA infeksiyonlarında %25’inin endokardit olduğu bir meta analizde bu kombinasyonla tedavi başarısı gösterilmiştir (162). Benzer şekilde bir olgu sunumunda yüksek doz trimetoprim-kotrimaksazolün daptomisinle kombinasyonu tedavi başarısı sağlamıştır (163).

Bu çalışmada, penisilin duyarlı viridans streptokokların etken olduğu iki hastada ampicilin gentamisin tedavisi, iki hastada ise sadece ampicilin tedavisi kullanıldı. Bu çalışmada ampicilin ve gentamisin kombinasyonu verilen bir olgu, 14 gün İV tedavi verildikten sonra amoksisilin-klavulanat ile taburcu edildi. Oral tedavi ile ilgili bir çalışmada kriter olarak hastanın klinik olarak stabil olması, emboli, apse

gibi komplikasyonların olmaması, en az iki gün ateşsiz seyretmesi, gastrointestinal emilim bozukluğu, obezite gibi özelliklerinin bulunmaması olarak belirlenmiştir. Oral antibiyotik tedavisinin uygulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (164). Burada sunulan olguda da hastanın altı aylık takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Penisilin orta duyarlı bir atakta seftriakson ve gentamisin kullanıldı.

Enterokok endokarditlerinde tek başına beta-laktam ile tedavi başarısı *E. faecalis* ampisilin duyarlı olsa da %60 oranında belirtilmektedir. Bu nedenle aminoglikozid ve beta-laktam kombinasyonu in vitro sinerji görülmesi nedeniyle kullanılmaktadır (165). Ancak son yıllarda aminoglikozid direnci ve yan etkileri nedeniyle iki beta-laktam kombinasyonu, rehberlerde önerilmiştir (8,9). Bu çalışmada enterokok endokarditlerinde tedavi ampisilin, vankomisin ve gentamisin duyarlılıklarına göre düzenlendi. Ampisilin duyarlı suşlarda en çok kullanılan tedavi ampisilin ve gentamisin idi. *E. faecalis* endokarditi olan bir atakta ampisilin ve seftriakson tedavisi verildi. Gentamisin ve ampisilin dirençli bir suş vardı. Bu suşun etken olduğu hasta ileri yaşta olduğu için vankomisin yerine daptomisin meropenem kombinasyonu uygulandı. Meropenem ve daptomisinle tedavi edilen diğer hastada da ileri yaş ve kronik böbrek yetmezliği olması nedeniyle vankomisin kullanılmadı. Daptomisinin EUCAST'a göre enterokoklarda duyarlılık sınır değeri bilinmediği için enterokok endokarditlerinde ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ve yüksek dozda da direnç gelişimi olabileceği için dikkatli kullanımı önerilmektedir (166).

Kandida endokarditi tedavisinde ilk tercih ekinokandinlerdi. Literatürde de fungisidal etkili olması, biyofilme geçişinin iyi olması ve yüksek dozlarda yan etkilerinin az görülmesi nedeniyle polyenlerin alternatifi olarak önerilmiştir (167). Kandida endokarditinde cerrahi tedavi önerilmesine rağmen genel durum bozukluğu nedeniyle iki hastada yapılamadı.

Gram negatif endokarditlerde kültür antibiyogramına göre tedavi kombinasyonları değişken olabilir. Literatürde gram negatif bakteriler için farklı tedavi seçenekleri sunulmuştur (168). Bu çalışmada *K. pneumoniae* tedavisinde sırasıyla bir atakta meropenem, diğer atakta seftriakson ve gentamisin ile rifampisin

kombinasyonu uygulandı. *E. coli* endokarditinde ise seftriakson ve gentamisin verildi.

Brucella spp. endokarditinde üç veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı önerilmektedir (169). Bu seride yer alan brucella endokarditi olguya doksisisiklin, rifampisin, gentamisin ve seftriakson kombinasyonu başlandı. Daha önce konulan assendan aort grefti enfekte olduğu için cerrahi işlem de yapılan olgu medikal tedavinin üçüncü gününde postoperatif ise birinci günde kaybedildi.

S. maltophilia, trimetoprim- kotrimaksazolün, bakterisidal etkinliği olduğu bilinmektedir. Ancak endokardit tedavisinde belirli bir rejim önerisi yoktur. Bildirilen bir olguda trimetoprim- kotrimaksazol ,seftazidim ve levofloksasin kombinasyonu ile altı hafta tedavisi başarı sağlamıştır (170). Bu çalışmada *S.maltophilia* bakteriyemisi için trimetoprim- kotrimaksazol 30 gün süreyle uygulandı. Altı aylık gözlemlerde anormal bulgu saptanmadı.

Cerrahi, endokarditte tedavisinin bir diğer bileşenidir. Bir derlemede ilk yedi gün içerisinde yapılan cerrahinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (171). Bu çalışmada olguların %56,7'sine cerrahi işlem uygulandı. Bunların %29,8'i ilk yedi gün içerisinde opere edildi. Cerrahi tedavinin mortaliteye etkisinin incelendiği çalışmalarda, sadece medikal tedavi alanlarla karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (93,171). Kalp yetmezliği gelişen endokarditlerde cerrahi tedavinin mortaliteye ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada cerrahi tedavinin uzun dönem mortaliteyi azalttığı bulunmuştur (87). Bu çalışmada da en sık cerrahi nedeni kalp yetmezliği (%32,8) ve septik emboli (%14,9) olarak bulunmuştur. Santral sinir sistemi embolilerinde serebral infarktın artması nedeniyle cerrahi tedavinin ertelenmesi önerilmektedir (172). Ancak son yayınlar santral emboli de de cerrahinin güvenli olduğunu bildirmektedir (65,173). Bu çalışmada septik emboli nedeniyle opere edilen hastaların %80'inde santral emboli mevcuttu. Protez kapaklarda, hemorajik inmesi olan hastalarda ve streptokok dışı endokardit etkenlerinde cerrahi sonrası ölüm oranı daha fazla bildirilmiştir (89). Bu çalışmada da cerrahi komplikasyonlar %18,4 oranında saptandı. Cerrahi sonrası mortalite oranı %36,8 bulundu.

En sık endokardit komplikasyonları kalp yetmezliği ve septik embolilerdir (174). Bu çalışmada septik emboli en sık (%50,7) saptanan komplikasyondur. Emboli en sık serebral (%26,3), dalak (%6,8) ve akciğerlerde (%6,1) saptanmıştır (175). Bir diğer derlemede de emboliye bağlı nörolojik sekellerin %15-30 olduğu belirtilmiştir (176). Santral sinir sistemi emboli oranları bu çalışmada da benzer şekilde %26,8 saptanmıştır. Dalak embolisi ise %18 oranında saptanmıştır. Bunun nedeni diğer batın görüntülemenin sık kullanılması olabilir. Emboli gelişme riski sol kapak endokarditlerinde sık bulunmuştur (176). Bu çalışmada benzer şekilde emboli gelişen hastalarda sol kapak endokarditi oranı %73,5'tir. Akciğer embolilerinde ise %66,6 oranında triküspit kapak tutulumu vardı. *S.aureus* endokarditlerinde de literatürlerde belirtildiği gibi emboli sıklığı artmıştır (175). Ortalama emboli oluşma süresi 1,5 olarak bulunmuştur. Tüm ataklar ilk sekiz gün içerisinde oluşmuştur. Sadece bir emboli 30'uncu gün oluşmuştur. Bir derlemede de emboli gelişmesi ilk iki haftada daha sık bulunmuştur (177).

Endokardit bir yıllık mortalite oranı %40 olarak belirtilmektedir (93). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada hastane yatışı mortalite oranı %33 olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmada ölüm oranı %49,2 olarak bulundu. Mortalitenin yaş ve cinsiyetle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ileri yaş ve erkek cinsiyet artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (178,179). Bu çalışmada ölenlerin yaş ortalaması 52±19 olarak bulundu ve 65 yaş ve üzeri hastalarda mortalite oranı %30,7 saptandı. Bu çalışmada ölen olguların %53,2'si erkekti.

Kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve koroner arter hastalığı ve sağlık bakımı ile ilişkili endokarditler mortaliteyi artırır (18,100,103). Bu çalışmada kaybedilen hastalarda en sık kronik hastalıklar, hipertansiyon (%37,5), kronik böbrek yetmezliği (%34,5) ve diyabet (%28,1)'di. Endokardit ile takip edilen kanser hastalarında yapılan bir çalışmada, bir mortalitenin kanserden bağımsız olarak arttığı bulunmuştur (28). Bu çalışmada da kanser olgularının %60'ı 6 ay içerisinde öldü.

Sağlık bakımı ilişkili endokarditlerin toplum kaynaklı endokarditlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada mortalite oranı sırasıyla %44,9 ve %24,2 saptanmıştır (116). Hastane ilişkili mortalite ile ilgili hazırlayıcı faktörlerin incelendiği bir

çalışmada, ileri yaş, eşlik eden komorbidite, geçirilmiş cerrahi öyküsü, hastane yatış öyküsünün mortalitede artışa neden olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ise ölen hastaların %31,3'ü toplum kaynaklı, %68,7'si sağlık bakımı ilişkili endokardit olarak bulundu ve kaybedilen olgular içerisinde hastane yatış öyküsü (%62,5), geçirilmiş kardiyak cerrahi (%40,6), santral kateter kullanımı (%37,5) oranları yüksek bulundu.

Doğal kapak endokarditlerinin protez kapaklarla karşılaştırıldığı bir çalışmada mortalite oranları sırasıyla %6,6 ve %24,2 olarak saptanmıştır ve protez kapaklarda ileri yaş ve mitral tutulumun ölüm oranını arttırdığı belirtilmiştir (151). Başka bir çalışmada ise doğal kapak ve protez kapaklardaki mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır (147). Bu çalışmada doğal kapak endokarditinde (%62,5), protez kapaklarda (%37,5), pacemaker ve greft infeksiyonlarında ise %75 ölüm oranı vardı. Ölüm en sık mitral kapak endokarditlerinde saptandı.

Bu çalışmada literatürle benzer olarak endokarditte ölüm olan hastalarda en sık etkenler *S. aureus*, KNS ve kandidalardı. Tayland'da yapılan başka bir çalışmada ise ARA'ya bağlı kalp kapak hastalığı nedeniyle streptokok endokarditlerinin mortalitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (96). Kültür negatif endokarditler arasında ise ölüm oranı %53,9 olarak bulundu.

Mortalitenin gelişen komplikasyonlarla ilişkisi değerlendirildiğinde, Türkiye'de yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği, santral sinir sistemi embolisi, kontrol altına alınamayan infeksiyon odaklarının gelişmesi mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (18). Bu çalışmada kaybedilen hastalarda en sık septik emboli (%72), ikinci sıklıkta kalp yetmezliği (%56) bulundu.

Sonuç olarak Eylül 2018 ve Ocak 2021 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada infektif endokardit tanısı alan 67 ataktaki hazırlayıcı faktörler, sağlık bakımı ilişkisi, başvuru şikayet ve fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, kan kültürleri ve görüntüleme bulguları, medikal ve cerrahi tedaviler, komplikasyonlar ve mortalite ileriye dönük olarak incelendi. Hazırlayıcı faktör olarak kronik hastalıklar değerlendirildiğinde, kardiyak olarak konjenital kalp hastalıkları ve dejeneratif kalp hastalıkları eşit oranda bulundu. ARA'ya sekonder kalp kapak hastalıkları oranı da %31 olarak saptandı. Kardiyak olmayan komorbiditeleri incelendiğinde hipertansiyon

(%30,8), kronik böbrek yetmezliği (%20) ve diyabetes mellitus (%18,5) sıklığı artmıştı. Sağlık bakımı ilişkili endokardit %58,2 olarak saptandı. Son 6 ay içerisinde hastane yatış öyküsü (%53,7), kardiyak cerrahi öyküsü (%41,8), hemodiyaliz alma (%14,9), İV madde kullanımı (%7,5) olarak bulundu. TTE yapılan tüm atakların %71,3'ünde, TEE yapılan 40 atağın %90'ında endokardit bulgusu, lökosit işaretli sintigrafi yapılan 8 atağın 5'inde endokardit bulgusu saptandı. En sık doğal kapak (%64,1) tutulumu saptandı. En sık etken stafilokoklar (%31,3) saptandı. Ampirik tedavi başlarken doğal veya protez kapak yapısı, sağlık bakımı ilişkisi ve hastanın klinik durumu gibi faktörlere göre düzenlendi. Ampirik tedavide en sık kullanılan kombinasyonlar ampisilin, ampisilin-sulbaktam ile gentamisin (%50), daptomisin ve beta-laktam kombinasyonları (%19,7) olarak saptandı. Erken protez kapak endokarditinde vankomisin içeren kombinasyonlar kullanıldı. Cerrahi tedavi %56,7 atakta yapıldı. En sık komplikasyon septik emboli (%75) ve kardiyak yetmezlik (%50). Mortalite oranı %49,2 saptandı. Ölümle sonuçlanan hastalarda hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve diyabet komorbiditeleri yüksek oranda saptandı. Sağlık bakımı ilişkili endokarditlerde ve *S. aureus* endokarditlerinde mortalite oranı fazlaydı. Bu çalışmada endokardit olgularının ilk altı ay klinik seyri incelenerek epidemiyoloji ve hazırlayıcı faktörlere dikkat çekilmiştir. Mortaliteyi azaltmada, sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların önlenmesi ve endokarditte medikal ve cerrahi tedavinin multidisipliner şekilde yönetilmesinin yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10021):882–93.
2. Quagliariello V. Infective endocarditis: global, regional, and future perspectives. *JAMA*. 2005;293(24):3061–2.
3. Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubée V, Bigé N, Preda G, et al. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997–2014 period—from CUB-Réa Network. *Crit Care*. 2019;23(1):143.
4. Dayer MJ, Prendergast BD, Thornhill MH, Baddour LM. Why are we seeing an increasing incidence of infective endocarditis in the UK? *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2020;81(8):1–4.
5. Vance G, Fowler Jr., W. Michael Scheld, Arnold S. Bayer. Endocarditis and Intravascular Infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th ed Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 990–1028.
6. Turk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Infektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler Enfeksiyonlar Çalışma Grubu İstanbul, Türkiye, Simsek-Yavuz S, Akar AR, Turk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği (Ankara Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi), İstanbul, Türkiye, Aydogdu S, Turk Kardiyoloji Derneği (Ankara Şehir Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi), İstanbul, Türkiye, et al. Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis: Turkish Consensus Report. *Klinik Dergisi* *Klinik J*. 2019;32(Suppl1):2–116.
7. Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical Risk Factors for Infective Endocarditis in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(1):10–5.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128.
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435–86.

10. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(10):623–35.
11. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(4):645–63.
12. Laura A Hughes, Andrew Epstein, Neeraj Prasad. Incidence and epidemiology of infective endocarditis from 2010 to 2017 in a rural UK hospital. *The British Journal of Cardiology.* 2019;26:67–8.
13. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):325–44.
14. Njuguna B, Gardner A, Karwa R, Delahaye F. Infective Endocarditis in Low-And Middle-Income Countries. *Author.* 2017;35(1):153–63.
15. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(2):141–7.
16. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2795–804.
17. Elbey MA, Akdağ S, Kalkan ME, Kaya MG, Sayın MR, Karapınar H, et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(6):523–7.
18. Şimşek-Yavuz S, Şensoy A, Kaşıkçıoğlu H, Çeken S, Deniz D, Yavuz A, et al. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int J Infect Dis.* 2015;30:106–14.
19. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222–32.
20. Angsutararux T, Angkasekwinai N. Cumulative incidence and mortality of infective endocarditis in Siriraj hospital–Thailand: a 10-year retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1062.
21. Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(1):102–12.
22. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in

- adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J*. 2017;38(26):2048–56.
23. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana J, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(5):21.
 24. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J*. 2018;39(7):586–95.
 25. Chaudry MS, Carlson N, Gislason GH, Kamper A-L, Rix M, Fowler VG, et al. Risk of Infective Endocarditis in Patients with End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(11):1814–22.
 26. Ludvigsen LUP, Dalgaard LS, Wiggers H, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Ellermann-Eriksen S, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: A 21-year observational cohort study in Denmark. *Am Heart J*. 2016;182:36–43.
 27. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Ren Fail*. 2017;39(1):432–9.
 28. García-Albéniz X, Hsu J, Lipsitch M, Logan RW, Hernández-Díaz S, Hernán MA. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):41–9.
 29. Kim SL, Gordon SM, Shrestha NK. Distribution of streptococcal groups causing infective endocarditis: a descriptive study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(3):269–72.
 30. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, Arpi M, Fosbøl E, Boel J, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. 2020;142(8):720–30.
 31. N’Guyen Y, Duval X, Revest M, Saada M, Erpelding M-L, Selton-Suty C, et al. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med*. 2017;49(2):117–25.
 32. Olmos C, Vilacosta I, Sarriá C, López J, Ferrera C, Sáez C, et al. *Streptococcus bovis* endocarditis: Update from a multicenter registry. *Am Heart J*. 2016;171(1):7–13.
 33. Shinha T. Endocarditis due to *Gemella morbillorum*. *Intern Med*. 2017;56:1751–1751.

34. Dahl A, Iversen K, Tonder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Enterococcus faecalis Bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):193–201.
35. Pericás J, Zboromyrska Y, Cervera C, Castañeda X, Almela M, Garcia-de-la-Maria C, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol*. 2015;10(7):1215–40.
36. Alici H, Ercan S, Davutoglu V. Brucella infective endocarditis. *Cor Vasa*. 2014;56(5):e433–5.
37. Cay S, Cagirci G, Maden O, Balbay Y, Aydogdu S. Brucella endocarditis - a registry study. *Kardiol Pol*. 2009;67(3):274–80.
38. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(5):523–30.
39. Ambrosioni J, Martinez-Garcia C, Llopis J, Garcia-de-la-Maria C, Hernández-Meneses M, Tellez A, et al. HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome: A case–control study. *Int J Infect Dis*. 2018;76:120–5.
40. Lourtet-Hascoët J, Pilimis B, Mizrahi A, Van JCN, Le Monnier A. Does prolonged blood culture incubation improve microbiological diagnosis of HACEK and slow-growing bacteria infective endocarditis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):989–90.
41. Beliaev AM, Ruygrok P, J Bergin C, Haydock DA, Sibal AK. Heart transplantation for recurrent Cutibacterium (Propionibacterium) acnes prosthetic heart valve endocarditis. *ANZ J Surg*. 2021;91(1–2):196–7.
42. Wright WF. Central Venous Access Device-Related Bacillus Cereus Endocarditis: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Res*. 2016;14(2):109–15.
43. Shoai-Tehrani M, Pilimis B, Maury MM, Robineau O, Disson O, Jouvion G, et al. Listeria monocytogenes-associated endovascular infections: A study of 71 consecutive cases. *J Infect*. 2019;79(4):322–31.
44. Ammannaya GKK, Sripad N. Fungal endocarditis: what do we know in 2019? *Kardiol Pol*. 2019;77(7–8):670–3.
45. Yuan S-M. Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(3):252–5.
46. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier P-E. Update on blood culture-negative endocarditis. *Médecine Mal Infect*. 2015;45(1):1–8.

47. Fournier P-E, Gouriet F, Casalta J-P, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392.
48. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta J-P, Arzouni J-P, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;51(2):131–40.
49. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart Br Card Soc*. 2003;89(3):258–62.
50. Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):709–46.
51. Sonsöz MR, Ağuloğlu Bali E, Aydoğan M, Mercanoğlu F, Şimşek Yavuz S. Q fever endocarditis: is it always subacute or chronic? *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(1):72–6.
52. Yavuz SŞ, Özbek E, Başaran S, Çelebi B, Yılmaz E, Başaran M, et al. The first case of chronic Q fever endocarditis and aortitis from Turkey: A 5-year infection before diagnosis with drain in sternum. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):814–6.
53. Adresi Y, Özger S, Gulmez Z, Çelebi B, Akdemir Kalkan İ, Dizbay M. Bartonella quintana Endocarditis of the Aortic Valve: First case report in Turkey Bartonella quintana ilişkili Aort Kapak Endokarditi: Türkiye'deki İlk Olgu. *Gazi Med J*. 2020;31:206–8.
54. Geissdörfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Tandler R, et al. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):216–22.
55. Fenollar F, Célard M, Lagier J-C, Lepidi H, Fournier P-E, Raoult D. Tropheryma whipplei endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1721–30.
56. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16059.
57. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber R-E, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(1):35–50.
58. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2006;15(5):256–63.

59. Long B, Koyfman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018;36(9):1686–92.
60. Llamas-Velasco M, Alegría V, Santos-Briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Occlusive Nonvasculitic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(9):637–62.
61. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):494–500.
62. Gomes RT, Tiberto LR, Bello VNM, Lima MAJ, Nai GA, Abreu MAMM de. Dermatologic manifestations of infective endocarditis. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5 suppl 1):92–4.
63. Tully AS, Traves KP, Studdiford JS. Evaluation of nail abnormalities. *Am Fam Physician.* 2012;85(8):779–87.
64. Ruddy SM, Bergstrom R, Tivakaran VS. Roth Spots. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
65. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(5):23.
66. Polewczyk A, Janion M, Podlaski R, Kutarski A. Clinical manifestations of lead-dependent infective endocarditis: analysis of 414 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2014;33(9):1601–8.
67. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, DeGrado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother Florence Italy.* 2017;29(5):292–8.
68. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(12):127.
69. Vilacosta I, Olmos C, de Agustín A, López J, Islas F, Sarriá C, et al. The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(11):1225–36.
70. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O’Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2019;26(3):922–35.
71. Saraste A, Knuuti J. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults.

- Are the differences clinically relevant? The European perspective. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2019;26(1):309–12.
72. Koo HJ, Yang DH, Kang J-W, Lee JY, Kim D-H, Song J-M, et al. Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transoesophageal echocardiography: comparison with intra-operative findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(2):199–207.
 73. Hryniewiecki T, Zatorska K, Abramczuk E, Zakrzewski D, Szymański P, Kuśmierczyk M, et al. The usefulness of cardiac CT in the diagnosis of perivalvular complications in patients with infective endocarditis. *Eur Radiol*. 2019;29(8):4368–76.
 74. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, et al. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2019;83(8):1767–809.
 75. Subedi S, Jennings Z, Chen SC-A. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart Lung Circ*. 2017;26(8):763–71.
 76. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):177–207.
 77. Faraji R, Behjati-Ardakani M, Moshtaghioun SM, Kalantar SM, Namayandeh SM, Soltani M, et al. The diagnosis of microorganism involved in infective endocarditis (IE) by polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR: A systematic review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(2):71–8.
 78. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26(6):723–8.
 79. Lecomte R, Bourreau A, Deschanvres C, Issa N, Le Turnier P, Gaborit B, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a post hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;
 80. Miller MA, Fish DN, Barber GR, Barron MA, Goolsby TA, Moine P, et al. A comparison of safety and outcomes with cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020;53(2):321–7.
 81. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;25(7):818–27.

82. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(10):1581–6.
83. Saeed K, Bal AM, Gould IM, David MZ, Dryden M, Giannitsioti E, et al. An update on *Staphylococcus aureus* infective endocarditis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(1):9–15.
84. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, González-Ramallo VJ, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):936–42.
85. Galar A, Weil AA, Dudzinski DM, Muñoz P, Siedner MJ. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2).
86. Gil-Navarro MV, Lopez-Cortes LE, Luque-Marquez R, Galvez-Acebal J, de Alarcon-Gonzalez A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(2):220–3.
87. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA.* 2011;306(20):2239–47.
88. Bussani R, DE-Giorgio F, Pesel G, Zandonà L, Sinagra G, Grassi S, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *Vivo Athens Greece.* 2019;33(5):1565–72.
89. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):86.
90. Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, Barbosa GIF, Weksler C, Lamas CC. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2017;21(3):240–7.
91. Gagneux-Brunon A, Pouvaret A, Maillard N, Berthelot P, Lutz MF, Cazorla C, et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective analysis. *Médecine Mal Infect.* 2019;49(7):527–33.
92. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25).

93. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463–73.
94. Polishchuk I, Stavi V, Awesat J, Ben Baruch Golan Y, Bartal C, Sagy I, et al. Sex Differences in Infective Endocarditis. *Am J Med Sci*. 2021;361(1):83–9.
95. Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of Infective Endocarditis in a Tertiary Hospital in East China. *PLOS ONE*. 2016 Nov 18;11(11):e0166764.
96. Mirabel M, Rattanaovong S, Frichitthavong K, Chu V, Kesone P, Thongsith P, et al. Infective endocarditis in the Lao PDR: Clinical characteristics and outcomes in a developing country. *Int J Cardiol*. 2015;180:270–3.
97. Xiao L, Harrison DG. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):635–47.
98. Wei X-B, Liu Y-H, Huang J-L, Chen X-L, Yu D-Q, Tan N, et al. Prediabetes and diabetes are both risk factors for adverse outcomes in infective endocarditis. *Diabet Med*. 2018;35(11):1499–507.
99. Benvenga RM, De Rosa R, Silverio A, Matturro R, Zambrano C, Masullo A, et al. Infective endocarditis and diabetes mellitus: Results from a single-center study from 1994 to 2017. *PLoS ONE*. 2019;14(11).
100. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocco A, Scotton P, De Leo A, Rocco F, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis*. 2010;19(3):312–20.
101. de Miguel-Yanes JM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, de Miguel-Díez J, Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, et al. Infective endocarditis according to type 2 diabetes mellitus status: an observational study in Spain, 2001–2015. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):161.
102. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007;28(19):2307–12.
103. Chou M-T, Wang J-J, Wu W-S, Weng S-F, Ho C-H, Lin Z-Z, et al. Epidemiologic features and long-term outcome of dialysis patients with infective endocarditis in Taiwan. *Int J Cardiol*. 2015;179:465–9.
104. Cancer [Internet]. [cited 2021 Apr 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

105. Krishnan S, Eslick GD. Streptococcus bovis infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2014;16(9):672–80.
106. Sun L-M, Wu J-N, Lin C-L, Day J-D, Liang J-A, Liou L-R, et al. Infective Endocarditis and Cancer Risk. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(12).
107. Pericàs JM, Corredoira J, Moreno A, García-País MJ, Falces C, Rabuñal R, et al. Relationship Between Enterococcus faecalis Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2017;70(6):451–8.
108. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9389):1053–61.
109. Inghammar M, Engström G, Ljungberg B, Löfdahl C-G, Roth A, Egesten A. Increased incidence of invasive bacterial disease in chronic obstructive pulmonary disease compared to the general population—a population based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:163.
110. Valencia E, Miró J. Endocarditis in the setting of HIV infection. *AIDS Rev.* 2004;6(2):97–106.
111. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, Forno D, De Rosa FG, Dal Conte I, et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2007;8(3):169–75.
112. Sanaiha Y, Lyons R, Benharash P. Infective endocarditis in intravenous drug users. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):491–7.
113. Shmueli Hezzy, Thomas Felix, Flint Nir, Setia Gayatri, Janjic Aleksandar, Siegel Robert J. Right- Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15).
114. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW, et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):559–70.
115. Goyal A, Mohan B, Kumar P, Gupta D, Tandon R, Singla S, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis among intravenous drug abusers in India. *Indian Heart J.* 2020;72(6):547–51.
116. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(11):1683–90.

117. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):586–94.
118. Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-Acquired Infective Endocarditis: Should the Definition be Broadened? *Clin Infect Dis.* 2004;38(6):843–50.
119. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(1):239–59.
120. Chrissoheris MP, Libertin C, Ali RG, Ghantous A, Bekui A, Donohue T. Endocarditis Complicating Central Venous Catheter Bloodstream Infections: A Unique Form of Health Care Associated Endocarditis: Endocarditis complicating CVC-BSI. *Clin Cardiol.* 2009;32(12):E48–54.
121. DeSimone DC, Baddour LM, Lahr BD, Chung HH, Wilson WR, Steckelberg JM. Euthermic Endocarditis. *PLoS ONE.* 2013;8(11).
122. Colville T, Sharma V, Albouaini K. Infective endocarditis in intravenous drug users: a review article. *Postgrad Med J.* 2016;92(1084):105–11.
123. Ibrahim AM, Siddique MS. Subacute Bacterial Endocarditis Prophylaxis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
124. Jones HR Jr. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain.* 1989;112(5):1295–315.
125. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781–7.
126. Malani AN, Aronoff DM, Bradley SF, Kauffman CA. *Cardiobacterium hominis* endocarditis: Two cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2006;25(9):587–95.
127. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;10(2):98–118.
128. Cronin CC, Brady MP, Murphy C, Kenny E, Whelton MJ, Hardiman C. Splenectomy in patients with undiagnosed splenomegaly. *Postgrad Med J.* 1994;70(822):288–91.

129. Rohani A, Akbari V, Homayoon K. Infective endocarditis presents as isolated splenomegaly. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2(1):71–3.
130. Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas J Dermatol.* 2007;48(4):251–5.
131. Huang H-L, Lin F-C, Hung K-C, Wang P-N, Wu D. Hemolytic Anemia in Native Valve Infective Endocarditis: A Case Report and Literature Review. *Jpn Circ J.* 1999;63(5):400–3.
132. Joyce RA, Sande MA. Mechanism of Anaemia in Experimental Bacterial Endocarditis. *Scand J Haematol.* 2009;15(4):306–11.
133. Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, Zemer-Wassercug N, Bishara J, Leibovici L, et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Risk Factors and Prognostic Importance. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):389–96.
134. Tascini C, Aimo A, Arzilli C, Sbrana F, Ripoli A, Ghiadoni L, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of *S. aureus* infection and mortality in infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2020;301:190–4.
135. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980-2004. *BMC Infect Dis.* 2007;7:78.
136. Knudsen JB, Fuursted K, Petersen E, Wierup P, Mølgaard H, Poulsen SH, et al. Procalcitonin in 759 Patients Clinically Suspected of Infective Endocarditis. *Am J Med.* 2010;123(12):1121–7.
137. Mueller Christian, Huber Peter, Laifer Gerd, Mueller Beat, Perruchoud André P. Procalcitonin and the Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation.* 2004;109(14):1707–10.
138. Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ, Cabell CH, Corey GR, Sexton DJ, et al. Cardiac conduction abnormalities in endocarditis defined by the Duke criteria. *Am Heart J.* 2001;142(2):280–5.
139. Jassal DS, Aminbakhsh A, Fang T, Shaikh N, Embil JM, Mackenzie GS, et al. Diagnostic value of harmonic transthoracic echocardiography in native valve infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:20.
140. Barton TL, Mottram PM, Stuart RL, Cameron JD, Moir S. Transthoracic echocardiography is still useful in the initial evaluation of patients with suspected infective endocarditis: evaluation of a large cohort at a tertiary referral center. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):799–805.

141. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, Kreuzer H. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz*. 1995;20(6):390–8.
142. Leitman M, Peleg E, Shmueli R, Vered Z. Role of Negative Trans-Thoracic Echocardiography in the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016;18(7):407–10.
143. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):614–7.
144. San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1226–30.
145. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991;324(12):795–800.
146. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective Performance of 18F-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1980–5.
147. Luk A, Kim ML, Ross HJ, Rao V, David TE, Butany J. Native and prosthetic valve infective endocarditis: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Malays J Pathol*. 2014;36(2):71–81.
148. Baddour Larry M., Epstein Andrew E., Erickson Christopher C., Knight Bradley P., Levison Matthew E., Lockhart Peter B., et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management. *Circulation*. 2010;121(3):458–77.
149. García-Arribas D, Olmos C, Vilacosta I, Perez-García CN, Ferrera C, Jerónimo A, et al. Infective endocarditis in patients with aortic grafts. *Int J Cardiol*. 2021;330:148–57.
150. Hill EE, Peetermans WE, Vanderschueren S, Claus P, Herregods M-C, Herijgers P. Methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(6):445–50.
151. Romano G, Carozza A, Della Corte A, de santo L, Amarelli C, Torella M, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: Comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:200–8; discussion 208.

152. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;19(12):1140–7.
153. Mamtani S, Aljanabi NM, Gupta Rauniyar RP, Acharya A, Malik BH. Candida Endocarditis: A Review of the Pathogenesis, Morphology, Risk Factors, and Management of an Emerging and Serious Condition. *Cureus.* 2020;12(1).
154. Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi J-L, Podglajen I, et al. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18(4):E99–109.
155. Pyrgos V, Ratanavanich K, Donegan N, Veis J, Walsh TJ, Shoham S. Candida bloodstream infections in hemodialysis recipients. *Med Mycol.* 2009;47(5):463–7.
156. Morpeth S. Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):829.
157. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet.* 2012;379(9819):965–75.
158. El Rafei A, DeSimone DC, Narichania AD, Sohail MR, Vikram HR, Li Z, et al. Comparison of Dual β -Lactam therapy to penicillin-aminoglycoside combination in treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *J Infect.* 2018;77(5):398–404.
159. Menu E, Gouriet F, Casalta J-P, Tissot-Dupont H, Vecten M, Saby L, et al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):290–8.
160. Le Bot A, Lecomte R, Gazeau P, Benezit F, Arvieux C, Ansart S, et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;72(9):249–55.
161. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al. High-Dose Daptomycin Therapy for Left-Sided Infective Endocarditis: a Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6213–22.
162. Claeys KC, Smith JR, Casapao AM, Mynatt RP, Avery L, Shroff A, et al. Impact of the Combination of Daptomycin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole on Clinical Outcomes in Methicillin-Resistant

- Staphylococcus aureus* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1969–76.
163. Di Carlo P, D'Alessandro N, Guadagnino G, Bonura C, Mammina C, Lunetta M, et al. High dose of trimethoprim-sulfamethoxazole and daptomycin as a therapeutic option for MRSA endocarditis with large vegetation complicated by embolic stroke: A case report and literature review. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett.* 2013;21:41–5.
 164. Pericà S JM, Llopis J, González-Ramallo V, Goenaga MÁ, Muñoz P, García-Leoni ME, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69(10):1690–700.
 165. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(2):303–9.
 166. Turnidge J, Kahlmeter G, Cantón R, MacGowan A, Giske CG, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(8):1039–43.
 167. Pasha AK, Lee JZ, Low S-W, Desai H, Lee KS, Mohajer MA. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *Am J Med.* 2016;129(10):1037–43.
 168. Rangarajan D, Ramakrishnan S, Patro KC, Devaraj S, Krishnamurthy V, Kothari Y, et al. Native valve *Escherichia coli* endocarditis following urosepsis. *Indian J Nephrol.* 2013;23(3):232–4.
 169. Keshtkar-Jahromi M, Razavi S-M, Gholamin S, Keshtkar-Jahromi M, Hossain M, Sajadi MM. Medical Versus Medical and Surgical Treatment for *Brucella* Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):2141–6.
 170. Morte E, Tolmos M, Halperin A, Morosini MI, Cantón R, Hermida JM. Early prosthetic endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Médecine Mal Infect.* 2018;48(8):543–6.
 171. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(12):950–7.
 172. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective

- endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272–84.
173. Cantier M, Mazighi M, Klein I, Desilles JP, Wolff M, Timsit JF, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Recent Findings. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(11):41.
 174. Mocchegiani R, Nataloni M. Complications of infective endocarditis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009;9(4):240–8.
 175. Erdem H, Puca E, Ruch Y, Santos L, Ghanem-Zoubi N, Argemi X, et al. Portraying infective endocarditis: results of multinational ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(9):1753–63.
 176. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 177. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 1998;98(25):2936–48.
 178. Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, Muñoz P, González Ramallo V, Martínez Sellés M, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2019;64:63–71.
 179. Dohmen PM, Binner C, Mende M, Daviewala P, Etz CD, Borger MA, et al. Gender-Based Long-Term Surgical Outcome in Patients with Active Infective Aortic Valve Endocarditis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016;22:2520–7.