

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

Avrupa Kardiyoloji Derneği enfektif endokardit kılavuzundan yansıyanlar; pratiğimizde neler değişecek?

Reflections from infective endocarditis guideline by European Society of Cardiology; What will change in our practice?

Dr. Abdullah Doğan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Enfektif endokardit (EE), kalp kapaklarının (Doğal veya protez), mural endokardın ve kalp içi (Kİ) cihazların (Kalıcı kalp pili ve/veya defibrilatörler) enfeksiyonu olarak tanımlanır. Nadir görülmesine karşın (3–10/100 bin olgu), ölümcül seyirli bir hastalıktır. Sıklıkla izole edilen ajanlar, streptokok, stafilokok ve enterokok türleridir.^[1,2]

Tanı ve tedavide gelişmelere rağmen, hastane-içi ölüm oranı yaklaşık %20'dir. Klinik duruma ve etkene göre, bir yıl içinde hastaların 1/3'ünden fazlası kaybedilmektedir.^[1,3] Günümüzde, hastalar, eskiye göre daha yaşlı ve daha çok ek hastalığa sahiptirler. Yine, sağlık-hizmetiyle ve Kİ cihazla ilişkili EE olgularında artış dikkati çekmektedir. Etkenler, daha patojen ve çoğu ilaca dirençlidir.^[1,4]

Endokardit yönetimini kolaylaştırmak için kılavuzlar yayımlanmıştır.^[4,5] Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) yeni kılavuzunda, tanı, tedavi ve korunma konularında bazı değişiklikler yapılmıştır.^[4] Bu değişikliklerin önemli bir kısmı aşağıdaki başlıklar altında sunulmuştur (Tablo 1).

1. Tanı – Endokardit tanısı, sıklıkla klinik bulgular, kan kültürü ve ekokardiyografik bulgulara göre klinik olarak konulur. Endokardit için yatkınlık yaratan hastalık veya girişim sorgulanır, muayene bulguları araştırılır. Önerildiği şekilde kan kültürü alınır ve bazı

ajanlar için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya serolojik testler (*Coxiella burnetti* vb) istenir.

[2,4] Endokarditten şüphelenilen tüm hastalara öncelikle transtorasik ve/veya transözofajiyal ekokardiyografi yapılır. Ekokardiyografi ile vejetasyon, abse/psödoanevrizma, kapakta yetersizlik/perforasyon ve protez kapakta ayrılma varlığı araştırılır. İlk ekokardiyografi negatifse 5-7 gün sonra tekrarlanmalıdır.^[2,4]

Değiştirilmiş Duke kriterleri, endokardit tanısında uzun süredir kullanılmaktadır.^[6] Ancak bu kriterlere göre, olguların bir kısmında endokardit tanısı kesinleştirilememekte veya dışlanamamaktadır. Özellikle, protez kapak veya Kİ cihazların varlığında Duke kriterlerinin duyarlılığı düşüktür.^[2,4] Bu durumlarda, tanı koymada ciddi güçlüklerle karşılaşmakta ve ekokardiyografi bu olguların yaklaşık %30'unda erken evrede tanısal olmamaktadır.^[7] Endokart tutulumunun gösterilmesinde, kalp veya kalp-dışı komplikasyonların saptanmasında, çok-kesitli kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), beyin manyetik rezonans

Kısaltmalar:

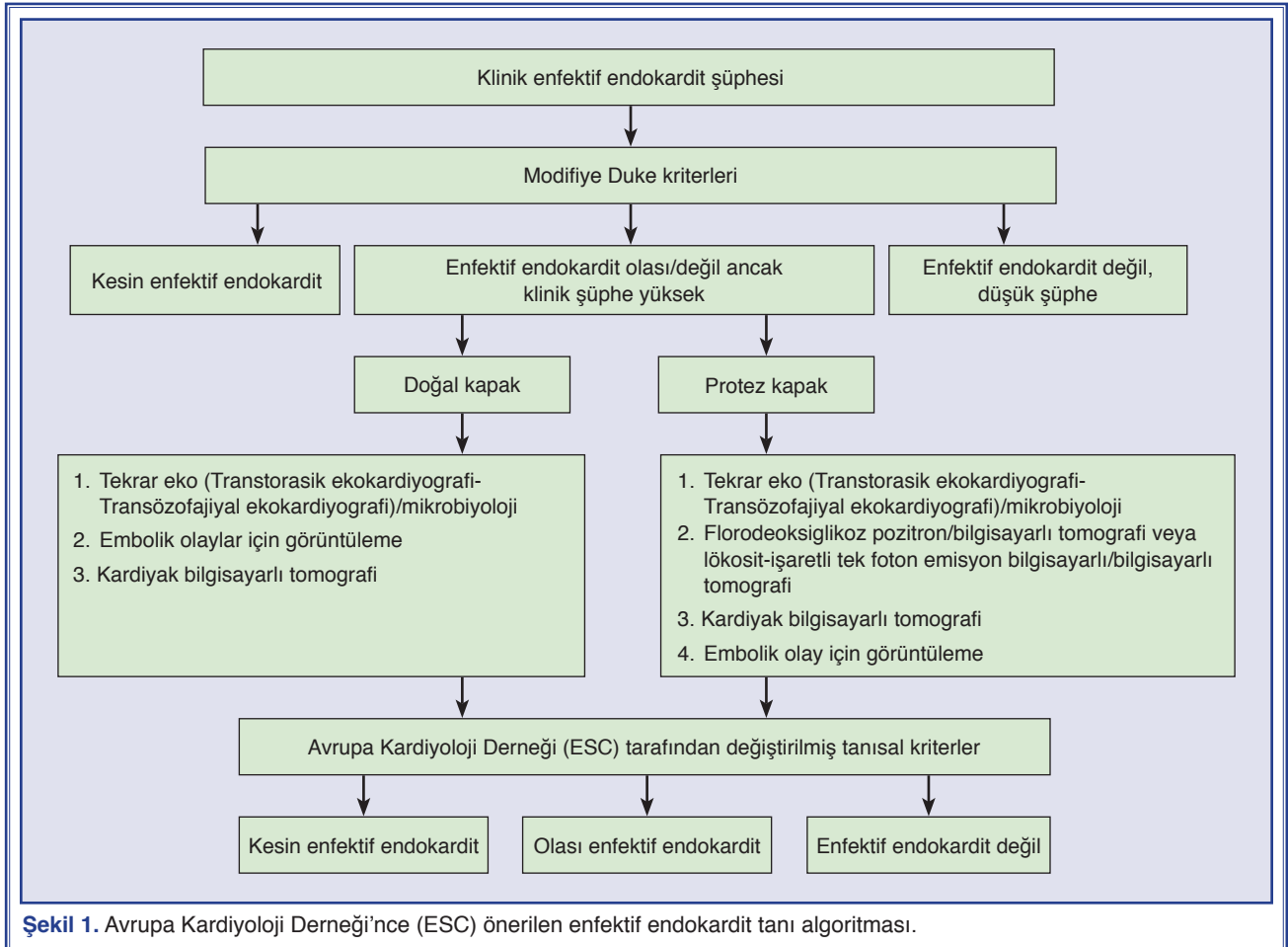
BT	Bilgisayarlı tomografi
EE	Enfektif endokardit
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FDG-PET	Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi
Kİ	Kalp içi
PKE	Protez kapak endokarditi
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TEE	Transözofajiyal ekokardiyografi



görüntülemesi, lökosit işaretli sintigrafi (SPECT-BT) ve Florodeoksi-glikoz pozitron emisyon tomografik BT (FDG-PET/BT) gibi yeni görüntüleme yöntemleri, Duke kriterlerinin duyarlılığını artırmaktadır.^[2] Dolayısıyla, kılavuz, tanının şüpheli kaldığı veya klinik şüphenin devam ettiği durumlarda, sessiz damarsal fenomenlerin veya komplikasyonların tespitinde bu görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını önermektedir. Dahası, kardiyak BT ile paravalvüler lezyonun tespiti veya protez kapak endokarditi (PKE) şüphesinde, operasyondan 3 ay sonra protez çevresinde lökosit işaretli SPECT-BT veya FDG-PET/BT ile anormal aktivite saptanmasını majör kriter olarak Duke kriterlerine eklemiştir. Yine, görüntüleme yöntemleriyle yeni embolik olay veya enfeksiyöz anevrizma saptanmasını da minör kriterlere ilave etmiştir. Sonuç olarak, endokardit tanı algoritmasına ilaveler olmuş ve yeni bir tanı algoritması sunulmuştur (Şekil 1). Bu yenilikler, tanıda karşılaşılan bazı güçlüklerin aşılmasında yardımcı olacaktır.

Endokardit tanı ve tedavisinin en uygun şekilde yürütülmesi için, kardiyolog, kalp cerrahı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, mikrobiyolog ve deneyimli görüntüleme uzmanını içeren “Endokardit Takımı”nın oluşturulması önerilmiştir. Yine, komplike hastaların takibinin özelleşmiş merkezlerde bu takım tarafından yapılması tavsiye edilmiştir.

2. *Tedavi* – Tedavi, çok disiplinli yaklaşımla endokart takımı tarafından yapılmalıdır. Erken tanı ve etkin tedavi sağ kalım için önemlidir. Randomize-kontrollü çalışmalar sınırlı olduğundan, önerilerin kanıt düzeyi C veya B düzeyindedir. Kanıtlar, ileriye dönük olgu-kontrol çalışmaları veya gözlemsel çalışmalardan gelmektedir.^[4] Kültür alındıktan sonra, durumu stabil olmayan hastalara, olası ajana yönelik ampirik tedavi başlanır ve kültür sonucuna göre tedavi rejimi değiştirilir. Durumu stabil hastalarda, kültür sonucu beklenmelidir. Tedavi süresi, en az 4-6 hafta olmalıdır. Monoterapi yerine, sinerjik etki gösteren bakterisidal antibiyotik kombinasyonları kullanılmalıdır. Aminog-



Şekil 1. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nce (ESC) önerilen enfektif endokardit tanı algoritması.

likozitler, beta-laktam ve glikopeptit grubu antibiyotiklerin etkinliğini artırır ve tedaviye eklenmelidir. Komplikasyonlar sıklıkla ilk 2 haftada geliştiğinden, bu süre hastanede geçirilmelidir. Kılavuzda, dikkati çeken yenilikler aşağıdaki gibidir;

1. Aminoglikozitlerin tek dozda kullanımı önerilmiştir. Doğal kapak stafilocok EE'de kaldırılmıştır.
2. Yabancı materyal varlığında (Protez kapak gibi) tedaviye rifampin eklenmelidir.
3. Stafilocok endokarditinde, glikopeptitlere direnç durumunda veya alternatif olarak yüksek dozda daptomisin (>10 mg/kg/gün) veya fosfomisin önerilmiştir.
4. Duyarlı oral veya gastrointestinal kökenli streptokoklar için aminoglikozit olarak netilmisin önerilmiştir.

5. Çoğu antibiyotik rejimi konusunda genel uzlaşma vardır. Ancak, stafilocok endokarditinin en uygun tedavisi tartışmalıdır. Özellikle stafilocok PKE kötü seyirlidir ve çoğunlukla cerrahi tedavi gerektirir.
6. HACEK grubunun ampirik tedavisinde, öncelikle ampisilin yerine seftriakson önerilmiştir.
7. Ampirik tedavide, doğal kapak veya geç tip PKE için ampisilin-(Klo)okzasilin-gentamisin önerilmiştir. Okzasilin yerine sefazolin de kullanılabilir. Protez kapak endokarditinin erken türünde (<12 ay), vankomisin-gentamisin-rifampin önerilmiştir.

Prognozla ilgili olarak, hastane mortalitesi yaklaşık %20'dir. İki ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %70-80 ve %60-70'dir. Sağ kalım belirleyicileri, ileri yaş, kalp yetersizliği, ek-hastalıklar ve enfeksiyonun tekrarlamaşıdır.^[1,4]

Tablo 1. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nce önerilen enfektif endokardit tanı kriterleri

I. Majör kriterler

1. Pozitif kan kültürü

- A. İki ayrı kültürde enfektif endokardit ile uyumlu tipik mikroorganizmalar
- B. Isıracı kan kültürlerinden enfektif endokardit ile uyumlu mikroorganizmalar; en az 12 saat arayla alınan ≥ 2 kültür pozitifliği veya ilki ile sonuncu arasında en az bir saat olan üç kültürün hepsinde veya dört kültürün çoğunda pozitiflik
- C. *Coxiella burnetti* için tek kültürde pozitiflik veya IgG antikor titresi >1:800

2. Enfektif endokardit için pozitif görüntüleme bulguları

- A. Endokardit için ekokardiyografik pozitif bulgular
 - Vejetasyon
 - Apse, psödoanevrizma veya intrakardiyak fistül
 - Kapakta anevrizma, perforasyon
 - Protez kapakta yeni kısmi ayrılma
- B. Prostetik kapak çevresinde FDG-PET/BT veya lökosit işaretli SPECT/BT anormal aktivite tutulumu
- C. Kardiyak BT ile paravalvüler lezyon varlığı

II. Minör kriterler

1. Predispozan kardiyak hastalıklar veya intravenöz ilaç kullanımı

2. Ateş >38°C

3. Vasküler belirtiler: konjoktival kanama, Janeway lezyonları, arteriyel emboli, pulmoner infarktüsler, mikotik anevrizma veya intrakraniyal kanama (Yeni görüntüleme yöntemleriyle)

4. İmmünolojik belirtiler: Glomerülonefrit, Osler nodülleri, Rroths lekesi ve romatik faktör pozitifliği

5. Mikrobiyolojik deliller: Major kriteri karşılamayan pozitif kan kültürü veya enfektif endokardit ile uyumlu mikroorganizmaların aktif enfeksiyonuna ait serolojik kanıtlar

Kesin tanı: İki majör veya bir majör artı üç minör veya beş minör kriter varlığı

Olası tanı: Bir majör artı bir minör veya üç minör kriter varlığı

FDG-PET: Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi; BT: Bilgisayarlı tomografi; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi.

Tablo 2. Antibiyotik profilaksisi önerilen yüksek riskli hastalar ve tedavi rejimi

1. Protez kapaklı (Biyoprotez, metalik veya perkütan yerleştirilen kapaklar) veya prostetik materyal ile kapak onarımı yapılmış hastalar
2. Önceden enfektif endokardit geçirmiş hastalar
3. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlar
4. Prostetik materyalle onarım yapılmış herhangi bir doğumsal kalp hastalarında
A. Cerrahi veya perkütan işlemden sonraki ilk altı ay
B. Cerrahi veya perkütan işlem sonrası rezidüel şanti veya kapak yetersizliği olanlar
Tedavi rejimi: Dişle ilgili işlemden 30–60 dakika önce 2 gr amoksisilin/ampisilin veya 600 mg klindamisin (Penisilin/ampisiline allerjikse) oral veya intravenöz olarak verilir

3. *Komplikasyonların tedavisi* – Endokarditli olgularının yaklaşık %50'sinde cerrahi tedavi gerektiren ciddi komplikasyonlar gelişir. Başlıca üç nedenden dolayı cerrahi yapılır. Bunlar, kalp yetersizliğine yol açan kapak fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonun kontrol edilememesi ve emboli riskinin bulunmasıdır.^[2,4,8] Cerrahi tedavi, acil (<24 saat), ivedi (<7gün) veya elektif (tedaviden 1-2 hafta sonra) olarak yapılır. Cerrahi tedavide mümkün olduğu kadar onarım önerilir. Biyoprotezle kapak replasmanının metalik proteze üstünlüğü gösterilememiştir.^[2,4] Bununla birlikte, hangi hastalara ne zaman cerrahi tedavi yapılmalı sorusunun cevabı belirsizdir.^[9–11] Kılavuz, kapak fonksiyon bozukluğu (yetersizlik veya obstrüksiyon) sonucu akut ciddi kalp yetersizliği gelişirse acil cerrahi önermektedir. Yine büyük vejetasyonu (Sol taraf >10 mm, sağ taraf >20 mm) olup tekrarlayan emboli varsa, kontrolsüz enfeksiyon veya eradikasyonu zor etken varlığında erken cerrahi tavsiye etmektedir.^[4] Randomize küçük bir çalışmada, erken cerrahi (<48 saat) yapılan hastalarda 6 haftalık dönemde daha az embolik olay gözlenmiştir.^[9] Benzer şekilde, çok merkezli, gözlemsel bir çalışmada (n=1296 sol taraf EE hastası), cerrahi endikasyonu olup erken cerrahi yapılanlarda hastane-içi ve 6 aylık mortalite oranları cerrahi yapılmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (%15'e %26 ve %17'ye %31).^[11] Dolayısıyla uygun hastalarda, erken cerrahi tedaviyle sağ kalım yararı sağlanabilir. Israrcı enfeksiyon tanımında tedavi süresi 7-10 gün alınırken, kılavuza göre uygun antibiyotik tedavisinden 72 saat sonra kan kültürü pozitifliği devam ediyorsa kontrolsüz enfeksiyon kabul edilip erken cerrahi tedavi önerisi sunulmuştur. Endokardit takımı, hangi hastaya ne zaman cerrahi tedavi yapılacağına karar verebilir.

Kılavuzda,^[4] PKE, Kİ cihaz ve sağlık-hizmetiyle ilişkili endokardit konularında da detaylı bilgiler sunulmuştur. PKE ve Kİ cihazla ilişkili endokardit tanısında yeni görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması önerilmektedir. Protez kapak endokarditi, endokarditli olgularının %10–30'unu oluşturur ve mortalitesi yüksektir (%20–40). En uygun tedavi yöntemi hala belirsizdir. Bununla birlikte, komplikasyonlu veya stafilokoklara bağlı PKE'de cerrahi tedavi yapılmazsa prognozun kötü olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda, daha çok hastanın girişimsel tedavilere gitmesi ve Kİ cihazların yaygın kullanılmasından dolayı bunlarla ilişkili endokardit olguları artmaktadır. Bunu önlemek için asepsi şartlarına uyulmalı ve vücut-içi kateterler uzun süre bırakılmamalıdır. Kalp içi cihaz yerleştirme öncesi antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Uzun süren komplike işlemlerde antibiyotik profilaksisi 48 saate uzatılabilir. Kalp içi cihaz enfeksiyonu geliştiğinde antibiyotik tedavisine ilaveten tüm sistem çıkarılmalıdır. Perkütan çıkarma öncelikle tercih edilmelidir.

4. *Endokarditten korunma* – Uzun yıllar, endokarditten korunmak için antibiyotik profilaksisi önerilmiştir. Ancak hastalığın fizyopatolojisinde değişiklikler sonrası profilaksi konusunda ciddi kısıtlamalara gidilmiştir. Diş fırçalama, çiğneme gibi günlük aktiviteler sırasında düşük dereceli bakteriyemi geliştiği ve sıklıkla endokarditle sonuçlanmadığı gözlenmiştir.^[2,12] Özellikle, kötü ağız hijyeni şartlarında, bu aktiviteler sırasında daha sık oluşan bakteriyeminin, seyrek görülen yüksek dereceli bakteriyemiye göre daha fazla endokardit riski taşıdığı gösterilmiştir.^[12] İlk olarak 2002'de Fransa'da ciddi kısıtlamalar yapılmış^[13] ve takiben Amerika ve Avrupa kılavuzlarında sadece yüksek riskli hastalara dişle ilgili işlemlerde antibiyotik profilaksisi önerilmiştir.^[14,15] İngiliz kılavuzun-

da ise profilaksi uygulaması tamamen terk edilmiştir. ^[16] Ancak, İngiltere’de doktorların %20’sinin yüksek riskli hastalara profilaksi önerdiği gözlenmiştir. Bu kısıtlamalardan sonra yapılan gözlemsel çalışmalarda, EE sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir. ^[17] Yeni ESC kılavuzu da, profilaksisiyi basitleştirmiş ve sadece yüksek riskli hastalarda bakteriyemiye yol açan dişle ilgili işlemler öncesi antibiyotik önermiştir (Tablo 2). Diğer sistemlerin girişimlerinde profilaksi önermemiştir. Ancak enfeksiyon varlığında yapılacak işlemlerde antibiyotik uygulaması tavsiye edilmiştir. Kılavuzun önerisi mantıklı görünmektedir. Çünkü, olguların %10’unu oluşturan bu yüksek riskli hastalarda gelişecek endokarditin daha komplike ve ölümcül seyretme ihtimali yüksektir. Ayrıca, endokarditten korunmada, ağız-diş ve cilt hijyeninin önemi kuvvetle vurgulanmaktadır. Dövme ve piercingden kaçınılması tavsiye edilmiştir.

Sonuç olarak, yeni kılavuz endokardit tanı ve tedavisine yönelik bazı yeni öneriler getirmiş ve korunmayı basitleştirmiştir. Yeni önerileri dikkate alarak, endokardit takım yaklaşımıyla, tanı ve tedavide karşılaşılan zorluklar aşılabilecektir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, 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;169:463–73. [CrossRef](#)
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2015. [CrossRef](#)
- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–9. [CrossRef](#)
- Authors/Task Force Members, Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, 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;36:3075–128. [CrossRef](#)
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O’Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:887–96.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–8. [CrossRef](#)
- Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020–4.
- Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010;121:1141–52. [CrossRef](#)
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–73. [CrossRef](#)
- Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173:1495–504. [CrossRef](#)
- Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015;131:131–40. [CrossRef](#)
- Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118–25.
- Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715–8.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–54.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–413. [CrossRef](#)
- Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770–1. [CrossRef](#)
- Dayer M, Thornhill M. Antibiotic Prophylaxis Guidelines and Infective Endocarditis: Cause for Concern? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2077–8. [CrossRef](#)