

Enfektif endokardit tanı, önleme ve tedavi kılavuzu (2009 güncellemesi)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Enfektif Endokardit Tanı, Önleme ve Tedavi Görev Grubu

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Uluslararası Enfeksiyon ve Kanser Kemoterapisi Derneği (ISC) tarafından desteklenmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Gilbert Habib, (Başkan) (Fransa)*, Bruno Hoen (Fransa), Pilar Tornos (İspanya), Franck Thuny (Fransa), Bernard Prendergast (İngiltere), Isidre Vilacosta (İspanya), Philippe Moreillon (İsviçre), Manuel de Jesus Antunes (Portekiz), Ulf Thilen (İsveç), John Lekakis (Yunanistan), Maria Lengyel (Macaristan), Ludwig Müller (Avusturya), Christoph K. Naber (Almanya), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Anton Moritz (Almanya) ve Jose Luis Zamorano (İspanya)

ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi (UKK/CPG, Committee for Practice Guidelines): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), Angelo Auricchio (İsviçre), Jeroen Bax (Hollanda), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Christian Funck-Brentano (Fransa), Richard Hobbs (İngiltere), Peter Kearney (İrlanda), Theresa McDonagh (İngiltere), Keith McGregor (Fransa), Bogdan A. Popescu (Romanya), Zeljko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Panos Vardas (Yunanistan) ve Petr Widimsky, (Çek Cumhuriyeti)

Belgeyi Gözden Geçirenler: Alec Vahanian, (UKK İnceleme Koordinatörü) (Fransa), Rio Aguilar (İspanya), Maria Grazia Bongiorno (İtalya), Michael Borger (Almanya), Eric Butchart (İngiltere), Nicolas Danchin (Fransa), Francois Delahaye (Fransa), Raimund Erbel (Almanya), Damian Franzen (Almanya), Kate Gould (İngiltere), Roger Hall (İngiltere), Christian Hassager (Danimarka), Keld Kjeldsen (Danimarka), Richard McManus (İngiltere), José M. Miró (İspanya), Ales Mokracek (Çek Cumhuriyeti), Raphael Rosenhek (Avusturya), José A. San Román Calvar (İspanya), Petar Seferovic (Sırbistan), Christine Selton-Suty (Fransa), Miguel Sousa Uva (Portekiz), Rita Trinchero (İtalya) ve Guy van Camp (Belçika)

Tüm yazarlara ve inceleme kurulu üyelerine ait ifşa formlarını ESC'nin internet sitesinde bulabilirsiniz. www.escardio.org/guidelines

*Yazışma adresi: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, Fransa. Tel: +33 4 91 38 63 79, E-posta: gilbert.habib@free.fr

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuzları'nın içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmaktadır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzları'nın hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. *European Heart Journal*'in yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili olan Oxford University Press'e yazılı başvuruyla izin alınabilir.

Uyarı: ESC Kılavuzları, yazıldıkları dönemde var olan kanıtların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesinden sonra ESC'nin vardığı görüşleri yansıtmaktadır. Sağlık uzmanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almaları tavsiye edilir. Bununla beraber kılavuzlar, tek tek hastalar söz konusu olduğunda ya da hastalara, aynı zamanda uygun ve gerekli koşullarda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru karar verme konusunda sağlık uzmanlarının bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© European Society of Cardiology 2009. Bütün hakları saklıdır. İzin için e-posta adresi: journals.permissions@oxfordjournals.org

İçindekiler

A. Önsöz	91
B. Sorunun boyutu/nedeni	92
C. Epidemiyoloji.....	92
Değişen epidemiyoloji	92
Enfektif endokardit insidansı	93
Enfektif endokardit tipleri	93
Mikrobiyoloji.....	93
D. Fizyopatoloji.....	94
Kapakçık endoteli.....	94
Geçici bakteriyemi.....	94
Mikrobik patojenler ve konağın savunmaları.....	94
E. Koruyucu önlemler	95
Enfektif endokardit için antibiyotik profilaksisi kullanımına ilişkin önceki ESC tavsiyelerinin gerekçesini oluşturan kanıtlar	95
Önceki ESC Kılavuzları'nın gözden geçirilmesini gerekli kılan kanıtlar	95
Yeni ESC Kılavuzları'nın ilkeleri.....	96
Yeni ESC Kılavuzları'nın sınırlılıkları ve sonuçları.....	98
F. Tanı.....	98
Klinik özellikler.....	98
Ekokardiyografi.....	99
Mikrobiyolojik tanı	100
Tanı ölçütleri ve kısıtlılıkları	102
G. Hastaneye yatışta prognostik değerlendirme	103
H. Antimikrobik tedavi: ilkeleri ve yöntemleri	103
Genel ilkeler	103
Penisiline duyarlı oral streptokoklar ve D grubu streptokoklar	104
Penisiline dirençli oral streptokoklar ve D grubu streptokoklar	104
Streptococcus pneumoniae, β-hemolitik streptokoklar (A, B, C ve G grupları).....	104
Nütrisyonel olarak değişken streptokoklar	104
Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar	107
Metisiline dirençli ve vankomisine dirençli stafilokoklar	107
Enterococcus spp. (Enterekok türleri).....	107
Gram negatif bakteriler.....	107
Kan kültürü negatif enfektif endokardit	108
Mantarlar	108
Ampirik tedavi	108
Enfektif endokarditte için ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi.....	109
I. Sol tarafta doğal kapaklarda gelişen enfektif endokarditte komplikasyonlar ve cerrahi endikasyonlar	111
Bölüm 1. Endeksiyonlar ve optimum cerrahi girişim zamanı	111
Kalp yetersizliği	111
Kontrol edilemeyen enfeksiyon.....	112
Sistemik embolizmin önlenmesi	113
Bölüm 2. Cerrahi girişimin ilkeleri, yöntemleri ve hemen gözlemlenen sonuçları.....	114
Preoperatif ve perioperatif yaklaşım	114
Cerrahi yaklaşım ve teknikler.....	114
Ameliyatla ilgili mortalite, morbidite ve ameliyat sonrası komplikasyonlar	114

J. Enfektif endokarditin diğer komplikasyonları	115
Bölüm 1. Nörolojik komplikasyonlar, antitrombotik tedavi	115
Bölüm 2. Diğer komplikasyonlar (enfeksiyöz anevrizmalar, akut böbrek yetersizliği, romatizmal komplikasyonlar, splenik apse, miyokardit, perikardit)	116
K. Taburcu edilme sonrası sonlanım ve uzun dönemde prognoz	117
Yinelemeler: nüksler ve yineleyen enfeksiyonlar	117
Kalp yetersizliği ve kapak cerrahisi gereksinimi.....	118
Uzun dönemde mortalite.....	118
İzleme	118
L. Özel durumlar	118
Bölüm 1. Protez kapak endokarditi.....	118
Bölüm 2. Pacemaker ve implante edilebilir defibrilatörlerdeki enfektif endokardit.....	120
Bölüm 3. Sağ taraflı enfektif endokardit	121
Bölüm 4. Doğumsal kalp hastalığında enfektif endokardit	123
Bölüm 5. Yaşlılarda enfektif endokardit.....	124
Bölüm 6. Gebelikte enfektif endokardit.....	124
M. Kaynaklar.....	124

Kısaltmalar ve eşanımlılar

APAT	ayakta parenteral antibiyotik tedavisi
BOTE	bakteriyel olmayan trombotik endokardit
BT	bilgisayarlı tomografi
DKE	doğal kapakta endokardit
DKH	doğumsal kalp hastalığı
EA	enfeksiyöz anevrizma
EE	enfektif endokardit
ELISA	enzim bağlı immünosorban esey (enzyme-linked immunosorbent assay)
ICE	Uluslararası Endokardit Ortak Çalışma Grubu (International Collaboration on Endocarditis)
İCD	implante edilebilir kardiyoversiyon defibrilatörü
İVİKK	intravenöz ilaç kötüye kullanımı
KÇİEE	kardiyak cihazla ilişkili enfektif endokardit
KC	kardiyak cihaz
KKNEE	kan kültürü negatif enfektif endokardit
KNS	koagülaz negatif stafilokok
KY	kalp yetersizliği
LCE	lokal cihaz enfeksiyonu
MBK	minimum bakterisit konsantrasyonu
MDISA	metisiline dirençli Staphylococcus aureus
MDuSA	metisiline duyarlı Staphylococcus aureus
MİK	minimum inhibitör konsantrasyon
MRG	manyetik rezonans görüntülemesi
PBP	plazma bağlayıcı protein
PCR	polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)
PET	pozitron emisyon tomografisi
PKE	protez kapak endokarditi
PM	kalıcı pacemaker
TMP	trombosit mikrobisidal protein
TÖE	transözofageal ekokardiyografi
TTE	transtorasik ekokardiyografi
VISA	vankomisine orta duyarlı Staphylococcus aureus

Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlerin belirli bir hastalığı bulunan tipik bir hasta için en iyi tedavi stratejilerini seçebilmesine yardım etmek amacıyla, sonlanım üzerindeki etkiyi ve belirli tanı ya da tedavi yöntemlerinin risk-yarar oranlarını da dikkate alarak, belli bir konudaki bütün güncel kanıtları özetleyen ve değerlendiren belgelerdir. Kılavuzlar ders kitaplarının yerine geçemez. Tıbbi kılavuzların yasal anlamları daha önce tartışılmıştır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC, European Society of Cardiology) ve diğer dernek ve örgütler tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkisi nedeniyle, bütün kararları kullanıcı açısından açık kılma için kılavuz geliştirme konusunda kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin oluşturulmasına ve yayınlanmasına ilişkin tavsiyelere ESC web sitesinin kılavuzlar bölümünden erişilebilir (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

Kısaca, çalışma alanlarından uzmanlar seçilir ve bu kişiler belli bir hastalıkta tedavi ve/veya korunmaya ilişkin yayımlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirir.

Yayımlanmamış klinik çalışma sonuçları değerlendirmeye dahil edilmez. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemler eleştirel yaklaşımla ele alınır. Veri bulunması durumunda, daha geniş topluluklara ilişkin beklenen sağlık sonlanımı tahminleri de dahil edilir. *Tablo 1* ve *2*'de özetlendiği gibi, önceden tanımlanmış ölçekler temelinde belli tedavi seçeneklerine ilişkin tavsiyelerin gücü ve kanıt düzeyi tartılır ve derecelendirilir.

Metinleri kaleme alan kurullardaki uzmanlardan, gerçek ya da potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek bütün ilişkilerini açıklamaları istenmektedir. Bu bildirim formları ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi'ndeki dosyalarda saklanmaktadır. Metnin yazımı sırasında çıkar çatışmaları açısından meydana gelebilecek bütün değişikliklerin ESC'ye bildirilmesi zorunludur. Görev Grubu'nun raporu mali açıdan yalnızca ESC ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) ortak

fonlarıyla desteklenmiş ve endüstrinin herhangi bir müdahalesi olmaksızın geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK), Görev Grupları'nın, uzman gruplarının veya görüş birliği panellerinin oluşturduğu yeni Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin hazırlanmasını yönlendirir ve koordine eder. Komite ayrıca bu Kılavuzların ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin ya da açıklamaların onaylanması sürecinden de sorumludur. Belge son haline getirilip Görev Grubu'ndaki bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere dışarıdan uzmanlara sunulur. Belge gözden geçirilir ve nihai olarak ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi tarafından onaylanarak yayımlanır. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu ESC ve ERS'nin oluşturdukları ortak Görev Grubu tarafından geliştirilmiş ve bu belge ESC Uygulama Kılavuzu Komitesi ve ERS Bilimsel Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Yayımdan sonra mesajın yayılması belirleyici önem taşımaktadır. Cep kitabı boyutunda nüshalar ve kişisel kullanım amacıyla indirilebilen dijital destekli sürümler hizmet ortamında kullanım için yararlıdır. Bazı araştırmalarda hedeflenen kullanıcıların bir bölümünün kılavuzların varlığından haberdar olmadıkları ya da bunları hayata geçirmedikleri gösterilmiştir. Bu yüzden yeni kılavuzlar için uygulama programları oluşturulması bilginin yayılması açısından önemli bir bileşen oluşturmaktadır. ESC, üyesi olan Ulusal Derneklere ve Avrupa'daki önde gelen kanaat önderlerine yönelik toplantılar örgütlemektedir. Ayrıca, kılavuzun ESC üyesi dernekler tarafından onaylanmasından ve ulusal dile çevrilmesinden sonra ülkeler düzeyinde de uygulama toplantıları düzenlenebilir. Klinik tavsiyelerin tam olarak uygulanması durumunda sonlanımın olumlu etkileneceği gösterildiğinden, uygulama programlarına ihtiyaç vardır.

Görüldüğü gibi Kılavuz ya da Uzman Görüş Birliği belgesi yazma görevi sadece en yeni araştırma sonuçlarını bir araya getirmekten ibaret değildir, tavsiyeler için eğitim araçları ve uygulama programları geliştirmeyi de kapsar. Klinik araştırma, kılavuz yazma ve bunları klinik uygulamaya sokma çemberi ancak gerçek yaşamdaki uygulamaların

Tablo 1 Tavsiye sınıfları

Tavsiye Sınıfları	Tanım
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel görüş birliği varlığı
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıt ve/veya farklı görüşler
Sınıf IIa	Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor
Sınıf III	Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt Düzeyi A	Veriler birden çok rastgele yöntemli klinik çalışmadan ya da meta-analizden elde edilmiştir
Kanıt Düzeyi B	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan veya rastgele yöntem kullanılmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir
Kanıt Düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

bu kılavuzlardaki tavsiyelere uygun olduğunu doğrulayacak anket ve kayıt işlemleri gerçekleştirilirse tamamlanmış olabilir. Bu gibi anket ve kayıtlar kılavuzların uygulamaya konulmasının hasta sonuçlarını üzerindeki etkisini değerlendirmeye de olanak sağlar. Kılavuzlar ve tavsiyeler hekimlerin ve sağlık hizmeti sunan diğer kişilerin günlük uygulamalarına ilişkin kararlar almalarına yardım etmektedir; bununla birlikte, tek tek hastaların tedavisine ilişkin nihai karar, hastanın bakımından sorumlu hekim tarafından verilmelidir.

B. Sorunun boyutu/nedeni

Enfektif endokardit (EE) en az üç nedenden ötürü özel bir hastalıktır:

Birincisi, son 30 yıl içerisinde hastalığın ne insidansı ne de mortalitesi azalmıştır.¹ Tanı ve tedavi alanında yaşanan önemli gelişmelere rağmen, hastalığın prognozu hâlâ kötüdür ve mortalitesi yüksektir.

İkincisi, EE tek tip bir hastalık değildir ve başlangıçtaki klinik tabloya, altta yatan kardiyak hastalığa (varsa), sürece katılan mikroorganizmaya, komplikasyonların varlığına ya da yokluğuna ve hastanın özelliklerine göre değişen farklı biçimlerde kendini gösterir. Bu nedenle EE, birinci basamak hekimlerini, kardiyologları, cerrahları, mikrobiyologları, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarını ve genellikle nörolog, beyin ve sinir cerrahı, radyolog ve patolog gibi diğer uzmanları da kapsayan ortak bir yaklaşım gerektirir.²

Üçüncüsü hastalığın düşük insidansı, rastgele yöntemli çalışmaların yokluğu ve kısıtlı sayıda meta-analizden ötürü kılavuzlar sıklıkla uzman görüşüne dayanmaktadır.^{3,4}

ESC'nin 2004'te yayımlanmış önceki kılavuzunun güncellenmesi kararı birkaç nedene dayanmaktadır.³ Mikrobiyolojik profilindeki değişikliklerle, sağlık hizmetleriyle ilişkili olgularla, yaşlı hastalarda ve intrakardiyak cihaz ya da protez kullanan olgulardaki yüksek insidansıyla birlikte düşünüldüğünde EE kesinlikle evrimleşen bir hastalıktır. Buna karşın, sanayileşmiş ülkelerde romatizmal hastalıkla ilişkili olguların sayısı azalmıştır. Ayrıca son yıllarda bazı yeni ulusal ve uluslararası kılavuzlar ya da en son gelişmeleri yansıtan makaleler yayımlanmıştır.³⁻¹³ Ne yazık ki, özellikle çelişen tavsiyelerin formüle edildiği profilaksi alanı başta olmak üzere bu yayınlarda varılan sonuçlar birbiriyle tutarlı değildir.^{3,4,6,8-13} Kuşkusuz önümüzdeki birkaç yılın amacı, bu tavsiyeler arasında uyum sağlanması olacaktır.

Şimdiki Görev Grubu'nun ana amacı, sağlık hizmeti sunanlara klinik karar verme sürecinde yardımcı olacak açık ve basit tavsiyeler sağla-

maktadır. Bu tavsiyeler, mevcut literatüre yönelik kapsamlı bir değerlendirmeden sonra uzmanların ulaştıkları görüş birliğine dayanmaktadır. Değerlendirmelerde, tavsiyelerin gücü ve kanıt düzeyi sınıflandırmasını temel alan kanıtlara dayalı bir derecelendirme sistemi kullanılmıştır.

C. Epidemiyoloji

Değişen epidemiyoloji

Son birkaç yılda, özellikle sanayileşmiş ülkelerde EE'nin epidemiyolojik profilinde önemli değişiklikler olmuştur.¹ Önceleri iyi tanımlanmış kapak hastalığı (çoğunlukla romatizmal hastalık) bulunan genç erişkinleri etkileyen EE günümüzde, önceden bilinen bir kapak hastalığı olmayan¹⁴ ya da protez kapakları olan¹⁵ hastalarda sağlık hizmetiyle ilişkili girişimlere bağlı olarak sıklıkla EE gelişen yaşlı hastaları etkilemektedir.

Gelişmiş yedi ülkede (Danimarka, Fransa, İtalya, Hollanda, İsveç, İngiltere ve ABD) 2371 EE olgusunu kapsayan topluma dayalı 15 araştırmaya yönelik yakın tarihli sistematik bir incelemede, protez kapakla ilişkili EE insidansında ve altta yatan mitral kapak prolapsusu bulunan olguların sayısında artış, altta yatan romatizmal kapak hastalığı bulunanların sayısında ise azalma belirlenmiştir.¹⁶

Bakteriyemi riskini artıran invaziv girişimlerin daha sık kullanılmasından kaynaklanan yeni yatkinleştirici faktörler (kapak protezleri, dejeneratif kapak darlığı, intravenöz ilaç kötüye kullanımı) sağlık hizmetiyle ilişkili EE'ye neden olmaktadır.¹⁷ EE'li 3784 hastayı kapsayan bileştirilmiş bir analizde, önde gelen EE nedeni olarak oral streptokoklar yerlerini stafilokoklara bırakarak ikinci sıraya inmiştir.¹ Ancak streptokokların önde geldiği EE'den stafilokokların önde geldiği EE'ye doğru gerçekleşen ve görünürde geçici olan bu kayma, kısmen uzmanlaşmış merkezlerdeki sevk/kayıt yanlılığından kaynaklanmış olabilir; çünkü EE'ye yönelik topluma dayalı epidemiyolojik araştırmalarda böyle bir eğilim görülmemektedir.¹⁸ Gelişmekte olan ülkelerde klasik kalıplar varlığını sürdürmektedir. Örneğin Tunus'ta romatizmal kapak hastalığı bulunanlarda gelişen EE vakalarının çoğunda streptokoklar ilk sıradadır ve bunların %50'ye varan bir kısmı negatif kan kültürleriyle ilişkili olabilir.¹⁹ Diğer Afrika ülkelerinde de romatizmal ateş, romatizmal kapak hastalığı ve EE'den kaynaklanan yüksek bir hastalık yükünün varlığı dikkat çekmektedir.²⁰

Ayrıca, önemli coğrafi değişkenlikler de gösterilmiştir. Stafilokokal EE sıklığında en yüksek artış ABD'de bildirilmiştir;²¹ bu ülkede kronik

hemodiyaliz, diabetes mellitus ve intravasküler gereçler *Staphylococcus aureus* endokarditiyle ilişkili başlıca üç faktördür.^{21,22} Diğer ülkelerde *S. aureus* EE'si için başlıca yatkinlaştırıcı faktör intravenöz ilaç kötüye kullanımı olabilir.²³

Enfektif endokardit insidansı

EE insidansı ülkeden ülkeye 100 000 kişi-yılı başına 3 ile 10 atak arasında değişiklik göstermektedir.^{14,24-26} Bu farklılık, gerçek bir değişkenlikten çok, tarama çalışmaları arasındaki yöntem farklılıklarını yansıtıyor olabilir. Dikkat çekici bir nokta, bu tarama çalışmalarında EE insidansının genç hastalarda çok düşük olması ve yaşla birlikte çarpıcı artış göstermesidir: 70-80 yaşları arasındaki kişilerde doruk insidans 100 000 kişi-yılı başına 14.5 atak olarak bulunmuştur. EE konusundaki tüm epidemiyolojik çalışmalarda erkek:kadın oranı 2:1 ya da üzerindedir; ancak erkeklerdeki bu daha yüksek oranın nedeni yeterince bilinmemektedir. Ayrıca, kadın hastalarda prognoz daha kötü olabilir ve kadınlarda kapak ameliyatı erkek hastalara göre daha seyrek yapılıyor olabilir.²⁷

Enfektif endokardit tipleri

EE kimi zaman birbirinden çok farklı olan bir grup klinik durum olarak kabul edilmelidir. Çakışmalardan kaçınmak amacıyla, enfeksiyonun

yerine ve intrakardiyak yabancı cisim varlığına veya yokluğuna göre aşağıdaki dört EE sınıfının birbirinden ayrılması gerekir: sol tarafta doğal kapaklarda gelişen EE, sol tarafta protez kapaklarda gelişen EE, sağ tarafta EE ve cihazla ilişkili EE (bu sonuncusu kapak tutulumu eşliğinde ya da kapak tutulumu olmaksızın *pacemaker* ya da defibrilatör kabloları üzerinde gelişen EE'leri de kapsamaktadır) (Tablo 3). Hastalığın edinilme yolu açısından aşağıdaki durumlar belirlenebilir: toplumdan edinilmiş EE, sağlık hizmetleriyle ilişkili EE (hastanede ya da hastane dışında) ve intravenöz ilaç kötüye kullanılanlardaki (İVİKK) EE.

Mikrobiyoloji

Mikrobiyolojik bulgular açısından aşağıdaki sınıflar önerilmektedir:

1. Kan kültürü pozitif olan enfektif endokardit

Bu en önemli sınıf, tüm EE olgularının yaklaşık %85'ini kapsamaktadır. Etken mikroorganizmalar genellikle stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklardır.²⁸

a. Streptokoklara ve enterokoklara bağlı enfektif endokardit

Oral streptokoklar (eskiden viridans) karışık bir mikroorganizma grubunu oluşturur ve *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* ve *Gemella morbillorum* gibi türleri içerir. Bu gruptaki mikroorganizmalar hemen her zaman penisilin G'ye karşı duyarlıdır. Sıklıkla daha uzun

Tablo 3 Enfektif endokardit sınıflandırması ve tanımları

Enfeksiyonun yerine ve kalp içinde yabancı cisim varlığına ya da yokluğuna göre EE

- Sol tarafta doğal kapakta gelişen EE
- Sol tarafta protez kapakta gelişen EE (PKE)
 - Erken PKE: kapak cerrahisinden <1 yıl sonra
 - Geç PKE: kapak cerrahisinden >1 yıl sonra
- Sağ tarafta EE
- Cihazla ilişkili EE (kalıcı *pacemaker* ya da kardiyoverter-defibrilatör)

Hastalığın edinilme yoluna göre EE²²

- Sağlık hizmetleriyle ilişkili EE
 - Nozokomiyal: EE ile uyumlu bulguların / semptomların başlangıcından >48 önce hastaneye yatırılan bir hastada gelişen EE
 - Nozokomiyal değil: Aşağıdaki tanımlara göre sağlık hizmetleriyle teması olan bir hastada bulguları / semptomları hastaneye yatırılmayı izleyen <48 içinde gelişen EE
 - evde uygulanan hemşirelik hizmetleri ya da intravenöz tedavi, EE başlangıcından <30 gün önce uygulanmış hemodiyaliz ya da intravenöz kemoterapi ya da
 - EE başlangıcından <90 gün önce bir akut bakım merkezine yatırılma ya da
 - bakım evinde ya da uzun süreli tedavi kurumunda yaşıyor olma
- Toplumdan edinilmiş EE Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyon ölçütlerine uymayan bir hastada hastaneye yatırılmayı izleyen <48 içinde bulgular/semptomlar gelişen EE
- Intravenöz ilaç kötüye kullanımıyla ilişkili EE Enjeksiyonla aktif ilaç kullanan bir kişide alternatif bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın gelişen EE

Aktif EE

- İnatçı ateş ve pozitif kan kültürüyle seyreden EE ya da
- Cerrahi girişimde saptanan aktif enflamatuvar morfoloji ya da
- Antibiyotik tedavisi süren hasta ya da
- Histopatolojik aktif EE kanıtı

Yineleme

- Nüks: İlk ataktan sonra <6 ay içinde aynı mikroorganizmaya bağlı tekrarlayan EE atağı
- Yineleyen enfeksiyon İlk ataktan >6 ay sonra aynı mikroorganizmaya bağlı tekrarlayan EE atağı

sürelî antibiyotik tedavisi gerektiren hematojenik yayımlı enfeksiyona neden olma ve apse oluşturma eğilimi taşıdıklarından “*S. milleri*” ya da “*S. anginosus*” gruplarının üyeleri (*S. anginosus*, *S. intermedius* ve *S. constellatus*) ayırt edilmelidir. Benzer şekilde, son dönemde diğer türler içinde sınıflandırılmış (*Abiotrophia* ve *Granulicatella*) nütrisyonel açıdan değişik “defektif” streptokokların da, sıklıkla penisiline tolerans göstermelerinden ötürü [minimum bakterisit konsantrasyonları (MBK), minimum inhibitör konsantrasyonundan (MİK) çok daha yüksek] ayırt edilmesi gerekmektedir. D grubu streptokoklar, insan sindirim sisteminin komensal türleri dahil olmak üzere “*Streptococcus bovis/Streptococcus equinus*” kompleksini oluşturmaktadır ve yakın zamana kadar *Streptococcus bovis* adı altında toplanmışlardır. Bu mikroorganizmalar oral streptokoklar gibi genellikle penisilin G’ye duyarlıdır. Enterokoklar arasında *E. faecalis*, *E. faecium* ve daha az ölçüde olsa da *E. durans* EE’ye yol açan üç türdür.

b. Stafilokokal enfektif endokardit

Geleneksel olarak doğal kapaklardaki stafilokokal EE’nin nedeni *S. aureus*’tur. *S. aureus*, en azından toplumdan edinilmiş EE’de genellikle oksasiline duyarlıdır. Buna karşılık stafilokokal protez kapak EE’si çoğunlukla oksasiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklardan (KNS) kaynaklanır. Ancak, 16 ülkede ileriye yönelik olarak toplanmış 1779 EE olgusunun incelendiği yeni bir çalışmada, *S. aureus* yalnızca EE’nin değil protez kapak EE’sinin de en sık karşılaşılan nedeni olarak belirlenmiştir.²² Buna karşılık, KNS ve özellikle de agresif klinik seyre sıkça yol açan *S. lugdunensis* de doğal kapaklarda EE’ye neden olabilmektedir.²⁹⁻³¹

2. Daha önceki antibiyotik tedavisi nedeniyle negatif kan kültürü bulunan enfektif endokardit

Bu durum herhangi bir kan kültürü yapılmadan önce, açıklanamayan ateş nedeniyle antibiyotik kullanan ve EE tanısı dikkate alınmayan hastalarda ortaya çıkar; genellikle sonunda, antibiyotiğin kesilmesinin ardından nükseden ateş atakları karşısında bu tanı üzerinde durulur. Kan kültürleri antibiyotiğin kesilmesinden günlerce sonra da negatif olarak kalabilir ve hastalığa neden olan mikroorganizmalar çoğunlukla oral streptokoklar ya da KNS olarak saptanır.

3. Sıklıkla negatif kan kültürlerinin eşlik ettiği enfektif endokardit

Bu enfeksiyonlar genellikle nütrisyonel farklılık gösteren streptokoklar, HACEK grubunun (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ve *K. dentrificans*) zor üreyen Gram negatif çomaklarından, *Brucella* ve mantar gibi zor üreyen mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır.

4. Sürekli negatif kan kültürlerinin eşlik ettiği enfektif endokardit

Bunlar, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia* ve kısa süre önce gösterildiği gibi Whipple hastalığının etkeni olan *Tropheryma whippelii* gibi hücre içi bakterilerinin yol açtığı enfeksiyonlardır.³² Genel olarak tüm EE’lerin %5 kadarından bu mikroorganizmalar sorumludur. Bu olgularda tanı serolojik testlere, hücre kültürlerine ya da gen amplifikasyonuna dayanır.

D. Fizyopatoloji

Kapak endotel

Normal kapak endotel kolonizasyona ve dolaşımdaki bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlara dirençlidir. Ancak endoteldeki mekanik bozulmalar altta yatan hücre dışı matriks proteinlerinin açığa çıkmasına, doku faktörü üretimine ve normal bir iyileşme sürecinin bileşeni olarak fibrin ve trombosit birikimine yol açar. Böylesi bakteriyel olmayan trombotik endokardit (BOTE), bakterilerin tutunmasını ve enfeksiyonu kolaylaştırır. Endotel hasarı kan akışındaki türbülans, elektrotlar ya da kateterlerin, romatizmal karditte olduğu gibi enflamasyonun ya da yaşlılarda enflamasyon, mikroülserler ve mikrotrombüslerle ilişkili dejeneratif değişikliklerin neden olduğu mekanik lezyonlar sonucunda oluşabilir. Altmış yaş üzerindeki asemptomatik hastalarda %50’ye varan oranlarda³³ ve EE’li yaşlıların buna yakın bir kısmında ekokardiyografide dejeneratif kapak lezyonları saptanmaktadır. Bu durum yaşlılarda EE riskinin artmasına yol açıyor olabilir.

Kapak lezyonunun olmadığı endotel enflamasyonu da EE gelişmesine yol açabilir. Lokal enflamasyon, endotel hücrelerini $\beta 1$ ailesinden (çok geç ortaya çıkan bir antijen) integrinler eksprese edecek şekilde tetikler. İntegrinler hücre dışı determinantları hücredeki sitoskeletona bağlayabilen transmembran proteinleridir. Beta-1 ailesinden integrinler dolaşımdaki fibronektini endotel yüzeyine bağlarken, *S. aureus* ve diğer bazı EE patojenleri fibronektine bağlanan proteinleri onların yüzeyine taşır. Böylelikle, aktive endotel hücreleri fibronektine bağlandığında dolaşımdaki stafilokokların tutanabileceği bir yüzey oluştururlar. Tutunan *S. aureus* kapaktaki endotel hücrelerine aktif bir şekilde girişini tetikler; burada ya kalır ve konak savunmalarından ve antibiyotiklerin etkisinden kaçmayı başarır ya da çoğalarak uzak organlara yayılır.³⁴ Bu nedenle birincil kapak enfeksiyonu için en az iki senaryo vardır: biri pek çok mikroorganizma tipinin enfeksiyona yol açmasını kolaylaştıran fiziksel olarak hasarlanmış bir endoteli tutar; diğeri ise *S. aureus* ve diğer potansiyel hücre içi patojenler nedeniyle EE sürecini destekleyen fiziksel olarak hasarlanmamış bir endotelde oluşur.

Geçici bakteriyemi

Bakteriyeminin rolü, kateterle indüklenmiş BOTE’li hayvanlarda incelenmiştir. Hem bakteriyeminin derecesi hem de patojenin hasarlanmış kapaklara bağlanma yeteneği önemlidir.³⁵ Dikkat çekici bir nokta, bakteriyeminin yalnızca invaziv girişimlerden sonra değil, çiğneme ve diş fırçalama sonucunda da ortaya çıkabilmesidir. Bu spontan bakteriyemi düşük dereceli ve kısa sürelidir [1-100 koloni oluşturuca ünite (cfu)/ml kanda 10 dakikanın altında] ancak yüksek insidansı çoğu EE olgusunun neden invaziv girişimlerle bağlantılı olmadığını açıklayabilir.^{26,36}

Mikrobik patojenler ve konak savunmaları

Klasik EE patojenleri (*S. aureus*, *Streptococcus* türleri ve *Enterococcus* türleri) hasarlanmış kapaklara tutunabilme, lokal prokoagülan aktivite başlatabilme ve varlıklarını sürdürebilecekleri enfekte vejetasyonlar yetiştirebilme gibi ortak yeteneklere sahiptir.³⁷ Bu mikroorganizmaların hasarlanmış kapaklar üzerindeki konak matriks moleküllerine (örn. fibrinojen, fibronektin, trombosit proteinleri) tutunmaya ve

trombosit aktivasyonunu tetiklemeye aracılık eden sayısız yüzey determinanı vardır. Kolonizasyon sonrasında tutunmuş olan bakterilerin konağın savunmalarından kaçabilmesi gerekir. Gram pozitif bakteriler komplemana dirençlidir. Ancak bunlar aktive olmuş trombositler tarafından üretilen ve plazma membranlarını parçalayarak mikropları öldüren trombosit mikrobisidal proteinlerin (TMP'ler) hedefi olabilirler. EE'li hastalardan üretilen bakteriler TMP'nin indüklediği öldürme sürecine karşı sürekli olarak direnç gösterirken, diğer enfeksiyon tiplerinin bulunduğu hastalardan elde edilen benzer bakteriler duyarlıdır.³⁸ Bu nedenle TMP'nin yol açtığı ölümden kaçma becerisi, EE'ye neden olan patojenlerin tipik bir özelliğidir.

E. Koruyucu önlemler

Enfektif endokardit için antibiyotik profilaksisi kullanımına ilişkin önceki ESC tavsiyelerinin gerekçesini oluşturan kanıtlar

EE'de profilaksi ilkesi 20. yüzyılın başlarındaki gözlem çalışmaları temelinde geliştirilmiştir.³⁹ Temel hipotez, tıbbi girişimler sonrasında, özellikle yatknlaştırıcı faktörler bulunan hastalarda bakteriyemisinin EE'ye yol açabileceği ve profilaktik antibiyotiklerin bakteriyemiye en aza indirerek veya önleyerek ya da bakteri özelliklerini değiştirip endotel yüzeyine tutunmalarını azaltarak EE'nin önlenebileceği varsayımına dayanmaktadır. Profilaksi tavsiyeleri kısmen antibiyotiklerin bakteri inokülasyonu sonrasında deneysel EE gelişimini önleyebileceğini gösteren hayvan çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır.⁴⁰

Önceki ESC Kılavuzları'nın gözden geçirilmesini gerekli kılan kanıtlar

Bu kılavuzlarda Görev Grubu'nun amacı, girişim uygulanan risk altındaki tüm hastalarda kanıtlara dayanmayan yaygın antibiyotik kullanımından kaçınılmasını ve profilaksinin en yüksek risk grubundaki hastalarla sınırlı tutulmasını sağlamaktır. Önceki önerilerin gözden geçirilmesini gerekli kılan başlıca gerekçeler aşağıda belirtilmiştir:

1. Dental girişimler ve günlük rutin aktiviteler sonrasında bakteriyemi insidansı

Dental girişimler sonrasında geçici bakteriyemi için bildirilen insidans oranları büyük farklılık göstermekte ve %10-100 arasında değişmektedir.⁴¹ Bu değişkenlik analitik yöntemler ve örnekleme işlemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir ve bu sonuçların dikkatle yorumlanması gerekir. Diğer tıbbi girişimlerden sonra görülen insidansa ilişkin veriler bundan da azdır. Buna karşılık, diş fırçalama, diş ipi kullanma ve çiğneme gibi rutin günlük aktiviteler çerçevesinde geçici bakteriyemisinin sıkça ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{42,43} Bu nedenle EE'ye neden olan bakteriyemilerin büyük bir kısmının bu rutin günlük aktivitelerden kaynaklandığı düşüncesi akla yatkındır. Ayrıca, diş sağlığı kötü olan hastalarda dental girişimlerden bağımsız olarak da bakteriyemi gözlemlenmektedir ve söz konusu hasta grubunda girişim sonrası bakteriyemi oranları daha yüksektir. Bu bulgular iyi oral hijyenin ve düzenli diş muayenesinin EE'nin önlenmesindeki önemini vurgulamaktadır.⁴⁴

2. Profilaksinin riskleri ve yararları

Yaşam boyu yüksek EE riski taşıyan hastalarda antibiyotik profilaksisinin EE'yi etkili biçimde önleyebileceği yönündeki varsayım açısından aşağıdaki hususlar önem taşımaktadır:

- Yaşam boyu yüksek EE riski, bir hastanın belirli bir girişim için uygulanan antibiyotik profilaksisinden hangi ölçüde yararlanacağını değerlendirmek açısından ideal bir ölçü değildir. Daha iyi bir parametre olan girişimle ilişkili risk, dental girişimlerle ilgili olarak ortalama nüfusta 1:14 000 000 ile EE öyküsü bulunan hastalarda 1:95 000 arasında değişmektedir.^{45,46} Bu tahminler tek bir EE olgusunun önlenmesi için muazzam sayıda hastaya tedavi uygulanması gerekeceğini göstermektedir.
- Hastaların büyük bölümünde, ilk klinik EE tablosundan önceki potansiyel indeks girişim belirlenmemektedir.²⁶ Etkililik ve uyumun %100'e yaklaştığı varsayılabilir, bu gözlem iki sonuca yol açmaktadır: (i) EE profilaksisi en iyi durumda bile hastaların ancak küçük bir bölümünü koruyabilir⁴⁷ ve (ii) hastaların büyük bölümünde EE'ye neden olan bakteriyemi görünürde başka bir kaynaktan köken almaktadır.
- Antibiyotik uygulamasında düşük bir anafilaksi riski vardır. Ancak literatürde EE profilaksisi için oral amoksisilin uygulanmasından sonra ölümcül anafilaksi gelişen hiçbir olgu bildirilmemiştir.⁴⁸
- Antibiyotiklerin yaygın biçimde ve sıklıkla da uygunsuz kullanımı, dirençli mikroorganizmaların gelişimine yol açabilmektedir. Ne var ki, EE profilaksisinde antibiyotik kullanımının genel direnç sorunundaki payı bilinmemektedir.⁴⁴

3. Enfektif endokardit profilaksisinin etkinliğine ilişkin bilimsel kanıt yokluğu

İnsanlarda dental girişimler sonrası antibiyotik profilaksisinin bakteriyemiye önleme ya da değiştirmekteki etkinliğini bildiren çalışmaların sonuçları çelişmektedir.^{49,50} ve şimdiye dek herhangi bir tıbbi girişim sonrası bakteriyemi süresi ya da sıklığındaki azalmanın girişimle ilişkili EE riskini azalttığını gösteren veri yoktur.

Benzer şekilde olgu-kontrol çalışmalarında da EE profilaksisinin gerekliliğini destekleyen yeterli kanıt elde edilememiştir.^{36,51,52} Profilaksi konusunda genel kabul gören tavsiyelere en sıkı şekilde uymak bile, toplumda EE'li hastaların toplam sayısı üzerinde çok az etkide bulunabilir.⁵²

Son olarak, antibiyotik profilaksisinin etkinliği kavramı kendi başına hiçbir zaman ileriye yönelik, rastgele yöntemli, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmemiştir⁵³ ve etkinlikle ilgili varsayımlar tam bir uzlaşma içermeyen uzman görüşlerine, hayvan deneylerinden elde edilen verilere, olgu bildirimlerine, hipotezin ayrı ayrı yönlerini değerlendiren çalışmalara ve çelişkili gözlem çalışmalarına dayanmaktadır.

Ulusal kardiyovasküler tıp derneklerinin son dönemde oluşturdukları kılavuz komiteleri, bu alanda var olan bilimsel kanıtları yeniden değerlendirmişlerdir.^{6,9-11} Bu komitelerin tek tek tavsiyeleri bazı açılardan farklılık gösterse de, benzer şekilde ve birbirlerinden bağımsız olarak dört sonuca ulaşmışlardır:

- Var olan kanıtlar, önceki kılavuzlarda tavsiye edilen yaygın antibiyotik profilaksisinin kullanımını desteklememektedir.

- (2) Profilaksi yalnızca en yüksek risk grubundaki hastalarla (en yüksek EE insidansı olan ve/veya EE'den kaynaklanan olumsuz sonlanım riski en yüksek olan hastalar) sınırlı tutulmalıdır.
- (3) EE için geçmişte belirlenen antibiyotik profilaksisi endikasyonları azaltılmalıdır.
- (4) İyi ağız hijyeni ve düzenli diş hekimi muayenesi EE'nin önlenmesinde özellikle önemlidir.

Yeni ESC Kılavuzları'nın ilkeleri

Yeni kılavuzlarda profilaksinin EE'ye bağlı olumsuz sonlanım riski yüksek hastalarla sınırlı tutulması⁶ ve hatta tüm hasta gruplarında antibiyotik profilaksisinin tamamen bırakılması¹² yönündeki önerilere rağmen, Görev Grubu aşağıdaki kararları vermiştir:

- Yatkinliği artırıcı kardiyak sorunları bulunan hastalarda EE riski

doğuran girişimler sırasında antibiyotik profilaksisi ilkesinin korunması; *ancak*

- endikasyonlarının en yüksek riskli girişimlerin uygulandığı (Tablo 5) en yüksek EE riski taşıyan hastalarla (Tablo 4) sınırlı tutulması.

1. Enfektif endokardit riski en yüksek hastalar (Tablo 4).

Bu grup üç hasta sınıfından oluşur:

- (a) Kardiyak kapak onarımı için protez kapak ya da protez materyal kullanılmış olan hastalar: Aynı patojenle enfekte olmuş doğal kapaklı hastalara göre bu hastalarda EE riski ve EE'ye bağlı ölüm riski daha yüksektir ve hastalık komplikasyonu gelişme sıklığı daha fazladır.^{54,55}
- (b) EE öyküsü olan hastalar: Bu hastalarda da yeni bir EE, ölüm ve komplikasyon riski ilk EE atağını yaşayan hastalara göre daha yüksektir.^{56,57}

Tablo 4 Enfektif endokardit riski en yüksek olan ve yüksek riskli girişimlerde profilaksi tavsiye edilen kalple ilgili durumlar

Tavsiye: profilaksi	Sınıf ^a	Düzye ^b
Antibiyotik profilaksisi yalnızca EE riski en yüksek olan hastalarda düşünülmelidir 1. Protez kapak bulunan ya da kalp kapağı onarımında protez materyali kullanılmış hastalar 2. Daha önce EE geçirmiş hastalar 3. Doğumsal kalp hastalığı olanlar a. cerrahi onarım uygulanmamış ya da rezidüel defektler, palyatif şartlar ya da kondüitler bulunan siyanotik doğumsal kalp hastalığı b. protez materyali kullanılarak cerrahi girişimle ya da perkütan teknikle tam cerrahi onarım uygulanmış doğumsal kalp hastalığı bulunanlarda girişimden sonra 6 aya kadar c. kardiyak cerrahi ya da perkütan teknikle protez materyali ya da cihaz yerleştirilen alanda rezidüel defektin sürmesi durumunda	IIa	C
Diğer valvüller ya da doğumsal kalp hastalıklarında, artık antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

Tablo 5 Riskin en yüksek olduğu hastalarda riskli girişim tipine göre enfektif endokardit profilaksisi için tavsiyeler

Tavsiye: profilaksi	Sınıf ^a	Düzye ^b
A – Dental girişimler Yalnızca dişetin ya da dişin periapikal bölgesinin manipüle edildiği dental girişimlerde ve ağız mukozasındaki perforasyonlarında antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir . Enfekte olmayan dokuya yapılan lokal anestezi uygulamalarında, dikiş alırken, dental grafilerde, çıkarılabilir prostodontik ya da ortodontik gereçler ya da braketterin yerleştirilmesi ya da düzeltilmesi sırasında antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir . Süt dişlerinin düşmesinde ya da dudak ve ağız mukozası travmalarından sonra da profilaksi tavsiye edilmemektedir.	IIa	C
B – Solunum yolu girişimleri*: Bronkoskopi ya da laringoskopi, transnazal ya da endotrakeal entübasyon gibi solunum yolu girişimlerinde antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir .	III	C
C – Gastrointestinal ya da ürogenital girişimler*: Gastroskopi, kolonoskopi, sistoskopi ve transözofageal ekokardiyografi için antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir .	III	C
D – Deri ve yumuşak doku*: Hiçbir girişimde antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir .	III	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

*Enfeksiyon varsa tedavi için, metne bakınız.

(c) Doğumsal kalp hastalığı (DKH) bulunan kişiler, özellikle de kompleks siyanotik kalp hastalığı bulunanlar ve ameliyat sonrası palyatif şant, kondüit ya da diğer protezlerin uygulandığı hastalar.^{58,59} Görev Grubu, rezidüel defektin olmadığı cerrahi onarım sonrasında, girişimden sonraki ilk 6 ay içerisinde protez materyalinde endotelizasyon olana kadar profilaksi uygulanmasını tavsiye etmektedir.

AHA kılavuzunda kardiyak valvülopati gelişen kalp nakli yapılmış hastalarda profilaksi tavsiye edilmiş olmakla birlikte,⁶ bunu destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Ayrıca, transplant hastalarında EE geliştiğinde olumsuz sonuçlanma riski yüksek olsa da, bu hastalarda diş kökenli EE olasılığı son derece düşüktür.⁶⁰ ESC Görev Grubu bu tür durumlarda profilaksi tavsiye etmemektedir.

Doğal kapak hastalıklarının diğer türlerinin (en sık saptanan durumlar olan biküspit aort kapağı, mitral kapak prolapsusu ve kalsifik aort darlığı dahil) hiçbirinde profilaksi tavsiye edilmemektedir.

2. En yüksek riskli girişimler (Tablo 5)

a. Dental girişimler

Riskli girişimler arasında dişetinin ya da dişin periapikal bölgesinin manipüle edildiği dental girişimler ya da ağız mukozasındaki perforasyonlar (diş taşı temizliği ve kök kanal girişimleri dahil) bulunmaktadır. Profilaksi yalnızca Tablo 4'te belirtilen hastalara bu girişimlerden herhangi biri uygulanacağı zaman düşünülmelidir ve diğer durumlarda tavsiye edilmemektedir. Bu hastalarda antibiyotik profilaksisinin ana hedefi oral streptokoklardır. Tablo 6'da dental girişimlerden önce tavsiye edilen temel antibiyotik profilaksisi rejimleri özetlenmektedir. Bu patojenlerdeki direnç artışının antibiyotik profilaksisinin etkinliği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Fluorokinolonlar ve glikopeptidlerin etkinlikleri açık değildir ve direnç geliştirme potansiyelleri vardır. Bu nedenle söz konusu antibiyotikler tavsiye edilmemektedir.

b. Risk taşıyan diğer girişimler

Solunum yolu girişimleri, gastrointestinal ya da genitoüriner girişimler, dermatolojik ya da kas-iskelet sistemine ilişkin girişimlere bağlı bakteriyeminin EE'ye yol açtığına ilişkin güçlü kanıtlar yoktur. Bu nedenle yukarıdaki girişimlerin uygulanacağı hastalarda profilaksi tavsiye edilmemektedir.

i. Solunum yolu girişimleri. Kanıtlanmış bir enfeksiyonun tedavisi için apse drenajı gibi invaziv bir solunum yolu girişimi uygulanan ve Tablo 4'te sıralanan hastalarda anti-stafilokokal penisilin ya da sefalosporin içeren bir antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Beta-laktamı tolere edemeyen hastalara vankomisin verilmelidir. Enfeksiyonun metisiline

dirençli bir *S. aureus* (MDSA) susundan kaynaklandığı biliniyorsa ya da bundan kuşkulaniyorsa vankomisin ya da uygun başka bir ilaç uygulanmalıdır.

ii. Gastrointestinal ya da genitoüriner girişimler. Tablo 4'te tanımlanan hastalarda kanıtlanmış bir enfeksiyon varsa ya da gastrointestinal/genitoüriner girişimle bağlantılı bir yara enfeksiyonunu ya da sepsisi önlemek için antibiyotik tedavisi endike ise, bu durumda antibiyotik tedavisinin enterokoklara karşı aktif bir etken madde içermesi (örn. ampisilin, amoksisilin ya da vankomisin) akılcı bir yaklaşım olur. Vankomisin yalnızca β-laktamları tolere edemeyen hastalara verilmelidir. Enfeksiyonun dirençli enterokok suşlarından kaynaklandığı biliniyorsa ya da bundan kuşku duyuluyorsa, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınması tavsiye edilmektedir.

iii. Dermatolojik ya da kas-iskelet sistemiyle ilgili girişimler. Tablo 4'te tanımlanan ve enfekte deriyi (oral apseler dahil), derinin yapısal bileşenlerini ya da kas-iskelet dokusunu ilgilendiren bir cerrahi girişim uygulanacak hastalarda, tedavi rejiminin stafilokoklara ve β-hemolitik streptokoklara karşı aktif bir etken madde içermesi (örn. anti-stafilokokal bir penisilin ya da sefalosporin) akla uygundur. Beta-laktamları tolere edemeyen hastalarda vankomisin ya da klindamisin kullanılabilir. Enfeksiyona MDSA'nın yol açtığı biliniyor ya da kuşkulaniyorsa vankomisin ya da uygun diğer bir ilaç uygulanmalıdır.

i.v.. Piercing ve dövme. Toplumda giderek yayılan bu eğilimler özellikle EE'ye yakalanma riski yüksek olan DKH'li bireyler açısından kaygı uyandırmaktadır. "Piercing" ya da dövme sonrasında, özellikle de "piercing" dile uygulandığında, EE gelişimine ilişkin olgu bildirimleri artmaktadır;^{62,63} ancak yayınlardaki yanlışlıkla sorular abartılmış olabilir, zira dünyada milyonlarca insana dövme ve "piercing" uygulanmaktadır ve DKH genel nüfusun yalnızca %1'ini ilgilendiren bir sorundur. Günümüzde aşağıdaki konularda veri bulunmamaktadır: (a) bu tür girişimlerden sonra EE insidansı ve (b) antibiyotiklerin korunmadaki etkinliği. EE riski taşıyan hastaların eğitimi son derece önemlidir ve bu hastalara "piercing" ve dövmeden kaçınmaları önerilmelidir. Eğer yapılacaksa girişim kesinlikle steril koşullarda gerçekleştirilmelidir, ancak antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmemektedir.

v. Kardiyak ya da vasküler cerrahi. Protez kapak, intravasküler protez ya da başka bir yabancı materyal implantasyonu yapılacak hastalarda, artan risk ve enfeksiyonun yol açabileceği olumsuz sonuç nedeniyle perioperatif antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir. Protez kapaklardaki erken enfeksiyonlara (cerrahiden sonra <1. yıl) en sık yol açan mikroorganizmalar KNS ve *S. aureus*'tur. Profilaksiye girişimden hemen önce başlanmalı, girişim uzarsa profilaksi tekrarlanmalı ve girişimden 48 saat sonra sonlandırılmalıdır. Uygulanacak girişim

Tablo 6 Riskli dental girişimlerde tavsiye edilen profilaksi

Durum	Antibiyotik	Girişimden 30-60 dakika önce tek doz	
		Erişkinlerde	Çocuklarda
Penisilin ya da ampisilin alerjisi yok	Amoksisilin ya da ampisilin*	Oral ya da i.v. yoldan 2 g	Oral ya da i.v. yoldan 50 mg/kg
Penisilin ya da ampisilin alerjisi var	Klindamisin	Oral ya da i.v. yoldan 600 mg	Oral ya da i.v. yoldan 20 mg/kg

Penisilin ve ampisilin uygulamasının ardından anafilaksi, anjiyoödem ya da ürtiker gelişen hastalarda sefalosporinler kullanılmamalıdır.

*Bir seçenek de i.v. 2 g, çocuklarda da i.v. 50 mg/kg sefalaksim, erişkinlerde i.v. 1 g, çocuklarda da i.v. 50 mg/kg sefazolin ya da seftriakson olabilir.

acil olmadıkça, protez kapak ya da diğer intrakardiyak ya da intravasküler yabancı materyalin implantasyonundan en az 2 hafta önce dental sepsisin potansiyel kaynaklarının ortadan kaldırılması kesinlikle tavsiye edilmektedir.

vi. *Sağlık hizmetiyle ilişkili EE'ye yol açan girişimler.* Bunlar tüm EE olgularının %30 kadarını oluşturmakta ve ayırt edici özellikleri artan bir insidans ve ağır bir prognoz olduğundan önemli bir sağlık sorununu temsil etmektedirler.⁶⁴ Çoğu invaziv girişimden önce rutin antibiyotik profilaksisi uygulanması tavsiye edilmemekle birlikte, venöz kateterlerin yerleştirilmesi ve manipülasyonu sırasında ve herhangi bir invaziv girişimde bu enfeksiyonun oranını azaltmak amacıyla aseptik önlemler alınması zorunludur.

Yeni ESC Kılavuzları'nın sınırlılıkları ve sonuçları

Görev Grubu bu güncelleştirilmiş tavsiyelerin uzun zamandan beri yerleşmiş uygulamaları hekimler, kardiyologlar, diş hekimleri ve hastalar açısından çarpıcı bir şekilde değiştirdiğinin farkındadır. Etik açıdan bakıldığında, bu sağlık görevlilerinin nihai karardan önce hastalarıyla antibiyotik profilaksisinin potansiyel yarar ve zararlarını tartışmaları gerekir. Bilgilendirmeye dayalı inceleme ve tartışma sonrasında, birçoğu rutin profilaksiye devam edilmesini isteyebilir ve bu görüşlere saygı duyulmalıdır. Sağlık görevlilerinin profilaksiden vazgeçme durumunda yasal yükümlülük altında kalabileceklerine ilişkin anlaşılabilir bir korkuları da olabilir;⁶⁵ ancak kabul gören kılavuzlara bağlı kalmak güçlü bir yasal koruma sağladığından bu korku gereksizdir.⁶⁶

Son olarak güncel tavsiyeler uygun kanıtlara dayanmamakta, uzmanların görüş birliğini yansıtmaktadır. Ne daha önceki kılavuzlar ne de şu anda önerilen değişiklikler güçlü kanıtlara dayanmadığından, Görev Grubu bu yeni kılavuzların ardından profilaksi kullanımının azaltılmasının EE insidansında bir değişikliğe yol açıp açmayacağını

değerlendirecek ileriye yönelik çalışmalar yapılmasını kuvvetle tavsiye etmektedir.

Özetlemek gerekirse, Görev Grubu antibiyotik profilaksisinin en yüksek riskli dental girişimlerin uygulanacağı en yüksek EE riski taşıyan hastalarla sınırlandırılmasını önermektedir. EE riskinin azaltılmasında iyi ağız hijyeni ve düzenli diş hekimi muayenesinin son derece önemli bir rolü vardır. Venöz kateterlerin manipülasyonu ve her türlü invaziv girişim sırasında sağlık hizmetiyle ilişkili EE sıklığının azaltılması için aseptik önlemler alınması zorunludur.

F. Tanı

Klinik özellikler

EE'nin çeşitlilik gösteren niteliği ve sürekli değişen epidemiyolojik profili tanı açısından güçlük yaratmayı sürdürdüğünü göstermektedir.⁶⁷ Etkin mikroorganizmaya, daha önceden kalp hastalığı bulunup bulunmamasına ve ortaya çıkış tarzına göre klinik EE öyküsü son derece değişkendir. Bu nedenle son derece değişik klinik durumlarda EE'den kuşkulunmalıdır (*Tablo 7*). EE hızla ilerleyen akut bir enfeksiyon olarak ortaya çıkabileceği gibi, subakut ya da kronik bir hastalık olarak kendini gösterebilir; bu son durumda düşük dereceli ateş ve özgül olmayan semptomların varlığı ilk değerlendirmeyi engelleyebilir ya da karışıklığa yol açabilir. Bu yüzden hastalar çeşitli uzmanlara başvurabilir ve onlar da kronik enfeksiyondan romatolojik ve otoimmün hastalıklara ya da maligniteye kadar değişen bir dizi alternatif tanı üzerinde durabilirler. Tedaviyi yönlendirmek için bir kardiyolog ve bir enfeksiyon hastalığı uzmanının erken evrede sürece katılması kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Hastaların %90'a varan bölümünde ateş vardır ve sıklıkla titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eşliğinde seyredir. Hastaların %85'inde kalp üfürümü saptanır. Gelişmekte olan ülkelerde klasik ders kitabı bulguları hâlâ görülebilirse de, başka yerlerde

Tablo 7 Enfektif endokarditte klinik tablo

Şu durumlarda EE'den kuşkulunmalıdır

1. Kalpte yeni başlayan yetersizlik üfürümü
2. Kökeni bilinmeyen embolik olaylar
3. Kökeni bilinmeyen sepsis (özellikle EE'ye neden olan mikroorganizmalarla ilişkiyse)
4. Ateş: EE'de en yaygın bulgu.*
Ateş şunlarla bağlantılıysa EE'den kuşkulunmalıdır:
 - a. İntrakardiyak protez materyali (örn. protez kapak, *pacemaker*, implante edilebilen defibrilatör, cerrahi baffle/kondüt)
 - b. Önceki EE öyküsü
 - c. Önceki kapak hastalığı ya da doğumsal kalp hastalığı
 - d. EE'ye yatkınlık oluşturan diğer nedenler (örn. bağışıklık yetersizliği durumu, İVİKK)
 - e. Yatkınlık bulunması ve yakın zamanda bakteriyemiyle bağlantılı girişim
 - f. Konjestif kalp yetersizliği kanıtı
 - g. Yeni başlayan iletim bozukluğu
 - h. EE'ye neden olan tipik mikroorganizmalarla pozitif kan kültürleri ya da kronik Q ateşi (mikrobiyolojik bulgular kardiyak bulgu ve belirtilerden önce ortaya çıkabilir) için pozitif seroloji
 - i. Vasküler ya da immünolojik olaylar: embolik olay, Roth lekeleri, splinter kanamalar, Janeway lezyonları, Osler nodülleri
 - j. Fokal ya da özgül olmayan nörolojik semptom ve bulgular
 - k. Pulmoner emboli/infiltrasyon kanıtları (sağ tarafta gelişen EE)
 - l. Nedeni bilinmeyen periferik apseler (renal, splenik, serebral, vertebral)

*Not: Yaşlılarda, antibiyotiklerle ön tedaviden sonra, bağışıklık eksikliği olan hastalarda ve virülansı düşük ya da atipik mikroorganizmalara bağlı EE'de ateş olmayabilir.

Tablo 8 Enfektif endokarditte ekokardiyografinin rolü

Tavsiyeler: ekokardiyografi	Sınıf ^a	Düzye ^b
A - Tanı		
1. EE'den kuşkulanan olgularda birinci sıra görüntüleme yöntemi olarak TTE tavsiye edilmektedir	I	B
2. Klinik EE kuşkusu yüksek olan ve TTE sonucu normal çıkan hastalarda TÖE tavsiye edilmektedir	I	B
3. Başlangıç incelemesinde negatif çıkan, ancak klinik EE kuşkusu yüksek olmaya devam eden olgularda 7-10 gün içinde TTE/TÖE'nin tekrarlanması tavsiye edilmektedir	I	B
4. TÖE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazla olduğu için, özellikle apse tanısında ve vejetasyon boyutlarının ölçülmesinde, TTE'nin pozitif çıktığı olgularda bile erişkin hastaların çoğunda TÖE düşünülmelidir	IIa	C
5. Kaliteli TTE sonucu olan ve EE kuşkusu düşük olan hastalarda TÖE endikasyonu yoktur	III	C
B - İlaç tedavisi altında izleme		
1. Yeni EE komplikasyonundan kuşkulunması durumunda (yeni üfürüm, emboli, inatçı ateş, kalp yetersizliği, apse, atriyoventriküler blok) hemen TTE ve TÖE'nin tekrarlanması tavsiye edilmektedir	I	B
2. Komplikasyonsuz EE'de izleme sırasında sessiz yeni komplikasyonları saptamak ve vejetasyon boyutlarını izlemek için TTE ve TÖE'nin tekrarlanması düşünülmelidir. Tekrarlanacak incelemenin zamanlaması ve yöntemi (TTE ya da TÖE) ilk bulgulara, mikroorganizmanın tipine ve tedaviye verilen ilk yanıtı bağlıdır	IIa	B
C - İntraoperatif ekokardiyografi		
Cerrahi girişim gerektiren bütün EE olgularında intraoperatif ekokardiyografi tavsiye edilmektedir	I	C
D - Tedavinin tamamlanmasından sonra		
Antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından sonra kalp ve kapak morfolojisi ve işlevinin değerlendirilmesi amacıyla TTE tavsiye edilmektedir	I	C

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

TÖE = transözofageal ekokardiyografi; TTE = transtorasik ekokardiyografi.

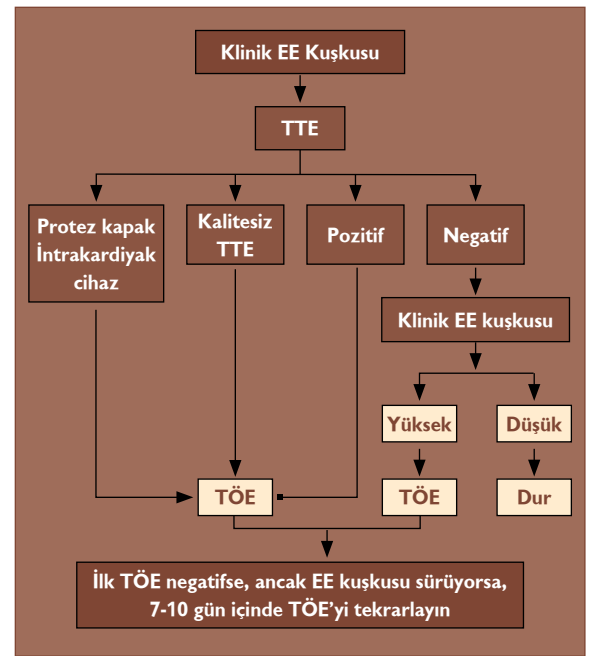
hastalar genellikle hastalığın erken bir evresinde hekime başvurduğundan EE'nin periferik bulgularıyla giderek daha az karşılaşılmaktadır. Ancak splinter kanamalar, Roth lekeleri ve glomerülofrit gibi vasküler ve immünolojik olaylar hâlâ yaygındır ve hastaların %30 kadarında oluşan beyin, akciğer ya da dalak embolisi sıklıkla klinik tablo özellikleridir.⁶⁸ Febril bir hastada C-reaktif protein ya da sedimentasyon hızındaki artış, lökositoz, anemi ve mikroskopik hematüri gibi enfeksiyon laboratuvar bulguları tanısız kuşkuğu güçlendirebilir.³ Ancak bu testler özgül değildir ve günümüzdeki tanı ölçütleri arasında değillerdir.⁷

Yaşlı ya da bağışıklık sorunu bulunan hastalarda atipik klinik tablo yaygındır⁶⁹ ve bu hastalarda ateş daha genç kişilere göre daha seyrekdir. Dolayısıyla bu kişilerde ve yüksek riskli diğer gruplarda EE tanısının dışlanmasında araştırma eşiğinin düşük, kuşku endeksinin yüksek olması esastır.

Ekokardiyografi

Transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi (TTE/TÖE) artık her yerde mevcuttur ve EE'nin tanı, tedavi ve izlenmesindeki temel önemleri (Tablo 8) açıkça bilinmektedir.⁷⁰

EE'den kuşkulandığında en kısa zamanda ekokardiyografi yapılmalıdır. Ancak ayırım gözetmeden her iki araştırma yönteminin kullanılması yararı azaltırken, basit klinik ölçütler kapsamında uygun kullanım tanı başarısını artırır⁷¹ (Şekil 1). Bunun istisnası *S. aureus* bakteriyemisi bulunan hastalardır; bu olgularda EE'nin sıklığı ve mikroorganizmanın virülansı, ayrıca intrakardiyak enfeksiyon bir kez yerleştiğinde ortaya çıkan yıkıcı etkiler karşısında rutin ekokardiyografi uygulanması doğru görülmektedir.^{13,72}



Şekil 1 Enfektif endokarditten kuşkulanan olgularda ekokardiyografi endikasyonları. EE = enfektif endokardit; TÖE = transözofageal ekokardiyografi; TTE = transtorasik ekokardiyografi. *Sağ tarafta doğal kapakta gelişen izole EE'de, kaliteli TTE değerlendirmesi ve kesin ekokardiyografik bulgular olması durumunda TÖE zorunlu değildir.

Tablo 9 Anatmik ve ekokardiyografik tanımlar

	Cerrahi/otopsi	Ekokardiyografi
Vejetasyon	Endokardiyal bir yapıya bağlı ya da intrakardiyak implant üzerinde yer alan enfekte kütle	Kapaklar ya da diğer endokardiyal yapılar ya da intrakardiyak implantlar üzerinde yer alan osilasyon gösteren ya da göstermeyen intrakardiyak kütle
Apse	Kardiyovasküler boşlukla bağlantısı olmayan, nekrotik ve pürülan materyalle dolu perivalvüler kavite	Homojen olmayan, kalınlaşmış, ekodens ya da ekolüsent görünümlü perivalvüler alan
Psödoanevrizma	Kardiyovasküler boşlukla bağlantısı olan perivalvüler kavite	Renkli Doppler ile akış sinyali alınan pulsatil perivalvüler ekosuz alan
Perforasyon	Endokardın doku bütünlüğünün bozulması	Endokard doku bütünlüğündeki bozulmanın renkli Doppler'de geçiş ile gösterilmesi
Fistül	İki komşu kavitenin perforasyonla birbirine bağlanması	Renkli Doppler ile perforasyon sonucu komşu iki kavite arasında bağlantı gösterilmesi
Kapak anevrizması	Kapak dokusunda dışı doğru keseleşme	Kapak dokusunda kese tarzında bombeleşme
Protez kapakta ayrışma (dehisens)	Protezin ayrışması	TTE/TÖE ile protez kapakta sallanma hareketinin eşlik ettiği ya da etmediği paravalvüler yetersizlik saptanması

EE tanısında üç ekokardiyografi bulgusu en önemli ölçüttür: vejetasyon, apse ve protez kapakta yeni ayrışma (anatomik ve ekokardiyografik tanımlar için *Tablo 9'a* bakınız).

TTE'nin duyarlılığı %40-63 ve TÖE'ninki %90-100 arasında değişmektedir.⁷³ Ancak TÖE kullanılsa bile intrakardiyak cihazları etkileyen EE'nin tanısı özellikle güç olabilir. Önceden mevcut ciddi lezyonlar varsa (mitral kapak prolapsusu, dejeneratif kalsifiye lezyonlar, protez kapaklar), vejetasyonlar çok küçükse (<2 mm), henüz vejetasyon yoksa (ya da zaten embolizasyon geliştirse) ve vejetasyona yol açmayan EE'nin varlığında vejetasyonların belirlenmesi güç olabilir. Dejeneratif ya da miksomatöz kapak hastalığında, sistemik lupusta (enfamatuvar Libman-Sacks lezyonları), romatizmal hastalıklarda, birincil antifosfolipid sendromunda, valvüler trombüste, ileri evreli malignitelerde (marantik endokardit), korda rüptüründe ve küçük intrakardiyak tümörlerle bağlantılı olarak (tipik örnek fibroelastomata) vejetasyonlara benzeyen görüntüler saptanabilir.

Benzer biçimde küçük apselerin belirlenmesi de güç olabilir; bu güçlükle özellikle hastalığın en erken evrelerinde, ameliyat sonrası dönemde ve protez cihazlarının varlığında (özellikle de mitral pozisyonunda) daha belirgindir.⁷⁴

Başlangıçta negatif sonuç alınan incelemede, klinik kuşku düzeyi hâlâ yüksekse 7-10 gün sonra ya da *S. aureus* enfeksiyonu durumunda daha da erken bir zamanda TTE/TÖE tekrarlanmalıdır. Bunun dışında ek ekokardiyografi nadiren yararlıdır ve ikinci ya da üçüncü değerlendirmeden sonra çok az ek bilgi elde edilir.⁷⁵ Ancak komplikasyonları ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için izleme döneminde ekokardiyografi yapılması zorunludur (*Tablo 8*).

Görüntüleme teknolojisindeki diğer gelişmelerin rutin klinik uygulamada sağladığı etki minimum düzeydedir. Harmonik görüntülemenin kullanılması inceleme kalitesini iyileştirmiştir;⁷⁶ buna karşılık üç boyutlu ekokardiyografinin ve diğer alternatif görüntüleme yöntemlerinin [bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve radyonüklid görüntüleme] EE'deki rolü henüz tam olarak değerlendirilmemiştir. Çok kesitli (multislice) BT'nin TÖE ile karşılaştırıldığında EE ile ilişkili kapak

anormalliklerinin, özellikle de apselerin ve psödoanevrizmaların perivalvüler boyutunun değerlendirilmesinde iyi sonuçlar verdiği kısa süre önce gösterilmiştir.⁷⁷

Mikrobiyolojik tanı

1. Kan kültürleri

Pozitif kan kültürleri tanının temel taşlarından birisidir ve duyarlılık testi için canlı bakteri sağlar. Periferik venlerden özenli steril teknikle alınan, her biri 10 mL'lik üç kan örneği (en az bir aerobik ve bir de anaerobik olmak üzere) hemen her zaman olağan mikroorganizmaların saptanması için yeterlidir; daha sonra tekrarlanan örneklemelerin tanı başarısı azdır.⁷⁸ Kontaminasyon (yalancı pozitifler, tipik olarak stafilokoklarla ilişkili) ve yanıltıcı bulgular elde etme riski yüksek olduğundan santral venöz kateterlerden örnek almaktan kaçınılmalıdır. Antibiyotik uygulamasından önce kültür yapılması gereği çok açık olmakla birlikte, güncel uygulamalara yönelik araştırmalar bu kuralın sık sık çiğnendiğini ortaya koymaktadır.^{79,80} EE'de bakteriyemi neredeyse her zaman sabittir ve bunun iki sonucu vardır: (1) kan kültürü için ateşin doruk yapmasını beklemenin herhangi bir mantığı yoktur; ve (2) neredeyse tüm kan kültürleri (ya da büyük bölümü) pozitifdir. Bu nedenle özellikle de MSS ya da korinebakteri gibi olası "kontaminantlar" açısından pozitif tek bir kan kültürü EE tanısını koymada tedbirli değerlendirilmelidir.

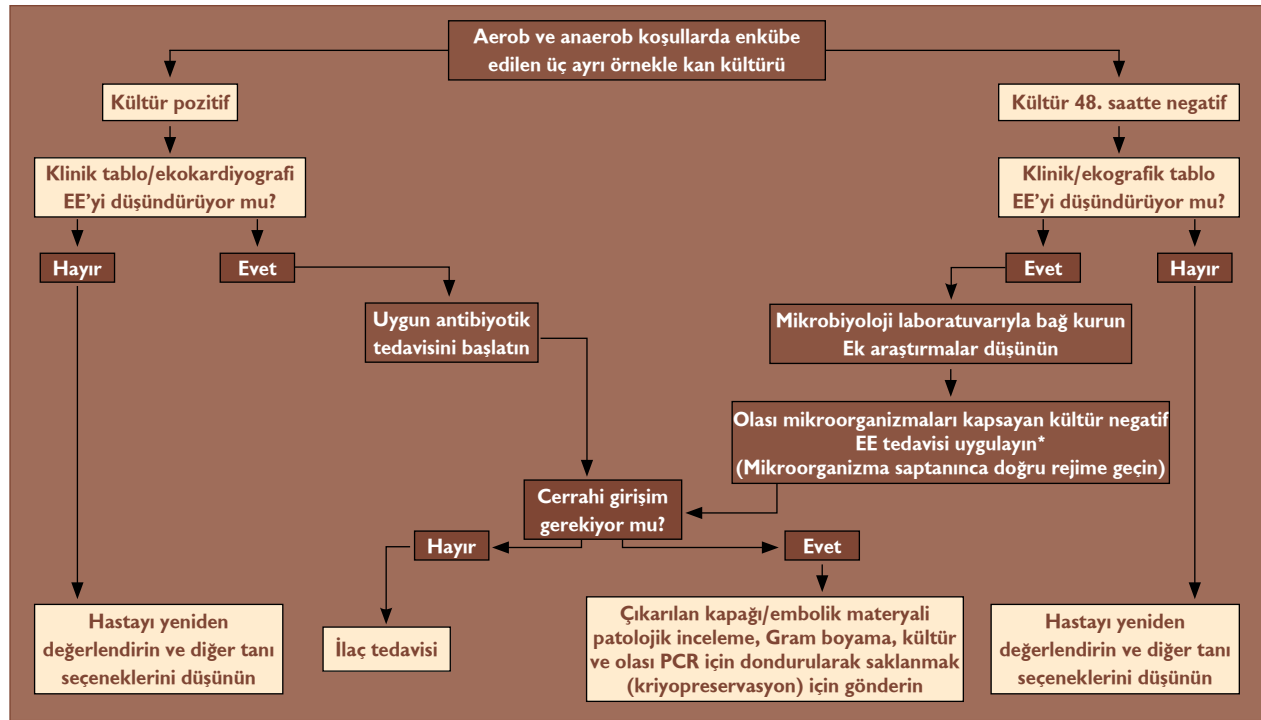
Anaeroblara bağlı EE yaygın olmamakla birlikte *Bacteroides* ya da *Clostridium* türleri gibi mikroorganizmaların saptanması için kültürler hem aerobik hem de anaerobik ortamda inkübe edilmelidir. Kültürler 5. günde de negatif kalmayı sürdürdüğünde, çukulata agar besiyerinde yapılan altkültürler zor üreyen mikroorganizmaların saptanmasına olanak verebilir. Kültür süresi uzadıkça kontaminasyon olasılığı da artar ve bu aşamada alternatif teknikler (ya da alternatif bir tanı) düşünülmelidir.⁸¹ Kültür pozitif ve kültür negatif EE'de mikroorganizmaların saptanması için önerilen bir şema *Şekil 2'de* yer almaktadır.

2. Kültür negatif enfektif endokardit ve atipik mikroorganizmalar

Tüm EE olgularının %2.5-31'inde kan kültürü negatif EE (KKNEE) görülmesi genellikle tanıyı ve tedavinin başlatılmasını geciktirir ve klinik sonlanım üzerinde belirgin bir etki yaratır.⁸² KKNEE'nin en sık karşılaşılan nedeni, önceki antibiyotik kullanımınıdır; bu durumda antibiyotiklerin kesilerek kan kültürünün yinelenmesi gerekir. Giderek daha sık karşılaşılan bir olasılık geleneksel kültür koşullarında sınırlı ölçüde çoğalan ya da zor üreyen ya da saptanması özel gereçler gerektiren mikroorganizmalarla enfeksiyondur (bkz. Bölüm C).⁸³ Bu mikroorganizmalar protez kapak, kalıcı venöz kateter, *pacemaker*, böbrek yetersizliği ve bağışıklık yetersizliği bulunan hastaları etkileyen EE'de özellikle yaygın olabilir (Tablo 10). Derhal bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınması tavsiye edilmektedir.

3. Histolojik/immünojenetik teknikler

Çıkarılmış kapak dokusunun ya da embolik parçaların patolojik incelemesi EE tanısında altın standart olmaya devam etmektedir ve eğer özel boyama ya da immünohistolojik tekniklerle etken mikroorganizma saptanabilirse antimikrobik tedavi için yol gösterici de olabilir. Elektron mikroskopisi duyarlılığı yüksek bir tekniktir ve yeni mikroorganizmaların ayırt edici özelliklerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir; ancak bu yöntem hem zaman alır hem de pahalıdır. İndirekt immüno Floresans ya da enzim bağlı immüno soran esey (ELISA) kullanılarak gerçekleştirilen serolojik testlerle *Coxiella burnetii* ve *Bartonella* türleri kolaylıkla saptanabilir ve yeni veriler stafilokoklar için de aynı tekniklerin kullanılabilirliğini göstermektedir.⁸⁴ İmmünojenetik idrar analizleri mikroorganizmaların yıkım ürünlerini saptama olanağı



Şekil 2 Kültürde pozitif ve negatif sonuç alınan enfektif endokarditte mikrobiyolojik tanı. EE = enfektif endokardit; PCR = polimeraz zincir reaksiyonu.*Mikroorganizma saptanamazsa ve hastanın durumu stabilize, antibiyotik kesilmesini ve kan kültürlerinin tekrarlanması düşünün.

Tablo 10 Kültür negatif enfektif endokarditte seyrek görülen nedenlerin araştırılması

Patojen	Tanısal işlemler
<i>Brucella</i> türleri	Kan kültürleri; seroloji; cerrahi materyalin immünohistolojik ve PCR değerlendirmesi
<i>Coxiella burnetii</i> türleri	Seroloji (IgG faz 1 >1:800); doku kültürü, cerrahi materyalin immünohistolojik ve PCR değerlendirmesi
<i>Bartonella</i> türleri	Kan kültürleri; seroloji; cerrahi materyalin kültürü ve immünohistolojik ve PCR değerlendirmesi
<i>Tropheryma whipplei</i> türleri	Cerrahi materyalin histolojik ve PCR değerlendirmesi
<i>Mycoplasma</i> türleri	Seroloji; cerrahi materyalin kültürü ve immünohistolojik ve PCR değerlendirmesi
<i>Legionella</i> türleri	Kan kültürleri; seroloji; cerrahi materyalin kültürü ve immünohistolojik ve PCR değerlendirmesi

PCR = polimeraz zincir reaksiyonu.

Tablo 11 Enfektif endokardit tanısında modifiye Duke ölçütleri (Li ve ark.,⁹⁴ uyarlanarak yayımlanmıştır)

MAJÖR ÖLÇÜTLER	
Kan kültürü EE açısından pozitif	
<ul style="list-style-type: none"> İki ayrı kan kültüründe EE ile uyumlu tipik mikroorganizmalar: Viridans streptokoklar, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK grubu, <i>Staphylococcus aureus</i>, ya da Birincil odak olmaması koşuluyla, toplumdaki edinilmiş enterokoklar ya da Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde EE ile uyumlu mikroorganizmalar: >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da Üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması ya da <i>Coxiella burnetii</i> için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması 	
Endokardiyal tutulum kanıtları	
<ul style="list-style-type: none"> Ekokardiyografi EE için pozitif Vejetasyon - Ape - Protez kapakta yeni ortaya çıkan kısmi ayrışma (dehiscens) Yeni valvüler yetersizlik 	
MİNÖR ÖLÇÜTLER	
<ul style="list-style-type: none"> Yatkınlık: yatkınlık oluşturan kalp sorunu, damardan madde kullanımı Ateş: vücut sıcaklığının >38°C olması Vasküler olaylar: majör arteriyel emboli, septik pulmoner enfarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal hemoraji; konjunktival hemoraj, Janeway lezyonları İmmünolojik olaylar: glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör Mikrobiyolojik kanıtlar: kan kültürü pozitifdir, ancak majör ölçütler yoktur ya da EE ile uyumlu bir mikroorganizma ile aktif enfeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar 	
Şunlar varsa EE tanısı kesindir:	Şunlar varsa EE tanısı mümkündür:
2 majör ölçüt ya da	1 majör ve 1 minör ölçüt ya da
1 majör ölçüt ve 3 minör ölçüt ya da	3 minör ölçüt
5 minör ölçüt	

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–638'den uyarlanarak yayımlanmıştır.

verebilir ve bu teknik kullanılarak ELISA ile *Legionella* türlerinin saptandığı bildirilmiştir. Bu yöntemlerin kabul edilmiş tanı ölçütleri arasına katılması için ileriye yönelik çalışmalarla geçerliliğinin doğrulanması gerekmektedir.

4. Moleküler biyoloji teknikleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) EE'li hastalarda zor üreyen ve kültür yapılamayan etkenlerin hızla ve güvenilir biçimde saptanmasına olanak verir.⁸⁵ EE için cerrahi girişim uygulanan hastalardan alınan kapak dokuları kullanılarak bu tekniğin geçerliliği onaylanmıştır.⁸⁶ Aşırı duyarlılık gibi bazı avantajları bulunmakla birlikte, tam kan örneklerine güvenilir bir şekilde uygulanamaması, kontaminasyon riskinin bulunması, klinik örneklerde PCR inhibitörlerinin varlığından kaynaklanan yalancı negatifler, bakterilerin antimikrobik etken maddelere karşı duyarlılıkları konusunda bilgi sağlayamaması ve klinik remisyona rağmen pozitifliğin devam etmesi gibi yöntemin kendine özgü kısıtlılıkları da vardır. Çıkarılmış bir kapağın patolojik incelemesi sırasında PCR'ın pozitif olması, kapaktan alınan kültürler pozitif olmadığı sürece, tedavide başarısızlıkla eşanlamalı değildir. Gerçekten de enfeksiyonun başarıyla eradikasyonundan sonra PCR pozitifliği aylarca devam edebilmektedir.^{87,88} İyileştirme çalışmaları (gerçek zamanlı PCR ve daha geniş bir karşılaştırmalı gen dizilimi yelpazesinin kullanılabilmesi de dahil olmak üzere)⁸⁹ ve yeni ortaya çıkan diğer teknolojilerin⁹⁰ varlığı bu yetersizliklerin birçoğunu giderecektir; ancak yine de sonuçların uzman-

lar tarafından dikkatle yorumlanması gerekmektedir. PCR pozitifliği EE'de en önemli tanı ölçütü olarak ileri sürülmüş olmakla birlikte⁹¹ bu tekniğin birincil tanı aracı olarak kan kültürlerinin yerini alma olasılığı düşük görünmektedir. Kan kültürü negatif olan ve kapak cerrahisi ya da embolektomi uygulanan hastalarda, çıkarılan kapak dokusunda ya da embolik materyalde PCR uygulanmalıdır.

Tanı ölçütleri ve kısıtlılıkları

Klinik, ekokardiyografik ve mikrobiyolojik bulgulara dayanan Duke ölçütleri⁹² EE tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük (genel olarak yaklaşık %80) sağlamaktadır. Bu ölçütlerde yapılan güncel değişikliklerde Q-atesinin (*Coxiella burnetii*'nin tüm dünyada yol açtığı bir zoonozis) rolü, stafilokokal enfeksiyon prevalansındaki artış ve yaygın TÖE kullanımı dikkate alınarak, günümüzde tanı sınıflaması için modifiye Duke ölçütleri adıyla tavsiye edilmektedir (Tablo 11).^{93,94}

Ancak bu değişikliklerin resmi nitelikte çalışmalarla geçerliliğinin gösterilmesi gerektiği ve ilk ölçütlerin başlangıçta epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda EE olgularını tanımlamak için geliştirilmiş olduğu unutulmamalıdır. Ölçütlerde bazı açık yetersizlikler vardır ve özellikle değiştirilmiş ölçütlerin duyarlılığının azaldığı, örn. kan kültürünün negatif olduğu, enfeksiyonun protez kapağını ya da *pacemaker* bağlantılarını etkilediği ve EE'nin sağ kalbi tuttuğu (özellikle İVİK'lerde) durumlarda klinik yargı belirleyici olmaya devam etmektedir.⁹⁵

Özetlemek gerekirse, EE tanısında ekokardiyografi ve kan kültürleri temel taşıdır. Öncelikle TTE gerçekleştirilmelidir; ancak kuşku ya da kesin EE olgularının büyük bölümünde sonuçta hem TTE hem de TÖE'nin yapılması gerekmektedir. Duke ölçütleri EE'nin sınıflandırılmasında yararlı olsalar da klinik yargının yerini alamazlar.

G. Hastaneye yatış sırasında prognostik değerlendirme

EE hastalarında hastanede ölüm oranı %9.6 ile %26 arasında değişse de^{14,68,96-102} hastadan hastaya büyük farklılık göstermektedir. Ölüm riski en yüksek olan hastaların hızla saptanması hastalığın seyrini değiştirme ve prognozu iyileştirme olanağı yaratabilir. Bu yaklaşım ayrıca daha yakından izleme ve daha agresif tedavi stratejilerinden (örn. acil cerrahi) yarar görebilecek olan yakın dönemde en kötü sonlanımın beklendiği hastaların belirlenmesine de olanak verecektir.

EE'de prognozu etkileyen dört ana faktör vardır: hastaların özellikleri; kardiyak olan ve olmayan komplikasyonların varlığı ya da yokluğu; enfeksiyona yol açan mikroorganizma; ekokardiyografi bulguları (Tablo 12). Sol taraflı EE hastalarındaki risk bu değişkenlere göre formel olarak değerlendirilmiştir.^{96,97} Kalp yetersizliği (KY), perianüler komplikasyonlar ve/veya *S. aureus* enfeksiyonu olan hastalarda ölüm ve hastalığın aktif evresinde cerrahi girişim gereksinimi riski en yüksektir.⁹⁶ Bu faktörlerden üçü bir aradayken risk %79'a çıkmaktadır.⁹⁶ Bu nedenle söz konusu hastaların yakından izlenmesi ve cerrahi girişim olanağı bulunan üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir. Ağır eşzamanlı hastalıklar, insüline bağımlı diyabet, baskılanmış sol ventrikül işlevi ve inmenin varlığı da hastanede olumsuz sonlanım göstergeleridir.^{97-99,102-104} Acil cerrahi

gerektiren hastalarda, inatçı enfeksiyon ve böbrek yetersizliği ölüm açısından tahmin etmenidir.¹⁰⁷ Beklenebileceği gibi en kötü prognoz, cerrahi endikasyonu olan ancak cerrahiye imkânsız kılan risk faktörlerinden ötürü cerrahi uygulanamayan hastalarda görülmektedir.¹⁵

Özetlemek gerekirse, yatış sırasında basit klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik parametreler kullanılarak prognostik değerlendirme gerçekleştirilebilir. Bu değerlendirme en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde de kullanılmalıdır.

H. Antimikrobik tedavi: ilkeleri ve yöntemleri

Genel ilkeler

EE'de başarılı tedavi için mikropların antimikrobik ilaçlarla eradike edilmesi gerekir. Cerrahi girişim enfekte materyali ortamdaki uzaklaştırarak ve apse drenajı yoluyla tedaviye katkı sağlar. Konağın savunma sistemlerinin etkisi çok azdır. Bu, hem hayvan deneylerinde hem de insanlarda bakterisit tedavilerin neden bakteriyostatik tedavilerden daha etkili olduğunu açıklamaktadır.^{108,109}

Aminoglikozidler hücre duvarı inhibitörleriyle (yani, β -laktamlar ve glikopeptidler) bakterisit aktivite için sinerjistik etkide bulunur ve tedavi süresinin kısaltılması (örn. oral streptokoklar) ve sorumlu mikroorganizmaların (örn. *Enterococcus* türleri) eradikasyonu açısından yararlıdır.

İlaçların bakteri öldürücü etkilerinin önündeki büyük engellerden birisi de bakteriyel antibiyotik toleransdır. Tolerans gelişmiş olan mikroplar dirençli değildir; yani bu mikroorganizmalar ilacın çoğalmayı inhibe eden etkilerine karşı hâlâ duyarlı olmalarına karşın, ilacın öldürücü etkilerinden kaçabilmekte ve tedavi bırakıldıktan sonra tekrar

Tablo 12 EE hastalarında olumsuz sonlanım tahmin göstergeleri

Hastaların özellikleri

- İleri yaş
- Protez kapakta EE
- İnsüline bağımlı diabetes mellitus
- Eşlik eden hastalıklar (örn. kırılmalık, önceden kardiyovasküler, renal ya da pulmoner hastalık bulunması)

EE komplikasyonları bulunması

- Kalp yetersizliği
- Böbrek yetersizliği
- İnme
- Septik şok
- Perianüler komplikasyonlar

Mikroorganizmalar

- *S. aureus*
- Mantarlar
- Gram negatif çomaklar

Ekokardiyografik bulgular

- Perianüler komplikasyonlar
- Sol tarafta şiddetli valvüler yetersizlik
- Sol ventrikülde ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması
- Pulmoner hipertansiyon
- Büyük vejetasyonlar
- Şiddetli protez işlev bozukluğu
- Mitral kapakta erken kapanma ve diğer diyastolik basınç artışı bulguları

çoğalabilmektedir. Yavaş çoğalan ya da durağan mikroplar antimikrobiklerin çoğuna karşı fenotipik tolerans göstermektedir (bir ölçüye kadar rifampin hariç). Vejetasyonlarda ve biyofilmlerde, örn. protez kapak endokarditinde (PKE) görülmekte ve enfekte olmuş kalp kapaklarının tam olarak sterilize edilmesi için uzun süreli tedavi (6 hafta) gereksiniminin gerekçesini oluşturmaktadırlar. Bazı bakteriler hem aktif büyüme evrelerinde hem de duragan (uyku) oldukları evrede tolerans göstermelerini sağlayan mutasyonlara sahiptirler. Toleranslı mikroorganizmalara karşı monoterapi yerine bakterisit ilaç kombinasyonları tercih edilir.

PKE'de ilaç tedavisi doğal kapak endokarditindeki (DKE) tedavi süresine (2-6 hafta) göre daha uzun olmalıdır (en az 6 hafta); ancak suşların duyarlı olduğu durumlarda tedaviye rifampin eklenmesi gereken stafilkokal PKE dışında, iki tedavi diğer açılardan benzerdir.

Antibiyotik tedavisi sırasında bir protezle kapak replasmanı gerektiren DKE'de ameliyat sonrası antibiyotik tedavisi PKE için tavsiye edilen değil, DKE için tavsiye edilen tedavi olmalıdır. Hem DKE hem de PKE'de tedavi süresi cerrahi girişimin tarihine göre değil, etkili antibiyotik tedavisinin ilk gününe göre belirlenmektedir. Cerrahi girişim sonrasında ancak kapak kültürleri pozitif ise^{109a} tam bir tedavi kürüne başlanmalı ve antibiyotik seçimi en son izole edilmiş bakterinin duyarlılığına dayandırılmalıdır.

Penisiline duyarlı oral streptokoklar ve D grubu streptokoklar

Duyarlı streptokoklara (penisilin MİK ≤ 0.125 mg/L) karşı tavsiye edilen tedaviler *Tablo 13*'te özetlenmiştir.^{3,7,110-112} Beklenen şifa oranı $>95\%$ 'tir. Komplikasyonsuz olgularda, penisilin ya da seftriakson ile gentamisin ya da netilmisinden oluşan kısa süreli (2 haftalık) kombinasyon tedavisi uygulanabilir.^{113,114} Son iki çalışmada gentamisin ve netilmisinin duyarlı streptokoklara bağlı EE'si ve böbrek işlevleri normal olan hastalara günde tek doz olarak uygulanabilecekleri gösterilmiştir. Tek başına ya da günde bir kez gentamisin veya netilmisin ile birlikte uygulanan seftriakson ayaktan tedavide özellikle kolaylık sağlar.¹¹³⁻¹¹⁵ Beta-laktamlara alerjisi olan hastalara vankomisin verilmelidir. Alternatif olarak teikoplanin önerilmiştir;³ bu ilacın önce yükleme dozu verilmeli (3 gün süreyle 12 saatte 6 mg/kg) ve ardından 6-10 mg/kg/günlük doz uygulanmalıdır. İlaç serum proteinlerine yüksek oranda bağlandığından (≥ 98) ve vejetasyonlara yavaş penetre olduğundan yükleme dozu önemlidir.¹¹⁶ Ancak streptokokal¹¹⁷ ve enterokokal¹¹⁸ EE'deki etkinliği yalnızca az sayıda geriye dönük çalışmada değerlendirilmiştir.

Penisiline dirençli oral streptokoklar ve D grubu streptokoklar

Penisiline dirençli oral streptokoklar, görece dirençli (MİK 0.125–2 mg/L) ve tam dirençli (MİK >2 mg/L) olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak, bazı kılavuzlarda >0.5 mg/L'lik MİK değeri tam direnç olarak kabul edilmektedir.^{3,7,110} Bu tür dirençli streptokokların sayısı artmaktadır. Son dönemde çok sayıda suşun toplandığı çalışmalarda, görece ve tam dirençli *S. mitis* ve *S. oralis* için bildirilen oranlar $> 30\%$ 'dur.^{118,119}

Öte yandan, D grubu streptokokların $>99\%$ 'u, penisiline duyarlılıklarını sürdürmektedir. Penisiline dirençli streptokokal EE'ye yönelik tedavi kılavuzları, geriye dönük serilere dayanmaktadır. Bunlardan dördünün derlenmesinden elde edilen sonuçlara göre, 47/60 (%78) hasta çoğunlukla aminoglikozidlerle kombinasyon halinde penisilin G ya da seftriaksonla ve bazıları da tek başına klindamisin ya da aminoglikozidlerle tedavi edilmiştir.¹²⁰⁻¹²³ Penisilin MİK değerleri çoğunlukla ≥ 1 mg/L olarak bulunmuştur. Elli hasta (%83) tam olarak iyileşmiş ve 10'u ise (%17) ölmüştür. Ölüme yol açan, direnç değil; hastaların altta yatan hastalıkları olmuştur.¹²² Tedavi sonucu, PKE ve DKE'de benzerdir.¹²¹ Dolayısıyla, penisiline dirençli ve penisiline duyarlı oral streptokoklar için antibiyotik tedavisi niteliksel olarak benzerdir (*Tablo 13*). Ancak, penisiline dirençli olgularda aminoglikozid tedavisi 3-4 haftaya kadar uzatılabilir; kısa süreli tedavi rejimleri tavsiye edilmemektedir. Direnç düzeyi yüksek izolatlarla (MİK >4 mg/L) ilgili çok az deneyim bulunmaktadır; bu gibi durumlarda vankomisin tercih edilebilir.

Streptococcus pneumoniae, β -hemolitik streptokoklar (A, B, C ve G grupları)

Antibiyotiklerin kullanıma sunulmasından bu yana *S. pneumoniae*'ye bağlı EE ender olarak görülmeye başlanmıştır. Olguların %30'a yakın kısmında penisiline direnç durumunda özel dikkat gerektiren menenjit ile ilişkilidir.¹²⁴ Kurallara uygun şekilde araştırılmamış 2 haftalık kısa süreli bir tedavide kullanım dışında, penisiline duyarlı suşların (MİK ≤ 0.1 mg/L) tedavisi oral streptokokların tedavisi ile benzerdir (*Tablo 13*) Bu, menenjitin olmadığı penisiline dirençli suşlar (MİK >1 mg/L) için de geçerlidir. Menenjitli olgularda, penisilinden kaçınılmalıdır çünkü beyin-omurilik sıvısına yeterince penetre olmaz, bu nedenle penisilin yerine tek başına seftriakson ya da sefotaksim verilmeli ya da vankomisinle birlikte uygulanmalıdır.¹²⁵

A, B, C ve G grubu streptokoklara bağlı EE –*S. milleri* grubu (*S. constellatus*, *S. anginosus* ve *S. intermedius*) dahil– görece enderdir.¹²⁶ A grubu streptokoklar β -laktamlara karşı eşit oranda duyarlı iken, diğer serogruplar direnç gösterebilmektedir. B grubu streptokoklara bağlı EE, önceden peripartum dönemde görülürken, artık diğer erişkinlerde, özellikle de yaşlı kişilerde ortaya çıkmaktadır. B, C ve G grubu streptokoklar ve *S. milleri*, apselere yol açarlar ve bu nedenle ek cerrahi girişim gerektirebilir.¹²⁶ B grubu PKE'nin ölüm oranı çok yüksektir ve kalp ameliyatı tavsiye edilmektedir.¹²⁷ Antibiyotik tedavisi, kısa süreli tedavinin tavsiye edilmemesi dışında, oral streptokoklardaki ile benzerdir (*Tablo 13*).

Nütrisyonel olarak değişken streptokoklar

Bunlar, olasılıkla gecikmiş tanı ve tedaviye bağlı olarak yüksek oranda komplikasyon ve tedavi başarısızlıklarının (%40'a kadar) eşlik ettiği¹²⁸ uzun bir seyri olan EE'e yol açarlar. Yakın tarihli bir çalışmada, penisilin G ya da seftriakson artı gentamisin ile başarıyla tedavi uygulanmış sekiz olgu bildirilmiştir.¹²⁹ Yedi hastada geniş vejetasyonlar (>10 mm) vardır ve cerrahi girişim uygulanmıştır. Antibiyotik tavsiyeleri, en azından ilk 2 hafta boyunca bir aminoglikozidle birlikte 6 hafta boyunca penisilin G, seftriakson ya da vankomisini içermektedir.

Tablo 13 Oral streptokoklar ve D grubu streptokoklara^a bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Kanıt düzeyi
Penisiline tam duyarlı suşlar (MİK <0.125 mg/L)			
Standart tedavi			
Penisilin G ^b ya da Amoksisilin ^d ya da Seftriakson ^e	12–18 milyon U/gün i.v. 6 doz halinde 100–200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde 2 g/gün i. v. ya da i.m. 1 doz Pediyatrik dozlar^f Penisilin G 200,000 U/kg/gün i.v. bölünmüş 4-6 doz. Amoksisilin 300 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 4-6 doz. Seftriakson 100 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 1 doz.	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B
İki haftalık tedavi (g)			
Penisilin G ya da Amoksisilin ^d ya da Seftriakson ^e ile Gentamisin ^h ya da Netilmisin	12–18 milyon U/gün i.v. 6 doz halinde 100–200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde 2 g/gün i. v. ya da i.m. 1 doz 3 mg/kg/gün, i.v. ya da i.m. 1 doz 4–5 mg/kg/gün i.v. 1 doz Pediyatrik dozlar^f Penisilin, amoksisilin ve seftriakson yukarıdaki gibi. Gentamisin 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m., 1 doz ya da eşit olarak bölünmüş 3 doz.	2 2 2 2	I B I B I B I B
Beta-laktama alerjisi olan hastalarda			
Vankomisin ⁱ	30 mg/kg/gün, i.v. 2 doz halinde Pediyatrik dozlar^f Vankomisin 40 mg/kg/gün, i.v. eşit olarak bölünmüş 2-3 doz.	4 ^c	I C
Penisiline görece dirençli suşlar (MİK 0.125 – 2 mg/L)			
Standart tedavi			
Penisilin G ya da Amoksisilin ^d ile Gentamisin ^h	24 milyon U/gün i.v. 6 doz halinde 200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde 3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	4 ^c 4 ^c 2	I B I B
Beta-laktama alerjik hastalarda			
Vankomisin ⁱ ile Gentamisin ^h	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde Pediyatrik dozlar^f Yukarıdaki gibi. 3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	4 ^c 2	I C

^aDiğer streptokok türleri için metne bakınız.

^b>65 yaş ya da böbrek işlevi bozuk olan hastalarda tercih edilir.

^cPKE'de 6 haftalık tedavi.

^dYa da ampisilin, amoksisilin ile aynı dozlar.

^eAyaktan tedavide tercih edilir.

^fPediyatrik dozlar, erişkin dozlarını aşmamalıdır.

^gSadece komplikasyonlu doğal kapak EE'si varsa.

^hBöbrek işlevi ve serum gentamisin konsantrasyonları haftada bir kez izlenmelidir. Günlük tek doz olarak verildiğinde, doz öncesi (çukur) konsantrasyonlar <1 mg/L ve doz sonrası (doruk; enjeksiyondan 1 saat sonra) serum konsantrasyonları ~10-12 mg/L olmalıdır.¹¹²

ⁱSerum vankomisin konsantrasyonları doz öncesi (çukur) düzeyde 10-15 mg/L'ye ve doz sonrası düzeyde (doruk; infüzyonun tamamlanmasından 1 saat sonra) 30-45 mg/L'ye ulaşmalıdır.

Tablo 14 Staphylococcus türlerine bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi.

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Kanıt düzeyi
Doğal kapak			
Metisiline duyarlı suşlar:			
(Flu)kloksasilin ya da Oksasilin <i>ile</i>	12 g/gün i.v. 4-6 doz halinde	4-6	I B
Gentamisin ^a	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde Pediyatrik dozlar^b Oksasilin ya da (Flu)kloksasilin 200 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 4-6 doz halinde. Gentamisin 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. eşit olarak bölünmüş 3 doz halinde.	3-5 gün	
Penisiline alerjisi olan hastalar ya da metisiline dirençli staflokoklar:			
Vankomisin ^c <i>ile</i>	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	4-6	I B
Gentamisin ^a	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde Pediyatrik dozlar^b Vankomisin 40 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 2-3 doz halinde	3-5 gün	
Protez Kapak			
Metisiline duyarlı suşlar:			
(Flu)kloksasilin ya da Oksasilin <i>ile</i>	12 g/gün i.v. 4-6 doz halinde	≥6	I B
Rifampin ^d ve	1200 mg/gün i.v. ya da oral yoldan 2 doz halinde	≥6	
Gentamisin ^e	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde Pediyatrik dozlar^b Oksasilin ya da (Flu)kloksasilin yukarıdaki gibi. Rifampin 20 mg/kg/gün, i.v. ya da oral yoldan eşit olarak bölünmüş 3 doz halinde.	2	
Penisiline alerjisi olan hastalar ya da metisiline dirençli staflokoklar:			
Vankomisin ^c <i>ile</i>	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	≥6	I B
Rifampin ^d ve	1200 mg/gün i.v. ya da oral yoldan 2 doz halinde	≥6	
Gentamisin ^e	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde Pediyatrik dozlar^b Yukarıdaki gibi.	2	

^aGentamisin'in eklenmesinin klinik yararı, kurallara uygun şekilde gösterilmemiştir. Kullanılması toksisite artışı ile ilişkilidir ve bu nedenle tercihe bağlıdır.

^bPediyatrik dozlar erişkin dozlarını aşmamalıdır.

^cSerum vankomisin konsantrasyonları, doz öncesi (çukur) düzeylerde 25-30 mg/L'ye ulaşmalıdır.

^dRifampin varfarinin ve diğer ilaçların hepatik metabolizmasını artırır. Rifampinin protez cihaz enfeksiyonunda özel bir rolü olduğuna inanılmaktadır, çünkü yabancı materyale tutunan bakterileri yok etmeye yardım eder.¹³⁵ Rifampin, dirençli mutant seleksiyonu riskini en aza indirmek için her zaman etkili başka bir anti-staflokokal ilaçla birlikte kullanılmalıdır.

^eGentamisin'in klinik yararı gösterilmemiş olmakla birlikte, PKE için tavsiye edilmesi devam etmektedir. Böbrek işlevinin ve serum gentamisin konsantrasyonlarının haftada bir kez izlenmesi (böbrek yetersizliği olan hastalarda haftada iki kez) gerekmektedir. Bölünmüş üç doz halinde verildiğinde, doz öncesi (çukur) konsantrasyonlar <1 mg/L ve doz sonrası (doruk; enjeksiyondan 1 saat sonra) 3-4 mg/L arasında olmalıdır.¹¹²

Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilocoklar

Staphylococcus aureus, genellikle akut ve tahrip edici EE'den sorumludur, buna karşılık KNS daha uzun süreli kapak enfeksiyonlarına neden olur (*S. lugdunensis* ve bazı *S. capitis* olguları hariç).^{130,131} Tablo 14'te hem doğal hem de protez kapakta EE olgularında, metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *S. aureus* ve KNS için tedavi tavsiyeleri özetlenmektedir. Önemli bir nokta, *S. aureus*'a bağlı EE'de aminoglikozidlerin eklenmesinin yararının kurallara uygun şekilde gösterilmemiş olmasıdır.^{132,133} Aminoglikozidlerin kullanımı DKE'de tedavinin ilk 3-5 günü için tercihe bağlıdır, PKE'de ise ilk 2 hafta için tavsiye edilmektedir. Komplikasyonsuz sağ taraflı EE'de (ayrıca bakınız Bölüm L), kısa süreli (2 hafta) ve oral tedavi önerilmektedir, ancak bu rejimler sol taraflı EE için geçerli değildir.

Staphylococcus aureus'a bağlı PKE, oldukça yüksek bir ölüm riski (>45%) taşır¹³⁴ ve genellikle erken kapak replasmanı gerektirir. DKE ile karşılaştırıldığında görülen diğer farklılıklar, genel tedavi süresi, uzun süreli ek aminoglikozid kullanımı ve tedaviye rifampin eklenmesidir. Rifampinin kullanılması enfekte olmuş ortopedik protezlerin tedavisinde¹³⁵ (kinolonlar ile kombinasyon halinde) ve vasküler protezlerde yineleyen enfeksiyonun önlenmesindeki başarısına dayanmaktadır.¹³⁶ Kanıt düzeyi zayıf olmakla birlikte, stafilocoklara bağlı PKE tedavisine rifampinin eklenmesi standart uygulamadır, ne var ki bu tedavi mikrobik direnç, hepatotoksisite ve ilaç etkileşimlerine yol açabilir.¹³⁷

Metisiline dirençli ve vankomisine dirençli stafilocoklar

MDiSA, birçok β-laktama çapraz direnç gösteren düşük afiniteli plazma bağlayıcı protein (PBP) 2A üretir. Genellikle, birden çok antibiyotiğe karşı dirençlidirler ve şiddetli enfeksiyonları tedavi etmek için geriye sadece vankomisin kalmaktadır. Ancak, tüm dünyada vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* (VISA) (MİK 4-16 mg/L) ve hetero-VISA (MİK ≤ 2 mg/L, ancak yüksek konsantrasyonlarda çoğalan alttopluluklarla) gibi mikroorganizmalar ortaya çıkmakta ve bunlar EE tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır.¹³⁸ Ayrıca, son yıllarda enfekte olmuş hastalardan yeni tedavi yaklaşımlarını gerekli kılan, vankomisine yüksek düzeyde dirençli bazı *S. aureus*'lar izole edilmiştir. Kısa bir süre önce, *S. aureus* bakteriyemisi ve sağ taraflı EE'de kullanılacak yeni bir lipopeptid daptomisin (6 mg/kg/gün i.v.) tedavisi onay almıştır.¹³⁹ Gözlem çalışmaları, daptomisinin aynı zamanda sol taraflı EE tedavisinde de dikkate alınabileceğini ve metisilin ve vankomisin direncinin üstesinden gelebileceğini düşündürmektedir.¹⁴⁰ Ancak, tanımlayıcı çalışmalar bulunmamaktadır. En önemlisi, daha fazla direnci önlemek için daptomisin uygun dozlarda verilmesi gerekmektedir.^{139,141} Diğer seçenekler ise, görece iyi bir PBP2A afinitesi olan yeni β-laktamlar, β-laktamli ya da β-laktamsız kinupristin-dalfopristin,^{142,143} β-laktamlar artı oksazolidinonlar¹⁴⁴ ve β-laktam artı vankomisinden¹⁴⁵ oluşmaktadır. Böylesi olgular, tedavinin bir enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla işbirliği içinde uygulanmasını gerektirir.

Enterococcus spp. (Enterekok türleri)

Enterekokal EE'ye, çoğunlukla *Enterococcus faecalis* (olguların %90'ı) ve çok daha seyrek olarak da *Enterococcus faecium* ya da diğer türler neden olur. İki temel sorun oluşturmaktadırlar. Birincisi, enterekoklar antibiyotik kaynaklı öldürmeye oldukça toleranslıdır ve yok edilmeleri için hücre duvarı inhibitörleri ile aminoglikozidlerin sinerjik bakterisit kombinasyonlarının uzun süreli (6 haftaya kadar) olarak uygulanması gerekir. (Tablo 15). İkinci olarak, bunlar aminoglikozidler, β-laktamlar (PBP5 modifikasyonu ve bazen β-laktamazlar aracılığıyla) ve vankomisin dahil, birden çok ilaca karşı dirençli olabilirler.¹⁴⁶

Penisiline tam duyarlı suşlar (penisilin MİK ≤8 mg/L), gentamisin ile kombinasyon halinde penisilin G ya da ampisilin (ya da amoksisilin) uygulanarak tedavi edilmektedir. MİK değerleri 2-4 kat daha düşük olduğundan ampisilin (ya da amoksisilin) tercih edilebilir. Uzun süreli gentamisin kürü, serum ilaç düzeyleri ile böbrek ve vestibüler işlevlerin düzenli olarak izlenmesini gerektirmektedir. Bir çalışmada, 91 enterokokal EE olgusunun 74'ünde (%81) kısa süreli aminoglikozid uygulamasının (2-3 hafta) başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir.¹⁴⁷ Bu seçenek, uzun süreli tedavinin toksisite nedeniyle sınırlandırıldığı olgularda düşünülebilir.

Yüksek düzeyde gentamisin direnci, hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'da sık görülür.¹⁴⁶ MİK değeri >500 mg/L olan bir aminoglikozid, hücre duvarı inhibitörleriyle olan bakterisit sinerjiyi kaybettiğinden bu durumlarda aminoglikozidler kullanılmamalıdır. Streptomisin, böyle olgularda etkin kalabilir ve yararlı bir seçenektir. Gentamisine dirençli *E. faecalis*'e karşı çok yakın zamanda tanımlanan bir seçenek ise, kompleman PBP'leri inhibe ederek sinerji sağlayan ampisilin ve seftriakson kombinasyonudur.¹⁴⁸ Bunun dışında, daha uzun süreli β-laktam ya da vankomisin uygulaması düşünülmelidir.

β-laktam ve vankomisin direnci, çoğunlukla *E. faecium*'da gözlemlenir. İkili direnç seyrek olduğundan, vankomisine dirençli suşlara karşı β-laktam ve vankomisine dirençli suşlara karşı da β-laktam kullanılabilir. Kinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesilin ile farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yine, bu durumlarda bir enfeksiyon hastalıkları uzmanının yetenek ve deneyimi gerekmektedir.

Gram negatif bakteriler

1. HACEK'le ilişkili türler

HACEK Gram negatif çomaklar, özel inceleme gerektiren zor üreyen mikroorganizmalardır (ayrıca bkz. Bölüm C). Yavaş üredikleri için, standart MİK testlerinin yorumlanması zor olabilir. Bazı HACEK grubu çomaklar, β-laktamaz üretir ve bu nedenle ampisilin ilk seçenek olmaktan çıkar. Bu durumun aksine, seftriaksona, diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere ve kinolonlara duyarlıdırlar; standart tedavi 4 hafta boyunca günde 2 g seftriaksondur. Eğer β-laktamaz üretmezlerse bir diğer seçenek 4 hafta boyunca intravenöz ampisilin (4 ya da 6 doz halinde günde 12 g i.v.) artı gentamisin (iki ya da üç doz bölünmüş halde günde 3 mg/kg). Siprofloksasin (2 x 400 mg/gün i.v. ya da oral yoldan 1000 mg/gün) geçerliliği daha az onaylanmış bir seçenektir.^{149,150}

Tablo 15 Enterococcus spp.'ye (Enterokok türlerine) bağlı enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Kanıt düzeyi
Beta-laktam ve gentamisine duyarlı suşlar (direnci izolatlar için bkz.^{a,b,c})			
Amoksisilin <i>ile</i>	200 mg/kg/gün i.v. 4-6 doz halinde	4-6 ^d	I B
Gentamisin ^e	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde <i>Pediyatrik dozlar^f</i> Amoksisilin 300 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 4-6 doz halinde. Gentamisin 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. eşit olarak bölünmüş 3 doz halinde.	4-6	
YA DA			
Ampisilin <i>ile</i>	200 mg/kg/gün i.v. 4-6 doz halinde	4-6 ^d	I B
Gentamisin ^e	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde <i>Pediyatrik dozlar^f</i> Ampisilin 300 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 4-6 doz halinde. Gentamisin yukarıdaki gibi.	4-6	
YA DA			
Vankomisin ^g <i>ile</i>	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	6	I C
Gentamisin ^e	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde <i>Pediyatrik dozlar^f</i> Vankomisin 40 mg/kg/gün i.v. eşit olarak bölünmüş 2-3 doz halinde. Gentamisin yukarıdaki gibi.	6	

^aGentamisine yüksek düzeyde direnci (MIK >500 mg/L): Streptomisine duyarlı ise, gentamisin yerine eşit olarak bölünmüş dozlar halinde 15 mg/kg/gün streptomisin verin (I, A). Aksi halde, daha uzun süreli β-laktam tedavisi kullanın. Son zamanlarda gentamisine direnci E. faecalis için ampisilin ile seftriakson kombinasyonu önerilmektedir.¹⁴⁸ (IIa, B).

^bβ-laktam direnci: (i) eğer β-laktamaz üretimine bağlıysa, ampisilin yerine ampisilin –sulbaktam ya da amoksisilin yerine de amoksisilin– klavulanat verin (I, C); (ii) eğer PBP'lerdeki değişime bağlıysa vankomisine dayalı rejimleri kullanın.

^cAminoglikozidlere, β-laktamlara ve vankomisine karşı çoklu direnci: önerilen alternatifler: (i) ≥8 hafta boyunca linezolid 2 x 600 mg/gün i.v. ya da oral yoldan (IIa, C) (hematolojik toksisiteyi izleyin), (ii) ≥8 hafta boyunca kinupristin-dafopristin 3 x 75 mg/kg/gün (IIa, C); (iii) ≥8 hafta boyunca, imipenem artı ampisilin ya da seftriakson artı ampisilin içeren β-laktam kombinasyonları (IIb, C).

^dSemptomları 3 aydan fazla süren ve PKE bulunan hastalarda 6 haftalık tedavi tavsiye edilmektedir.

^eAmioglikozidlerin serum düzeylerini ve böbrek işlevini Tablo 13'te belirtildiği şekilde izleyin.

^fPediyatrik dozlar, erişkin dozlarını aşmamalıdır.

^gβ-laktama alerjisi olan hastalarda. Serum vankomisin konsantrasyonlarını Tablo 13'te belirtildiği şekilde izleyin.

2. HACEK dışı türler

Uluslararası Endokardit Ortak Çalışma Grubu (ICE, International Collaboration on Endocarditis), 2761 EE olgusundan 49'unda (%1.8) HACEK dışı Gram negatif bakteri bulunduğunu bildirmiştir.¹⁵¹ Tavsiye edilen tedavi, erken evrede cerrahi girişim artı uzun süreli (≥6 hafta) bakterisit β-laktam ve aminoglikozid kombinasyonlarıdır; bazen bunlara kinolonlar ya da kotrimoksazol eklenmektedir. *In vitro* bakterisit testleri ve serum antibiyotik konsantrasyonlarının izlenmesi yararlı olabilir. Seyrekliği ve şiddeti nedeniyle, bu durumlar bir enfeksiyon hastalıkları uzmanının katkısıyla tedavi edilmelidir.

Kan kültürü negatif enfektif endokardit

KKNEE'nin başlıca nedenleri, Bölüm F'de özetlenmektedir.¹⁵² Tedavi seçenekleri ise, Tablo 16'da yer almaktadır.¹⁵³

Mantarlar

Mantarlar, çoğunlukla PKE'de ve İVİKK'ler ile bağışıklık yetersizliği bulunan hastaları etkileyen EE'de görülmektedir. *Candida* ve *Asper-*

gillus türleri baskın olup, ikincisi KKNEE ile sonuçlanır. Ölüm oranı oldukça yüksektir (>%50) ve tedavi ikili anti-fungal uygulanmasını ve kapak replasmanını gerektirir.¹⁵⁴ Yakın tarihli olgu bildirimlerinde yeni ekinokandin kaspofungin ile başarılı tedavi sonuçları bildirilmekle birlikte, olguların çoğu azollerle birlikte ya da tek başına çeşitli amfoterisin B formları ile tedavi edilmektedir.^{155,156} Oral azoller ile baskılama tedavisi, genellikle uzun süreli olup bazen yaşam boyu sürdürülür.

Ampirik tedavi

EE tedavisi derhal başlatılmalıdır. Antibiyotiklerin başlatılmasından önce 30 dakika arayla üç set kan kültürü alınmalıdır.¹⁵⁷ İlk seçimin ampirik tedavi olması, çeşitli koşullara bağlıdır:

- hastanın önceden antibiyotik tedavisi alıp almadığı
- enfeksiyonun doğal kapağı mı yoksa protez kapağı mı etkilediği (ve eğer protezse, ameliyatın ne zaman gerçekleştirildiği [erken ya da geç PKE]) ve
- özellikle antibiyotik direnci ve özgül gerçek kültür-negatif patojenler için yerel epidemiyoloji bilgisi (Tablo 16).

Tablo 16 Kan kültürü negatif enfektif endokarditte antibiyotik tedavisi

Patojenler	Önerilen tedavi*	Tedavi sonucu
Brucella türleri	Doksisiklin (200 mg/24 saat) artı Kotrimoksazol (960 mg/12 sa.) artı Rifampin (300–600 mg/24 sa.) ≥3 ay ^b boyunca, oral yoldan	Tedavi başarısı antikor titresinin <1:60 olması şeklinde tanımlanmıştır
Coxiella burnetti (Q ateşi etkeni)	Doksisiklin (200 mg/24 sa.) artı Hidroksiklorokin (200–600 mg/24 sa.) ^c oral yoldan ya da Doksisiklin (200 mg/24 sa.) artı Kinolon (Ofloksasin, 400 mg/24 sa.) oral yoldan (>18 aylık tedavi)	Tedavi başarısı anti-faz I IgG titresinin <1:200 ve IgA ve IgM titrelerinin <1:50 olması şeklinde tanımlanmıştır.
Bartonella türleri	Seftriakson (2 g/24 sa.) ya da Ampisilin (ya da Amoksisilin) (12 g/24 sa.) i.v. ya da Doksisiklin (200 mg/24 sa.) oral yoldan 6 hafta boyunca artı Gentamisin (3 mg/24 sa.) ya da intravenöz olarak Netilmisin (3 hafta boyunca) ^d	Hastaların ≥%90'ında tedavi başarısı beklenmektedir
Legionella türleri	Eritromisin (3 g/24 sa.) i.v. 2 hafta boyunca, sonra oral yoldan 4 hafta boyunca artı Rifampin (300–1200 mg/24 sa.) ya da Siprofloksasin (1.5 g/24 sa.) oral yoldan 6 hafta boyunca	Optimum tedavi bilinmemektedir. Yüksek duyarlılık nedeniyle muhtemelen kinolonlar dahil edilmelidir
Mycolasma türleri	Yeni fluorokinolonlar ^e (>6 aylık tedavi)	Optimum tedavi bilinmemektedir
Tropheryma whipplei (Whipple hastalığının etkeni)	Kotrimoksazol Penisilin G (1.2 MU/24 sa.) ve Streptomisin (1 g/24 sa.) i.v. 2 hafta boyunca, sonra Kotrimoksazol oral yoldan 1 yıl boyunca ya da Doksisiklin (200 mg/24 sa.) artı Hidroksiklorokin (200–600 mg/24 sa.) oral yoldan ≥18 ay boyunca	Uzun süreli tedavi, optimum süre bilinmemektedir

Brouqui ve Raoult'dan uyarlanarak yayımlanmıştır.¹⁵³

*Geniş serilerin olmaması nedeniyle bu patojenlere bağlı EE'nin optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Verilen süreler, seçilmiş olgu bildirimlerine dayanmaktadır.

^bİlk birkaç haftada streptomisin eklenmesi (iki doz halinde 15 mg/kg/24 sa.) tercihe bağlıdır.

^cDoksisiklin artı hidroksiklorokin (serum hidroksiklorokin düzeyleri izlenerek) tek başına doksisiklin ve doksisiklin + fluorokinolonlardan üstündür.

^dAminoglikozidler, doksisiklin, vankomisin ve kinolonlar ile kombine edilmiş aminopenisilinler ve sefalosporinlerin de aralarında bulunduğu, çeşitli tedavi rejimleri bildirilmiştir.

^eYeni fluorokinolonlar, *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. ve *Chlamydia* spp. gibi intraselüler patojenlere karşı siprofloksasinden daha güçlüdür.

^fWhipple EE'nin tedavisi, oldukça ampirik olmaya devam etmektedir. Uzun süreli (>1 yıl) kotrimoksazol tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. ^g-interferon, intraselüler enfeksiyonlarda koruyucu bir rol oynamaktadır ve Whipple hastalığında yardımcı tedavi olarak önerilmiştir.^{385,386}

Önerilen rejimler, *Tablo 17*'de özetlenmektedir. DKE ve geç PKE rejimleri, staflokokları, streptokokları, HACEK türlerini ve *Bartonella* türlerini kapsamalıdır. Erken PKE rejimleri metisiline dirençli staflokokları ve ideal olarak HACEK dışı Gram negatif patojenleri kapsamalıdır.

Enfektif endokarditte ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi

Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi (APAT), ABD'de yılda >250 000 hastada kullanılmaktadır. EE'de, enfeksiyona bağlı kritik komplikasyonlar (örn. perivalvüler apseler, akut kalp yetersizliği, septik emboli ve inme) kontrol altına alındıktan sonra antimikrobik tedaviyi

pekiştirmek için kullanılmalıdır. Antibiyotik tedavisi sürecinde iki farklı evre birbirinden ayrılabilir; APAT'ın sınırlı endikasyonunun olduğu ilk kritik faz (tedavinin ilk 2 haftası) ve APAT'ın uygun olabileceği ikinci bir devam evresi (2 haftalık tedaviden sonra). *Tablo 18*'de EE'de APAT düşünüldüğünde ele alınması gereken belli başlı sorunlar özetlenmektedir.¹⁵⁹ Lojistik konular yaşamsal öneme sahiptir ve tedaviye uyumu, etkinliğin ve istenmeyen etkilerin izlenmesini, paramedik ve sosyal desteğin ve tıbbi tavsiyelere kolay erişimi artırmak için hasta ve personelin eğitilmesini gerektirir. Sorunların doğması halinde hasta, anonim bir acil servis bölümüne değil, bu durumu bilen bilgili tıbbi personele yönlendirilmelidir. Bu koşullar altında, patojenden ve klinik bağlamdan bağımsız olarak APAT aynı ölçüde iyi gerçekleştirilecektir.^{160,161}

Tablo 17 Enfektif endokarditin ilk ampirik tedavisi için önerilen antibiyotik rejimleri (patojenin tanımlanmasından önce ya da patojen tanımlanmaksızın)

Antibiyotik	Doz ve uygulama yolu	Süre (hafta)	Kanıt düzeyi	Yorumlar
Doğal kapaklar				
Ampisilim-Sulbaktam, ya da Amoksisilin-Klavulanat ile Gentamisin ^a	12 g/gün i.v. 4 doz halinde	4-6	IIb C	Kan kültürü negatif EE'li hastalar, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak tedavi edilmelidir
	12 g/gün i.v. 4 doz halinde	4-6	IIb C	
	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde	4-6		
Vankomisin ^b ile Gentamisin ^a ile Siprofloksasin	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde	4-6	IIb C	β-laktamları tolere edemeyen hastalar için Siprofloksasin, <i>Bartonella</i> türleri üzerinde her zaman aynı şekilde etkili değildir. <i>Bartonella</i> türleri olasılığı yüksekse, doksisisiklin ekleme seçeneği vardır (bakınız Tablo 16)
	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde	4-6		
	1000 mg/gün oral yoldan 2 doz ya da 800 mg/gün i.v. 2 doz halinde	4-6		
Protez kapaklar (erken, ameliyattan <12 ay sonra)				
Vankomisin ^b ile Gentamisin ^a ile Rifampin	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 doz halinde	6	IIb C	Klinik yanıt yoksa, cerrahi ve belki antibiyotik spektrumunun Gram negatif patojenleri kapsayacak şekilde genişletilmesi düşünülmelidir
	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 ya da 3 doz halinde	2		
	1200 mg/gün oral yoldan 2 doz			
Protez kapaklar (geç, ameliyattan ≥12 ay sonra)				
Doğal kapaklardaki gibi				

^{a,b}Gentamisin ve vankomisin dozlarının izlenmesi Tablo 13 ve Tablo 14'teki gibidir.

Tablo 18 Enfektif endokardit için ayakta parenteral antibiyotik tedavisinin (APAT) uygunluğunu belirleyen ölçütler

Tedavi evresi	Kullanım ilkeleri
Kritik evre (0-2. haftalar)	Bu evrede komplikasyonlar oluşur. Bu evrede hastanede yatarak tedaviyi tercih edin. Oral streptokoklar söz konusuysa, hasta stabilize ve hiçbir komplikasyon yoksa APAT'ı düşünün.
Devam evresi (2. haftadan sonra)	Tıbbi olarak stabil ise APAT'ı düşünün. Kalp yetersizliği, endişe verici ekokardiyografik özellikler, nörolojik belirtiler ya da böbrek yetersizliği varsa APAT'ı düşünmeyin.
APAT için elzem	Hasta ve personeli eğitin. Taburcu edilme sonrasında düzenli değerlendirme (hemşireler günde bir kez, sorumlu hekim haftada 1-2). Evde infüzyon modelini değil, hekim tarafından yönetilen programı tercih edin.

Andrews ve von Reyn'den uyarlanarak yayımlanmıştır.¹⁵⁹

I. Sol tarafta doğal kapaklarda gelişen enfektif endokarditte komplikasyonlar ve cerrahi endikasyonlar

Bölüm 1. Endikasyonlar ve optimum cerrahi girişim zamanı

Şiddetli komplikasyonlar nedeniyle EE'li hastaların yaklaşık yarısında cerrahi tedavi kullanılmaktadır.⁷⁹ Aktif evrede, yani hasta halen antibiyotik tedavisi alırken, erken cerrahinin düşünülmesinin nedenleri, ilerleyici kalp yetersizliğinden, ağır enfeksiyondan kaynaklanan geri dönüşsüz yapısal hasardan kaçınmak ve sistemik embolizmi önlemektir.^{7,98,162-165} Diğer bir taraftan, hastalığın aktif evresinde cerrahi tedavi büyük bir risk taşır. Antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşme olasılığını ortadan kaldıran yüksek risk özellikleri taşıyan, aynı zamanda iyileşme beklentisini uzaklaştıran eşzamanlı hastalıkların ya da komplikasyonların olmadığı hastalarda cerrahi girişim uygundur. Yaş, ameliyat için kendi başına bir kontrendikasyon değildir.¹⁶⁶

En iyi tedavi yaklaşımını belirlemek için, bir kalp cerrahına önceden danışılması tavsiye edilmektedir. Erken cerrahi gerektiren hastaların tanımlanması genellikle zordur. Her olgu ayrı ayrı ele alınmalı ve risk artışıyla ilişkili tüm faktörler tanı sırasında tanımlanmış olmalıdır. Ge-

nellikle cerrahi girişim gereksinimi birkaç yüksek risk özelliğinin birleşmesi ile belirlenecektir.¹⁶⁷

Bazı olgularda cerrahi girişimin antibiyotik tedavisinin süresinden bağımsız olarak aciliyet (24 saat içinde) ya da ivedilik (birkaç gün içerisinde) temelinde gerçekleştirilmesi gerekir. Diğer olgularda ise, elektif cerrahi girişim gerçekleştirilmeden önce dikkatli klinik ve ekokardiyografik gözlem altında 1 ya da 2 haftalık antibiyotik tedavisine olanak sağlamak için cerrahi ertelenebilir.^{165,167}

EE'de erken cerrahi için üç temel endikasyon; kalp yetersizliği, kontrol edilemeyen enfeksiyon ve embolik olayların önlenmesidir (Tablo 19).

Kalp yetersizliği

1. Kalp yetersizliği (KY) en sık görülen EE komplikasyonudur ve EE'de cerrahi girişim için en yaygın endikasyonu temsil eder.⁷⁹ Genel olarak olguların %50-60'ında KY görülür ve sıklıkla EE, mitral kapak (%20) yerine aort kapağını (%29) etkilediğinde ortaya çıkar.⁷ Şiddetli aort ya da mitral yetersizliği, intrakardiyak fistüller ya da daha seyrek olarak geniş bir vejetasyon kapak ağzını kısmen tıkadığında, kapak obstrüksiyonu KY'ye neden olabilir.

DKE'de kalp yetersizliğine yol açan tipik lezyon mitral kordal rüptürü, *leaflet* rüptürü (flail *leaflet*), *leaflet* perforasyonu ya da vejetas-

Tablo 19 Sol tarafta doğal kapakta gelişen enfektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması

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

*Tavsiye sınıfı.

^bKant düzeyi.

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

**Doğal kapakı koruyan bir girişim mümkünse, cerrahi tercih edilebilir.

yon kütesinin *leaflet* kapanışı ile etkileşimi sonucunda oluşabilen akut yetersizliğe⁹² yol açan kapak harabiyetidir. Özel bir durum ise, aort yetersizliği eşliğinde birincil aort EE'sine bağlı anterior mitral leafletin ikincil enfeksiyonudur.¹⁶⁸ Bunun sonucunda mitral leafletin atriyal tarafında ortaya çıkan anevrizma oluşumu daha sonra mitral perforasyona yol açabilir.

Klinik KY tablosu, şiddetli dispne, pulmoner ödem ve kardiyojenik şoku içerebilir. Klinik bulgulara ek olarak, başlangıç değerlendirmesi ve izleme açısından TTE'nin çok büyük bir önemi vardır. Akut yetersizliğin eşlik ettiği EE'de, yetersizlik akım hızları genellikle düşüktür ve kısa bir yavaşlama süresi vardır, çünkü sol kulakçıkta (mitral yetersizlik) ya da sol karıncıkta (aort yetersizliği) basınçlar hızla eşitlenir. Odacık boyutu genellikle normaldir. Kapak perforasyonu, ikincil mitral lezyonlar ve anevrizmalar, en iyi TÖE kullanılarak değerlendirilir.^{169,170} TTE'de transvalvüler gradyanında bir yükselme görülmesiyle kapak obstrüksiyonu kuşkusu artar. Valvüler işlev bozukluğunun hemodinamik açıdan değerlendirilmesinde, pulmoner arter basıncının ölçümünde ve sol ventriküler sistolik işlevi ve sol ve sağ kalp dolum basınçlarının değerlendirilmesi ve izlenmesinde ekokardiyografinin çok daha genel bir değeri vardır.^{171,172} Beyin natriüretik peptidi (NT-proBNP) de EE'deki KY'nin tanı ve izlenmesinde kullanılabilir.¹⁷³

KY, tedavi sırasında hafif düzeyden şiddetliye doğru ilerleyebilir ve bu olguların üçte ikisi hastalığın aktif evresi sırasında oluşur.⁷ Orta düzeyde-şiddetli KY, hastanede ve 6 aylık mortalitenin en önemli tahmin etmenidir.^{7,68,98,174,175}

2. Kalp yetersizliğinin bulunduğu enfektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması (Tablo 19)

EE'li hastaların büyük çoğunluğunda KY'nin varlığı cerrahi için endikasyon oluşturmaktadır ve ivedi ameliyat için de başlıca endikasyondur.^{107,165} Cerrahi girişim, şiddetli aort ya da mitral yetersizlik, intrakardiyak fistül ya da vejetasyonların neden olduğu kapak obstrüksiyonundan kaynaklanan KY'li hastalarda endikedir. Ayrıca cerrahi, klinik KY'nin olmadığı ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış (mitral kapağın erken kapanması), sol atriyal basıçta yükselme ya da orta-şiddetli pulmoner hipertansiyona ilişkin ekokardiyografik belirtilerle birlikte şiddetli akut aort ya da mitral yetersizliği bulunan hastalarda da endikedir.

Tıbbi tedaviye rağmen hastalar kardiyojenik şokta ya da sürekli pulmoner ödemleri varsa cerrahi girişim enfeksiyonun durumuna bakılmaksızın acil sınıflandırması temelinde gerçekleştirilmelidir. KY daha az şiddetli olduğunda, cerrahi girişim ivedi sınıflandırması temelinde yapılmalıdır. İyi tolere edilmiş şiddetli valvüler yetersizliği bulunan ve cerrahi için başka bir nedeni olmayan hastalarda, sıkı klinik ve ekokardiyografik gözlem altında antibiyotiklerle ilaç tedavi tavsiye edilmektedir. Cerrahi girişim, kapak lezyonunun toleransına bağlı olarak ve Valvüler Kalp Hastalığına İlişkin ESC Kılavuzları uyarınca EE'nin iyileşmesinden sonra düşünülmelidir.¹⁷⁶

Özet olarak, EE'nin en yaygın ve en şiddetli komplikasyonu KY'dir. Şiddetli eşzamanlı hastalıklar olmadıkça, KY'nin varlığı, DKE'li hastalarda erken cerrahi girişim için endikasyon oluşturur.

Kontrol edilemeyen enfeksiyon

Kontrol edilemeyen enfeksiyon, ameliyat için en yaygın ikinci nedendir⁷⁹ ve inatçı enfeksiyonu (>7-10 gün), dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonu ve lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyonu kapsar.

1. İnatçı enfeksiyon

İnatçı enfeksiyon, EE tedavisi sırasında sık görülen bir sorundur. Genellikle vücut ısısı özgül antibiyotik tedavisi altında 5-10 gün içinde normale döner. İnatçı ateş çeşitli nedenlerle bağlantılı olabilir ve bunlar arasında yetersiz antibiyotik tedavisi, dirençli mikroorganizmalar, enfekte olmuş kateterler, lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon, embolik komplikasyonlar ya da ekstrakardiyak enfeksiyon alanı ve antibiyotiklere ters reaksiyon yer almaktadır.³ İnatçı ateşin tedavisi, intravenöz kateterlerin değiştirilmesini, laboratuvar ölçümlerinin, kan kültürlerinin ve ekokardiyografinin tekrarlanması ve intrakardiyak ya da ekstrakardiyak enfeksiyon odağının araştırılmasını içerir.

2. Enfektif endokarditte perivalvüler genişleme

EE'nin perivalvüler genişlemesi, kontrol edilemeyen enfeksiyonun en sık görülen nedenidir ve kötü prognoz ve cerrahi gereksinimi olasılığının artmasıyla bağlantılıdır. Perivalvüler komplikasyonlar arasında apse oluşumu, psödoanevrizmalar ve fistüller yer almaktadır (Tablo 9).^{177,178}

Perivalvüler apse, aortik EE'de çok daha yaygındır (doğal kapak EE'sinde %10-40).^{3,179-181} PKE'de ise oldukça siktür (%56-100).^{3,7} Mitral EE'de perivalvüler apseler, genellikle posterior ya da lateral yerleşimlidir.¹⁸² Aortik EE'de ise, perivalvüler genişleme daha çok mitral-aortik intervalvüler fibrozada oluşur.¹⁸³ Dizi halindeki ekokardiyografi araştırmaları, apse oluşumunun aort kökü duvarının kalınlaşması ile başlayan ve fistül gelişimine doğru genişleyen dinamik bir süreç olduğunu göstermiştir.¹⁸⁴ Çalışmalardan birinde, perivalvüler komplikasyonlar için en önemli risk faktörlerinin protez kapak, aortun konumu ve KNS (koagülaz negatif stafillokok) enfeksiyonu olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸¹

Psödoanevrizmalar ve fistüller şiddetli EE komplikasyonları olup, genellikle çok şiddetli valvüler ve perivalvüler hasar eşliğindedir.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ EE'de fistül oluşum sıklığının %1.6 ve buna en sık yol açan mikroorganizmanın *S. auerus* (%46) olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁸ Bu toplulukta yüksek cerrahi girişim oranlarına karşın (%87), hastane mortalitesi yüksek olmaya devam etmektedir (%41).¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Enfeksiyonun önemli ölçüde genişlemesine bağlı diğer komplikasyonlar daha seyrek ve ventriküler septal defekt, üçüncü derece atriyoventriküler blok ve akut koroner sendromdan oluşabilir.^{177,178,189}

Açıklanamayan inatçı ateş ya da yeni atriyoventriküler blok olması durumunda, perivalvüler genişlemeden kuşku lanmalıdır. Bu nedenle, özellikle aortik EE'de, izleme sırasında sık sık EKG alınmalıdır. TÖE, tüm perivalvüler komplikasyonlarda tanı ve izleme açısından tercih edilen tekniktir; TTE'nin duyarlılığı ise <%50'dir.¹⁷⁹⁻¹⁸³ (bkz. Bölüm F). Gerçekten de, perivalvüler genişleme çoğunlukla sistematik bir TÖE ile ortaya çıkarılır. Ancak, mitral yerleşimli olan küçük apseler, özellikle aynı zamanda anüler kalsifikasyon da bulunduğu, TÖE kullanılsa bile gözden kaçırılabilir.⁷⁴

3. Kontrol edilemeyen enfeksiyonun bulunduğu enfektif endokarditte cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması (Tablo 19)

İnatçı enfeksiyon

Bazı EE olgularında tek başına antibiyotikler enfeksiyonu yok etmede yetersiz kalmaktadır. Ekstrakardiyak apseler (splenik, vertebral, serebral ya da renal) ve diğer ateş nedenleri dışlandıktan sonra, uygun bir antibiyotik tedavisine rağmen ateş ve kan kültürü pozitifliğinin birkaç gün boyunca (>7-10 gün) sürmesi ameliyat endikasyonudur.

Lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon belirtileri

Bu belirtiler; vejetasyon boyutunda artış, apse oluşumu, yalancı anevrizmalar ya da fistül oluşumunu içermektedir.^{186,190,191} Genellikle inatçı ateş de mevcuttur ve mümkün olan en kısa zamanda cerrahi girişimde bulunulması tavsiye edilmektedir. Ender olarak, ameliyat için başka hiçbir sebep olmadığında ve ateş antibiyotikler ile kolaylıkla kontrol altına alındığında, küçük apseler ya da yalancı anevrizmalar yakın klinik ve ekokardiografik gözlem altında geleneksel şekilde tedavi edilebilir.

Mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyon seyrek olarak antimikrobik tedavi ile tamamen iyileştirilir.

Mantarlara bağlı EE'de ameliyat endikedir.^{154,155} Çoklu-dirençli mikroorganizmalara, örn. MDiSA ya da vankomisine dirençli enterokoklara bağlı EE'de ve aynı zamanda Gram negatif bakterilerin yol açtığı ender enfeksiyonlarda ameliyat endikedir. *S. aerus*'un yol açtığı DKE'de, antibiyotiklere karşı olumlu bir erken yanıt elde edilememişse ameliyat endikedir.^{134,192,193}

Özet olarak, kontrol edilemeyen enfeksiyon, çoğunlukla perivalvüler genişleme ya da "tedavisi zor" mikroorganizmalara bağlıdır. Şiddetli eşzamanlı hastalık mevcut olmadığı sürece, lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyonun varlığı, DKE'li hastalarda erken ameliyat için endikedir.

Sistemik embolizmin önlenmesi

1. Enfektif endokarditte embolik olaylar

Embolik olaylar, kardiyak vejetasyonların göç etmesine bağlı olan, en yaygın ve yaşamı tehdit eden EE komplikasyonudur. Sol taraflı EE'de en sık görülen embolizm alanı beyin ve dalak iken, doğal sağ taraflı ve *pacemaker*'le ilişkili EE'de en sık görülen pulmoner embolizmdir. İnme, şiddetli bir komplikasyondur ve morbidite ve mortalitede artışla bağlantılıdır.¹⁹⁴ Bunun aksine, EE'li hastaların ~ %20'sinde, özellikle de splenik ya da serebral dolaşımı etkileyenlerde, embolik olaylar tamamen sessiz olabilir ve invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle tanı konulabilir.¹⁹⁵ Bu nedenle, sistematik abdominal ve serebral BT taraması yararlı olabilir. Ancak, böbrek yetersizliği ya da hemodinamik instabilite bulunan hastalarda, antibiyotik nefrotoksitesi ile birlikte böbrek bozukluğunu kötüleştirme riskinden dolayı kontrast maddeleri dikkatli kullanılmalıdır.

Genel emboli riski EE'de oldukça yüksek olup hastaların %20-50'sinde embolik olaylar görülmektedir.¹⁹⁵⁻²⁰³ Ancak, yeni olay (antibiyotik tedavisinin başlamasından sonra oluşan) gelişme riski sadece %6-21'dir.^{68,196,200} ICE grubu'nun²⁰⁴ yakın tarihli bir çalışmasında, uygun antimikrobik tedavi almakta olan hastalardaki inme insidansının, tedavinin ilk haftasında 4.8/1000 hasta günü olduğu ve ikinci hafta ve sonrasında 1.7/1000 hasta gününe düştüğü gösterilmiştir.

2. Embolizm riskinin tahmin edilmesi

Embolik olayların tahmin edilmesinde ekokardiyografi kilit bir rol oynamakla birlikte,^{68,200-205} tek bir hastada böyle bir tahminde bulunmak zorluğunu korumaktadır. Embolizm riskinde artış birkaç faktörle bağlantılıdır ve bunlar, vejetasyonların büyüklüğü ve hareketliliği,^{68,195,199-207} vejetasyonun mitral kapaktaki yeri,¹⁹⁹⁻²⁰³ antibiyotik tedavisi altında vejetasyonun büyüklüğünün artması ya da azalması,²⁰⁰⁻²⁰⁷ belirli mikroorganizmalar (stafilokoklar,²⁰⁰ *Streptococcus bovis*,^{16,208} *Candida* türleri), önceki embolizm,²⁰⁰ multivalvüler EE¹⁹⁹ ve biyolojik göster-

gelerdir.²⁰⁹ Bunlar arasında, vejetasyonların büyüklüğü ve hareketliliği yeni bir embolik olay açısından en güçlü bağımsız tahmin etmenidir.⁶⁸ Vejetasyonlarının uzunluğu >10 mm olan hastalarda embolizm riski daha yüksektir^{68,195,203} ve bu risk, çok büyük (>15 mm) ve hareketli vejetasyonların bulunduğu hastalarda, özellikle mitral kapağı etkileyen stafilokokal EE'de, çok daha yüksektir.²⁰⁰

Yeni emboli riskinin antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk günlerde en yüksek düzeyde olduğunu ve sonrasında, özellikle de 2 haftadan sonra^{196,200,204,210} hızla düştüğünü, ne var ki vejetasyonlar mevcut oldukça belirsiz bir süre boyunca bir miktar riskin sürdüğünü yeniden vurgulamak gerekir. Bu nedenle, embolizmi önlemek için cerrahi girişim uygulamanın yararları, emboli riskinin doruk yaptığı antibiyotik tedavisinin ilk haftasında en fazladır.

3. Efektif endokarditte embolizmi önlemeye yönelik cerrahi girişimin endikasyonları ve zamanlaması (Tablo 19)

Embolik olayları engellemek zordur; çünkü büyük çoğunluğu, hastaneye yatıştan önce meydana gelir.¹⁹⁵ Bir embolik olay riskini azaltmanın en iyi yolu, uygun antibiyotik tedavisinin hemen başlatılmasıdır.¹⁹⁵ Yayınlanmış rastgele yönlü tek çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, umut vaat etmesine rağmen^{211,212} antitrombosit tedavinin eklenmesi emboli riskini azaltmamıştır.

Embolik olayların önlenmesinde erken evrede ameliyatın tam olarak rolü tartışmalıdır. Avrupa Kalp Tarama Çalışması'nda (Euro Heart Survey), DKE'li hastaların %54'ünde ve PKE'li hastaların %25'inde⁷⁹ vejetasyon boyutu ameliyat nedenlerinden biri olmakla birlikte nadiren tek nedendir. Bu koşullarda erken ameliyatın değeri, hiçbir zaman kanıtlanmamıştır. Bu yüzden, emboliyi önlemek için erken ameliyat kararında, önceki embolik olayların varlığı, diğer EE komplikasyonları, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, geleneksel cerrahi olasılığı ve antibiyotik tedavisinin süresi göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁶⁵ Ameliyatın genel yararları ile ameliyatın riski tartılmalı ve hastanın klinik durumu ve eşzamanlı hastalıkları dikkate alınmalıdır.

DKE'de embolizmi önlemeye yönelik ameliyatın temel endikasyonları ve zamanlaması, *Tablo 19*'de verilmektedir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir ya da daha fazla klinik ya da sessiz embolik olayın ardından geniş vejetasyonların (>10 mm) bulunduğu hastalarda ameliyat endikedir.⁶⁸ Embolizmin yokluğunda ameliyat, geniş vejetasyonların (>10 mm) ve komplike bir seyirle ilgili diğer tahmin etmenlerinin bulunduğu (KY, uygun antibiyotik tedavisine rağmen inatçı enfeksiyon, apseler), özellikle de vejetasyonun mitral kapakta yer aldığı hastalarda endikedir. Bu durumlarda, geniş bir vejetasyonun varlığı, daha erken bir ameliyatı destekler. Aort ya da mitral kapağında çok geniş (>15 mm) izole vejetasyonlar bulunan hastalarda ameliyat düşünülebilir, ancak bu kararı vermek çok daha zordur ve geleneksel cerrahi olasılığına göre, çok dikkatli bir şekilde her hastanın durumuna uygun bir karar verilmelidir.⁶⁸

Embolizmi önlemek yapılan ameliyat, çok erken, embolizm riskinin en yüksek olduğu dönem olan antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk birkaç gün içinde (ivedi ameliyat) yapılmalıdır.^{68,200}

Özet olarak, embolizm EE'de çok sık görülür ve EE olgularının %20-50'sinde komplikasyona neden olur; antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonra %6-21'e düşer. Embolizm riski antibiyotik tedavisinin ilk 2 haftasında en yüksek düzeydedir ve açıkça vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği ile bağlantılıdır. Risk, geniş (>10 mm) vejetasyonlar ile artar ve çok hareketli ve daha geniş

(>15 mm) vejetasyonlarda özellikle yüksektir. Embolizmi önlemek için erken evrede ameliyat etme kararı her zaman için zordur ve tek tek hastalara göre verilmelidir. Bu karara yön veren faktörler, vejetasyonun büyüklüğü ve hareketliliği, önceki embolizm, mikroorganizmanın türü ve antibiyotik tedavisinin süresidir.

Bölüm 2. Cerrahi girişimin ilkeleri, yöntemleri ve hemen gözlemlenen sonuçları

Preoperatif ve perioperatif yaklaşım

1. Koroner anjiyografi

Valvüler Kalp Hastalığı Tedavisi için ESC Kılavuzları'na göre 40 yaş üstündeki erkeklerde, postmenopozal kadınlarda ve en az bir kardiyovasküler risk faktörü ya da koroner arter hastalığı bulunan hastalarda koroner anjiyografi yapılması tavsiye edilmektedir.¹⁷⁶ İstisnası, kateterizasyon sırasında yerinden oynayabilecek geniş aort vejetasyonları olması ya da acil ameliyat gereksinimidir. Bu durumlarda, önemli koroner arter hastalığını dışlamak için yüksek çözünürlüklü BT kullanılabilir.¹⁷⁶

2. Ekstrakardiyak enfeksiyon

Eğer EE'den sorumlu olabilecek bir birincil enfeksiyon odağı saptanmışsa, kapak ameliyatı ivedi olmadıkça, kardiyak cerrahi girişimden önce ortadan kaldırılmalıdır.

3. İntraoperatif ekokardiyografi

İntraoperatif TÖE en çok enfeksiyonun tam olarak yerinin ve boyutunun belirlenmesinde, cerrahinin yönlendirilmesinde, sonuçların değerlendirilmesinde yararlıdır ve ameliyat sonrası erken evrede izlemeye yardımcı olur.²¹⁴

Cerrahi yaklaşım ve teknikler

Ameliyatın başlıca iki amacı, enfekte dokuların tamamen çıkarılması ve etkilenen kapak(lar)ın onarılması ya da değiştirilmesi de dahil olmak üzere, kalp morfolojisinin yeniden yapılandırılmasıdır.

Enfeksiyonun kapak uçları ya da leafletleri ile sınırlı olduğu durumlarda, kapağı onaracak ya da değiştirecek yöntemlerden herhangi biri kullanılabilir. Ancak, mümkün olduğunda, özellikle de EE mitral ya da triküspit kapağı etkilediğinde, kapak onarımı tercih edilir.^{215,216} Tek bir kapak ucunda ya da leafletindeki perforasyonlar otolog glutaraldehitte işlem görmüş bir yamayla ya da sıgır perikardı yaması ile onarılabilir.

Lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon bulunan karmaşık olgularda, kapak fiksasyonunu güvence altına almak için enfekte olmuş ve cansızlaşmış dokunun tamamen çıkarılmasını kapağın değiştirilmesi ve ilişkili defektlerin onarımı izlemelidir. Mekanik ve biyolojik protezlerde cerrahi girişim mortalitesi benzerdir.²¹⁷ Bu yüzden, Çalışma Grubu, herhangi bir özgül kapak ikamesinden yana değildir ve tek tek her hasta ve klinik duruma göre belirlenecek bir yaklaşımı tavsiye etmektedir. Yabancı bir materyalin kullanılması minimum düzeyde tutulmalıdır. Küçük apseler doğrudan kapatılabilir, ancak daha büyük kaviterin, perikarda ya da dolaşıma boşalmasına izin verilmelidir.

Mitral kapak EE'sinde, deneyimli ekipler tarafından hastaların yaklaşık %80'inde başarılı kapak onarımı yapılabilir de, bu mükemmel sonuçlar uzman olmayan merkezlerde yapılanlara benzer olmayabilir.²¹⁸ Rezidüel mitral yetersizlik intraoperatif TÖE kullanılarak değerlendirilmelidir. Mitral subanüler, anüler ya da supraanüler doku defektleri, tercihen otolog perikard ya da sıgır perikardı ile onarılır, sonra gerekirse protez bir kapak yeniden yapılandırılmış/güçlendirilmiş anülüse takılabilir. Tekniğin seçimi, lezyon/doku defektinin yatay şekildeki genişlemesine bağlıdır.²¹⁹⁻²²¹ Mitral kapak homograflarının ve pulmoner otografların (Ross prosedürü) kullanılması önerilmekle birlikte,^{222,223} az bulunur olmaları ve cerrahi tekniğin zorluğu nedeniyle uygulanmaları sınırlı düzeydedir.

Aortik EE'de tercih edilen teknik mekanik ya da biyolojik bir protez kullanılarak aort kapağının değiştirilmesidir. İnatçı ve yineleyen enfeksiyon riskini azaltmak için dondurularak korunmuş ya da sterilize edilmiş homografların kullanımı önerilmektedir.^{224,225} Ne var ki, mekanik protezler ve ksenograflar gelişmiş dayanıklılıkları ile onlara göre daha uygundur.²²⁶⁻²²⁸ Homograflar ya da stentsiz ksenograflar, PKE'de ya da aorto-ventriküler kesintiyle birlikte yaygın aort kökü yıkımının olduğu olgularda tercih edilebilir.^{224,225,227,229} Deneyimli ellerde büyümeye yardımcı olmak için çocuklarda ve ergenlerde ve dayanıklılığın daha uzun süreli olması için de genç erişkinlerde Ross prosedürü kullanılabilir.^{230,231}

Yaygın bivalvüler EE için cerrahi bir seçenek olarak, monoblok aorto-mitral homograft önerilmektedir.²³² Tekrarlanan cerrahi girişimlerin inatçı ya da yineleyen PKE'yi ortadan kaldıramadığı aşırı olgularda kalp transplantasyonu düşünülebilir.²³³

Ameliyatla ilgili mortalite, morbidite ve ameliyat sonrası komplikasyonlar

Peri-operatif mortalite ve morbidite; enfeksiyon etkeninin türüne, kalp yapılarındaki tahribatın boyutuna, sol ventriküler işlev bozukluğunun derecesine ve hastanın ameliyat sırasındaki hemodinamik duruma göre değişkenlik gösterir. Halen EE'de ameliyatla ilgili mortalite %5 ile %15 arasında değişmektedir.²³⁴⁻²³⁹ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ameliyatın antimikrobik tedavinin ilk haftası içinde gerçekleştirilmesi gerektiğinde hastanedeki mortalitenin %15 ve yineleme ve enfektif olmayan ameliyat sonrası valvüler işlev bozukluğu risklerinin sırasıyla, %12 ve %7 olduğu gösterilmiştir.²³⁹ Hastalığın enfekte olan dokunun tamamen çıkarılmasına izin verecek şekilde sadece kapak yapıları ile sınırlandırıldığı daha az karmaşık olgularda mortalite rutin kapak ameliyatındakine benzerdir. Ölüm nedeni genellikle birden çok faktöre bağlıdır, ancak esas nedenler çoklu organ yetersizliği, KY, tedaviye dirençli sepsis, koagülopati ve inmedir.²³⁷

Ameliyattan hemen sonra görülen komplikasyonlar görece yaygındır. En sık görülenler arasında, pıhtılaşma faktörleriyle tedavi gerektiren şiddetli koagülopati, kanama ya da tamponlama için göğsün yeniden açılması, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliği, inme, düşük kalp debisi sendromu, pnömoni ve bir aort kökü apsesinin radikal rezeksiyonunun ardından atriyoventriküler blok bulunur; bu son durum *pacemaker* implantasyonunu gerektirir.^{235,237} Ameliyat öncesinde sol dal bloğunu gösteren bir EKG, ameliyat sonrasında kalıcı *pacemaker* gerekeceğinin tahmin edilmesini sağlar.¹⁰⁴

J. Enfektif endokarditin diğer komplikasyonları

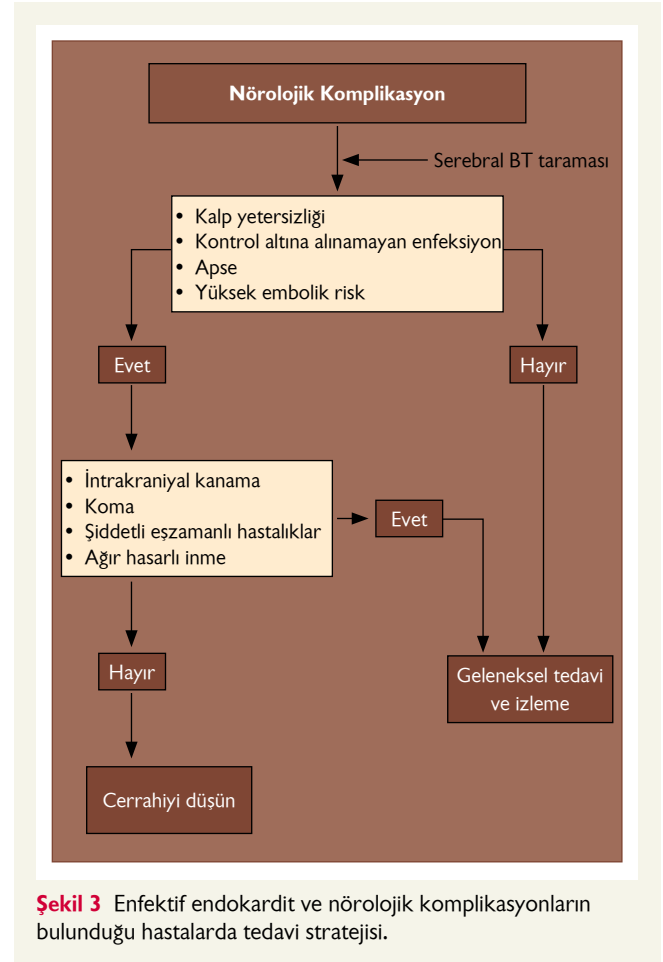
Bölüm 1. Nörolojik komplikasyonlar, antitrombotik tedavi

Nörolojik komplikasyonlar

Nörolojik olgular, tüm EE hastalarının %20-40'ında gelişmektedir ve esas olarak vejetasyon embolisinin sonucudur.^{194,240,241} Geniş bir klinik yelpazesi olan bu komplikasyonlar arasında iskemik ya da kanamalı inme, geçici iskemik atak, sessiz serebral embolizm, semptomatik ya da asemptomatik enfeksiyöz anevrizma, beyin apsesi, menenjit, toksik ensefalopati ve nöbet yer almaktadır. *Staphylococcus aureus*'un yol açtığı nörolojik komplikasyon oranları daha yüksektir.^{194,240} Bu komplikasyonlar, özellikle inme durumunda, artmış mortaliteye yol açmaktadır.^{98,194} Hızla tanı konulması ve uygun antibiyotiklere başlanması ilk ya da yineleyen bir nörolojik komplikasyonun önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu hastaların tedavisinde her zaman bir nörolog/nöroşürirji uzmanı yer almalıdır.

Nörolojik bir olaydan sonra, çoğu hastada hâlâ en az bir kalp cerrahisi endikasyonu vardır.¹⁹⁴ Sessiz serebral embolizm ya da geçici iskemik atağın ardından ameliyat sonrası nörolojik kötüleşme riski düşüktür¹⁹⁴ ve eğer endikasyon devam ediyorsa ameliyatın gecikmeden yapılması tavsiye edilmektedir. İskemik inmeden sonra nörolojik prognozun kötü olduğuna karar verilmediği sürece kalp cerrahisi kontrendike değildir (Şekil 3). İnme ve kalp cerrahisi arasındaki optimum zaman aralığı ile ilgili kanıtlar kontrollü çalışmaların mevcut olmaması nedeniyle çelişkilidir.^{194,242-246} Beyin kanaması kranial BT ile dışlanmış ve nörolojik hasar ciddi değilse (yani, koma) KY, kontrol altına alınamayan enfeksiyon, apse ya da kalıcı yüksek embolik risk açısından endike olan cerrahi girişim geciktirilmemelidir; böyle bir girişim tam bir nörolojik iyileşme olasılığının oldukça fazla olduğu görece düşük bir nörolojik riskle (%3-6) gerçekleştirilebilir.^{246,247} Tersine, intrakraniyal kanamanın olduğu durumlarda nörolojik prognoz daha

kötüdür ve cerrahi en az 1 ay ertelenmelidir.²⁴² Eğer ivedi kalp cerrahisine ihtiyaç varsa, nöroşürirji ekibiyle yakın bir işbirliği zorunludur. Tablo 20 ve Şekil 3'te, EE'de nörolojik komplikasyonların tedavisine ilişkin tavsiyeler özetlenmektedir.



Şekil 3 Enfektif endokardit ve nörolojik komplikasyonların bulunduğu hastalarda tedavi stratejisi.

Tablo 20 Nörolojik komplikasyonların tedavisi

Tavsiyeler: nörolojik komplikasyonlar	Sınıf ^a	Düzye ^b
Sessiz bir serebral embolizm ya da geçici iskemik atak sonrasında, endikasyon devam ediyorsa gecikmeden cerrahi tavsiye edilmektedir	I	B
Intrakraniyal kanamanın ardından, cerrahi en az bir ay ertelenmelidir	I	C
Çok büyük, genişleyen ya da rüptür oluşturan intrakraniyal anevrizmada nöroşürirji ya da endovasküler tedavi endikedir	I	C
Inmeden sonra, kalp yetersizliği, kontrol altına alınamayan enfeksiyon, apse ya da kalıcı yüksek embolik risk için endike olan cerrahi girişim geciktirilmemelidir. Koma olmadığı ve serebral kanama kranial BT ile dışlandıysa sürece cerrahi düşünülmemelidir	IIa	B
EE ve nörolojik semptomların bulunduğu her hastada intrakraniyal anevrizma aranmamalıdır – tanı için BT ya da MR anjiyografisi düşünülmemelidir	IIa	B
İnvazif olmayan teknikler negatif olduğunda ve intrakraniyal anevrizma şüphesi devam ettiğinde geleneksel anjiyografi düşünülmemelidir	IIa	B

^aTavsiye sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

BT = bilgisayarlı tomografi;

MR = manyetik rezonans

Tablo 21 Enfektif endokarditte antitrombotik tedavi uygulaması

Tavsiyeler: antitrombotik tedavi	Sınıf ^a	Düzye ^b
Antitrombotik tedavinin sadece majör kanamanın varlığında kesilmesi tavsiye edilmektedir	I	B
Serebral kanamasız iskemik inmede, aktive kısmi tromboplastin ya da aktive sefalın pıhtılaşma süresini yakından izleyerek 2 hafta boyunca oral antikoagülan tedavisi yerine fraksiyone olmayan heparin uygulanması endikedir	I	C
İntrakraniyal kanamada tüm antikoagülasyonun kesilmesi tavsiye edilmektedir	I	C
İntrakraniyal kanama ve mekanik kapak bulunan hastalarda, multidisipliner görüş alışverişinden sonra mümkün olan en kısa zamanda fraksiyone olmayan heparin uygulaması yeniden başlatılmalıdır (aktive kısmi tromboplastin ya da aktive sefalın pıhtılaşma süresi yakından izlenerek)	IIa	C
İnmenin yokluğunda, <i>S. aureus</i> 'a bağlı EE'de aktive kısmi tromboplastin ya da aktive sefalın pıhtılaşma süresini yakından izleyerek 2 hafta boyunca oral antikoagülan tedavisi yerine fraksiyone olmayan heparin uygulanması düşünülebilir	IIb	C

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

Özet olarak, nörolojik olaylar tüm EE hastalarının %20-40'ında gelişmektedir ve esas olarak embolizmin sonucudur. İnme aşırı mortalite ile ilişkilidir. Hızla tanı konulması ve uygun antibiyotiklere başlanması, ilk ya da yineleyen nörolojik komplikasyonun önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. İlk nörolojik olaydan sonra çoğu hastada genellikle kontrendike olmayan cerrahi girişim endikasyonu yine vardır.

Antitrombotik tedavi

EE'nin aktif evresinde antitrombotik ilaçların (trombolitik ilaçlar, anti-koagülan ya da antitrombosit tedavi) başlatılması için herhangi bir endikasyon bulunmamaktadır. Zaten oral antikoagülan alan hastalarda bir intrakraniyal kanama riski vardır ve görünürde bu risk *S. aureus*'a bağlı PKE bulunan ve önceden bir nörolojik olay geçiren hastalarda en yüksek düzeydedir.²⁴⁸ Antikoagülan tedavisinin uygulanmasına yönelik tavsiyeler düşük düzeyli kanıtlara dayanmaktadır (Tablo 21).

İlk deneysel çalışmalarda *S. aureus*'a bağlı EE'de aspirin tedavisinin embolik olay riski üzerinde yararlı bir etkisinin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte,²⁴⁹⁻²⁵¹ çelişkili veriler nedeniyle klinik uygulamada aspirinin yararlı etkisine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.^{212,213,252} Bunun yanı sıra, bazı çalışmalarda majör kanama ataklarında önemsiz bir artış olduğu gösterilmiştir.

Bölüm 2. Diğer komplikasyonlar (enfeksiyöz anevrizmalar, akut böbrek yetersizliği, romatizmal komplikasyonlar, splenik apse, miyokardit, perikardit)

Enfeksiyöz anevrizmalar

Enfeksiyöz (mikotik) anevrizmalar (EA'lar), vasa vazorum ya da intraluminal alandaki septik arteriyel emboliden ya da daha sonra enfeksiyonun intimal damarlar yoluyla yayılmasından kaynaklanmaktadır.^{253,254}

En sık görülen intrakraniyal bir yerleşimdir ve %2-4 olarak bildirilen sıklık, bazı EA'lar klinik olarak sessiz olduğundan olasılıkla olduğundan az hesaplanmıştır.²⁵⁵ Klinik tablo oldukça değişkendir (fokal nörolojik defisit, baş ağrısı, konfüzyon, nöbetler) ve nörolojik semptomların bulunduğu her türlü EE olgusunda intrakraniyal EA'ların saptanması için görüntüleme gerçekleştirilmelidir. Hem BT hem de manyetik rezonans anjiyografi yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle EA'lara güvenilir bir şekilde tanı konulmasını sağlamaktadır.^{257,258} Ancak geleneksel anjiyografi altın standart olmaya devam etmektedir ve invaziv olmayan teknikler negatif olduğunda ve kuşku devam ettiğinde uygulanmalıdır. Tedaviyi yönlendirecek rastgele yöntemli hiçbir çalışma yoktur ve tedavi tek tek hastaların durumuna göre belirlenmelidir. Ruptür oluşun/Yırtılmış EA'larda prognoz çok kötüdür, ancak şimdiye dek bu komplikasyona ilişkin herhangi bir tahmin etmeni saptanmamıştır. Yırtılmamış/Ruptür gelişmemiş birçok EA antibiyotik tedavisi sırasında ortadan kalkabileceğinden²⁵⁹ seri halde görüntüleme gerekmektedir. Büyük, genişleyen ya da ruptür oluşmuş/yırtılmış EA bulunan olgularda nörosürirji ya da endovasküler tedavi endikedir.^{255,260} Bu seçenekler arasında seçim yapmak hematomun varlığına ve büyüklüğüne ve sağlık ekibinin deneyimine dayandırılacaktır.

Akut böbrek yetersizliği

Akut böbrek yetersizliği sık görülen bir EE komplikasyonudur; hastaların ~%30'unda oluşur ve kötü prognoz açısından tahmin etmenidir.²⁶¹ Nedenler sıklıkla birden çok faktöre bağlıdır.²⁶²

- İmmün kompleks ve vaskülitik glomerülonefrit
- Renal enfarktüs
- HF ya da şidetli sepsis bulunan olgularda ya da kalp cerrahisinden sonra oluşan hemodinamik bozukluk
- Özellikle aminoglikozidler, vankomisin (aminoglikozidler ile sinerjistik toksisite) ve hatta yüksek dozda penisilin ile bağlantılı antibiyotik toksisitesi (akut interstisyel nefrit)
- Görüntüleme amacıyla kullanılan kontrast maddelerin nefrotoksitesisi.

Bazı hastalarda hemodiyaliz gerekli olabilir,²⁶³ ancak akut böbrek yetersizliği sıklıkla geri dönüşlüdür. Bu komplikasyonun önlenmesi için, serum düzeylerinin (aminoglikozidler ve vankomisin) dikkatli bir şekilde izlenmesiyle birlikte, antibiyotik dozları kreatinin klirensi açısından

dan ayarlanmalıdır. Önceden böbrek yetersizliği ya da hemodinamik bozukluğu olan kişilerde nefrotoksik kontrast maddeleri ile görüntüleme kaçınılmalıdır.

Romatizmal komplikasyonlar

Kas-iskelet semptomları (artralji, miyalji, sırt ağrısı), EE sırasında sık görülmektedir ve romatizmal komplikasyonlar hastalığın ilk belirtileri olabilir. Olguların ~%14'ünde periferik artrit ve %3-15'inde spondilodiskit oluşmaktadır.²⁶⁴⁻²⁶⁶ Bir çalışmada, piyojenik spondilodiskit bulunan hastaların %30.8'inde EE tanısı konulmuş ve streptokokal enfeksiyon ve yatkınlaştırıcı kalp hastalığı olgularında daha sık görülmüştür.²⁶⁷ Sırt ağrısı olan EE hastalarında omurga MR ya da BT'si gerçekleştirilmelidir. Buna karşılık, alta endokardite yatkın kılan kardiyak durumların yattığı ve kesin piyojenik spondilodiskit tanısı almış hastalarda ekokardiyografi gerçekleştirilebilir. Kesin spondilodiskitte uzatılmış antibiyotik tedavisi genellikle gereklidir.

Splenik apse

Splenik emboliler yaygın olmakla birlikte splenik apse seyrektr. İnatçı ya da yineleyen ateş ve bakteriyemi tanısını düşündürür ve bu hastalar abdominal BT, MR ya da ultrasonla değerlendirilmelidir. Tedavi, uygun antibiyotik rejimlerinden oluşmaktadır. Splenektomi, tek başına antibiyotiklere zayıf yanıt veren geniş apseler ya da splenik yırtılma için düşünülebilir ve valvüler cerrahi ivedi olmadıkça, ondan önce gerçekleştirilmelidir. Perkütanöz drenaj, yüksek risk altındaki cerrahi adayları için bir seçenektir.^{268,269}

Miyokardit, perikardit

Sıklıkla apse oluşumu ile ilişkilendirilen miyokardit, kalp yetersizliğinin bir nedeni olabilir. Bölgesel miyokart enfarktüsüne, koroner emboli ya da kompresyon yol açmış olabilir. Ventriküler aritmiler, miyokart tutulumunu gösterebilir ve kötü bir prognoz anlamına gelebilir.³ Miyokart tutulumu en iyi şekilde TTE kullanılarak değerlendirilir.³

Perikardit genellikle *S. aureus* enfeksiyonunun bir sonucu olarak bakteriyemi, miyokardit ya da apse ile ilişkili olabilir. Pürülan perikardit seyrektr ve cerrahi drenaj gerektirebilir.^{270,271} Ender olarak, yırtılmış psödoanevrizmalar ya da fistüller perikardla bağlantılı olabilir; böyle bir durum çarpıcı ve sıklıkla ölümcül sonuçlar doğurur.

K. Taburcu edilme sonrası sonlanım ve uzun dönemde prognoz

İlk enfeksiyondan sonra oluşan geç komplikasyonlar, EE'nin kötü prognozuna katkıda bulunmaktadır. Hastanedeki tedaviden sonra görülen esas komplikasyonlar enfeksiyonun yinelemesi, KY, kapak cerrahisi gereksinimi ve ölümdür.^{272,273}

Yinelemeler: nüksler ve yineleyen enfeksiyonlar

EE'den sonra sağ kalanlar arasında yineleme riski %2.7 ve 22.5 arasında değişmektedir.^{57,105,235-237,273-275} Yakın zamanda yapılmış ve hastaların ortalama 5 yıl izlendiği geniş bir seride, İVİKK olmayanlardaki yineleme oranı hasta yılı başına %1.3 olmuştur.²⁷²

Literatürde sistemati bir şekilde sınıflandırılmamış olmakla birlikte, iki tip yineleme bulunmaktadır: nüks ve yineleyen enfeksiyon. "Nüks" terimi, bir önceki EE atağına yol açan aynı mikroorganizmaya bağlı tekrarlayan EE atağını ifade etmektedir.⁵⁶ Tersine, "yineleyen enfeksiyon" esas olarak farklı bir mikroorganizmayla enfeksiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır.⁵⁶ Sonraki EE atağı sırasında aynı mikroorganizma türü izole edildiğinde, tekrarlayan enfeksiyonun ilk enfeksiyonun nüks etmesi mi ya da yeni bir enfeksiyon mu (yineleyen enfeksiyon) olduğu konusunda sıklıkla bir belirsizlik bulunmaktadır. Bu durumlarda, suş tiplene teknikleri de dahil olmak üzere moleküler yöntemler uygulanmalıdır.^{3,56} Bu tekniklerin ya da her iki izolatan kimliğinin elde edilemediği durumlarda, ikinci EE atağının zamanı nüks ile yineleyen enfeksiyon ayırımını yapmakta kullanılabilir. Dolayısıyla, değişken olmasına rağmen, nüks için iki atak arasındaki zaman genellikle yineleyen enfeksiyona göre daha kısadır-geniş anlamda, ilk ataktan sonraki 6 ay içinde aynı türün neden olduğu bir EE atağı nüksü gösterirken, daha sonraki olaylar yineleyen enfeksiyonu düşündürmektedir.^{56,275} Bu amaçla, endokardit izolatlarının en az 1 yıl saklanması tavsiye edilmektedir.^{3,56}

Yüksek bir nüks oranı ile ilişkili faktörler *Tablo 22*'de sıralanmaktadır. Nüksler çoğu kez ilk tedavi süresinin yetersiz ve ilk antibiyotik seçiminin optimumun altında olmasından ve inatçı bir enfeksiyon odağının varlığından (örn. periprotez apse) kaynaklanmaktadır. Tedavi süresi yetersiz olduğunda ya da antibiyotik seçimi yanlış olduğunda, etken mikroorganizmaya ve onun duyarlılığına (bu süre içinde direncin gelişebileceği unutulmamalıdır) bağlı olarak nüks 4-6 hafta daha tedavi edilmelidir.

Tablo 22 Nüks oranında artışla ilişkili faktörler

- Yetersiz antibiyotik tedavisi (etken madde, doz, süre)
- Dirençli mikroorganizmalar, örn. *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, mantarlar
- Bir İVİKK'de birden çok mikropla enfeksiyon
- Kültür negatif EE için ampirik antimikrobik tedavi
- Perianüler genişleme
- Protez kapak endokarditi
- Enfeksiyonda inatçı metastatik odaklar (apseler)
- Geleneksel antibiyotik rejimlerine direnç
- Pozitif kapak kültürü
- Ameliyat sonrası 7. günde ateşin varlığı

Önceden EE geçiren hastalar yineleyen enfeksiyon riski taşır²⁷⁴ ve profilaktik önlemler son derece katı olmalıdır. Yineleyen enfeksiyon, EE için çoklu risk faktörlerine sahip olan hastalarda, kronik diyaliz hastalarında,²⁷³ PKE'de^{57,235,275,277} ve İVİKK'lerde^{236,276} (özellikle ilk ataktan sonraki yılda) daha sıktır.³ Yineleyen enfeksiyon bulunan hastalarda ölüm ve kapak değiştirme gereksinimi riski daha yüksektir.²⁷⁵

Yerleştirilen kapak tipinin yineleyen EE riski üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.^{57,237} Bir protez kondüit ile aort kapağı ve kök replasmanı, homografit kök replasmanı ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir.^{225,278}

Kalp yetersizliği ve kapak cerrahisi gereksinimi

İlerleyici KY, enfeksiyon tedavi edildiğinde bile kapak tahribatının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Tedavinin tamamlanmasından sonra cerrahi girişime yönelik tavsiyeler geleneksel ilkeleri izler.¹⁷⁶ Enfeksiyonun aktif evresinde artan ameliyat oranlarının bir sonucu olarak, geç kapak cerrahisi gereksinimi düşüktür ve en son serilerde %3 ila %7 arasında değişmektedir.^{272,273}

Uzun dönemde mortalite

Uzun dönemde sağkalım, 10 yılda %60–90'dır.^{101,105,235,236,273,274} Daha uzun süreli izlemeye ilişkin bilgi çok azdır. On beş-yirmi yılda sağkalımın ~%50 olduğu bildirilmiştir.^{235,236,273} Hastanede kalış evresinden sonra, uzun dönemde mortaliteyi belirleyen başlıca faktörler özellikle bir cerrahi girişim yapılmadığında KY, eşzamanlı hastalık ve yaşlı ve uzun dönemde mortalitenin EE'nin kendisinden çok alta yatan durumlarla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.^{272,273} Yakın tarihli bir seride EE, ölen hastaların sadece %6.5'inde geç mortalitenin nedeniydü.²⁷²

İzleme

Hastalar, taburcu edildikten sonra EE belirti ve semptomları konusunda eğitilmelidir. EE'de yineleme olabileceğini ve yeni başlayan ateş, soğuk algınlığı ya da diğer enfeksiyon belirtilerinin, ampirik antibiyotik kullanmadan önce kan kültürü elde edilmesi de dahil olmak üzere, derhal değerlendirmeyi zorunlu kıldığını bilmelidirler.

Yüksek risk grubundaki (bkz. Bölüm E) bu hastalarda önleyici önlemler uygulanmalıdır.

İkincil KY'nin gelişiminin izlenmesi için antimikrobik tedavi tamamlandığında bir klinik başlangıç değerlendirmesi ve başlangıç TTE'si gerçekleştirilmeli ve özellikle izlemenin ilk yılı boyunca seri halinde tekrarlanmalıdır. Bu hastalarda optimum izlemeyi yönlendirmede temel oluşturacak herhangi bir kanıt yoktur, ancak Görev Grubu tedavinin tamamlanmasının ardından ilk yıl boyunca 1., 3., 6. ve 12. aylarda klinik değerlendirme, kan örnekleri (lökosit sayısı, C-reaktif protein) ve TTE incelemesi yapılmasını tavsiye etmektedir.

Özet olarak, EE'den sonra nüks ve yineleyen enfeksiyon enderdir; ancak ilk antibiyotik tedavisinin yetersizliği, dirençli mikroorganizmalar, inatçı enfeksiyon odağı ya da intravenöz ilaç kötüye kullanımı nüks ve yineleyen enfeksiyona neden olabilmektedir. EE'li hastalar taburcu edildikten sonra yineleme riski bulunduğu konusunda bilgilendirilmeli ve yeni bir EE atağını nasıl tanıyacakları ve önleyecekleri konusunda eğitilmelidir.

L. Özel durumlar

Bölüm 1. Protez kapak endokarditi

PKE, EE'nin en şiddetli biçimidir ve kapak protezi bulunan hastaların %1-6'sında oluşmaktadır;²⁷⁹ bu hasta yıl başına %0.3-1.2'lik bir insidans demektir.^{1,3,106,188,253,280-284} Tüm EE olgularının %10-30'undan sorumludur²⁸⁰ ve mekanik ve biyolojik protez kapaklarını eşit şekilde etkilemektedir. Fransız Tarama Çalışması'nda (French Survey) olguların %16'sında,¹⁴ Avrupa Kalp Tarama Çalışması'nda (Euro Heart Survey) olguların %26'sında⁷⁹ ve ICE İleriye Yönelik Kohort Çalışması'nda (ICE Prospective Cohort Study) kesin EE'li 2670 hastanın %20'sinde PKE gözlemlenmiştir.¹⁰⁶ PKE'de hâlâ tanı koyma, optimum tedavi stratejisinin belirlenmesi zordur ve prognoz kötüdür.

Tanım ve fizyopatoloji

Erken PKE, cerrahi girişimden sonraki 1 yıl içinde oluşan ve geç PKE 1 yıldan sonra oluşan PKE olarak tanımlanmaktadır, çünkü bu zaman noktasından önce ve sonra gözlemlenen mikrobiyolojik profiller arasında önemli farklılıklar vardır.^{3,284} Ancak bu yapay bir ayırmadır. Önemli olan cerrahi girişimden EE'nin başlamasına kadar geçen zaman değil, EE'nin perioperatif olarak edinilip edinilmediği ve hangi mikroorganizmanın rol oynadığıdır. Yakın zamanda yapılmış geniş çaplı, ileriye yönelik, çok merkezli uluslararası bir kayıt çalışmasında PKE'lerin %37'sinin, nozokomiyal enfeksiyonlardan ya da yaygın sağlık hizmeti teması sağlayan ayaktan hastalardaki nozokomiyal sağlık hizmetiyle bağlantılı enfeksiyonlardan kaynaklandığı bulunmuştur.¹⁰⁶

PKE'nin patojenezi hem kontaminasyon tipine hem de protez kapak tipine göre farklılık göstermektedir. Perioperatif kontaminasyon oluşan olgularda enfeksiyon genellikle dikiş halkası ve anülüs arasındaki kesişme noktasını tutmakta ve perivalvüler apseye, yarılmaya, psödoanevrizmalara ve fistüllere yol açmaktadır.^{1,281,282} Geç evre PKE'de aynı ve başka mekanizmalar var olabilir. Örneğin, geç biyolojik protez PKE'sinde enfeksiyon sıklıkla protezin *leafletlerine* yerleşmekte ve vejetasyonlara, *cusp* rüptürüne ve perforasyona yol açmaktadır.

PKE'nin sonucu sıklıkla yeni protez yetersizliğidir. Daha seyrek olarak büyük vejetasyonlar, fluoroskopi ve/veya TTE ile tanı konulabilen protez kapak obstrüksiyonuna neden olabilir.

Tanı

PKE tanısı koymak DKE'den daha zordur. Klinik tablo, özellikle ameliyat sonrası erken dönemde sıklıkla atipiktir; EE olmaksızın ateş ve enflamatuar sendromlar yaygındır. DKE'de olduğu gibi, PKE'nin tanısı da temel olarak kan kültürü ve ekokardiyografi sonuçlarına dayanmaktadır. Ancak PKE'de her ikisi de çoğunlukla negatiftir.²⁸⁵ PKE'den kuşku edilen olgularda TÖE'nin zorunlu olmasına karşın (*Şekil 1*), tanısal değeri DKE'dekinden daha düşüktür. PKE'de sıklıkla negatif bir ekokardiyogram² gözlemlenir ve tanıyı dışlamaz. Benzer bir şekilde, kan kültürleri de DKE ile karşılaştırıldığında PKE'de daha sıklıkla negatiftir.

DKE ile karşılaştırıldığında PKE'de stafilocok ve mantar enfeksiyonları daha sık ve streptokok enfeksiyonu daha seyrekdir. Stafilocok, mantar ve Gramnegatif çomaklar erken PKE'nin temel nedenleridir.

Büyük olasılıkla toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara bağlı olarak stafilokok, oral streptokok, *Streptococcus bovis* ve enterokokun en sık rastlanan mikroorganizmalar olması yanında, geç PKE'nin mikrobiyolojisi DKE'ninkini yansıtmaktadır.

Duke ölçütlerinin %70-80'lik bir duyarlılık ile DKE tanısına yardımcı olduğu gösterilmiştir,^{92,285} ancak PKE'de duyarlılığının daha düşük olması nedeniyle yararı daha azdır.^{286,287}

Prognoz ve tedavi

PKE'de %20-40 gibi çok yüksek bir hastanede ölüm oranı bildirilmiştir.^{279,280} DKE'de olduğu gibi PKE'de de prognozun değerlendirilmesi yaşamsal önem taşımaktadır, çünkü agresif bir stratejinin gerekli olabileceği yüksek risk altındaki hasta altgruplarının saptanmasına olanak vermektedir. PKE'de yaş, stafilokok enfeksiyonu, erken PKE, KY, inme ve intrakardiyak apse dahil olmak üzere birkaç faktör kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.^{134,263,288-290} Bunlar arasında komplikasyonlu PKE ve stafilokok enfeksiyonu en güçlü göstergelerdir ve bu hastalarda agresif tedavi uygulanması gerekir.

PKE için antimikrobik tedavi, DKE'deki gibidir. Bir istisna, daha uzun süreli antibiyotik rejimi (özellikle aminoglikozidler) ve sık rifampin kullanımı (bkz. Bölüm H) gerektiren *S. aureus*'a bağlı PKE'dir.

PKE'de cerrahi girişim, DKE için belirtilen genel ilkeleri izler. Tanım gereği, cerrahi için sevk edilen birçok olgu kontrol altına

alınmayan PKE'yi temsil etmekte ve bu doğrultuda tedavi edilmektedir. Bu olgularda radikal debridman, orijinal protez ve önceki cerrahiden kalan kalsiyum da dahil olmak üzere tüm yabancı materyalin alınması anlamına gelmektedir. Aortik PKE'de homograflar, stentsiz ksenograflar ya da otograflar dikkate alınabilir ve aort sinüslerini bozan her türlü aort kökün anormallığında homograflar ya da ksenograflar kök replasmanı endikedir. Alternatif olarak, kapaklı Dacron kondüit²⁷⁸ kullanılabilir.

PKE'de cerrahi tedavi sıklıkla gerekli olmakla birlikte, en iyi tedavi seçeneği yine de tartışmalıdır.^{13,283,291-295} PKE'nin ağır protez işlev bozukluğuna ya da KY'ye neden olduğu durumlarda cerrahinin genellikle en iyi seçenek olduğu düşünülse de, DKE bulunan hastalardakine benzer şekilde, Avrupa Kalp Tarama Çalışması'nda (Euro Heart Survey)⁷⁹ yer alan PKE'li hastaların sadece %50'sinde gerçekleştirilmiştir. Benzer veriler başkaları tarafından da bildirilmiştir.^{106,283} Kanıtla dayalı hiçbir veri olmasa da, prognoz değerlendirmesiyle saptanmış yüksek riskli altgruplarda yani, KY komplikasyonu bulunan PKE, ağır protez işlev bozukluğu, apse ya da inatçı ateş bulunan hastalarda PKE için bir cerrahi girişim stratejisi tavsiye edilmektedir. Benzer bir şekilde, stafilokoklara bağlı erken evre PKE^{134,290} ya da mantarlara ya da diğer yüksek dirençli mikroorganizmalara bağlı PKE'de sıklıkla erken cerrahi gerekmektedir. Cerrahi gereksinimi tüm erken PKE olgularında göz önünde bulundurulmalıdır; çünkü birçoğunun nedeni stafilokok ya da diğer agresif mikroorganizmalardır.^{283,291} Buna karşılık, stafilokok

Tablo 23 Protez kapak enfektif endokarditinde (PKE) cerrahinin endikasyonları ve zamanlaması

PKE'de cerrahi endikasyonları	Zamanlama	Sınıf ^a	Düzye ^b
A-KALP YETERSİZLİĞİ			
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan ağır protez işlev bozukluğu (ayrılma ya da tıkanma) eşliğinde PKE	Acil	I	B
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da şoka neden olan kalp odacığı ya da perikard içinde fistül eşliğinde PKE	Acil	I	B
Ağır protez işlev bozukluğu ve inatçı kalp yetersizliği eşliğinde PKE	İvedi	I	B
KY olmaksızın protezde ciddi ayrılma (dehisens)	Elektif	I	B
B-KONTROL ALTINA ALINAMAYAN ENFEKSİYON			
Lokal olarak kontrol altına alınamayan enfeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	İvedi	I	B
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu PKE	İvedi/Elektif	I	B
>7-10 gün boyunca inatçı ateş ve pozitif kan kültürü eşliğinde PKE	İvedi	I	B
Stafilokok ya da Gram negatif bakterinin neden olduğu PKE (erken PKE olgularının çoğu)	İvedi/Elektif	IIa	C
C-EMBOİZMİN ÖNLENMESİ			
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen yineleyen emboli eşliğinde PKE	İvedi	I	B
Büyük vejetasyonlar (>10 mm) ve komplike bir seyre ilişkin diğer tahmin etmenlerinin (kalp yetersizliği, inatçı enfeksiyon, apseler) eşlik ettiği PKE	İvedi	I	C
İzole çok büyük (>15 mm) vejetasyonların eşlik ettiği PKE	İvedi	IIb	C

^aTavsiye Sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

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

kok ve mantarlara bağlı olmayan komplikasyonsuz geç PKE bulunan hastalarda geleneksel tedavi uygulanabilir.^{288,294,295} Ne var ki, başlangıçta ilaç tedavisi uygulanan hastalar, geç olgu riski nedeniyle yakından izlenmelidir. *Tablo 23*'te, PKE'de cerrahinin temel endikasyonları ve önerilen zamanlama özetlenmektedir.

Özet olarak, PKE giderek artan insidansı ile tüm EE olgularının %20'sini temsil etmektedir. Tanı, DKE'den daha zordur. Cerrahi girişim olmaksızın tedavi edilmeleri durumunda komplikasyonlu PKE, stafilokoklara bağlı PKE ve erken PKE'nin çok kötü bir prognozu vardır ve agresif bir şekilde tedavi edilmeleri gerekir. Stafilokok ve mantara bağlı olmayan komplikasyonsuz geç PKE bulunan hastalar yakından izlenerek geleneksel şekilde tedavi edilebilir.

Bölüm 2. Pacemaker ve implante edilebilen defibrilatörlerdeki enfektif endokardit

Kalıcı pacemaker'ler (PM'ler) ve implante edilebilir kardiyoversiyon defibrilatörleri (ICD'ler) de dahil kardiyak cihazların (KC'ler) enfeksiyonu, yüksek mortalitenin eşlik ettiği şiddetli bir hastalıktır.²⁹⁶ Implante KC'ye bulunan hastaların artan sayısı, bu hastalardaki EE'nin artan sıklığını açıklamaktadır. PM enfeksiyonunun bildirilen insidansı çalışmalar arasında büyük değişiklik göstermektedir.²⁹⁷ Yakın zamanda yapılmış nüfusa dayalı bir çalışmada, 1000 cihaz-yılı başına 1.9'luk bir KC enfeksiyonu insidansı ve PM ile karşılaştırıldığında ICD'den sonra daha yüksek bir enfeksiyon olasılığı saptanmıştır.²⁹⁸ Genel insidans, genel nüfustaki DKE insidansı ile PKE insidansı arasında yer almaktadır.^{297,299} Hem tanı hem de tedavi stratejisi bu hastalarda özellikle zordur.

Kardiyak cihaz enfeksiyonlarının tanımı ve fizyopatolojisi

Lokal cihaz enfeksiyonu (LCE) ve kardiyak cihazla ilişkili enfektif endokardit (KCİEE) arasında bir ayırım yapılmalıdır. LCE, KC cebi ile sınırlı bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır ve eritem, sıcaklık, oynama, yaranın açılması, erozyon, hassasiyet ya da pürülen drenaj da dahil olmak üzere jeneratör cebinde lokal enflamasyon belirtilerinin varlığında klinik olarak LCE'den kuşulanılmaktadır.³⁰⁰ KCİEE, elektrotlara, kardiyak kapak *leaflet*'lerine ya da endokardiyal yüzeye genişleyen bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Fakat LCE ve KCİEE arasında bir ayırım yapmak sıklıkla zordur. Bir çalışmada³⁰¹ belirtilerinin kesin şekilde implantasyon alanı ile sınırlı olduğu 50 hastanın %72'sinde intravasküler elektrod segmentleri kültürü pozitif olarak bulunmuştur. Ne var ki, bu hastalarda elektrod uçlarında intra-operatif kontaminasyon olasılığı dışlanamaz.³⁰² Kısa bir süre önce, sadece cep enfeksiyonunun yokluğunda ya da elektrotların cepten uzakta gerçekleştirilen bir insizyonla alınması ya da cerrahi yolla çıkarılması durumunda pozitif elektrod kültürünün KCİEE belirtisi olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür.³⁰²

Temel KCİEE mekanizması, cihaz implantasyonu sırasında lokal bakteriyolojik flora tarafından kontaminasyondur.³⁰³ Daha sonra, enfeksiyon elektrot boyunca endokardiyuma ve elektrot ucuna yayı-

labilmektedir.²⁹⁷ Sonuç ise subklavyen venden superior vena kavaya kadar, elektrot üzerinde, triküspid kapak üzerinde ve ayrıca sağ atriyum ve sağ ventrikülün müral endokardiyumu üzerindeki herhangi bir yerde bulunabilecek vejetasyonların oluşumu olabilir. Septik pulmoner emboli, KCİEE'nin çok yaygın bir komplikasyonudur.³ Olası diğer KCİEE mekanizmaları, uzak bir enfeksiyon odağından hematogen yayılmayı içermektedir. İmplantasyondan önceki 24 saat içinde ateş, implantasyondan önce geçici pil kullanımı ve erken yeniden implantasyon da dahil olmak üzere birçok faktör KC enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Antibiyotik profilaksisi bu endikasyonda koruyucudur.³⁰⁴

Tanı

KCİEE, tanı konulması en zor EE formlarından biridir. Baskın solunum ya da romatolojik semptomlar³⁰⁵ ve lokal enfeksiyon belirtileriyle klinik tablo sıklıkla yanıltıcıdır. Bir KC bulunan bir hastada açıklanamayan ateş varsa KCİEE'den kuşulanılmalıdır. Ateş, özellikle yaşlı hastalarda sıklıkla küntleşmiştir.

EE'nin diğer formlarında olduğu gibi, ekokardiyografi ve kan kültürleri tanının temel taşlarıdır. Ekokardiyografi KCİEE'de anahtar rol oynamaktadır ve hem elektrod vejetasyonu hem de triküspit tutulumu tanısında, triküspid yetersizliğinin miktarının belirlenmesinde, vejetasyonların ayırımında ve elektrodun çıkarılmasından sonra izlemede yardımcıdır. TÖE'nin duyarlılık ve özgüllüğünün TTE'den³⁰⁵⁻³⁰⁸ üstün ve daha maliyet-etkin olmasına rağmen, KCİEE'den kuşulanıldığında her ikisinin de uygulanması tavsiye edilmektedir. Ne var ki, KCİEE'de hem TTE hem de TÖE yalnızca negatif sonuçlar verebilir ve normal bir ekografik inceleme KCİEE'yi dışlamaz. Kısa bir süre önce, intrakardiyak ekokardiyografiyle bir ön çalışma deneyimi bildirilmiştir.³⁰⁹ KCİEE olgularının %77'sinde kan kültürleri pozitifdir.³⁰² Stafilokoklar en yaygın patojenlerdir ve *S. aureus*, akut PM enfeksiyonlarında en çok görülen mikroorganizmadır.³⁰⁵

Duyarlılığı düşük olduğundan Duke ölçütlerinin bu hastalara uygulanması güçtür. En önemli ölçütler olarak lokal enfeksiyon belirtilerini ve pulmoner embolizmi³⁰⁵ de kapsayacak şekilde Duke ölçütlerinin değiştirilmesi önerilmektedir.^{302,305}

Son olarak, hem akciğer BT'si hem de akciğer sintigrafisi pulmoner septik embolizmin saptanmasında yararlıdır.

Tedavi (Tablo 24)

Hastaların büyük bir çoğunluğunda, KCİEE uzun süreli antibiyotik uygulamasıyla tedavi edilmeli ve cihaz çıkarılmalıdır.^{296,302,310}

PM enfeksiyonları için antimikrobik tedavi hastaya özgü kılınmalı ve mümkünse kültür ve duyarlılık sonuçlarına dayandırılmalıdır. Birçok olguda tedavinin süresi 4-6 hafta olmalıdır. Negatif TÖE durumunda bu hastaların sadece antibiyotikle tedavi edilmesi önerilmiştir.³¹¹ Ancak kesin KCİEE durumunda, sadece ilaç tedavisi yüksek mortalite ve yineme riski ile bağlantılıdır.^{296,302} Bu nedenle, kanıtlanmış tüm KCİEE olgularında KC'nin çıkarılması tavsiye edilmektedir; cihaz dışında görünür başka herhangi bir kaynağın olmadığı gizli enfeksiyonda sadece KCİEE'den kuşulanıldığında da cihazın çıkarılması düşünülmelidir.³¹²

KC'nin ekstraksiyonu, hastaların büyük bir bölümünde cerrahi müdahaleye gerek kalmadan perkütanöz olarak gerçekleştirilebilmekte-

Tablo 24 Kardiyak cihazla ilişkili enfektif endokardit (KCİEE): tedavi ve önleme

Tavsiyeler: <i>Pacemaker</i> ve implante edilebilen defibrilatörlerde EE	Sınıf ^a	Düzye ^b
A-TEDAVİNİN İLKELERİ		
Kesin KCİEE'de uzun süreli antibiyotik tedavisi ve cihazın çıkarılması tavsiye edilmektedir	I	B
Görünür başka bir enfeksiyon kaynağı olmadan gizli enfeksiyon temelinde KCİEE'den kuskulanıldığında cihazın çıkarılması düşünülmelidir	IIa	C
Doğal ya da protez kapak endokarditi ve ilişkili cihaz enfeksiyonu kanıtı olmayan intrakardiyak cihaz bulunan hastalarda, cihazın ekstraksiyonu düşünülebilir	IIb	C
B-CİHAZIN ALINMA YÖNTEMİ		
KCİEE'li hastaların çoğunda, hatta geniş (>10 mm) vejetasyonların bulunduğu kişilerde perkütanöz ekstraksiyon tavsiye edilmektedir	I	B
Eğer perkütanöz ekstraksiyon tam değilse ya da olanaksızsa ya da eşlik eden tahrip edici şiddetli triküspit EE'si mevcutsa, cerrahi ekstraksiyon düşünülmelidir	IIa	C
Çok geniş (>25 mm) vejetasyonlar bulunan hastalarda cerrahi ekstraksiyon düşünülebilir	IIb	C
C-YENİDEN İMPLANTASYON		
Cihazın ekstraksiyonundan sonra, yeniden implantasyon gereksiniminin tekrar değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir	I	B
Endike olduğunda, birkaç günlük ya da haftalık antibiyotik tedavisine olanak vermek için mümkünse yeniden implantasyon ertelenmelidir	IIa	B
Geçici pil tavsiye edilmemektedir	III	C
D-PROFİLAKSİ		
Cihaz implantasyonundan önce rutin antibiyotik profilaksisi tavsiye edilmektedir	I	B

^aTavsiye sınıfı.^bKanıt düzeyi.

dir. Ancak, KC'nin implantasyonu birkaç yıl önce gerçekleştirilmişse, perkütanöz ekstraksiyon daha zor olabilir. Ekstraksiyon sırasında vejetasyonun yer değiştirmesi sonucunda, özellikle vejetasyonlar büyük olduğunda sıklıkla pulmoner embolizm oluşmaktadır.^{305,313} Ancak bu ataklar çoğunlukla asemptomatiktir ve büyük vejetasyon söz konusu olduğunda bile perkütanöz ekstraksiyon tavsiye edilen yöntem olmaya devam etmektedir;^{296,302,313} çünkü genel riskler cerrahi ekstraksiyon ile daha da yüksektir.³⁰⁵

Bazı yazarlar, perkütanöz ekstraksiyonun teknik olarak olanaksız olduğu durumlarda ya da şiddetli triküspit kapak EE'si eşlik ettiğinde, büyük vejetasyonların bulunduğu hastalarda cerrahi girişim gerçekleştirilmesini tavsiye etmektedir.^{302,314} Gerçekleştirildiğinde, cerrahi, tüm yabancı materyalin tamamen alınmasına izin vermek için ekstrakorporeal dolaşım altında iyice açma gerektirir. Triküspit kapak, sağ atriyum, sağ ventrikül serbest duvarı ve distal superior vena kava düzeyinde tüm enfekte temas lezyonlarının eksizyonu son derece önemlidir. Ancak, eşzamanlı hastalıkların da bulunduğu genellikle yaşlı olan bu hastalarda cerrahi çıkarma işlemiyle ilişkili mortalite yüksektir.³¹⁵

Yeniden implantasyonun en uygun zamanı ve yeriyle ilgili kesin bir tavsiye bulunmamaktadır ve bu karar her hastanın durumuna uygun olarak verilmelidir. Yeni enfeksiyon riski nedeniyle hemen yeniden implantasyon girişiminden kaçınılmalıdır. Geçici pil tavsiye edilmemektedir; çünkü bunun sonraki KC enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.³⁰⁴ Yeniden implantasyon gerçekleştirildiğinde, yeni transvenöz sistem genellikle kontralateral tarafa implante edilmektedir. Eğer derhal yeniden implantasyon gerekliyse, epikardiyal implantasyon olası bir seçenektir. Diğer hastalarda yeniden implantasyon enfeksiyon riskinin azaldığı birkaç gün ya da hafta sonraya ertelenebilir. Son olarak, tekrar değerlendirme birçok hastada yeni-

den implantasyonun gereksiz olduğu sonucuna götürebilir.^{300,306,310,316} DKE ya da PKE bulunan hastalarda ve görünürde enfekte olmayan PM'de cihazın çıkarılması düşünülebilir.³¹⁷

Bu konuyla ilgili geniş çaplı kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, antibiyotik profilaksisi genellikle implantasyondan önce tavsiye edilmektedir.³¹⁸

Özet olarak, KCİEE tanı konulması en zor EE formlarından biridir ve özellikle yaşlı hastalarda çoğunlukla yanıltıcı olan semptomların varlığında KCİEE'den kuşkulmalıdır. Özellikle eşzamanlı hastalıkların bulunduğu yaşlı hastalarda sık olduğundan prognoz kötüdür. Hastaların büyük çoğunluğunda KCİEE uzun süreli antibiyotik uygulamasıyla tedavi edilmeli ve cihaz çıkarılmalıdır.

Bölüm 3. Sağ taraflı enfektif endokardit

Epidemiyoloji

Sağ taraflı EE, EE olgularının %5-10'undan sorumludur.^{14,319,320} PM, ICD, santral venöz kateter ya da KKH bulunan hastalarda ortaya çıkmakla birlikte, bu durum çoğunlukla İVİKK'de gözlemlenmektedir. İVİKK'de EE insidansının ne olduğu tam olarak bilinmemektedir; ancak yeni elde edilen bazı veriler intravenöz ilaç kötüye kullanımına bağlı EE nedeniyle hastaneye yatış sayısının arttığını göstermektedir.³²¹ Bu hastalık en çok HIV seropozitif olan İVİKK'de, özellikle de ileri düzeyde bağışıklık baskılaması olanlarda oluşmaktadır.^{320,322} Kötü enjeksiyon hijyeni, kontamine ilaç solüsyonları ve bağışıklık işlevi anormalliklerinin eşlik ettiği enjekte edilen partikül cisimciklerinden kay-

naklanan sağ taraftaki kapak hasarı İVİKK'lerde sağ taraflı EE'nin alta yatan fizyopatolojisine ilişkin hipotezlerden bazılarıdır.³²³ İVİKK'lerde triküspit kapak olağan enfeksiyon alanı olsa da, pulmoner ve östaki kapağı enfeksiyonu da gözlemlenebilmektedir ve sol taraflı EE bu grupta olağandışı değildir.³²⁴⁻³²⁶ *Staphylococcus aureus* baskın mikroorganizmadır (%60-90)³²⁷ ve daha seyrek olarak *Pseudomonas aeruginosa*, diğer Gram negatif mikroorganizmalar, mantar, enterokok, streptokok ve polimikrobik enfeksiyonlar da olmaktadır.

Tanı ve komplikasyonlar

Sağ taraflı EE'nin olağan belirtileri inatçı ateş, bakteriyemi ve kendini göğüs ağrısı, öksürük ya da hemoptizi ile gösterebilen çoklu septik pulmoner embolidir. Sistemik emboli oluştuğunda, paradoksal emboli ya da eşlik eden sol taraflı EE düşünülmelidir. Pulmoner enfarktüs, apse, pnömotoraks ve pürülan pulmoner efüzyon, pulmoner septik embolinin komplikasyonları olabilir.^{327,328} Sağ KY seyrek, ancak pulmoner basınçlardaki artış ya da şiddetli sağ taraflı valvüler regürjitasyon ya da obstrüksiyondan kaynaklanabilir.

TTE genellikle triküspit kapağın anterior yerleşimi ve olağan geniş vejetasyonlar nedeniyle bu kapağın tutulumunun değerlendirilmesine olanak vermektedir.³²⁹⁻³³¹ Ancak pulmoner vejetasyonların³³² ve apselerin (özellikle membranöz septuma bitişik olanlar) ve eşlik eden sol taraflı tutulumun saptanmasında TÖE daha duyarlıdır.

Prognoz ve tedavi

Sağ taraflı DKE'de prognoz görece iyidir ve hastanede ölüm oranı < %10'dur.³³³⁻³³⁵ İVİKK'lerde sağ taraflı EE'yle ilgili olarak yeni yapılan geniş çaplı geriye dönük bir kohort çalışmasında >20 mm'lik vejetasyon uzunluğu ve fungal etioloji ölüm açısından esas tahmin etmenleri olmuştur.³³⁵ HIV enfeksiyonu bulunan hastalarda CD4 sayısının <200 hücre/ μ L olmasının yüksek bir prognostik değeri vardır.^{320,322}

1. Antimikrobik tedavi

Hastaneye yatışta, ilk ampirik antimikrobik tedavi seçimi kuşkuyla mikrobiyolojisyne, bağımlı tarafından kullanılan çözücü ve ilacın tipine ve kardiyak tutulumunun yerine bağlıdır.^{333,334} Sağ taraflı DKE'de, özellikle İVİKK'lerde ya da venöz katetere bağlı enfeksiyonda *S. aureus* her zaman kapsanmalıdır. Tedavi, MDiSA'nın lokal prevalansına bağlı olarak ya penisilinaza dirençli penisilinleri ya da vankomisini içerecektir.^{336,337} Eğer hasta bir pentazosin bağımlısı ise bir antipsödomonaz eklenmelidir.³³⁸ Eğer ilaç bağımlısı limon suyunda çözünen kahverengi eroin kullanıyorsa, *Candida* spp. (*C. Albicans* değil) göz önünde bulundurulmalı ve antifungal tedavi eklenmelidir.³³⁹ Daha geleneksel olarak, alta yatan kapak lezyonları ve/veya sol taraflı tutulumun bulunduğu İVİKK'lerde, antibiyotik tedavisi streptokok ve enterokokları da kapsamalıdır.^{333,334} Etken mikroorganizmalar izole edildikten sonra tedavinin buna göre ayarlanması gerekir.

İVİKK'lerde, MDuSA'ya bağlı EE için uygulanan standart tedavi uygundur ve penisilinaza dirençli penisilin rejimlerinin glikopeptit içeren rejimlerden daha üstün olduğunu gösteren kesin veriler vardır.^{340,341}

Ayrıca 2 haftalık bir tedavinin yeterli³⁴¹⁻³⁴³ ve bir aminoglikozid eklemenin gereksiz olabileceğini³⁴¹ gösteren tutarlı veriler de bulunmak-

tadır. Aşağıdaki ölçütlerin tümünün karşılanması halinde gentamisinle birlikte ya da tek başına oksasilinle (ya da kloksasilin) iki haftalık bir tedavi mümkündür:

- ✓ Metisiline duyarlı *S. aureus* **ve**
- ✓ Tedaviye iyi yanıt **ve**
- ✓ Metastatik enfeksiyon alanlarının ya da ampiyemin olmaması **ve**
- ✓ Kardiyak ve ekstrakardiyak komplikasyonların olmaması **ve**
- ✓ Eşlik eden protez kapak ya da sol taraflı kapak enfeksiyonunun olmaması **ve**
- ✓ <20 mm vejetasyon **ve**
- ✓ AIDS'le birlikte ya da tek başına ağır bağışıklık baskılamasının (<200 CD4 hücre/ mm^3) olmaması.

Sınırlı bakteriyel aktivite, vejetasyonlara az penetrasyon ve İVİKK'lerde ilaç klirensinde artış nedeniyle 2 haftalık tedavide glikopeptitler kullanılmamalıdır.

Standart 4-6 haftalık rejim aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır:

- (a) antibiyotik tedavisine klinik ya da mikrobiyolojik yanıtın yavaş olması (>96 saat),^{343,344}
- (b) sağ KY, >20 mm'lik vejetasyonlar, akut solunum yetersizliği, akciğerler dışında septik metastatik odak (ampiyem dahil) ya da ekstrakardiyak komplikasyonlar, örn. akut kalp yetersizliği ile komplike hale gelen sağ taraflı EE;^{344,345}
- (c) penisilinaza dirençli penisilinler dışındaki antibiyotikler ile tedavi;^{342,343,346,347}
- (d) AIDS'le birlikte ya da tek başına ağır bağışıklık baskılaması (CD4 sayısı <200 hücre/ μ L) da bulunan İVİKK'^{348,349}
- (e) eşlik eden sol taraflı EE.

İVİKK'lerde *S. aureus* bağlı sağ taraflı EE oral siprofloksasin (günde iki kez 750 mg) artı rifampisin (günde iki kez 300 mg) ile de başarıyla tedavi edilebilir, ne var ki suşun her iki ilaca tam olarak duyarlı olması hastanın tedaviye bağlılığının dikkatle izlenmesi gerekir.³⁵⁰ MDuSA dışındaki mikroorganizmalar için, İVİKK'lerdeki tedavi bağımlı olmayanlardakilerden farklı değildir.^{344,351}

2. Cerrahi girişim

Sağ taraflı doğal EE'de genellikle cerrahi tedaviden kaçınılmalı, ancak aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir (Tablo 25):

- (a) diüretik tedaviye yetersiz yanıt veren şiddetli triküspit yetersizliğine ikincil sağ KY;
- (b) yeterli antimikrobik tedaviye rağmen en az 7 gün boyunca bakteriyemi (örn. *S. aureus*, *P. aeruginosa*) ya da yok edilmesi güç mikroorganizmaların (örn. inatçı mantar) neden olduğu EE;³⁵²
- (c) eşzamanlı sağ KY olsun ya da olmasın yineleyen pulmoner emboliden sonra da varlığını sürdüren >20 mm'lik triküspit kapak vejetasyonları.^{335,345}

İVİKK'lerde cerrahi endikasyonları ve peri-operatif yaklaşım bağımlı olmayanlardaki gibidir; ancak genel olarak daha konservatif olmalıdır, çünkü genellikle devam eden ilaç kötüye kullanımı nedeniyle İVİKK'lerde yineleyen EE insidansı çok daha yüksektir.^{352,353} İVİKK'lerde EE'nin ilaç ve cerrahi tedavisi açısından HIV enfeksiyonunun tam olarak önemi henüz bütünüyle bilinmemekle birlikte, 2

Tablo 25 Sağ taraflı enfektif endokarditin cerrahi tedavi endikasyonları

Tavsiyeler: Pacemaker ve implante edilebilen defibrilatörlerde EE	Sınıf ^a	Düzye ^b
Aşağıdaki senaryolarda cerrahi tedavi düşünülmelidir:	Ila	C
<ul style="list-style-type: none"> • Yeterli antimikrobik tedaviye rağmen >7 gün boyunca yok edilmesi güç mikroorganizmalar (örn. inatçı mantar) ya da bakteriyemi (örn. <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>) ya da • Eşzamanlı sağ kalp yetersizliği olsun ya da olmasın yineleyen pulmoner emboliden sonra >20 mm'lik inatçı triküspit kapak vejetasyonları • Diüretik tedavisine yetersiz yanıt veren şiddetli triküspit regürjitasyondan kaynaklanan sağ KY 		

^a Tavsiye sınıfı.^b Kanıt düzeyi.

haftalık bir antimikrobik tedavi uygun değildir. EE'nin eşlik ettiği HIV enfeksiyonu bulunan İVİKK'lerde kalp cerrahisi EE'nin ya da HIV'in prognozunu kötüleştirmemektedir.^{354,355}

Triküspit kapak EE'sinin güncel cerrahi stratejileri aşağıdaki üç ilkeye dayanmalıdır: (1) enfekte alanın debridmanı ya da "vejetektomi"; (2) yapay materyalden kaçınarak mümkün olduğunda kapak onarımı;³⁵⁶ ve (3) kapak replasmanı kaçınılmazsa, protez kapak replasmanı ile birlikte triküspit kapağın çıkarılması.³⁵⁷ Protez replasmanı yapılmaksızın valvektomi savunulmuştur; ancak, özellikle yüksek pulmoner arteriyel basınç bulunan hastalarda örn. çoklu pulmoner emboliden sonra, ameliyat sonrası şiddetli sağ KY görülebilir. Aşırı olgularda gerçekleştirilebilirse de enfeksiyon tamamen iyileştikten sonra kapak yerleştirilmelidir.³⁵⁸ Dondurularak saklanan mitral homograflar inatçı triküspit endokarditin tedavisinde kullanılmaktadır.^{359,360} Pulmoner kapak replasmanından kaçınılması en iyisidir; gerekli olduğuna karar verilirse, pulmoner homograf kullanılması (ya da, mevcut değilse, ksenograf kapak) tercih edilmektedir.

Özet olarak, sağ taraflı EE en sık İVİKK'lerde ve KKH'de gözlemlenmektedir. Tanısal özellikler solunumla ilgili semptomlar ve ateştir. TTE, bu hastalar için çok değerlidir. Hastanede ölüm oranının görece düşük olmasına karşın, İVİKK'lerde sağ taraflı EE'nin yineleme riski yüksektir ve bu grupta cerrahide konservatif bir yaklaşım tavsiye edilmektedir.

Bölüm 4. Doğumsal kalp hastalığında enfektif endokardit

KKH'li çocuk ve erişkin nüfusu artmaktadır ve bu, genç hastalardaki EE için en önemli etkidir. Ne var ki, bu topluluktaki EE'ye ilişkin bilgimiz sınırlıdır, çünkü sistematik çalışmalar azdır ve bunlar da çoğunlukla geriye dönüktür, ayrıca oldukça uzmanlaşmış merkezlerde yapılan çalışmalarda seçme yanlılığının olması dünya çapında uygulamalarını engellemektedir.

KKH'de bildirilen EE insidansı genel nüfustakinden 15-140 kat daha yüksektir (en yüksek tahmin oldukça uzmanlaşmış bir birimden gelmektedir).^{361,362} Olasılıkla seçim yanlılığına bağlı olarak EE bulunan hastalarda bildirilen KKH oranı %2 ila %18³⁶³⁻³⁶⁵ arasında değişmektedir ve az farkla erkeklerde daha sıktır.^{58,362,366}

Secundum atriyal septal defekt ve pulmoner kapak hastalığı gibi bazı basit lezyonlar düşük bir EE riski taşımaktadır. Ancak KKH genellikle her biri toplam EE riskine katkıda bulunan çoklu kardiyak

lezyonlardan oluşmaktadır. Örneğin aortik yetersizliğinin eşlik ettiği ventriküler septal defekt bulunan hastalarda EE insidansı hatırı sayılır ölçüde daha yüksektir.³⁶⁷

Etken mikroorganizmaların dağılımı, edinilmiş kalp hastalığında bulunan kalıptan farklı değildir ve streptokok ve stafilokok en sık görülen suşlardır.^{58,362,366}

Başlıca semptomlar, komplikasyonlar ve tanının dayanakları genel olarak EE'den farklı değildir. Ne var ki edinilmiş kalp hastalığı ile karşılaştırıldığında sağ taraflı EE, KKH'de daha sık görülür. TÖE'nün TTE'ye üstünlüğü bu ortamda sistematik bir şekilde araştırılmamıştır. Ancak kompleks anatomi ve yapay materyallerin varlığı vejetasyonların ve EE'nin diğer özelliklerinin saptanma oranını düşürebilmekte ve bu yolla özellikle erişkin grubunda tedaviye TÖE'nin eklenmesini desteklemektedir.³⁶² Ne var ki, negatif bir inceleme tanıyı dışlamaz.

KKH'de EE'nin tedavisi genel ilkeleri izler. İlaç tedavi başarısız olduğunda, ciddi hemodinamik komplikasyonlar ortaya çıktığında ve tahrip edici septik embolizm riski yüksek olduğunda kalp cerrahisi uygundur.

KKH'de EE'nin mortalite oranı %4-10'dur.^{58,62,362,366} Edinilmiş kalp hastalığı ile karşılaştırıldığında daha iyi olan bu prognoz, sağ kalp EE oranının daha yüksek olduğunu gösteriyor olabilir.

Birincil korunmanın yaşamsal önemi vardır.³⁶⁸ İyi oral, dental ve deri hijyeninin önemi vurgulanmıştır ve antibiyotik profilaksisi, Bölüm E'te tanımlandığı üzere yüksek risk gruplarında endikedir. Ne var ki bir eğitim sorunu da vardır ve EE riskine ve önleyici önlem gereksinimine ilişkin farkındalık KKH'li toplulukta tatmin edici düzeyde yaygın değildir.³⁶⁹ Bu grupta en azından dil ve muköz membranlarda "piercing" yapılması desteklenmemelidir.

Rezidüel lezyon olmadığı sürece, KKH'nin cerrahi yoldan onarımı genellikle EE riskini azaltmaktadır.^{364,370} Ancak yapay kapak yerine kullanılan malzemelerin implante edildiği diğer olgularda, girişim genel EE riskini artırabilmektedir. Sadece EE riskinin ortadan kaldırılmasını amaçlayan perkütanöz girişim (örn. bir patent ductus arteriosus'un kapatılması) ya da kalp cerrahisini haklı gösteren herhangi bir bilimsel veri bulunmamaktadır.³⁷¹ Yineleyen EE riskini azaltmak amacıyla ikincil korunma önlemi olarak kalp onarımı tanımlanmış, ancak sistematik olarak araştırılmamıştır.

Özet olarak, KKH'de EE seyrek görülür ve en çok sağ kalbi etkiler. Kompleks anatomi ekokardiyografik değerlendirmeyi güçleştirir. Prognoz <%10'luk mortalite oranı ile diğer EE formlarından daha iyidir. Bu toplulukta önleyici önlemler ve hasta eğitimi özel bir önem taşır.

Bölüm 5. Yaşlılarda enfektif endokardit

Yaşlılarda (>70 yaş) EE giderek daha yaygın bir hal almakta ve özgül özellikler taşımaktadır.³⁷² Avrupa Kalp Tarama Çalışması'nda (Euro Heart Survey) yaşlıları etkileyen EE'nin görece insidansı %26 olarak bulunmuş³⁷³ ve bir Fransız kayıt çalışmasında hastaların %33'ünün 67 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır.⁸⁰ Fransız tarama çalışmasında, >50 yaşındaki hastalarda EE insidansının 1991 ve 1999 yılları arasında arttığı ve 70 ve 80 yaş arasında bir milyonda 145 olgu ile doruk yaptığı görülmüştür.¹⁴

Tutarlı bir şekilde olmasa da, önceki bildirimler ileri yaşlardaki EE'nin kötü prognoz ve yüksek komplikasyon oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{166,372,374,375} Bu daha ağır klinik seyir, yaşlı insanlarda sinsi başlangıç semptomları ve gecikmiş tanıyla, aynı zamanda bu kohorttaki daha agresif patojenlerin insidansının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.^{166,374,375}

Enfeksiyonun gastrointestinal bir kaynağı yaşlı hastalarda daha yaygın olarak tanımlanmıştır. Grup D streptokoklar (*S. bovis*), özellikle yaşlılarda EE'nin gittikçe daha sık görülen nedenidir^{208,376} ve kolonik hastalık, çoklu kapak tutulumu ve yüksek embolik risk ile ilişkilendirilmiştir.²⁰⁸ Ayrıca enterokokal EE'nin de yaşlı hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir.³⁷⁷

Olasılıkla kolonik lezyonların sık görüldüğü, gizli kanamaya yol açabilen *S. bovis*'e bağlı EE oranının yüksek olması nedeniyle, yaşlı

hastalarda ateş daha seyrek,³⁷⁴ anemi ise daha yaygındır.²⁰⁸ Bazı çalışmalarda, yaşlılardaki vejetasyonların daha küçük olduğu³⁷⁵ ve daha düşük bir emboli riski taşıdığı³⁷² bildirilmiştir. Yakın zamanda EE'li yaşlı hastaların %16.7'sinde negatif kan kültürleri gözlemlenmiştir.⁶⁹

Son olarak, yeni çalışmaların çoğunda yaşlılık kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.^{166,372,374,375} Olasılıkla ileri yaş ve sık görülen eşzamanlı hastalıklarla bağlantılı daha yüksek ameliyat riskiyle ilgili olarak, yaşlı hastaların çok azı cerrahi ile tedavi edilmektedir.³⁷⁸ Ne var ki, cerrahi tedavi genç hastalardaki aynı endikasyonlarla yaşlılarda da makul bir seçenek gibi görünmektedir.³⁷⁹

Bölüm 6. Gebelikte enfektif endokardit

Kalp hastasında gebelik sırasında doktorun karşılaştığı zorluklardan biri, kalp hastalığını taklit edebilen ve klinik tabloyu karıştıran kardiyovasküler fizyolojinin değişmesidir.^{380,381}

Gebelik sırasında EE insidansının %0.006 olduğu bildirilmiştir.³⁸² Dolayısıyla, gebelikte EE son derece enderdir; ya önceden var olan kardiyak bir lezyonun komplikasyonu ya da intravenöz ilaç kötüye kullanımının bir sonucudur. Maternal mortalite %33'e yaklaşmaktadır ve ölümlerin büyük kısmı KY ya da bir embolik olay ile bağlantılıdır. Fetal mortalite ise %29'dur.³⁸² Açıklanamayan ateş ve bir kalp üfürümü bulunan her gebe kadına yakın bir dikkat gösterilmelidir. EE'nin hızla saptanması ve uygun şekilde tedavisi hem anne hem de fetus mortalitesi riskinin azaltılması açısından önemlidir.³⁸²

Bu CME Metni "Enfektif endokardit tanı, önleme ve tedavi kılavuzu (2009 güncellemesi)" Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu tarafından onaylanmıştır (EBAC, European Board for Accreditation in Cardiology). EBAC, Avrupa Tıp Uzmanları Birliği'nin (UEMS, European Union of Medical Specialists) bir kuruluşu olan Sürekli Tıbbi Eğitim İçin Avrupa Akreditasyon Konseyi'nin (EACCME, European Accreditation Council for Continuing Medical Education) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzlarına uygun olarak, bu programa katılan tüm yazarlar makalede bir yanlılığa neden olabilecek olası çıkar çatismalarını açıklamışlardır. Organizasyon Komitesi, program ile bağlantılı tüm olası çıkar çatismalarının CME etkinliklerinden önce katılımcılara açıklanmasını güvence altına alma sorumluluğunu taşımaktadır.

Bu makale için CME soruları için: *European Heart Journal* http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj ve *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;**363**:139–149.
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;**92**:124–130.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;**25**:267–276.
- Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**29**: 615–616.
- Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;**189**:301–302.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. 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**:1736–1754.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;**111**:e394–e434.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. 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. *Circulation* 2008;**118**:887–896.
- Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;**91**:715–718.
- Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:1035–1042.
- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H,

- Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007;**1**:243–250.
12. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;**336**:770–771.
 13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:e1–e142.
 14. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;**288**:75–81.
 15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;**28**:196–203.
 16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;**132**:1025–1035.
 17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;**137**:791–797.
 18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;**293**:3022–3028.
 19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, Jemaa MB, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007;**11**:230–233.
 20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;**93**:1510–1519.
 21. Cabell CH Jr., Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:90–94.
 22. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;**293**:3012–3021.
 23. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, Planes A, Pare JC, Moreno A, Ocana I, Gatell JM, Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;**158**:2043–2050.
 24. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;**74**:324–339.
 25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988–1990. *Am J Cardiol* 1995;**76**:933–936.
 26. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1863–1868.
 27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:101–107.
 28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;**169**:463–473.
 29. Chu VH Jr., Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas PA, Anstrom KJ, Ekyun S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:1527–1530.
 30. Chu VH Jr., Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:232–242.
 31. Revilla A, San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Fernandez-Aviles F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus. *Rev Esp Cardiol* 2005;**58**:749–752.
 32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, Conly JM. Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;**47**:170–173.
 33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol* 2004;**94**:386–389.
 34. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;**201**:1627–1635.
 35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988;**157**:990–995.
 36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;**129**:761–769.
 37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:297–318.
 38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of Staphylococcus aureus from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;**182**:1251–1254.
 39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935;**226**:869–872.
 40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;**147**:568–575.
 41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology* 2000;**23**:127–135.
 42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;**33**:401–407.
 43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;**20**:317–325.
 44. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:225–232.
 45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;**7**:9–19.
 46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003;**47**:665–679.
 47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Lepout C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:e102–e107.
 48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:191–199.
 49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993;**17**:188–194.
 50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;**117**:3118–3125.
 51. Lacassin F, Hoen B, Lepout C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;**16**:1968–1974.
 52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;**339**:135–139.
 53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003813.

54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:665–670.
55. Lalani T Jr., Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**:365–368.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:406–409.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:39–43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;**19**:166–173.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005;**47**:392–396.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;**6**:165–170.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004;**53**:123–126.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;**101**:114–118.
63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003;**5**:300–306.
64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1287–1297.
65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1621–1626.
66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007;**203**:E1; discussion 38–39.
67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;**92**:879–885.
68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;**112**:69–75.
69. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;**53**:245–249.
70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:319–337, ix.
71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celemajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;**89**:273–275.
72. Petti CA Jr., Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;**21**:219–233, vii.
73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:614–617.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;**154**:923–928.
75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:1020–1024.
76. Chirillo F, Pedrocchi A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Stritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005;**91**:329–333.
77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:436–444.
78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5238–5242.
79. Tornos P, lung B, Permyer-Miranda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaut P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;**91**:571–575.
80. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecohard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:788–793.
81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1677–1680.
82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;**89**:258–262.
83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;**47**:1–13.
84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006;**53**:301–307.
85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;**23**:353–365.
86. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005;**111**:1415–1421.
87. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:163–167.
88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:4435–4437.
89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007;**30** Suppl 1:S7–S15.
90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, Raoult D. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis* 2006;**194**:1356–1366.
91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis—a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001;**33**:673–680.
92. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;**96**:200–209.
93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;**100**:629–633.
94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:633–638.
95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:611–613.
96. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;**120**:369 e1–e7.
97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;**109**:1745–1749.
98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;**289**:1933–1940.
99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**44**:2–10.
100. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;**88**:53–60.
101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;**88**:61–66.
102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:849–857.
103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Lepout C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007;**28**:59–64.

104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, Picard MH. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:524–529.
105. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Munoz I, Concha M, Valles F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;**83**:525–530.
106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;**297**:1354–1361.
107. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;**28**:65–71.
108. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;**53**:829–833.
109. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;**57**:1158–1161.
- 109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:187–194.
110. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;**54**:971–981.
111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;**39**:929–946.
112. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:650–655.
113. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:1406–1410.
114. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;**267**:264–267.
115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:1470–1474.
116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;**159**:938–944.
117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;**38**:507–521.
118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:449–452.
119. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**57**:333–336.
120. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:577–579.
121. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1585–1592.
122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;**105**:234–239.
123. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;**54**:e99–101.
124. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Drona F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:130–139.
125. Friedland IR Jr, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;**331**:377–382.
126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;**162**:2450–2456.
127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1576–1584.
128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:908–916.
129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007;**334**:235–239.
130. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;**9**:335–339.
131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;**82**:e1.
132. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in non-addicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;**97**:496–503.
133. Cosgrove SE, Vigilani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:713–721.
134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Ekyrn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1323–1327.
135. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;**279**:1537–1541.
136. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006;**44**:38–45.
137. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:2463–2467.
138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3039–3047.
139. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigilani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;**355**:653–665.
140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;**120**:S28–S33.
141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;**52**:831–836.
142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;**5**:479–489.
143. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin–dalopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide–lincosamide–streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1789–1795.
144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegville AF, Le Mabecque V, Kergeris MF, Bugnon D, Potel G, Caillon J. *In vitro* and *in vivo* synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;**49**:45–51.
145. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the vanA operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3622–3630.
146. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001–2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;**53**:1018–1032.

147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;**34**:159–166.
148. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarría C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;**146**:574–579.
149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;**48**:25–33.
150. Patrel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**:98–118.
151. Morpeth S Jr., Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AV, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;**147**:829–835.
152. Houpiqian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;**84**:162–173.
153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;**14**:177–207.
154. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:50–62.
155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. Candida parapsilosis endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:915–926.
156. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. Candida glabrata prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:753–755.
157. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3546–3548.
158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1651–1672.
159. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:203–209.
160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;**3**:319–327.
161. Hummer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;**18**:330–334.
162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:364–372.
163. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;**290**:3207–3214.
164. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigny G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004;**90**:618–620.
165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Ribéri A, Giorgi R, Gourié F, Tafanel L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2009; in press.
166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;**24**:1576–1583.
167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;**22**:77–83.
168. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;**23**:79–86.
169. De Castro S, d'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, Beni S, Fiorelli M, Fedele F, Pandian NG. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;**134**:656–664.
170. Vilacosta I, San Roman JA, Sarría C, Iturralde E, Graupner C, Battle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999;**84**:110–113, A119.
171. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kusssmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:954–970.
173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1429–1433.
174. Miro JM Jr., Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:507–514.
175. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**:298–307.
176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenik A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:230–268.
177. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarría C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1254–1260.
178. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarría C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1261–1268.
179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PWeds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p671–684.
180. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;**72**:175–181.
181. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarría C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1204–1211.
182. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;**6**:204–211.
183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;**86**:353–362.
184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;**167**:19–24.
185. Tingleff J, Egeblad H, Gotsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Petteesson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;**130**:93–100.
186. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarría C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;**26**:288–297.
187. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005;**26**:213–214.
188. Bashore TM Jr., Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;**31**:274–352.

189. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;**60**:24–31.
190. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:1177–1182.
191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;**21**:490–497.
192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israeli D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1636–1643.
193. Remadi JP, Habib G, Nadjji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:1295–1302.
194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadjji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1155–1161.
195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1069–1076.
196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;**114**:635–640.
197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1030–1034.
198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;**74**:799–801.
199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;**13**:446–452.
200. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L, Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1489–1495.
201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;**16**:588–602.
202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:1191–1199.
203. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**:631–638.
204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Leconte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;**154**:1086–1094.
205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;**142**:75–80.
206. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;**10**:562–568.
207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;**4**:465–474.
208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of Streptococcus bovis endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;**88**:871–875.
209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andrea A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for 'major' embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;**146**:311–316.
210. Fabri Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006;**110**:334–339.
211. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1365–1371.
212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1180–1186.
213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:775–780.
214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;**9**:299–302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**32**:947; author reply 948.
216. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:592–599.
217. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;**14**:156–164.
218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;**49**:706–711; discussion 712–703.
219. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:43–48.
220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;**16** Suppl B:99–102.
221. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;**16**:611–616.
222. Ali M, lung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**128**:529–534.
223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Koudsi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**134**:902–908.
224. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**32**:126–130; discussion 131–132.
225. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Petterson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;**74**:650–659; discussion 659.
226. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafaneli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1935–1942.
227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;**135**:3–7.
228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Mirald G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;**86**:63–68.
229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:851–859.
230. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;**65**:1450–1452.
231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:36–39.
232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:243–245.
233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006;**21**:100–105.

234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000;**70**: 1219–1223.
235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;**69**:1448–1454.
236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:30–35.
237. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:144–149.
238. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**130**:765–771.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouriet F, Tafanel L, Giorgi R, Collart F, Raouf D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;**101**:687–695.
240. 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**:2781–2787.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003;**61**:1341–1346.
242. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;**110**: 1745–1755.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;**61**:1125–1129; discussion 1130.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;**63**:1737–1741.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;**10**:703–711.
246. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;**37**:2094–2099.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004;**251**:1220–1226.
248. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;**159**:473–475.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;**99**:2791–2797.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;**112**:222–233.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999;**11**:159–161.
252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:37–41.
253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;**345**:1318–1330.
254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**: 742–748.
255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;**16**:745–748.
256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;**57**:329–343.
257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;**15**:1607–1614.
258. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;**219**:739–749.
259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993;**32**:45–49; discussion 49–50.
260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, Merland JJ. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002;**222**:389–396.
261. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;**49**:96–101.
262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:1782–1787.
263. Wolff M, Witczak S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;**108**:688–694.
264. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;**80**: 9–19.
265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine* 2001;**26**:499–500.
266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;**21**: 671–675.
267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;**118**:1287.
268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984;**153**:643–645.
269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;**17**:262–266.
270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:507–521.
271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p435–453.
272. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:1213–1217.
273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:49.
274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;**117**:567–572.
275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;**141**:78–86.
276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:1163–1170.
277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006;**92**:1457–1462.
278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;**74**: S1781–S1785; discussion S1792–S1799.
279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;**335**:407–416.
280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;**50**:274–281.
281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;**85**: 590–593.

282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;**80**:1151–1158.
283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazou M, Remadi JP, Nadjji G, Casalta JP, Covicua F, Avierinos JF, Lescurre X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;**91**:954–959.
284. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;**28**:760–765.
285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:2023–2029.
286. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:713–719.
287. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;**160**:1185–1191.
288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahisa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:381–386.
289. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;**89**:269–272.
290. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:1302–1309.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000;**69**:1388–1392.
292. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006;**119**:147–154.
293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;**150**:1086–1091.
294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;**82**:714–720.
295. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1174–1178.
296. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;**36**:674–679.
297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;**108**:2015–2031.
298. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;**167**:669–675.
299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Lepout C. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004;**39**:68–74.
300. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1851–1859.
301. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004;**90**:882–886.
302. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:46–53.
303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998;**97**:1791–1795.
304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clemynt J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;**116**:1349–1355.
305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;**95**:2098–2107.
306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;**82**:480–484.
307. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez Elbal L. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;**89**:2684–2687.
308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;**81**:82–87.
309. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:1027–1028.
310. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;**133**:604–608.
311. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J* 2003;**24**:1779–1787.
312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, Friedman RA, Furman S, Goode LB, Hayes DL, Kawanishi DT, Parsonnet V, Reiser C, Van Zandt HJ. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;**23**:544–551.
313. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;**146**:339–344.
314. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:231–236.
315. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003;**124**:1451–1459.
316. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? *Heart* 2001;**85**:254–259.
317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:1279–1283.
318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaac K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;**97**:1796–1801.
319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:374–379.
320. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002;**185**:1761–1766.
321. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1200–1203.
322. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**43**:426–432.
323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;**89**:577–581.
324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriological findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995;**155**:1641–1648.
325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J* 1992;**85**:378–380.
326. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? *Am Heart J* 2001;**142**:1037–1040.

327. Miro JM, del Rio A, Mastres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;**21**: 167–184, v–vi.
328. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;**62**: 170–177.
329. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;**21**:1226–1230.
330. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *Echocardiography* 1995;**12**:669–672.
331. Herrera CJ, Mehlan DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992;**70**:964–966.
332. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;**5**:206–210.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;**119**:1017–1028.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;**161**:894–902.
335. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;**150**:1099–1106.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:364–373.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986;**8**:374–396.
338. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripelenamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;**151**:209–216.
339. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:910–923.
340. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:120–125.
341. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahisa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;**125**:969–974.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;**109**:619–624.
343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;**121**: 873–876.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis—recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;**4** Suppl 3:S27–S33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;**117**:560–566.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;**34**:1227–1231.
347. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:525–528.
348. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;**22**: 40–45.
349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 1990;**162**:967–970.
350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;**101**:68–76.
351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart* 1998;**79**:207–210.
352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;**4** Suppl 3:S34–S46.
353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p2696–2709.
354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;**40**:279–282.
355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993;**55**:1104–1107; discussion 1107–1108.
356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1943–1948.
357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**32**:118–125.
358. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;**2**: 129–137; discussion 138–139.
359. Miyagishima RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 2000;**9**:805–808; discussion 808–809.
360. Mastres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. *J Heart Valve Dis* 1999;**8**:575–577.
361. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;**70**:661–667.
362. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;**91**: 795–800.
363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;**16** Suppl B:2–6.
364. de Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J* 1995;**16** Suppl B: 7–14.
365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Noreologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;**102**:379–386.
366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;**92**:1490–1495.
367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1066–1071.
368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:e1–e121.
369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart* 2001;**86**:74–80.
370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;**87**:1121–1126.
371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;**18**:503–506.
372. Seltou-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;**77**:260–263.

373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;**24**:1231–1243.
374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;**83**:626–634.
375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;**100**:90–97.
376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Bernard Y, Marco F, Corey GR. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;**24**:12–16.
377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005;**118**:759–766.
378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miro JM, van der Meer JT, Uthoff R. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;**168**:2095–2103.
379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedí M, Sanchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:702–707.
380. Foley MR. Cardiac disease. In: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark SLEDs. *Critical care obstetrics*. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2004. p252–274.
381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;**96**:1156–1157.
382. Dajani AS Jr., Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;**277**:1794–1801.
383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemercier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:226–230.
384. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:1921–1933.
385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;**70**:1501–1506.
386. Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:747–752.

