

# İNFEKTİF ENDOKARDİT-KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM

Kadir BİBEROĞLU

*Infective endocarditis-Clinical and microbiological approaches.*

İnfektif endokardit (İE), W.Osler'ın 1885 yılında Gustonian konferansında "infeksiyon hastalıklarının malign hastalığıdır" tanımlamasından, günümüze dek epidemiyolojisi, klinik tablosu, yaklaşım ilkeleri ve prognoz yönü ile çeşitli değişimler göstermiştir. Ancak, akut seyirli virulan etkenler sonucu oluşan tipi için halen geçerli bir tanımlamadır. Olgu serilerinde mortalitenin %70 oranına ulaştığı bilinmektedir.

Günümüzde en önemli değişiklik, özellikle gelişmiş ülkelerde daha belirgin olarak, akut romatizmal ateşin kontrolü sonucu, altta yatan nedenlerde romatizmal kapak hastalığına ikincil İE azalırken, yaşam süresinin uzaması sonucu dejeneratif kapak hastalıklarının artması ve gelişen cerrahi teknikler ve deneyimin artması sonucu, valv replasmanı sayısının artması nedeni ile prostetik kapakta gelişen İE sıklığının artmasıdır (Tablo 1). Ayrıca IV ilaç alışkanlığı olan kişilerde normal kalp kapaklarında oluşabilen İE sıklığı artmıştır.

Tablo 1. İnfektif endokardit serilerinde altta yatan nedenler (%).

Çalışmacı	Zaman	Romatizmal	Distrofik	Prostetik	Konjenital	Neden ?
Cherubin	1938-1967	38.5	24	-	6	30
Von Reyn	1970-1977	22	19	12.5	4	15
Bayliss	1981-1982	23	26	14	18	32
McKinsey	1980-1984	6	50	-	13	27
Delahaye	1991-1992	36		17	4	36.5

## İnfektif endokarditin sınıflaması

- 1- Doğal kapak endokarditi:
  - a- Kalp kapak fonksiyonları bozuk grup
    - Romatizmal kapak hastalıkları,
    - Konjenital kalp hastalıkları,
    - Dejeneratif kapak hastalıkları,
    - MVP (MY ve leaflet kalınlığı >5 mm grubunda risk daha fazladır),
    - IHSS.
  - b- Kapak fonksiyonları normal grup
    - İntravenöz ilaç alışkanlığı (IVDU).
- 2- Yapay kapak endokarditi (PVE):
  - Erken PVE (valv replasmanını izleyen ilk 60 gün içerisinde oluşan İE),
  - Geç PVE (valv replasmanından 60 gün sonra oluşan İE).
- 3- Kalp kapağı endokarditi dışı kökenli İE:
  - İnfekte A-V fistül, PDA.

Ayrıca klinik seyir yönüyle: Sıklıkla *S.aureus*, fungus ve Gram negatif etkenler ile oluşan, toksik ve süratli seyir ile, 6 haftada hastanın kaybedilmesi seyri gösteren ve genellikle IVDU sonucu oluşan ve erken PVE sırasında saptanan “akut İE”, daha az virulan etkenler ile oluşum sonucu daha uzun seyirli formu “subakut İE” olarak değerlendirilir. Akut ve subakut sınıflaması günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Alta yatan nedenler: Genelde kapak fonksiyon bozukluğu sonucunda kan akımı sırasında oluşan tırbülan akımın endotel hasarına neden olması, endotel hasarı sonucunda hemostaz sisteminin aktivasyonu, bu bölgede önce trombosit daha sonra ise fibrin oluşumu sonucu (nonbakteriyel trombotik endokardial lezyon) NBTE oluşur. Kişilerin günlük aktiviteleri veya invazif girişimlerin neden olduğu bakteremi ile, bakterinin yerleşmesi ve çoğalması ile İE kliniği yerleşir. Vegetasyon dokusunda bakteriler  $10^{9-10}$  cfu/g sayısına ulaşır. Doğal kapak endokarditindeki etkenler tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Doğal kapak endokarditinde mikrobiyoloji.

Etken	İlaç alışkanlığı olmayanlarda (%)	İlaç alışkanlığı olanlarda (%)
<i>S.viridans</i>	50	10
Diğer streptokoklar	5	2
Enterokoklar	5	8
<i>S.aureus</i>	20	57
<i>S.epidermidis</i>	5	3
Gram negatif kokobasil	4	2
Gram negatif çomak	2	5
Fungus	1	5
Karışık	3	3
Kültür negatif	5	5

### Klinik tablo oluşumunda patogenezi

#### 1- Devamlı bakteremi:

Genellikle 100 cfu/ml olup devamlıdır.

#### 2- Septik emboli:

Vejetasyonun lokalizasyonuna göre: Sol kalp endokarditinde serebral, splenik renal ve periferik arter embolisi, sağ kapak endokarditinde ise pulmoner emboli ve akciğer absesi oluşur.

#### 3- İnfeksiyonun lokalizasyonuna ikincil gelişen lokal kardiyak komplikasyonlar:

Ring absesi, paravalvüler kaçak, kapak destek dokularının rüptürü, miyokard absesi, infarktüs ve ileti sistemi bozukluğuna ikincil gelişen bradiaritmiler klinik tabloya katılırlar.

#### 4- Hümorale ve hücresele immün sistemin devamlı stimülasyonu:

İmmün kompleks vaskülit bulguları, mikst kriyoglobulinemi, antifosfolipid antikor sendromu. RF ve daha az sıklıkla ANA pozitifliği, hiper gammaglobulinemi oluşur. FM’de saptanabilen bulgular (splinter hemoraji, Janeway lezyonu, Osler nodülü ve splenomegali, GN) bu nedenle oluşmaktadır.

Literatürde İE serilerine bakıldığında bulguların sıklığı tablo 3’de belirtilmiştir. Ayrıca gelişen amiloidosis, osteomyelit, spinal abses serileri ile ilgili veriler bulunmaktadır. Paccemaker lead ucu vejetasyon ve sağ kapak endokarditi olgularında

Tablo 3. İnfektif endokardit olgularında bulgular.

Bulgu	%
Ateş	90
Üfürüm	85
Değişen üfürüm	5-10
Yeni üfürüm	3-5
Emboli	>50
Cilt bulguları	18-50
Osler nodülü	10-23
Splinter hemoraji	15
Peteşi	20-40
Janeway lezyonu	<10
Splenomegali	20-57
Septik komplikasyon	20
Mikotik anevrizma	20
Clubbing	12-52
Retinal lezyon	2-10
Böbrek yetmezliği	5-10

immünkompleks GN geliştiği, tedavide pacemaker'in çıkartılması ile tablonun düzeldiği vurgulanmaktadır. Etkin tedavi ile immünolojik kökenli bulguların ortalama 6 ayda düzeldiği belirtilmektedir. Günümüzde giderek artmakta olan immün yanıtı baskılanmış hastalarda oluşan infektif endokardit; 1995 yılı sonuna dek, kalp transplantasyonu uygulanan hastalarda 3 olgu saptandığı belirtilmektedir. Bu grup içerisinde HIV ile infekte olgular ile ilgili serilerde bakıldığında: Etiyolojide İVDU kullanan kişilerde daha sık olmak üzere NBTE ve infektif endokardit gelişebilmektedir. HIV ile infekte olgularda otopsi serileri dahil olmak üzere saptanan İE verileri tablo 4'de gösterilmiştir. Genel özellik olarak, triküspid kapakta yerleşen

Tablo 4. HIV enfeksiyonunda infektif endokardit.

Çalışma	Prevalans	Risk faktörü	Etken
Pitchnik ve ark (1983)	Olgu sunumu	Haitili	Salmonella spp.
Henochowicz (1985)	Olgu sunumu	İVDU	Aspergillus fumigatus
Roldan (1987)	1/54 otopsi	İVDU	(iyileşmiş İE)
Baroldi (1988)	1/26 otopsi	?	Fokal abse
Kinney (1989)	1/26 otopsi	Kan transfüzyonu	Salmonella spp.
Nahass (1990)	40 İE episodü	Kan transfüzyonu	S.aureus % 70 S.viridans % 20 S.pneumoniae % 2.5 Enterococcus % 2.5 H.parainfluenzae % 2.5 S.epidermidis % 2.5
Raftani (1990)	Olgu sunumu	Homoseksüel	P.boydii
Cox (1990)	Olgu sunumu	Heteroseksüel	A.fumigatus
Bestetli (1991)	Olgu sunumu	İVDU	Salmonella spp.
Lewis (1992)	Olgu sunumu	Homoseksüel	S.viridans
DeCastaro (1992)	2/57 olgu	?	S.aureus, kültür negatif

sağ kalp endokarditi daha sık olup normal kapakta İE gelişmekte ve pulmoner komplikasyonlar tabloya katılmaktadır. Oluşan klinik tablonun silik veya atipik olabileceği akılda tutulmalıdır. Etkenler sıklıkla akut klinik gidişe neden olan *S.aureus* ve fungal orjinlidir. Bir seride sol kalp İE'nin, sağ kalp İE kadar sık olduğu belirtilmektedir.

Prostetik (yapay) kapak endokarditi (PVE), tüm olguların yaklaşık % 11-33'ünü oluşturmaktadır. Valv replasmanı yapılan olguların % 1-4'ünde gelişmektedir. Valv replasmanını izleyen ilk 2 ay içerisinde gelişen erken PVE, operasyon sırasında etkenin inokülasyonu sonucu oluşur ve Gram negatif bakteriler, *S.aureus* ve fungal etkenlere ikincil geliştiğinden süratli seyir ve kötü prognoz özelliklerine sahiptir. Geç PVE ise, doğal kapak endokarditine benzerlik gösterir. Saptanan etkenler, sıklıkla *S.viridans*, koagulaz negatif stafilocok ve enterokok türleridir. PVE etkenleri sıklığı tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Prostetik kapak endokarditinde etkenler.

Etken	Erken PVE %	Geç PVE %
Stafilokoklar		
<i>S.epidermidis</i>	33	26
<i>S.aureus</i>	17	12
Streptokoklar	7	30
Enterokoklar	2	6
Gram negatif çomaklar	19	12
Difteroid bakteriler	10	4
<i>Candida spp</i>	8	3
<i>Aspergillus</i>	1	< 1
Diğer	2	2
Kültür negatif	1	5
Toplam (n)	(566)	(817)

*S.bovis*'in etken olduğu İE olgularında kolonda polip ve neoplazi aranmalıdır.

Son yıllarda gidercek artan invaziv girişimler (santral venöz, pulmoner arter kateteri..) sonucu nozokomial infektif endokardit sıklığının arttığı belirtilmektedir.

İnfektif endokardit tanısı alan hastada, yukarıda belirtilen patogenetik mekanizmalar sonucu, değişik ve geniş klinik tablo zenginliği oluşur. Altta yatan neden, kalbin rezerv durumu, sorumlu etkenin özellikleri ve gelişen komplikasyonlar hastanın prognozunu saptar. Prognozu saptayan en önemli faktör kalp yetmezliğidir. Bu durumda ilke olarak uygun tedavi ile birlikte valv replasmanı endikasyonu olduğu akılda tutulmalıdır.

#### Tanı kriterleri

1993 yılında Duke Üniversitesi Tıp Merkezi grubunun (Durack ve arkadaşlarının) tanı kriterleri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Duke Üniversitesi Tıp Merkezi (Durack ve ark.)'ın İE tanı kriterleri.

Major kriterler	Minör kriterler
1- Pozitif kan kültürü * İki ayrı kültürde tipik etken: S.viridans, HACEK, S.bovis pr.ödlak olamadan, hastane dışı: S.aureus, Enterococcus spp.  * İnateç kan kültürü (pozitif) 12 saat ara, 3,3≥ (1 saat ara ile alınmış kan)	1- Predispozisyon (kapak lez. IVDU)  2- Ateş> 38°.3 C  3- Vasküler olay (emboli, pul. infarkt, intrakranial kanama)  4- İmmünolojik olay (GN, Osler nod. Roth lekesi, RF, Janeway lez.)
2- Endokardial tutulum kanıtı * İE ile uyumlu ekokardiogram osilasyon veren intrakardiak lezyon (kapak, destek doku, kaçak yolu üz., iatrojenik device) * Abse * Yeni üfürüm (mevcut üfürümde değişiklik yeterli değildir)	5- Ekokardiogram  6- Mikrobiyolojik bulgu
2 Major veya 1 Major + 3 Minör veya 5 Minör	

Aşağıda belirtilen klinik bulgular, ayırıcı tanıda infektif endokarditi düşündürmelidir:

- 1- Ateşi ve kalbinde üfürümü olan her hastada,
  - 2- Açıklanamayan sistemik emboli tablosunda veya tekrarlayan emboli durumunda,
  - 3- Multisistem tutulumu ve ateşi olan hastalarda ayırıcı tanıda,
  - 4- Geçirilmiş endokardit öyküsü olan ve ateşi olan her hastada (yıllık tekrarlama riski % 0.3 - 2.5),
  - 5- Kardiyak invaziv işlem sonrası ateş etiolojisinde,
  - 6- PUO (nedeni bilinmeyen ateş) tanısı alan her hastada,
  - 7- Tedaviye dirençli kalp yetmezliği olgularının ayırıcı tanısında,
  - 8- Sistemlerde saptanan abse, anevrizma ve osteomyelit etiolojisinde,
  - 9- Akciğer absesi veya abselerinin varlığında
- ayırıcı tanıda infektif endokardit düşünülmalıdır.

Yukarıda sayılan klinik tabloların: Kollagen doku hastalıkları, hiperkoagülabilité, malignansiterin seyri, miksoma, miyokard infarktüsü durumlarında da olabileceği ve kollagen doku hastalıkları, malignansi ve HIV enfeksiyonu ve antifosfolipid sendromu seyrinde NBTE oluşabileceği bilinmektedir.

İnfektif endokardit ön tanısında, öncelikle kan kültürü alınmalıdır. Değişik venlerden 1 saat ara ile üç kan kültürü, 10 ml kan alınarak gerçekleştirilmelidir. Laboratuvar-klinisyen işbirliği şarttır, bu nedenle detaylı klinik bilgi verilmelidir. Kan kültürü 4 hafta boyunca takibe alınmalı ve erken pasajlar yapılmalıdır. Üreyen

etkenin antibiyotik duyarlılığı minimal inhibitör konsantrasyon ile değerlendirilmeli ve serum bakterisidal aktivite istenmelidir. Kültür negatif İE'de Q fever, *C.psittaci*, *Brucella* için serolojik tetkikler planlanmalıdır. Nutrisyonel varyant streptokoklar için özel besiyerleri hazırlanmalıdır. İntrasellüler etkenler için "lysis centrifugation" kültür tekniği kullanılabilir. Moleküler biyolojik teknikler ile bazı etkenlere yönelik araştırmalar yapılabilir. Kültür negatif endokarditin en sık rastlanan nedeni, hastanın önceden antibiyotik kullanmasıdır (Tablo 7). Bu nedenle kültür alınmadan antibiyotik başlanması tıbbi hatadır. Tedavi başladıktan sonra da kontrol kan kültürleri alınmalıdır. Uygun tedaviye karşın 7-10 gün sonraki kan kültüründe üremenin devamı, valv replasmanı endikasyonu oluşturabilir. Kültürde saptanan etkenin mutlaka stoklanarak saklanması gerekir.

Tablo 7. Kültür negatif endokardit.

Etken-Neden
Önceden antibiyotik tedavisi
"Nutritionally variant" streptokoklar
HACEK grubu
Haemophilus
Actinobacillus
Cardiobacterium
Eikenella
Kingella
Brucella
Legionella
Neisseria
Corynebacteria
Q fever ( <i>Coxiella burnetii</i> )
Psittakoz ( <i>Chlamydia psittaci</i> )
Fungi

Tanısal yaklaşımda diğer önemli veri, ekokardiogram ile elde edilir. Panelde bu konu işleneceğinden değinilmemiştir. Ancak ekokardiogramın negatif olmasının tanıdan uzaklaşımayaacağı bilinmelidir. Prostetik valv endokarditi ve aort kapağını tutan İE olgularında transözefajial ekokardiogramın sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.

İnfektif endokarditin tanı ve tedavisinin önemi yanında öncelikli olarak risk grubundaki hasta ve yakınlarının eğitimi de hedeflenmelidir. Bir çalışmada, risk grubundaki hastaların diş tedavisi öncesi uygun antibiyotik profilaksisi uygulanma oranının sadece % 14 olduğu saptanmıştır. Risk grubundaki hastaya müdahalede bulunacak hekimlerin bu konuda eğitimi de önemlidir. Valv replasmanı uygulanmış hastalara uygun antibiyotik profilaksisine karşın, hastaların %11.5'inde infektif endokardit geliştiği bildirilmiştir.

Klinik ve mikrobiyolojik yaklaşımda ilke: Multidisipliner yaklaşımdır. İnfeksiyon, kardiyojoloji, kalp-damar cerrahisi hekimleri, baştan itibaren işbirliği ile hastayı izleme almalıdır. Klinisyen ve mikrobiyoloji laboratuvarında görevli meslektaşların işbirliğinin kaçınılmaz olduğu tekrar vurgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Bansal RC: Infective endocarditis, *Med Clin N Am* 79: 1205 (1995).
- 2- Barnes E, Frankel A, Brown EA, Woodrow D: Glomerulonephritis associated with permanent pacemaker endocarditis, *Am J Nephrol* 15: 436 (1995).
- 3- Bruno H, Suty CS, Lacassin F, Etiene J, Briangon S, Lepor C, Canton P: Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: Analysis of 88 cases from a one year nationwide survey in France, *Clin Infect Dis* 20: 501 (1995).
- 4- Chastre J, Trouillet JL: Early infective endocarditis on prosthetic valves, *Eur Heart J* 16 (Suppl B): 32 (1995).
- 5- Currie PF, Sutherland GR, Jacop AJ, Belli JE, Brettle RP, Boon NA: A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection, *Eur Heart J* 16 (Suppl B): 15 (1995).
- 6- Delahaye F, Ecochard R, Gevigney G, Barjhoux C, Malquari V, Saradarian W, Delaye J: The long term prognosis of infective endocarditis, *Eur Heart J* 16 (Suppl B): 48 (1995).
- 7- Gevigney G, Pop C, Delhaye JP: The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures, *Eur Heart J* 16 (Suppl B): 7 (1995).
- 8- Herbert MA, Milford DV, Silove ED, Raafat F: Secondary amyloidosis from long-standing bacterial endocarditis, *Pediatr Nephrol* 9: 33 (1995).
- 9- Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheswari P, Freels S: Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users, *Arch Intern Med* 155: 1641 (1995).
- 10- Michel PL, Acar J: Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis, *Eur Heart J* 16 (Suppl B): 2 (1995).
- 11- Murphy JG, Steckelberg JM: New developments in infective endocarditis, *Curr Opin Cardiol* 10: 150 (1995).
- 12- Speechly-Dick ME, Swanton RH: Osteomyelitis and infective endocarditis, *Postgrad Med J* 70: 885 (1994).
- 13- Tolosa-Vilella C, Rodriguez-Jornet A, Font-Rocabanyera T, Andreu-Navarro X: Mesangioproliferative glomerulonephritis and antibodies to phospholipids in a patient with acute Q fever: Case report, *Clin Infect Dis* 21: 196 (1995).