

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNFEKTİF ENDOKARDİT VE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Ayten İMAMOĞLU

Infective endocarditis in childhood and antibiotic therapy.

İnfektif endokardit kapak, duvar veya vasküler endotelyumun bakteriyel bir ajanla infeksiyonu sonucu oluşan inflamatuvar bir süreçtir. Mantarlar, riketsiyalar ve muhtemelen virüsler bile nadiren endokardite neden olurlarsa da, infektif endokardit deyiminden genellikle bakterilerin neden olduğu iltihabi süreç anlaşılır. Endokarditin klinik seyri ajan patojenle yakın ilişkilidir. Örneğin alfa hemolitik streptokokların oluşturduğu hastalık uzayan "subakut" bir seyir gösterdiği halde, stafilokoklar ve pnömokoklar ve beta hemolitik streptokoklar gibi öteki piyojenik bakterilerle olan infeksiyonlar genellikle virülan ya da "akut" bir klinik seyir gösterirler (7).

Antibiyotiklerin keşfinden yani 1940'lardan önce infektif endokarditte mortalite % 100 iken, 1960'larda hızla % 30'lara inmiştir. Bununla birlikte daha sonraki yıllarda mortalitede belirgin bir azalma olmamıştır. İlerlemiş tekniğe ve çok çeşitli antibiyotiklere rağmen, infektif endokarditten ölüm bugün hala kabul edilemeyecek kadar yüksektir.

Mortalite gibi insidens de son 30 yılda sabit kalmıştır. Bununla birlikte infektif endokardite yakalanma yaşı yükselmiştir. Ortalama yaş ya da en yüksek insidens 35 yaş civarında iken, ortalama giderek yükselerek 50 yaş civarına hatta 60 yaşlara çıkmıştır (2). Çocuklarda ise bazı yazarlara göre insidens değişmediği halde, kimilerine göre çok belirgin şekilde azalmıştır. Genel olarak kabul edilen şudur ki, yenidoğan evresinde bile görülebilmekle beraber (11), süt çocuğu ve oyun çocuğunda infektif endokardit nadirdir ve en çok görülme yaşı adolesans devresi yani 10 yaş civarındadır (2).

Patogenez:

İnfektif endokarditin gelişebilmesi için iki faktör gereklidir. Birincisi kan dolaşımında infektif bir ajanın bulunuşu, ikincisi kalp veya büyük damarlarda akkiz veya konjenital bir lezyonun varlığıdır (7). Nadir vakalarda, endokardit kardiovasküler abnormalitesi olmayanlarda da ki, bunların bir çoğu uyuşturucu alışkanlığı olanlardır (3), gelişebilir, fakat bu örneklerdeki mekanizma pek anlaşılammaktadır.

İnfekte eden mikroorganizmalar kandan ve cerrahi örneklerden veya otopside izole edilir. Literatür gözden geçirildiğinde, vakaların büyük bir kısmında özellikle birkaç bakteri grubu bulunmaktadır. İnfekte eden bakteriler hastalığın seyrini ve ağırlığını belirlemektedir. Örneğin stafilokoklar ve piyogen streptokoklar kalp kapaklarında hızlı destrüksiyon, septik emboli ve piyemik abselerle akut ve şiddetli bir hastalık tablosu yaparlarken, viridans streptokoklar gibi daha az virulan mikroorganizmalar subakut bir seyir gösterirler (2). Bununla birlikte son zamanlarda hastalığın seyrinin infektif ajandan başka ko- nağın cevabıyla da ilgili olduğu vurgulanmaktadır (2). Niçin bazı bak- terilerin endokardite çok daha fazla beraber bulduklarını açıklamak kolay olmamakla beraber, en çok tutulan iddia, bakterilerin adezyon kabiliyeti ile ilgilidir. Nitekim bir çalışmada, endokarditte en çok rol oynayan viridans streptokokların insan veya köpek kalp kapaklarına aderans, yani yapışmasının, endokardite nadiren sebep olan Gram negatif bakterilere göre, çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (7).

Çeşitli araştırmalarda ve literatürde gösterildiği gibi endokardit va- kalarının pek çoğunda viridans streptokoklar sorumludur. İkinci grup ise stafilokoklardır. Antibiyotiklerin keşfinden önce tüm vakaların % 65-90'ında viridans streptokoklar bulunurken, 1965'de % 50-60'ında bu- lunduğu gösterilmiştir. Antibiyotiklerin keşfinden sonra daha önce % 12 olan stafilokok oranı % 20'ye yükselmiştir, Pediatrik yaş gruplarında da (araştırmalardan çıkan sonuçlara göre) endokarditlerin %80'inin sebe- bi viridans streptokoklar ve stafilokoklardır (7). Genellikle hastaların %5'inde ise organizma izole edilememektedir. Uyuşturucu alışkanlığı olanlarda en sık bulunan mikroorganizmalar stafilokoklardır. Kar- diak cerrahi sonrası erken gelişen endokardit vakalarının ise yaklaşık 1/3'ünde Gram negatif bakteriler saptanmaktadır. Kalp cerrahisi sıra- sında bütün hastalar profilaktik antibiyotik aldıkları için, erken devrede antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar (stafilokoklar ve *Pseudomonas* gibi) endokardite neden olmaktadır (2).

Endokardit gelişmesi için gerekli olan bakteriyemi en çok diş ope- rasyonlarında, özellikle abseli dişlerin çekilmesi sırasında, öteki ameliyatlardan sonra ve bazan da spontan bakteriyemi biçiminde olur. Hemen her dental prosedür bakteriyemi ile birlikte olur.

Endokardit yapan organizmalar:

İnfektif endokarditin en mutad nedeni olan viridans streptokoklar ya da alfa hemolitik streptokoklar ağız ve üst solunum yollarının normal florasıdır ve endokardit dışında insanda hastalık yapmazlar. Niçin bakteriyel endokarditin en sık rastlanan etkeni olduklarını tam olarak açıklamak güçtür. Viridans streptokoklar başlıca 3 subgruba ayrılır:

Bunlar *Streptococcus sanguis*, *S. mutans* ve *S. mitior*'dur (6). Diş çekilmesinden hemen sonra viridans streptokoklarla bakteriyemi oluşur. Bunların içinde en çok *S. sanguis* organizmaya özel bir adezyon gücü veren yapışkan yüzey polisakkaridi sentez ederek, kalpteki lezyona yapışır. Enterokoklar, özellikle siyanotik konjenital kalp hastalarında ilerki yaş grublarında genitouriner sistem ameliyatlarından sonra endokardite neden olurlar. *S. pyogenes* (grup A streptokoklar), özellikle erisipeli takiben akut fulminant endokardit oluşturur. Şimdi çok nadir gelişmektedir (4). *S. pneumoniae*, antibiyotiklerin keşfinden önce pnömoksik pnömoni ve menenjitli izleyerek ortaya çıkardı. Şimdi çok nadirdir. Stafilokoklar, kalp defektleri dışında normal kalp kapaklarında (7, 11) da, özellikle immün deprese şahıslarda yerleşerek endokardite neden olur. Çocuklarda genellikle kalp kataterizasyonu ve kalp cerrahisinden sonra gelişmektedir. Endokarditin ikinci sıklıkta rastlanan sebebidir. *Pseudomonas*, uzun süre yoğun bakım uygulanan ve çeşitli IV antibiyotik tedavisi alanlarda, özellikle kalp cerrahisinden sonra gelişir. Çok akut ve ağır seyreder.

Altta yatan kalp hastalığı:

Erişkinlerdeki infektif endokardit vakalarının 2/3'ünde valvüler deformite vardır ve tüm vakaların yaklaşık % 50'si romatizmal kapak hastalığına sahiptir. Çocuklarda endokarditlerin 1/4 ile 1/2'si kapak deformiteleridir. Türkiye'de ise romatizmal kalp hastalığının çocuklarda hala yaygın olması nedeni ile bu oranın daha yüksek olduğunu kabul etmek doğru olur. Infektif endokardit birinci mitral ve ikinci aort kapaklarında oluşur (2, 7). Triküspid ve pulmoner kapaklarda (9) gelişmesi nadirdir. Çocuklarda altta yatan neden olarak konjenital kalp hastalıkları arasında en çok infektif endokardit gelişenler küçük ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriosus (PDA), Fallot tetralojisi (özellikle shunt ameliyatından sonra), aort koarktasyonu ve aort darlığıdır. Endokardial Cushion defektte gözükmeyle beraber, izole atrial septal defektte infektif endokardit hiç görülmemiştir. Biküspid aort kapağı ve mitral kapak prolapsusunda da infektif endokardit sık olarak gelişir (2).

Aslında vejetasyonlar basınç gradienti nedeni ile kan akımının turbulans oluşturduğu yerlerde gelişir. Rodband bunu şöyle açıklamaktadır: Yüksek basınçlı bir yerden (sol ventrikül veya aorta gibi) kan, büyük bir hızla dar bir deliğin arasından (küçük VSD, küçük PDA, aort koarktasyonu, aort veya mitral kapak regurgitasyonu gibi) düşük basınçlı bir yere akıtılıyorsa, oluşan bu turbulans sonucu endokardda doku hasarı oluşur. Böyle bir defektin varlığında kan akımının yüksek

hızı, deliğin öte tarafında hidrostatik basınçta birdenbire düşmeye neden olur ve buradaki intimanın perfüzyonu azalır ve bu da infektif sürecin gelişmesine elverişli bir saha oluşturur. Doku hasarının olduğu yerde trombositler ve fibrin birikir ve daha sonra trombüs oluşur. İşte bu fibrin ve trombosit ağına sirkülasyondaki aderensi fazla olan bakteriler (viridans streptokoklar ve stafilokoklar gibi) yapışır ve böylece vejetasyonlar içinde infeksiyon odağı gelişmiş olur (7). Vejetasyonlar çıkıntılı, kolay ufalanır trombüs kütesinden ibarettir ve dâima basınç farkının distalinde oluşur.

Vejetasyon içinde bakteri kolonileri organize olmuş fibrin kitleleri tarafından örtülür, saklanır. Bu nedenle infeksiyona karşı vücudun korunmasında çok önemli olan iki faktöre karşı bu fibrin bariyeri çok etkili rol oynar. Birincisi bakterilerin fagositik lökositler tarafından invazyonunu önler. İkincisi antimikrobiyal ajanlar tarafından vejetasyonların perfüzyonunu güçleştirir. Bu nedenle, infektif endokarditin tedavisinde, antibiyotik kullanılmasının vejetasyon içine diffüzyonu için gerekli olan yüksek serum seviyesinin endokarditin iyileşmesi ve bakterilerin yok edilmesi için uzun bir süre boyunca devam etmesi istenir (2).

Klinik bulgular:

İki yaşın altındaki çocuklarda "subakut form" çok nadirdir. Yeni doğanda ve süt çocuklarında, bazan altta yatan bir kalp hastalığı bulunmaksızın (septiseminin bir formu olarak) "akut fulminant" endokardit bulunabilir (11). Bununla birlikte genel olarak endokardit insidensi daha ileri yaş grubuna göre çok az görülür. İleri yaşlarda ise (10 yaş civarında) daha çok subakut form gelişir.

İnfektif endokardit, infeksiyon hastalıkları, maligniteler ve konjektif doku hastalıkları gibi çeşitli hastalıkları taklit eder. Bu nedenle eğer klinisyen ayırıcı tanıda endokarditi düşünmezse, süreç tamir edilemeyecek derecede ilerleyinceye kadar hastalık teşhis edilemez (7,10). Semptomlar: akut form endokarditte 40°C'nin üstünde yüksek ateş ve toksik bir tablo vardır. Toksemi: bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık, solukluk, ağrılar ve generalize letarji ile ortaya çıkar. Subakut formda ateş çok yüksek değil, maksimum 39°C, miyalji, artralji, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, solukluk vardır. Dispne ve taşikardi kalp yetmezliğini düşündürmelidir. Kalp yetmezliği, mekanik nedene yani var olan kalp hastalığının ilerlemesine (örneğin aort kapak yetmezliğinin şiddetlenmesi gibi) bağlı olabildiği gibi, miyokardial faktöre, örneğin diffüs miyokardit gelişmesi ya da koroner emboliye, bağlı miyokard infarktüsüne bağlı olarak da gelişebilir.

Vejetasyondan kopan emboliler erişkinlere göre çocuklarda daha azdır. Sağ taraftaki endokardit nedeni ile akciğer embolileri klinik olarak daha az belirti verir (6). Buna karşın sol taraftan atılan emboliler çeşitli periferik embolilere neden olmaktadır.

Kalp muayenesinde var olan üfürümün şiddetinde değişme ya da yeni üfürümlerin ortaya çıkması endokardit tanısında çok önemlidir. Hastaların 2/3'ünde splenomegali gelişir. Hepatomegali varsa kalp yetmezliğine bağlıdır. Çomak parmak gelişebilir ve periferde peteşi, eritem ve osler nodülleri bulunabilir.

Son yıllarda endokarditin ekstrakardiak belirtilerinin immünolojik mekanizmalara bağlı olduğu ortaya konmuştur. Endokarditin seyri sırasında en çok tutulan organ böbrektir.

Böbrekte gelişen fokal ya da diffüz glomerulonefrit geçmişte mikroembolilerle açıklanırken, bugün böbrek parenşiminde immün komplekslerinin yerleştiği, depolandığı, nefritin buna bağlı olduğu gösterilmektedir (7). Nitekim, endokarditli hastaların serumunda dolaşan immün kompleksler gösterilmiştir ve aynı zamanda serum kompleman düzeyinde düşme saptanmıştır. Hastalığın iyileşmesi ile serum kompleman düzeylerinin yükselmesiyle beraber dolaşan immün kompleksler azahr hatta kaybolur. Bundan başka özellikle subakut formda hastaların hemen yarısında yükselen romatoid faktör de hastalığın iyileşmesi ile kaybolur (2).

Laboratuvar:

Kan kültüründen infekte eden organizmanın izolasyonu hem tanı koymak, hem de tedaviyi planlamak yönünden çok önemlidir. 24 saat içinde 3 kültür (5-10 ml yeterli) alınmalıdır. Bakteriyemi sürekli olduğundan yüksek ateş olması şart değildir. Ancak hastalık tanısı konmadan antibiyotik kullananlarda kültür negatif olabilir. Bundan başka vakaların % 5-8'inde, antibiyotik kullanmadıkları halde kültür negatif olabilir. Bunlar büyük olasılıkla viridans streptokoklara bağlı endokardit grubudur.

Akut faz reaktanları: Sedimentasyon ve C-reaktif protein yükselir. Anemi kaide olarak gelişir.

Hematüri: Hastaların % 90'ından fazlasında en azından mikroskopik olarak bulunur.

Ekokardiografi: M-mode ve daha çok 2 boyutlu ekokardiografi vejetasyonların gösterilmesi yönünden, tanıda (3, 4, 9) ve özellikle emboliler gelişen hastalarda hastalığın seyrini izlemek yönünden çok önemli ve yararlıdır. Vakaların % 50-80'inde vejetasyonlar gösterilebilmektedir. Ancak negatif sonuç hastalığı reddettirmez.

Tedavi:

Endokarditli hastalarda infekte eden organizmanın tamamen eradikasyonu için antibiyotik tedavisinin uzun süre devam etmesi istenir. Bu bakterilerin antibiyotiklere dirençli olmasından değil, fakat vejetasyon içinde bulunan organizmaların vücudun fagositik ve öteki müdafaa mekanizmalarından korunmalarından ileri gelir. Sürekli ve yüksek serum antibiyotik düzeyi gerekli olduğundan özellikle çocuklarda IV tedavi tercih olunur. Bakterisidal antibiyotikler bakteristatik olanlara kesinlikle tercih edilmelidir. Kombinasyon yapıldığında, antibiyotiklerin sinerjistik bakterisidal etki gösterdikleri kesinlikle saptanmıştır. Tedavi kesildikten sonra 8 hafta hasta kan kültürleri de tekrarlanmak üzere yakın takibe alınmalıdır (2, 7).

Akut fulminant endokarditler dışında, endokarditli hastalarda antibiyotik tedavisine başlanmadan önce bakteriyolojik teşhis konulması istenir.

Cerrahi tedavi için iki endikasyon vardır: 1 - İlerleyen kalp yetmezliği, 2 - Önemli embolik olaylar (7).

Klinik deneyler göstermiştir ki, progressif kapak hasarına bağlı gelişen kalp yetmezliğinde tıbbi tedavi yeterli olmayabilir. Ameliyattan önce antibiyotik tedavisi kürünün tamamlanmış olması gerekli değildir.

İnfektif endokarditin antibiyotik tedavisi etkene göre yapılır. En çok rastlanan alfa hemolitik streptokok endokardit tedavisinde seçilen ilaç penisilindir. Eğer viridans streptokok penisiline duyarlı ise tedavi 3 şekilde uygulanabilir: 1 - Yalnız başına penisilin kristalize IV yolla 4 hafta süre ile verilir, 2 - Dört hafta süreyle IV penisiline 2 hafta aminoglikozid eklenir. Aminoglikozidlerden streptomisin çocuklarda tercih edilmeyen bir ilaçtır. Gentamisin seçilen bir aminoglikozid olmakla birlikte, son yıllarda Türkiye'de direnç geliştiğini gösteren yayınlar nedeni ile, amikasin kullanılması yeğlenebilir (1), 3 - Penisilin + aminoglikozid tedavisi 2 hafta süre ile uygulanır. Eğer penisilin allerjisi varsa o zaman IV vankomisin veya 4 hafta süre ile sefalosporin verilmelidir. Eğer penisiline nisbeten dirençli bir viridans streptokok suşu ile infeksiyon gelişmişse o zaman penisilin kristalize ve aminoglikozid kombine olarak 4 hafta süre ile uygulanır. Tablo 1'de bu tedavi şemaları gösterilmektedir.

Tablo 1. Alfa hemolitik streptokoksik endokarditin antibiyotik tedavisi.

PENİSİLİNE DUYARLI STREPTOKOKSİK ENDOKARDİTİS

Penisiline karşı minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC₉)
≤0.2 µg/ml = Penisiline duyarlı

ALFA HEMOLİTİK STREPTOKOK (Viridans streptokok)

I- Penisilin allerjisi olmayanlarda 3 çeşit tedavi şekli:

- I- Kristalize penisilin G 150,000 Ü/kg/ gün (I.V.)
(Sürekli olarak veya 6 doza bölünmüş) 4 hafta
- 2- Kristalize penisilin G 150,000 Ü/kg/gün (I.V.) 4 hafta,
Beraberinde ilk iki hafta aminoglikozid;
A- Streptomisin: 7.5 mg/kg (I.M.) (En çok doz 500 mg x 2)
B- Gentamisin: 2.5 mg/kg/doz x 3 (I.V.) (En çok doz 80 mg x 3)
C- Amikasin: 7.5 mg/kg/doz x 3 (En çok doz 240 mg x 3)
- 3- Aynı kombine tedavi sadece 2 hafta uygulanır.

II- Penisilin allerjisi olan hastalarda:

Vankomisin: 10 mg/kg x 4 (I.V.) 4 hafta
(En çok doz 500 mg x 4)

Sefalotin: 100-150 mg/kg/gün (4 doza bölünerek) 4 hafta

PENİSİLİNE RÖLATİF DİRENÇLİ STREPTOKOKSİK ENDOKARDİTİS

(Penisiline karşı minimal inhibitör konsantrasyonu ≥ 0.2 µg/ml)
Kristalize penisilin ile beraber aminoglikozid, 4 hafta süreyle

A grubu beta hemolitik streptokoklarla ve pnömokoklarla gelişen infektif endokarditlerde de penisiline duyarlı tedavi şeması uygulanır.

İkinci sıklıkta görülen stafilokoksik endokarditlerin tedavisinde penisilinaza dayanıklı penisilinler (metisilin, kloksasilin, nafsilin, oksasilin) kullanılır. Vankomisin etkili bir ilaç olarak son zamanlarda kullanılmaktadır (5). Yine penisilin allerjisi olanlarda vankomisin veya sefalosporin verilir. Tedavi IV yolla 6 hafta uygulanmalıdır. Bu tedaviye 2 hafta süre ile aminoglikozidler eklenmelidir.

Çocukluk yaş grubunda enterokoklar çok nadiren endokardite neden olurlar. Tedavide IV uygulanan penisilin kristalize veya ampisilin ile beraber aminoglikozidler 6 hafta süreyle kullanılmalıdır.

E.coli, *Pseudomonas* gibi, Gram negatif bakterilerle oluşan endokarditlerin tedavisinde karbenisilin veya sefalosporin ile birlikte aminoglikozidler 6 hafta süre ile verilmelidir.

Kültür negatif endokarditlerde ise penisilin veya penisilinaza dayanıklı penisilinler 6 hafta süre ile verilirken, ilk 2 hafta bu tedaviye aminoglikozidler eklenmelidir (7).

Profilaksi:

İnfektif endokarditten korunmak için konjenital ve akkiz kalp hastalarına diş çekilmesi ve benzeri ağız içinde yapılan her müdahalede ve genel cerrahi müdahalelerde profilaksi uygulanır.

Profilaksi için çeşitli yöntemler bildirilmektedir. Tablo 2'de diş çekilmesi sırasında uygulanan yöntemler gösterilmiştir. Konjenital veya akkiz kalp hastalığı olan çocuklara genel anestezi verilmesi gerektiğinde, profilaksi için önerilen çeşitli yöntemler de tablo 3'de verilmiştir (2).

Tablo 2. Konjenital ve akkiz kalp hastalarında diş çekilmesinde uygulanacak profilaksi.

- AMERICAN HEART ASSOCIATION'UN VERDİĞİ PROFİLAKSİ:

Dental cerrahi girişimden 1 saat önce (tercihen İ.M.) penisilin. Daha sonra 3 gün süre ile ağızdan penisilin tedavisi.

- AĞIZDAN VERİLEN PROFİLAKSİ:

(1982) (Shanson ve ark. tarafından) Cerrahi girişimden 1 saat önce ve 8 saat sonra olmak üzere 2 kez 3 g amoksisilin verilir. 12 yaşından küçük çocuklara yarı doz uygulanır.

- PENİSİLİNE ALLERJİSİ OLANLARDA PROFİLAKSİ:

Prosedürden 1 saat önce ağızdan 1.5 g eritromisin, prosedürden sonra 6 saat ara ile iki kez 500 mg eritromisin verilir. 12 yaşından küçük çocuklara doz azaltılarak uygulanır.

Tablo 3. Genel anestezi alan hastalara uygulanan parenteral profilaksi.

-
- Tek doz İ.M. triplopen injeksiyonu (300 mg benzil penisilin, 250 mg prokain penisilin, 475 mg benzatin penisilin)
 - Ameliyattan 30 dakika önce 1 g (İ.M.) amoksisilin (12 yaşından küçüklere yarı doz)
 - Penisiline allerjisi olanlara: vankomisin 1 g (İ.V.), Prosedürden 30 dakika önce.
 - Prostetik kalp kapağı olanlarda: Prosedürden 20 dakika önce triplopen (İ.M.)+gentamisin 80 mg (İ.M.) yapılır. Prosedürden sonra 8 saat ara ile 2 kez daha gentamisin 80 mg (İ.M.) verilir (12 yaşından küçük olanlara yarı doz uygulanır).
-

Malinverni ve arkadaşları (8) fareler üzerinde yaptıkları deneysel bir araştırmada, tek doz amoksisilin veya eritromisinin (diş çekilmesine bağlı bakteriyemi oluşmasına rağmen) hayvanı endokardit olmaksızın koruduğunu göstermişlerdir. Antibiyotik profilaksisinin diş çekilmesinden yarım ile bir saat içinde verilmesi gereklidir. Eğer profilaksi için antibiyotik 12 saat önce verilirse ağız florasındaki dirençli mikroorganizmalar çoğalarak kontrolü zor bir bakteriyemi oluşmasına neden olabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Akahn H E, Torun M, Alaçam R: Aminoglycoside resistance patterns in Turkey, *Scand J Infect Dis* 20: 199 (1988).
- 2- Anderson R H, Macartney F J, Shinebourne E A, Tynan M: Infective endocarditis "*Paediatric Cardiology*" kitabında s.1229, Churchill Livingstone, Edinburgh (1987).
- 3- Chia B L, Yan P C, Ee B K, Choo M H, Lee C N, Tay M B: Right sided infective endocarditis: A Singapore experience, *Am Heart J* 116: 568 (1988).
- 4- Cooper M J, Silverman N H, Huey E: Group A beta-hemolytic streptococcal endocarditis precipitating rupture of sinus of valsalva aneurysm: Evaluation by two dimensional, Doppler and contrast echocardiography, *Am Heart J* 115: 1132 (1988).
- 5- Gatermann S, Schulz E, Marre R: The microbiological efficacy of the combination of fosfomycin and vancomycin against clinically relevant staphylococci, *Infection* 17: 35 (1989).
- 6- Handrick W, Köhler W, Spencker F B, Schneider P: Endocarditis due to nutritionally variant streptococci, *Infection* 16: 371 (1988).
- 7- Kaplan E L, Shulman S T: Endocarditis "AJ Moss, F H Adams (eds): *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 3 baskı" kitabında s.565, The Williams and Wilkins Co, Baltimore (1983).
- 8- Malinverni R, Overholser C D, Bille J, Glauser M P: Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions, *Circulation* 77: 182 (1988).
- 9- Naidoo D P, Seedat M A, Vythilingum S: Isolated endocarditis of the pulmonary valve with fragmentation haemolysis, *Br Heart J* 60: 527 (1988).
- 10- Oakley C M: Missed diagnosis of infective endocarditis, *Lancet* 2: 214 (1988).
- 11- O'Callaghan C, McDougall P: Infective endocarditis in neonates, *Arch Dis Child* 63: 53 (1988).