

İNFEKTİF ENDOKARDİT: ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ VE ACİL CERRAHİ GİRİŞİM ENDİKASYONLARI

H.Erdal AKALIN

Infective endocarditis: Antibiotic therapy and indications for emergency surgical intervention.

İnfektif endokardit gelişme riskine göre hastalar beş grupta toplanabilir:

- 1- Romatizmal kalp kapak hastalığı olanlar: Mitral, aort ve mitral + aort hastalığı
- 2- Konjenital karidovasküler lezyonu olanlar: Patent duktus arteriosus, ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, Fallot tetralojisi, mitral prolapsus v.b.
- 3- Sonradan kazanılmış endovasküler hastalığı olanlar: Periferel A-V şantlar, aortitis, ateroskleroz, v.b.
- 4- Kardiovasküler protezi olan hastalar: Prostetik kalp kapağı, büyük damar yamaları, v.b.
- 5- İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlar: Genellikle eroin alışkanlığı olanlar.

Hastalardaki primer patolojinin bilinmesi, özellikle empirik tedavi veya kültür negatif endokarditlerin tedavisinde önem kazanmaktadır. Genel olarak "romatizmal kalp kapak hastalığı olanlar", "konjenital kardiovasküler lezyonu olanlar" ve "sonradan kazanılmış endovasküler hastalığı olanlar" da benzer bakteriler infeksiyonun etkenidirler. Bu hasta gruplarında en sık streptokoklar (viridans en sık olmak üzere) ve enterokoklar (*E.feacalis* en sık) kan kültürlerinden izole edilmektedirler. Buna karşılık protez kapağı olan hastalarda erken dönemde Gram negatif çomaklar ve koagülaz negatif stafilokoklar, geç dönemde ise yine koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar etken olarak ortaya çıkmaktadır. İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda ise *S.aureus* en önemli etkindir.

İnfektif endokarditte antibiyotik tedavisinde belirli bazı temel ilkeleri izlemek gerekir. Öncelikle bu infeksiyon hastalığı multi-sistemik bir hastalıktır. Tedavisinde ekip çalışmasına gerek vardır. İnfektif endokardit tedavisinin temel ilkeleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Tedavi ekibi: Bu ekipde infeksiyon hastalıkları, kardiyojoloji ve kardiyak cerrahi uzmanları bulunmalıdır. Hastanın izlemi birlikte yapılmalı, tedavide gerekli değişikliklere birlikte karar verilmelidir.
- 2- Mikrobiyolojik tanı: Daha önceleri infektif endokarditin bir laboratuvar hastalığı olduğu ileri sürüldü. Bu görüş bugün de geçerlidir. Hastalarda mikrobiyolojik tanının konması hem başarılı tedavi, hem de izlem için şarttır.
- 3- İleri laboratuvar incelemeleri: İnfektif endokarditli bir hastada üretilen her bakteri için kullanılabilir antibiyotiklerin MIC ve MBC değerleri saptanmalı, çeşitli kombinasyonların in vitro aktiviteleri araştırılmalıdır. Kullanılan antibiyotiklerin (özellikle vankomisin ve aminoglikosid grubu antibiyotiklerin), serum düzeyleri ölçülmelidir. Tedavi sırasında serum antibiyotik düzeyleri ile birlikte, serum bakterisidal aktivite de izlenmelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında kan kültürleri tekrarlanmalıdır.
- 4- Antibiyotik tedavisi: Seçilecek antibiyotik bakterisidal olmalı ve parenteral olarak uygulanmalıdır. Çoğu zaman sinerjik kombinasyonlar kullanılmalıdır.
- 5- Empirik tedavi: Empirik antibiyotik tedavisi akut seyirli infektif endokarditli hastalarda ve gerekli ise uygulanmalıdır. Bu indikasyon konmadan önce gerekli tüm tetkikler (kan kültürleri dahil) yapılmalıdır.
- 6- Hemodinamik durum: Hastanın hemodinamik durumu uygun noninvasif yöntemlerle devamlı izlenmelidir. Bozulması durumunda derhal acil cerrahi girişim planlanmalıdır. Bu nedenle infektif endokarditli hastaların kardiyak cerrahi kapasitesi olan kuruluşlarda tedavi edilmeleri gereklidir.
- 7- Tanı ve tedavide ödün verilmemelidir.
- 8- Hastanın tedavisi tamamlandıktan sonra profilaksi konusunda bilgi verilmelidir.

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Doğal kapak endokarditli hastaların % 75-80'inde etken Gram pozitif bakterilerdir. Bu nedenle Gram pozitif bakterilerle, özellikle de streptokokkal endokarditlerde tedavi şemaları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Buna karşılık prostetik kapak endokarditlerinde tedavi güçlükleri devam etmektedir.

Streptokokkal endokarditler

Viridans streptokoklar ve *Streptococcus bovis*: her iki bakteri de penisiline çok duyarlıdır (MIC <0.1 mg/l). Bu nedenle çoğu zaman tek başına penisilin tedavisi yeterli olmaktadır. Yapılan çalışmalar çeşitli rejimlerin etkilerinin eşdeğer olduklarını göstermiştir. Bu rejimler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu bakterilerle gelişen infektif endokarditlerin tedavisi 4 hafta olarak planlanabilir. Ancak iki haftalık tek penisilin veya penisilin ve aminoglikosid kombinasyonu da uygulanabilir.

Penisilin allerjisi olan hastalarda sefalosporinler veya vankomisin kullanılabilir. Eğer hastalarda penisilin allerjisi anafilaktik reaksiyon veya benzeri bir şekilde tanımlanmış ise, vankomisin ile tedavi daha uygundur.

Tablo 1. Viridans streptokoklar ve S.bovis ile gelişen endokarditlerde tedavi şemaları (MIC <0.1 mg/l).

Antibiyotik	Doz	Süre
Penisilin	10-20 milyon ünite/gün, devamlı infüzyon veya 4 saatte bir, İ.V.	4 hafta
Penisilin	10-20 milyon ünite/gün, devamlı infüzyon veya 4 saatte bir, İ.V.	2 hafta
Gentamisin	1 mg/kg/(80 mg maks), 8 saatte bir, İ.V. veya İ.M.	2 hafta
Penisilin	10-20 milyon ünite/gün, devamlı infüzyon veya 4 saatte bir, İ.V.	4 hafta
Gentamisin	1 mg/kg/(80 mg maks), 8 saatte bir, İ.V. veya İ.M.	2 hafta
Penisiline Allerjik Hastalar		
Sefalotin	2 g, 4 saatte bir, İ.V. veya	4 hafta
Sefazolin	1 g, 8 saatte bir, İ.M. veya İ.V. veya	4 hafta
Vankomisin	30 mg/kg/gün, 2 veya 4 eşit dozda, İ.V. (2 g maks, serum düzeylerine bakılmıyorsa)	4 hafta

"Nutritionally deficient streptococci": Bu organizmanın penisiline duyarlılığının derecesine bakılmadan (MIC <0.1 mg/l veya >0.1 mg/l), hasta ilk iki haftası aminoglikosid ile kombine olmak şartı ile 4 haftalık penisilin tedavisi almalıdır. Hastada infeksiyon prostetik kapak üzerinde ise tedavi süresi 6 haftaya uzatılmalıdır.

Enterokokkal endokardit

Enterokokkal intrinsik direnç tedavideki en önemli sorundur. Penisiline genellikle relatif bir dirençlilik söz konusudur (MIC >0.5 mg/l). Hemen hiçbir antibiyotik bu organizmaya karşı bakterisidal etkiye sahip değildir. Buna ek olarak enterokoklarda aminoglikosid direnci giderek

artmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde izole edilen enterokoklarda aminoglikosid direnci % 28'dir. Bu nedenle tedavide önemli güçlükler ortaya çıkmaktadır. Bütün bunlar göz önüne alınarak yapılan tedavi şemaları Tablo 2'de sunulmuştur. Tedavide penisilin (ampisilin) ve aminoglikosid kombinasyonu, 4-6 hafta süre ile kullanılmalıdır.

Penisilin allerjisi olan hastalarda vankomisin, aminoglikosid antibiyotik ile birlikte verilmelidir. Eğer hastanın semptomları üç aydan kısa ise ve tutulan kapak aort kapağı ise tedavi süresi 4 hafta olarak önerilmektedir.

Aminoglikosid dirençli enterokoklarla gelişen infeksiyonun tedavisinde nasıl bir yol izleneceği tam bir açıklık kazanmamıştır. Kabul bulan öneri uzun süreli (8-12 hafta) beta-laktam antibiyotik (ampisilin) tedavisi uygulanmasıdır.

Stafilokokkal endokardit

Stafilokokkal endokardit, mortalitesi yüksek olan ve tedavisi güç bir infeksiyon hastalığıdır. Seçilecek antibiyotik rejimi bakterinin metisiline duyarlılığına göre değişir. Ayrıca stafilokokkal prostetik kapak endokarditinde farklı bir yaklaşım gerekebilir.

Doğal kapak

Metisiline duyarlı *S.aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar: Bu grup hastalarda ilk seçilecek ilaç anti-satifilokokkal penisilindir (Tablo 3). Ancak bu antibiyotikler ülkemizde olmadığı için alternatifler bulmak gerekmektedir. Bu nedenle birinci kuşak sefalosporinler (sefalotin veya sefazolin) kullanılabilir. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları deneysel endokarditlerde başarılı bulunmuşlarsa da bunlarla yapılan klinik çalışmalar henüz yayınlanmamıştır. Penisilin allerjisi olan hastalarda seçilecek antibiyotikler birinci kuşak sefalosporin veya vankomisinidir. Tüm rejimlerle tedavi süresi 4-6 haftadır.

Tablo 2. Enterokokkal infektif endokarditlerde tedavi şemaları.

Antibiyotik	Doz	Süre
Penisilin	20-24 milyon ünite/gün, devamlı infüzyon veya 4 saatte bir, İ.V.	4-6 hafta
	+	
Gentamisin	1 mg/kg/ (80 mg maks) her 8 saatte bir, İ.V. veya İ.M.	4-6 hafta
	veya	
Streptomisin	7.5 mg/kg/(500 mg maks) her 12 saatte bir, İ.M.	4-6 hafta
Ampisilin	12 g/gün, devamlı infüzyon veya 4 saatte bir, İ.V.	4-6 hafta
	+	
Gentamisin	Yukarıdaki gibi	4-6 hafta
	veya	
Streptomisin	Yukarıdaki gibi	4-6 hafta
Penisiline allerjik hastalar		
Vankomisin	30 mg/kg/gün, 2 veya 4 eşit dozda, İ.V. (2 g maks, serum düzeylerine bakılmıyorsa)	4-6 hafta
	+	
Gentamisin	Yukarıdaki gibi	4-6 hafta
	veya	
Streptomisin	yukarıdaki gibi	4-6 hafta

Stafilokokkal endokarditte anti-stafilokokkal penisilin ile birlikte aminoglikosid kullanımı indikasyonu çok kısıtlıdır. Bu uygulamanın tek antibiyotik ile tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Aminoglikosid antibiyotik kullanılmasına karar verilirse, bunun 3-5 günden daha fazla olması gerekir.

Tablo 3. Doğal kapak stafilokokkal endokarditte tedavi şemaları.

Antibiyotik	Doz	Süre
Metisiline duyarlı:		
Nafsilin veya oksasilin	2 g/her 4 saatte bir, İ.V.	4-6 hafta
Penisiline allerjik hastalar:		
Sefalotin	2 g/her 4 saatte bir, İ.V.	4-6 hafta
Sefazolin	veya 2 g/her 8 saatte bir, İ.V	4-6 hafta
Vankomisin	veya 30 mg/kg/gün, 2 veya 4 eşit dozda, İ.V. (2 g maks, serum düzeylerine bakılmıyorsa)	4-6 hafta
Metisiline dirençli		
Vankomisin	Yukarıdaki gibi	4-6 hafta

Metisiline dirençli *S.aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar: Bu hastalarda kullanılması gereken antibiyotik vankomisindir.

Prostetik kapak

Metisiline duyarlı *S.aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar: Anti-stafilokokkal penisilin ile birlikte rifampin 6-8 hafta verilmelidir. Tedavinin ilk iki haftasında rejime bir aminoglikosid eklenmelidir (Tablo 4).

Metisiline dirençli *S.aureus* veya koagulaz negatif stafilokoklar: Bu hastalarda vankomisin ve rifampin 6 hafta süre ile tedavide kullanılmalı, ilk iki hafta yine bir aminoglikosid verilmelidir.

Tablo 4. Prostetik kapak stafilokokkal endokarditte tedavi şemaları.

Antibiyotik	Doz	Süre
Metisiline duyarlı:		
Nafsilin veya oksasilin	2 g/her 4 saatte bir, İ.V.	>6 hafta
Rifampin	+	
	300 mg/her 8 saatte bir, oral	>6 hafta
Gentamisin	+	
	1 mg/kg/(80 mg maks) her 8 saatte bir, İ.V. veya İ.M.	>2 hafta
Metisiline dirençli		
Vankomisin	30 mg/kg/gün, 2 veya 4 eşit dozda, İ.V. (2 g maks, serum düzeylerine bakılmıyorsa)	>6 hafta
Rifampin	+	
	Yukarıdaki gibi	>6 hafta
Gentamisin	+	
	Yukarıdaki gibi	>2 hafta

CERRAHİ TEDAVİ İNDİKASYONLARI

Bugün infektif endokarditli hastalarda en önemli ölüm nedeni kalp yetmezliğidir. Bu da cerrahi tedavi için kesin indikasyondur. Yapılan çalışmalar orta ve ağır kalp yetmezliği olan hastalarda cerrahi girişim yapılmadığı takdirde mortalitenin çok yüksek olduğunu göstermiştir. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır. Infektif endokarditli hastalarda birlikte kalp yetmezliği de varsa mortalite % 48 iken, yetmezliği olmayan hastalarda bu oran % 13 olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan (kapak değiştirilen) hastalarda mortalite % 16.5'a düşürülmüştür. Diğer cerrahi tedavi indikasyonları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Aktif infektif endokarditte cerrahi indikasyonları.

1. **Hemodinamik dekompanasyon**
 - a) Ağır kalp yetmezliği ile gelen hasta
 - b) Tedaviye rağmen devam eden orta-ağır kalp yetmezliği
2. **Birden fazla emboli**
3. **Dirençli infeksiyon**
 - a) Uygun antibiyotik tedavisine rağmen (3-7 gün) sürekli bakteremi
 - b) Uygun antibiyotik tedavisine rağmen (7-10 gün) klinik iyileşme görülmemesi
 - c) Yeterli serum düzeyleri veya bakterisidal aktivite sağlanamaması
 - d) Bazı bakteriler (Brucella, Pseudomonas, v.b.)
4. **Fungal endokardit**
5. **Ekstravalvular myokardial invazyon**
6. **Büyük vejetasyon (?)**

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E: İnfektif endokarditte antibiotik tedavi, *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 15:65 (1987).
- 2- Akalın H E: İnfektif endokarditli hastalarda antimikrobiale tedavi, "Meço O, Willke A, Balık İ, Kurt H (eds.): *Antimikrobiale Kemoterapi*" kitabında s.176, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No.17, İstanbul (1992).
- 3- Akova M, Korten V, Akalın H E: İnfektif endokardit, "Kanra G, Akalın H E (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları: Akut Bakteriyel İnfeksiyonlara Yaklaşım*" kitabında s.110, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara (1991).
- 4- Alsip S G, Blackstone E H, Kirklin J W, Cobbs C G: Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis, *Am J Med* 78 (Suppl B):138 (1985).
- 5- Bisno A L, Dismukes W E, Durack D T, Kaplan E L, Karchmer A W, Kaye D, Rahimtoola S H, Sande M A, Sanford J P, Watanakunakorn C, Wilson W R: Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci, *JAMA* 261:1471 (1989).
- 6- Jackson G G, Akalın H E, Menda K B, Bente N E: Infective endocarditis, *Practice of Medicine*, Vol VI, Chap 7, Harper & Row, Publ Inc., Philadelphia (1975).
- 7- Karchmer A W: Antibiotic therapy of nonenterococcal streptococcal and staphylococcal endocarditis: current regimens and some future considerations, *J Antimicrobial Chemother* 21 (Suppl C):91 (1988).
- 8- Korten V, Akalın HE: İnfektif endokardit, "İliçin (ed): *Temel Tedavi*" kitabında s.211, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara (1991).
- 9- Korten V, Akalın H E, Aksöyek S, Oram E, Kes S, Oram A: İnfektif endokardit: Hacettepe Hastanesi'nde son 15 yıldaki 115 olgunun değerlendirilmesi, *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 19:413 (1991).
- 10- Murray B E: The life and times of the enterococci, *Clin Microbiol Rev* 3:46 (1990).
- 11- Tanner D, Durack D T: Infective endocarditis, *Curr Opin Infect Dis* 3:643 (1991).