TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENFEKTİF ENDOKARDİTLİ HASTALARDA PROGNOZU BELİRLEYEN KLİNİK, LABORATUAR VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETERLER

Dr. Veysel Özgür BARIŞ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:
Prof. Dr. Mustafa KILIÇKAP

Ankara
2016

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Veysel Özgür Barış	**Sınav tarihi:** 13/ 04 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mustafa Kılıçkap	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Enfektif Endokarditli Hastalarda Prognozu belirleyen Klinik, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Parametreler			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Mustafa Kılıçkap
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Necla Özer
Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji
Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde, bilgi ve becerileri ile eğitim sürecimde bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen tüm saygıdeğer hocalarıma Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Çetin Erol şahsında sonsuz teşekkür ederim.

Bizi her koşulda destekleyen, kendimizi geliştirmemiz için her türlü fedakârlığı yapan, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sayın hocam Prof. Dr. Çetin Erol'a ayrıca teşekkür ederim.

Bana gösterdiği sonsuz emek, sevgi ve ilginin yanında bu tezin hazırlanmasında en az benim kadar emek veren, asistanlık dönemim boyunca bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a sonsuz teşekkür ederim. Bana kardiyolojiyi sevdirip, tercih etmemi sağlayan her konuda kendime örnek edindiğim değerli hocam emekli Prof. Dr. Güneş Akgün'e çok teşekkür ederim.

Tezimin yazımında çok değerli zaman ve bilgilerini benimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Başar Candemir ve Uz. Dr. Hüseyin Göksülük'e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, ekokardiyografi teknisyenlerine, sağlık memurlarına, hemşirelere ve personellere teşekkür ederim.

Benim iyi bir insan, doktor ve kardiyolog olmam için ellerinden gelen her şeyi yapan, hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Mehmet'e, annem Nevim'e, kardeşim Baver'e, teyzem Nezihe'ye ve eşim Nuray'a çok teşekkür ederim.

Dr. Veysel Özgür BARIŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİN v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Enfektif Endokardit Tanımı ve Tanısı 3
2.2. Epidemiyoloji 6
2.3. Patofizyoloji ve Mikrobiyoloji 7
2.3.1. Patofizyoloji 7
2.3.2. Mikrobiyoloji 8
2.4. Komplikasyonlar 9
2.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar 9
2.4.2. Embolizasyon 9
2.4.3. Diğer Komplikasyonlar 10
2.5. Profilaksi 10
2.6. Tedavi 12
2.6.1. Antibiyoterapi 12
2.6.2. Cerrahi Tedavi 17
2.7. Görüntüleme Yöntemleri 18
2.7.1. Endokarditin Ekokardiyografik Özellikleri 18
2.7.2. Aort Kapak Endokarditi 19
2.7.3. Mitral Kapak Endokarditi 20
2.7.4. Triküspit Kapak Endokarditi 22
2.7.5. Pulmoner Kapak Endokarditi 23
2.7.6. Protez Kapak Endokarditi 24
2.7.7. Kalp Pili, ICD, İntrakardiyak Cihaz İlişkili Endokardit 26

2.7.8. İntrakardiyak Komplikasyonların Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 27
2.7.9. Diğer Görüntüleme Yöntemleri 30
2.8. Prognostik Faktörler 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Hasta Seçimi 35
3.2. Çalışma Protokolü 35
3.3. Biyokimyasal Tetkikler 36
3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme 36
3.5. İstatistiksel Analiz 37
4. BULGULAR 38
4.1. Genel Özellikler 38
4.2. Hastane içi ölüm 40
4.2. Embolizm 47
4.3. Hastane İçi Ölüm veya Embolizm 51
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇ 65
ÖZET 66
SUMMARY 68
KAYNAKLAR 70

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİN

BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
BUN	**:**	Kan üre azotu
CRP	**:**	C reaktif protein
EE	**:**	Enfektif endokardit
HACEK	**:**	Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodes, Kingella
NBTE	**:**	Non bakteriyel trombotik endokardit
ICD	**:**	Implantable Cardioverter Defibrillator
MR	**:**	Magnetik rezonans görüntüleme
TEE	**:**	Transözofagiyel ekokardiyografi
TTE	**:**	Transtorasik ekokardiyografi
SPECT	**:**	Single Photon Emission Tomography
Staf.	**:**	Stafilokok
Strep.	**:**	Streptokok
18F-FDG PET/CT	**:**	18 Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. ESC 2015 kılavuzundaki EE tanı algoritması 6
Şekil 2.2. EE patofizyolojisi 7
Şekil 2.3. TEE'de aort kapağı vejetasyonunun uzun eksen görüntüsü 19
Şekil 2.4. TTE'de uzun eksende aort kapak vejetasyonu 20
Şekil 2.5. TTE'de apikal beş boşluk görüntüde aort kapak vejetasyonu 20
Şekil 2.6. TEE'de mitral kapağın atriyum tarafında vejetasyon 21
Şekil 2.7. TEE standart dört boşlukta mitral vejetasyon 21
Şekil 2.8. Mitral Yetmezliğe yol açan vejetasyon.....22
Şekil 2.9. TTE kısa eksen görüntüde triküspit kapakta vejetasyon.....22
Şekil 2.10. TTE kısa eksen, pulmoner kapak vejetasyonu 23
Şekil 2.11. TEE 120^0 görüntüsü, sağ ventrikül çıkış yolunda pulmoner kapak vejetasyonu 23
Şekil 2.12. TEE'de protestetik mitral kapak vejetasyonu 24
Şekil 2.13. Paravalvüler mitral yetmezlik ile seyreden prostetik mitral kapak vejetasyonu 25
Şekil 2.14. Prostetik aort kapak vejetasyonu TTE apikal 5 boşluk görüntüsü 25
Şekil 2.15. Prostetik aort kapak vejetasyonu TEE uzun eksen görüntüsü 26
Şekil 2.16. ICD elektrodu üzerindeki vejetasyonunun TEE görüntüsü 26
Şekil 2.17. Hemodiyaliz kateterine bağlı kalsifik vejetasyon, TTE apikal 5 boşluk görüntüsü 27
Şekil 2.18. EE nedeniyle oluşan ciddi AY, TEE uzun eksen görüntüsü 28
Şekil 2.19. EE nedeniyle oluşan ciddi AY nin Doppler EKO bulgusu 28
Şekil 2.20. EE nedeniyle oluşan aort darlığı.....29

Şekil 2.21. İntrakardiyak Apse.....29
Şekil 2.22. Aort kapağından sağ atriyuma uzanan fistül görüntüsü.....30
Şekil 2.23. EE'ye bağlı emboli nedeniyle sol frontal lobda oluşan subakut iskemik enfarkt, kraniyal MR görüntüsü 31
Şekil 2.24. Triküspit kapak endokarditi nedeniyle oluşan nekrotizan pnömoni, toraks BT görüntüsü.....31
Şekil 2.25. Mitral kapak EE olan hastada gelişen dalak enfarktı, abdomen BT görüntüsü 32
Şekil 2.26. Aort kapak endokarditi olan hastada gelişen çıkan aort sakküler anevrizması, toraks BT görüntüsü.....32
Şekil 2.27. Prostetik aort kapak endokarditi olan hastada sağ frontopariyetal subdural hematom, kraniyal BT görüntüsü 33
Şekil 2.28. Mitral kapak endokarditi olan hastada gelişen böbrek ve dalak enfarktları, abdomen BT görüntüsü.....33
Şekil 3.1. Çalışma tasarımı 36
Şekil 4.1. Hastalarda endokardit gelişen yüzeylerin dağılımı 38
Şekil 4.2. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda endokardite yatkınlık oluşturan durumlar 39
Şekil 4.3. Çalışmamızdaki kültür sonuçları.....39
Şekil 4.4. D-dimer düzeyi ve hastane içi ölüm arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi 43
Şekil 4.5. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin hastane içi ölümü belirlemedeki ROC eğrileri. 46
Şekil 4.6. D-dimer düzeyinin embolik olayları öngördürmedeki ROC eğrisi.....50
Şekil 4.7. D-dimer düzeyi ve hastane içi ölüm ve embolizasyon ile arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi 54
Şekil 4.8. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin hastane içi ölüm veya belirlemedeki ROC eğrileri 57

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. EE'nin klinik bulguları 3
Tablo 2.2. Modifiye Duke Kriterleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği 2009 EE tanı ve tedavi kılavuzu önerisi 4
Tablo 2.3. Klinik durumlara göre EE'ye yol açan mikroorganizmalar ve oranları 8
Tablo 2.4. Profilaktik antibiyoterapi önerileri.....11
Tablo 2.5. Profilaktik antibiyoterapi doz şeması 12
Tablo 2.6. EE için önerilen ampirik antibiyoterapi şeması 13
Tablo 2.7. Oral streptokok ve Streptokok Bovis için antibiyoterapi şeması 14
Tablo 2.8. Stafilokok endokarditlerinde antibiyoterapi şeması 15
Tablo 2.9. Enterokok endokarditlerinde antibiyoterapi şeması.....16
Tablo 2.10. Kan kültürü negatif olan EE vakalarında antibiyoterapi şeması 16
Tablo 2.11. Sol kalp endokarditlerinde cerrahi tedavi endikasyonları (Doğal veya prostetik Kapak) 17
Tablo 2.12. Sağ kalp endokarditlerinde cerrahi tedavi endikasyonları 18
Tablo 4.1. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların temel klinik özellikleri.....40
Tablo 4.2. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması 41
Tablo 4.3. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması.....42
Tablo 4.4. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması 44
Tablo 4.5. Hastane içi ölüm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları 45
Tablo 4.6. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen ve grupların temel klinik özelliklerinin karşılaştırması.....47

Tablo 4.7. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması 48
Tablo 4.8. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması.....49
Tablo 4.9. Embolizm görülen ve görülmeyen grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması 50
Tablo 4.10. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların temel klinik özelliklerinin karşılaştırması.....51
Tablo 4.11. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması.....52
Tablo 4.12. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması.....53
Tablo 4.13. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması.....55
Tablo 4.14. Hastane içi ölüm veya embolizm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları 56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfektif endokardit (EE) kalpte endotel yüzeylerinin, protez kalp kapaklarının ve kalp içi cihazlarının enfeksiyonu olarak tanımlanır (1).

Tanı kriterlerinin değişkenliği ve birçok klinik tablo ile karışması nedeniyle EE'nin gerçek insidansını belirlemek zordur (2). Ancak insidansının yaklaşık olarak 1000 hastane başvurusunda 1 hasta olarak tahmin edildiği nadir bir klinik durumdur (3).

EE nadir görülmesine rağmen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Mortalite oranı %25 civarında olup, son 30 yılda tanı ve tedavideki birçok gelişmeye rağmen insidans veya mortalitede düşüş olmamıştır (4). Son gelişmelere rağmen mortalitenin azalmaması endokardit olgularının nadir görülmesi nedeniyle randomize klinik çalışmaların yapılamaması, sistematik derlemeler ve metaanalizlerin sınırlı oluşu ve tedavi önerilerinin çoğunlukla uzman görüşünde kalmasıyla kısmen açıklanabilir (5,6).

Vejetasyonlar EE'nin en önemli patolojik bulgusudur. Endokardiyal yüzeyin hasarlanmasıyla bu bölgede fibrin, trombosit ve mikroorganizmaların birikmesiyle oluşmaktadır.

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, akut pulmoner tromboemboli ve aort diseksiyonunda kılavuzlara geçmiş tanıya yardımcı bir biyokimyasal belirteçtir (7-9). D-dimer düzeyi sistemik inflamatuar yanıt ile de ilişkilidir (10,11). Sadece enfektif bir hastalık olmayan; glomerülonefrit, romatoid faktör pozitifliği gibi immunolojik fenomenleri de olan EE'yi bir inflamatuar hastalık olarak düşünmek yerinde olacaktır. İnflamasyon belirteci olan D-dimer düzeyi ve EE hastalarında hastane içi ölüm ve komplikasyonları araştıran çalışmalar da mevcuttur (12,13).

EE tanılı hastalarda prognostik faktörlerin bilinmesi tedavi yaklaşımını belirlemede yol gösterici olabilmektedir (14). Klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal bir çok özelliğin EE'de prognostik değeri araştırılmıştır (12,15-18)

Bu çalışmada, gerek inflamasyonun bir göstergesi olması ve gerekse EE'nin en önemli patolojik bulgusu olan vejetasyonun bir komponenti olan fibrin ile ilişkili olması nedeniyle başta D-dimer olmak üzere tam kan, biyokimya ve ekokardiyografi parametreleri ile EE'nin prognozu arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde EE tanısı alıp tedavi ve izlemini tamamlayan hastaların verileri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enfektif Endokardit Tanımı ve Tanısı

EE günümüz şartlarında; kalpte endotel yüzeylerinin (kapak ve endokard), protez kalp kapaklarının ve kalp içi cihazlarının (kalp pili, intrakardiyak defibrilatör, ventrikül destek cihazları) enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (1). Gerek seyri, gerekse komplikasyonları düşünüldüğünde EE'yi sistemik bir hastalık olarak düşünmek gerekmektedir.

Tablo 2.1. EE'nin klinik bulguları

Semptom	Prevalans	Fizik Muayene Bulgusu	Prevalans
Ateş	%58-90	Ateş	%80-90
Kilo Kaybı	%25-35	Üfürüm	%85-90
Baş ağrısı	%15-40	Nörolojik Anormallikler	%30-40
Kas- İskelet Ağrısı	%15-40	Embolik Fenomenler	%20-40
Kırıklık – Halsizlik	%25-40	Peteşi	%10-40
Nefes Darlığı	%20-40	Janeway Lezyonları	%6-10
Öksürük	%20-40	Osler Nodülleri	%7-23
Baş ağrısı	%20-40	Splinter Hemoraji	%5-15
		Çomak Parmak	%10-15

EE'nin klinik bulguları; neden olan mikrobiyolojik etkene, predispozan faktörlere ve komplikasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir (5). Bu nedenle hastalar çok değişken klinik tablolar ile başvurabilmektedir. Tablo 2.1'de EE'nin klinik tablosu özetlenmektedir (19).

EE'nin her hastada farklı seyretmesi, en sık görülen klinik bulguların ateş, kırıklık, miyalji gibi nonspesifik semptomlar olması, giderek artan ampirik antibiyotik kullanımı nedeniyle semptomların baskılanması ve mikrobiyolojik etkenlerin aydınlatılamaması gibi nedenler ile EE tanısı ve tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Bu nedenle tanı konulması, hastanın bir bütün olarak ele alınmasını, anamnez, fizik muayene ve mikrobiyolojik incelemenin detaylı olarak yapılıp, ekokardiyografi ve diğer görüntüleme

yöntemlerini gerektiği şekilde kullanıp buradan elde edilen verilerin birleştirilmesi ile olabilmektedir. Bu nedenle öne sürülen Duke kriterleri, klinik, mikrobiyolojik, ekokardiyografik bulgular ile EE tanısını yüksek duyarlılık ve özgüllük ile konulmasını sağlamıştır (20). Ancak transözofajiyal ekokardiyografinin (TEE) kullanımının artması, Q ateşi gibi yeni etkenlerin saptanması, stafilokok endokarditlerinin giderek artması, Duke kriterlerinin prostetik kapak ve kalp pili ile ilişkili endokarditlerin tanısında yetersiz kalmasından dolayı Modifiye Duke Kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.2) (21-23).

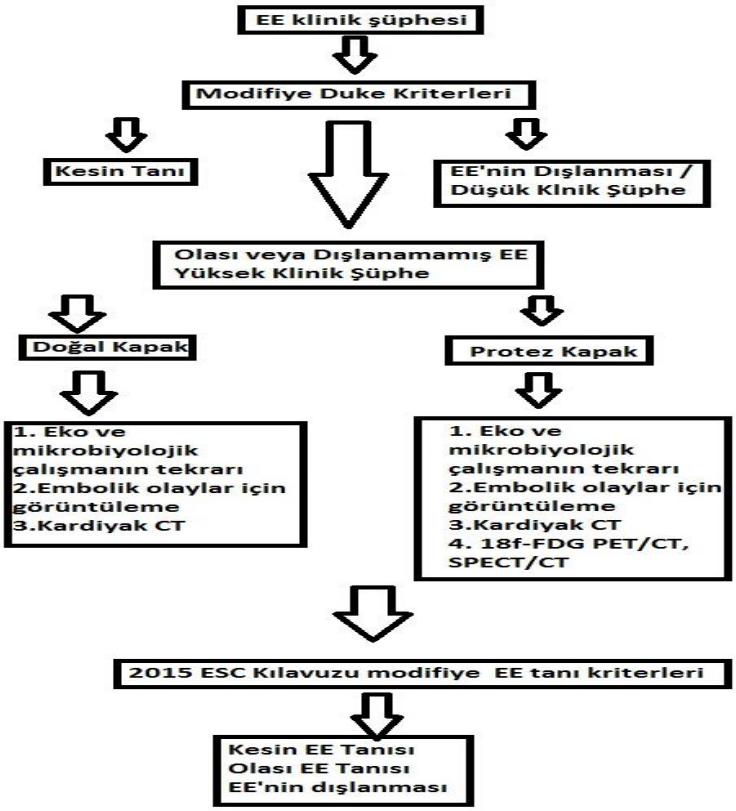
Tablo 2.2. Modifiye Duke Kriterleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği 2009 EE tanı ve tedavi kılavuzu önerisi

Majör Kriterler	
EE için pozitif kan kültürü:	
2 ayrı kan kültüründe EE için tipik mikroorganizma üremesi: Viridans Streptokok, S.bovis, HACEK, Staf. aureus veya primer odak yokluğunda toplum kökenli Enterokok üremesi	
ya da	
Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde EE ile uyumlu mikroorganizmaların, >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe üremesi; ya da 3 ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az	
1 saat olması koşuluyla) üretilmesi	
ya da	
1 kültürde Coxiella Burnetti üremesi veya faz 1 IgG> 1:800 olması	
Endokardiyal tutulumun gösterilmesi	
Ekokardiyografide EE'nin direkt bulgularının izlenmesi: vejetasyon, apse, prostetik kapaklarda yeni oluşan kısmi ayrılma (partial dehiscence) veya	
Ekokardiyografide yeni kapak yetmezliklerinin tespiti	
Minör Kriterler	
1. Predispozan Faktörler: Predispozan kalp hastalıklarının olması, parenteral ilaç kullanımı	
2. Ateş>38 ^{0}C olması	
3. Vasküler Fenomenler: Major arteryel emboli, septik pulmoner enfarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal hemoraji, konjuktival hemoraji, Janeway lezyonları	
4. İmmünolojik Fenomenler: RF pozitifliği, Osler nodülleri, glomerülonefrit, Roth Spotları	
5. Mikrobiyolojik Kanıt: Majör Kriterleri karşılamayan kültür pozitifliği veya EE'ye neden olduğu düşünülen mikroorganizmanın kültürde üremesi	
2 majör Kriter veya	1 majör + 1 minör veya
1 majör+ 3 minör Kriter veya	3 minör kriter
5 minör Kriter	EE tanısını destekler.
EE kesin tanısını koydurur.	

HACEK:Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium,Eikenella corrodes, Kingella

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2015 yılında EE tanı ve tedavi kılavuzunu yenilemiş ve Modifiye Duke kriterlerinde bazı değişiklikler yapmıştır (14). Ekokardiyografide yeni kapak yetmezliğinin saptanması kriterler arasında yer almazken, 18F-FDG PET/CT (protez implantasyonundan >3 ay sonrası için) veya radyoaktif işaretli lökosit ile yapılan SPECT'de protez kapak çevresinde artmış aktivite gösterilmesi ve kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT)'de paravalvüler lezyon tanımlanması majör kriterler arasına girmiştir (14).

ESC 2015 EE kılavuzuna göre kesin EE tanısı cerrahi materyalin (vejetasyon, intrakardiyak apse veya vejetasyon embolisi preparatında) patolojik incelenmesinde mikrobiyolik üremenin veya histolojik olarak aktif endokarditin gösterilmesi ile konulur. Klinik olarak ise modifiye Duke kriterlerinden 2 majör kriter veya 1 majör, 3 minör kriterin beraberliğinde veya 5 minör kriter varlığında kesin EE tanısı konulabilmektedir. Modifiye Duke kriterlerinde 1 majör ve 1 minör kriter beraberliğinde veya 3 minör kriterin sağlanması durumunda olası EE tanısından bahsedilmektedir. Bu durumda yüksek klinik şüphe varsa ekokardiyografi tekrarı, 18F-FDG PET/CT, SPECT, kardiyak BT ile yeniden değerlendirme ile EE tanısı konulabilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. ESC 2015 kılavuzundaki EE tanı algoritması

Alternatif tanıların kesinleşmesi, antibiyoterapi altında 4 günde semptomların gerilemesi, en fazla 4 günlük antibiyoterapi altında yapılan cerrahi sonrasında patoloji kriterlerinin karşılanamaması ve diğer kriterlerin sağlanamaması durumlarında EE tanısı dışlanmaktadır (14).

2.2. Epidemiyoloji

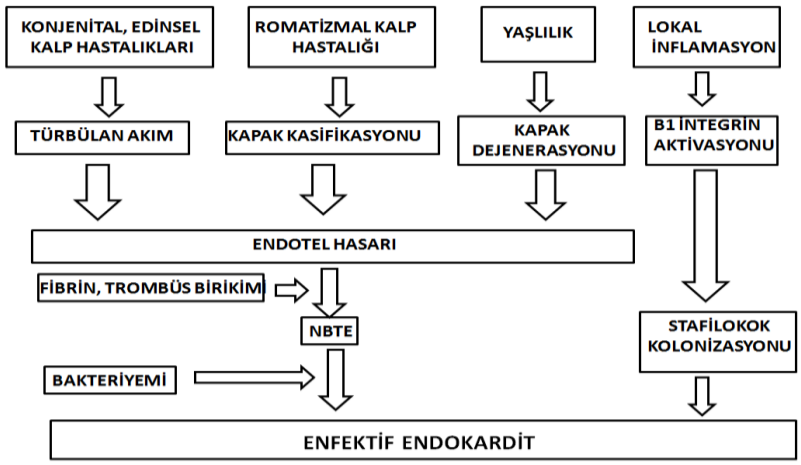
EE epidemiyolojisine bakıldığında tarih içinde özellikle sanayileşmiş ülkelerde belirginleşen önemli değişiklikler olduğunu görülmektedir (4). Önceleri romatizmal kapak hastalığı olan genç bireylerde daha sık görülen EE, teknolojinin gelişmesi ile beraber intrakardiyak cihazların daha fazla kullanımı ve artmış kapak replasmanları nedeniyle yaşlı bireylerde giderek daha sık görülmektedir (24,25). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda prostetik kapak ve mitral kapak prolapsusu ile ilişkili EE vakalarının arttığını ve romatizmal kapak hastalığı ile ilişkili EE vakalarının ise giderek azaldığı

görülmektedir (26). Bu değişimler nedeniyle EE için klasik predispozan faktörü olan romatizmal kapak hastalığının yerini protez kapak, dejeneratif kapak hastalıkları ve intravenöz (iv) ilaç kullanımı gibi faktörler almıştır (27). Bu gelişmelerin yanında ayrıca klasik mikrobiyolojik etken olan oral streptokokların yerini stafilokokların aldığını görülmektedir (4). Gelişmiş ülkelerde durum böyle olsa da gelişmekte olan ülkelerde hala romatizmal kapak hastalıklarının en önemli predispozan faktör, streptokokların da en sık mikrobiyolojik etken olduğu görülmektedir (28,29).

2.3. Patofizyoloji ve Mikrobiyoloji

2.3.1. Patofizyoloji

Normal kalp kapakları, intakt endotelleri sayesinde mikrobiyolojik etkenlerin kolonizasyonunu ve proliferasyonunu önleyebilmektedir. Türbülan akım, romatizmal ateş, kapak dejenerasyonu gibi nedenlerle ortaya çıkan endotel hasarı ile subendotel matriks ortaya çıkmakta ve hasarlanan bölgede trombüs ve fibrin birikimi oluşmaktadır. Oluşan bu fibrin ve trombüs birikimi non bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) olarak adlandırılmaktadır. NBTE; mikrobiyolojik etkenlerin kolonizasyonu ve proliferasyonu için gerekli olan alt yapıyı hazırlamıştır ve olası bakteriyemi durumlarında enfekte vejetasyona dönüşebilmektedir. Şekil 2.2'de EE patofizyolojisi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. EE patofizyolojisi

2.3.2. Mikrobiyoloji

Gram pozitif bakteriler serum bakterisidal aktivitesine karşı daha dirençli oldukları için, gram negatif bakterilere oranla EE'ye daha sık yol açmaktadır. Bu nedenle EE etiyolojisinde birçok mikroorganizma yer alsa da stafilokoklar ve streptokoklar en başta gelen etkenlerdir. 1779 hastanın yer aldığı uluslararası EE çalışmasında en sık etken olarak ilk sırada %42 oran ile stafilokoklar, ikinci sırada ise %40 oran ile streptokoklar yer almaktadır (30). Tablo 2.3'de çeşitli klinik durumlarda EE'ye yol açan mikroorganizmalar ve oranları gösterilmiştir (19).

Tablo 2.3. Klinik durumlara göre EE'ye yol açan mikroorganizmalar ve oranları

Organizma	**Nativ Kapak (%)**	**IV ilaç kullanımı (%)**	**Prostetik Kapak (%)**		
			≤2 ay	**2-12 ay**	**≥12 ay**
Stafilokok					
Staf. Aureus	20-48	50-60	22	12	18
Staf. Epidermidis	3-5	-	33	32	11
Streptokok					
Viridans	25-65	1-12	1	9	31
Enterokok	5-17	8-9	8	12	11
Strep. Bovis	7-10	-	-	-	-
β-Hemolitik	4-5	10-25	-	-	-
Pnömokok	1-3	-	-	-	-
Gram Negatif Basil	4-9	5-7	13	3	6
Kültür Negatif	3-15	3-5	5	2	8
HACEK	2-5	-	0	0	6
Mantar	1-5	0-4	8	12	3
Polimikrobiyal	1-2	5-7	3	6	5

HACEK: Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodes, Kingella

2.4. Komplikasyonlar

EE vejetasyonları direk mekanik ve destrüktif etkileriyle kapak yetmezlikleri ve kalp yetersizliği gibi komplikasyonlara yol açabileceği gibi, vejetasyon embolisi nedeniyle pulmoner veya sistemik embolik komplikasyonlara da yol açabilmektedir.

2.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar

EE vejetasyonları mekanik olarak kapak hareketini engelleyerek veya destrüktif etkileri ile kordal rüptüre yol açarak kapak yetmezliklerine yol açabilmektedir (19). Oluşan akut kapak yetmezlikleri nedeniyle klinikte en sık görülen komplikasyon kalp yetersizliğidir ve bu durum EE seyrinde cerrahi tedavinin en sık nedenini oluşturmaktadır (31). EE seyrinde kalp yetersizliğine en sık yol açan kapak patolojisi aort yetmezliği olup bu durumu mitral ve triküspit yetmezlikleri izlemektedir (32). Kalp yetersizliği klinikte ciddi dispne, akciğer ödemi, kardiyojenik şok gibi tablolarla kendini göstermekte ve EE'de mortaliteyi öngördüren parametrelerin en başında yer almaktadır (33). Tanı aracı olarak acil ekokardiyografi bu durumlarda yol gösterici kilit rol oynamaktadır.

EE nedeniyle intrakardiyak apse oluşumu 1. derece AV blok gibi aritmik durumlara yol açabilmektedir. Bu klinik durum da aort kapak endokarditlerinde mitral kapak endokarditlerine göre daha sık görülmektedir.

2.4.2. Embolizasyon

EE'nin ikinci en sık komplikasyonu pulmoner veya sistemik embolizasyondur. Sol kalp endokarditlerinde beyin ve dalak embolileri, sağ kalp ve pacemaker endokarditlerinde ise pulmoner emboli görülebilmektedir.

İnme, sol kalp EE lerinde görülebilecek en ciddi komplikasyonlardan olup mitral kapak endokarditlerinde aort kapak endokarditlerine göre daha sık

görülmektedir (34). Hastaların %14'e varan kısmında inme nedenli nörolojik semptomlar EE'nin ilk bulgusu olabilmektedir (35).

Vaso vasorum embolizasyonu sonucu mikotik anevrizma oluşabilmektedir. Bu durum genellikle arteriyel sistemin bifurkasyon noktalarında görülmekte ve klinikte ise hafif baş ağrısından intrakraniyal kanamaya kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır(19).

Septik pulmoner embolizm; triküspit kapak endokarditlerinde %66-75 oranlarında görülebilmekte ve klinik olarak pnömoni gibi primer akciğer patolojilerini taklit edebilmektedir (36).

Karaciğer, böbrek, dalak gibi sistemik organ embolizmi de EE seyrinde görülebilmektedir. Renal emboli kliniğinde yan ağrısı ve hematüri, dalak embolisinde ise uzamış ateş ve diyafram irritasyonuna bağlı sol omuz ağrısı görülebilmektedir. Nadir de olsa koroner arter embolisi nedeniyle EE seyrinde akut miyokart enfarktüsü de görülebilmektedir (19).

Ekokardiyografik bulgular sistemik embolizmi predikte edebilmektedir. Vejetasyon boyutunun 10 mm üzerinde olması, vejetasyonun hareketli olması, mitral kapak vejetasyonları, multivalvüler vejetasyonlar, antibiyotik tedavisi altında vejetasyonun büyümesi emboli açısından risklidir (37-40).

2.4.3. Diğer Komplikasyonlar

EE seyrinde immün kompleks glomerülonefritine bağlı olarak renal disfonksiyon, lokal enfeksiyonun ilerlemesine bağlı olarak miyokardit, perikardit ve intrakardiyak fistül de görülebilecek diğer komplikasyonlardır (41).

2.5. Profilaksi

Gözlemsel çalışmalar ve hayvan çalışmalarından elde edilen verilerden invaziv işlem sonrası görülebilecek bakteriyemiye karşı profilaktik antibiyoterapi şemaları geliştirilmiştir. Eski kılavuzlarda profilaktik

antibiyoterapi endikasyonları geniş bir yelpaze tutarken, son kılavuzlarda bu endikasyonların giderek daraltıldığını görmekteyiz. Bunun nedenleri arasında giderek sıklaşan antibiyotik kullanımı ile mikroorganizmaların direnç kazanması, profilaktik antibiyotik etkinliğinin hayvanlarda gösterilmesine karşın insan çalışmalarının olmayışı ve diş fırçalama gibi günlük aktivitelerdeki toplam bakteriyemi yükünün girişimsel işlemlerdeki bakteriyemi yükünden daha az olması yer almaktadır (42,43). Son EE kılavuzundaki profilaktik antibiyoterapi önerileri Tablo 2.4'de gösterilmiştir (14). Antibiyotik kullanımının yanı sıra son EE kılavuzunda ağız ve deri hijyenine özen gösterilmesi, bakteri odaklarının küratif antibiyoterapi ile eradike edilmesi önerilmektedir. Ayrıca hastaların kendi iradeleri ile antibiyotik kullanmamaları, dövme ve pirsingden kaçınılması, girişimsel işlemlerin ve santral kateter kullanımının sınırlandırılması da önerilmektedir (14). Ayrıca profilaktik antibiyotik kullanımı önerisi oral mukoza bütünlüğünü bozabilecek dental girişimler ile sınırlandırılmış olup diğer dental, gastrointestinal, respiratuar, ürogenital işlemlerde profilaktik antibiyoterapi önerilmemektedir (14). Antibiyotik rejimi önerileri Tablo 2.5'te gösterilmiştir (14).

Tablo 2.4. Profilaktik antibiyoterapi önerileri (14)

Klinik Durum	**Öneri**	**Kanıt Düzeyi**
Prostetik kalp kapağı olan (Transkatater yol ile implante edilenler dahil) veya kapak onarımında prostetik malzeme kullanlan hastalar	IIa	C
EE öyküsü olanlar	IIa	C
Herhangi bir tip siyanotik konjenital kalp hastalığı	IIa	C
Konjenital kalp hastalığı, perkütan veya cerrahi yol ile prostetik materyal ile düzeltilmiş olan hastalarda ilk 6 ay, rezidü şant veya kapak yetmezliği kalanlarda ömür boyu	IIa	C

Tablo 2.5. Profilaktik antibiyoterapi doz şeması (14)

	Antibiyotik	İşlemden 30-60 dakika önce yapılacak doz
Penisilin alerjisi olmayan bireylerde	Amoksisilin	2 gr
	Ampisilin	2 gr
	Sefaleksin	2 gr
	Sefazolin	1 gr
	Seftriakson	1 gr
Penisilin alerjisi olan bireylerde	Klindamisin	600 mg

Önceki kılavuzlardan farklı olarak 2015 ESC EE tanı ve tedavi kılavuzunda protez kapak cerrahisi, pacemaker implantasyonu veya herhangi bir greft implantasyonu içeren elektif kardiyak işlemden önce nazal Staf. aureus taşıyıcılığının taranması ve sonucu pozitif çıkarsa lokal mupirosin tedavisinin verilmesi, işlemden önce eğer var ise olabilecek sepsis kaynaklarının antibiyoterapi ile işlemden 2 hafta önce tedavi edilmesi, prostetik greft veya pacemaker implantasyonundan önce profilaktik 1gr sefazolin yapılıp işlemden 48 saat sonraya kadar devam edilmesi önerilmektedir.

2.6. Tedavi

2.6.1. Antibiyoterapi

Bir çok enfektif durumun aksine EE'de hastanın immün cevabı spontan iyileşmede yetersiz kalmaktadır, bu nedenle antibiyoterapi tedavinin temel basamağını oluşturmaktadır. EE tedavisindeki antibiyotiğin bakterisidal özellikte olması gerekmektedir (44). Antibiyoterapi cevabının yetersiz kaldığı durumlar ve apse gibi komplikasyonlarda cerrahi tedavi enfekte materyali ortadan kaldırması ile tedaviye yardımcı olmaktadır.

Antibiyoterapi başarısının önündeki en büyük engel etken mikroorganizmaların geliştirdiği antibiyotik direncidir. Bu nedenle antibiyoterapi planı en az iki antibiyotiği içermeli ve uzun süreli olmalıdır.

Özellikle de prostetik kapak endokarditlerinde bakterilerin sessiz (dormant) olarak kalabilmesi nedeniyle antibiyoterapi en az 6 hafta sürmelidir.

Altta yatan klinik duruma göre şüphelenilen mikroorganizmaya göre antibiyoterapi başlanılmalı, kültür sonuçları ile üretilen mikroorganizmaya göre antibiyoterapi yeniden düzenlenmelidir. Tablo 2.6'da EE'nin ampirik antibiyoterapi şeması, devamındaki tablolarda ise üretilen etkenlere yönelik antibiyoterapi şemaları gösterilmiştir (Tablo 2.7-2.10) (14).

Tablo 2.6. EE için önerilen ampirik antibiyoterapi şeması (14)

Antibiyotik	**Doz ve Uygulama Yolu**	**Süre**	**Yorumlar**
Toplum kaynaklı doğal kapak endokarditi veya geç protez kapak (ameliyattan >12 ay sonra) endokarditi			
Ampisilin ile Gentamisin ile (Flu)ksasilin veya Oksasilin	12 gr /gün IV (4-6 doza bölünmüş) 3mg/kg/gün IV veya IM (tek doz) 12 gr /gün IV (4-6 doza bölünmüş)	4-6 hafta 4-6 hafta 4-6 hafta	Kan kültürü negatif EE'li hastalar, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak tedavi edilmelidir
Vankomisin ile Gentamisin	30 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 2 veya 3 doz halinde 3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m. 1 doz halinde	4–6 hafta	β-laktamları tolere edemeyen hastalar için
Protez kapaklar (erken, ameliyattan <12 ay sonra)			
Vankomisin ile Gentamisin ile Rifampin	30 mg/kg/gün IV/IM. 2 doz halinde 3 mg/kg/gün IV/IM 1doz halinde 900-1200 mg/gün IV veya oral yoldan 2 veya 3 doza bölünmüş halde	6 hafta 2 hafta	Klinik yanıt yoksa, cerrahi ve belki antibiyotik spektrumunun Gram negatif patojenleri kapsayacak şekilde genişletilmesi düşünülmelidir

i.v.: İntravenöz

Tablo 2.7. Oral streptokok ve Streptokok Bovis için antibiyoterapi şeması(14)

Antibiyotik	Doz ve Uygulama Yolu	Süre(hafta)
Penisiline tam duyarlı suşlar (MİK <0.125 mg/L)		
Standart tedavi		
Penisilin G	12–18 milyon U/gün i.v. 4-6 doz halinde	4
ya da		
Amoksisilin	100–200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde	4
ya da		
Seftriakson	2 g/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	4
İki Haftalık Tedavi		
Penisilin G	12–18 milyon U/gün i.v. 6 doz halinde	2
ya da		
Amoksisilin	100–200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde	2
ya da		
Seftriakson	2 g/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	2
ile		
Gentamisin	3 mg/kg/gün, i.v. ya da i.m. 1 doz	2
ya da		
Netilmisin	4–5 mg/kg/gün i.v. 1 doz	2
Beta-laktama alerjisi olan hastalarda		
Vankomisin	30 mg/kg/gün, i.v. 2 doz halinde	4
Penisiline görece dirençli suşlar (MİK 0.125 – 2 mg/L)		
Standart tedavi		
Penisilin	24 milyon U/gün i.v. 6 doz halinde	4
ya da		
Amoksisilin	200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde	4
Ya da		
Seftriakson	2 g/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	4
ile		
Gentamisin	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	2
Beta-laktama alerjisi olan hastalarda		
Vankomisin	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	4
ile		
Gentamisin	3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 doz	2

MİK: Minimal inhibtör konsantrasyon, i.v.: İntravenöz

Tablo 2.8. Stafilokok endokarditlerinde antibiyoterapi şeması (14)

Antibiyotik	**Doz ve Uygulama Yolu**	**Süre(hafta)**
Doğal kapak endokarditi		
Metisiline duyarlı suşlar		
(Flu)kloksasilin ya da Oksasilin	12 g/gün i.v. 4–6 doz halinde	4–6
Alternatif Tedavi		
Ko-trimaksazol ile Klindamisin	Sulfametaksazol 4800 mg/gün ve Trimetoprin 960 mg (iv, 4-6 doz) 1800 mg/gün (iv, 3 doz)	1 iv+ 5 oral alım 1 hafta
Penisiline alerjisi olan hastalar ya da metisiline dirençli stafilokoklar:		
Vankomisin	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	4–6
Alternatif Tedavi Ko-trimaksazol İle Klindamisin	Sulfametaksazol 4800 mg/gün ve Trimetoprin 960 mg (iv, 4-6 doz) 1800 mg/gün (iv, 3 doz)	1 iv+ 5 oral alım 1 hafta
Alternatif Tedavi Daptomisin	10/mg/kg/gün iv (günde tek doz)	4-6 hafta
Protez Kapak		
Metisiline duyarlı suşlar		
(Flu)kloksasilin ya da Oksasilin ile Rifampin ve Gentamisin	12 g/gün i.v. 4–6 doz halinde 900-1200 mg/gün i.v. ya da oral yoldan 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 ya da 2 doz halinde	≥6 ≥6 2
Penisiline alerjisi olan hastalar ve metisiline dirençli stafilokoklar:		
Vankomisin ile Rifampin ve Gentamisin	30-60 mg/kg/gün i.v. 2-3 doz halinde 900-1200 mg/gün i.v. ya da oral yoldan 2 doz halinde 3 mg/kg/gün i. v. ya da i.m. 1 ya da 2 doz halinde	≥6 ≥6 2

i.v.: İntravenöz

Tablo 2.9. Enterokok endokarditlerinde antibiyoterapi şeması (14)

Antibiyotik	Doz ve Uygulama Yolu	Süre (hafta)
Beta-laktam ve gentamisine duyarlı suşlar		
Amoksisilin ile	200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde	4–6
Gentamisin ya da	3 mg/kg/gün i.v. ya da i.m 1 doz halinde	4–6
Ampisilin ile	200 mg/kg/gün i.v. 4–6 doz halinde	4–6
Seftriakon ya da	4 gr/gün i.v. ya da i.m. 2 doz a bölünmüş halde	4–6
Vankomisin ile	30 mg/kg/gün i.v. 2 doz halinde	6
Gentamisin	3 mg/kg/gün i.v./i.m. 1 doz	6

i.v.: İntravenöz, i.m.:İntramüsküler

Tablo 2.10. Kan kültürü negatif olan EE vakalarında antibiyoterapi şeması (14)

Patojen	Önerilen Tedavi	Süre(hafta)
Brucella türleri	Doksisiklin (200 mg/24 saat) + Kotrimoksazol (960 mg/12 saat)+ Rifampin (300–600 mg/24 saat.) ≥3-6 ay boyunca, oral yoldan	Tedavi başarısı antikor titresinin <1:60 olması şeklinde Tanımlanmıştır
Coxiella burnetti (Q ateşi etkeni)	Doksisiklin (200 mg/24saat)+ Hidroksiklorokin (200–600 mg/24saat) oral yoldan	Tedavi başarısı anti-faz I IgG titresinin <1:200 ve IgA ve IgM titrelerinin <1:50 olması şeklinde tanımlanmıştır.
Bartonella türleri	Doksisiklin (200 mg/24 sa.) oral yoldan 6 hafta boyunca + Gentamisin (3 mg/24 sa.)	Hastaların ≥%90'ında tedavi başarısı beklenmektedir
Legionella türleri	Eritromisin (500 mg/12 sa.) i.v. 2 hafta boyunca, sonra oral yoldan 4 hafta boyunca ya da Levofloksasin (500 mg/12 sa.)iv veya oral yoldan 6 hafta boyunca + Rifampin (300–1200 mg/24 sa.)	Optimum tedavi bilinmemektedir.
Mycoplasma türleri	Levofloksasin (500 mg/12 sa.)i.v. veya oral yoldan 6 hafta boyunca	Optimum tedavi bilinmemektedir
Tropheryma whipplei	Doksisiklin (200 mg/24h) + Hidroksiklorokin (200–600 mg/24 h) oral yoldan ≥18 ay boyunca	Uzun süreli tedavi, optimum süre bilinmemektedir

i.v.: İntravenöz

2.6.2. Cerrahi Tedavi

EE'nin temel tedavisini antibiyoterapi ile mikrobiyolojik etkenin eradikasyonu oluştursa da hastaları yarısında cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (31). EE'de cerrahi tedavi; kalp yetersizliği, kontrol edilemeyen enfeksiyon ve embolik olayları önlemek için önerilmektedir (22). Tablo 2.11 ve 2.12'de farklı klinik durumlardaki cerrahi tedavi endikasyonları görülmektedir (22).

Tablo 2.11. Sol kalp endokarditlerinde cerrahi tedavi endikasyonları (Doğal veya prostetik Kapak)

Cerrahi girişim endikasyonları	Zamanlama	sınıf	Düzey
Kalp yetersizliği			
Tedaviye dirençli pulmoner ödem ya da kardiyojenik şoka neden olan kapak darlığı, fistül, ciddi akut aort ya da mitral kapak yetersizliğine yol açan EE	Acil	1	B
Akut mitral veya aort kapak yetmezlik veya darlığı, medikal tedaviye dirençli kalp yetersizliği veya hemodinamik instabiliteye yol açan EE	İvedi	1	B
Kontrol edilemeyen enfeksiyon			
Kontrol altına alınamayan lokal enfeksiyon (apse, yalancı anevrizma, fistül, genişleyen vejetasyon)	İvedi	1	B
Uygun antibiyoterapiye rağmen pozitif kan kültürleri veya septik metastatik odağın kontrolü	İvedi	2a	B
Mantar ya da çoklu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon	İvedi/Elektif	1	B
Stafilokok veya non-HACEK gram- prostetik kapak EE	İvedi/Elektif	2a	B
Embolizmin önlenmesi			
Uygun antibiyotik tedavisine rağmen bir ya da daha fazla embolik atağın izlediği büyük vejetasyonlarla (>10 mm) birlikte aort ya da mitral kapakta gelişen EE	İvedi	1	B
Büyük vejetasyonların (>10 mm) ve kapak yetmezliği, darlığı ile düşük operasyon riski	İvedi	1	B
Çok geniş izole vejetasyonlar (>30 mm)	İvedi	2a	B
Geniş izole vejetasyonlar (>15 mm), diğer cerrahi endikasyonlar olmadan	İvedi	2b	C

Tablo 2.12. Sağ kalp endokarditlerinde cerrahi tedavi endikasyonları

	Sınıf / Kanıt
Yeterli antimikrobik tedaviye rağmen >7 gün boyunca eradike edilmesi güç mikroorganizmalar (örn. inatçı mantar) ya da bakteriyemi (örn. *S. aureus, P. aeruginosa*)	2a/C
Sağ kalp yetersizliğine bakılmaksızın tekrarlayan pulmoner emboliye yol açan >20 mm'lik inatçı triküspit kapak vejetasyonları	2a/C
Diüretik tedavisine yeterli yanıtı olmayan şiddetli triküspit yetmezliğinden kaynaklanan sağ kalp yetersizliği	2a/C

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntülemede en önemli tanı yöntemi ekokardiyografidir (20). Ekokardiyografi tanı konulmasının yanında kapak yetmezliklerinin, apse ve fistül gibi komplikasyonların tanısında ve tedavi takibinde de kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve anjiografi gibi yöntemler de tanıya yardımcıdır ve embolik, nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.7.1. Endokarditin Ekokardiyografik Özellikleri

EE'nin tipik ekokardiyografik bulgusu amorf görünümlü, hareketli, düşük ekojeniteli, türbülan jet akımının düşük basınç tarafına yerleşen vejetasyonlardır (22,45,46). Bunun yanında apse formasyonu, yeni gelişen kapak yetersizliği ve prostetik kapaklarda yeni oluşan kısmi ayrılma (dehisans) da EE'nin tipik ekokardiyografik bulgularıdır. Vakaların çoğunda endokardit; daha önceden yapısal bozukluğu olan kapağa yerleşmektedir. Sağ kalp kaynaklı endokarditler, sol kalp kaynaklı endokarditlere göre daha büyük olma eğilimindedir (47).

TEE; transtorasik ekokardiyografiye (TTE) göre, sağ kalp endokarditleri hariç, EE tanısında daha duyarlıdır (48). Bu durum protez kapak endokarditlerinde daha belirgin olmaktadır. Son yıllarda giderek daha sık kullanılan üç boyutlu (3B) ekokardiyografi de EE tanı ve takibinde ek

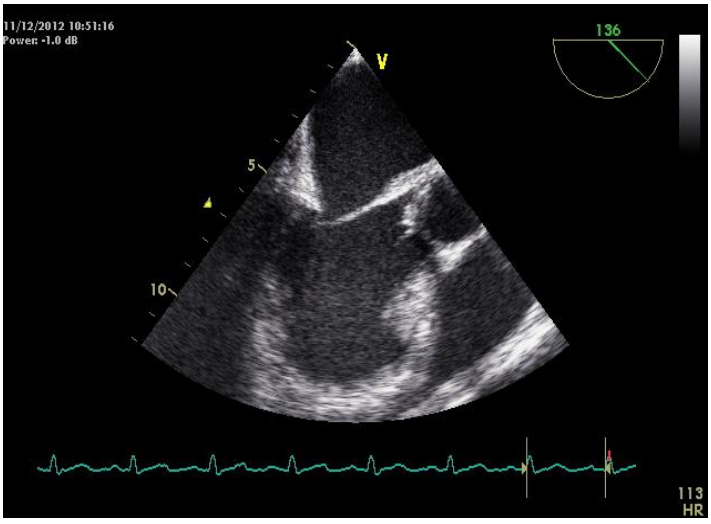
faydalar sağlamaktadır. İki boyutlu ile karşılaştırıldığında 3B TEE ile kardiyak yapı hakkında daha iyi bilgi edinilebilir, vejetasyon boyutu daha iyi ölçülebilir ve bu sayede emboli riski daha iyi değerlendirilebilir (49). Ayrıca 3B TEE ile enfeksiyonun paravalvüler yayılımı, prostetik kapak ayrılması ve kapak yetmezlikleri hakkında yararlı bilgiler edinilebilmektedir (16).

2.7.2. Aort Kapak Endokarditi

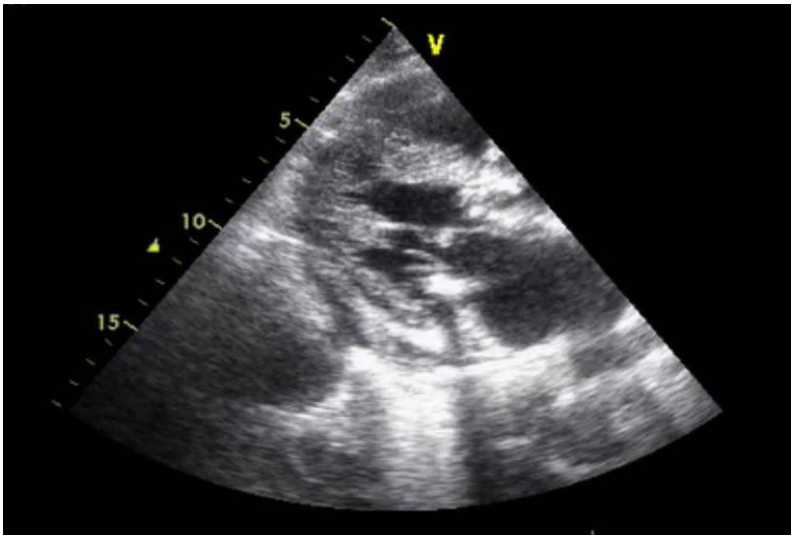
Aort kapak vejetasyonları sıklıkla kapağın ventriküler yüzünde görülmekle beraber (Şekil 2.3) nadiren kapağın aort yüzünde de olabilmektedir.

TTE' de uzun eksen ve apikal beş boşluk görüntüleri vejetasyonu gösterebilmektedir (Şekil 2.4). TEE'de aort kapağı vejetasyonları 45^0 de kısa eksende, 120^0 de uzun eksende incelenebilmektedir (Şekil 2.5).

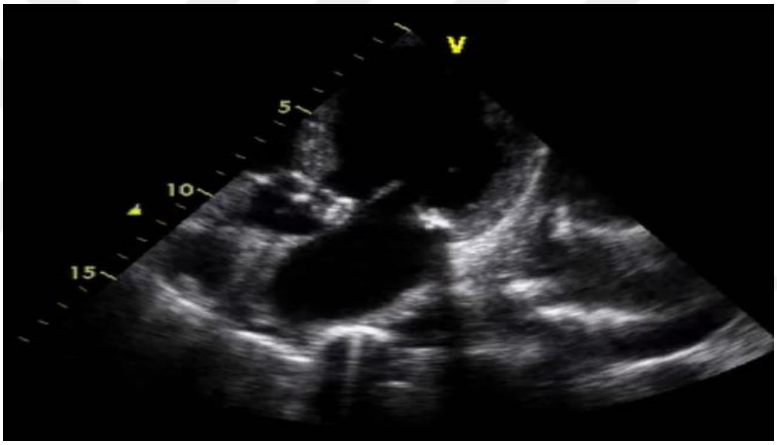
Kalsifik aort kapağı gibi önceden kapak patolojisi olan hastalarda vejetasyonun tespiti güç olabilmektedir. Vejetasyon tipik olarak diyastolde sol ventrikül çıkış yoluna hareket ederken, sistolde aorta doğru sarkmaktadır. Bu özellik vejetasyonu önceki patolojilerden ayırt etmede oldukça yararlı olmaktadır. Ayırıcı tanılar arasında kalsifik nodül, normal kapak kalınlaşması, dejeneratif ipliksi yapılar (Lambl's excrescence) yer almaktadır.



Şekil 2.3. TEE'de aort kapağı vejetasyonunun uzun eksen görüntüsü



Şekil 2.4. TTE'de uzun eksende aort kapak vejetasyonu



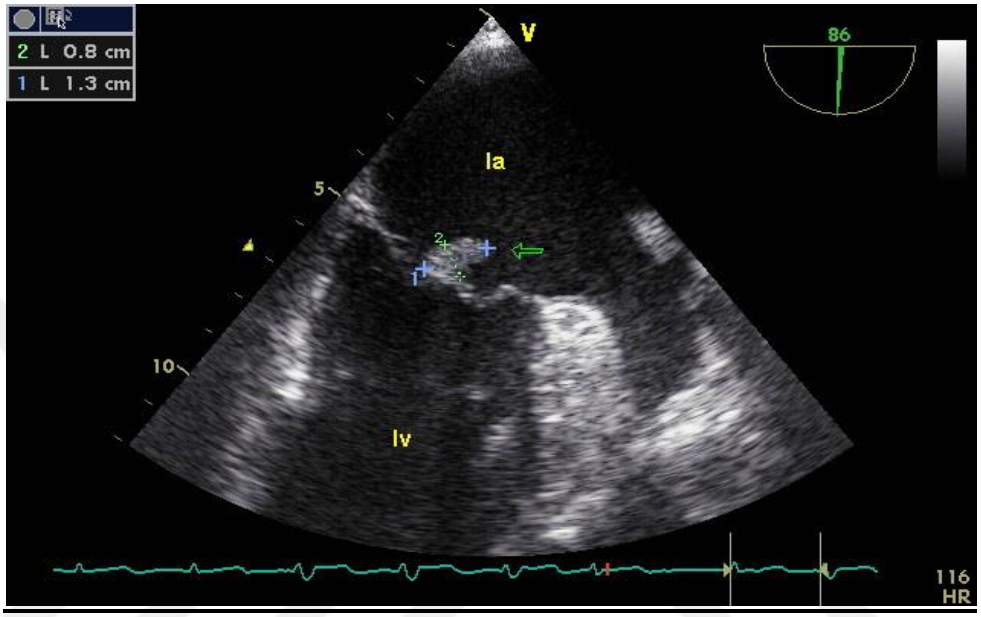
Şekil 2.5. TTE'de apikal beş boşluk görüntüde aort kapak vejetasyonu

2.7.3. Mitral Kapak Endokarditi

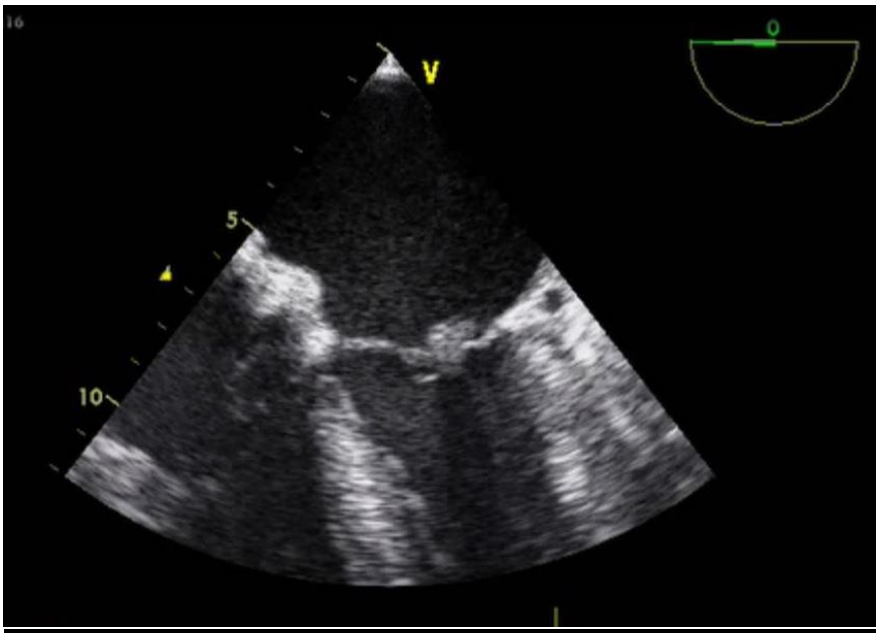
Mitral Kapak vejetasyonları tipik olarak kapağın atriyal tarafına yerleşir (Şekil 2.6) ve sistolde sol atriuma prolobe olur.

TTE'de parasternal uzun eksen, kısa eksen ve apikal görüntülerin dikkatlice taranması herhangi bir vejetasyonun varlığını, yerini ve boyutunu değerlendirmeye olanak sağlar (Şekil 2.7). TEE'de mitral kapak vejetasyonları standart dört boşluk (0^0), iki boşluk ($60\ ^0$) ve uzun eksende ($120\ ^0$) incelenebilmektedir (Şekil 2.8).

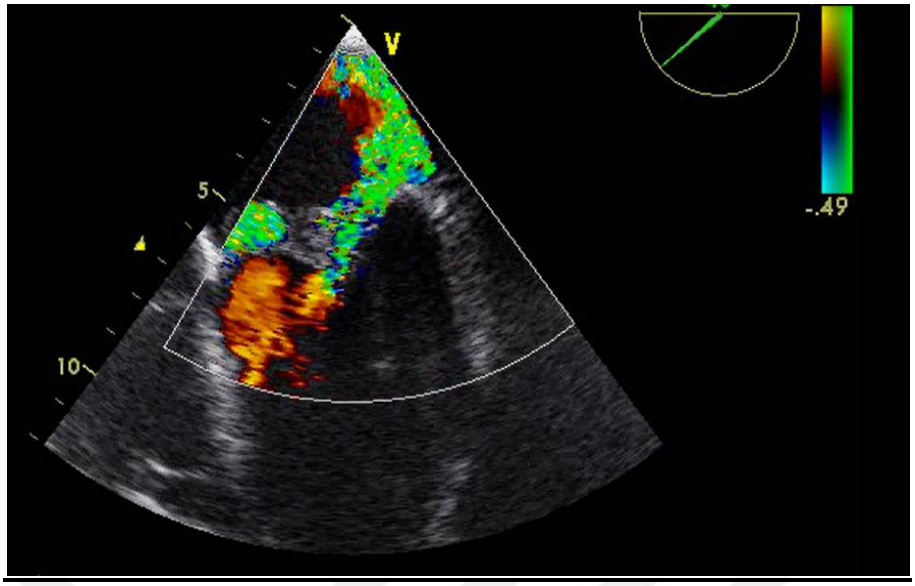
Mitral kapak endokarditinde ayırıcı tanılar arasında papiller kas rüptürü, kısmi flail yaprakçık ve ileri derecede miksomatöz mitral kapak yer almaktadır. Mitral kapak endokarditinde genellikle mitral yetmezlik de mevcuttur.



Şekil 2.6. TEE'de mitral kapağın atriyum tarafında vejetasyon



Şekil 2.7. TEE standart dört boşlukta mitral vejetasyon



Şekil 2.8. Mitral Yetmezliğe yol açan vejetasyon

2.7.4. Triküspit Kapak Endokarditi

Sıklıkla intravenöz ilaç kullananlarda görülen triküspit kapak endokarditi, kapağın atriyal tarafına tutunmuş olup, sistolde sağ atriyuma doğru hareket etmektedir. TTE'de parasternal sağ ventrikül inflow görüntüsü, kısa eksen (Şekil 2.9), apikal ve subkostal görüntüler genellikle tanısal olup, TEE'nin tanıda ek faydası gösterilememiştir. Ancak TEE eşlik eden sol kalp endokarditlerini belirlemek için faydalıdır.

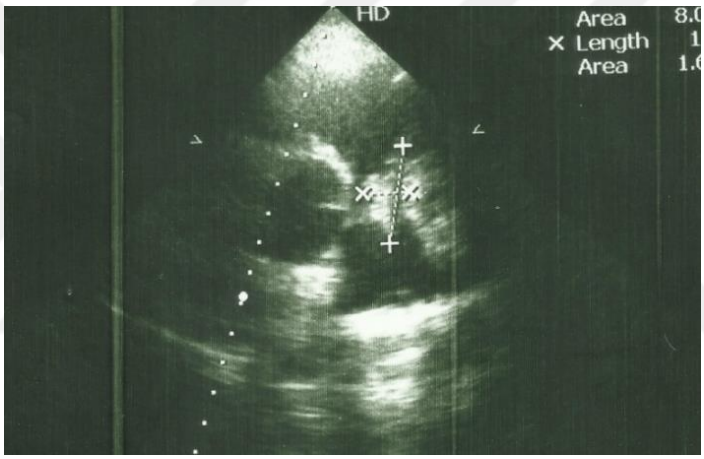


Şekil 2.9. TTE kısa eksen görüntüde triküspit kapakta vejetasyon

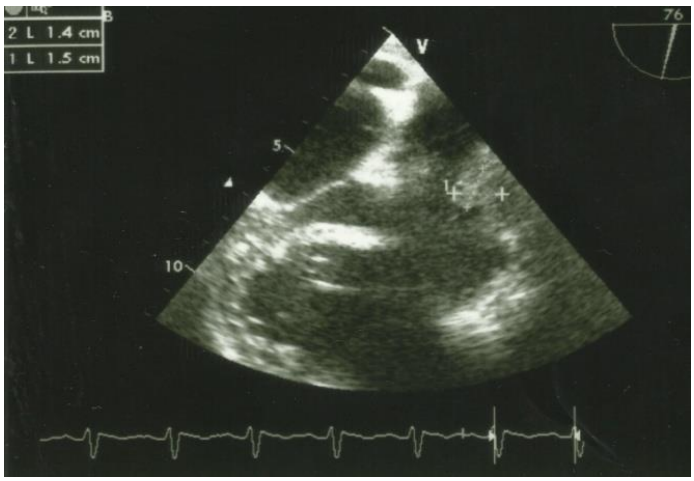
2.7.5. Pulmoner Kapak Endokarditi

Klinikte en nadir görülen endokardit pulmoner kapak endokarditidir, ve genellikle triküspit kapak endokarditi ile beraber seyretmektedir (50). Bu hastalarda genellikle konjenital kalp hastalıkları, intrakardiyak cihaz, geçirilmiş sağ kalp cerrahisi gibi predispozan durumlar bulunmaktadır.

TTE'de parasternal kısa eksen görüntüleri ön ve sağ pulmoner kapakcık endokarditleri için tanısal olmaktadır (Şekil 2.10). TEE 120^0 uzun eksen sağ ventrikül çıkış yolu görüntüleri pulmoner kapak vejetasyonunu göstermede faydalı olabilmektedir (Şekil 2.11).



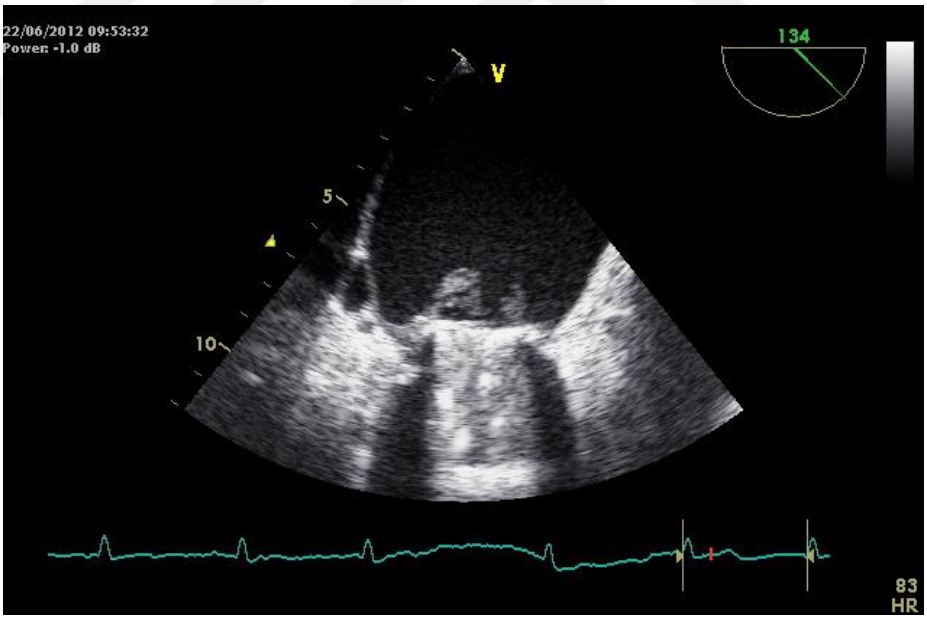
Şekil 2.10. TTE kısa eksen, pulmoner kapak vejetasyonu



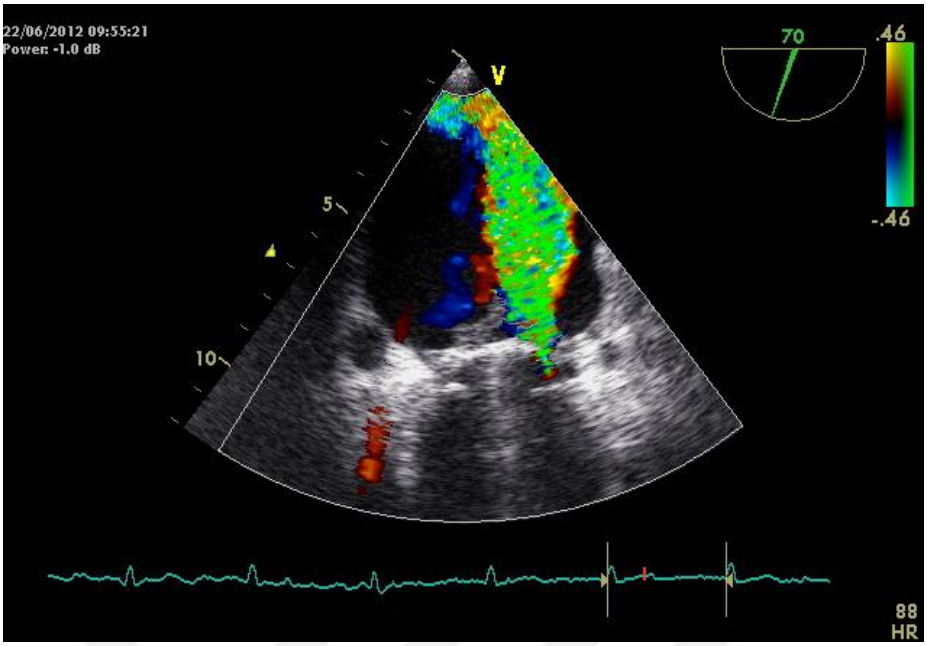
Şekil 2.11. TEE 120^0 görüntüsü, sağ ventrikül çıkış yolunda pulmoner kapak vejetasyonu

2.7.6. Protez Kapak Endokarditi

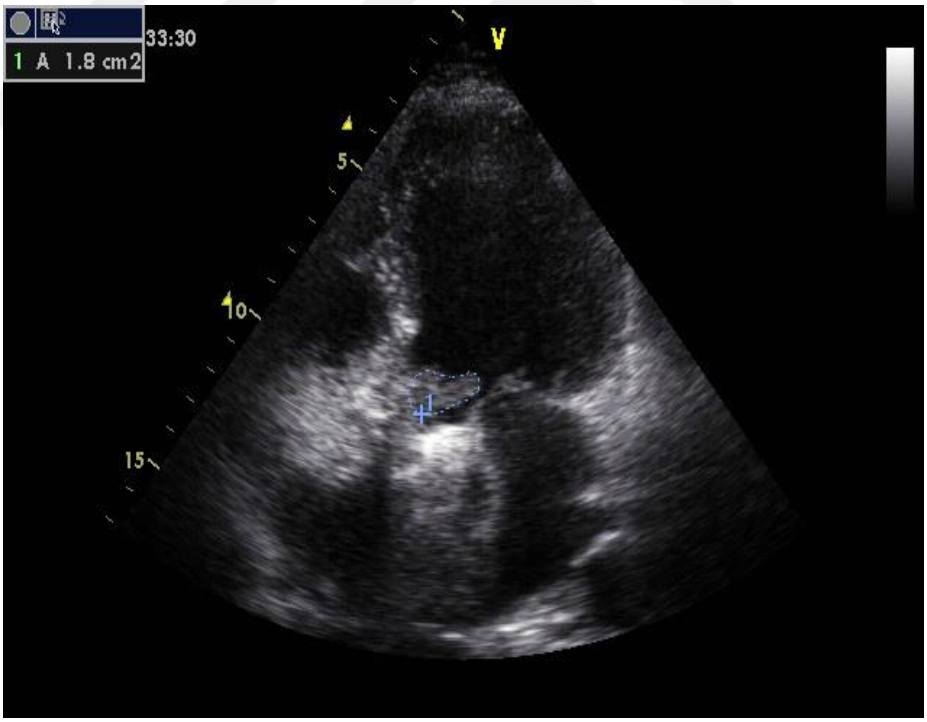
Protez kapak endokarditi; reverberasyon artefaktı nedeni ile değerlendirilmesi zor bir klinik durumdur. Özellikle prostetik mitral kapağın değerlendirilmesi problem yaratmaktadır. Kapağın sol atrial bölümü reverberasyon artefaktı nedeni ile net görüntülenemediğinden vejetasyon ya da mitral yetersizlik optimal olarak değerlendirilememektedir. Aort kapak protezlerinde ise yetersizlik akımı parasternal uzun eksen ve apikal beş boşluk görüntülerde değerlendirilebilmekte fakat kapak protezinin gölgesinden dolayı vejetasyonların değerlendirilmesi suboptimal olmaktadır. Dolayısıyla, protez kapak endokarditlerinin değerlendirilmesinde TEE, TTE'ye göre daha duyarlıdır. Protez kapak vejetasyonları, kapak yetmezlikleri, nadiren oluşan darlıkları ve diğer komplikasyonları TEE ile değerlendirilmektedir (Şekil 2.12, Şekil 2.13, Şekil 2.14, Şekil 2.15).



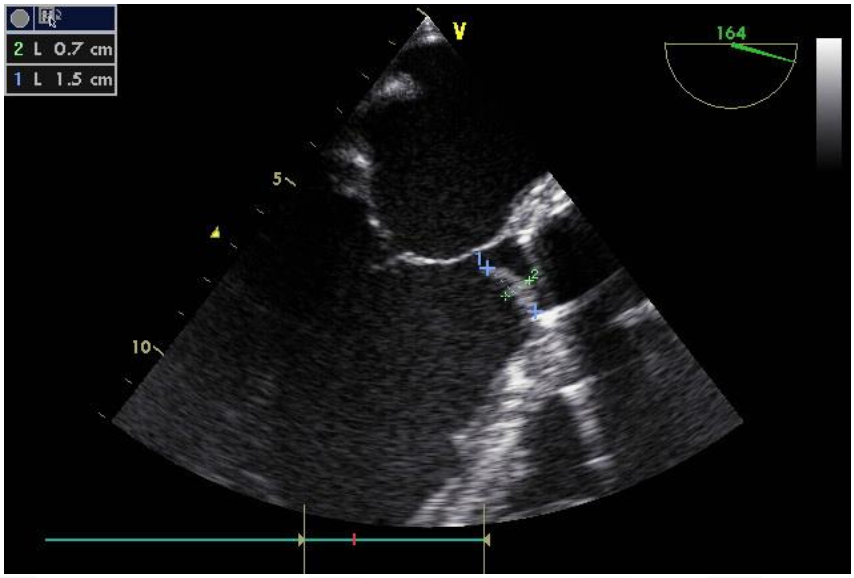
Şekil 2.12. TEE'de protestetik mitral kapak vejetasyonu



Şekil 2.13. Paravalvüler mitral yetmezlik ile seyreden prostetik mitral kapak vejetasyonu



Şekil 2.14. Prostetik aort kapak vejetasyonu TTE apikal 5 boşluk görüntüsü



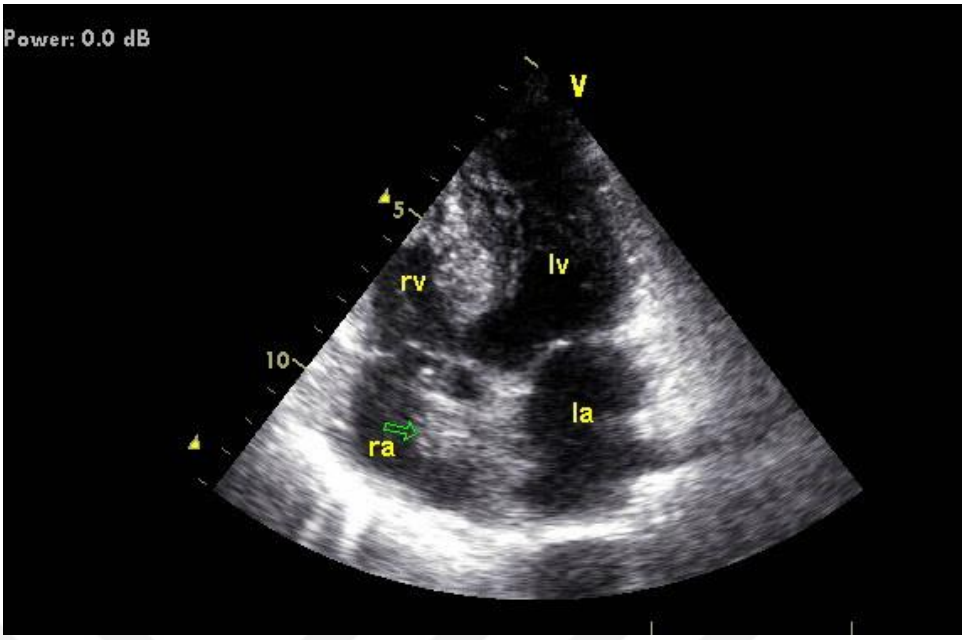
Şekil 2.15. Prostetik aort kapak vejetasyonu TEE uzun eksen görüntüsü

2.7.7. Kalp Pili, ICD, İntrakardiyak Cihaz İlişkili Endokardit

Günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan kalp pili ve intrakardiyak defibrilatör (ICD) sistemleri, ileri dönem kalp yetersizliğinde kullanılan ventrikül destek cihazları gibi sistemler nedeniyle bu cihazlarla ilişkili endokardit vakaları giderek artmaktadır. İntrakardiyak cihaz endokarditi düşünülen tüm hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir (51). TTE' nin yetersiz olduğu durumlarda TEE cihaz ilişkili endokarditlerde vejetasyonu ve olası komplikasyonları gösterme şansı daha yüksektir (6) (Şekil 2.16, Şekil 2.17).



Şekil 2.16. ICD elektrodu üzerindeki vejetasyonunun TEE görüntüsü

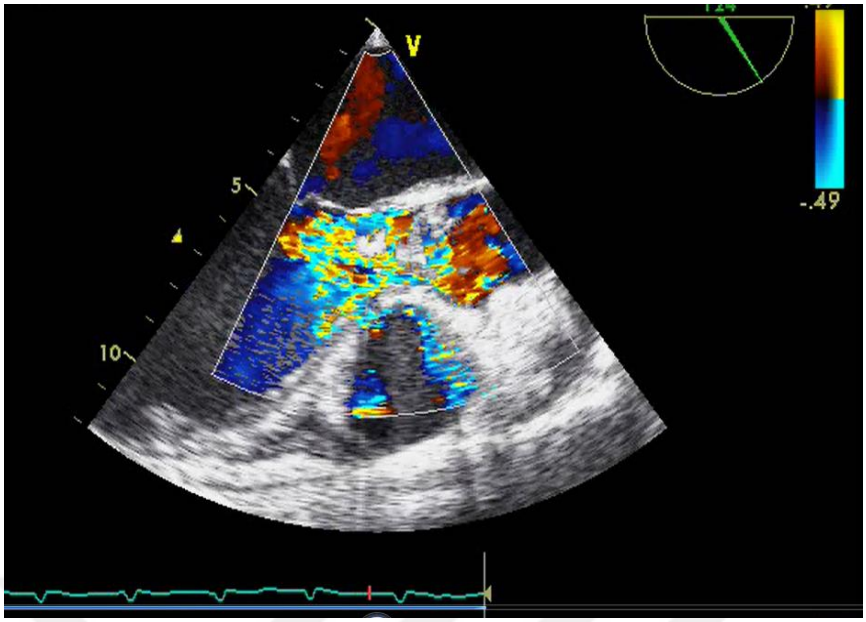


Şekil 2.17. Hemodiyaliz kateterine bağlı kalsifik vejetasyon, TTE apikal 5 boşluk görüntüsü

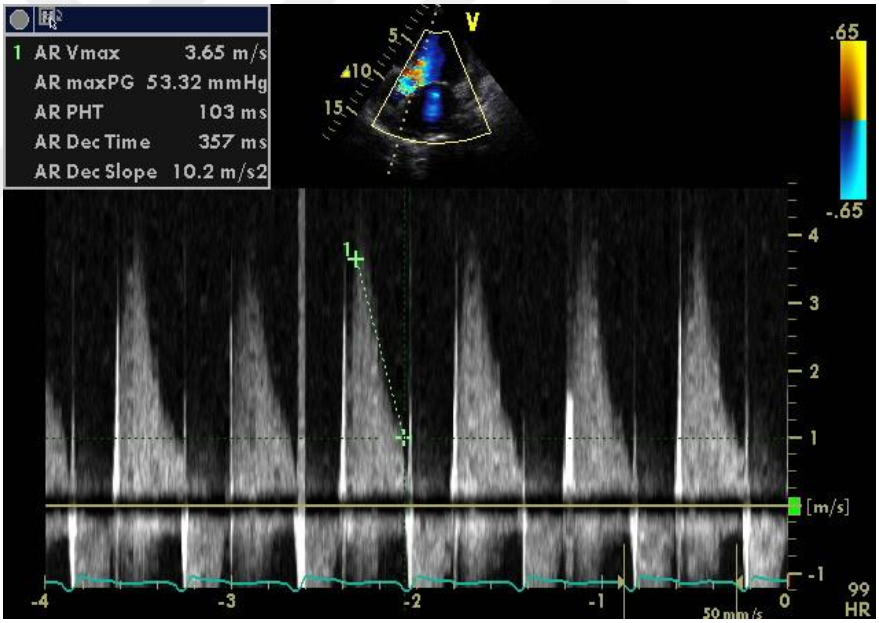
2.7.8. İntrakardiyak Komplikasyonların Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

EE sürecinde; kapakçıkların hasarı, vejetasyonun koaptasyon bölgesinde yaptığı distorsiyon, protez kapaklarda vejetasyon nedeniyle oluşan ring ayrılması gibi nedenlerle kapak yetmezlikleri sıkça görülmektedir (Şekil 2.18). Kapak yetmezliklerinin değerlendirilmesinde renkli Doppler, sürekli ve nabız akımlı Doppler kullanılabilmektedir (Şekil 2.19). Kapak darlığı ise daha nadir görülüp, vejetasyonun kapak ağzını kısmen daraltmasıyla oluşur ve genellikle fonksiyoneldir (Şekil 2.20).

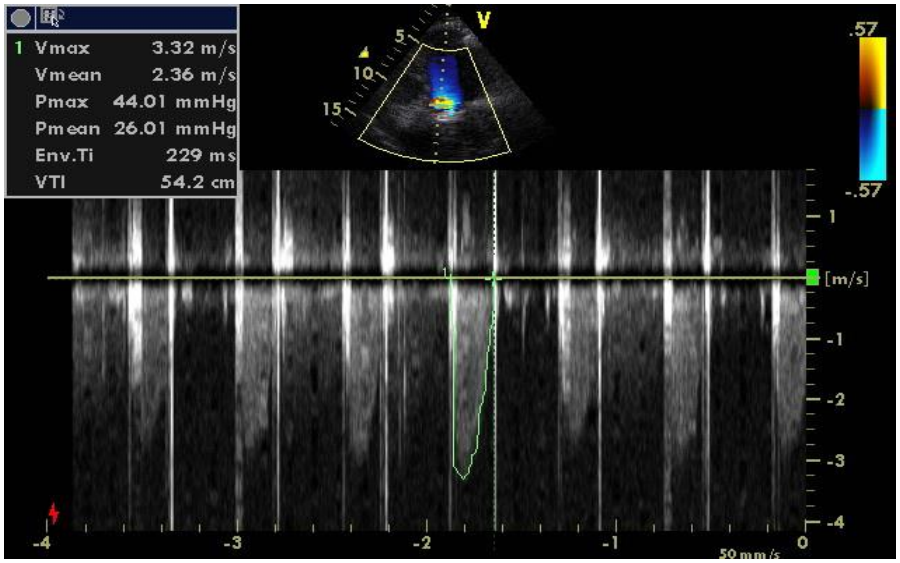
İntrakardiyak apse ekokardiyografik olarak ekodens veya ekolüsent görünümlü, enfekte kapağın anülüsüne yerleşimlidirler (Şekil 2.21). Apse formasyonu aort kapak endokarditinde mitrale göre daha sık görülür ve rüptür riski yüksektir. Apse rüptürünün ileri dönemlerinde fistül gelişimi olabilmektedir (Şekil 2.22).



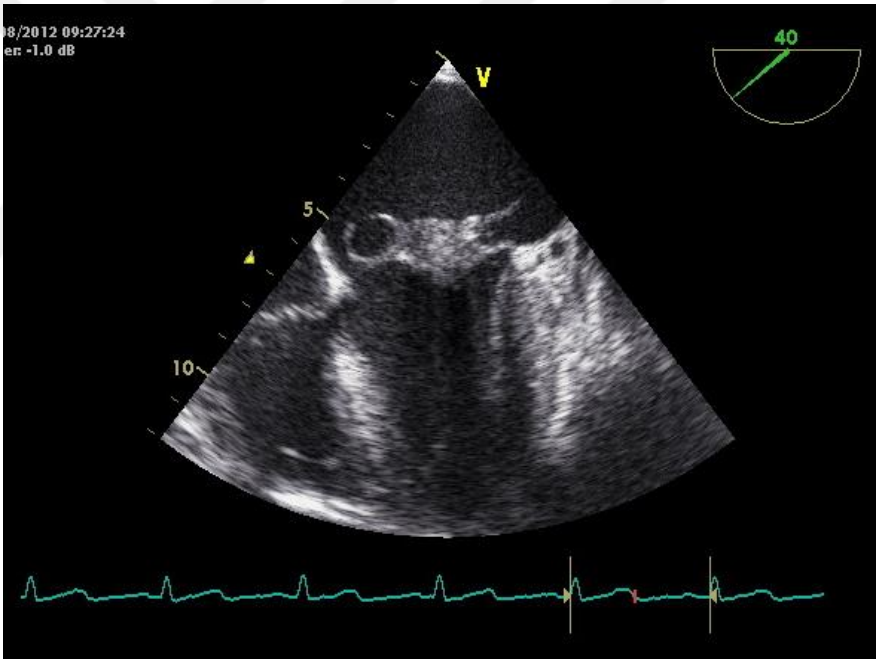
Şekil 2.18. EE nedeniyle oluşan ciddi AY, TEE uzun eksen görüntüsü



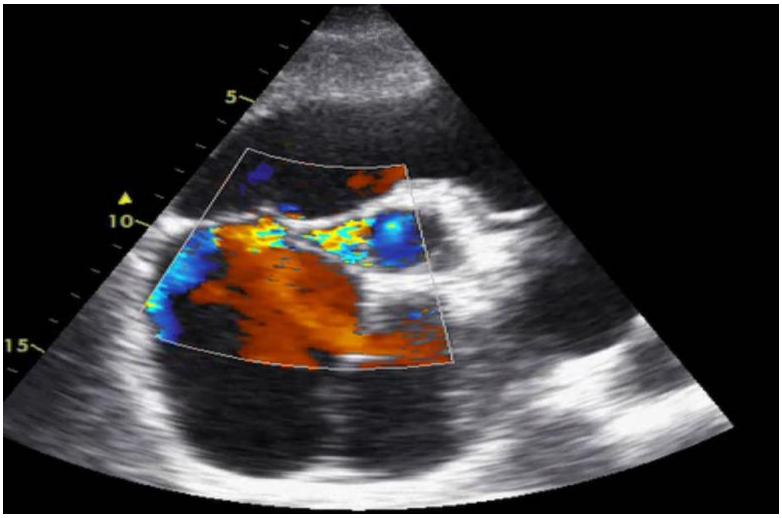
Şekil 2.19. EE nedeniyle oluşan ciddi AY nin Doppler EKO bulgusu



Şekil 2.20. EE nedeniyle oluşan aort darlığı



Şekil 2.21. İntrakardiyak Apse



Şekil 2.22. Aort kapağından sağ atriyuma uzanan fistül görüntüsü

2.7.9. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

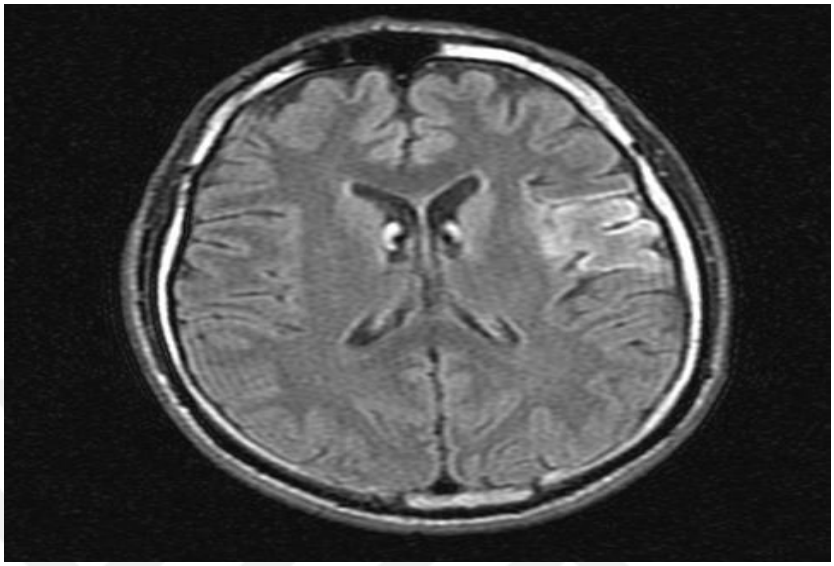
BT, EE tanısında ve komplikasyon takibinde faydalı bilgiler verebilmektedir. Apse, psödoanevrizma, enfeksiyonun perivalvüler yayılımı çoklu kesitli BT ile değerlendirilebilmektedir (52). Özellikle protez kapak endokarditlerinde BT ekokardiyografiye eş veya daha üstün bilgi verebilmektedir (53).

Magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve konvansiyonel anjiyografi ise endokarditin tanısından çok komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

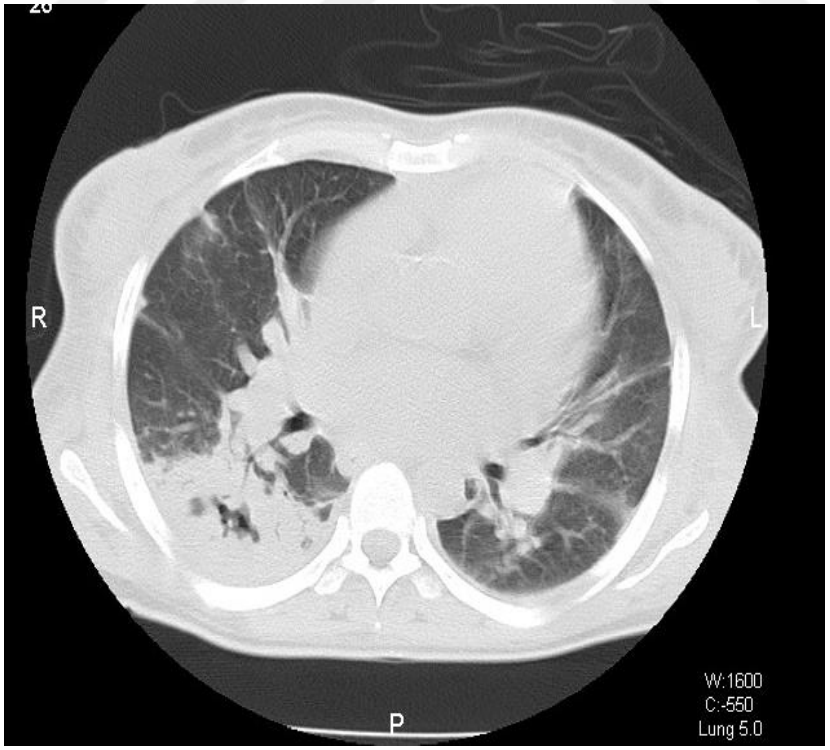
18F-FDG PET/CT ve radyoaktif işaretli lökosit ile yapılan SPECT/CT ise özellikle protez kapak endokarditlerinde, kapak çevresinde artmış radyonüklid kontrastlanma ile EE tanısında yardımcı olabilmektedir (14,54).

Sistemik emboliler EE'de kalp yetersizliğinden sonra ikinci en sık komplikasyon olup, sıklıkla mitral ön kapaktan orta serebral artere gitmektedir (55). Mikotik anevrizma rüptürü nedeniyle intrakraniyal hemoraji, triküspit kapak endokarditinde pulmoner emboli, sol kapaklara ait endokarditlerde dalak enfarktı veya apsesi ve renal enfarktüs EE seyrinde görülebilen sistemik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların tanı ve takibinde BT ve

MR'a ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 2.23, Şekil 2.23, Şekil 2.24, Şekil 2.25, Şekil 2.26, Şekil 2.27, Şekil 2.28).



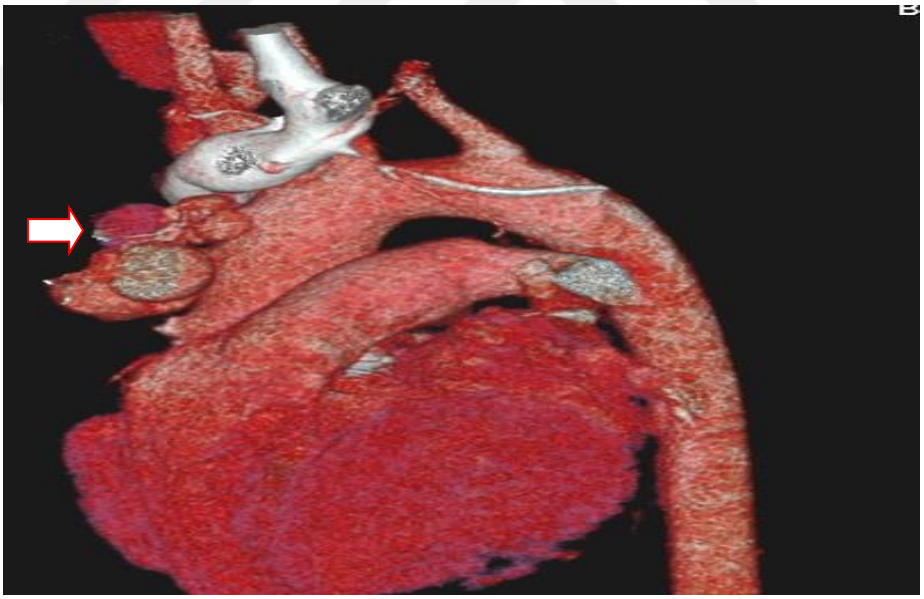
Şekil 2.23. EE'ye bağlı emboli nedeniyle sol frontal lobda oluşan subakut iskemik enfarkt, kraniyal MR görüntüsü



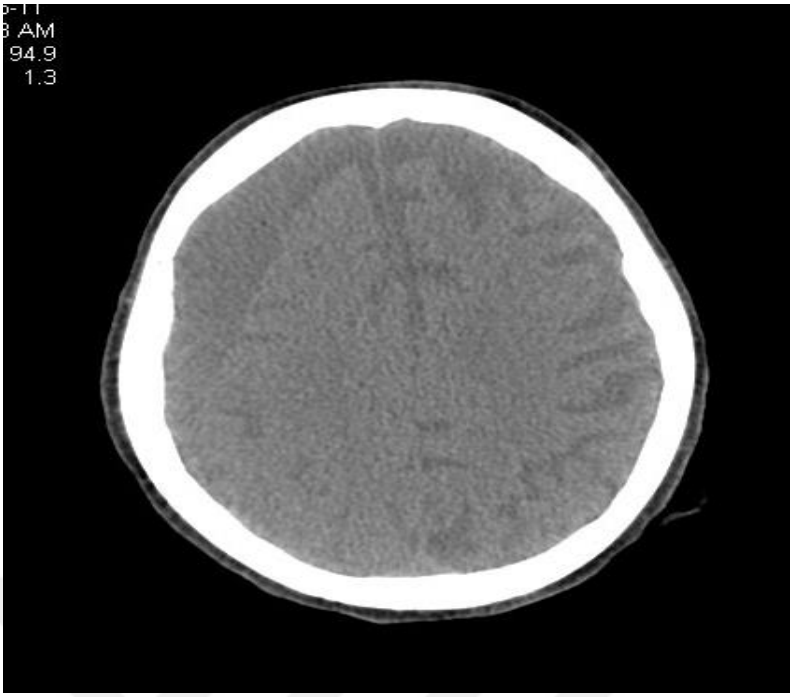
Şekil 2.24. Triküspit kapak endokarditi nedeniyle oluşan nekrotizan pnömoni, toraks BT görüntüsü



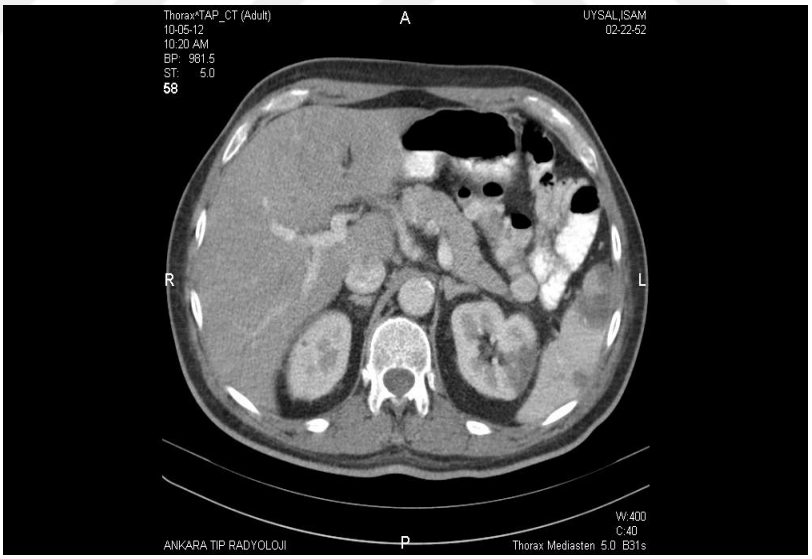
Şekil 2.25. Mitral kapak EE olan hastada gelişen dalak enfarktı, abdomen BT görüntüsü



Şekil 2.26. Aort kapak endokarditi olan hastada gelişen çıkan aort sakküler anevrizması, toraks BT görüntüsü



Şekil 2.27. Prostetik aort kapak endokarditi olan hastada sağ frontopariyetal subdural hematom, kraniyal BT görüntüsü



Şekil 2.28. Mitral kapak endokarditi olan hastada gelişen böbrek ve dalak enfarktları, abdomen BT görüntüsü

2.8. Prognostik Faktörler

EE ölümcül bir klinik durum olması nedeniyle yüksek riskli hastaların önceden tanımlanması klinik seyri etkileyebilmektedir (56). Bu nedenle klinik seyir hakkında fikir verebilecek prognostik faktörleri araştıran çalışmalar yapılmıştır.

EE seyrinde prognozunu belirleyen parametreler; hastanın klinik özellikleri, komplikasyon varlığı, enfeksiyon ajanı, ekokardiyografik özellikler ve laboratuar parametreleridir (14).

Yaşlı, diyabetik, prostetik kapak endokarditli ve renal-pulmoner komorbiditeye sahip hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir (14,57).

EE seyrinde kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği, orta-ciddi iskemik inme veya hemorajik inme gelişmesi, tablonun septik şok ile komplike olması prognozu kötü etkilemektedir (58).

EE etkeninin stafilokok, mantar veya non-HACEK (Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium,Eikenella corrodes, Kingell a) gram negatif basil olması ve antibiyoterapi başlangıcından 48 -72 saat sonra etkenin hala kan kültüründe üretilmesi prognozu kötü etkilemektedir(59).

Ekokardiyografideki kötü prognostik belirteçler ise; periannüler komplikasyonlar, düşük ejeksiyon fraksiyonu, maksimum vejetasyon boyutunun 1.5 cm'den büyük olması pulmoner hipertansiyon, ciddi sol kalp kapak yetmezlikleri ve ciddi prostetik kapak disfonksiyonlarıdır (14,57).

Laboratuar parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması, yüksek C reaktif protein (CRP) ve D-dimer düzeyleri kötü prognoz ile beraber seyretmektedir (13,17,60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi ve Cebeci Kalp Merkezinde 2008-2015 yılları arasında yatarak tedavi gören ve Modifiye Duke kriterlerine (Tablo 2.2) göre EE tanısı almış olan hastaların kayıtları retrospektif (n=33) ve prospektif (n=46) olarak toplandı.

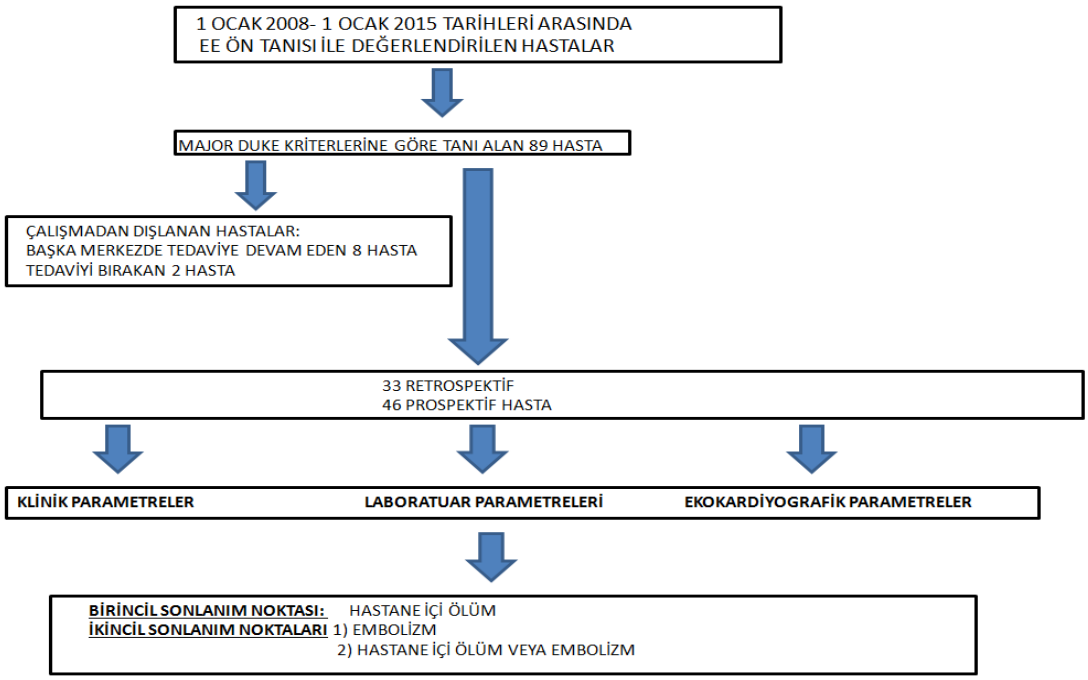
Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. >18 yaş hastalar,
2. Hastaların EE tanısını Modifiye Duke kriterleri ile kesin olarak alması,
3. Tanı aldıktan sonra tüm tedavi ve izlemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde devam ettirmiş olması,
4. İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi verilerinin yeterli olması olarak kabul edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

EE tanısı alan 89 hastanın kayıtları değerlendirildi. Ancak başka bir merkezde tedavisini devam ettirmek isteyen 8 hasta, kendi isteği ile taburcu olan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece 79 hastada kardiyovasküler olaylar ile hastaneye başvuru esnasındaki temel klinik özellikler, ekokardiyografik parametreler ve başta D-dimer olmak üzere yatış sırasında bakılan tam kan ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası hastane içi ölüm olarak tanımlandı. İkincil sonlanım noktalarından biri iskemik inme, arteryel emboli ve pulmoner emboli kombinasyonundan oluşan embolizm, diğeri ise hastane içi ölüm veya embolizm olarak tanımlandı (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.1. Çalışma tasarımı

3.3. Biyokimyasal Tetkikler

Biyokimyasal tetkikler (böbrek fonksiyonları, lipid profili, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), tam kan sayımı, D-dimer ve C reaktif protein (CRP) Ankara Üniversitesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastanesi Merkez laboratuarlarında çalışıldı.

Hastaneye yatış sırasında antekübital venden alınan örneklerden D-dimer düzeyi çalışıldı. Plazma D-dimer düzeyi otomatik lateks immunoassay (ILTest

TM D-dimer, Instrumentation Laboratory, Warrington, UK) yöntemi ile ölçüldü.

3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

EE düşünülen hastalarda ekokardiyografik değerlendirilme İbn-i Sina ve Kalp Merkezi hastaneleri ekokardiyografi laboratuarlarında Avrupa Kardiyoloji Derneği önerileri esas alınarak yapıldı (46). Hastaların ekokardiyografisinde EE için yatkınlık oluşturan faktörler (prolapsus,

romatizmal veya dejeneratif değişiklikler), kapak tutulumu (kapak darlığı, yetmezliği ve dereceleri) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, komplikasyonlar (apse, korda rüptürü vb.) ve maksimal vejetasyon boyutu değerlendirildi. Gerekli görülen hastalar TEE ile incelendi. Kapak yetmezlikleri renkli Doppler haritalama yolu ile semikantitatif olarak değerlendirildi. Üçüncü ve dördüncü derece kapak yetmezlikleri ciddi kapak yetmezliği olarak tanımlandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

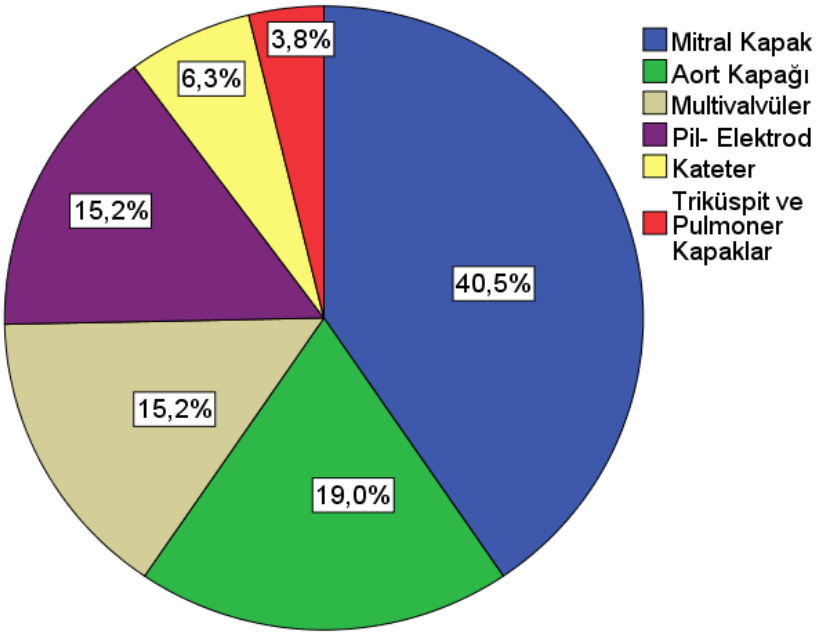
Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise ortanca ve interquartile range (IQR) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ki-kare, sayısal değişkenler bağımsız gruplarda t testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından D-dimer düzeyinin tanısal değerini göstermek için ROC eğrisi çizdirildi ve eğri altındaki alan değerlendirildi. D-dimer ve diğer değişkenlerin ölüm, embolizm ve ölüm veya embolizm sonlanımlarına bağımsız etkilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Olgu ve olay sayısının az olması nedeniyle istatistiksel model klinik ve istatistiksel açıdan en önemli olduğu düşünülen değişkenlere sınırlandırıldı. Aynı nedenle anlamlı olabilecek diğer değişkenlerin etkisini test etmek için çok değişkenli modelde anlamlı bulunan değişkenler ilk basamakta, diğer olası değişkenler ise ikinci basamakta tek tek eklenerek hiyerarşik lojistik regresyon analizi yapıldı. Hangi değişkenlerin modele alındığı sonuçlar bölümünde anlatıldı. Modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

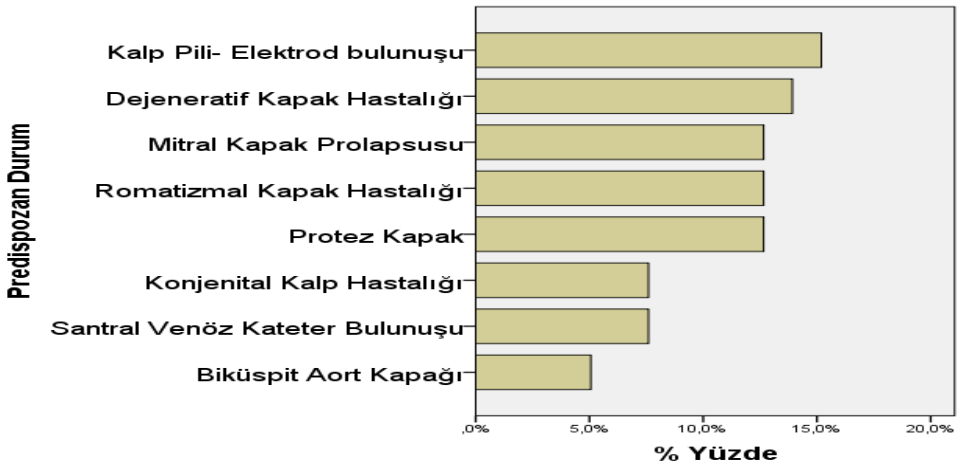
4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 79 hastanın 33'ü (%41,8) kadın, 46'sı (%58,2) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 59 (minimum 21, maksimum 90 yıl), hastanede yatış süresi ortanca 35 gün (minimum 3, maksimum 180 gün) olarak hesaplandı.

Ekokardiyografik değerlendirmede en sık mitral kapak endokarditi izlendi (n=32, %40,5). Bunu aort kapak endokarditi (n=15, %19), multivalvuler endokardit (n=12, %15,2) ve pacemaker endokarditleri (n=12, %15,2) izlemektedir (Şekil 4.1). Endokardite predispozan olan durumlarda ise en sık kalp pili veya elektrot bulunuşu (n=12, %15,2) ile dejeneratif kapak hastalıkları (n=11, %13,9) görülmektedir. Bu durumları romatizmal kapak hastalıkları, mitral kapak prolapsusu ve prostetik kalp kapakları takip etmektedir (n=10, %12,7) (Şekil 4.2).



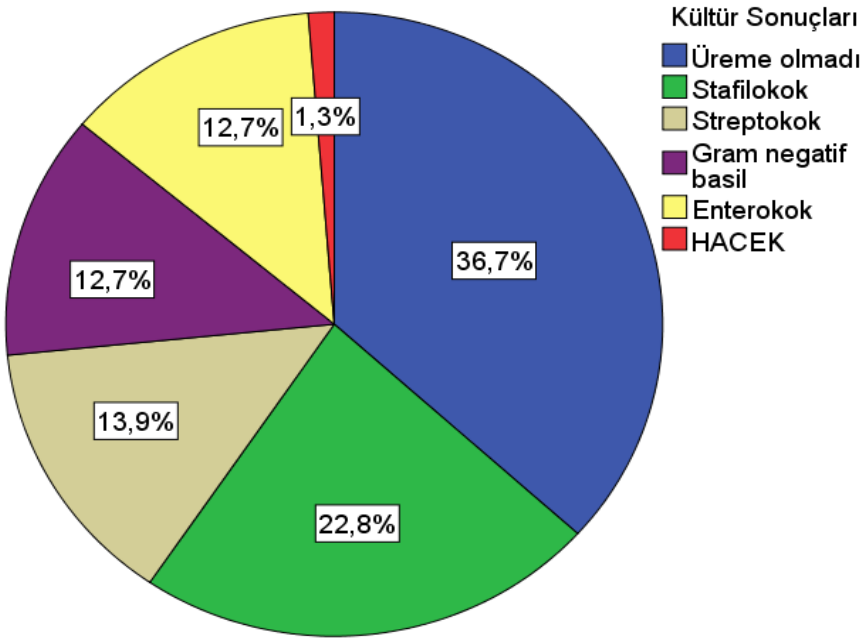
Şekil 4.1. Hastalarda endokardit gelişen yüzeylerin dağılımı



Şekil 4.2. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda endokardite yatkınlık oluşturan durumlar

EE'nin ekokardiyografik komplikasyonlarından intrakardiyak apse 12 hastada (%15), kapak perforasyonu ise 15 hastada izlenmiştir (%19).

Elli hastanın (%63,3) kültürlerinde EE'ye yol açan patojen saptanabildi. Kültürde en sık üreyen etken stafilokok olarak saptandı (n=18, %22,8) (Şekil 4,3). Hastane içi ölüm oranı en sık stafilokok endokarditlerinde görüldü (n=10, %55,6).



Şekil 4.3. Çalışmamızdaki kültür sonuçları

Otuz dört hastada (%43) acil cerrahi işlem yapıldı. Cerrahi girişimlerde en sık mitral kapak replasmanı yapıldı (n=18, %53).

4.2. Hastane içi ölüm

Otuz bir hastada (%39) birincil sonlanım noktası olan hastane içi ölüm gerçekleşti. Hastane içi ölüm gerçekleşen grup ile taburcu olan grubun klinik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların temel klinik özellikleri

	Hastane içi ölüm gerçekleşen Grup (n=31)	**Taburcu olan Grup (n=48)**	**p**
Yaş			
Ortalama±SD	60,19±16,89	53,31±17,0	0,082
Ortanca (IQR)	62 (23)	56 (25.75)	
Kadın, n (%)	18 (58,1)	15 (31,3)	0,018
DM, n (%)	6 (19)	10 (20,8)	0,873
HT, n (%)	12 (38,7)	14 (29,7)	0,370
KAH, n (%)	9 (29)	5 (10)	0,034
Kalp yetersizliği, n (%)*	18 (58)	15 (31)	0,018
Diyaliz, n (%)**	14 (45,2)	9 (%18,8)	0,012
Aktif Malignite, n(%)	4(%12)	0 (%0)	0,029
İmmünsüpresif Tedavi, n(%)	5(%16)	1 (%2)	0,032

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, IQR: Interquartile range, KAH: Koroner arter hastalığı, SD: Standart sapma,
*: Tanı sırasında NYHA sınıf 3-4 kalp yetersizliği bulgularının oluşu,
**: Tanı ve takip sırasında hemodiyaliz veya periton diyalizi ihtiyacı

Klinik özelliklerden yaş, hipertansiyon ve diyabet açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Kadınların, koroner arter hastalığı ve renal replasman tedavi gereksinimi olanların oranı hastane içi ölüm gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha sık bulundu (Tablo 4.1). Aktif malignite ve immünsüpresif tedavi kullanımı da bu grupta daha sık bulundu ancak bu özelliklere sahip olan hastaların sayısı düşüktü. Tek değişkenli analize göre

hastane içi ölüm riski dekompanse kalp yetersizliği varlığında 3,6 kat (Odds Oranı [OR] 3,56; %95 Güven aralığı [GA] 1,29-9,28; p=0,018), koroner arter hastalığı varlığında 3,5 kat (OR 3,54; %95 GA 1,05-11,77; p=0,034), renal replasman tedavi ihtiyacı durumunda ise 3,8 kat (OR 3,84; %95 GA 1,24-11,86; p=0,012) artmaktadır.

Hastane içi ölüm gerçekleşen grup ile taburcu olan grubun biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırması Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	Hastane içi ölüm gerçekleşen Grup (n=31)	**Taburcu olan Grup (n=48)**	**p**
Kreatinin (mg/dL)			
Ortalama±SD	2,0 ±1,6	1,7 ± 1,8	0,045
Ortanca (IQR)	1,3 (2,08)	0,9 (0,78)	
BUN (mg/dL)			
Ortalama±SD	30,1 ± 15,5	25,6 ± 21,6	0,01
Ortanca (IQR)	26,0 (21,0)	17,5 (16,0)	
Sodyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	135,6 ± 6,5	135,9 ± 3,3	0,752
Ortanca (IQR)	136,0 (8,0)	136,0 (5,0)	
Potasyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	4,1 ± 0,1	4,3 ±0,8	0,041
Ortanca (IQR)	3,9 (1,0)	4,2 (0,7)	
Total protein (g/dL)		6,7 ± 0,9	0,002
Ortalama±SD	6,0 ± 1	6,6 (0,9)	
Ortanca (IQR)	5,9 (1,1)		
Albümin (g/dL)			
Ortalama±SD	2,7 ±0,7	3,3 ± 0,7	<0,001
Ortanca (IQR)	2,8 (0,9)	3,3 (1,1)	
Total Kolesterol (mg/dL)			
Ortalama±SD	129,2 ± 47,2	155,7± 47,0	0,04
Ortanca (IQR)	130,5 (65,3)	154,5 (60)	
LDL (mg/dL)			
Ortalama±SD	76,8 ± 33,9	94,1 ± 34,2	0,058
Ortanca (IQR)	73,0 (51)	94,6 (47,5)	

IQR: Interquartile range LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SD: Standart sapma

Biyokimyasal parametrelerden serum kreatinin ve BUN düzeyleri hastane içi ölüm gerçekleşen grupta anlamlı olarak yüksek; serum potasyum, total kolesterol, total protein ve albümin düzeyleri anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 4.2). Serum sodyum düzeyi ve LDL düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastane içi ölüm gerçekleşen grup ile taburcu olan grubun tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması

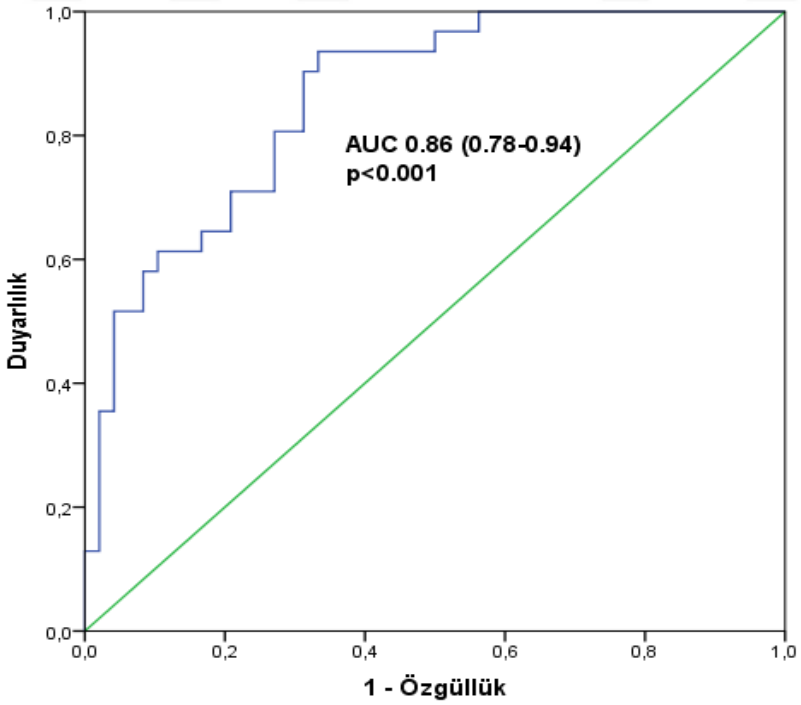
	Hastane içi ölüm gerçekleşen Grup (n=31)	**Taburcu olan Grup (n=48)**	**p**
Lökosit sayısı (x10^9/L)			
Ortalama±SD	15,9 ± 19,1	10,6 ± 3,8	0.206
Ortanca (IQR)	12,4 (11)	10,0 (5,09)	
Hemoglobin (g/dL)			
Ortalama±SD	10,1 ±2,2	11,1 ± 2,3	0,054
Ortanca (IQR)	9,6 (3,3)	10,9 (2,88)	
Trombosit (x10^9/L)			
Ortalama±SD	185,1±135,9	250,6± 100,1	0,007
Ortanca (IQR)	160,0 (227,5)	232 (124)	
Nötrofil Yüzdesi			
Ortalama±SD	82,3±10,7	72,5±15,8	0,002
Ortanca (IQR)	85 (15,8)	76,8 (13,5)	
Sedimentasyon (mm/saat)			
Ortalama±SD	66,3 ± 32,5	70,4 ± 29,8	0,470
Ortanca (IQR)	70,0 (54)	71,0 (52)	
CRP (mg/L)			
Ortalama±SD	128,4±99, 4	100,9±82,8	0,318
Ortanca (IQR)	107,0(152,1)	80,9 (99,4)	
D-Dimer (ng/mL)			
Ortalama±SD	4769,9 ± 5481,4	1065,72±1518,13	<0,001
Ortanca (IQR)	3048,0 (4911,0)	556,0 (1100,2)	

IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, CRP: C reaktif protein

Tam kan parametrelerinden hemoglobin ve lökosit sayısı her iki grupta benzer iken nötrofil oranı hastane içi ölüm gelişen grupta belirgin olarak yüksek, trombosit sayısı ise daha düşük saptandı (Tablo 4.3).

İnflamasyon belirteçlerinden sedimantasyon hızı ve hastaneye yatış CRP değeri ile hastane içi ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ortanca D-dimer düzeyi hastane için ölüm gerçekleşen grupta 3048 ng/mL, diğer grupta ise 556 ng/mL bulundu (p<0,001). D-dimer düzeyinin hastane için ölümü belirlemede etkinliğini gösterme açısından çizilen ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi altında kalan alan 0,86 (%95 GA 0,78-0,94; p<0,001) bulundu (Şekil 4.4). D-dimer düzeyinin 795 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi mortalite açısından duyarlılığı %93,5; özgüllüğü %66,7; pozitif öngördürücü değeri %66,4 ve negatif öngördürücü değeri %94,1 bulundu. Kategorik olarak D-dimer düzeyinin 795 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi ölüm riskini 29 kat artırdığı belirlendi (OR 29; 95%GA 6,13-137,11; p<0.001).



Şekil 4.4. D-dimer düzeyi ve hastane içi ölüm arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

D-dimer'in tanı aracı olarak kullanıldığı pulmoner emboli veya derin ven trombozundaki geleneksel sınır değer olan 500 ng/mL ve üzeri esas alındığında ise hastane içi mortalite açısından duyarlılığı %96,8; özgüllüğü %50; pozitif öngördürücü değeri %55,6 ve negatif öngördürücü değeri %96 bulundu.

Tablo 4.4. Hastane içi ölüm gerçekleşen ve taburcu olan grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması

	Hastane içi ölüm gerçekleşen Grup (n=31)	**Taburcu olan Grup (n=48)**	**p**
Sol atriyum çapı (cm)			
Ortalama±SD	4,56 ± 0,77	4,84±0,97	0,20
Ortanca (IQR)	4,6 (0,7)	5,0 (0,8)	
sPAB (mmHg)			
Ortalama±SD	49,51 ±17,39	41,26 ± 15,12	0,043
Ortanca (IQR)	45,0 (20,0)	40,0 (20,0)	
Sol ventrikül EF (%)			
Ortalama±SD	51,40 ± 12,74	54,02 ± 14,72	0,22
Ortanca (IQR)	55(11,25)	59 (12,0)	
Maksimum vejetasyon boyutu (cm)			
Ortalama±SD			
Ortanca (IQR)	1,7± 1,1	1,2± 1	0,011
	1,5 (1,1)	1,0 (0,9)	
Ciddi kapak yetmezliği, n (%)	11(%35,5)	21(%43,8)	0,46

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

Ekokardiyografik özelliklerden sistolik pulmoner arter basıncı ve maksimal vejetasyon uzunluğu hastane içi ölüm gerçekleşen grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 4.3). Maksimal vejetasyon boyutunun 1.5 cm ve üzerinde olmasının mortalite riskini 2,1 kat artırdığı belirlendi (OR 2,14; %95 GA 1,28-3,59). Diğer ekokardiyografik özellikler iki grupta benzerdi.

D-dimer düzeyinin EE'de hastane içi ölüm için bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığını ve olası diğer değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli analize yaş, koroner arter hastalığı, dekompanse kalp yetersizliği, cinsiyet, serum albümin düzeyi, maksimum vejetasyon boyutu ve D-dimer değişkenleri alındı.

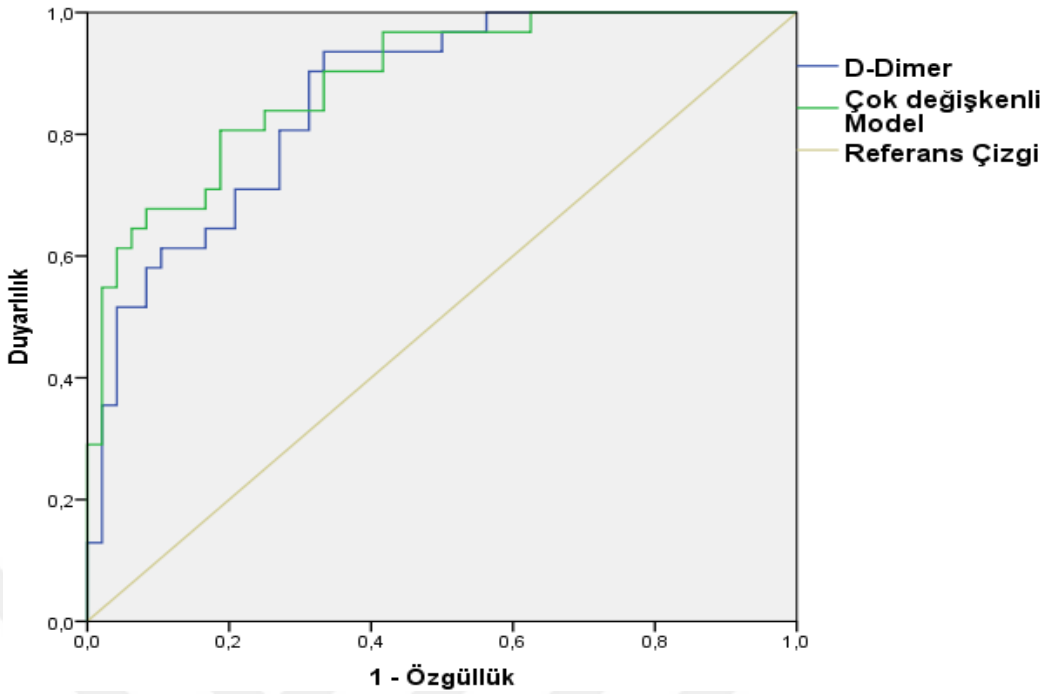
Tablo 4.5'te hastane içi ölüm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları gösterilmiştir. D-dimer düzeyi EE tanılı hastalarda hastane içi ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptandı (OR 1,001; 95%GA 1-1,001; p<0,001). Benzer şekilde yaş, koroner arter hastalığı ve kadın cinsiyetin de mortaliteyi belirleyen parametreler olduğu görüldü fakat maksimal vejetasyon boyutu ile bu ilişki kurulamadı. Bu modelde anlamlı bulunan değişkenlere kreatinin düzeyinin eklenmesi anlamlı bir değişikliğe yol açmadı.

Tablo 4.5. Hastane içi ölüm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları

	Beta Değeri	**Wald**	**OR (%95 GA)**	**p**
Erkek vs. kadın	-2,39	7,246	0,91 (0,016 -0,521)	0,007
Yaş	0,044	3,969	1,045 (1,001 - 1,091)	0,046
D-dimer (ng/mL)	0,001	12,096	1,001 (1,000 - 1,001)	0,001
KAH	2,56	6,162	12,96 (1,714 - 97,992)	0,013
Maksimal vejetasyon boyutu (cm)	0,53	2,44	1,7 (0,87 – 3,30)	0,11

KAH: Koroner arter hastalığı

Mortalite açısından çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin tek değişkenli analizinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında, eğrilerin birbirine çok benzer olduğu görüldü (Şekil 4.5). Nitekim eğri altındaki alanlar istatistiksel açıdan da benzer bulundu (p=0,48). Bu bulgu çok değişkenli analizin belirleyiciliğinin büyük ölçüde D-dimer düzeyine bağlı olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4.5. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin hastane içi ölümü belirlemedeki ROC eğrileri.

Vejetasyonlarda mikroorganizmalar fibrin ve trombosit ağırlıklı bir yapı üzerine oturmaktadırlar. Bu nedenle trombosit sayısının da belirleyiciliğinin test edilmesi planlandı. Trombosit sayısı ile D-dimer arasında anlamlı ancak zayıf-orta düzeyde bir korelasyon saptandı (Spearman $r=0,44$; $p<0,001$). Trombosit sayısı modele eklendiğinde sonuç değişmedi. D-dimer yerine trombosit sayısı modelde kullanıldığında ise istatistiksel modelin belirleyiciliği azaldı. Bu bulgular D-dimerin trombositten daha iyi belirleyici olduğunu ve trombosit sayısının hastane içi ölümü öngördürme açısından ek bir katkısının olmadığını düşündürmektedir.

4.2. Embolizm

Otuz bir hastada (%39) ikincil sonlanım noktası olan embolizm gerçekleşti. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların klinik özellikleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen ve grupların temel klinik özelliklerinin karşılaştırması

	Embolizm görülen grup (n=31)	**Embolizm görülmeyen grup (n=48)**	**p**
Yaş			
Ortalama±SD	58,35±17,58	54,5±16,94	0,33
Ortanca (IQR)	61 (25)	58 (28,75)	
Kadın, n (%)	15 (48,4)	18 (37,5)	0,33
DM, n (%)	5 (16,7)	11 (22,9)	0,50
HT, n (%)	10 (32,3)	16 (33,3)	0,92
KAH, n (%)	6 (19,4)	8 (16,7)	0,76
Kalp yetersizliği, n (%)*	9 (29)	14 (29,2)	0,99
Diyaliz n (%)**	8 (25,8)	9 (18,8)	0,45
Aktif Malignite, n(%)	1(3,2)	3 (6,2)	0,54
İmmünsüpresif Tedavi, n(%)	3(9,7)	3 (6,2)	0,57

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, IQR: Interquartile range KAH: Koroner arter hastalığı, SD: Standart sapma,
*: Tanı sırasında NYHA sınıf 3-4 kalp yetersizliği bulgularının oluşu,
**: Tanı ve takip sırasında hemodiyaliz veya periton diyalizi ihtiyacı

Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen gruplarda başlangıç klinik özellikleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.7'da gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	Embolizm görülen grup (n=31)	**Embolizm görülmeyen grup (n=48)**	**p**
Kreatinin (mg/dL)			
Ortalama±SD	1,7 ± 1,6	1,8 ± 1,7	0,65
Ortanca (IQR)	1,0 (0,72)	1,0 (0,94)	
BUN (mg/dL)			
Ortalama±SD	30,0 ± 17,0	28,2 ± 21,0	0,68
Ortanca (IQR)	22,0 (17,0)	19,5 (16,5)	
Sodyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	134,9 ± 3,1	136,4 ± 5,5	0,08
Ortanca (IQR)	135,0 (4,0)	137,0 (6,0)	
Potasyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	4,0 ± 0,9	4,3 ±0,8	0,36
Ortanca (IQR)	4,1 (0,7)	4,2 (0,8)	
Total protein (g/dL)			0,98
Ortalama±SD	6,4 ± 0,7	6,4 ± 1,1	
Ortanca (IQR)	6,4 (1,0)	6,6 (1,4)	
Albumin (g/dL)			
Ortalama±SD	2,8 ±0,6	3,2 ± 0,8	0,03
Ortanca (IQR)	2,9 (0,7)	3,2 (1,2)	
Total Kolesterol (mg/dL)			
Ortalama±SD	144,2 ± 43,0	151,5 ± 51,4	0,65
Ortanca (IQR)	142,0 (56,0)	154,0 (58)	
LDL (mg/dL)			
Ortalama±SD	89,0 ± 34,8	90,2 ± 34,2	0,99
Ortanca (IQR)	89,0 (51)	90,0 (41,0)	

IQR: Interquartile range, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SD: Standart sapma

Biyokimyasal parametrelerinden serum albümin düzeyi embolizm görülen grupta daha düşük bulunurken, diğer parametreler benzer saptandı (Tablo 4.7).

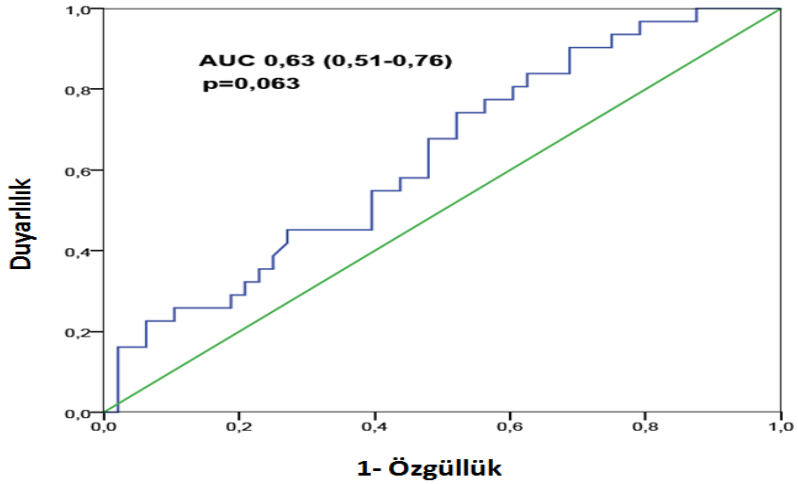
Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması Tablo 4.8'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Embolizm gerçekleşen ve gerçekleşmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması

	Embolizm görülen grup (n=31)	**Embolizm görülmeyen grup (n=48)**	**p**
Lökosit sayısı (x10^9/L)			
Ortalama±SD	10,1 ± 4,2	14,6 ± 16,8	0,74
Ortanca (IQR)	9,0 (5,6)	12,2 (6,1)	
Hemoglobin (g/dL)			
Ortalama±SD	10,3 ± 2,0	11,0 ± 2,4	0,44
Ortanca (IQR)	10,3 (2,8)	10,9 (3,65)	
Trombosit (x10^9/L)			
Ortalama±SD	212,4 ±104,4	234,7± 114,7	0,33
Ortanca (IQR)	214,0 (162,5)	222,0 (147,0)	
Nötrofil Yüzdesi (%)			
Ortalama±SD	77,0± 8,8	74,5±18,3	0,91
Ortanca (IQR)	79,2 (10,1)	77,6 (13,2)	
Sedimentasyon (mm/saat)			
Ortalama±SD	63,9 ± 31,4	68,5 ± 30,2	0,69
Ortanca (IQR)	63,0 (59,5)	71,0 (49)	
CRP (mg/L)			
Ortalama±SD	114,5±99, 0	95,7 ± 64,0	0,26
Ortanca (IQR)	79,2 (104,9)	85,0 (95,1)	
D-dimer (ng/mL)			
Ortalama±SD	3206,9± 4107,8	2075,1 ±3962,0	0,05
Ortanca (IQR)	1332,0 (5074,0)	795,5 (2231,5)	

IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, CRP: C reaktif protein

Tam kan parametreleri her iki grupta benzerdi (Tablo 4.8). İnflamasyon belirteçlerinden sedimantasyon hızı ve hastaneye yatış CRP değerleri iki grupta benzerdi. Ortanca D-dimer düzeyi embolizm görülen grupta 1332 ng/mL, diğer grupta ise 795,5 ng/mL bulundu (p=0,05). D-dimer düzeyinin embolik olayları belirlemede rolünü göstermek amacıyla çizilen ROC eğrisi altında kalan anlamlı bulunmadı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. D-dimer düzeyinin embolik olayları öngördürmedeki ROC eğrisi

Tablo 4.9. Embolizm görülen ve görülmeyen grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması

	Embolizm görülen grup (n:31)	**Embolizm görülmeyen grup (n:48)**	**p**
Sol atriyum çapı (cm)			
Ortalama±SD	4,7± 0,5	4,7 ± 0,9	0,78
Ortanca (IQR)	4,8 (0,7)	4,9 (0,9)	
sPAB (mmHg)			
Ortalama±SD	47,0 ± 17,8	42,6 ± 15,4	0,48
Ortanca (IQR)	40,0 (20,0)	40,0 (15,0)	
Sol ventrikül EF (%)			
Ortalama±SD	56,1 ±12,7	50,6 ±14,7	0,052
Ortanca (IQR)	60,0 (10,0)	55,0 (12,5)	
Maksimum vejetasyon boyutu (cm)			
Ortalama±SD	1,42 ± 0,9	1,4 ± 1,3	0,32
Ortanca (IQR)	1,2 (1,2)	1,0 (1,4)	
Orta-Ciddi kapak yetmezliği, n(%)	22 (44,9)	10 (33,3)	0,1

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

Embolizm görülen ve görülmeyen grupların temel ekokardiyografik özellikleri benzer olarak saptandı (Tablo 4.7).

EE'de embolik olayların bağımsız belirleyicilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli

analize albümin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ciddi kapak yetmezliği, sodyum ve D-dimer düzeyi alındı. Bu analizde sadece albümin düzeyi EE tanılı hastalarda embolizmde bağımsız bir öngördürücü olarak saptandı (OR 1,001; 95%GA 1-1,001; p<0,001), fakat D-dimer düzeyi ile bu ilişki kurulamadı. Çok değişkenli analize trombosit sayısının eklenmesi veya D-dimer yerine trombosit sayısının alınması durumunda da sonuç değişmedi.

4.3. Hastane İçi Ölüm veya Embolizm

Kırk dokuz hastada (%62) hastane içi ölüm, arteryel emboli, iskemik inme ve pulmoner emboliden oluşan kombine ikincil sonlanım noktası gerçekleşti. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların klinik, özellikleri Tablo 4.10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.10. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların temel klinik özelliklerinin karşılaştırması

	Hastane içi ölüm veya embolim görülen grup (n:49)	**Hastane içi ölüm veya embolim görülmeyen grup (n:30)**	**p**
Yaş			
Ortalama±SD	57,9± 16,7	52,9±17,8	0,22
Ortanca (IQR)	61,0 (23,5)	57,5 (34,0)	
Kadın, n (%)	24(%49)	9(%30)	0,09
DM, n (%)	9(%18,8)	7(%23,3)	0,616
HT, n (%)	10(%33,3)	16(%32,7)	0,95
KAH, n (%)	10(%20,4)	4(%13,3)	0,42
Kalp yetersizliği, n (%)*	6(%20)	17(%34,7)	0,16
Diyaliz, n (%)**	14(%28,6)	3(%10)	0,051

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, IQR: Interquartile range KAH: Koroner arter hastalığı, SD: Standart sapma,
*: Tanı sırasında NYHA sınıf 3-4 kalp yetersizliği bulgularının oluşu,
**: Tanı ve takip sırasında diyaliz ihtiyacı

Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen gruplarda başlangıç klinik özellikleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.10).

Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların biyokimyasal parametreleri Tablo 4.11'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.11. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

	Hastane içi ölüm veya embolizm görülen grup (n:49)	**Hastane içi ölüm veya embolizm görülmeyen grup (n:30)**	**p**
Kreatinin (mg/dL)			
Ortalama±SD	1,8 ± 1,6	1,7 ±1,8	0,69
Ortanca (IQR)	1,1 (0,9)	1,0 (0,9)	
BUN (mg/dL)			
Ortalama±SD	26,6 ± 16,1	28,5 ± 24,2	0,59
Ortanca (IQR)	22,0 (15,0)	18,0 (15,2)	
Sodyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	135,4± 5,3	136,4± 3,6	0,21
Ortanca (IQR)	136,00 (4)	136,5 (4,2)	
Potasyum (mEq/L)			
Ortalama±SD	4,1 ± 1	4,3 ± 0,7	0,32
Ortanca (IQR)	4,1 (0,8)	4,2 (0,7)	
Total protein (g/dL)		6,7±1,0	0,076
Ortalama±SD	6,2±0,9	6,6 (1,1)	
Ortanca (IQR)	6,2 (1,1)		
Albümin (g/dL)			
Ortalama±SD	2,8±0,6	3,4 ±0,9	0,003
Ortanca (IQR)	2,8 (0,8)	3,4 (1,2)	
Total kolesterol (mg/dL)			
Ortalama±SD	137,8±44,1	160,9±51,2	0,054
Ortanca (IQR)	139,0 (60,5)	159,0 (54,8)	
LDL (mg/dL)			
Ortalama±SD	84,5±34,6	95,0±34,7	0,23
Ortanca (IQR)	80,0 (52,0)	95,0 (45,0)	

IQR: Interquartile range, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, SD: Standart sapma

Biyokimyasal parametrelerinden serum kreatinin, BUN, potasyum ve total protein düzeyleri benzer iken serum albümin düzeyi hastane içi ölüm veya embolizm görülen grupta daha düşük bulundu (Tablo 4.6).

Hastane içi ölüm veya embolizm görülen ve görülmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçleri Tablo 4.12'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.12. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların tam kan ve inflamatuar belirteçlerinin karşılaştırması

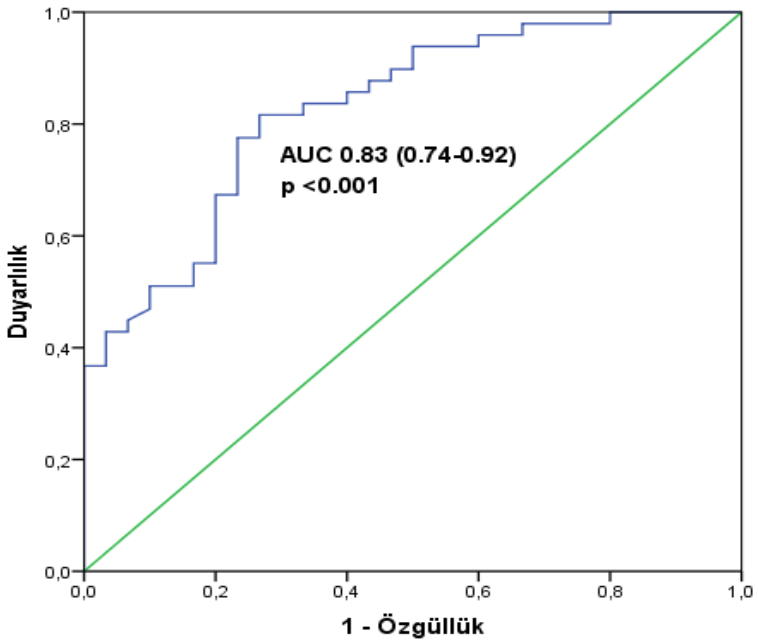
	Hastane içi ölüm veya embolizm görülen grup (n:49)	**Hastane içi ölüm veya embolizm görülmeyen grup (n:30)**	**p**
Lökosit sayısı ($x10^9$/L)			
Ortalama±SD	13,7±15,5	11,0±3,92	0,83
Ortanca (IQR)	11,4 (6.6)	10,9 (5,2)	
Hemoglobin (g/dL)			
Ortalama±SD	10,2 ± 2,2	11,5 ± 2,4	0,023
Ortanca (IQR)	9,8 (3,1)	11,1 (3,1)	
Trombosit ($x10^9$/L)			
Ortalama±SD	203,0 ±122,6	260,5 ± 105,5	0,029
Ortanca (IQR)	181,0 (197,0)	229,5 (114,0)	
Nötrofil Yüzdesi (%)			
Ortalama±SD	78,3±48,8	70,8±18,1	0,007
Ortanca (IQR)	79,4 (11,75)	76,25 (13,4)	
Sedimentasyon (mm/saat)			
Ortalama±SD	65,4 ± 31,4	74,4 ±29,3	0,21
Ortanca (IQR)	70,0 (59,0)	71,0 (43)	
CRP (mg/L)			
Ortalama±SD	123,3 ± 101,5	90,0± 61,3	0,287
Ortanca (IQR)	103,8 (115,5)	80,2	
D-dimer (ng/mL)			
Ortalama±SD	3627,3 ±4768,7	709,23 ±791,0	<0,001
Ortanca (IQR)	1863,0 (4914,0)	376,0 (607,0)	

IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, CRP: C reaktif protein

Tam kan parametrelerinden lökosit sayısı her iki grupta benzer iken nötrofil oranı hastane içi ölüm veya embolizm görülen grupta belirgin olarak yüksek, hemoglobin ve trombosit sayısı ise daha düşüktü (Tablo 4.12).

İnflamasyon belirteçlerinden sedimantasyon hızı ve hastaneye yatış CRP değerleri iki grupta benzerdi.

Ortanca D-dimer düzeyi hastane içi ölüm ve embolizm görülen grupta 1863 ng/mL, görülmeyen grupta ise 376 ng/mL bulundu (p<0,001). D-dimer düzeyinin hastane içi ölüm veya embolizmi belirlemede etkinliğini gösterme açısından çizilen ROC eğrisi altında kalan alan 0,83 (%95 GA 0,74-0,92; p<0,001) bulundu (Şekil 4.7). D-dimer düzeyinin 722 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi ölüm veya embolik olaylar açısından duyarlılığı %81,6; özgüllüğü %73,3; pozitif öngördürücü değeri %83,3 ve negatif öngördürücü değeri %71 bulundu. Kategorik olarak D-dimer düzeyinin 722 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi hastane içi ölüm veya embolizm riskini 12,2 kat artırdığı belirlendi (OR 12,2; 95%GA 4,12-36,17; p<0.001).



Şekil 4.7. D-dimer düzeyi ve hastane içi ölüm ve embolizasyon ile arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

D-dimer'in pulmoner emboli tanısal yaklaşımında kullanılan ≥500 ng/mL değeri pozitif olarak alındığında exitus veya emboliyi gösterme açısından duyarlılığı %85,7, özgüllüğü %60, pozitif öngördürücü değeri %77,8 ve negatif öngördürücü değeri %72 bulundu. Buradaki negatif ön gördürücü değer sadece hastane içi ölüm için elde edilen negatif ön gördürücü değere (%96'ya) göre belirgin derecede düşük olduğundan D-dimer'in 500 ng/mL'nin altında olmasının hastane içi ölüm riskini dışlamada, hastane içi ölüm veya kombine sonlanımını dışlamaya göre daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.13. Hastane içi ölüm veya embolizm görülen veya görülmeyen grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırması

	Hastane içi ölüm veya embolizm görülen grup (n:49)	**Hastane içi ölüm veya embolizm görülmeyen grup (n:30)**	**p**
Sol atriyum çapı (cm)			
Ortalama±SD	4,6± 0,7	4,9 ±1,1	0,11
Ortanca (IQR)	4,7 (0,7)	5 (0,8)	
sPAB (mmHg)			
Ortalama±SD	46,4± 16,8	41,4± 15,7	0,36
Ortanca (IQR)	40,0 (22,5)	40,0 (15,0)	
Sol ventrikül EF (%)			
Ortalama±SD	54,9 ±12,1	49,9 ±16,2	0,23
Ortanca (IQR)	60,0 (10,0)	55,0 (20,0)	
Maksimum vejetasyon boyutu (cm)			
Ortalama±SD	1,6 ± 1,0	1,2 ± 1,1	
Ortanca (IQR)	1,3 (1,2)	1,0 (0,8)	0,018
Orta-Ciddi kapak yetmezliği, n(%)	22 (%44,9)	10 (%33,3)	0,31

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IQR: Interquartile range, SD: Standart sapma, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

İkincil sonlanım noktasına ulaşan ve ulaşmayan grupların temel ekokardiyografik özelliklerinin çoğu benzer bulundu (Tablo 4.13). Fakat

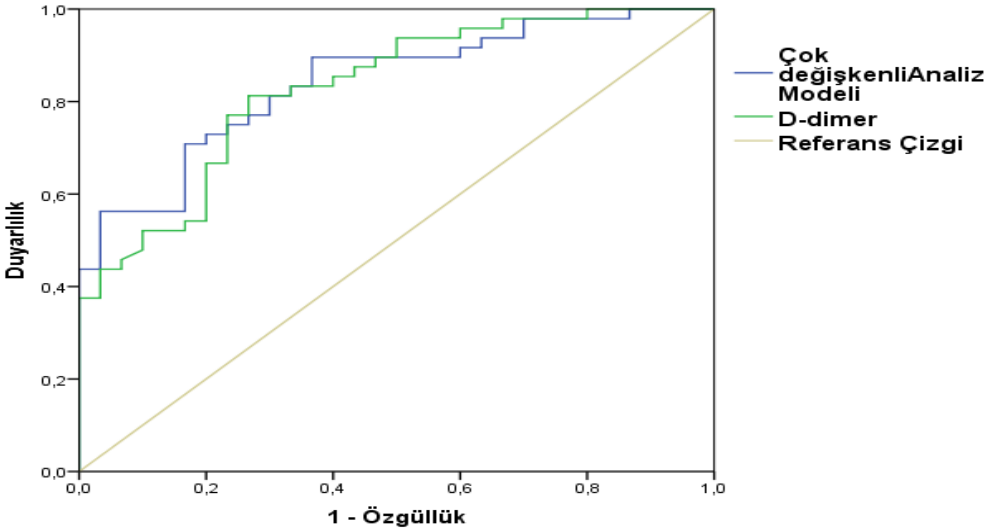
maksimal vejetasyon boyutu ikincil sonlanım noktasına ulaşan grupta belirgin olarak büyük bulundu (Ortanca 1,3 (IQR: 1,2) cm ve 1 (IQR: 0,8) cm; p=0,018).

Çok değişkenli analize cinsiyet, serum albumin düzeyi, hemoglobin, trombosit sayısı, maksimum vejetasyon boyutu ve D-dimer değişkenleri alındı. Tablo 4.14'de hastane içi ölüm veya embolizm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları gösterilmiştir. D-dimer düzeyi EE tanılı hastalarda hastane içi ölüm veya embolizmin bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptandı (OR 1,001; 95%GA 1-1,001; p<0,001). Benzer şekilde serum albümin düzeyinin de hastane içi ölüm veya embolizmi belirleyen bir parametre olduğu görüldü.

Tablo 4.14. Hastane içi ölüm veya embolizm için yapılan çok değişkenli analiz sonuçları

	Beta Değeri	**Wald**	**OR (%95 GA)**	**p**
Albümin (g/dL)	-0,876	4,761	0,417 (0,19 - 0,915)	0,029
D-dimer (ng/mL)	0,001	7,941	1,001 (1,000 - 1,001)	0,005
Maksimal vejetasyon boyutu (cm)	0,449	2,476	1,567(0,896 - 2,741)	0,116

Çok değişkenli analizin hastane içi ölüm veya embolizmi belirlemedeki ROC eğrisi ile D-dimer düzeyinin tek değişkenli analizinin ROC eğrisi karşılaştırıldığında, eğrilerin birbirine çok benzer olduğu görüldü (Şekil 4.8). Nitekim eğri altındaki alanlar istatistiksel açıdan da benzer bulundu (p=0,48). Bu bulgu çok değişkenli analizin belirleyiciliğinin büyük ölçüde D-dimer düzeyine bağlı olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4.8. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin hastane içi ölüm veya belirlemedeki ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Enfektif endokardit, son 30 yılda tanı ve tedavi alanındaki birçok gelişmeye rağmen mortalite oranı yüksek olan bir hastalıktır (5). Randomize klinik çalışmaların yapılamaması, sistematik derlemeler ve metaanalizlerin sınırlı olması, EE hastalarında mortalitenin yüksek olmasının nedenleri arasında sayılabilir. Nadir görülmesi, semptomların ve kliniğinin birçok hastalık ile karışması da EE tanısının atlanmasına veya tedaviye geç başlanmasına neden olmakta, bu da mortalite artışına katkıda bulunmaktadır (22). Nitekim erken tanı konulması ile mortalite oranlarının azaltılabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (61).

Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, erken cerrahi tedavi ve daha agresif farmakolojik tedavi için yol gösterici olabilmektedir (62). Bu amaçla birçok klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik çalışma yapıldığı halde bu hasta grubunda hastane içi ölüm ve komplikasyonlar hala yüksek seyretmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastaları belirlemek için yeni öngördürücülere ihtiyaç duyulmaktadır.

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür, dolayısıyla dolaşımdaki düzeyi koagülasyon ve fibrin dönüşümünü (sirkülasyonunu) yansıtmaktadır (7). Bu özelliğinden dolayı D-dimer, akut pulmoner tromboemboli ve aort diseksiyonunda tanı testi olarak kılavuzlarda yer almaktadır (7-9). Bunun yanı sıra, D-dimer sistemik inflamatuar yanıtın da bir belirtecidir (11). Çalışmamızda, vejetasyondaki fibrin döngüsünü ve sistemik inflamasyonu gösteren D-dimer düzeyi ile ölüm ve emboli arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Turak ve ark. tarafından yapılan EE hastalarında D-dimer düzeyi ve hastane içi ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya 157 hasta dahil edilmiş, hastane içi ölüm gerçekleşen grupta (n=40, %26) D-dimer düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (13). Bu çalışmada D-dimer düzeyinin 4,2 mg/L (4200 ng/mL) ve üzerinde olmasının hastane içi ölüm açısından duyarlılığı %86; özgüllüğü %85 bulunmuştur. Çalışmamızda da hastane içi ölüm gelişen grupta D-dimer seviyesi istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) ve D-dimer düzeyinin 795 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi mortalite açısından duyarlılığı %93,5; özgüllüğü %66,7; pozitif öngördürücü değeri %66,4 ve negatif öngördürücü değeri %94,1

bulundu. Kategorik olarak D-dimer düzeyinin 795 ng/ml ve üzerinde olmasının hastane içi ölüm riskini 29 kat artırdığı belirlendi (OR 29; 95%GA 6,13-137,11; p<0.001). Çok değişkenli analizde de D-dimer düzeyi ile hastane içi ölüm arasında anlamlı istatiksel ilişki izlendi (p<0.001). Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin tek değişkenli analizinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında, eğrilerin birbirine çok benzer olduğu görüldü (Şekil 4.5). Nitekim eğri altındaki alanlar istatistiksel açıdan da benzer bulundu (p=0,48). Bu bulgu çok değişkenli analizin belirleyiciliğinin büyük ölçüde D-dimer düzeyine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda D-dimer'in tanı aracı olarak kullanıldığı pulmoner emboli veya derin ven trombozundaki geleneksel sınır değer olan 500 ng/mL ve üzeri alındığında ise hastane içi mortalite açısından duyarlılığı %96,8; özgüllüğü %50; pozitif öngördürücü değeri %55,6 ve negatif öngördürücü değeri %96 bulundu.

Turak ve ark.'nın yaptığı çalışma ve çalışmamızda yüksek D-dimer düzeyi EE'de hastane içi ölüm artışı ile ilişkili saptanmıştır. EE'de doku harabiyeti ile IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ, TNFα gibi sitokinler açığa çıkmaktadır. Bu sitokinler aracılığıyla koagülasyon kaskadı aktive olmaktadır (10,63). Koagülasyon kaskadının aktivasyonu vejetasyonda fibrin döngüsünü artırmaktadır. Şiddetli inflamasyonda açığa çıkan sitokin miktarı artacağından fibrin döngüsü de hızlanacak ve D-dimer düzeyi de yüksek saptanacaktır (10,64,65), bu durum klinikte kötü prognozun bir öngördürücüsü olabilir. Nitekim yüksek D-dimer düzeyleri sepsiste kötü klinik gidişatın öngördürücüsü olarak bulunmuştur (66). Benzer şekilde yüksek D-dimer düzeyi artmış fibrin döngüsünün sonucu olarak EE hastalarında hastane içi ölüm veya embolizmin bir biyobelirteci olarak düşünülebilir.

Enfektif endokarditte endokardiyal yüzeyin hasarlanmasını takiben fibrin, trombosit ve mikroorganizmaların birikmesiyle vejetasyon formasyonu oluşmaktadır. Bu nedenle vejetasyon boyutu, fibrin döngüsünün ekokardiyografik parametresi olarak düşünülebilir ve D-dimer düzeyi ile vejetasyon boyutu arasında korelasyon beklenebilir. Fakat çalışmamızda vejetasyon boyutu ile D-dimer düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (p=0,135). Çalışmamızda 2B ekokardiyografi ile ancak vejetasyonun maksimal uzunluğunun ölçülmesi, 3B ekokardiyografi ile vejetasyon hacminin ölçülememesi bu durumun nedeni olabilir. Ayrıca fibrin döngüsündeki artış

görünür trombüs olmadan da gerçekleşebilmektedir, bu durumda da D-dimer düzeyi yüksek saptanmaktadır (67). Dolayısıyla D-dimer düzeyi fibrin döngüsünü, sadece statik komponenti hakkında bilgi verebileceğini düşündüğümüz görünür vejetasyonun boyutundan daha iyi yansıtacağından, hastane içi ölüm ve komplikasyonlar hakkında da daha iyi fikir verebilir ve iki parametre arasında ilişki saptanmayabilir. Ayrıca D-dimer düzeyi fibrin döngüsünün yanında artmış inflamatuar cevabın da bir göstergesidir. Nitekim aort diseksiyonu tanısında D-dimer düzeyini araştıran çalışmalarda, yüksek D-dimer düzeyinin trombüs boyutundan ziyade sistemik inflamatuar yanıtın bir sonucu olduğu kanaatine varılmıştır (9,68,69). Benzer şekilde EE'de yüksek D-dimer düzeyi fibrin döngüsünün yanında artmış sistemik inflamatuar yanıt ile ilişkili olabilir. Bu nedenle D-dimer düzeyi vejetasyon boyutu veya trombosit sayısı ile ciddi bir korelasyon göstermeksizin EE'de hasta içi ölüm ve embolizm ile ilişkili olabilir.

Çalışmalarda maksimal vejetasyon uzunluğu hastane içi ölüm ve embolizm artışı ile ilişkili bulunmuştur (34,39,58,70). Bu durum, büyük vejetasyonların artmış fibrin döngüsünün bir sonucu olmasından ziyade daha fazla mikroorganizma içermesi, antibiyotik penetransının daha az olması, kapak harabiyetine daha fazla yol açmasından kaynaklanabiliir (70,71).

Çalışmamızda tek değişkenli analizde maksimal vejetasyon boyutu hastane içi ölüm ile ilişkili saptandı. Fakat çok değişkenli analizde, hastane içi ölüm veya embolizm ile maksimal vejetasyon büyüklüğü arasında ilişki saptanmadı. Klinik olarak sessiz embolilerin taranmaması bu duruma yol açmış olabilir. Ayrıca on hasta (%32) embolizm geliştikten sonra EE tanısı almıştır. Bu durumda embolize olan vejetasyon parçası nedeniyle maksimal vejetasyon boyutu daha küçük ölçülecektir (72). Ayrıca vejetasyonun tek bir eksende ölçülmesi, 3 boyutlu ekokardiyografi ile yapılmaması da vejetasyon boyutu ile klinik olaylar arasındaki ilişkiyi olduğundan daha zayıf göstermiş olabilir.

Bakal ve ark. yaptığı çalışmada ise 42 EE tanılı hastada serum D-dimer düzeyinin klinik bulgu veren sistemik embolik olayları öngörmedeki değeri araştırılmıştır (12). Bu çalışmada serum D-dimer düzeyinin 425 ng/dl ve üzerinde olması sistemik embolik olayları %77 duyarlılık %62 özgüllük ile öngördürmektedir.

Hasta sayısının az olması ve sessiz embolilerin araştırılmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Çalışmamıza ise 79 hasta dahil edildi ve hastaneye yatış D-dimer düzeyi ile embolizm arasındaki ilişki de araştırıldı. Tek değişkenli analizde D-dimer düzeyi ile embolizm arasında istatiksel ilişki saptansa da çok değişkenli analizde bu ilişki saptanmadı. Çalışmamızda da sessiz embolilerin taramasının yapılmaması bu duruma yol açmış olabilir. Ayrıca sadece başlangıç D-dimer düzeyinin analize alınmış olması da sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda, D-dimer düzeyinin 722 ng/mL ve üzerinde olmasının hastane içi ölüm veya embolik olaylar açısından duyarlılığı %81,6; özgüllüğü %73,3; pozitif öngördürücü değeri %83,3 ve negatif öngördürücü değeri %71 bulundu. Çok değişkenli analizde D-dimerin hastane içi ölüm veya embolizmi en iyi gösteren parametre olduğu saptandı. Bu sonuç temelde D-dimerin hastane içi ölümü öngördürmekteki gücünden kaynaklanmaktadır.

Ekokardiyografik parametrelerden periannüler komplikasyon olması, ciddi sol kalp kapak yetmezlikleri ve ciddi prostetik kapak disfonksiyonu da kötü prognostik faktörlerdir (14). Ciddi kapak yetmezliklerinde erken cerrahi tedavi ile bu hastalarda hastane içi ölüm oranlarında düşüş gösterilmiştir (73). Çalışmamızda 32 hastada ciddi kapak yetmezliği izlendi ve 21 hasta (%65,6) güncel kılavuzlara uygun olarak erken cerrahi tedaviye yönlendirildi. Çalışmamızda erken cerrahi tedavi sayesinde bu hasta grubunda hastane içi ölüm riski yüksek saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda intrakardiyak apse ve prostetik kapak disfonksiyonu gelişen hasta sayısı az olduğu için bu durumlar istatistiksel analize katılmadı.

EE seyrinde prognozu etkileyen klinik parametreler; kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, ileri yaş, diyabet varlığı, aktif malignite ve immün supresif kullanımıdır (14,15,74-76). Çalışmamızda güncel NYHA evre 3 ve 4 kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, aktif malignite ve immün supresif kullanımı tek değişkenli analizde hastane içi ölüm artışı ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde ise bu parametrelerden sadece ileri yaş ile hastane içi ölüm artışı arasında ilişki saptandı.

EE tanı ve takibi sırasındaki kalp yetersizliği çoğunlukla kapak yetmezliğinde artış veya yaygın enfeksiyon durumlarından kaynaklanır, dolayısıyla kalp yetersizliği EE'de hastane içi ölüm artışı ile ilişkilendirilebilir (77). Çalışmamızda çok değişkenli

analizde kalp yetersizliği ile hastane içi ölüm arasında ilişki saptanmadı. Kalp yetersizliği olan ve olmayan gruplarda kapak perforasyonu, apse gelişimi sıklığı benzer, ortanca (min-max) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise sırasıyla %58,6 (20-83) ve %53 (20-65) bulundu. Ejeksiyon fraksiyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik açıdan çok büyük fark yoktu. Kalp yetersizliğinin çok değişkenli analizde anlamlı olmaması bu nedenlere bağlı olabilir veya bu derecedeki fark kısa süreli takibi olan çalışmamızda klinik olaylar açısından yeterince öngördürücü bulunmamış olabilir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün az olması da anlamlı farkın gösterilememesiyle sonuçlanmış olabilir.

Çalışmamızda hastane içi ölüm gelişen grupta serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve tanı veya takip sırasında hemodiyaliz veya periton diyalizi gereksinimi görülen hastalarda hastane içi mortalite artışı saptandı. Ancak diyaliz gerektiren hasta sayısının az olması nedeniyle bu faktör çok değişkenli analizde test edilmedi. Çok değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenlere kreatinin düzeyinin eklenmesi sonucu değiştirmedi, kreatinin düzeyi modelde anlamlı ek bir etki sağlamadı.

Enfektif endokarditte aktif malignite, immunsupresif durum ve tedavinin prognozu etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (78). Çalışmamızda tanı sırasında dört hasta (%12) immünsüpresif tedavi almaktaydı ve beş hastanın (%15) ise aktif malignite tanısı mevcuttu. Çalışmamızda immünsüpresif tedavi ve aktif malignite hastane içi ölüm ile ilişkili bulundu. İmmünsupresif tedavi ve aktif malignite durumlarının immün sistemin baskılayarak EE hastalarında hastane içi mortalite artışına yol açtığını düşünmekteyiz. Ancak bu özelliklere sahip hasta sayısının az olması nedeniyle bu faktörler çok değişkenli analizde test edilmedi.

Çalışmamızda diyabet varlığı ile hastane içi ölüm ve/veya embolizm arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı, fakat ileri yaş ile hastane içi ölüm artışı ilişkili bulundu. İleri yaş, komorbiditeler, immün cevabın göreceli olarak daha zayıf olması ve daha kırılgan bir yapı (frailty) nedeniyle hastane içi ölüm veya emboli ile ilişkili olabilir.

Tam kan parametrelerinden artmış lökosit sayısı ve nötrofil oranlarının EE'de artmış hastane içi ölüm ve komplikasyonlar ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur

(60,79). Çalışmamızda da artmış nötrofil oranının hastane içi ölüm, hastane içi ölüm veya embolizm ile ilişkili olduğunu görmekteyiz. Artmış nötrofil oranı ciddi enfeksiyoz hastalıklar ve artmış doku harabiyeti ile ilişkilendirilmiştir (80-82). Dolayısıyla yüksek nötrofil oranı enfeksiyon şiddetinin göstergesi olarak EE'de artmış hastane içi ölüm veya komplikasyonlar ile ilişkilendirilebilir.

Biyokimyasal ve inflamatuar belirteçlerden düşük albumin düzeyi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, artmış CRP ve prokalsitonin düzeyleri ile EE hastalarında mortalite veya morbidite arasındaki ilişkiyi gösterecek çalışmalar mevcuttur (17,74,79,83). Çalışmamızda da düşük serum albümin ile embolizm, hastane içi ölüm veya embolizm arasında anlamlı ilişki saptandı. Albümin negatif akut faz reaktanıdır, bu nedenle serum düzeyinin düşük olması ciddi enfektif ve inflamatuar durumlarda görülür (84). Serum albumin düzeyinin düşüklüğü ciddi enfeksiyon ve sepsisin dolaylı bir göstergesi olarak hastane içi mortalite ve komplikasyonların artışı ile ilişkili bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda eritrosit sedimentasyon hızı ile hastane içi ölüm ve/veya embolizm arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği kronik enfeksiyonlarda daha sık görüldüğünden (74) akut ve fulminan seyreden hastalarda daha düşük olabilir.

Çalışmamızda hastaneye yatış CRP değeri ile hastane içi ölüm ve/veya embolizm gruplarda yüksek saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Prokalsitonin düzeyi ile EE gidişatı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, 0,5 ng/ml düzeyi üstündeki başlangıç prokalsitonin düzeyleri ile ölüm ve ciddi enfektif komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (85). Çalışmamızda 43 hastanın prokalsitonin düzeyleri mevcuttu. Hastane içi ölüm gerçekleşen grupta ortanca prokalsitonin düzeyi 1,84 ng/ml (IQR: 50,11), taburcu olan grupta ortanca prokalsitonin düzeyi 0,15 ng/ml (IQR: 3,44) olarak saptandı (p=0,003). Çalışmamızda prokalsitonin değeri olan hasta sayısı az olduğu için bu değerler değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmamız, Turak ve ark.'nın yaptığı çalışma gibi, D-dimer düzeyinin EE takibinde hastane içi ölüm öngördürücüsü olarak kullanılabilecek basit, hızlı ve ucuz

bir yöntem olduğunu göstermektedir. İleride yapılacak diğer çalışmalar ile EE tanılı hastalarda D-dimer düzeyi faydalı öngördürücü faktör olarak gösterilebilir.

Çalışmanın sınırlılıkları:

Çalışmamızda hastaların ekokardiyografik değerlendirilmesi 2B ekokardiyografi ile yapıldı, 3B ekokardiyografi ekokardiyografik bazı değişkenlerle klinik olaylar arasında farklı bir ilişkinin elde edilmesine yol açabilirdi. Ancak D-dimer düzeyinin belirleyiciliği çok yüksek saptandığı için bu kısıtlılığın sonuçlarda belirgin bir değişiklik yapma olasılığı düşük gibi görünmektedir.

Çalışmamızın ikincil sonlanım noktası olan embolizasyonu daha iyi değerlendirmek için diğer çalışmalarda (70) olduğu gibi tüm hastalarda ayrıntılı BT veya MR incelemesi yapılamamıştır. Bu durum sessiz embolilerin tespit edilememesine neden olmaktadır.

Çalışmamıza alınan hasta sayısı azdır ve 29 hastanın (%37) kültüründe üreme saptanmamıştır. Bu nedenle mikrobiyolojik etkenin ölüm ve komplikasyonlara olan etkisi araştırılamadı.

Çalışmamıza alınan hasta sayısı az olduğu için çok değişkenli analizde modele alınan değişkenler kısıtlanmaya çalışıldı. Ancak yapılan analizde D-dimer düzeyinin yine de çok güçlü bir öngördürücü olduğu saptandığından sonuçları belirgin olarak değiştirme potansiyelinin düşük olduğu düşünülebilir. Bu konuda daha büyük hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda D-dimer düzeyi orta sensitiviteye sahip olan otomatik lateks immunoassay yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar esas olarak bu yöntem için geçerli olsa da D-dimer düzeyinin ölüm ile ölüm veya embolizm olaylarını çok iyi gösteren bir değişken olması nedeniyle ana sonucun değişmesi pek olası görünmemektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda EE tanısı ile takip edilen hastalarda hastane içi ölüm, hastane içi ölüm veya embolizmi en iyi öngördüren belirteç yüksek D-dimer düzeyi olarak saptandı. Ayrıca ileri yaş, koroner arter hastalığı ve kadın cinsiyet hastane içi ölüm ile ilişkili saptandı. Düşük serum albumin düzeyi embolizm ile ilişkili saptandı.

ÖZET

Enfektif Endokardit hastalarında Hastane içi Prognozu Belirleyen Klinik, Ekokardiyografik ve Biyokimyasal Parametreler

Giriş: Enfektif endokardit (EE) nadir fakat ölümcül bir hastalıktır. Bu nedenle prognostik faktörler, hastalığın tanı ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada EE tanılı hastalarda klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerin prognostik önemini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Dukes kriterlerine göre EE tanısı almış 79 hasta dahil edildi. Ekokardiyografi ve biyokimyasal parametreler çalışmaya kabul edilen tüm hastalarda çalışıldı. Birincil sonlanım noktası herhangi bir nedenle hastane içi ölüm, ikincil sonlanım noktası embolizm ile hastane içi ölüm veya embolizm olarak kabul edildi.

Bulgular: Tek değişkenli analizde, hastane içi ölüm ile kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, renal replasman tedavi ihtiyacı, sistolik pulmoner arter basıncı, maksimum vejetasyon boyutu, total protein düzeyi, serum albümin düzeyi, nötrofil / lökosit oranı ve D-dimer düzeyleri arasında ilişki saptandı. D-dimer düzeyinin hastane içi ölümü öngördürmedeki ROC eğrisi alında kalan alan 0,86 (%95 GA 0,78-0,94; p<0,001) bulundu. D-dimer düzeyinin 795 ng/mL ve üzerindeki değerlerinin hastane içi ölüm riskini 29 kat artırdığı (OR 29; 95%GA 6,13-137,11; p<0.001) ve bu açıdan duyarlılığının %93,5; özgüllüğünün %66,7; pozitif öngördürücü değerinin %66,4 ve negatif öngördürücü değerinin %94,1 olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizde kadın cinsiyet, ileri yaş ve D-dimer düzeyi anlamlı saptandı. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin tek değişkenli analizinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında, eğrilerin birbirine çok benzer olduğu görüldü. Bu bulgu çok değişkenli analizin belirleyiciliğinin büyük ölçüde D-dimer düzeyine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Tek değişkenli analizde, embolizm ile düşük albumin düzeyi ve yüksek D-dimer düzeyi arasında ilişkili saptandı. Çok değişkenli analizde sadece düşük albumin düzeyi ile embolizm arasında ilişki saptandı.

Tek değişkenli analizde, hastane içi ölüm veya embolizm ile maksimum vejetasyon boyutu, serum albümin düzeyi, nötrofil / lökosit oranı ve D-dimer düzeyleri arasında ilişkili saptandı. D-dimerin hastane içi ölüm veya embolizmi öngördürmedeki ROC eğrisi altında kalan alan 0,83 (%95 GA 0,74-0,92; p<0,001) bulundu. D-dimerin 722 ng/mL ve üzerindeki değerlerinin hastane içi ölüm veya embolizm riskini 12,2 kat (OR 12,2; 95%GA 4,12-36,17; p<0.001) artırdığı ve bu açıdan duyarlılığının %81,6; özgüllüğünün %73,3; pozitif öngördürücü değerinin %83,3 ve negatif öngördürücü değerinin %71 olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizde albümin düzeyi ve D-dimer düzeyi anlamlı saptandı. Çok değişkenli model ile D-dimer düzeyinin tek değişkenli analizinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında, eğrilerin birbirine çok benzer olduğu görüldü. Bu bulgu çok değişkenli analizin belirleyiciliğinin büyük ölçüde D-dimer düzeyine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç: D-dimer düzeyi EE'de hastane içi ölüm ile ölüm veya embolik olayları öngördüren bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: Enfektif Endokardit, Embolizasyon, D-dimer, Ölüm

SUMMARY

Clinical, Echocardiographic and Biochemical Parameters that Predicts In-Hospital Prognosis in patients with Infective Endocarditis

Introduction: Infective endocarditis (IE) is rare but mortal disease, therefore prognostic factors play crucial role in diagnosis and follow-up. We evaluated the prognostic significance of clinical, echocardiographic and biochemical characteristics in a cohort of patients with IE.

Materials and Method: Seventy-nine patients with definite IE diagnosed based on the Dukes criteria were enrolled to the study. Echocardiographic and biochemical parameters were studied in all patients on admission. The primer outcome was in-hospital mortality from any cause. The secondary outcomes were embolic events and in-hospital mortality or embolic events.

Results: For the primary end-point, heart failure, coronary artery disease, need for renal replacement therapy, systolic pulmonary artery pressure, maximum vegetation size, total protein, serum albumin levels, neutrophil / leukocyte ratio and D-dimer levels were found to be significant parameters in the univariate analysis. Area under the ROC curve for D-dimer levels in predicting in-hospital mortality was 0.86 (%95 GA 0.78-0.94; p<0.001). D-dimer level of ≥795 ng/mL was associated with a 29-fold increase in in-hospital mortality (OR 29; 95%CI 6.13 to 137.11; p <0.001); and had a 93.5%sensitivity, 66.7%specificity, 66.4%positive predictive value, 94.1%negative predictive value for the mortality. In the multivariate analysis coronary artery disease, female gender, elderly and D-dimer values were found to be significant factors. There was no significant difference between the ROC curves of D-dimer and multivariate model, which suggests that D-dimer level is the most significant factor in predicting mortality.

For the embolism, serum albumin levels and D-dimer levels were found to be significant factors in the univariate analysis, however, only significant factor that predicts embolism was lower albumin levels.

For the mortality or embolism end-point, maximum vegetation size, serum albumin levels, neutrophil / leukocyte ratio and D-dimer levels were found to be significant in univariate analysis. Area under the ROC curve for D-dimer levels in predicting in-hospital mortality or embolism was 0.83 (%95 GA 0.74-0.92; p<0.001). D-dimer level of ≥722 ng/mL was associated with a 12 -fold increase in in-hospital mortality (OR 12.2; 95%CI 4.12 to 36.17; p <0.001); and had a 81.6%sensitivity, 73.3%specificity, 83.3%positive predictive value, 71%negative predictive value for the mortality or embolism. In the multivariate analysis serum albumin level and D-dimer values were found to be significant factors. There was no significant difference between the ROC curves of D-dimer and multivariate model, which suggests that D-dimer level is the most significant factor in predicting in-hospital mortality or embolism.

Conclusion: D-dimer level seems to be an important marker in predicting in-hospital mortality in patients with infective endocarditis.

Key Words: Infective Endocarditis, Embolism, D-dimer, Mortality

KAYNAKLAR

1. Bashore TM, Cabell C, Fowler V, Jr. Update on infective endocarditis. Current problems in cardiology 2006;31:274-352.
2. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981;94:505-18.
3. Steckelberg JM, Melton LJ, 3rd, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990;88:582-8.
4. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. Lancet 2004;363:139-49.
5. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. 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;25:267-76.
6. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. International journal of antimicrobial agents 2007;29:615-6.
7. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem 2011;57:1256-62.
8. Saar JA, Maack C. [Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines 2014]. Herz 2015;40:1048-54.
9. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases]. Kardiol Pol 2014;72:1169-252.
10. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. Br J Haematol 1994;86:322-6.

11. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. J Am Coll Cardiol 2004;44:804-9.

12. Bakal RB, Karakoyun S, Kahveci G, et al. [Relationship between D-dimer and systemic embolism in patients with infective endocarditis]. Turk Kardiyol Dern Ars 2013;41:589-94.

13. Turak O, Canpolat U, Ozcan F, et al. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-centre study. Thrombosis research 2014;134:587-92.

14. Authors/Task Force M, Habib G, Lancellotti P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36:3075-128.

15. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2013;66:384-90.

16. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. Scand Cardiovasc J 2009;43:318-23.

17. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. Arch Intern Med 2008;168:302-7.

18. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. Am J Cardiol 2007;99:1429-33.

19. Bashore TM. Infective Endocarditis In: Catherine M. Otto ROB, ed. Valvular Heart Disease A Companion to Braunwald's Heart Disease Fourth Edition2014:396 -421.

20. 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;96:200-9.

21. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2000;30:633-8.

22. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-413.

23. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart 2004;90:1020-4.

24. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. Jama 2002;288:75-81.

25. 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.

26. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest 2007;132:1025-35.

27. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted

definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002;137:791-7.

28. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases 2007;11:430-3.
29. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. Heart 2007;93:1510-9.
30. Cabell CH BB, Bayer AS, et al. Clinical findings, complications, and outcomes in a large prospective study of definite endocarditis: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. 7th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Chamonix, France.2003.
31. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart 2005;91:571-5.
32. Mills J UJ, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. Chest 1974;66:151-9.
33. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. Jama 2003;289:1933-40.
34. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. Am Heart J 2001;142:75-80.
35. Jones HR, Jr., Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. Brain: a journal of neurology 1989;112 (Pt 5):1295-315.
36. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995;155:1641-8.

37. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. Eur Heart J 1992;13:446-52.

38. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1489-95.

39. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. J Am Coll Cardiol 1991;18:1191-9.

40. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. 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;154:1086-94.

41. Majumdar A CS, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transpl 2000;15:1782–7.

42. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. Lancet Infect Dis 2008;8:225-32.

43. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008;117:3118-25.

44. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. The Journal of clinical investigation 1974;53:829-33.

45. Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, Schattenberg TT, Gau GT, Frye RL. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. Circulation 1976;53:474-82.

46. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on

Echocardiography of the European Society of Cardiology 2010;11:202-19.

47. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993;21:1226-30.

48. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1991;18:391-7.

49. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:149-54.

50. Perez-Paredes M, Ramos Rincon JM, Carnero Varo A, Gimenez Cervantes DM, Blazquez Garrido R, Ruiz-Ros JA. [Isolated pulmonary endocarditis on native valve in elderly patient without predisposing factors]. Revista espanola de cardiologia 2001;54:402-4.

51. Gandelman G, Frishman WH, Wiese C, et al. Intravascular device infections: epidemiology, diagnosis, and management. Cardiology in review 2007;15:13-23.

52. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. J Am Coll Cardiol 2009;53:436-44.

53. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. Eur Radiol 2012;22:2407-14.

54. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve

endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. J Am Coll Cardiol 2013;61:2374-82.

55. 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;160:2781-7.

56. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J 2011;32:2027-33.

57. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Jr., et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. Circulation 2004;109:1745-9.

58. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. Circulation 2005;112:69-75.

59. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. Eur Heart J 2013;34:1749-54.

60. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. The Canadian journal of cardiology 2013;29:1672-8.

61. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital--prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2011;17:769-75.

62. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. The Canadian journal of cardiology 2014;30:1046-57.

63. Rapaport SI, Rao LV. The tissue factor pathway: how it has become a "prima ballerina". Thromb Haemost 1995;74:7-17.

64. Edgington TS, Curtiss LK, Plow EF. A linkage between the hemostatic and immune systems embodied in the fibrinolytic release of lymphocyte suppressive peptides. J Immunol 1985;134:471-7.

65. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2013;369:2063.

66. Moreira J. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2013;369:2063.

67. Brenner B, Francis CW, Totterman S, et al. Quantitation of venous clot lysis with the D-dimer immunoassay during fibrinolytic therapy requires correction for soluble fibrin degradation. Circulation 1990;81:1818-25.

68. Weber T, Hogler S, Auer J, et al. D-dimer in acute aortic dissection. Chest 2003;123:1375-8.

69. Erbel R, Oelert H, Meyer J, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. Circulation 1993;87:1604-15.

70. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2001;37:1069-76.

71. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. American heart journal 2005;150:1099-106.

72. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. American heart journal 1986;112:107-13.

73. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. Eur Heart J 2007;28:65-71.

74. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463-73.

75. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, et al. Left-sided infective endocarditis: analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. Rev Port Cardiol 2013;32:777-84.

76. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. Am J Med 2007;120:369 e1-7.

77. Galvez-Acebal J, Rodriguez-Bano J, Martinez-Marcos FJ, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. BMC Infect Dis 2010;10:17.

78. Mirabel M, Sonneville R, Hajage D, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. Eur Heart J 2014;35:1195-204.

79. 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.

80. Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. Critical care medicine 1999;27:733-40.

81. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. Journal of clinical pathology 2004;57:950-5.

82. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy 2001;102:5-14.

83. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. Arch Intern Med 1997;157:885-92.

84. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B 2005;6:1045-56.

85. Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, Marx N, Kruger S. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. BMC Infect Dis 2013;13:272.