

İnfektif Endokardit Tanısında Yenilikler

Dr. Serap Şimşek-Yavuz

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

**İNFEKTİF ENDOKARDİT VE DİĞER KARDİOVASKÜLER
İNFEKSİYONLAR ÇALIŞMA GRUBU**



Sunum Planı

- İnfektif endokarditte kesin tanının önemi
- Klasik tanı yöntemlerindeki güncel sorunlar
- Yeni mikrobiyolojik yöntemler
- Yeni görüntüleme yöntemleri

İnfektif Endokardit

- Gelişmiş ülkelerde sepsis, pnömoni ve intra-abdominal infeksiyonlardan sonra yaşamı tehdit eden 4. en sık infeksiyon
- Sağ kalım oranları

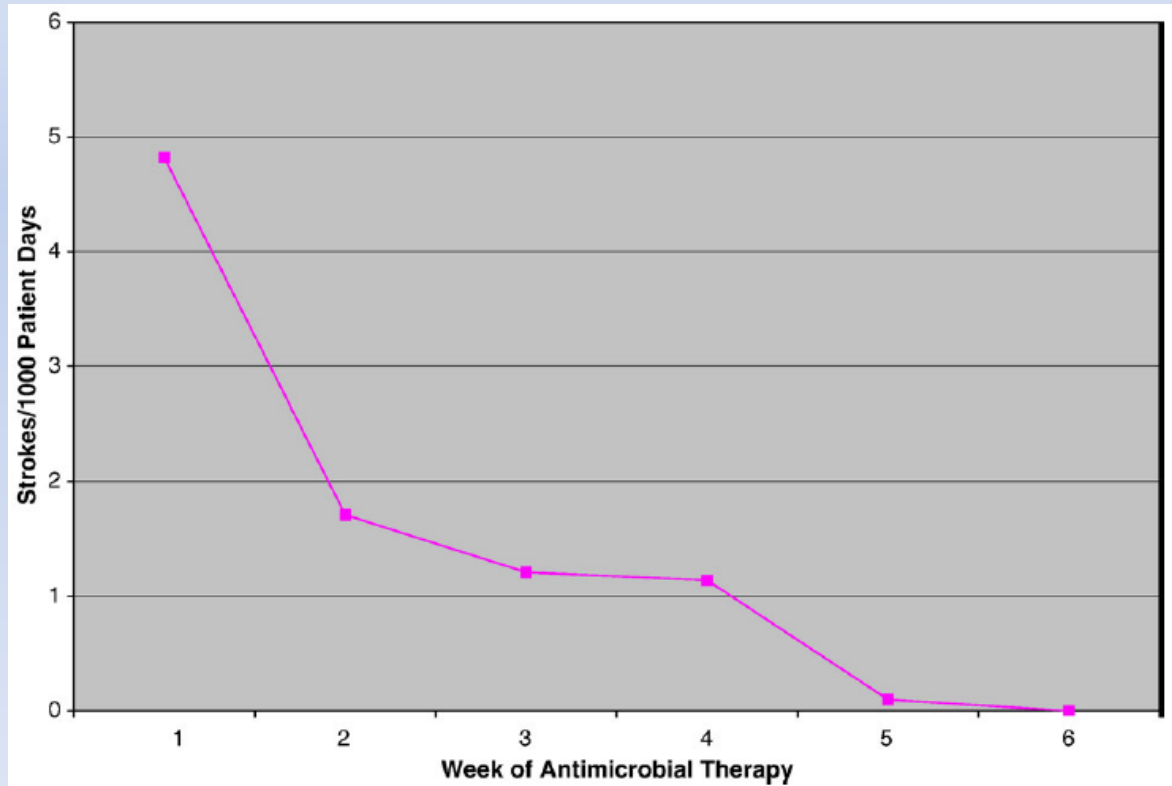
	Gelişmiş ülkeler	Türkiye
Hastane içi	%80	%72
1 yıllık	%70	
5 yıllık	%60	

Evre III A meme kanserinde 5 yıllık sağ kalım %70!!

*Bin Abdulhak AA. Global Heart 2014;9: 131-43
Cahill TJ. Lancet 2016; 387: 882-93
Baddour LM. Circulation. 2015;132:1435-1486
Şimşek-Yavuz S Int J Infect Dis 2015; 30: E106-E114*

İnfektif Endokarditte Erken Tanı ve Tedavinin Önemi

- Gecikmiş tanı ve tedavi komplikasyon riskini ve mortaliteyi artırır
- 1437 hastalık ICE kohortunda uygun tedavi başlandıktan sonra inme riskindeki azalma



Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of inhospital mortality☆

- **Toplam 2000 İE olgusu**
 - Mikrobiyolojik tanısı olmayan 175 (%9) hasta, tanısı olan 1825 hastayla karşılaştırılmış
 - Mortalite, mikrobiyolojik tanı olmayanlarda 1.8 kat daha yüksek
 - Mikrobiyolojik tanı olmayanlarda komorbiditeler daha az, EUROScore daha az, kalp yetmezliği daha fazla

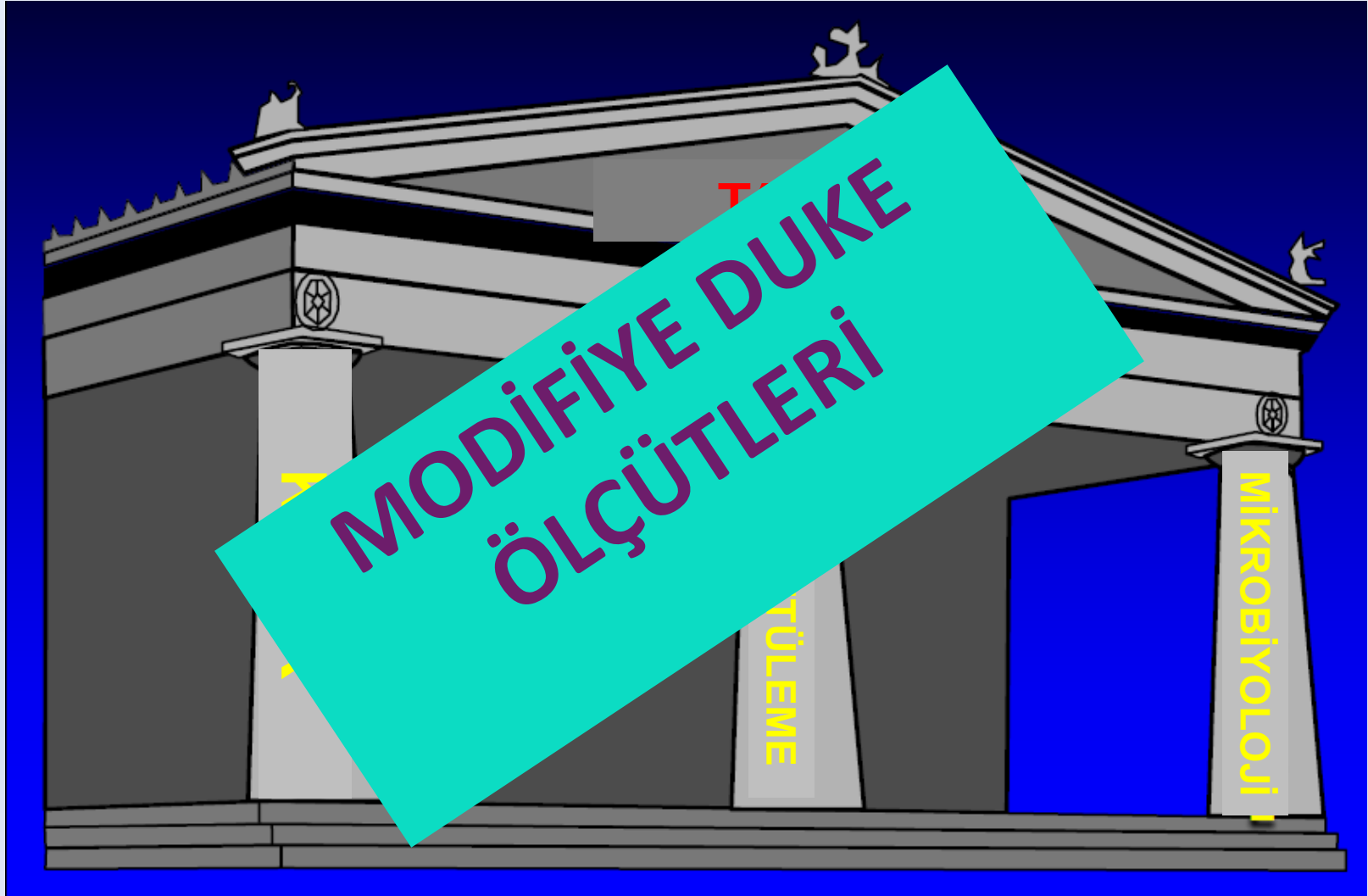
Türkiye'den yapılmış 22 çalışmadaki toplam 2475 infektif endokardit olgusunun değerlendirilmesi (1974-2015)

Parametre	Sonuç veren çalışma sayısı	Değer
Yaş ortalaması, yıl	22	46
Erkek Oranı %	22	60
ARA %	15	40
Protez kapak %	22	26
İVDU %	5	
CiED %		
Diyaliz %		7
Nozokomiyal %		21
Stafilokok %		31
<i>S.aureus</i> %		20
MRSA %		5
Streptokok %		18
Enterokok %	18	8
Brucella %	16	8
Kan kültürü negatif %	21	40
Duke kesin endokardit %	13	91
Mortalite %	20	23

BURADA BİR SORUN VAR



İnfektif Endokardit Tanısı



İnfektif Endokarditin Tanısında Modifiye Duke Ölçütleri

- Duyarlılığı ve özgüllüğü
 - Doğal kapakta %80
 - Kardiyak yabancı cisim infeksiyonlarında daha düşük
 - Kan kültürü negatif endokarditlerde daha düşük
- Yeni tanı yöntemlerine gereksinim var

Nishimura RA. J Am Coll Cardiol 2014;63:e57–185

Gomes A. Lancet Infect Dis 2017;17:e1-e14

İnfektif Endokarditin Tanısında Modifiye Duke Ölçütleri

- Duyarlılığı artırmak için eklenebilecek minör ölçütler
 - Splenomegali
 - Parmak çomaklaşması
 - Peteşi
 - ESR yüksekliği
 - CRP yüksekliği (>100 mg/l)
 - Mikroskopik hematüri
 - Santral ven kateteri

Modifiye Duke Ölçütlerine Ek Minör Ölçüt Eklenmesi

Variables	HP+	HP–	Total
Duke+	62	13	75
Duke–	33	8	41
TOTAL	95	21	116
Sensitivity	0.65 (0.55–0.75) 95 %CI		
Specificity	0.38 (0.18–0.62) 95 %CI		

STH+	68	14	82
STH–	27	7	34
TOTAL	95	21	116
Sensitivity	0.72 (0.61–0.80) 95 % CI		
Specificity	0.33 (0.15–0.57) 95 % CI		

Modifiye Duke Minör Ölçütlerine Eklenebilecek Diğer Testler

- Hipergamaglobulinemi: Olguların %25'inde
- Otoantikörler
 - 109 kesin İE olgusunda otoantikörler

Autoantibodies	
ANCAs (by indirect immunofluorescence assay)	20 (18)
cANCA	14 (13)
pANCA	6 (6)
Atypical ANCAs (by indirect immunofluorescence assay)	5 (5)
PR3-ANCAs or MPO-ANCAs (by ELISA)	8 (7)
Anti-PR3	4 (4)
Anti-MPO	4 (4)
Rheumatoid factor	38 (35)
ANAs	17 (16)
Anti-double-stranded DNA¶	0
Anti-ENA¶	2 (2)
Anticardiolipin antibodies (IgG and/or IgM)	25 (23)
IgG	20 (18)
IgM	7 (6)
Circulating Ig levels	
IgG level $\geq$ 15.0 gm/liter	40 (37)
IgA level $\geq$ 3.75 gm/liter	42 (39)
IgM level $\geq$ 2.2 gm/liter	19 (17)

Modifiye Duke Minör Ölçütlerine Eklenebilecek Diğer Testler

Eur J Clin Microbiol Infect Dis
DOI 10.1007/s10096-017-2903-1



ORIGINAL ARTICLE

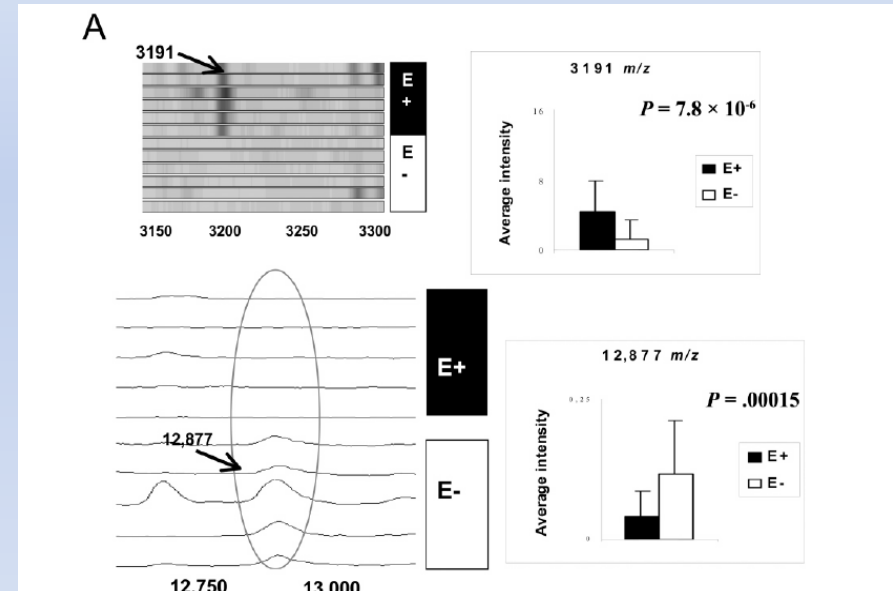
Antiphospholipid antibodies proposed in the diagnosis of infective endocarditis

C. Zaratian¹ • F. Gouriet¹ • H. Tissot-Dupont¹ • J.-P. Casalta¹ • M. Million¹ • N. Bardin² • D. Grisoli³ • G. Habib⁴ • D. Raoult¹

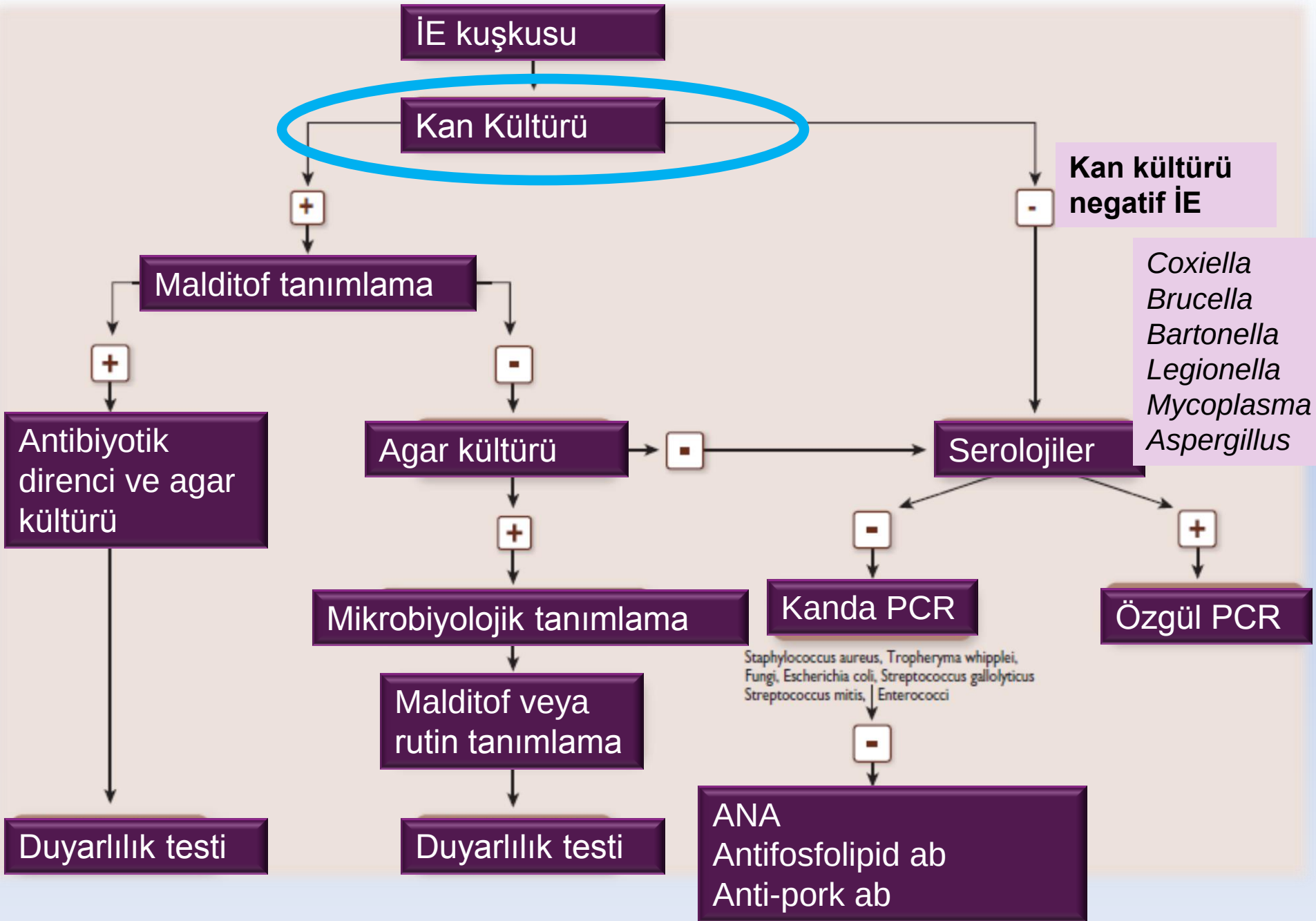
- Antifosfolipid antikorlardan IgG aCL
- 651 İE hastasının 41'inde pozitif belirlenmiş (%6.3)
 - Kesin İE olanlarda daha sık pozitif (%11)
 - Minör ölçüt olursa daha fazla kesin İE tanısı koyduruyor

A Serum Protein Signature with High Diagnostic Value in Bacterial Endocarditis: Results from a Study Based on Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry

- Serum proteinlerinin özgül profilinin belirlenmesi: Duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek

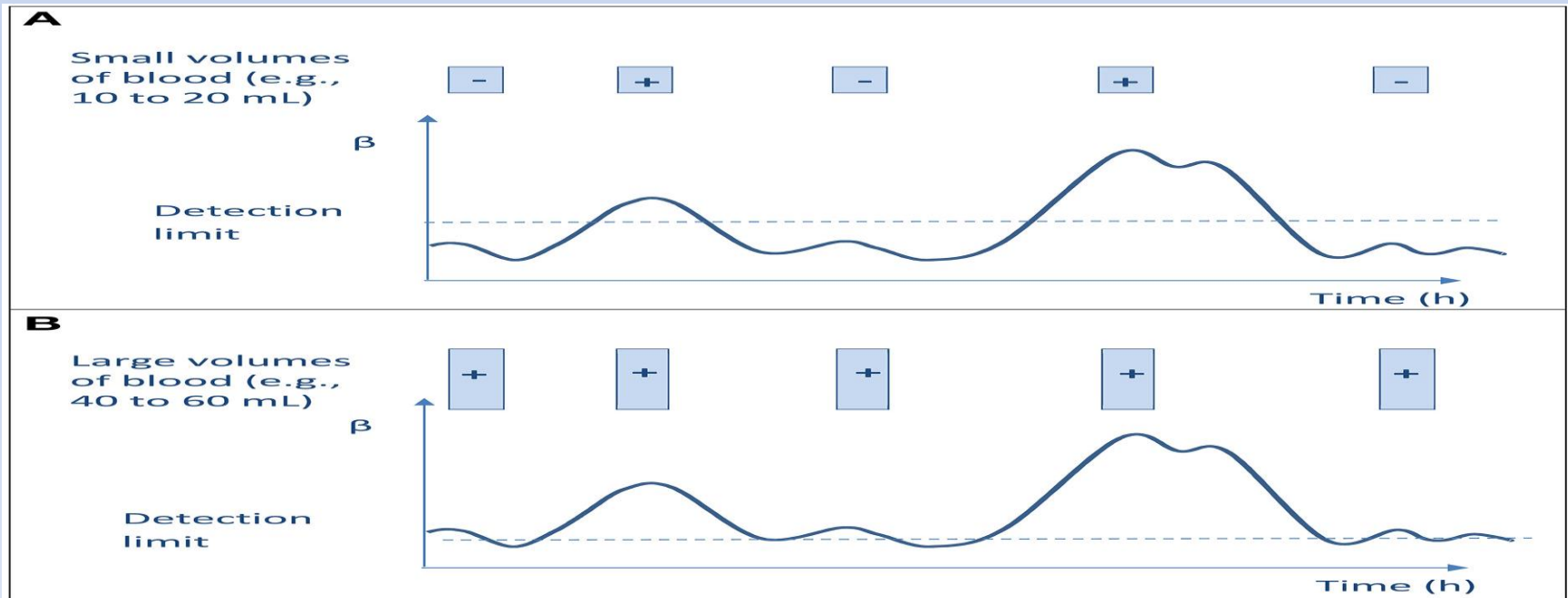


İnfektif Endokarditin Mikrobiyolojik Tanısı (ESC-2015)



İnfektif Endokardit Tanısında Kan Kültürü

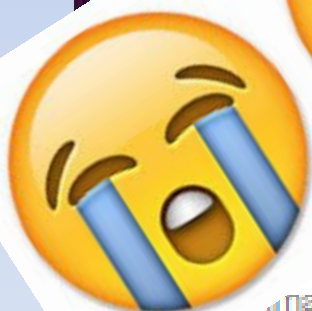
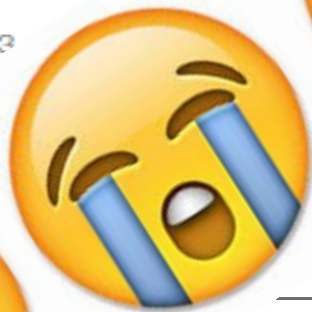
- İnfektif endokarditte kanın ml'de bulunan bakteri miktarı %25, 1-10 CFU/ml
- 2 set, 4 şişe, 40 ml kan: Bakteriyemilerin %90-95'ini belirler
- 3 set, 6 şişe, 60 ml kan: Bakteriyemilerin % 95–99'ini belirler



Kan Kültürleri Ne kadar Uygun Alınıyor?

Az miktarda kan inoküle edilmiş şişe oranı

References	Under-filled bottles	
	Threshold (mL)	Rate (%)
Vitrat-Hincky et al., 2011		65
Willems et al., 2012 ^{a,b}		26.2–36.0
van Ingen et al., 2013		55.3
Coorevits and Van den Abeele, 2015		28.0
Chang et al., 2015		97.7
Lin et al., 2013		28.3
Mermel and Maki, 1993		20
Chang et al., 2015		48.4



Tam kan inoküle edilmiş şişe oranı

	No. of institutions	Rate (%)
	1	28.0
	1	20.0
	38	26.0 (median)
	909	10.1–12.1 (inpatients) 25.4–33.3 (outpatients)
	333	12.7 (median)
	1	28.0
	1	23.2

İnfektif Endokardit Etkenlerinin Tanımlanması

- Tür düzeyinde tanımlama zorunludur
- Tür düzeyinde tanımlanmazsa ne olabilir??
 - Enterokok ve nonhemolitik streptokoklar (*S.bovis*, *S. salivarius*) fenotipik özellikleri birbirine benzer
 - PG MIC Enterokok <4, viridans <0.25 mg/l
 - *S.salivarius* ve *S.bovis* ayırımı: *S. bovis* kolon ca ile ilişkili

İnfektif Endokardit Etkenlerinin Tanımlanması

- Klasik fenotipik testlerle suşların %55-79'u doğru adlandırılabilir
- Mauditof, bazı türler dışında daha iyi

	Agreement for identification to species level (%)	
	API	MALDI
<i>mitis</i> group (n = 38)	65.8 (48.6–80.4)	55.2 (38.3–71.4)
<i>salivarius</i> group (n = 12)	75 (42.8–94.5)	83.3 (51.6–97.9)
<i>mutans</i> group (n = 1)	100 (25–100)	100 (25–100)
<i>anginosus</i> group (n = 30)	36.6 (19.9–56.1)	83.3 (65.3–94.4)
<i>sanguinis</i> group (n = 19)	57.9 (33.5–79.7)	100 (82.3–100)
<i>bovis</i> group (n = 24)	75 (53.3–90.2)	62.5 (40.6–81.2)
Overall (n = 124)	60.5 (51.3–69.1)	73.4 (64.7–80.9)

Lopez Roa P. Clin Microbiol Infect. 2013;19:438-444.

Fan WT. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017

Direkt Kan Kültürü Şişesinden Malditofla Tanımlama

	Adult patients (N = 235)		Pediatric patients (N = 19)
	Aerobic	Anaerobic	Pediatric bottle
Correct identification	81.8% (149/182)	87.6% (127/145)	57.9% (11/19)
Gram-positive	76.2% (77/101)	77.4% (55/71)	53.3% (8/15)
Gram-negative	88.8% (72/81)	97.3% (72/74)	75% (3/4)
No identification	18.1% (33/182)	11.7% (17/145)	42.1% (8/19)
Misidentification	-	0.7% (1/145)	
No growth	22.6% (53/235)	38.3% (90/235)	

Otomatize Bakteri Tanımlama Sistemlerinde Hatalar Olabilir

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2011, p. 1165–1168
0095-1137/11/\$12.00 doi:10.1128/JCM.01131-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 3

CASE REPORTS

Ribosomal RNA Sequence Analysis of *Brucella* Infection Misidentified as *Ochrobactrum anthropi* Infection[▽]

Rebecca T. Horvat,^{1*} Wissam El Atrouni,² Kassem Hammoud,² Dana Hawkinson,² and Scott Cowden³



CASE REPORT

Fatal Case of Brucellosis Misdiagnosed in Early Stages of *Brucella suis* Infection in a 46-Year-Old Patient with Marfan Syndrome

M. Carrington,^a U. Choe,^a S. Ubillos,^a D. Stanek,^b M. Campbell,^b L. Wansbrough,^b P. Lee,^c G. Churchwell,^c K. Rosas,^c S. R. Zaki,^d C. Drew,^d C. D. Paddock,^d M. DeLeon-Carnes,^d M. Guerra,^d A. R. Hoffmaster,^d R. V. Tiller,^d and B. K. De^d

Malditofla Bakterilerin Tanımlanmasında Hatalar Olabilir

- *Brucella* gibi bakterilerin MALDİTOF'la tanımlanabilmesi için büyük veri tabanı gerekli



No.	Sample Identity	Approach A	Identification Approach B		
		Correct	Correct	Partly correct	Incorrect
1	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	1	9	1	0
			9.5 (95%)		
2	<i>Francisella tularensis</i> subsp.	0	9	1	0
			9.5 (95%)		
3	<i>Brucella canis</i> A183-5	0	10	0	0
			10 (100%)		

- Ülkemizdeki laboratuvarlarda durum???

Kan Kültüründe Üreyen Bakterilerin Tanımlanması

- Referans yöntemler özgül genlerin (16S rRNA, rnpB, soda) çoğaltılması ve dizilenmesi
- Şüpheli durumlarda kullanılmalı
- Esas olan epidemiyolojik, klinik ve tüm laboratuvar bilgilerinin birlikte değerlendirilmesi

Kan Kültüründe  reyen Bakterilerin Tanımlanması

Sıvı kan kültürü şi elerinde üreme uyarısı



Katı besiyeri pasajlarında üreme olmazsa



Sıvı besiyerinden Gram boyama



Gram-pozitif kok

Abiotrophia spp.?

Granulicatella spp.?

S. aureus'la satellit  reme



Gram-negatif kokobasiller

HACEK?



Kan Kültürü Negatif Endokarditlerde Etkenin Belirlenmesi

– İnfektif endokarditte kan kültür negatifliği

- Daha önceki antibiyotik kullanımı
- Müşkülpesent hücre içi bakteriler
- Mantarlar
- Alternatif tanı

Kan Kültürü Negatif Endokarditlerde Etkenin Belirlenmesi

- Daha önce antibiyotik tedavisi almış hastalarda

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

“Salvage Microbiology”: Detection of Bacteria Directly from Clinical Specimens following Initiation of Antimicrobial Treatment

- «Kurtarma Mikrobiyolojisi»
- Klinik örneklerde bakteri DNA'sının moleküler yöntemlerle belirlenmesi
- Staf, strep içeren multipleks PCR testleri: Duyarlılık??
- PCR/ESI-MS : Antibiyotik alan hastalarda %72 kültür negatifliği, %76'sında etkeni belirlemiş

Thuny F. Lancet 2012; 379: 965–75

Farrell JJ. PLoS ONE 2013; 8(6): e66349

Farrell JJ. Expert Rev Mol Diagn. 2015; 15(3): 349–360

Kan Kültürü Negatif Endokarditlerde Etkenin Belirlenmesi

- Çıkarılan kapakta moleküler yöntemler: Duyarlılık daha iyi
 - Geniş kapsamlı PCR (16S rRNA geni): Akla gelmeyen patojenler belirlenebilir (*B. henselea*, *T.whipplei*), özgül klinik kuşku yoksa
 - Patojene özgü real-time PCR: Daha hızlı, kolay, etkenin ön görülebildiği durumlarda

Fenollar F. Intern J Antimicrob Agents 2007; 30S: S7–S15.
Breitkopf C. Circulation. 2005;111:1415-1421.
Moter A. Infect Dis Clin North Am. 2002; 16(2): 393–412.

Kan Kültürü Negatif Endokarditlerde Etkenin Belirlenmesi

- Serolojik testler
 - Hastalık kronik, IgG cinsi antikorlar (IFA)
 - *C.burnetii* Faz I IgG >1/800
 - *Bartonella* IgG >1/800
 - *Chlamydophila pneumoniae* IgG >1/512
 - *Legionella* IgG >1/256
 - *Brucella* spp.: Coombslu Wright, Brucella CAPT
 - Galaktomannan (yapay kapak, nosokomiyal İE)

iÜİTF 2015-2017 İE Olgularında Etkenler

- Toplam 27 olgu: Tanı tümünde kesin
- Etken belirlenen 24 (%89)
 - Kan kültürü pozitif: 17 olgu (%63)
 - Doku kültürü (kapak) pozitif: 3 olgu (%11)
 - Serolojisi pozitif: 4 olgu (%15)
 - 3 *Coxiella*
 - 1 *Brucella*

İnfektif Endokardit Tanısında Görüntüleme



Modifiye Duke Ölçütlerinde ESC 2015 Modifikasyonları

Majör Ölçütler

I. İnfektif endokardit için pozitif kan kültürü

1. İki ayrı kan kültüründe infektif endokarditle uyumlu tipik mikroorganizmalar üremesi (viridans streptokoklar, Streptococcus bovis, HACEK grubu, Staphylococcus aureus; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar; ya da
2. Pozitif olmaya devam eden kan kültürlerinde infektif endokarditle uyumlu mikroorganizmaların üremesi: >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması; ya da
3. Coxiella burnetii için tek bir şişe pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması

II. Görüntüleme yöntemlerinde endokarditle uyumlu bulgular saptanması

1. Ekokardiyografi infektif endokardit düşündüren bulgular olması: vejetasyon - apse – pseudoanevrizma-intrakardiyak fistül-kapak perforasyonu veya anevrizma-yapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma (dehisens)

2. 18F-FDG PET/BT’de veya işaretli lökosit SPECT/BT’de protez kapak çevresinde anormal aktivite belirlenmesi (sadece kapak >3 ay önce implante edilmiş hastalar için)

3.Kardiyak BT’de paravalvular lezyonlar belirlenmesi

Minör Ölçütler

1. Yatkınlık: yatkınlık oluşturan kalp hastalığı, damar içi madde kullanımı
2. Ateş: vücut sıcaklığının >38°C olması
3. Vasküler olaylar **(sadece görüntülemeyle saptananlar dahil)** : majör arteriyel emboli, septik pulmoner enfarkt, mikotik anevrizma, intrakraniyal hemoraji; konjunktival hemoraji, Janeway lezyonları
4. İmmünolojik olaylar: glomerülofrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör pozitifliği
5. Mikrobiyolojik kanıtlar: majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü pozitiflikleri ya da infektif endokarditle uyumlu bir mikroorganizma ile aktif enfeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar

Şunlar varsa infektif endokardit tanısı kesindir: 2 majör ölçüt, ya da 1 majör ölçüt ve 3 minör ölçüt, ya da 5 minör ölçüt

Şunlar varsa infektif endokardit tanısı mümkündür: 1 majör ve 1 minör ölçüt, ya da 3 minör ölçüt

İnfektif Endokardit Tanısında Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin İE lezyonlarını belirlemedeki rolü

İnceleme Adı	Doğal Kanamalı	İnfektif Endokardit Tanısında Ekokardiyografi	
		Vejetasyon	Perivalvuler apse
TTE		29	36
TOE		82	86

Ekokardiyografiyi yapanın tecrübesi de önemli:
TTE incelemeler daha kesin ölçütlerle ve yeniden değerlendirildiğinde vejetasyon belirlene duyarlılığı %43'ten %97'ye çıkmış

Evangelista A. Heart 2004; 90: 614–17

Habets J. Eur Radiol 2015; 25:2125–2133

Sivak JA. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:315-22

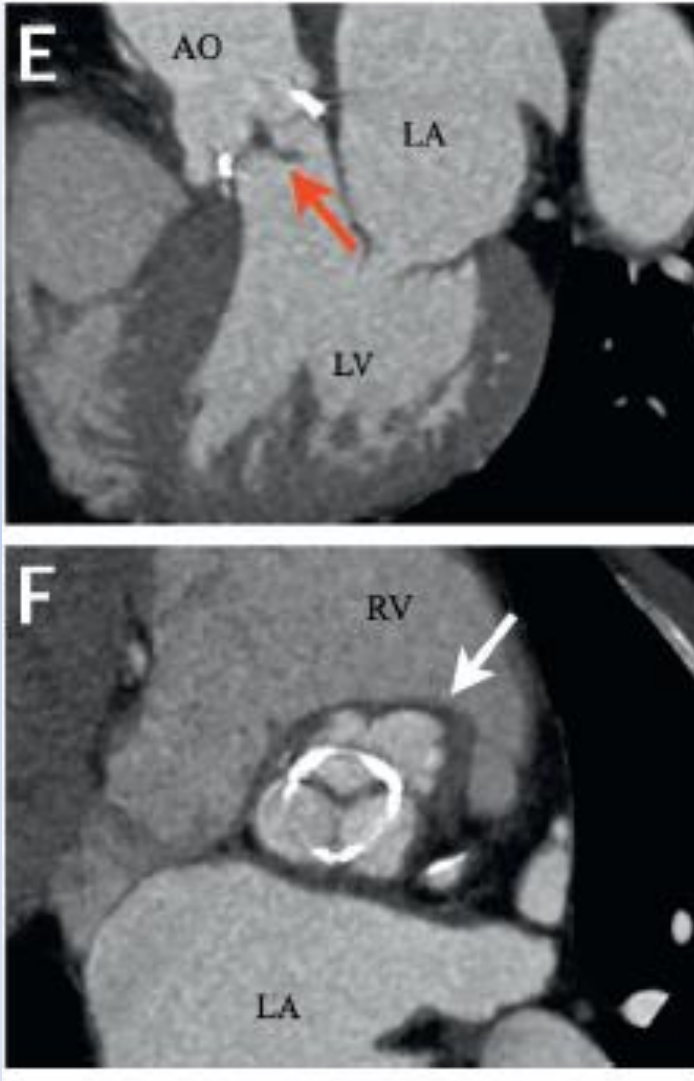
İE Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri

- Kardiyak BT
 - Kardiyak MRI
- 
- Yüksek kaliteli anatomik bilgi verir

- 1^8F -FDG PET/BT
 - İşaretli lökosit SPECT/BT
- 
- Fonksiyonel bilgi verir
 - Yabancı cisim inf.da iyi
 - Ekstrakardiyak odakları belirleyebilir (PET)
 - Tm vb gizli predispozan durumları belirleyebilir (PET)

Infektif Endokarditte Görüntüleme Yöntemleri

Çok kesitli BT anjiyo

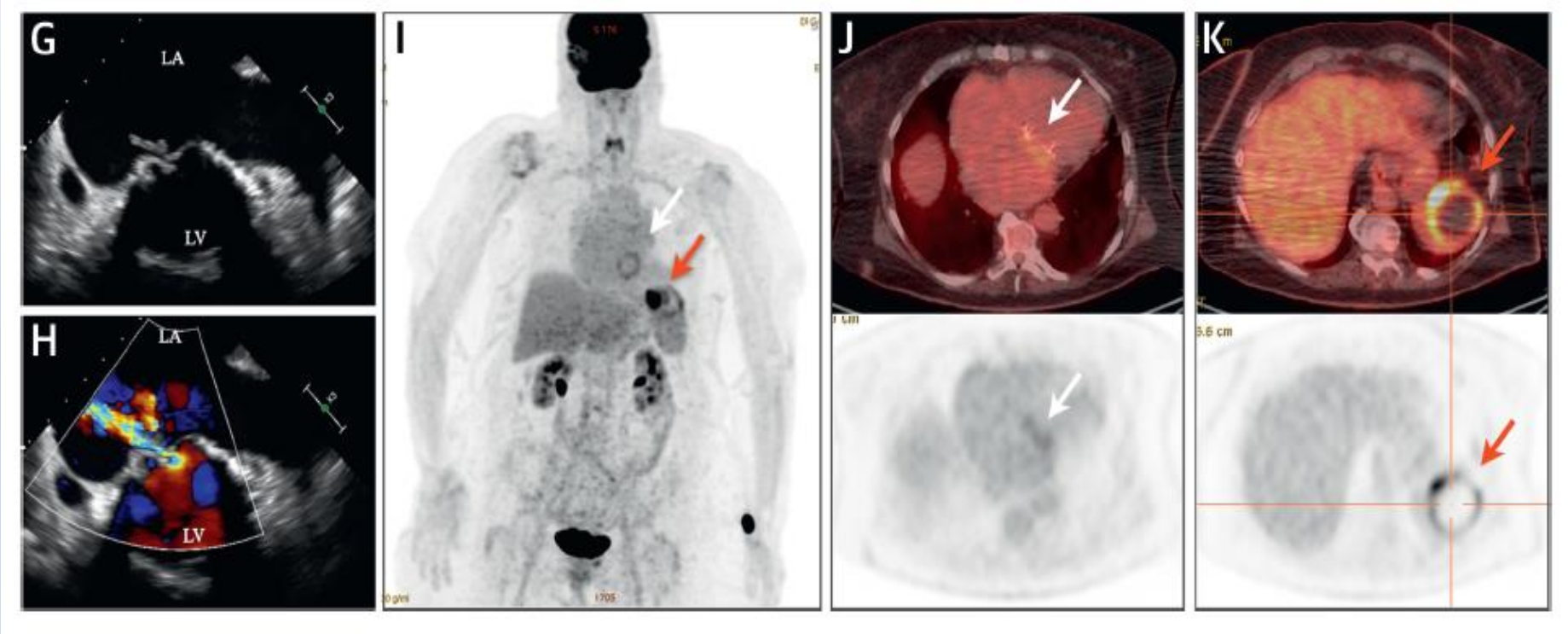


Kardiyak MR



Gomes A. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e1–14
Holland TL. *Nature Rev Dis Prim* 2016;2:1-22.

İE Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri



65 yaş, kadın, mitral biyoprotezli, *Staphylococcus aureus* İE

G ve H: TEE'de mobil vejetasyon ve yetersizlik

J-K: 18FDG-PET/BT'de mitral biyoprotezde tutulum ve dalakta apse

İE Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri

- PET/BT Yalancı pozitiflik
 - Kısa süre önce kalp cerrahisi yapılmış olması
 - Trombüs varlığı
 - Hastanın uygun hazırlanmaması
 - Düşük karbonhidratlı, yağdan zengin diyet gibi
- PET/BT Yalancı negatiflik
 - Öncesinde antibiyotik kullanımı
 - Küçük vejetasyonlar
 - Kan şekerinin yüksek olması

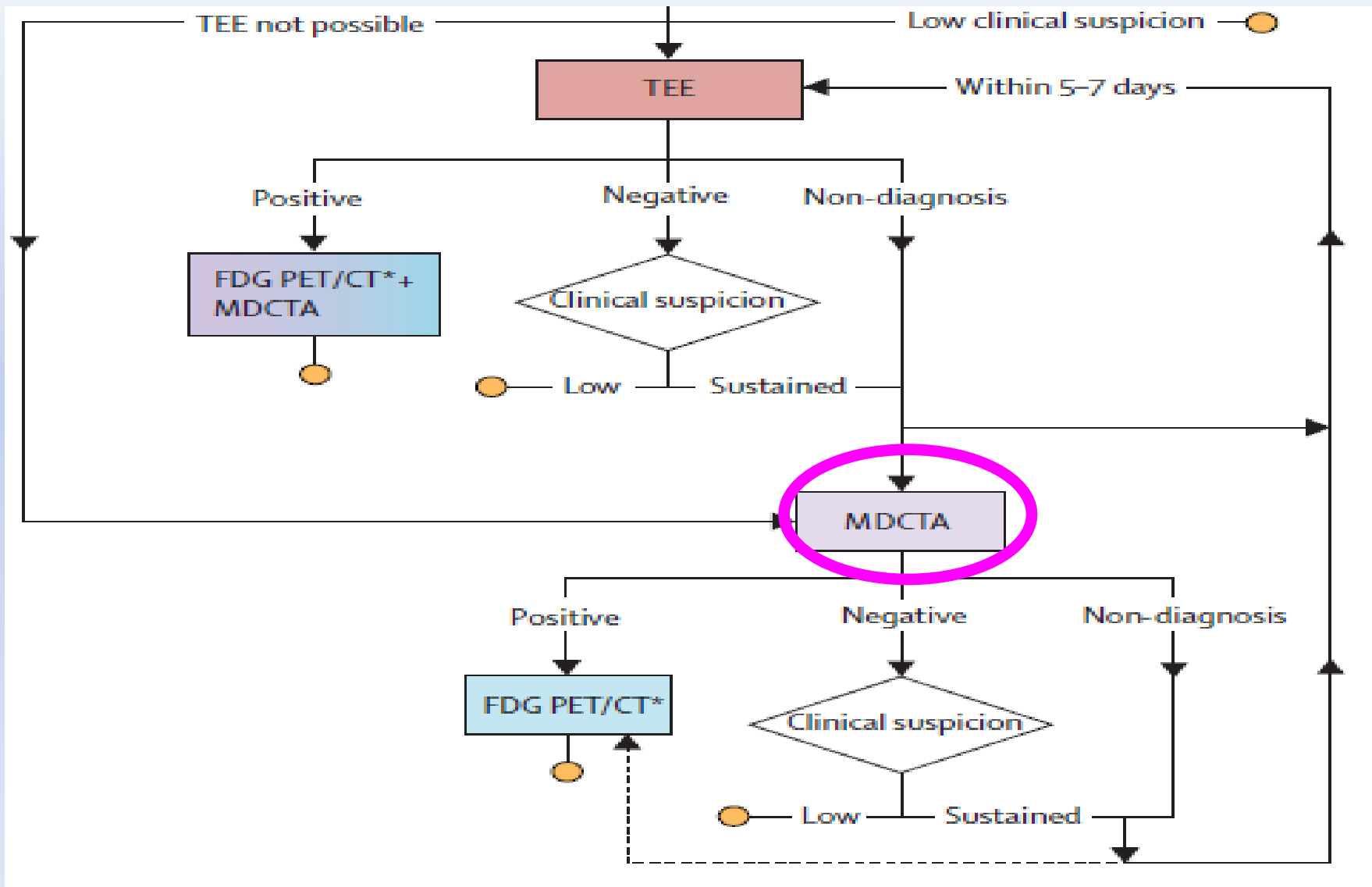
İE Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri

- Doğal kapak endokarditlerinde
 - Kardiyak BT
 - Önemli, perivalvüler apsede iyi
 - Duyarlılığı iyi
 - ^{18}F -FDG PET/BT
 - Kalp dışı komplikasyonların belirlenmesinde

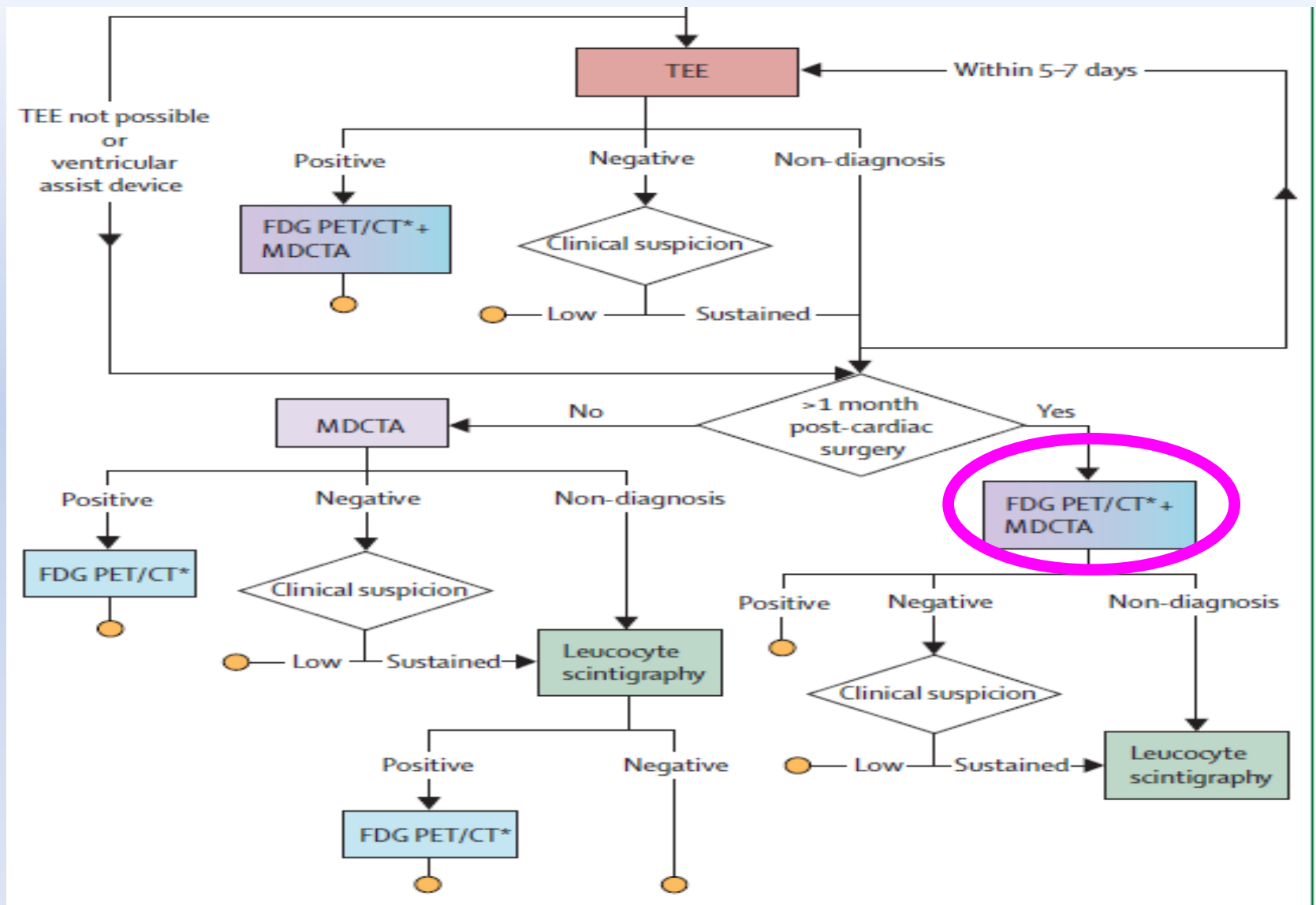
İE Tanısında Diğer Görüntüleme Yöntemleri

- Yapay kapak İE'de
 - Kardiyak BT : Perivalvüler apsede iyi
 - ^{18}F -FDG PET/BT
 - Kardiyak BT ile kombine daha iyi
 - Birbirlerini tamamlayıcı : Anatomik+ Fonksiyonel veri+ Ekstrakardiyak komplikasyonların belirlenmesi
 - Lökosit sintigrafisi+SPECT/BT
 - Özgüllüğü iyi, duyarlılığı düşük
 - Son 1 ay içinde kalp cerrahisi yapılmışsa PET/BT'den iyi

Doğal Kapak İE'de Görüntüleme



Yapay Kapak İE'de Görüntüleme



İnfektif Endokarditin Tanısında Histopatoloji

Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations

Tatiana J. D. Brandão¹ · Carolina A. Januario-da-Silva¹ · Marcelo G. Correia² · Monica Zappa³ · Jaime A. Abrantes⁴ · Angela M. R. Dantas⁴ · Wilma Golebiovski¹ · Giovanna Ianini F. Barbosa⁵ · Clara Weksler¹ · Cristiane C. Lamas^{1,6,7}

- BCNIE olgularının %75'inde histopatoloji tanıyı koymuş
- %41'inde dokuda mikroorganizma görülmüş

Brandão TJD. Infection 2016; doi:10.1007/s15010-016-0953-4

MAJOR ARTICLE

Autoimmunohistochemistry: A New Method for the Histologic Diagnosis of Infective Endocarditis

Hubert Lepidi, Bema Coulibaly, Jean-Paul Casalta, and Didier Raoult

Unité des Rickettsies et des Pathogènes Emergents, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 6020, Institut Fédératif de Recherche 48, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Lepidi H. J Infect Dis 2006; 193:1711–7

Aklımızda Kalsın



- Kullanılabilecek ek minör ölçütler var
- Kan kültürlerine toplam 60 ml kan inoküle edilmeli
- Üreyen bakteri için tür düzeyinde tanımlama yapılmalı, Maltitof iyi, ama hatalara dikkat
- Kan kültürü üremeyen hastalarda antibiyotik kullanımı varsa kanda PCR testleri yapılmalı
- Kan kültürü üremeyenlerde serolojik testler unutulmamalı
- Eko sonuç vermeyen hastalarda doğal kapaksa kardiyak BT, yapay kapaksa ilk 1 ay dışında PET/BT çekilmeli
- Çıkarılan kapakta histopatolojik inceleme ve moleküler testler unutulmamalı