



KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
İNFEKTİF ENDOKARDİT

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi
Hasan Ali Yücel Salonu, Ankara

 **İEÇG** KLİNİK DERNEĞİ İNFEKTİF ENDOKARDİT VE DİĞER
KARDİYOVASKÜLER İNFEKSİYONLAR ÇALIŞMA GRUBU



İnfektif Endokarditin Mikrobiyolojik Tanısı

Dr. Yeşim Uygun Kızmaz

SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum planı

- İnfektif endokarditin epidemiyolojisi
- Etken mikroorganizmalar
- Kültür yöntemleri
- Kültür negatif endokardit etkenlerinde mikrobiyolojik yöntemler
- Son söz...

1. "Parasitic" disease
2. Point of entry
3. Circulation via blood

Valvular lesion as a predisposing factor

Experimental Endocarditis

Kan kültürü ve Gram inceleme

Hastalığın tüm yönleriyle tanımlanması

1950-1985: Moleküler teknikler
1994-2000: Tanı kriterleri

1869: Emmanuel Winge, Norway: "parasitic organisms" entered skin and transported to heart via blood.
1872: Hjalmar Heiberg, Norway: puerperal endocarditis. Uterine as port of entry for "vibrions".
1878: Edwin Klebs, Germany: all cases of endocarditis were of infectious origin.

1878: Karl Koester, Germany: if the valves were exposed over a long period to abnormal mechanical attacks, this would create a favourable terrain for bacteria.

1878: Ottomar Rosenbach, Poland: first endocarditis animal model.
1886: Vladimir Wyssokowitsch and Johannes Orth, Germany: various bacteria introduced in the bloodstream can cause endocarditis in animals with injured valves.

1881-1886: Arnold Netter and Joseph Grancher, France: aseptic blood sampling and culture. Same microorganisms in blood cultures and vegetations from autopsy. Grancher named disease: "infective endocarditis."

1885-1908: William Osler, Canada: the eponym of endocarditis. He synthesized the work of previous scientists to create a unified view of endocarditis. Used discriminative terms. Described substrate of non bacterial thrombotic nucleus of vegetation. Postulated a diversity of causative organisms. Described cardiac and systemic clinical symptoms.
1909: Thomas Horder, England: pre-existing valvulopathy, oral and intestinal port of entry, mycotic aneurysms, predominance of streptococcal etiology.

İE tanımlanması ve epidemiyolojisine yönelik en eski kaynaklar 1500'lü yıllara dayanmakta

1869

1909

1882: Hans Christian Gram, Denmark: gram staining method.

1890: Louis Malasez, France: invented a glass syringe.

Tleyjeh I.M.et al.(2016) Definition and Epidemiology of Infective Endocarditis. In: Habib G. (eds) Infective Endocarditis. Springer, Cham.

- Mortalite  (hastane içi %14-22 ve 10 yıllık ~ %50)
- Etken mikroorganizmanın belirlenmesi çok önemli
- Etkenin belirlenme süresi  mortalite ve morbidite artışı
- Ayrıca uzun süreli hastane yatışı, düşük yaşam kalitesi ve yeniden enfeksiyon riskinin yüksek olması dahil olmak üzere önemli morbiditelerle ilişkili

Epidemiyoloji

- Sıklığı
 - ✓ Yaş
 - ✓ Eğilim yaratan durumlar
 - ✓ Risk faktörleri
 - ✓ Etkenler
- Mortalite ve morbidite hızları ülkeler ve bölgeler arasında değişmekte
- Gelişmiş ülkelerde sıklığı yaklaşık 2-7 /100 000

Mylonakis E, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318–30

Selton-Suty C, et al. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1230–39

Heiro M, et al. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 49

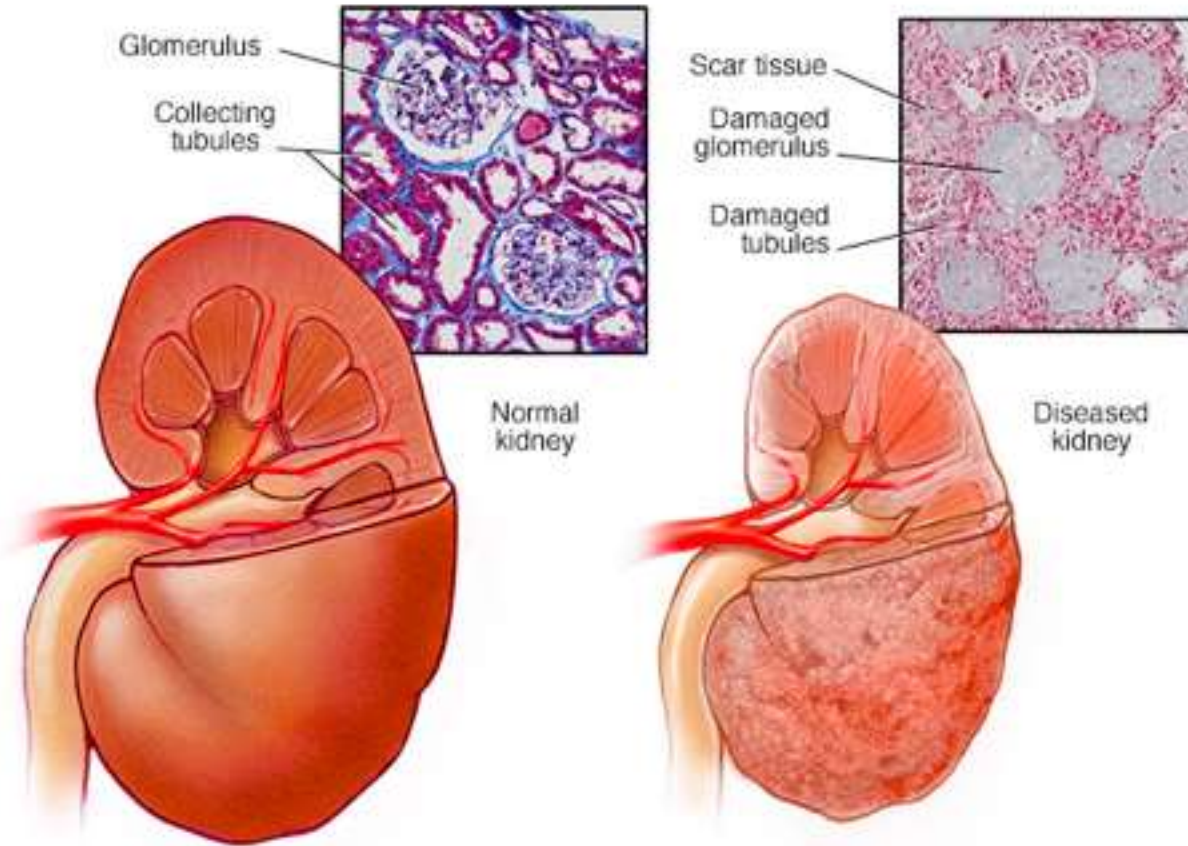
Türkiye’de Görülen Infektif Endokardit Olgularının Özelliklerinin Amerika ve Avrupa’dakilerle Karşılaştırılması

Özellik	Türkiye (%)	Amerika ve Avrupa (%)
Yaş*	47	61
Erkek	(60)	(65)
ARA	(37)	(1.85)
Yapay kapak	(28)	(10-30)
IVDU	(2)	(24)
CIED	(7)	(15)
Kronik hemodiyaliz	(9)	(13)
<i>Staphylococcus aureus</i>	(21)	(32)
Viridans streptokoklar	(19)	(18)
KNS	(10)	(11)
<i>Enterococcus</i> spp.	(9)	(11)
<i>Brucella</i> spp.	(7)	-
Kan kültürü negatif olan	(37)	(8)
Nozokomiyal İE	(25)	(25)
Mortalite	(24)	(19)

Tablo 3. Normal Populasyonda ve Risk Gruplarında Infektif Endokardit Görülme Sıklığı*

Durum	Görülme Sıklığı (100 000'de)
Normal populasyon	
Genel	6
>70 yaş	12
>75 yaş	19
Yapısal kalp kapak hastalıkları	
Romatizmal ve dejeneratif kapak hastalıkları	348
Mitral kapak prolapsusu (regürjitasyonlu)	48
Konjenital kalp hastalıkları	
Ventriküler septal defekt (küçük)	480
Biküspid aort kapağı	66
Intrakardiyak yabancı cisim	
Yapay kapak	>1000 (2800)
TAVI	>1000
PPM ve ICD	1000
İE geçirmiş	7300
Böbrek yetmezliği	
Son dönem KBY	627
Hemodiyaliz	1092
IVDU	1125
SOT alıcısı	1350

Son dönem böbrek hastalığı ve İE





Download PDF



More ▾



Cite This



Permissions

Original Contribution

FREE

July 3, 2002

Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a 1-Year Survey in France

Bruno Hoen, MD; François Alla, MD; Christine Selton-Suty, MD; et al

[➤ Author Affiliations](#)

JAMA. 2002;288(1):75-81. doi:10.1001/jama.288.1.75

- HD hastalarında İE insidansı Fransa'daki genel İE insidansından **50-60 kat** daha yüksek bulunmuş.

[➤ Int J Cardiol.](#) 2015 Jan 20;179:465-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.083. Epub 2014 Nov 8.

Epidemiologic features and long-term outcome of dialysis patients with infective endocarditis in Taiwan

Ming-Ting Chou ¹, Jhi-Joung Wang ², Wen-Shiann Wu ¹, Shih-Feng Weng ³, Chung-Han Ho ³,
Zhe-Zhong Lin ⁴, Tain-Junn Cheng ⁵, Chih-Chiang Chien ⁶

Affiliations + expand

PMID: 25465808 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.083

İE insidansı **201.4/100000** hasta yılı[➤ J Nephrol.](#) Sep-Oct 2001;14(5):353-60.

Hospitalizations for bacterial endocarditis after renal transplantation in the United States

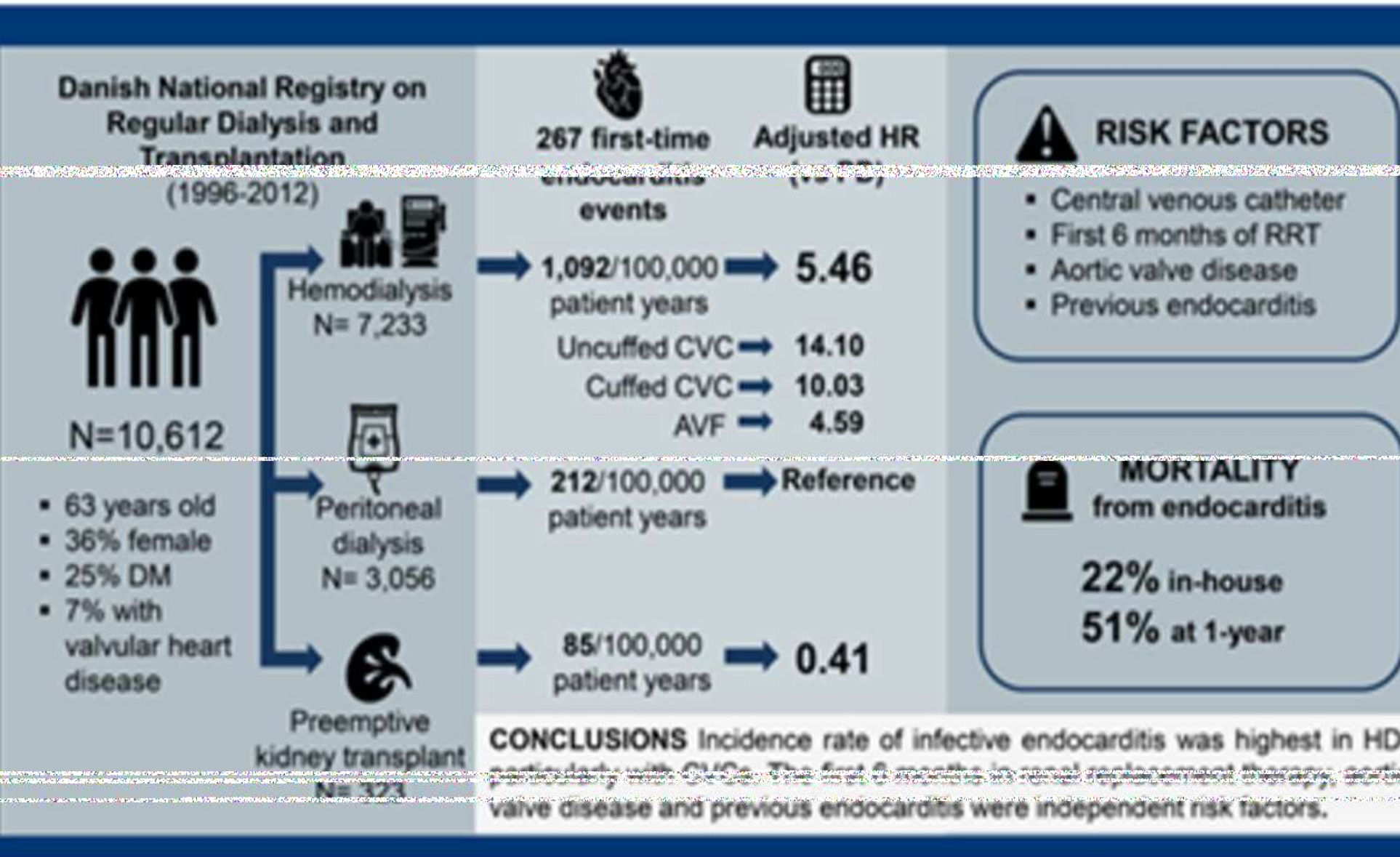
K C Abbott ¹, M Duran, I Hypolite, C W Ko, C A Jones, L Y Agodoa

Affiliations + expand

PMID: 11730267

- ABD popülasyonunda, HD hastalarında İE insidansının yaklaşık **308 /100.000** hasta-yılı

Infective Endocarditis in Patients with ESKD



- Danimarka Ulusal Kayıt verilerinden elde edilen 10612 HD,PD ya da böbrek nakil hastası
- RRT alanların tümünde İE insidansı **627/100 000 hasta yılı**
- PD yada nakil grubuna göre HD grubunda insidans çok daha yüksek

- Bu oranlar normalde toplumda belirlenmiş 6/100 000'lik İE insidansından 50-200 kat daha yüksektir.
- Hemodiyalize giren hastalardaki yüksek İE riski
- Bakteriyemi riskinde artış
- Kapak kalsifikasyonları
- İmmünsupresyon

Etkenler

- *S. aureus* %20
- *Streptococcus* spp %19
- KNS %10
- *Enterococcus* spp %9
- *Brucella* spp %7

Kültür negatif endokarditler %37

Microbiologic etiology by region in 2781 patients with definite endocarditis.

	Total Cohort n = 2781 n (%)	Patients admitted directly to study sites only n = 1558 n (%)	Region				P value for the difference between regions
			North America n = 597 n (%)	South America n = 254 n (%)	Europe n = 1213 n (%)	Other n = 717 n (%)	
<i>S. aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<0.001
Coag Neg staph.	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	0.005
Viridans group strep	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<0.001
<i>S. bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<0.001
Other strep	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	0.86
Enterococci	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	0.05
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	0.02
Fungi / yeast	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	0.002
Polymicrobial	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (1)	0.60
Culture negative	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<0.001
Other	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	0.61

- Uluslararası Endokardit Prospektif Kohort Çalışması
- 2000-2005 yılları arası
- 25 ülke 58 merkez

Microbiologic etiology by IE type in 2781 patients with definite endocarditis.

	Native Valve IE		Intracardiac-Device IE	
	Drug Abusers (n=237) n (%)	Non-Drug Abusers (n=1644) n (%)	PVIE (n=563) n (%)	Other devices ^a (n=172) n (%)
<i>S. aureus</i>	160 (68)	457 (28)	129 (23)	60 (35)
Coag Neg staph.	7 (3)	148 (9)	95 (17)	45 (26)
Viridans group strep	24 (10)	345 (21)	70 (12)	14 (8)
<i>S. bovis</i>	3 (1)	119 (7)	29 (5)	5 (3)
Other strep	5 (2)	118 (7)	26 (5)	7 (4)
Enterococci	11 (5)	179 (11)	70 (12)	10 (6)
HACEK	0 (0)	30 (2)	13 (2)	1 (1)
Fungi / Yeast	3 (1)	16 (1)	23 (4)	2 (1)
Polymicrobial	6 (3)	16 (1)	5 (1)	0 (0)
Culture negative	12 (5)	154 (9)	65 (12)	18 (11)
Other	6 (3)	62 (4)	38 (7)	10 (6)
Surgical therapy	89/234 (38) ^b	784/1639 (48)	274/561 (49)	104/172 (61)
In-hospital mortality	23/236 (10) ^b	281/1643 (17)	131/561 (23)	17/172 (10)

Etkenler

- İE olgularında etken belirlenme oranları ülkeler arasında farklılık göstermekte
- Gelişmiş ülkelerde %90 
- Gelişmekte olan ülkelerde %41-67
- Etkenin belirlenememesinin en önemli nedenleri
 - Hastaların kan kültürü alınmadan önce antibiyotik kullanmış olması
 - Kan kültüründe üremeyen mikroorganizmalara yönelik olarak serolojik ve/veya moleküler testlerin yapılmamasıdır.

Etkenler

- Tüm İE olgularının yaklaşık %5'inde etken olarak tanımlanan hücre içi bakteriler
 - *C. burnetii* (%28-37)
 - *Tropheryma whipplei* (%2-3)
 - *Legionella* spp. (<%1)
 - *Chlamydia* spp. (<%1)
 - *Mycoplasma* spp. (<%1)
 - *Mycobacterium chimaera*
- En sık kültür negatif nedenlerinin ***C. burnetii*, *Bartonella* spp. ve *T. whipplei*** olduğu bildirilmekte
- Etkenler arasında ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar olabilmektedir.

Zor üretilebilen etkenler

- *Brucella* spp. (%5-33)
- *Bartonella* spp. (%12)
- HACEK (%1-3)
- NVS (*Abiotrophia*, *Granulacitella*)
- *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes*

HD hastalarında etkenler

- *S. aureus* (tüm olguların %50'si MRSA)

➤ Bakteriyemilerin %10'unda İE

➤ HD hastalarında nazal taşıyıcılık ↑

- KNS
- Enterokoklar
- Viridans streptokoklar
- *Pseudomonas* spp
- *Candida* spp

Lewis SS, et al. *Semin Dial.* 2013;26(1):47-53.
Nucifora G, et al. *Eur Heart J.* 2007; 28(19): 2307-12.
Holland TL, et al. *JAMA.* 2014; 312(13): 1330-41.

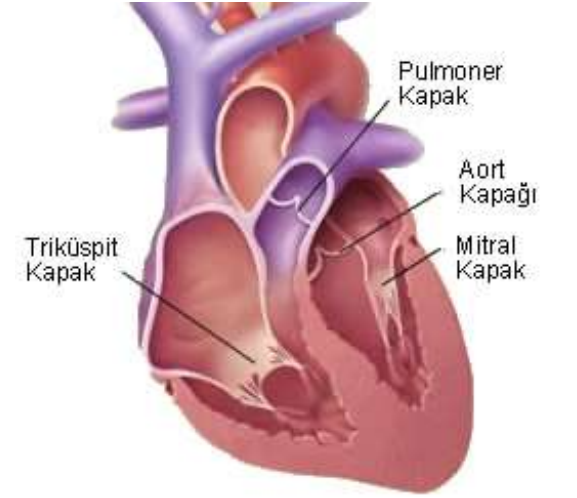
Mikrobiyolojik tanı

- Kültür

- Kan kültürü
- Kapak kültürü

- Serolojik yöntemler

- Moleküler yöntemler

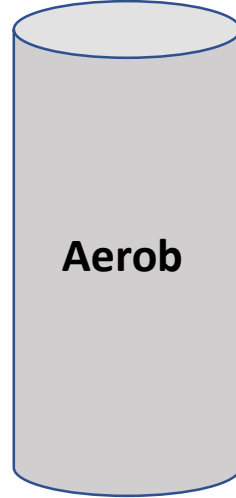


Kan kültürü

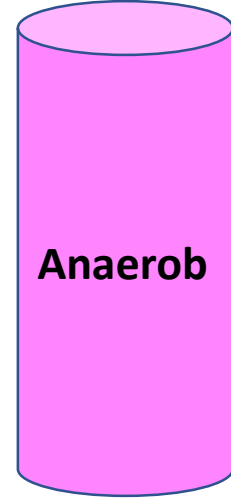
- Tanıda en önemli yöntem 
- Antibiyotik almamış hastalarda %90-95 pozitiflik !!!
- Etkenin belirlenmesi, antibiyotik duyarlılığı
- Ampirik tedavi  etkene yönelik tedavi

Kan kültürü doğru alımı

- Uygun cilt temizliği (alkol bazlı antiseptiklerle)
- %2-3 oranındaki kontaminasyonun kabul edilebilir olduğu bildirilmekte
- İdeali 24 saat içinde farklı venlerden 3 set (her şişeye 10 ml)
- Bakteriyemi saptanmasında
 - ✓ 1 set (20 ml) % 65-75
 - ✓ 2 set (40 ml) %80-90
 - ✓ 3 set (60 ml) %96-98
- Doğru alınan kan kültürleriyle kültür negatif İE oranları %30 → %5



Aerob



Anaerob

1 set kan kültürü

Ne zaman alınmalı?

- İdeali 24 saat içinde farklı venlerden alınan 3 set
- Ateşin yükselmeye başladığı dönemde
- **İE'de sürekli bakteriyemi !!** Ateş yükselmesini beklemeden
- Antibiyotik tedavisi başlamadan hemen önce
- Septik hasta antibiyotik kesilemiyor → en uygun zaman, bir sonraki dozdan hemen önce
- Öncesinde antibiyotik kullanmış hasta → kesildikten 2-3 veya 7-10 gün sonra ??

Hangi aralıklarla kaç set ?

Circulation

Volume 132, Issue 15, 13 October 2015; Pages 1435-1486
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296>



AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

- Farklı venlerden alınan **en az 3 set** kan kültürü
- İlk ve son kan kültürü alımı arasında en az 1saat olmalı

Hangi aralıklarla kaç set ?



European Heart Journal (2015) **36**, 3075–3123
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES



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)

Download

- Farklı venlerden alınan **en az 3 set** kan kültürü
- İlk ve son kan kültürü alımı arasında en az 1saat olmalı

Hangi aralıklarla kaç set ?

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 269–289
doi:10.1093/jac/dkr450 Advance Access publication 14 November 2011

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy

F. Kate Gould^{1*}, David W. Denning², Tom S. J. Elliott³, Juliet Foweraker⁴, John D. Perry¹, Bernard D. Prendergast⁵,
Jonathan A. T. Sandoe⁶, Michael J. Spry¹ and Richard W. Watkin⁷

- Şüpheli endokardit ve sepsis/ septik şok olgularında bir saat içerisinde **2 set kan kültürü** alınması
- Subakut ve kronik prezentasyonda en az 6 saat arayla **3 set kan kültürü**

Hangi aralıklarla kaç set ?

- Kaç set ve hangi zaman alınacağı rehberlere göre farklılık göstermekte

Antibiyotik tedavisi başlamadan önce 1 set kan kültürü, yarım saat sonra ikinci set kan kültürü ve ilk setten bir saat sonra üçüncü set kan kültürü alınmalı (farklı venlerden)

Kan kültürü

- Alınan tüm setlerde üreme olması beklenir
- KNS ve difteroid basiller  cilt florasından **kontaminasyon ?**
- ✓ Tüm setlerde üremeleri halinde ve yabancı cisim varlığında **etken ?**
- Periferik venlerden alınmalı (kateteri olsa dahi)
- Kan kültürü kontaminasyon oranları
 - ✓ Periferik ven % 1.2 - 7.3
 - ✓ Kateter % 3.4 – 13
- Kan kültürü pozitif olan hastaların kontrol kan kültürleri 48 saatte bir **2 set olarak** alınmalı

Kapak kültürü

- Gram boyama, kültür ve histopatolojik inceleme
- İE düşünülmeyenlerde rutin kapak kültürü $\emptyset$
- İE olmayan 1030 hastanın 293 (%28.4) 'ünde, İE olan 71 hastanın ise 28 (%39.4)'inde kapak kültürü pozitif
- Duyarlılık %25.4, özgüllük %71.6
- Kan ve kapak kültüründe aynı etkenin üremesi mortalite için risk faktörü
- Kan kültürüyle uyumsuz sonuçlarda kan kültürü dikkate alınmalı
- ✓ Yalancı pozitiflik %28-36

Etkenin tanımlanması

- Kapak ve kan kültüründe üretilen etkenler tür düzeyinde tanımlanmalı
- Konvansiyonel yöntemler ya da gerektiğinde MALDI-TOF (NVS, HACEK)
- Gerektiğinde ileri tanımlama yöntemleri (16S RNA geninin çoğaltılıp dizilemesi, tam genom dizileme...)

Kültür negatif İE etkenleri

- *Brucella* spp. (ülkemizde en sık)
- *C. burnetii*
- *Bartonella* spp.
- *L. Pneumophila*
- *Chlamydia* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *T. whipplei*

Serolojik yöntemlerle araştırılmalı

- Wright agglütinasyon
- IFA

→ kapak histopatolojisi yada moleküler

Moleküler yöntemler

- **Özgül bir klinik şüphe yoksa**

- ✓ Tüm bakterilerde yaygın olarak bulunan 16S rRNA, 23S rRNA ve *rpoB* genlerini hedefleyen kapsamlı PCR

- **Etken öngörülebiliyorsa**

- ✓ Patojene özgü gerçek zamanlı PCR
- Öncesinde **antibiyotik kullanan kültür negatif hastalarda** multipleks PCR testleriyle patojen araştırılmalıdır (Septifast, SepsiTest...)
- **Antibiyotik kullanım öyküsü olmayan** hastalarda ise kalp kapağında, 16S rRNA gen analizi ve *T. whipplei* için PCR incelemesi yapılmalıdır

Aklımızda kalanlar

- HD hastalarında *S.aureus*, KNS sık, Gram negatifler ve mantarları da unutmayalım!!!!
- Tanıda **kan kültürü** altın standart
- Kültür negatif İE önce **serolojik** sonra **moleküler** yöntemler
- Moleküler testlerin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek
- Standardize değil
 - Maliyet
 - Yanlış pozitiflik (kontaminasyon)
 - Etken/ kontaminasyon ayrımı ?

İLGİNİZ İÇİN



...