

İNFEKTİF ENDOKARDİT

2023'TE NELER DEĞİŞTİ?

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



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

Mikrobiyolojik Tanıda Neler Değişti?



Serap Şimşek-Yavuz, MD

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye*



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

İnfektif Endokarditin Mikrobiyolojik Tanısında Neler Değişti?

Sunum planı

- Mikrobiyolojik tanı neden önemli
- Kan kültürüyle ilgili yenilikler, Duke-ISCVI-2023, ESC-2023
- Kan kültürü ng durumlarda yenilikler, Duke-ISCVI-2023, ESC-2023
- Doku tanısında yenilikler
- Sessiz endokarditlerin tanınması



İnfektif Endokarditte Mikrobiyolojik Tanının Önemi

2000 hasta, İspanya, BCNIE vs BCPIE

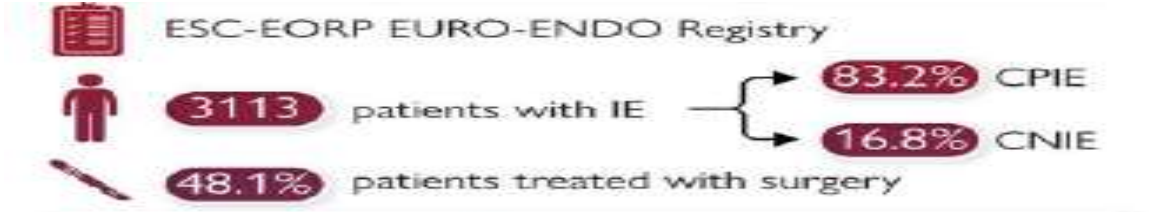
Multivariate analysis. In-hospital mortality.

Variable	Odds ratio	OR (95% CI)	p
Charlson Index	1.1	(1.1–1.2)	<0.001
Sex (male)	0.7	(0.5–0.9)	0.021
Abscess	0.6	(0.5–0.8)	0.001
New heart failure	2.4	(1.8–3.2)	<0.001
EuroSCORE	1.03	(1.02–1.03)	<0.001
Surgery	0.6	(0.5–0.8)	0.002
Absence of microbiological diagnosis	1.8	(1.1–2.9)	0.016
Prosthetic IE	1.4	(1.02–1.9)	0.035

Díez-Villanueva P. *Int J Cardiol* 2016; 220: 162-165.

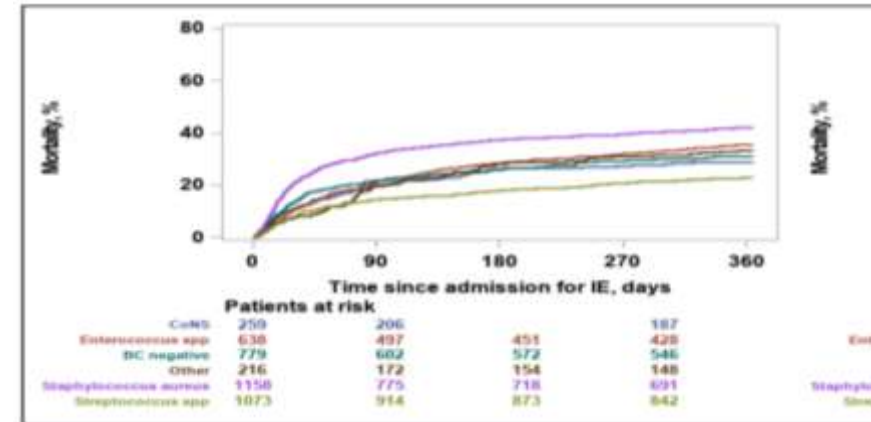
4123 hasta , Danimarka

Mortalite, BCNIE'de streptokoksikten yüksek (OR, 1.99 [%95 CI, 1.52–2.61])



BCNIE mortalite [HR] 1.3, p = 0.02

Kong WKF. *Europ Heart J* 2022; 43, 2770–2780, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307>



Østergaard L. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(16):e025801. doi: 10.1161/JAHA.122.025801

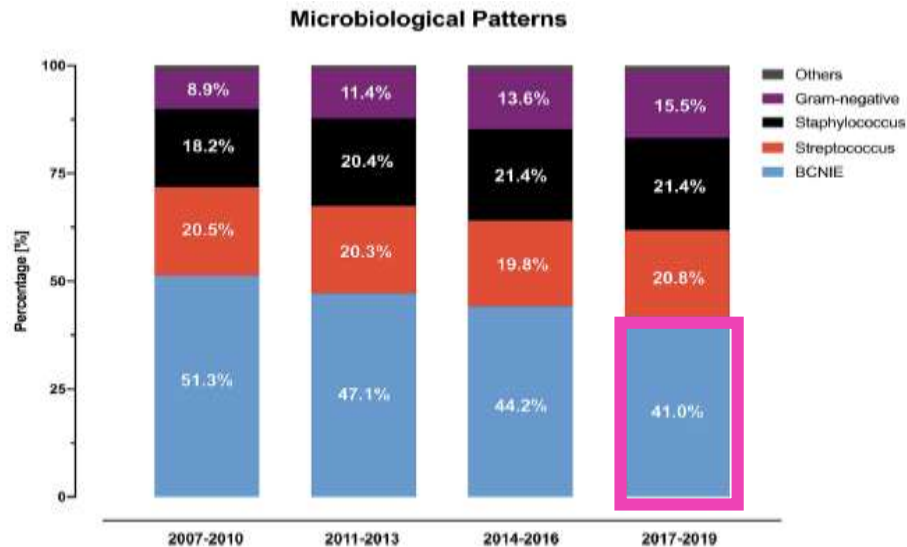
İnfektif Endokarditte Mikrobiyolojik Tanının Önemi

• Avrupa Endokardit Kohortu

Total	High income	Upper-middle income	Lower-middle income	P-value
(n = 3113)	(n = 2352)	(n = 478)	(n = 283)	
2458/3113 (79.0%)	1975/2352 (84.0%)	335/478 (70.1%)	148/283 (52.3%)	<0.001

Sengupta SP. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 ;9(1):85-96. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac012

• Almanya



Becher PM. *Clinical Research in Cardiology* 2022; <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02100-4>

• Türkiye

Causative microorganisms	Native valve	Intracardiac device			Total, n (%)
		Pacemaker/ ICD*, n	Early prosthetic valve, n	Late prosthetic valve, n	
Defined causative agent	122	15	47	69	253 (77.8)
<i>Staphylococcus spp</i>	49	14	23	31	117 (36.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31	10	10	14	65 (20.1)
MRSA	1	0	5	0	6 (1.9)
MSSA	30	10	5	14	59 (17.3)
CoNS	18	4	13	17	52 (16.0)
Methicillin-resistant CoNS	10	1	11	9	31 (9.6)
Methicillin-sensitive CoNS	8	3	2	8	21 (6.5)
<i>Streptococcus spp</i>	52	0	2	9	63 (19.4)
<i>Viridans Streptococcus</i>	44	0	2	9	55 (17.0)
<i>Streptococcus bovis</i>	4	0	0	0	4 (1.2)
Nutritionally variant streptococci	4	0	0	0	4 (1.2)
<i>Abiotrophia defectiva</i>	3	0	0	0	3 (0.9)
<i>Granulicatella elegans</i>	1	0	0	0	1 (0.3)
<i>Enterococcus spp</i>	11	0	0	11	22 (6.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	0	0	9	19 (5.9)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0	0	2	3 (0.9)
<i>Brucella melitensis</i>	5	1	0	9	15 (4.6)
Non-fermentative Gram-negative rods	2	0	12	2	16 (4.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	6	1	7 (2.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	5	1	6 (1.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	0	2 (0.6)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0	0	0	1 (0.3)
<i>Candida spp</i>	1	0	6	1	8 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	0	0	5	0	5 (1.5)
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0	1	0	2 (0.6)
Other non-albicans <i>Candida spp</i>	0	0	0	1	1 (0.3)
Enterobacteriaceae	0	0	4	2	6 (1.8)
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1	1	2 (0.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	0	1 (0.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	1	2 (0.6)
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1	0	1 (0.3)
HACEK	1	0	0	2	3 (0.9)
<i>Eikenella corrodens</i>	1	0	0	0	1 (0.3)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	0	0	0	2	2 (0.6)
<i>Kytococcus schroeteri</i>	0	0	0	1	1 (0.3)
<i>Bartonella henselae</i>	0	0	0	1	1 (0.3)
<i>Bacillus licheniformis</i>	1	0	0	0	1 (0.3)
Undefined causative agents	44	3	5	20	72 (22.2)
Total	166	18	52	89	325 (100)

Şimşek-Yavuz S. *Int J Infect Dis*. 2015 Jan;30:106-14. doi: 10.1016/j.ijid.2014.11.007

The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria

Vance G. Fowler Jr,^{1,2,*} David T. Durack,¹ Christine Selton-Suty,³ Eugene Athan,⁴ Arnold S. Bayer,^{5,6} Anna Lisa Chamis,¹ Anders Dahl,⁷ Louis DiBernardo,¹

- Mikrobiyolojik tanının önemi kabul edilmesi
- Tüm mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin dahil edilmesi

2023 Duke/ISCVİD İE Mikrobiyolojik Tanı Majör Ölçütler

Majör Ölçütler

1. İnfektif endokarditle uyumlu pozitif kan kültürü

a. İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis*, HACEK grubu, *Staphylococcus aureus*; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla, toplumdaki edinilmiş enterokoklar

ya da

b. İE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli 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

c. *Coxiella burnetii* için tek şişe pozitif kan kültürü ya da faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması

(1) Kan kültürü pozitifliği

- i. Endokardite sıklıkla neden olan mikroorganizmaların 2 veya daha fazla sayıda ayrı kan kültürü setinde üretilmesi (tipik olanlar)
- ii. İE'ye ara sıra veya nadiren neden olan mikroorganizmaların 3 veya daha fazla kan kültürü setinde üretilmesi (tipik olmayanlar)

- «Kan kültürü seti», aynı anda alınmış, biri aerob, bir anaerob şişeye ekilmiş kan kültürü
 - 3 set, 60 ml
- “Pozitif kan kültürü seti» şişelerin en az birinde üreme olması

2023 Duke/ISCVID İE Tanı Ölçütleri

Tipik Endokardit Etkenleri

Majör Ölçütler

1. Infektif endokarditle uyumlu pozitif kan kültürü

a. İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik

mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis*, HACEK grubu, *Staphylococcus aureus*; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla toplumdaki edinilmiş enterokoklar

ya da

b. İE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli 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

c. *Coxiella burnetii* için tek şişe pozitif kan kültürü ya da faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması

- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*; *Enterococcus faecalis*, tüm streptokok türleri (*S.pneumoniae* ve *S. pyogenes* hariç), *Granulicatella* ve *Abiotrophia* spp., *Gemella* spp., HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella kingae*)
- Intrakardiyak yabancı cisim olanlarda
 - KNS, *Corynebacterium striatum* ve *Corynebacterium jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, non-tüberküloz mikobakteri türleri (özellikle *M. chimaerae*) ve *Candida* spp.

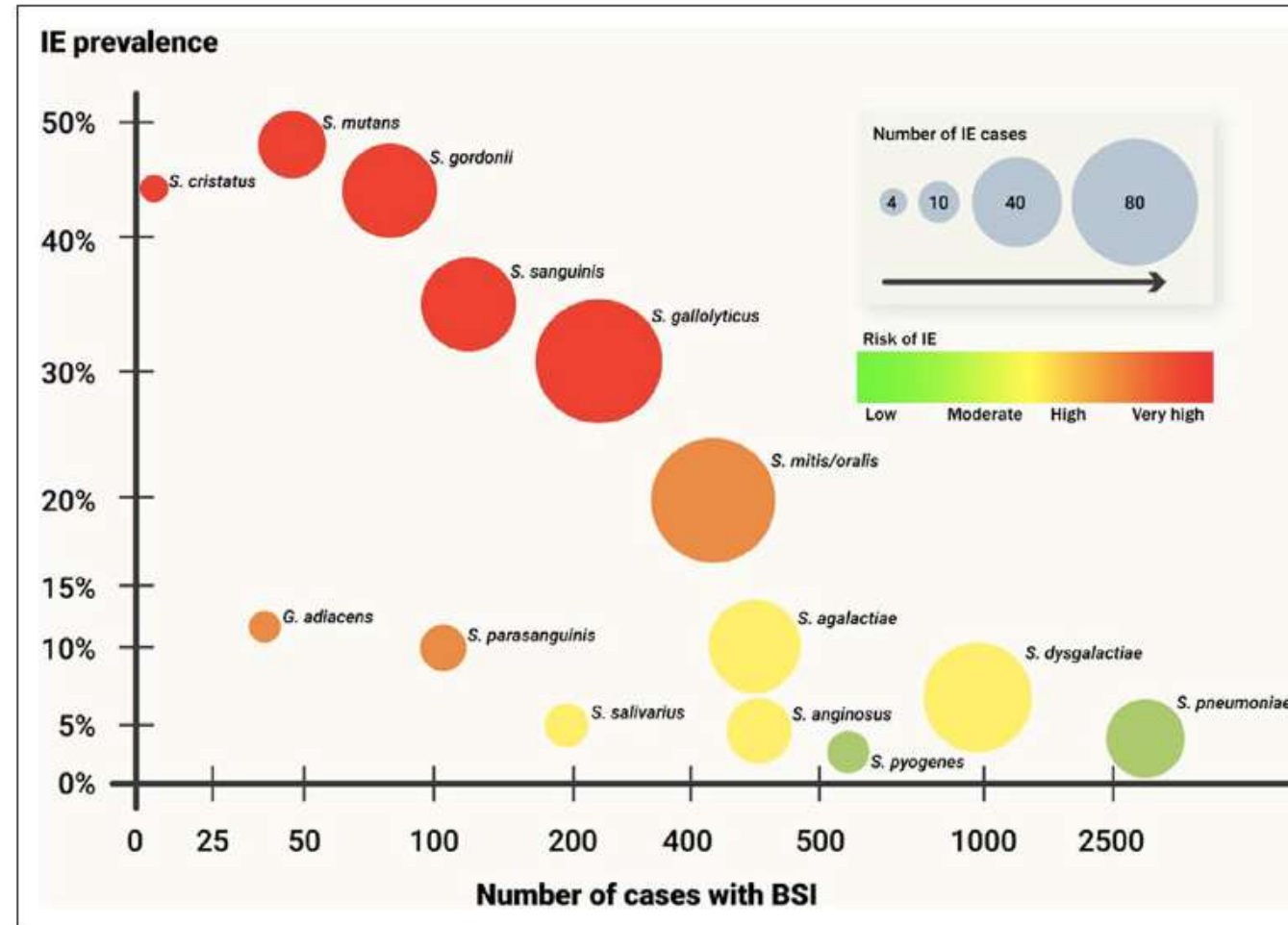
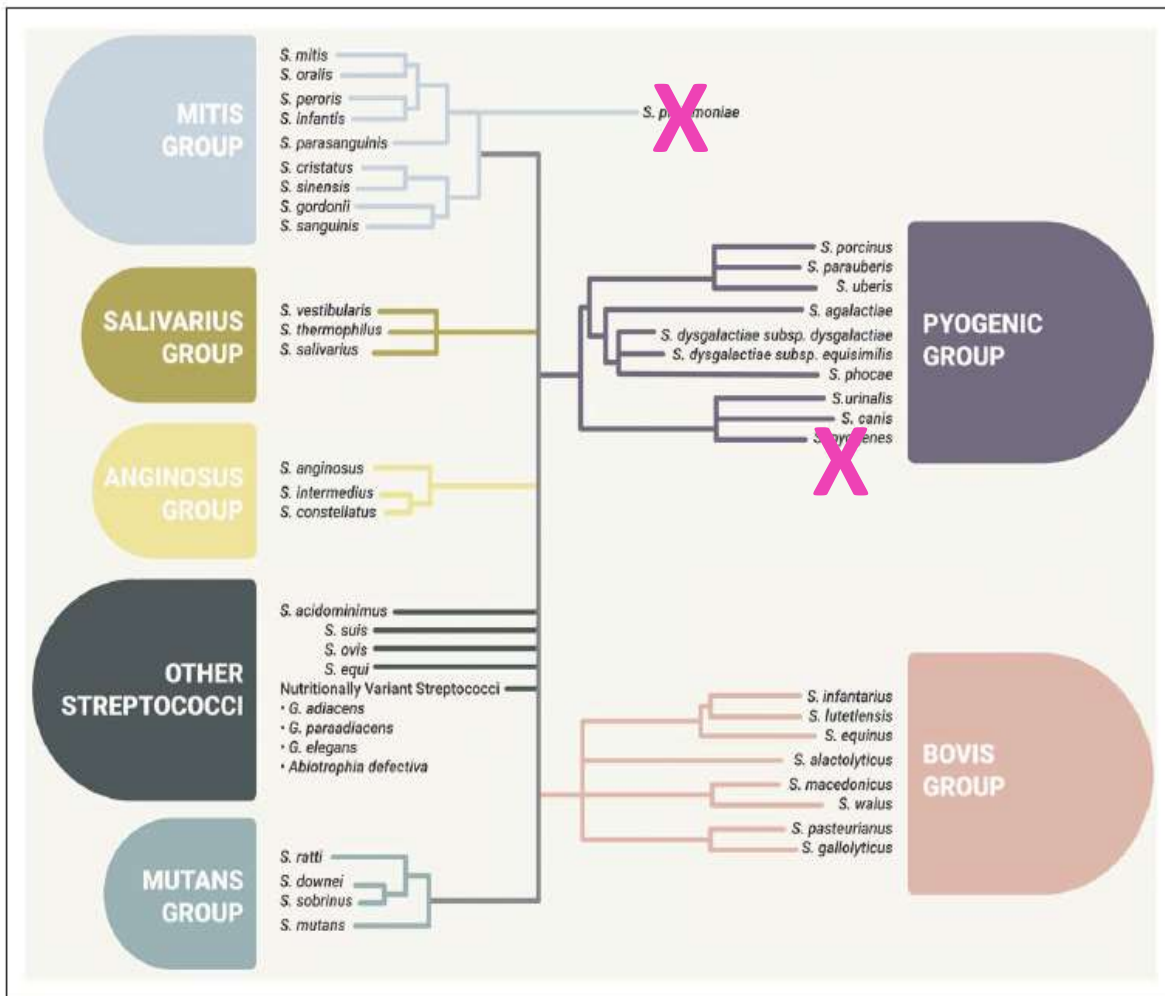
2023 Duke/ISCVID İE Tanı Ölçütleri

Yeni Dahil Edilmiş Tipik İE Etkenleri

Bakteriyemilerde İE ve İE'de 30 günlük ölüm riski

- *Staphylococcus lugdunensis* %14, % 20
- KNS: %2, %7
- *S.aureus*: %5, %9
- *Abiotrophia* %21,
- *Granulicatella* (9 of 124)
- *Gemella* %7.3
- *Aerococcus* %3.8

Yeni Eklenmiş Tipik İE Etkenleri



Chamat-Hedemand *S. Circulation* 2020; 25:142(8):720-730. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046723

Delgado V. *European Heart Journal* (2023) 00, 1–15 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

Yeni Eklenmiş Tipik İE Etkenleri

- *Enterococcus faecalis*
 - Edinildiği yerden bağımsız
 - ESC-2023 de de aynı modifikasyon
 - Eski Duke ölçütleri, kesin *E. faecalis* İE'nin %30'unu kaçırıyor

- *Serratia* spp., *P.aeruginosa*

A

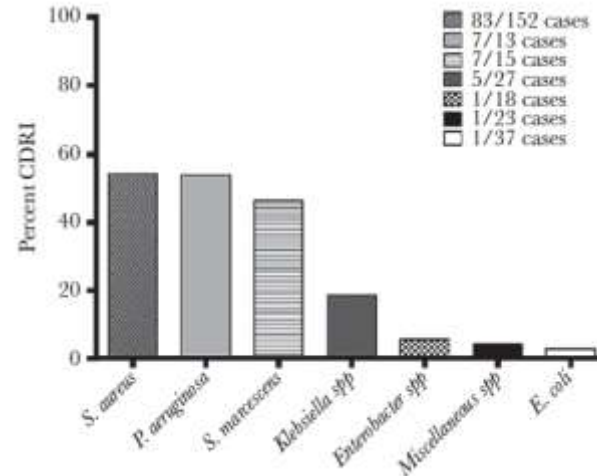
IE expert team decision

	Endocarditis	No endocarditis	
The Modified Duke criteria			
Definite IE	63	0	PPV 100%
Not definite IE	27	254	NPV 90%
	Sensitivity 63/90 = 70%	Specificity 254/254 = 100%	

B

IE expert team decision

	Endocarditis	No endocarditis	
Enterococcal adjusted Duke criteria			
Definite IE	86	0	PPV 100%
Not definite IE	4	254	NPV 98%
	Sensitivity 86/90 = 96%	Specificity 254/254 = 100%	



Yeni Eklenen Tipik İE Etkenleri (Yabancı Cisim Varlığında)

- KNS, *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*
- Deri florası elemanları
- Gerçek patojenken “kontaminan” olarak yorumlanabilirler
- Kan kültürü kontaminasyonunu azaltacak etkili politikalar

Sohail MR. CMI 2009; <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02703.x>

Dargère S. Clin Microbiol Infect. 2018 ;24(9):964-969. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.030

Cabanilla MG. J Cardiol Cases. 2022;26(3):194-196. doi: 10.1016/j.jccase.2022.04.014

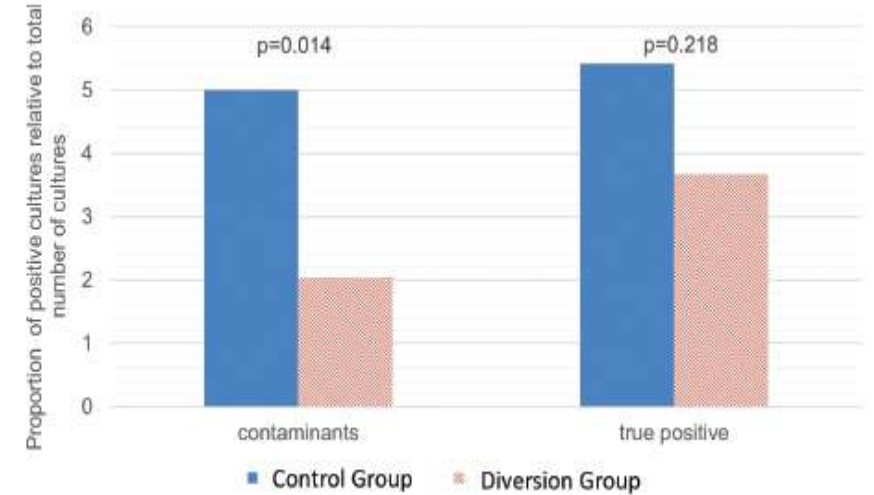
Popa-Fotea NM. Curr Med Res Opin. 2022;38(12):2077-2083. doi: 10.1080/03007995.2022.2122673

Modification of Blood Test Draw Order to Reduce Blood Culture Contamination: A Randomized Clinical Trial

Frederic S. Zimmerman,^{1,2,3} Hani Karamneh,^{2,3} Eli Ben-Chetrit,² Todd Zalut,⁴ Marc Assous,⁵ and Phillip D. Levin¹

• İlk örneğin diversiyonu tekniği (ISDT)

- Alınan kanın ilk ml'si başka bir tüpe veya kan kültür şişesine konulması
- Kontaminasyon : 10/490 (%2.0) vs 24/ 480 (%5.0) (P = 0.01)



Gerçek Patojenleri Kontaminanlardan Ayırt Etme



ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-07368-7

OPEN

Disease-associated genotypes of the commensal skin bacterium *Staphylococcus epidermidis*

Méric G.. *Nat Commun* 2018; 9:5034, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07368-7>

- Gerçek patojenlerde olan genler tanımlanarak oluşturulan model
- KNS'ler %80 doğrulukla infeksiyonu öngördürmüştü

Improved Genomic Prediction of *Staphylococcus epidermidis* Isolation Sources with a Novel Polygenic Score

Hellmann KT. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0141222. doi: 10.1128/jcm.01412-22

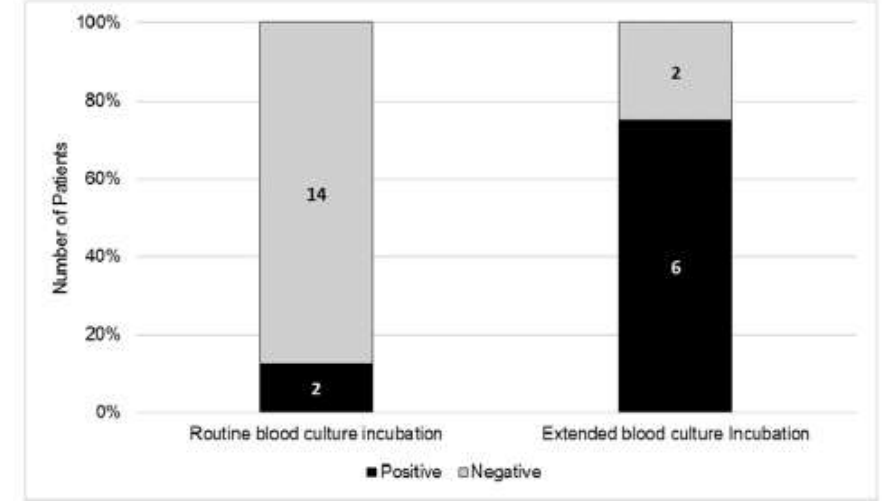
- Poligenik skor
- Gerçek patojenleri %76 ayırmıştı

- **Günlük Pratikte: Multidisipliner yaklaşım, klinik değerlendirme, bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması, pozitif set sayısı, üreme zamanı, fenotiplendirme ve antimikrobiyaya duyarlılık profilleri**

Dargère S. *Clin Microbiol Infect.* 2018 ;24(9):964-969. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.030

Yeni Eklenen Tipik Patojenler (Yabancı Cisim Varlığında)

- *Cutibacterium acnes*
 - Protez kapak endokarditlerinin %6-8'i
 - Olguların 1/3'ünde kan kültürleri ng
 - 14 günlük inkübasyon ve anaerob pasaj
 - 24 *C. acnes* IE hastası
 - Kan kültürü 14 gün inkübe edilenlerde 6/8 (%75) poz
 - Standard inkübasyon : 2/16 (%12.5), p 0.005
- *M.chimaera*
 - KVC HCD'dan kaynaklanan İE
 - Myco-F, 42 gün inkübasyon



2023 Duke/ISCVID İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri

Majör Ölçütler

1. İnfektif endokarditle uyumlu pozitif kan kültürü

a. İki ayrı kan kültüründe IE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis*, HACEK grubu, *Staphylococcus aureus*; ya da başka bir odak odak olmaması koşuluyla, toplumdaki edinilmiş enterokoklar

ya da

b. IE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli 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

c. *Coxiella burnetii* için tek şişe pozitif kan kültürü ya da faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması

Mikrobiyolojik majör ölçütler

(2) Laboratuvar testlerinde pozitiflik i. Kanda PCR veya diğer nükleik asit temelli (amplikon (16S veya 18S) veya metagenomik dizileme) tekniklerle *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. veya *Tropheryma whipplei* pozitifliği belirlenmesi

veya

ii. *Coxiella burnetii* anti faz I immunoglobulin G (IgG) antikor titresinin >1:800 belirlenmesi veya tek şişe kan kültüründe üretilmesi

veya

iii. İndirekt immunofloresan testinde (IFA) *Bartonella henselae* veya *Bartonella quintana* IgG titresinin $\geq 1:800$ olmak üzere IgM IgG antikorlarının belirlenmesi

TR için *Brucella* spp. ve Wright'da eklenmeli

İE'li Hastalarda Kan Kültürü Negatifliğinin Nedenleri

- Antimikrobik kullanılmış olması
 - KK Duyarlılığı %52.9 (CI, 42.8% to 62.9%)
- *Coxiella* spp.
- *Bartonella* spp.
 - Normal kan kültürü şişelerinde üretilebilir
 - 8 günlük inkübasyon, özel kültür yöntemi
- *T.whipplei*
- Çözüm: Serolojik ve moleküler yöntemler
 - Kan ve dokuda özgül/geniş PCR, 138 olgunun %78'inde etken tanımlanmış

Cheng MP. *Ann Intern Med* 2019; 171:547-554, <https://doi.org/10.7326/M19-1696>. opens in new tab)

Pazin GJ SS. *Arch Intern Med*. 1982; 142(2): 263-8

Gould FK. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(2): 269-89.

Dickerman SA. *Am Heart J* 2007;154:1086-94; doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.023

Fournier PE. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392

Kan Kültürü Negatif Hastalarda Serolojik Testler

Kronik infeksiyon, IgG

- Wright STA (Coombs'lu) ($\geq 1/160$) veya Brucellacapt ($\geq 1/320$)
- *Coxiella burnetii* phase I IgG ($\geq 1/800$)
- *Bartonella quintana/henselae* IgG ($\geq 1/800$)
- *Legionella* spp. IgG ($\geq 1/256$)
- *Mycoplasma pneumoniae* IgG
- *Chlamydomphila pneumoniae* IgG ($\geq 1/512$)
- Galaktomannan (*Aspergillus* spp. için, yapay kapakta) (≥ 0.5)

İE Tanısında Moleküler Yöntemler

- **NAAT temelli testler (tam kan/plazma)**
 - Mikroorganizmaya yönelik PCR testleri
 - Multipleks PCR testleri
- **Metagenomik, gelecek nesil dizileme (tam kanda)**
 - Amplikon temelli: 16S rRNA/18S rRNA genlerinin PCR'la çoğaltılması +dizileme
 - Shotgun metagenomik: Hedeflenmemiş NGS, tüm genomik içeriğin dizilenmesi

Farrell JJ. PLOS One 2013; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066349>

Peri AM. Clin Microbiol Infect. 2022 Feb;28(2):195-201. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.039

Gu W. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2019. 14:319–38; <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751>

Tam Kandan NAAT Temelli Testler

- IE'de düşük dereceli bakteriyemi (1 CFU/mL)
- Kanda PCR inhibitörleri var
- Tam kandan NAAT'la duyarlılık, dokuya göre düşük
 - *Bartonella* PCR kapak dokusunda %92, kanda %33 duyarlı
- Kapak cerrahis yapılamayacaklarda düşünülebilir
- **Multipleks PCR testleri**

Technology	Assay (manufacturer)	TAT (h)	Organisms detected	Resistance genes detected	Complexity—Personnel experience level	Sensitivity/specificity
Multiplex real-time PCR	Magicplex™ Sepsis Real-Time test (Seegene)	3–5	73 Gram positives, 12 Gram negatives, 6 fungi	<i>mecA</i> , van A/B	Multi-step automated Specially trained personnel	29%–65%/66%–95%
PCR + miniaturized magnetic resonance	T2Bacteria® panel (T2Biosystems)	4–7	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> ² , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i>	—	Fully automated Trained personnel	90%/96%–98%

- **Spesifik PCR Testleri: Performansı daha iyi ; *Streptococcus gallolyticus* ve *Staphylococcus aureus* IE de iyi**

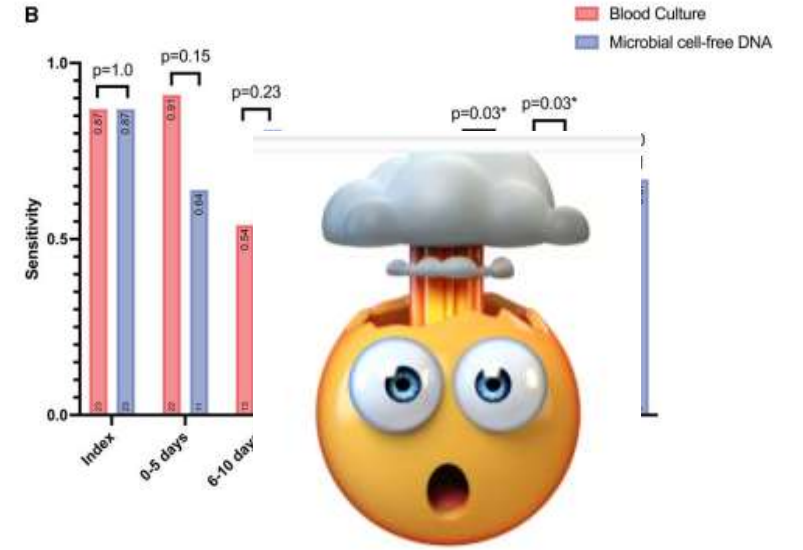
Tam Kandan Metagenomik Temelli Testler (KDİ Tanısında)

Technology	Assay (manufacturer)	TAT (h)	Organisms detected	Resistance genes detected	Complexity–Personnel experience level	Sensitivity/specificity
PCR of 16S/18S regions, followed by sequencing	SepsiTest™ (Molzym)	8–12	Over 345 Bacteria and 8 fungi	—	Partially automated Specially trained personnel	48%/86%
PCR of 16S/18S regions, followed by sequencing	Micro-Dx™ (Molzym)	7	Over 200 bacterial and 65 fungal genera	—	Partially automated Specially trained personnel	Performance on whole blood not provided
PCR of 16S/28S regions, followed by sequencing	Hybcell Pathogens DNA (CubeDx) ^a	3	Bacteria: 56 species and 11 genera Fungi: 19 species + 5 genera	<i>vanA B, mecA C, CTX-M, KPC, OXA-48, NDM, IMP</i>	Partially automated Specially trained personnel	63%/83%
Untargeted NGS	iDTECT® Dx Blood (PathoQuest) [NGS platform: MiSeq (Illumina)]	NA	Over 1200 pathogens (bacteria and viruses)	—	Not provided Specially trained personnel	(Negative predictive value: 98.4%)
Untargeted NGS	Karius NGS plasma Test™ (Karius) [NGS platform: NextSeq (Illumina)]	53 ^{b,c}	Over 1200 pathogens (bacteria, fungi, DNA viruses ^b and parasites)	—	High complexity test Specially trained personnel	93%/63%

- IE Tanısında mNGS: 3 çalışmanın meta-analizi, 68 IE hastasında duyarlılık % 47- 80, özgüllük %71.4-100

Microbial Cell-Free DNA Identifies the Causative Pathogen in Infective Endocarditis and Remains Detectable Longer Than Conventional Blood Culture in Patients with Prior Antibiotic Therapy

- 23 kesin IE
- KK vs tam kandan mcfDNA NGS (Karius)
- Duyarlılık: İkisinde de %87
- Antibiyoterapi altında pozitiflik süresi
 - mcfDNA için 38.1
 - KK için 3.7 gün, OR 2.95; $p = 0.03$
- mcfDNA seviyeleri cerrahi tedavi sonrası hızla düşmüş
- mcfDNA NGS: Hem tanıda hem tedavi yanıtını izlemede



Maliyeti US\$2000

2023 Duke/ISCVİD İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri

Minör Ölçütler [†]
1. Yatkınlık: İE'ye yatkınlık oluşturan kalp hastalığı, İVDU olma
2. Ateş: vücut sıcaklığının >38°C olması
3. Vasküler olaylar (sadece görüntülemeyle saptananlar dahil): majör arteriyel embolizm, septik pulmoner infarktlar, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama; konjunktival kanamalar ve Janeway lezyonları
4. İmmünolojik olaylar: glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, rematoid faktör pozitifliği
5. Mikrobiyolojik kanıtlar: majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü pozitiflikleri ya da İE ile uyumlu bir mikroorganizmayla aktif infeksiyonu gösteren serolojik kanıtlar

- **Kalp/protezleri/emboli dışındaki steril bölgelerden kültür, PCR veya diğer nükleik asid temelli testlerle İE'le uyumlu mikroorganizma saptanması**
- **Destekleyen ek bir klinik veya mikrobiyolojik kanıt olmaksızın kalp kapağı veya telde PCR'la bir deri bakterisinin bulunması**
- **ESC 2023: Kardiyak doku veya emboliden 16S/18S rRNA PCR dizilemede pozitiflik minor ölçüt**

2023 Duke/ISCVID İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri

Kesin İnfektif Endokardit Tanısı Koydurur

Patolojik ölçütler

- Vejetasyonda, embolize olmuş vejetasyonda veya intrakardiyak bir absede mikroorganizma **üretilmesi** veya **histopatolojik** incelemede mikroorganizma gösterilmesi veya
- Histopatolojik incelemede vejetasyon, apse gibi aktif endokardit gösteren lezyonların belirlenmesi

Patolojik ölçütler

- Aktif endokarditin klinik bulguları varlığında vejetasyonda, kardiyak dokuda, çıkarılmış yapay kalp kapağında veya halkasında, asendan aort greftinde (eşlik eden kapak tutulumunun kanıtlarıyla birlikte), CIED'den veya arteriyel bir emboliden **bir mikroorganizmanın tanımlanması**

2023 Duke/ISCVID İnfektif Endokardit Tanı Ölçütleri

Kalpten çıkarılmış örneklerde mikroorganizma tanımlama yöntemleri

- Kültür
- Boyama
- İmmünolojik teknikler
- PCR veya amplikon (16S, 18S, internal transkripte edilmiş ara parçalar) temelli dizilemeler
- Metagenomik (shotgun) dizileme
- Taze veya parafinde sabitlenmiş dokuda a in-situ hibridizasyon dahil diğer nükleik asid temelli testler

Kalp Kapaklarında Moleküler Testler

Moleküler analizler için kapaklar tercih

- PCR temelli
 - Özgül veya multipleks PCR
 - Duyarlılık %33-90 , özgüllük %77-100
- NGS
 - Amplikon temelli (16S or 18srRNA geni PCR+NGS): Duyarlılığı %41-%96, özgüllüğü %90-100
 - Shotgun metagenomikler
 - Sistemik derleme: 4 çalışma, 252 kapak (219 IE, 33 non IE)
 - Duyarlılık : %85.9 -100 (kan/kapak kültüründen iyi) , özgüllük: %72.7-100
 - CIED: 1 çalışma, 60 CIED: Duyarlılık : %18 (jeneratör), %48 (teller için)

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

Molecular Analysis With 16S rRNA PCR/Sanger Sequencing and Molecular Antibigram Performed on DNA Extracted From Valve Improve Diagnosis and Targeted Therapy of Infective Endocarditis: A Prospective Study

- 137 kesin IE ve 52 IE olmayan

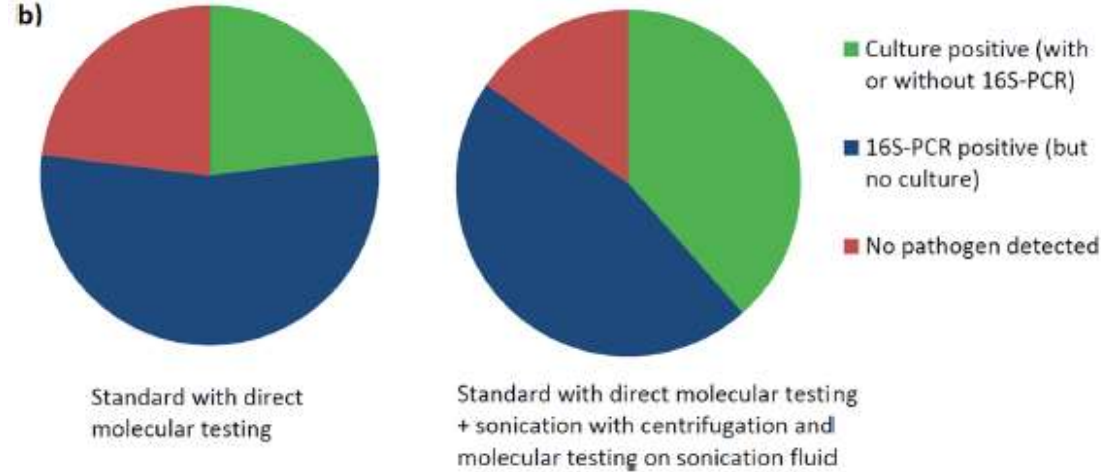
IE'nin etyolojik tanısında performanslar

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Blood culture	55%
Valve culture	22% (15%-30%)	99% (90%-100%)	97% (83%-100%)	32% (25%-40%)
Molecular analysis	88% (18%-93%)	100% (93%-100%)	100% (97%-100%)	75% (64%-85%)

- Moleküler analizler, 57/62 BCNIE'de tanı sağlamış
- BCNIE %92'sinde tedaviyi değiştirmiş
- Moleküler antibiyogramlar AST ile %100 uyumlu
- Moleküler analizler IE olmayanların %100'ünde ng

Kalp Kapaklarının Kültürü /Sonikasyon

- Sonikasyonla üreme 6/26'dan 17/26'ya ($p = 0.003$) yükselmiş, CIED için de yararlı



- Kapak kültürü: IE tanısı koydurmada duyarlılık %25, özgüllük %72 bulunmuş
- IE düşünülmeyen hastalarda yapılması önerilmiyor??????

Blomström-Lundqvist C. *Europace*. 2020 Apr 1;22(4):515-549. doi: 10.1093/europace/euz246

Pablo Elpidio García-Granja. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68;1017-23, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy684>

Gomes A. *Sci Rep*. 2018 Aug 28;8(1):12967. doi: 10.1038/s41598-018-31029-w.

Muñoz P. *J Clin Microbiol*. 2008 Sep;46(9):2897-901. doi: 10.1128/JCM.02173-07

Sessiz İnfektif Endokardit

- 2001, EA, 41yo, M, biküspid aort kapağı
- Dispne, ciddi aort yetersizliği
- 26/03/2001: AVR
 - Çok destrüktif bir kapak, kültüre gönderilmiş, patoloji yok
 - Kültür: MSKNS (**kontaminasyon??**), PG,OX duyarlı
- 05/04/2001: Taburcu
- 25/5/2001: Ateş, 3 KK: MSKNS (PG, OX duyarlı), İHKM konsültasyonu
 - AVR'den 2 ay önce 1-2 haftalık ateş, grip? Oral antibiyotiklerle iyileşmiş , cerrahi öncesi semptomu yok
 - 2 ayrı kez redo AVR +antibiyotik tdv.ne ragmen yineleyen yapay kapak İE ile kaybedildi

Sessiz İnfektif Endokardit

- İE bazen latent veya çok az semptomlu olabilir
- Kapaklarda ilerleyici hasara, dejenerasyona/disfonksiyona, kapak ayrışmasına yol açabilir
- Ana başvuru semptomu: kalp/kapak yetmezliği
 - İnfeksiyonun kardinal semptomları olmayabilir

Sessiz İnfektif Endokardit-*Cutibacterium* spp.

Journal Article

Silent Native-valve Endocarditis Caused by *Propionibacterium acnes*

Rintaro Yamamoto¹, Shigeru Miyagawa¹, Hideharu Hagiya¹, Keigo Kimura², Isao Nishi¹, Norihisa Yamamoto², Hisao Yoshida², Yukihiko Akeda², Kazunori Tomono², Koichi Toda¹ and Yoshiki Sawa¹

annals

JOURNAL HOME ABOUT ISSUE ARCHIVE AHI

Home / The Annals of The Royal College of Surgeons of England / Vol. 104, No. 7

Case Report | Published Online 27 April 2022

Occult prosthetic aortic valve endocarditis caused by *Propionibacterium acnes*: a case report

Authors: M. Servito, A. Srinivas, K. H. Srinivas, Y. Yamamoto, R. Yamamoto, T. M. Peery

FIRST CLINICAL CASE REPORT

Chronic endocarditis due to *Legionella anisa*: a first case difficult to diagnose

F. Compain^{1,2,6}, P. Bruneval^{1,2,6}, S. Jarraud^{6,7}, S. Perrot³, S. Aubert³, V. Napoly⁴, A. Ramahefasolo¹, J.-L. Mainardi^{1,2,6} and I. Podglajen^{1,2,6,5}

Findings that shed new light on the possible pathogenesis of a disease or an adverse effect

CASE REPORT

Silent destruction of aortic and mitral valve by *Klebsiella pneumoniae* endocarditis

Compain F. *New Microbes New Infect.* 2015 Oct 22;8:113-5. doi: 10.1016/j.nmni.2015.10.003

Servito M. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022 Jul;104(7):e216-e218. doi: 10.1308/rcsann.2021.0334

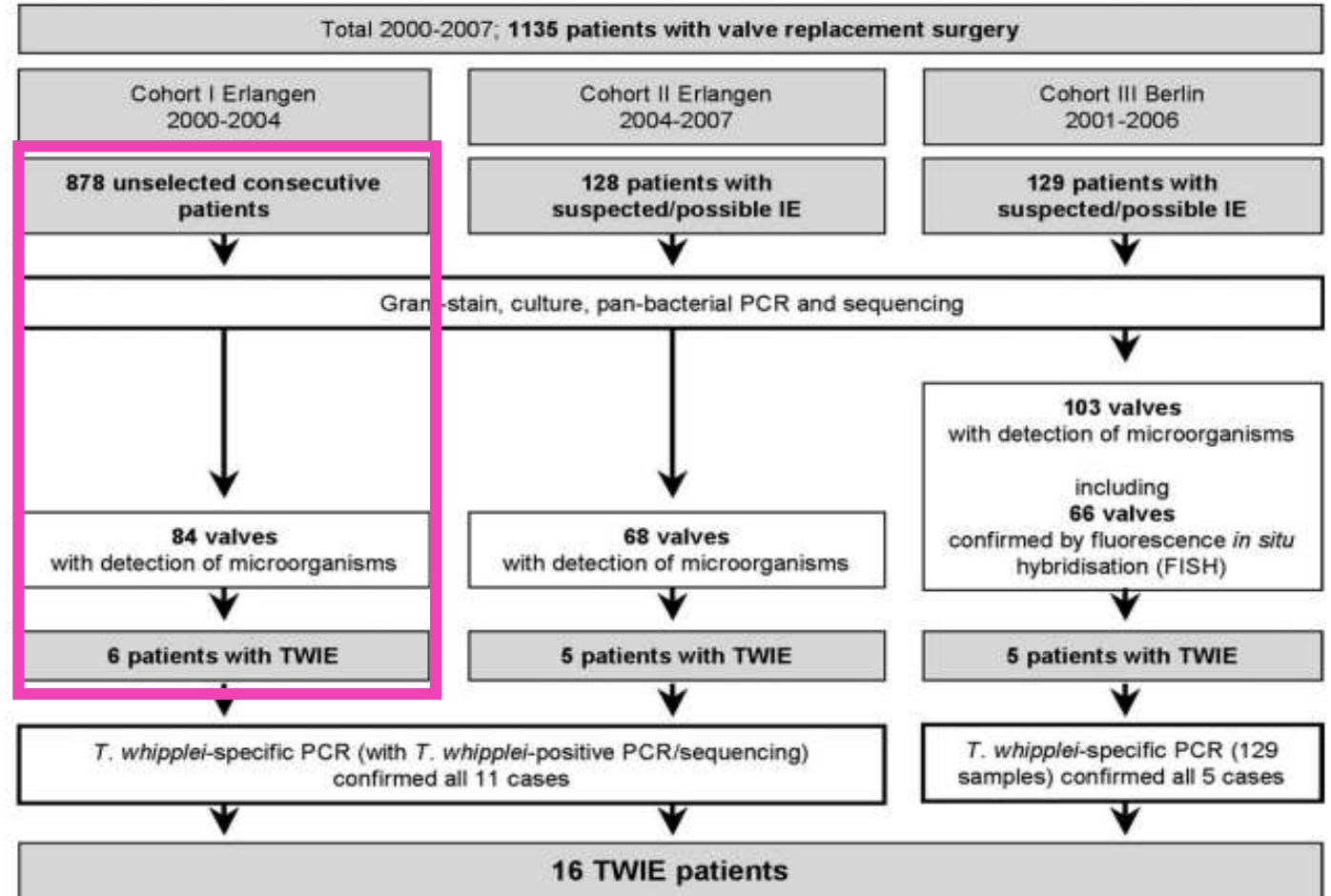
Srinivas KH. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 20;2013:bcr2013200704. doi: 10.1136/bcr-2013-200704

Yamamoto R. *Intern Med.* 2018 Aug 15;57(16):2417-2420. doi: 10.2169/internalmedicine.9833-17

Peery TM. *J Am Med Assoc.* 1958 Mar 8;166(10):1123-7. doi: 10.1001/jama.1958.02990100011003

Sessiz İnfektif Endokardit: *Tropheryma whipplei*

- 1.135 hasta
- *T.whipplei* en sık 4.patojen (%6.3)
- TWIE'de ana semptomları : Kalp yetm %76.5, ateş %35.3
- Kapak ameliyatı öncesi sadece bir hastada kesin TWIE tanısı



Sessiz İnfektif Endokardit: *Coxiella burnetii*

• Tesadüfen tanınan Q ateşi endokarditi çalışmaları

Reference	Study design, country	Study population	Main results
Kampschreur et al. (1)	Case report, the Netherlands		Description of 3 patients with delayed diagnosis of Q fever IE until after valve surgery
Salamand et al. (2)	Case series, 14 y, single institution, France	Description of 19 patients with Q fever IE who underwent surgical intervention	8 of 19 patients with Q fever IE who underwent surgical intervention and had a late diagnosis, either during or after surgery
Grisoli et al. (3)	Cohort study, 14 y, single institution, France	All resected cardiac valves or prostheses underwent routine histologic examination, on a microbiologic and molecular biologic basis, in addition to serologic testing for fastidious microorganisms.	14 (0.2%) of 6,401 examined valves were diagnosed with "unsuspected" Q fever IE.
Shapira et al. (4)	Cohort study, 10 y, single center, Israel	All excised valves were cultured and underwent histologic examination for the presence of inflammatory infiltrates, vegetations, and microorganisms. Patients with findings suggestive of inflammation underwent serologic investigation.	1 of 8 patients with histologic endocarditis (of 857 examined valves) received a diagnosis of Q fever IE.
Wiener et al. (5)	Case series, 9 y, single center, Israel	The clinical and serologic manifestations of 9 patients who received a diagnosis of Q fever IE were reviewed.	3 out of 4 operated cases were diagnosed only following surgery

• İsrail'de TAVI öncesi 155 hastada *Coxiella burnetii* seroloji taraması

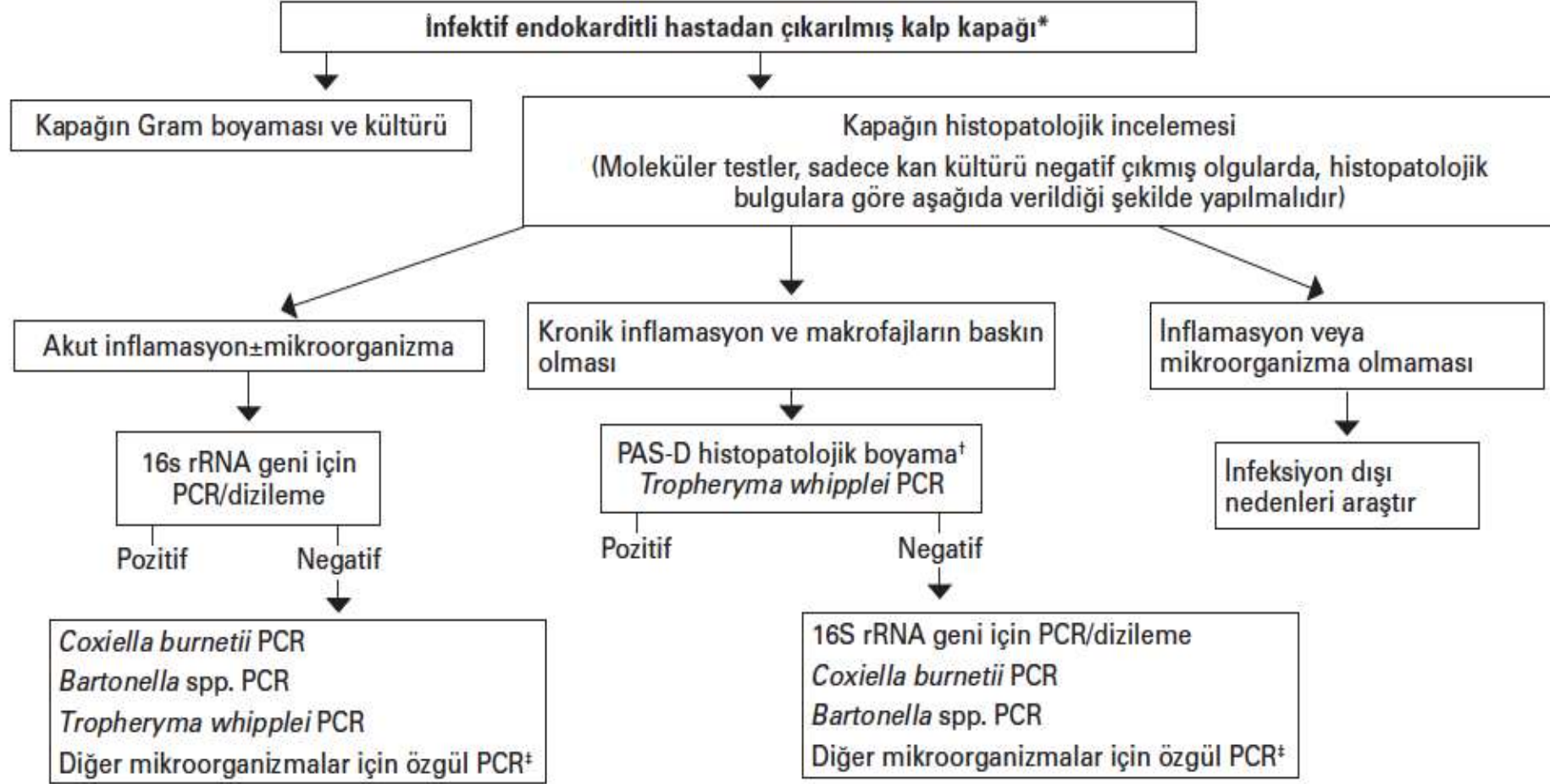
- 4 (%2.6) hastada pozitif
- Risklilerde çok önemli olabilir

Sessiz İnfektif Endokarditin Tanınması

- KVC Öncesi : Coxiella faz 1 IgG taraması (endemic bölgelerde!!!)
- KVC sonrası: Kalp kapakları
 - Kalp kapaklarının rutin histopatolojik incelemesi
 - IE bulguları varsa +: Kültür ve moleküler testler
 - Bazı patojenler histopatolojide tipik bulgulara yol açamayabilir
 - Tüm kapaklarda rutin kültür/moleküler yöntemler???



İE'li Hastalardan Çıkarılmış Kapakların İncelenmesi



İnfektif Endokarditin Mikrobiyolojik Tanısında Neler Değişti?

- Mikrobiyolojik tanısının olması, İE mortalitesini azaltıyor
- Kanda kültür, seroloji, moleküler yöntemler, kapakta histopatoloji, kültür, moleküler yöntemler (16S/18S, nNGS dahil) sırayla yapılmalı
- Tipik patojenlerin sayısı arttı, streptokokların neredeyse hepsi *E.faecalis* ve *yc* varlığında deri florası, *Serratia* , *P.aeruginosa*, *Candida* spp. tipik patojen oldu
- Üremeyen şişeler doğal İE'de 8 gün, yapay İE'de 14 gün inkübe edilmeli
- Kapak ve kanda kontaminasyon demeden önce çok düşünmek lazım
- Bartonella IgG ve *T.whipplei/Coxiella/Bartonella* PCR pz majör ölçüt
- İE çok sessiz olup sadece kapak ve kalp yetm ile seyredebilir, rutin kapak histopatolojik incelemesi yapılmalı, kapak takılacaklarda riske göre serolojik testler bakılabilir