

TINJAUAN PUSTAKA

TERAPI PEMBEDAHAN PADA ENDOKARDITIS KATUP AORTA

Dimas Arrohmansyah,¹ M Marliando Satria
Pangestu Catur,²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung,
Indonesia

²Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,
Bandar Lampung, Indonesia

ABSTRAK

Katup jantung yang paling umum dipengaruhi oleh endokarditis infektif adalah katup aorta. Untungnya, kemajuan yang signifikan telah dibuat dalam pemahaman kita dan manajemen endokarditis katup aorta. Manifestasi klinis termasuk demam, gumam jantung, splenomegali, kejadian emboli, dan bakteremia atau fungemia. Menentukan diagnosis menggunakan kriteria Duke dan diagnosis dini sangat penting karena perkembangan selalu mengarah pada komplikasi yang menghancurkan, termasuk gagal jantung akut, emboli serebral, dan kematian, jika infeksi tidak diobati dengan antibiotik, pembedahan, atau keduanya. Strategi dan keagresifan algoritma medis dan bedah untuk mengelola pasien ini berkembang dan memiliki efek yang signifikan pada morbiditas dan mortalitas. Dengan perkembangan jaman, endokarditis telah menjadi "penyakit bedah," terutama untuk endokarditis katup aorta, dan selama satu dekade terakhir, lebih dari setengah dari semua pasien telah dioperasi selama fase aktif dari penyakit ini. Prosedur operatif sering secara teknis sulit dan terkait dengan risiko tinggi, paling tidak karena pasien sangat sakit dengan penyakit multisistem. Namun demikian, indikasi untuk operasi jelas pada banyak pasien, dan pedoman internasional memberikan rekomendasi kuat. Pedoman ini tidak didukung oleh bukti klinis yang kuat. Namun pengambilan keputusan klinis sering terhambat oleh pertimbangan yang beragam, termasuk usia lanjut dari keseluruhan kohort pasien, adanya komplikasi extracardiac atau komorbiditas yang sudah ada sebelumnya, terapi antibiotik sebelumnya dengan berbagai durasi, dan ketersediaan keahlian bedah yang tepat. Ulasan ini membahas pemahaman saat ini tentang proses komplikasi yang paling umum dan paling mengancam terjadi, dan strategi manajemen saat ini. Ahli jantung dan ahli bedah jantung harus sadar ketika merawat pasien yang sakit berat seperti ini.

Kata Kunci: Endokarditis infektif, katup aorta, pembedahan, terapi

ABSTRACT

The most common heart valve affected by infective endokarditis is the aortic valve. Fortunately, significant progress has been made in our understanding and management of aortic valve endokarditis. Clinical manifestations include fever, heart murmur, splenomegaly, the incidence of embolism, and bacteremia or fungemia. Determining a diagnosis using Duke criteria and early diagnosis is very important because development always leads to devastating complications, including acute heart failure, cerebral embolism, and death, if the infection is not treated with antibiotics, surgery, or both. The strategy and aggressiveness of medical and surgical algorithms to manage these patients develop and have a significant effect on morbidity and mortality. With the development of the era, endokarditis has become a "surgical disease," especially for aortic valve endokarditis, and over the past 1 decade, more than half of all patients have been operated on during the



active phase of this disease. Operative procedures are often technically difficult and are associated with high risk, at least because patients are very sick with multisystem disease. However, indications for surgery are clear in many patients, and international guidelines provide strong recommendations. This guideline is not supported by strong clinical evidence, however, and clinical decision making is often hampered by diverse considerations, including advanced age of the entire cohort of patients, presence of extracardiac complications or pre-existing comorbidities, prior antibiotic therapy with various durations, and availability proper surgical expertise. This review discusses the current understanding of the process in which the most common and most threatening complications occur, and the current management strategy that cardiologists and cardiac surgeons must be aware of when treating these seriously ill patients.

Keywords: Aortic valve, infective endokarditis, surgery, therapy

1. PENDAHULUAN

Endokarditis infeksi adalah penyakit langka, tetapi dampaknya signifikan.^[1] Insiden yang dilaporkan 3-10 kasus per 100.000 per tahun di populasi pada umumnya, dan studi epidemiologi menunjukkan bahwa kejadian meningkat.^[2,3] Di Amerika Serikat, terdapat 40.000 hingga 50.000 kasus baru setiap tahun, dengan biaya rumah sakit rata-rata lebih dari \$120.000 per pasien.^[4] Meskipun terdapat kecenderungan terhadap diagnosis dini dan intervensi bedah, angka kematian satu tahun penderita endokarditis belum membaik dalam lebih dari duadekade terakhir.^[5]

Endokarditis infeksi adalah kondisi yang kompleks, ditandai dengan heterogenitas baik dalam penyajian maupun perjalanannya.^[6] Dalam beberapa tahun terakhir, mikroorganisme baru telah muncul dengan dampak meningkatnya insiden, terutama yang mempengaruhi organ *intracardiac*.^[6] Istilah lama "endokarditis bakteri" sebagian besar telah digantikan oleh istilah yang lebih akurat "infeksi" atau "infeksi" endokarditis, karena infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme selain bakteri mungkin dan tidak jarang.^[7] Etiologi endokarditis dengan infeksi yang muncul dari *Staphylococci*, bakteri dari kelompok HACEK dan jamur telah menghasilkan peningkatan frekuensi endokarditis kultur negatif. Dalam banyak kasus, endokarditis disebabkan oleh *Streptococci* atau *Staphylococci*. Dua organisme ini terutama ditemukan pada endokarditis katup asli dan endokarditis katup prostetik akhir; sementara *Staphylococcus aureus* lebih sering

ditemukan pada penyalahgunaan obat intravena dan pada awal endokarditis katup prostetik.^[8] Kadang-kadang, hasil kultur negatif, meskipun terlihat gejala dan tanda-tanda klinis endokarditis.^[9] Pengenalan teknik metode molekuler telah meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi agen penyebab endokarditis, terutama dalam kasus endokarditis negatif kultur. Ekokardiografi, terutama dari pendekatan transesophageal (TEE), telah secara signifikan meningkatkan evaluasi IE (*Infective Endocarditis*) yang memungkinkan untuk mendeteksi tanda-tanda spesifik dari penyakit sebagai vegetasi, abses, insufisiensi katup, dehiscence katup prostetik serta fistula jantung.^[10]

Komplikasi endokarditis dapat melibatkan struktur jantung ketika infeksi menyebar di dalam jantung, atau luar jantung ketika penyebabnya biasanya berasal dari embolik; kondisi ini juga mungkin karena perawatan medis atau kondisi septik itu sendiri.^[11] Berbagai komplikasi dapat terjadi pada sebagian besar pasien. Literatur melaporkan 57% populasi mengalami satu komplikasi, 26% mengalami dua dan 14% tiga atau lebih komplikasi dari pasien yang diperiksa. Frekuensi komplikasi spesifik tergantung pada variabel sebagai patogen yang menginfeksi, durasi penyakit sebelum terapi dan jenis pengobatan. Namun seringkali sulit untuk menilai kejadian komplikasi yang sebenarnya karena ulasan yang dipublikasikan dalam literatur sering didasarkan pada tinjauan grafik retrospektif dan kriteria diagnostik yang berbeda digunakan.^[12] Gagal jantung kongestif adalah komplikasi paling

penting dari endokarditis, yang memiliki dampak terbesar pada prognosis.^[13] Abses periannular adalah komplikasi yang relatif umum dari endokarditis, terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi.^[14] Embolisasi sistemik terjadi pada 22% hingga 50% kasus; emboli mungkin melibatkan arteri utama, sebagian besar mempengaruhi sistem saraf pusat, tetapi juga organ-organ lain. Abses limpa adalah komplikasi langka dari endokarditis, karena terkena langsung limpa oleh embolus atau pembenihan bakteri. Komplikasi neurologis berkembang pada 20% hingga 40% pasien dengan endokarditis dan merupakan subset berbahaya dari komplikasi.^[15] Aneurisma mikotik jarang terjadi, yang dihasilkan dari difusi infeksi ke dinding pembuluh darah. Sebenarnya profil klinis, pengobatan terbaik (pendekatan medis atau bedah) dan hasil dari endokarditis yang rumit tidak didefinisikan dengan baik. Sepsis atau demam persisten meskipun terapi antimikroba yang sesuai, emboli rekuren, gagal jantung atau murmur patologis baru menunjukkan gangguan hemodinamik dan / atau infeksi yang meluas melebihi katup katup atau anulus katup prostetik.^[16]

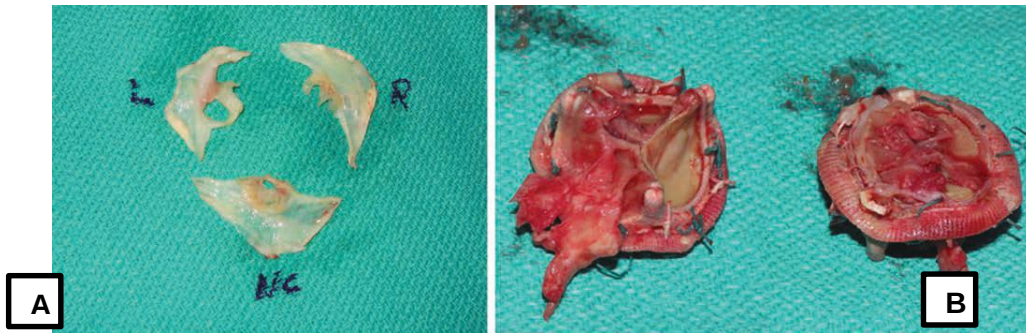
Perjalanan penyakit akan semakin memburuk dengan meningkatnya kebutuhan operasi. Pasien yang mengalami abses lebih mungkin untuk menjalani operasi daripada yang tidak (84-91% vs 36%), dan juga tingkat mortalitas di rumah sakit mereka lebih tinggi (19% vs 11%). Deteksi yang cepat dari komplikasi seringkali memungkinkan perawatan bedah lebih awal yang mewakili cara terbaik untuk meningkatkan hasil. Jika ditinjau dari bagian bedah, lebih sulit secara teknis untuk memperbaiki endokarditis disertai abses daripada penggantian atau perbaikan katup standar. Keputusan atas indikasi atau waktu operasi harus bersifat individual dan didasarkan pada pendekatan multidisiplin yang melibatkan setidaknya ahli jantung dan ahli bedah

jantung.^[17]

2. PEMBAHASAN

Lebih sulit untuk menentukan kejadian dan prevalensi endokarditis katup aorta murni pada populasi karena penyakit ini terus berubah.^[18] Kejadian tahunan pasien dengan katup aorta prostetik dilaporkan memiliki insiden 0,2 hingga 1,4 kasus per 100 pasien-tahun.^[19,20] Sekitar 1,4% pasien yang menjalani penggantian katup aorta menjadi katup aorta prostetik akan terjadinya endokarditis selama tahun pertama pasca operasi.^[21]

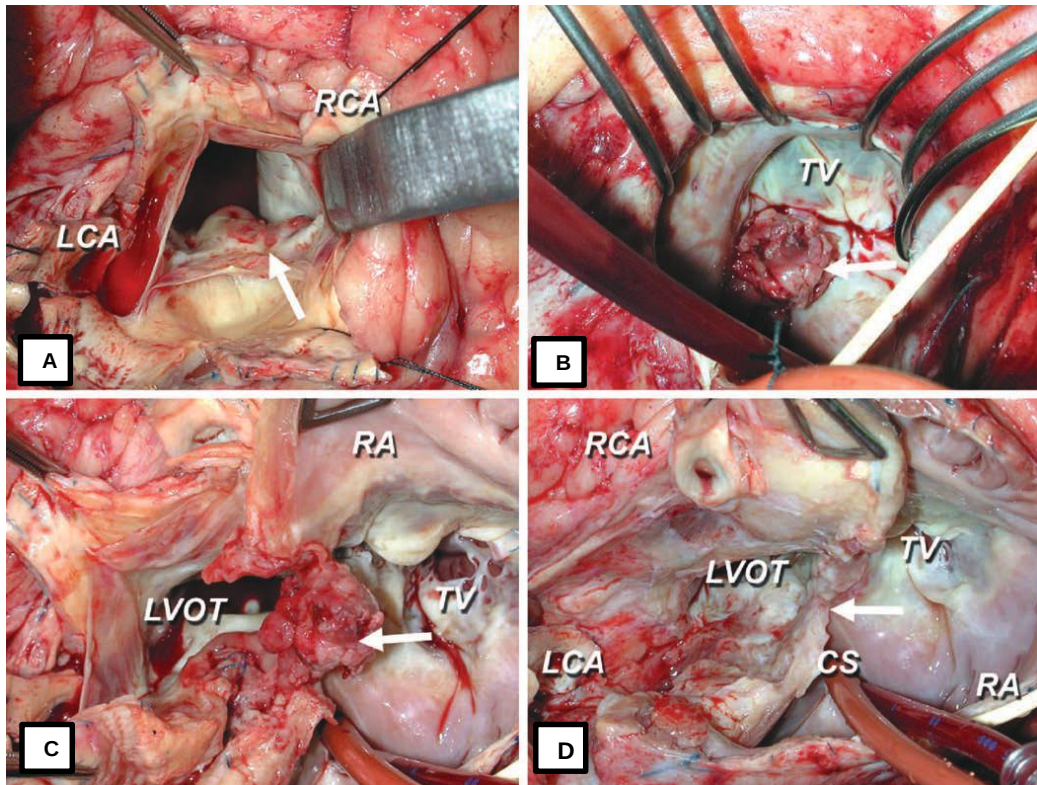
Kunci untuk memahami terjadinya endokarditis adalah melihat perkembangan patologi.^[22,23] Mikroorganisme yang terdapat pada sirkulasi melekat dan menempel pada area yang mengalami cedera endokardial (katup). Daerah yang rusak seperti itu sering mengalami pengendapan trombosit, fibrin, atau pembekuan, memfasilitasi perlekatan dan pertumbuhan mikroorganisme. Pada tahun 1928, Grant dkk dalam Petterson^[21] menjelaskan bahwa trombus platelet-fibrin pada katup jantung berfungsi sebagai nidus bagi bakteri untuk melekat, dan pada tahun 1963, Angrist dan Okada dalam Petterson^[21] juga memperkenalkan istilah endokarditis trombotik nonbakterial untuk menggambarkan vegetasi steril seperti itu, memberikan bukti eksperimental yang mendukung dalam patogenesis endokarditis.^[24] Ketika organisme berkembang biak, akan menghasilkan bahan matriks bersama dengan leukosit dan bahan trombotik, kemudian akan terakumulasi di daerah katup dan membentuk vegetasi verukosa. Pembentukan vegetasi berarti pembentukan biofilm, yang memungkinkan menjadi perlindungan mikroorganisme dari antibiotik.^[25,26]



Gambar 1. Endokarditis katup asli dan prostetik. (A) Endokarditis katup aorta aktif: Katup katup aorta yang menunjukkan gambaran vegetasi dan disintegrasi, yang menghalangi perbaikan katup. (B) Vegetasi besar yang melekat pada bioprostesis katup aorta yang dipotong pada pasien dengan stroke embolik pra operasi.^[22]

Mikroorganisme yang menginfeksi menghasilkan dan melepaskan faktor virulensi dan enzim yang mendorong reproduksi dan kelangsungan hidup mikroorganisme serta membunuh dan menghancurkan jaringan inang, terutama daun katup. Mikroorganisme itu menghasilkan enzim yang spesifik berkaitan dengan spesifisitas dan efisiensi jaringan mereka. Ketika disintegrasi jaringan melibatkan anulus katup, infeksi menyerang area ekstrasvaskular (invasif).^[27,28] Penyakit invasif berkembang secara bertahap, yaitu selulitis, abses, abses kavitas, dan akhirnya pembentukan pseudoaneurisma. Penyakit invasif di sekitar akar aorta umumnya lebih dalam dan lebih luas daripada katup lain karena berada dalam tekanan tinggi dalam jangka panjang. Terjadinya fistula internal, perforasi, dan blok jantung merupakan komplikasi spesifik dari invasi ini.^[29] Endokarditis katup aorta tidak hanya menyebabkan kerusakan

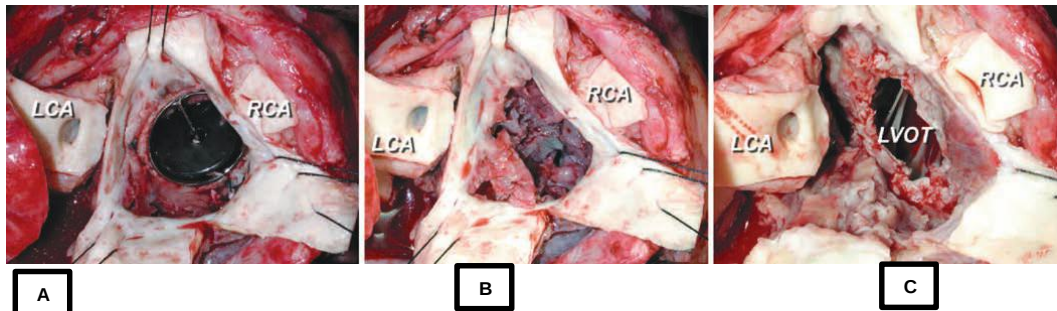
daun katup aorta, abses paravalvular, dan fistula jantung, tetapi juga dapat menjadi sumber embolisasi sistemik dari bahan vegetasi tersebut.^[12] Stroke dan infark serebral yang disebabkan oleh emboli dari materi vegetasi juga umum ditemukan. Infark iskemik dapat berubah menjadi infark hemoragik. Namun, ketika terjadi infark disertai perdarahan, ada kemungkinan disebabkan karena aneurisma mikotik.^[15,30] Pecahnya aneurisma mikotik dapat menyebabkan perdarahan otak yang merusak. Aneurisma mikotik, infark, dan abses di organ lain, seperti limpa, hati, ginjal, dan ekstremitas, juga sering ditemukan.^[31] Endokarditis katup aorta dengan vegetasi besar yang prolaps ke ventrikel kiri dan bersentuhan dengan katup mitral anterior menyebabkan kelainan sekunder katup ini (*kissing lesion*).^[29,32] *Kissing lesion* ini sering seperti terlihat sebagai pseudoaneurisma katup anterior atau perforasi (*windsock lesion*).^[21]



Gambar 2. Endokarditis Allograft dengan blok jantung. (A) Endokarditis dengan sepsis dan blok jantung pada pasien dengan riwayat penggantian akar aorta alogenik. Allograft daun katup tidak terpengaruh, tetapi ada vegetasi pada garis sutura aorta proksimal (panah). (B) Pasien yang sama: vegetasi Cauliflower (tanda panah) di sebelah nodus atrioventrikular yang menandai penetrasi ke atrium kanan. (C) Vegetasi kembang kol yang sama (panah) di sebelah simpul atrioventrikular setelah membuka dinding aorta dan atrium kanan (RA) ke vegetasi. (D) Pengangkatan lengkap allograft dan debridemen menggambarkan luasnya infeksi peri-allograft, yang membentang dari arteri koroner kanan (RCA) berlawanan dengan jarum jam ke septum membranosa dan nodus atrioventrikular (panah). Akar aorta siap untuk direkonstruksi. CS, sinus koroner; LCA, arteri koroner kiri; LVOT, saluran keluar ventrikel kiri; TV, katup trikuspid.^[21]

Infeksi katup bioprostetik, *porcine* atau perikardial, dapat menyebabkan katup rusak, terbentuk cincin jahit, atau keduanya (Gambar 1). Infeksi *allografts* katup aorta dan *autografts* katup pulmonal yang menyerupai dari katup aorta asli. Ini mungkin dimulai dari katup aorta menyebabkan regurgitasi aorta, dan meluas ke struktur sekitarnya (Gambar 2). Infeksi katup jantung mekanis biasanya terletak di sepanjang

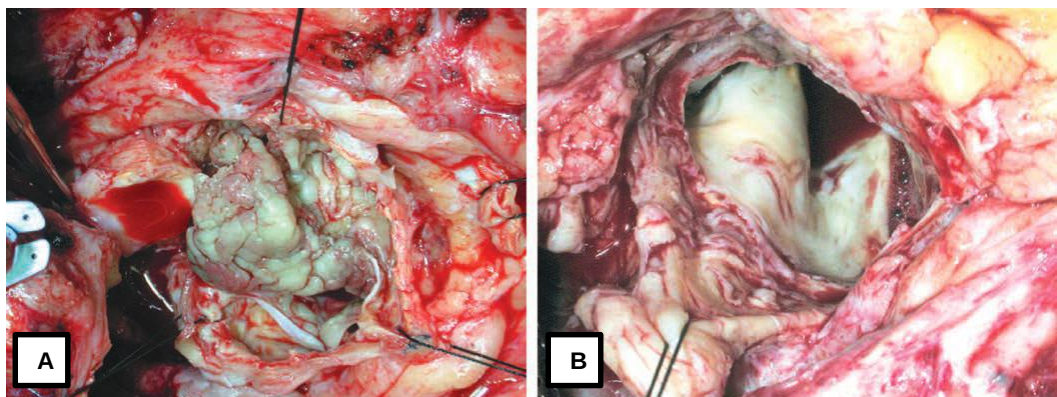
jahitan cincin katup (Gambar 3). Endokarditis setelah penggantian dengan prostesis sering menyebabkan *dehiscence* prostesis dari annulus, dengan akibat prosedur pemisahan ventrikel-aorta. Blok jantung dengan endokarditis katup aorta disebabkan oleh penghancuran nodus atrioventrikular dan *bundle His*. Ini terjadi ketika infeksi menyerang atrium kanan dan trigonum Koch (Gambar 2).



Gambar 3. Endokarditis prostesis mekanik. (A) Infeksi katup aorta mekanik yang terinfeksi menunjukkan keterlibatan melingkar cincin jahit, dengan beberapa vegetasi melekat pada kedua sisi prosthesis. (B) Setelah pengangkatan prosthesis, vegetasi hadir baik di atas dan di bawah prostesis, dan invasi keliling jelas. (C) Meskipun anulus aorta terdisintegrasi dengan diskontinuitas atrioventrikular, saluran keluar ventrikel kiri (LVOT) tampak terawat baik setelah debridemen. LCA, arteri koroner kiri; RCA, arteri koroner kanan.^[22]

Mikroorganisme penyebab endokarditis katup aorta tergantung pada apakah katup itu asli atau prostetik, dan apakah infeksi berasal dari rumah sakit (infeksi nosokomial) atau dari lingkungan.^[33] *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus viridans* adalah organisme yang paling umum yang menjadi penyebab endokarditis katup

aorta asli.^[33,34] *S. viridans* dan berbagai streptococci lainnya memiliki virulensi lebih rendah dibandingkan *S. aureus* menyebabkan infeksi yang sering. Stafilokokus dengan koagulase negatif juga kurang virulen, tetapi juga merupakan penyebab endokarditis katup asli di lapangan yang paling umum.^[35,36]



Gambar 4. Endokarditis jamur. (A) Endokarditis jamur dengan vegetasi besar pada katup aorta. (B) Setelah debridemen lengkap, tidak ada kerusakan atau invasi yang diamati.^[5,21]

Bakteri gram negatif jarang menyebabkan endocarditis tetapi sering menyebabkan resisten terhadap banyak antibiotik dan lebih sulit diobati dan karena itu lebih mungkin menyebabkan komplikasi.^[37,38] *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, dan *Kingella* (kelompok HACEK) adalah bakteri basil gram-negatif yang dikelompokkan bersama-sama karena sifatnya yang khas yaitu membutuhkan periode inkubasi yang berkepanjangan sebelum pertumbuhan,

meskipun metode diagnostik bakteriologis telah meningkat.^[39] Endokarditis jamur dikaitkan dengan vegetasi yang kadang-kadang besar (Gambar 4). Endokarditis karena jamur jarang tetapi memiliki dampak yang lebih buruk, yaitu sulit untuk dibasmi dan disembuhkan. *Candida albicans* dan *Aspergillus fumigatus* adalah penyebab yang sering.^[40]

Mikrobiologi endokarditis katup aorta prostetik agak berbeda dari katup

asli. Endokarditis katup prostetik diklasifikasikan biasanya terjadi dalam tahun pertama setelah operasi dan terlambat ketika terjadi setelah satu tahun.^[21] Katup prostetik awal kemungkinan disebabkan oleh kontaminasi katup oleh bakteremia perioperatif atau kontaminasi dari bidang operasi pada saat implantasi. Ini mungkin terutama terjadi ketika infeksi disebabkan oleh *staphylococci koagulase-negative* dan kelompok bakteri HACEK.^[41] *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, dan *Enterococcus faecalis* adalah mikroorganisme yang paling umum menjadi penyebab endokarditis katup prostetik awal (1 tahun pertama).^[42] Sumber dari endokarditis katup prostetik akhir (setelah satu tahun pertama implantasi) lebih sulit untuk ditentukan. Meskipun streptokokus dan staphylococci umumnya ditemukan pada pasien ini, segudang mikroorganisme dapat menyebabkan endokarditis katup prostetik akhir. Infeksi nosokomial sering disebabkan oleh *S.aureus* atau staphylococci lainnya.^[43]

Pada populasi kecil kasus endokarditis katup aorta, tidak ada mikroorganisme yang dapat dibiakkan baik dari darah atau sampel spesimen bedah.^[42] Ini disebut "kultur negatif

endokarditis" tetapi dalam kasus ini penting untuk menyingkirkan mikroorganisme lain, dan setiap upaya harus dilakukan untuk mengidentifikasi mereka. Pemeriksaan langsung katup (bakteri umum, mycobacterial, atau fungal *polymerase chain reaction* [PCR]) berhasil mengidentifikasi organisme penyebab dalam banyak kasus.^[44]

Sangat penting untuk mengklasifikasikan endokarditis sebagai infeksi akut dan subakut, karena terdapat perbedaan besar antara dua presentasi klinis ini.^[5] Sebelum ditemukan antibiotik, konsep endokarditis akut, subakut, dan kronis juga menggambarkan berapa lama waktu yang dibutuhkan pasien hingga mati. Endokarditis subakut dan kronis disebabkan oleh mikroorganisme yang kurang virulen, seperti *S.viridans*, dan perjalanan klinisnya berlarut-larut. Antibiotik sendiri menyembuhkan sebagian besar kasus jika pengobatan dimulai sebelum terjadinya rusaknya dari katup atau invasi telah terjadi.^[34] Di sisi lain, endokarditis akut sering disebabkan oleh organisme yang ganas dan agresif seperti *S.aureus*. Pada kasus akut yang mengalami kerusakan dan invasi secara cepat, penggunaan antibiotik saja sering gagal menyembuhkan infeksi.

Tabel 1. Kriteria Duke yang Dimodifikasi untuk Diagnosis Endokarditis Infeksi^[23]

Kriteria mayor

Kultur darah positif untuk endokarditis infeksi

Mikroorganisme yang khas konsisten dengan endokarditis infeksi dari dua kultur darah yang terpisah: *Streptococcus viridans*, *S.bovis*, kelompok HACEK, *S.aureus*, atau enterococci yang didapat di lingkungan, tanpa adanya fokus utama, atau Mikroorganisme yang konsisten dengan endokarditis infeksi dari kultur darah positif, didefinisikan sebagai berikut:

1. Setidaknya dua kultur positif pada darah terpisah lebih dari 12 jam, atau
2. Semua ketiganya atau mayoritas > empat kultur darah terpisah (dengan sampel pertama dan terakhir yang diambil setidaknya 1 jam)
3. Kultur darah positif tunggal untuk *Coxiella burnetii* atau fase I IgG titer antibodi ke *C.burnetii* lebih dari 1:800

Bukti keterlibatan endokardial:

1. Ekokardigrafi positif untuk endokarditis infeksi: TEE direkomendasikan pada pasien dengan katup prostetik, dinilai setidaknya sebagai "kemungkinan endokarditis" oleh kriteria klinis, atau endokarditis yang rumit, seperti



endokarditis dengan abses paravalvular; TTE sebagai tes pertama pada pasien lain sebagai berikut:

1. Massa intrakardiak berosilasi pada katup atau struktur pendukung, di jalur regurgitasi, atau pada bahan yang ditanamkan tanpa adanya penjelasan anatomi alternatif.
2. Abses
3. *Dehiscence* parsial baru dari katup prostetik
4. Regurgitasi katup baru (perburukan atau perubahan murmur yang sudah ada sebelumnya tidak cukup)

Kriteria minor

Predisposisi, predisposisi kondisi jantung, atau penggunaan narkoba suntikan

Demam

Fenomena vaskular: emboli arteri besar, infark paru, aneurisme mikotik, perdarahan intrakranial, perdarahan konjungtiva, dan *Janeway lesion*.

Fenomena imunologi: glomerulonefritis, nodus Osler, *Roth spots*, dan faktor reumatoid

Bukti mikrobiologis: kultur darah positif tetapi tidak memenuhi kriteria utama seperti disebutkan di atas, atau bukti serologis infeksi aktif dengan organisme yang konsisten dengan endokarditis infeksi.

Kriteria minor echocardiographic dihilangkan

Endokarditis definitif = dua kriteria utama, atau satu mayor + tiga kriteria minor, atau lima kriteria minor

Kemungkinan endokarditis = satu mayor + satu minor, atau tiga kriteria minor

Kelompok HACEK = *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, dan *Kingella*; TEE = *echocardiography transesofageal*; TTE = *echocardiography transthoracic*

Onset endokarditis subakut biasanya lambat, dengan demam ringan dan malaise. Pasien mungkin akan berpikir mereka mengalami "flu," sering diobati dengan antibiotik oral, dan gejala membaik. Namun, dalam banyak kasus, gejala kambuh beberapa hari setelah penggunaan antibiotik dihentikan. Pada sebagian besar kasus, tidak ditemukan sumber bakteremia ekstrakardiak.^[21]

Murmur katup aorta sering dijumpai di semua pasien karena mereka memiliki penyakit katup aorta yang sudah ada sebelumnya. Splenomegali sering terjadi. *Clubbing finger* pada jari tangan dan jari kaki dapat terjadi pada kasus yang lama. *Petechiae* muncul di bagian tubuh mana pun. Perdarahan pada

daerah yang kecil seperti mata dapat terlihat pada fundus okular. Perdarahan di dasar kuku biasanya memiliki distribusi linear di ujung distal kuku, sehingga disebut sebagai *splinter hemorrhages*.^[34] Nodus Osler adalah lesi nodular akut, lembut, hampir tidak teraba di pulpa jari tangan dan kaki, dan bakteri dapat dikultur dari lesi ini.^[45,46] Embolisasi fragmen oleh vegetasi besar dapat menyebabkan kejadian klinis yang cukup berat seperti stroke, infark miokard akut, atau infark limpa atau hati. Setiap organ lain juga dapat menjadi target untuk kejadian embolik.^[47] Rusak dan hancurnya daun katup aorta menyebabkan regurgitasi aorta dan gagal jantung. Gambaran hematologi



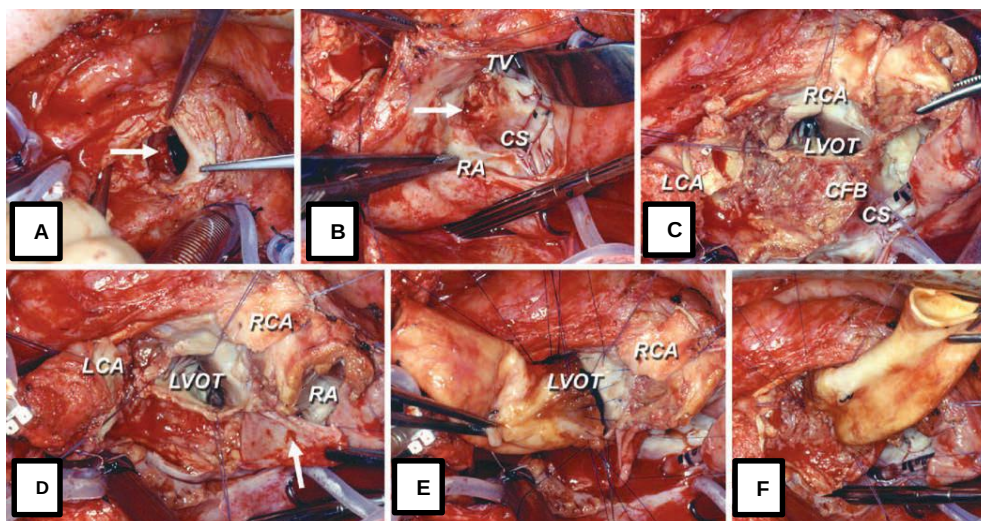
tidak khas pada endokarditis subakut seperti jumlah leukosit meningkat sedang. Anemia tanpa retikulositosis dijumpai setelah beberapa minggu pada pasien yang tidak diobati. Kultur darah sering mengidentifikasi mikroorganisme yang menginfeksi.^[21]

Endokarditis akut didefinisikan oleh klinis yang fulminan. Sumber bakteremia nonkardial sering dapat diidentifikasi. Bentuk endokarditis ini dapat terjadi dengan semua gejala dan tanda yang dijelaskan di seperti endokarditis subakut, tetapi pada subakut dapat lebih parah dan berkembang cepat, dan pasien sering lebih sakit dan menunjukkan tanda-tanda sepsis. Infeksi metastasis dini sering terjadi. Dua tanda fisik hanya terlihat pada endokarditis akut: *Janeway lesions* (lesi hemoragik merah biru tanpa nyeri berdiameter beberapa milimeter yang ditemukan di telapak tangan dan telapak kaki) dan *Roth spot* (daerah berwarna pucat bentuk oval mengelilingi perdarahan di dekat diskus optikus).^[46] Pada pasien tanpa penyakit katup aorta yang sudah ada sebelumnya. Infeksi ekstra aorta dini dan dekomposisi jantung yang disebabkan oleh regurgitasi aorta berat sering terjadi. Invasi dengan abses paravalvular juga umum terjadi, dan dengan invasi di belakang *central fibrous body*, menuju dasar atrium kanan dan trigonum Koch (Gambar 2)^[48], elektrokardiogram mungkin menunjukkan interval PR yang memanjang dalam beberapa jam atau hari disebabkan terdapat blok jantung.^[48] Gambaran darah merupakan gambaran sepsis akut. Kultur darah sering menjadi pemeriksaan anjuran untuk menunjukkan mikroorganisme yang menginfeksi.

Endokarditis katup prostetik dapat muncul sebagai endokarditis akut atau subakut. Ekokardiografi Doppler sangat penting dalam diagnosis, manajemen, dan tindak lanjut pasien dengan endokarditis. *Transesophageal echocardiography* (TEE) lebih sensitif

untuk mendiagnosis endokarditis daripada *transthoracic echocardiography* (TTE). Ekokardiografi dapat mendeteksi vegetasi sekecil 1 atau 2 mm, tetapi lebih akurat pada endokarditis katup asli daripada katup prostetik.^[49,50] Sensitivitas TTE berkisar antara 40-63% dan TEE dari 90-100%.^[51] Pemeriksaan ini lebih bermanfaat untuk jaringan daripada untuk katup mekanis karena bayangan akustik katup jantung mekanis. Ekokardiografi juga sangat sensitif untuk mendeteksi abses paravalvular dan fistula jantung, tetapi mungkin masih sering diabaikan.^[5,21] Kriteria Duke telah divalidasi, dan keterbatasan mereka dibahas oleh peneliti lain. Versi modifikasi dari kriteria Duke telah diusulkan, dan ditunjukkan pada Tabel 1.

Penggunaan antibiotik yang tepat merupakan aspek yang paling penting dari manajemen endokarditis. Setelah terjadinya invasif, penggunaan antibiotik saja kurang bermanfaat.^[52] Terapi antibiotik harus dimulai segera setelah mendapatkan setidaknya dua kultur darah dalam interval 3-6 jam yang diambil dari situs perifer yang berbeda (kriteria Duke yang dimodifikasi memiliki kriteria utama "Setidaknya dua kultur darah positif dari sampel darah yang diambil > 12 jam terpisah, atau ketiganya atau sebagian besar ≥ 4 kultur yang terpisah dari darah [dengan sampel pertama dan terakhir yang ditarik setidaknya 1 jam]).^[21,53] Pilihan awal antibiotik didasarkan pada keadaan klinis dan sumber infeksi yang dicurigai. Pasien yang memiliki masalah pada gigi ini harus mendapat antibiotik untuk melawan bakteri dari rongga mulut biasanya yang bersifat antibiotik membunuh bakteri gram negatif. Penggunaan obat intra vena biasanya jika terinfeksi dengan *S. aureus* atau staphylococci koagulase-negatif. Setelah mikroorganisme diidentifikasi oleh kultur darah dan kepekaan dan resisten terhadap antibiotik tertentu diketahui, terapi antibiotik disesuaikan.^[54]



Gambar 5. Endokarditis katup prostetik dengan sepsis dan blok jantung. (A) prostesis mekanik yang terinfeksi dengan vegetasi pada cincin jahit (panah). (B) Pasien yang sama dengan perforasi yang terlihat pada atrium kanan (RA; panah). (C) Setelah debridemen, kerusakan di lokasi simpul atrioventrikular terlihat. Infeksi ini telah bekerja di sekitar aorta berlawanan arah jarum jam selama jangka panjang, menunjukkan pseudoaneurisme anterior dan tahap selulitis aktif di posterior dan ke atrium kanan. Saluran keluar ventrikel kiri (LVOT) utuh dan siap untuk rekonstruksi. (D) Setelah debridemen lengkap dari semua jaringan yang terinfeksi, RA direkonstruksi dengan autologous pericardium (panah). (E) Allograft aorta dijahit ke LVOT dengan jahitan monofilamen berjalan. (F) Allograft terikat dan tefiksasi dengan baik, memungkinkan area terinfeksi yang terinfeksi untuk menjalar dan mengalir ke perikardium. CFB, *central fibrous body*; CS, sinus koroner; LCA, arteri koroner kiri; RCA, arteri koroner kanan; TV, katup trikuspid.

Diperlukan kombinasi 2/3 antibiotik atau dosis yang lebih tinggi dalam pengobatan endokarditis. Sulit mengobati infeksi akibat mikroorganisme dengan virulensi lebih tinggi hanya dengan penggunaan antibiotik karena organisme ini memiliki beberapa mekanisme yang dengannya mereka menghindari sistem pertahanan kekebalan tubuh pasien dan melawan antibiotik, dengan kemampuan untuk membentuk biofilm mungkin yang paling penting.

Kerusakan daun katup aorta terjadi dengan cepat dan menyebabkan regurgitasi aorta dan gagal jantung kongestif. Infeksi ini biasanya disebabkan oleh *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, atau jamur.^[55]

Pengulangan kultur darah dilakukan 48 jam setelah mulai evaluasi efek terapi antibiotik. Pasien harus diawasi dengan ketat untuk tanda-tanda gagal jantung kongestif, embolisasi koroner dan sistemik, serta infeksi yang tidak responsif. Elektrokardiogram dapat dilakukan setiap hari dan

echokardiogram dilakukan secara berkala yaitu selama 2 minggu pertama pengobatan. Dengan terdapatnya regurgitasi aorta, pembesaran vegetasi, emboli berulang, abses paravalvular, blok jantung, atau respons gejala klinis yang buruk terhadap antibiotik, pembedahan harus segera dipertimbangkan. Lebih baik untuk dilakukan operasi pada pasien sebelum terjadinya komplikasi, seperti gagal jantung yang berat, syok kardiogenik atau septik, blok jantung, abses akar aorta yang luas, atau stroke.^[21]

Pasien dengan vegetasi yang berkembang lebih besar dari 10 mm atau lebih memiliki komplikasi serius yang lebih besar untuk mengalami komplikasi serius, seperti stroke, sehingga pembedahan dini dapat dibenarkan.^[5,56] Antikoagulasi tidak diindikasikan atau tidak efektif dalam mencegah embolisasi vegetasi pada katup asli, melainkan dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi neurologis.^[21] Tindakan bedah harus dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi tertentu antara lain tanda-tanda

gagal jantung kongestif, disfungsi katup akut, invasi dengan abses paravalvular atau fistula jantung, embolisasi sistemik berulang, dan sepsis persisten meskipun terapi antibiotik yang adekuat selama lebih dari 4 hingga 5 hari. Sekitar setengah dari pasien dengan endokarditis mengalami komplikasi berat yang cepat atau lambat akan memerlukan operasi. Secara umum, jika terdapat indikasi bedah harus dilakukan operasi. Mengetahui sensitivitas organisme penyebab pra operasi adalah penting untuk memastikan cakupan antibiotik yang tepat pada saat operasi. Setelah pasien ditatalaksana dengan antibiotik yang sensitif dengan mikroorganisme, tindakan operasi selama fase infeksi aktif diminimalkan.^[57]

Sebelum operasi, angiografi koroner direkomendasikan pada pasien usia 40 tahun atau lebih, terutama mereka yang memiliki setidaknya satu faktor risiko kardiovaskular atau riwayat penyakit arteri koroner atau revaskularisasi sebelumnya. Pengecualian apabila terdapat vegetasi aorta besar yang dapat lepas pada saat kateterisasi, atau ketika pasien diindikasikan dilakukan operasi darurat maka angiografi tidak diperlukan. Untuk pasien dengan disfungsi ginjal, penilaian klinis harus dilakukan. Pencitraan resolusi tinggi *computed tomography* (CT) untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner mungkin berguna pada pasien yang lebih muda, tetapi toksisitas kontras pada ginjal masih menjadi masalah.^[21]

Semua pasien yang dijadwalkan untuk menjalani operasi untuk endokarditis harus memiliki evaluasi neurologis dan CT scan atau pencitraan resonansi magnetik (MRI) otak, dilakukan satu hari sebelum operasi untuk memvisualisasikan stroke dan menentukan apakah terdapat infark iskemik atau hemoragik.^[15] Stroke iskemik jauh lebih sering daripada hemoragik, tetapi keduanya berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Lesi hemoragik berhubungan dengan kemungkinan aneurisma mikotik yang lebih tinggi, yang sering membutuhkan perawatan sebelum operasi katup.

Angiografi diperlukan untuk menyingkirkan aneurisma mikotik dan harus dilakukan jika ada perdarahan dan

kecurigaan yang tinggi. Penundaan operasi jantung biasanya disarankan pada pasien dengan komplikasi neurologis yang lebih serius; operasi tidak dilakukan pada pasien tidak sadar atau yang tidak dapat mengikuti perintah sederhana sampai mereka menunjukkan perbaikan neurologis. Pasien dengan stroke iskemik idealnya harus menunda operasi 1-2 minggu dan jika dengan stroke hemoragik 3-4 minggu. Risiko menunda operasi harus selalu mempertimbangkan kondisi hemodinamik pasien.^[12,23]

Secara rutin operasi untuk endokarditis katup aorta melalui sternotomi median; TEE intraoperatif adalah wajib. Pasien yang membutuhkan operasi darurat sering menunjukkan klinis sangat berat dan mungkin mengalami gagal jantung kongestif. Untuk alasan ini, dan karena sering memerlukan prosedur bedah yang rumit dan panjang, perlindungan miokard sangat penting. Prosedur ini dengan menggunakan induksi awal dengan *antegrade* dan *retrograde blood cardioplegia*, dan mengulangi kardioplegia retrograde setiap 15 hingga 20 menit. Atrium kanan secara rutin dibuka untuk mengkanulasi sinus koroner secara langsung melalui jahitan di sekitar lubangnya.^[58]

Aspek lain yang penting dari operasi endokarditis adalah meminimalkan kontaminasi residu dari bidang bedah, instrumen, doek, dan sarung tangan dengan vegetasi dan nanah. Instrumen yang digunakan untuk sterilisasi area jantung yang terkontaminasi dibuang sebelum rekonstruksi dimulai. Selain itu, doek kecil, *suction*, dan sarung tangan bedah harus diganti. Tujuannya adalah meninggalkan sesedikit organisme di bidang operatif.^[21]

Katup aorta dieksplorasi melalui aortotomi transversal 1 cm atau lebih di atas arteri koroner kanan. Ketika infeksi terbatas pada daun katup aorta asli atau katup prostetik, pengangkatan lengkap katup dan implantasi protesis katup biologis atau mekanis biasanya menyelesaikan masalah. Tidak ada bukti bahwa bioprotesis lebih baik daripada katup mekanis pada pasien dengan endokarditis. Pemilihan protesis aktif tergantung pada usia pasien,

komorbiditas, harapan hidup, dan kepatuhan menggunakan antikoagulan. Untuk infeksi katup asli dengan infeksi lokal terbatas, upaya dapat dilakukan untuk memperbaiki dan memelihara katup menggunakan *autologous pericardium*. Riwayat stroke hemoragik adalah alasan untuk menghindari penggunaan katup mekanis terkait kebutuhan menggunakan antikoagulasi.^[59]

Jika infeksi invasif terjadi di luar katup atau daun katup, reseksi radikal dari semua jaringan yang terinfeksi dan benda asing (prosthesis, plediva, dan jahitan) diperlukan, kemudian diikuti dengan rekonstruksi (Gambar 5).^[22,60] Patologi dan anatomi *left ventricular outflow tract* (LVOT) harus dipahami dengan baik untuk debridemen dan rekonstruksi bedah, terutama pada pasien dengan katup prostetik dan invasif akar aorta lanjut. Untuk merekonstruksi akar aorta, allograft aorta biasanya menjadi pilihan. Penggunaan allograft tidak menggantikan pengangkatan jaringan terinfeksi secara radikal, karena bahkan *allografts* tidak kebal terhadap infeksi ulang.^[61] Setelah debridemen ekstensif, LVOT hampir selalu disiapkan untuk dilakukan anastomosis langsung ke allograft. Jaringan fibrosa intervalvular yang sesuai dengan pangkal daun katup mitral anterior dan dua trigon di kedua sisi merupakan patokan utama untuk menunjukkan tingkatan garis jahitan proksimal. LVOT berukuran sama dengan dilator Hegar, dan allograft dengan diameter internal 2-3 mm dan kurang dari diameter anulus yang dipilih. Bagian mati rasa digunakan untuk mendukung garis jahitan. Ketika patching diperlukan, perikardium autologous adalah preferensi kami, tetapi kebutuhan untuk menambal seharusnya tidak biasa dilakukan.^[62,63] Kerusakan akar aorta yang meluas ke fibrosa intervalvular atau katup mitral prostetik adalah masalah yang sulit dan tidak jarang. Teknik alternatif beberapa lebih sering digunakan ketika anulus aorta cacat setelah reseksi daerah nekrotik atau meradang, sebelum katup prostetik ditanamkan. Penggunaan perikardium autologus segar untuk menambal defek kecil (lebar 1 atau 2 cm) dan *glutaraldehyde-fixed bovine pericardium*

untuk defek yang lebih besar telah disarankan.^[64] Beberapa ahli bedah juga menggunakan kain poliester untuk merekonstruksi akar aorta, dan autograft pulmonal digunakan sebagai alternatif untuk allograft pada pasien muda. Spesimen diambil dan dikirim untuk pemeriksaan mikrobiologis dan patologis dan juga dipertimbangkan untuk PCR (*Polymerase Chain Reaction*).^[54]

Komplikasi pasca operasi umumnya dijumpai. Pasien sepsis mungkin hipotensi dan mungkin mengalami koagulopati berat dan berdarah berlebihan setelah *bypass* kardiopulmonal yang berkepanjangan.^[10] Ketika debridemen ekstensif dan rekonstruksi akar allograft telah dilakukan, perdarahan aktif yang penting dikontrol sebelum pemberian *protamine*.^[65] Setelah pemberian *protamine*, lapang operasi ditutup dan alat *suction* dihindari, memungkinkan waktu yang cukup (biasanya 20-30 menit) untuk pembekuan darah terjadi sebelum hemostasis bedah tambahan dicoba.^[66] Agen antifibrinolitik seperti asam aminokaproat dapat digunakan pada operasi ulang sebagai pengganti trombosit, kriopresipitat, dan plasma segar beku pada pasien dengan koagulopati. Debridemen radikal dari penyakit invasif dengan selulitis periaortik, jaringan nekrotik dan abses mungkin dengan sendirinya menyebabkan blok jantung, di mana alat pacu jantung permanen akan dibutuhkan pasca operasi. Penempatan timah epikardial dan implantasi alat pacu jantung selama operasi dapat dipertimbangkan. Kegagalan organ multisistem dapat berkembang pasca operasi. Namun, pemulihan disfungsi ginjal yang disebabkan oleh glomerulonefritis kompleks imun telah diamati. Kerusakan neurologis dapat terjadi pada pasien dengan emboli serebral yang sudah ada. Abses paru, limpa, hati, dan metastatik lainnya jarang, tetapi kadang-kadang, memerlukan perawatan bedah. Abses metastasis besar mungkin harus dilakukan *drainage*, dan dalam kasus abses limpa, splenektomi harus dilakukan untuk menghindari ruptur.^[64]

3. SIMPULAN

Penegakkan diagnosis secara dini sangat baik dilakukan pada pasien dengan endokarditis katup aorta, dan jika terdapat indikasi dilakukan tindakan bedah, prosedur pembedahan harus dilakukan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cahill T, Prendergast B. *Infective endocarditis*. Lancet. 2016;387:882–93.
2. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. *Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011*. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2070–6.
3. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. *Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: A secular trend, interrupted time-series analysis*. Lancet. 2015;385:1219–28.
4. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. *Infective Endocarditis in the U.S., 1998-2009: A Nationwide Study*. PLoS One. 2013;8:e60033.
5. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. *Challenges in Infective Endocarditis*. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):325–44.
6. Fernandes A, Cassandra M, Trigo J, Nascimento J, Carmo, Cachulo M, Providência R, Costa M, et al. *Cardiac device infection: Review based in the experience of a single center*. Rev Port Cardiol. 2016;35(6):351–8.
7. Holland T, Baddour L, Bayer A, Hoen B, Miro J. *Infective endocarditis*. Nat Rev Dis Prim. 2016;1(2):16059.
8. García-Arribas D, Olmos C, Vivas D, Vilacosta I. *Endocarditis infecciosa*. Med. 2017;12(40):2380–95.
9. Menu E, Gouriet F, Casalta JP, Tissot-Dupont H, Vecten M, Saby L, et al. *Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis*. J Antimicrob Chemother. 2017;72:290–8.
10. Galeas JN, Perez IE, Villablanca PA, Chahal H, Jackson R, Taub CC. *Aortocavitary fistula as a complication of infective endocarditis and subsequent complete heart block in a patient with severe anemia*. J community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5(6):29446.
11. Kelchtermans J, Grossar L, Eyskens B, Cools B, Roggen M, Boshoff D, et al. *Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children*. Pediatr Infect Dis J. 2018;19(10):143–8.
12. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. *Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Vol. 132, Circulation. 2015. 1435–1486 p.
13. Nkoke C, Teuwafu D, Nkouonlack C, Abanda M, Kouam W, Mapina A, et al. *Challenges in the management of cardiovascular emergencies in Sub-Saharan Africa: a case report of acute heart failure complicating infective endocarditis in a semi-urban setting in Cameroon*. BMC Res Notes. 2018;11(1):259.
14. Sabzi F, Heidari A, Faraji R. *A rare case of aortic sinuses of valsalva fistula to multiple cardiac chambers secondary to periannular aortic abscess formation from underlying Brucella endocarditis*. GMS Hyg Infect Control. 2015;10:Doc14.
15. Cantier M, Mazighi M, Klein I, Desilles J, Wolff M. *Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Recent Findings*. Curr Infect Dis Rep. 2017;19(11):41.
16. Hirai N, Kasahara K, Uno K, Ogawa Y, Ogawa T, Yonekawa S, et al. *Infective endocarditis complicated by intraventricular abscesses, pericarditis, and mycotic aneurysm due to an emerging strain of serotype VI Streptococcus agalactiae*. Jpn J Infect Dis. 2017;70(6):685–6.
17. Gomes B, Geis N, Leuschner F, Meder B, Konstandin M, Katus H, et al. *Periprocedural antibiotic treatment in transvascular aortic valve replacement*. J Interv Cardiol. 2018;5(1):123–8.
18. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603–61.
19. Roth GA, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Naghavi M, et al. *Mortality Among US Counties, 1980 – 2014*. JAMA. 2017;317(19):1976–92.
20. Straily A, Dahlgren F, Peterson A, Paddock C. *Surveillance for Q Fever Endocarditis in the United States, 1999-2015*. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1872–7.
21. Pettersson GB, Hussain ST. *Surgical Treatment of Aortic Valve Endocarditis*. In: Cardiac Surgery in the Adult. 5th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2018. p. 731–41.
22. Pettersson GB, Hussain ST, Shrestha



- NK, Gordon S, Fraser TG, Ibrahim KS, et al. *Infective endocarditis: An atlas of disease progression for describing, staging, coding, and understanding the pathology*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(4):1142–9.
23. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015;36:3075–123.
 24. Liu J, Frishman WH. *Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. Cardiol Rev. 2016;24(5):244–7.
 25. Guembe M, Alonso B, Lucio J, Pérez-Granda M, Cruces R, Sánchez-Carrillo C, et al. *Biofilm production is not associated with poor clinical outcome in 485 patients with Staphylococcus aureus bacteraemia*. Clin Microbiol Infect. 2018;24(6):659.
 26. Ike Y. *Pathogenicity of Enterococci*. Nippon Saikingaku Zasshi. 2017;72(2):189–211.
 27. Ferro J, Fonseca A. *Infective endocarditis*. Handb Clin Neurol. 2014;119:75–91.
 28. Yang E, Frazee B. *Infective Endocarditis*. Emerg Med Clin North Am. 2018;36(4):645–63.
 29. Acikel S, Kilic H, Dogan M, Yeter E. *Abscess, aneurysm, fistula, and complete AV block in infective endocarditis of the aortic valve: the four horsemen of the apocalypse*. Herz. 2014;39(6):776–9.
 30. Williams LS, Brosch JR. *Neurologic Manifestations of Infective Endocarditis*. In: Aminoff's Neurology and General Medicine: Fifth Edition. 2014.
 31. Finn T, Schattner A, Dubin I, Cohen R. *Streptococcus anginosus endocarditis and multiple liver abscesses in a splenectomised patient*. BMJ Case Rep. 2018;1(1):201.
 32. Watson A, Sookram V, Driscoll M, Morris M, Suepaul R, López-Alvarez J, et al. *Mitral Kissing Vegetation and Acquired Aortic Valve Stenosis Secondary to Infectious Endocarditis in a Goat with Suppurative Mastitis*. Vet Sci [Internet]. 2018;5(3):64. Available from: <http://www.mdpi.com/2306-7381/5/3/64>
 33. Dehghani A. *Evaluation of epidemiological, clinical, and microbiological features of definite infective endocarditis*. GMS Hyg Infect Control. 2017;12:1–7.
 34. Hitzeroth J, Beckett N, Ntuli P. *An approach to a patient with infective endocarditis*. South African Med J. 2016;106(2):145–50.
 35. Zhu W, Zhang Q, Zhang J. *The changing epidemiology and clinical features of infective endocarditis: A retrospective study of 196 episodes in a teaching hospital in China*. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):1–5.
 36. Becker K, Heilmann C, Peters G. *Coagulase-negative staphylococci*. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):870–926.
 37. San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Gasch O, Camoez M, López-Medrano F, Domínguez MÁ, et al. *High vancomycin MICs predict the development of infective endocarditis in patients with catheter-related bacteraemia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):2102–9.
 38. Nigo M, Diaz L, Carvajal LP, Tran TT, Rios R, Panesso D, et al. *Ceftaroline-resistant, daptomycin-tolerant, and heterogeneous vancomycin-intermediate methicillin-resistant Staphylococcus aureus causing infective endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):1–7.
 39. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP, et al. *Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli: Data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort*. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(4):1–11.
 40. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. *Fungal endocarditis: Current challenges*. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(4):290–4.
 41. Ambrosioni J, Martinez-Garcia C, Llopis J, Garcia-de-la-Maria C, Hernández-Meneses M, Tellez A. *HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome: A case-control study*. Int J Infect Dis. 2018;76:120–5.
 42. Perrotta S, Jeppsson A, Fröjd V, Svensson G. *Surgical Treatment for Infective Endocarditis: A Single-Centre Experience*. Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65(3):166–73.
 43. Hwang JW, Park SW, Cho EJ, Lee GY, Kim EK, Chang SA, et al. *Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis*. Korean J Intern Med. 2018;33(1):102–12.
 44. Hirano K, Tokui T, Inagaki M, Fujii T, Maze Y, Toyoshima H. *Aggregatibacter aphrophilus infective endocarditis confirmed by broad-range PCR diagnosis: A case report*. Int J Surg Case Rep. 2017;31:150–3.
 45. Ruiz-García J, Canal-Fontcuberta I. *Diagnosis of Active Infective Endocarditis from Examination of the Toes and Soles*. Am J Cardiol. 2016;118(7):1094.

46. Chong Y, Han SJ, Rhee YJ, Kang SK, Yu JH, Na MH. *Classic peripheral signs of subacute bacterial endocarditis*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;49(5):408–12.
47. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria B. *Role of Echocardiography in Assessment of Cardioembolic Sources: a Strong Diagnostic Resource in Patients with Ischemic Stroke*. Curr Cardiol Rep. 2018;20(12):136.
48. Ren C, Jiang S, Li B, Zhang L, Cheng N, Gong Z, et al. *Surgical treatment of aortic paravalvular abscess by infective endocarditis*. Chinese J Surg. 2014;52(4):263–6.
49. Bonzi M, Cernuschi G, Solbiati M, Giusti G, Montano N, Ceriani E. *Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography to identify native valve infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis*. Intern Emerg Med. 2018;13(6):937–46.
50. Sogomonian R, Alkhawam H, Vyas N, Jolly J, Nguyen J, Haftevani EAM, et al. *Avoiding transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography for patients with variable body mass indexes in infective endocarditis*. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(30860):1–4.
51. Leitman M, Peleg E, Shmueli R, Vered Z. *Role of negative trans-thoracic echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis*. Isr Med Assoc J. 2016;18(7):407–10.
52. Soman R, Gupta N, Chaudhari P, Sunavala A, Shetty A, Rodrigues C. *Implications for Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: Eight year Experience of an Infectious Disease Team in a Private Tertiary Care Centre*. J Assoc Physicians India. 2018;66(4):22–5.
53. Fortún J, Centella T, Martín-Dávila P, Lamas MJ, Pérez-Caballero C, Fernández-Pineda L, et al. *Infective endocarditis in congenital heart disease: A frequent community-acquired complication*. Infection. 2013;41(1):167–74.
54. Shrestha NK, Ledtke CS, Wang H, Fraser TG, Rehm SJ, Hussain ST, et al. *Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients*. Ann Thorac Surg. 2015;99:33–7.
55. Moreira I, Cruz C, Branco M, Galrinho A, Miranda C, Fragata J, et al. *Infective endocarditis: Surgical management and prognostic predictors*. Rev Port Cardiol. 2018;37(5):387–94.
56. Misfeld M, Gírrbach F, Etz CD, Binner C, Aspern K V., Dohmen PM, et al. *Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1837–46.
57. Boodhwani M, El Khoury G. *Aortic valve repair: Indications and outcomes*. Curr Cardiol Rep. 2014;16(6):490.
58. Ardehali A, Chen JM. *Cardiac Surgery Safeguards and Pitfalls in Operative Technique*. 5th ed. California: Wolters Kluwer Health; 2016. 20–300 p.
59. Yuh DD, Vricella LA, Yang SC, Doty JR. *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc; 2014. 1150–9 p.
60. Tao E, Wan L, Wang W, Luo Y, Zeng J, Wu X. *The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis*. PLoS One. 2017;12(4):1–14.
61. Gomes A, Jainandunsing JS, Assen S Van, Geel PP Van, Sinha B, Gelsomino S, et al. *A standardized approach to treat complex aortic valve endocarditis: a case series*. J Cardiothorac Surg. 2018;13(32):1–10.
62. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, et al. *A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):301–6.
63. Mitropoulos F, Kanakis M, Contrafouris C, Laskari C, Rammos S, Apostolidis C, et al. *Ross procedure in a child with Aspergillus endocarditis and bicuspid aortic valve*. Cardiovasc J Afr. 2014;25(4):e1-3.
64. Bedeir K, Reardon M, Ramlawi B. *Infective endocarditis: Perioperative management and surgical principles*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1133–41.
65. Guan Z, Shen X, Zhang Y, Li X, Gao Y, Tan J, et al. *Use of epoprostenol to treat severe pulmonary vasoconstriction induced by protamine in cardiac surgery*. Medicine (Baltimore). 2018;97(28):8–11.
66. Radulovic V, Laffin A, Hansson KM, Backlund E, Baghaei F, Jeppsson A. *Heparin and protamine titration does not improve haemostasis after cardiac surgery: A prospective randomized study*. PLoS One. 2015;10(7):1–13.

