

ENFEKTİF ENDOKARDİTE KARŞI DIŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS AGAINST INFECTIVE ENDOCARDITIS IN DENTISTRY

^{1*}Esmâ SARIÇAM, ²Güven KAYAOĞLU

¹Uzm. Dt. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ANKARA.

²Doç. Dr. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ANKARA.

Özet

Enfektif endokardit, dolaşımdaki bakteri veya mantarların, kalp kapaklarında ya da konjenital veya edinilmiş kalp defektlerinde yerleşip enfeksiyon oluşturması sonucu gelişen, hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Günümüzdeki antimikrobiyal tedaviler, cerrahi teknikler ve komplikasyon yönetimindeki gelişmelere rağmen enfektif endokardit, hala yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Enfektif endokarditi önlemek için dental işlem sırasında bakteriyemi gelişme riski olan hastalara geçmiş yıllarda başta Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association- AHA) olmak üzere, çeşitli bilimsel dernekler tarafından pek çok profilaktik rejim önerilmiştir. Son olarak 2007 yılında antibiyotik profilaksisi rejimi revize edilmiştir. Bu rejime göre, önceki rejimde belirtilen endikasyonların pek çoğu artık tavsiye edilmemektedir. Bu makalede enfektif endokarditin patogenezi, sebep olan mikroorganizmalar, bakteriyemiye sebep olabilecek dental işlemler, risk grubu hastalar enfektif endokarditin önlenmesi için çeşitli bilimsel dernekler tarafından önerilmiş profilaksi rejimleri ve ilgili antibiyotik bilgisinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel endokardit, profilaksi rejimleri, bakteriyemi, viridans streptokoklar, stafilokok, enterokok, mantar, vejetasyon plağı.

Abstract

Infective endocarditis is a life-threatening serious disease that develops as a result of colonization on cardiac valves or in congenital/ acquired cardiac defects of bacteria or fungi in the circulatory system. Despite current antimicrobial treatments, surgical techniques and developments in complication management, infective endocarditis still has high rates of morbidity and mortality. In order to prevent infective endocarditis, various scientific associations, including American Heart Association (AHA) have recommended a number of prophylactic antibiotic regimens in recent years. The latest revision was done by AHA in 2007. According to this revision, most of the indications mentioned in the earlier regimens were not recommended anymore. In this review article, pathogenesis of infective endocarditis, related microorganisms, dental operations that may cause bacteremia, prophylactic antibiotic regimens recommended by various associations and a knowledge of related antibiotics have been discussed.

Key words: Bacterial endocarditis, prophylactic regimens, bacteremia, viridans streptococci, staphylococcus, enterococcus, fungi, vegetation plaque.

Giriş

Enfektif endokardit, dolaşımdaki bakteri veya mantarların, kalp kapaklarında ya da konjenital veya edinilmiş kalp defektlerinde yerleşip enfeksiyon oluşturması sonucu gelişen, hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır. Enfektif endokardit tek tip bir hastalık değildir ve başlangıçtaki klinik tabloya, varsa altta yatan kardiyak hastalığa, sürece katılan mikroorganizmaya, komplikasyonların varlığına ya da yokluğuna ve hastanın özelliklerine göre değişen farklı biçimlerde kendini gösterir (1). Bu açıdan enfektif endokardit pek çok uzmanlık

türündeki hekimi ilgilendirmektedir. Düşük insidansı, randomize klinik çalışmaların yokluğu ve kısıtlı sayıda meta-analizden ötürü kılavuzlar sıklıkla uzman görüşüne dayanmaktadır (1). Bu nedenle, enfektif endokarditi önlemek için dental işlem sırasında bakteriyemi gelişme riski olan hastalara çeşitli bilimsel dernekler tarafından pek çok profilaktik rejim önerilmiştir. Enfektif endokarditin oral, respiratuar, gastrointestinal ve genitouriner sistemdeki cerrahi işlemlerden çok, çiğneme gibi rutin oral fonksiyon ve manipülasyonlar sonucu gerçekleştiği belirtilmiştir.

Enfektif Endokardit Patogenezi

Enfektif endokarditin patogenezi 5 aşamada incelenebilir (2):

1) Kalp kapağının endotelial yüzeyinin hasarı

*İletişim Adresi

Dr. Esmâ SARIÇAM
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı,
ANKARA

E-mail: dt.esmasaricam@gmail.com

- 2) Trombosit ve fibrinden oluşan steril pıhtı (non-bakteriyel trombotik endokardit-NBTE) oluşumu
- 3) Bakteri bağlanması
- 4) Bakteri mikrokolonisi formasyonu
- 5) Vejetasyon, biyofilm maturasyonu ve emboli

Enfektif endokardit damar endoteliumu, kan komponentleri, dolaşımdaki bakteriler ve savunma mekanizması arası etkileşimden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır (3). Sağlıklı kalp kapak endoteliumu, trombosit aktivasyonuna sebep olmaz ve bakteri kolonizasyonuna dirençlidir (4). Konjenital kalp hastalıkları, defektif kapakçıklar, kardiyak cerrahi veya malignansi sebebiyle oluşan türbülant kan akımı (sıvı akımının, bir noktada birden yön ve hız değiştirmesi) endotelium hasarına sebep olur (2). Hasarlı endoteliumda normal bir iyileşme sürecinin bileşeni olarak trombosit, fibrinojen ve fibrinin çökmesi ile NBTE adı verilen steril pıhtı meydana gelir (4). NBTE, bakterilerin beslenmesini sağlayacak ve onların lökosit gibi savunma faktörlerinden korunmasını sağlayacak yapıya sahiptir; dolayısıyla bakteri kolonizasyonuna yatkındır (3). Bakteriemi sonucu, bu steril pıhtı bakteriler ile enfekte olur ve enfektif endokardit meydana gelir.

Enfektif Endokardite Sebep Olan Mikroorganizmalar

Özellikle viridans tipte streptokoklar genelde subakut enfektif endokarditin en sık sebebi olarak gösterilmiştir (5,6). Bazı yazarlar bu streptokokları, ağız normal florasında sıklıkla izole edildikleri için 'oral' streptokoklar olarak adlandırmıştır (5); fakat ağız tabii ki bu bakterilerin tek florası değildir. Oral kaynaklı bakteriyel endokardit için yapılan pek çok çalışmada, pozitif kan kültürü elde edilen vakalarda viridans grubu streptokoklar %70-75 oranında izole edilmiştir (7).

Watanakunakorn ve Burket yaptıkları çalışmada (1993) bakteriyel endokardit vakalarının % 50'sinde stafilokok tiplerinin hakim olduğunu göstermiş ve IV ilaç kullanıcılarında görülen enfektif endokarditlerin %60'ından fazlasından stafilokokları sorumlu tutmuştur (2). *Staphylococcus aureus*, akut ve tahrip edici enfektif endokarditten sorumludur. Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 2 · 2015

Staphylococcus epidermidis ve *S. aureus* normal deri florasında bulunurken deri ve nozokomiyal (hastane yolu) enfeksiyonlarda sıklıkla izole edilmiştir (8).

Enterokoklardan ise çoğunlukla *Enterococcus faecalis* (enterokokal olguların %90'ı) ve çok daha seyrek olarak da *Enterococcus faecium* ve diğer türler neden olur (2).

Fakültatif anaerobik gram (-) bakterilerden olan HACEK (*Haemophilus* türleri, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* türleri) grubu bakterilerin yapılan son çalışmada %3-5 oranında enfektif endokardite sebep olduğu gösterilmiştir (9,10).

Mantarlar, çoğunlukla protetik kalp kapakçığı endokarditinde ve IV ilaç bağımlılığı ile bağışıklık yetersizliği bulunan hastaları etkileyen enfektif endokarditte görülmektedir. Mantarlardan *Candida* ve *Aspergillus* türleri baskın olup, *Aspergillus* kan kültürü negatif enfektif endokardit ile sonuçlanır, dolayısıyla teşhisi güç olabilir (1). Ölüm oranı oldukça yüksektir (>%50)

Mikrobiyal Bağlanma

Klasik enfektif endokardit patojenleri (*S. aureus*, Streptokok türleri ve Enterokok türleri) hasarlı kapaklara tutunabilme, varlıklarını sürdürebilecekleri enfekte vejetasyonlar meydana getirebilme gibi ortak yeteneklere sahiptir (1). Bu mikroorganizmaların hasarlı kapaklar üzerindeki steril pıhtıda bulunan fibrinojen, fibrin, trombosit proteinlerine tutunmaya ve trombosit aktivasyonunu tetiklemeye aracılık eden çok sayıda yüzey determinantı, sahip oldukları en önemli virülans faktörlerindedir (1).

Gram (+) bakterilerin Clumping faktör A ve B, fibronektin bağlayıcı protein ve tip-1 fimbrial subunit (FimA faktör) denilen adeziv matriks moleküllerine sahip olduğu gösterilmiştir (3,11,12). Yine Gram (+) bakterilerden Enterokokların ekstra selüler matriks proteinlerine bağlanmasını dolayısıyla endokarditte hasarlı dokuya tutunmasını sağlayan çok sayıda yüzey adezivi (Esp, Ace, Agregasyon substansı, Efa A, vs.) bulunmaktadır (13).

FimA faktör, viridans streptokoklarda bulunmaktadır. FimA, endokardite sebep olan potansiyel virülans faktörü olup (3), NBTE

bünyesindeki fibrin ve trombositlere bağlanan major adezindir (14). NBTE yüzeyinde bulunan fibronektin isimli glikoprotein bakteriyel adezyonda rol oynayan önemli bir mediyatördür (14). NBTE'ye bakterinin tutunmasıyla fibrin ve trombosit yığılımı stimüle olur. Bu sayede mikroorganizmalar hızla çoğalır. Bağlanan mikroorganizmaların %90'ından fazlası metabolik olarak inaktiftir. Bu durum, antibiyotiklerin bakterisidal etkisini sınırlandırmaktadır (14).

Trombositler tarafından üretilen trombosit mikrobisidal protein (TMP), mikroorganizmaların plazma membranını parçalayarak onları öldürmektedir. Enfektif endokardite sebep olan bakteriler TMP'ye direnç gösterirken, diğer bakteriler bu proteine duyarlıdır (1).

Gram (+) bakterilerin komplemana dirençli olması da konak savunmasından kurtulmalarını sağlayan bir diğer faktördür (1).

Enfektif Endokarditin Semptomları

Enfektif endokarditin semptomları; ateş, anemi, pozitif kan kültürü, kalp üfürümüdür. İşlem sonrası görülen ateş ilk semptom olabilir ve atlanmaması gerekir. Ayrıca halsizlik, kilo kaybı, gece terlemeleri, anoreksi ve eklem ağrıları eşlik edebilir. Emboli sonucu göğüs ve karın ağrısı, körlük, paralizisi ve emboli görülür. Deri ve mukozal dokularda peteşiler, tırnaklarda çizgisel tarzda hemoraji görülebilir. Osler'in subkutan nodülleri (parmak uçlarında ağrılı, küçük, subkutan nodüller), Janeaway lezyonları (avuç ve ayak tabanında basınçla beyazlayan kırmızı benek şeklinde) ve retinal hemorajiler de görülebilir. Enfektif endokarditin en önemli komplikasyonu diğer organlara emboli göndermesidir (15). Enfektif endokarditin laboratuvar, elektrokardiyogram ve ekokardiyogram bulguları Tablo 1' de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulguları	Elektrokardiyogram bulguları	Ekokardiyogram bulguları
Lökositoz	Uzamiş PR aralığı	Valvuler perforasyon
Artmış eritrosit sedimentasyon oranı	Koroner arterdeki emboliye bağlı miyokard infarktüsü	Vejetasyon
Pozitif romatoid faktör		
Pozitif C reaktif protein		
Artmış serum immünooglobülinleri		
Pozitif kan kültürü		

Tablo 1. Enfektif endokarditin laboratuvar, elektrokardiyogram ve ekokardiyogram bulguları (15)

Dental Prosedürler Ve Enfektif Endokardit

Ağız hijyeni ile enfektif endokardit arasındaki ilişki ilk defa 1909 yılında Horder tarafından ortaya atılmıştır: 'Enfeksiyon daha önceden skleroze olmuş endokardiyum üzerine gelişir ve enfeksiyon kaynağı çoğu vakada ağızdır' (16). Çoğu dental işlem veya oral manipülasyonlar sonucu mikrobiyal açıdan zengin mukozal yüzeyin travma ile zedelenmesiyle genellikle geçici (10 dakikadan kısa süren) ve düşük dereceli (1-100 cfu/ml kanda) bakteriyemiye sebep olur (1). Tıbbi girişimler sonrasında, özellikle yatıklaştırıcı faktörler bulunan hastalarda bakteriyeminin enfektif endokardite yol açabileceği düşünülmektedir. Profilaktik antibiyotikler bakteriyemiye azaltabilir, önleyebilir ya da bakteri özelliklerini değiştirip endotel yüzeyine tutunmalarını engelleyebilir; bu sayede enfektif endokardit önlenir. Yapılan hayvan çalışmalarında antibiyotiklerin bakteri inokülasyonu sonrası enfektif endokarditi önlediği görülmüştür. Profilaksi tavsiyeleri, bu hayvan çalışmalarına dayanmaktadır (1). Büyük damarlarda veya kalbinde anatomik hasarı olan hastalar endokardit açısından büyük risk taşır. Dental girişimler sonrasında geçici bakteriyemi için bildirilen insidans oranları büyük farklılık göstermekte ve %10-100 arasında değişmektedir (1). Diğer tıbbi girişimler sonrası bakteriyemi oranı ise bundan daha azdır. Bakteriyemi sonrası gelişen enfektif endokarditte mortalite oranı %10-30 arası değişkenlik göstermektedir (17).

Dental bir girişim olmadan da günlük oral manipülasyonlar sonrası bakteriyemi gelişme riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Everett ve Hirschmann (1977) yaptığı çalışmalarda dental işlemlere bağlı bakteriyeminin genelde 10 dakikadan kısa sürdüğünü belirtmiştir (14). Roberts ve ark. (1992), dental prosedür bağlı bakteriyeminin kısa süreli olduğu görüşünü desteklemiş, pozitif kan kültüründeki en yüksek bakteri frekansının diş çekiminden 30 saniye sonra geliştiğini bulmuşlardır (18). Durack ve Beeson yaptığı hayvan çalışmalarında endokardiyumdaki bakteri kolonizasyonu başlangıcının kan dolaşımına bakteri geçişinden dakikalar sonra gerçekleştiğini bulmuşlardır (19). Günlük oral manipülasyonların, örneğin; diş fırçalamanın %20-68, ağız çalkalama solüsyonu kullanımının

%7-50, kürdan kullanımının %20-40, çiğnemenin %7-51 oranında bakteriyemiye sebep olduğu ve bu oranların dental işlemler sonrası bakteriyemiden daha yüksek olduğu görülmüştür (20). Dental prosedürler sonrası kandaki bakteri sayısı <10.000 cfu/ml kan olarak belirlenmiştir; bu sayı rutin oral manipülasyonlar sonrası sayımlara oldukça yakındır (18). Bu durumda enfektif endokarditin oral kavitedeki bakterilerce oluşturulduğu ve dental işlemlerden çok günlük aktivitelerden kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca oral hijyeni kötü hastalarda dental girişim olmadan da bakteriyemi gelişebilmektedir ve bu hasta grubunda dental işlem sonrası bakteriyemi oranı daha yüksektir (17,21). Van Der Meer ve ark. (1992) dental işlemlerin enfektif endokardit vakalarının ufak bir kısmını oluşturduğunu; dolayısıyla profilaksinin az bir hasta grubunu enfektif endokarditten koruyacağını belirtmiştir (22). Enfektif endokardit profilaksinin etkinliği ile ilgili kanıtların yetersiz oluşu gibi nedenlerle, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)'nin son dönem enfektif endokardit profilaksisi ile ilgili kılavuzlarında, dental girişimler öncesinde antibiyotik profilaksisinin önerilmediği görülmektedir (23).

Profilaksinin risk ve yararları değerlendirilecek olursa (1):

1) Dental işlem sonucu enfektif endokardit gelişme riski çok düşüktür dolayısıyla tek bir enfektif endokardit olgusunun önlenmesi için muazzam sayıda hastaya tedavi uygulanması gerekecektir.

2) Enfektif endokardit tanısı almış hastaların büyük bölümünde, hastalığa neden olabilecek önceki tıbbi veya dental girişim belirlenmemektedir. Profilaksi etkinlik ve uyumunun %100'e yaklaştığı varsayılsa bile, bu gözlem iki sonuca yol açmaktadır:

-Enfektif endokardit profilaksisi en iyi durumda bile hastaların ancak küçük bir bölümünü koruyabilir (24).

-Hastaların büyük bölümünde enfektif endokardite neden olan bakteriyemi görünürde başka bir kaynaktan köken almaktadır.

3) Antibiyotik uygulamasında düşük de olsa bir anafilaksi riski vardır dense de literatürde enfektif endokardit profilaksisi için oral amoksisilin uygulanmasından sonra ölümcül anafilaksi gelişen hiçbir olgu bildirilmemiştir.

4) Antibiyotiklerin yaygın biçimde ve sıklıkla uygunsuz kullanımı, dirençli

mikroorganizmaların gelişimine yol açabilmektedir. Ne var ki, enfektif endokardit profilaksisinde antibiyotik kullanımının genel direnç sorunundaki payı bilinmemektedir.

Antibiyotik Profilaksi Protokolleri

Ulusal kardiyovasküler tıp derneklerinin son dönemde oluşturdukları kılavuz komiteleri, bu alanda var olan bilimsel kanıtları yeniden değerlendirmişlerdir. Bu komitelerin tek tek tavsiyeleri bazı açılardan farklılık gösterse de, benzer şekilde ve birbirlerinden bağımsız olarak dört sonuca ulaşmışlardır (1):

1) Var olan kanıtlar, önceki kılavuzlarda tavsiye edilen yaygın antibiyotik profilaksisinin kullanımını desteklememektedir.

2) Profilaksi yalnızca en yüksek risk grubundaki hastalarla (en yüksek enfektif endokardit insidansı olan ve/veya enfektif endokarditten kaynaklanan olumsuz sonlanım riski en yüksek olan hastalar) sınırlı tutulmalıdır.

3) Enfektif endokardit için geçmişte belirlenen antibiyotik profilaksisi endikasyonları azaltılmalıdır.

4) İyi ağız hijyeni ve düzenli diş hekimi muayenesi enfektif endokarditin önlenmesinde özellikle önemlidir.

Amerikan Kalp Derneği (AHA) Profilaksi Rehberi, 2007

1997'de AHA, bakteriyemiye sebep olan dental işlem uygulanacak, kardiyak rahatsızlığa sahip hastaları enfektif endokarditten koruma amaçlı antibiyotik profilaksi rejimi tavsiye etmiştir. Riskli hastalıkları yüksek, orta, düşük risk grubu olarak sınıflandırmış, yüksek ve orta risk grubu için mutlak profilaksi tavsiye etmiş, riskli dental işlemleri de belirtmiştir.

2007 yılında AHA yeni bir rehber hazırlamış, bazı hastalıklar için profilaksi endikasyonu kaldırılmıştır. Buna göre profilaksi endikasyonu olan hastalıklar, 1997'de yayınlanan rejimdeki yüksek risk grubu hastaları içermektedir (Tablo 2).

Yukarıda bahsedilen durumların haricinde konjenital kalp defektlerinin hiçbir formunda profilaksi artık tavsiye edilmemektedir. Protetik materyal yerleştirilerek onarılan kalp defektlerinde, protetik materyalin endotelizasyonu, işlem sonrası ilk 6 ay içinde olduğundan bu süre zarfında profilaksi tavsiye edilmektedir.

- Protetik kalp kapakçığı taşıyanlar
- Bakteriyel endokardit hikayesi olanlar
- Ciddi konjenital kalp hastalığı olanlar:
 - * Tamir edilmemiş veya tam tamir edilmemiş siyanotik konjenital kalp hastalığında (palyatif şant ve kondukt takılmış hastalar dahil)
 - * Tam tamir edilmiş konjenital kalp hastalığında post-op ilk 6 ay boyunca (örn: cerrahi veya kateter işlemiyle yerleştirilen protetik materyal)
 - * Tamir edilmiş konjenital kalp hastalığında protez etrafında reziduel defekt mevcudiyetinde
- Kapakçık problemi yaşayan kalp nakli olmuş hastalar

Tablo 2. AHA'nın 2007 yılında yayınladığı rehberde göre antibiyotik profilaksisi uygulanması gereken hastalıklar (20)

Protetik kalp kapakçık ameliyatı öncesi, mümkün olduğunca tüm dental işlemler bitirilmelidir. Böylece dental işlem sonrası enfektif endokardit gelişme olasılığı azalacaktır (14).

Burada belirtilen kardiyak rahatsızlıklar haricinde profilaksi gerektiren diğer durumlar Tablo 3' te gösterilmiştir.

İmmün-problemliler hastalar
<ul style="list-style-type: none">• İlaç kullanımı sonucu gelişen immün yetersizlik (kemoterapi, baş-boyun bölgesi radyoterapi, steroid tedavisi gibi)• Enfeksiyöz immün yetersizlik (HIV-AIDS gibi)• İmmün yetersizlik eşlik eden metabolik hastalıklar (insülin bağımlı tip-I diabet/ kontrolsüz diabet gibi)• Valvulopatiye yol açmış konjenital veya kazanılmış otoimmün hastalıklar (örn: sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)
Şant takılmış hastalar
<ul style="list-style-type: none">• AV (arterio-venöz) şanlı renal hemodiyaliz hastaları• VA (ventrikulo-atrial) şanlı hidrosefali hastaları
Cerrahi sonrası durumlar
<ul style="list-style-type: none">• Yeni yapılmış organ veya doku nakli• Splenektomi
Kanama problemliler hastalar
<ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni• Hemofili• Von Willebrand hastalığı
Tam eklem protezi yerleştirilmiş hastalar (25) (American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)- 2009)

Tablo 3. Kardiyak rahatsızlıklar haricinde profilaksi gerektiren diğer durumlar (29)

İngiltere'de yılda yaklaşık 1.35 milyon risk grubu hastaya dental işlem yapıldığı (çoğunlukla mitral valv prolapsusu), bunların sadece %50'sinde profilaksi uygulandığı; buna rağmen yılda sadece 1500 hastada enfektif endokardit geliştiği ve bu hastalarda bakteriyemi kaynağının büyük çoğunlukla non-dental orijinli olduğu gösterilmiştir (16). İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Topluluğu (BSAC) en son yayınladığı profilaksi rejiminde sadece 3 tip hastada antibiyotik profilaksisini tavsiye etmiştir; geçirilmiş enfektif endokardit hikayesi, protetik kapakçık taşıyan hastalar ve cerrahi olarak yerleştirilmiş pulmoner şant ve kondukt taşıyan hastalar (16). Mitral valv prolapsusunda ise profilaksiyi tavsiye etmemiştir

Post operatif enfeksiyonlara karşı antibiyotik profilaksisi esasları Burke, Polk ve

Stone'un klinik çalışmalarına dayanır. Bu esaslar özetle şunlardır (17):

1. kural: Antibiyotik profilaksisi uygulaması için işlem sonrası enfeksiyon riski yüksek olmalıdır.

2. kural: Antibiyotik profilaksisi için kullanılacak antibiyotik;

a) Enfeksiyona sebep olacak mikroorganizmalara karşı etkili olmalı,

b) Plazmada yüksek konsantrasyona ulaşmalı,

c) Ciddi yan etkisi olmamalıdır.

Oral kavitedeki işlemlerden büyük olasılıkla sorumlu tutulabilecek mikroorganizma türü streptokoklar olduğundan tercih edilecek antibiyotik amoksisilin olmalı; penisilin alerjisi varsa klindamisin tercih edilmelidir.

3. kural: İşlemler sırasında dokulardaki antibiyotik düzeyi maksimum olmalıdır. Bu nedenle, antibiyotik dental işlemin yapılacağı vakite göre alım zamanı önem taşır. İşlemden saatler önce alınan antibiyotik yerine 1 saat önceki alım, serum antibiyotik düzeyinin en yüksek seviyede olmasını sağlar.

4. kural: Antibiyotik profilaksisi sınırlı bir süre etkindir; yapılan işlem, zorunlu kalınmadıkça 6 saatin üzerine çıkmamalıdır.

AHA'nın 2007'de yayınladığı profilaksi rejimine göre dental işlemlerden önce uygulanacak antibiyotik cinsi, dozu ve ne kadar süre önce alınması gerektiği ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

1997'de AHA, yayınladığı profilaksi rehberinde önceki rejime göre şu değişiklikleri yapmıştır:

-3 g'lik amoksisilin dozunu 2 g'ye düşürmüştür. Yapılan çalışmalarda, 2g'lik amoksisilin uzun süre yeterli serum konsantrasyonunu sağlayabildiğini ve 3 g'lik doza kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu görülmüştür (21). Bu nedenle, erişkinlerdeki profilaktik amoksisilin dozunun 2 g olması yeterli kabul edilmektedir. Ayrıca bu dozdan sonra, serum amoksisilin düzeyinin uzun süre oral streptokokların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin üzerinde kalması ve amoksisilin bu suşlar üzerindeki serum inhibitör aktivitesinin 6-14 saat devam etmesi nedeniyle, girişim sonrasında ikinci bir doz verilmesi önerilmemektedir (21). Antimikrobiyal ajanın duyarlılığının ölçülmesinde kantitatif yöntem MİK değeridir (26). Bu test antimikrobiyal ajanın görülebilen

mikrobiyal çoğalmayı *in vitro* inhibe eden en düşük konsantrasyonu tayin eder.

Hasta	Antibiyotik türü	İşlemden 1 sa önce alınması gereken dozu (yetişkin)	İşlemden 1 sa önce alınması gereken dozu (çocuklarda)
Oral yolda alabiliyorsa	Amoksisilin	2 g	50 mg/kg
Oral yoldan alamıyorsa	Ampisilin	2 g IM /IV	50 mg/kg IM/IV
	Sefazolin* Seftriakson*	1 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
Penisilin veya ampisilin alerjisi varsa oral yoldan	Sefaleksine*	2 g	50 mg/kg
	Klindamisin	600 mg	20 mg/kg
	Azitromisin Klaritromisin	500 mg	15 mg/kg
Penisilin veya ampisilin alerjisi varsa ve oral yoldan alamıyorsa	Sefazolin* Seftriakson*	1 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	Klindamisin	600 mg IM/IV	20 mg/kg IM/IV

IM: İntramuskuler uygulama; IV: İntravenöz uygulama
*penisilin veya ampisilin kullanımı sonucu, anafilaksi, anjiyoödem veya ürtiker görülen hastalarda sefalosporin türevleri kullanılmamalıdır.

Tablo 4. AHA' nın 2007' de yayınladığı profilaksi rejimine göre çocuk ve yetişkin için dental işlemden 1 saat önce uygulanması gereken antibiyotik cinsi ve dozu (20)

-Eritromisin, gastrointestinal sistemde oluşturduğu yan etkiler ve buna bağlı istenen serum düzeyini koruyamaması sebebiyle artık tavsiye edilmemektedir. Bunun yerine sefalosporin türevleri (sefaleksine, sefazolin gibi) ya da yeni makrolid türevleri (azitromisin, klaritromisin) alternatif olarak tavsiye edilmiştir (17).

Enfektif Endokardite Karşı Antibiyotik Profilaksisinde Pratik Bilgiler

-Diğer enfeksiyonlar için olduğu gibi, etkin enfektif endokardit profilaksisi de uygun antibiyotik, uygun zaman ve dozda verilmesi ile gerçekleştirilebilir. Böylece bakteriyemiye sebep olan girişim süresince ve sonrasında serumda yeterli konsantrasyonda olması sağlanacaktır. İlk antibiyotik dozunun girişimin hemen öncesinde alınması ve başka herhangi bir neden gerekmedikçe 6-8 saatten fazla uzatılmaması önerilir (21). Antibiyotik profilaksisi gerektirmeyen bir işlem sırasında, beklenmeyen bir kanama olursa, işlem sonrası 2 saat içerisinde profilaksi rejimi uygulanmalıdır (4).

-Profilakside penisilin alerjisi olmayan hastalarda oral yoldan alımda semisentetik penisilin türevleri olan amoksisilin ve

ampisilinden, amoksisilin tercih edilir. Ampisilin oral yoldan alınmasında gastrointestinal sistemden (GIS) emiliminin iyi olmaması ve buna bağlı minimum inhibitör konsantrasyon değerine ulaşmayan serum hacmi nedeniyle oral yoldan tercih edilmez, parenteral olarak kullanılır. Amoksisilin ise gıda alımından etkilenmemektedir ve GIS emilimi daha iyidir.

-Son 14 gün içinde başka sebeplerle amoksisilin kullanmış hastalarda, streptokoklar direnç geliştirmiş olabileceğinden, dental işlem için yapılacak profilakside antibiyotik olarak amoksisilin yerine alternatif rejim tercih edilmelidir (26). Benzer durum, antibiyotik profilaksisi yapılması gereken ve romatik ateşi önlemek için düzenli olarak aylık benzatin penisilin (örnek; Penadur, Wyeth-Ayerst) kullanan hastalar için de geçerlidir (17).

-Enfektif endokardit profilaksisi gerektiren durumlarda yapılabilir tek profilaksi ile birçok işlem tamamlanmalıdır. Mümkün değilse, ikinci işlem en az 10-14 gün geciktirilmeli, duyarlı mikroorganizmaların yer aldığı oral floranın yeniden oluşması sağlanmalıdır (17). Bu durumda standart profilaksi önerileri uygulanabilir. 10-14 gün içinde mutlaka ikinci bir işlem yapılacaksa makrolid türevleri veya klindamisin ile yapılmalıdır (26). Woodman ve arkadaşlarının 1985'te yaptığı çalışmada, 3 g'lık tek bir amoksisilin dozunun oral florada dirençli streptokok gelişimine sebep olmadığı veya çok az sebep olduğu, ikinci veya üçüncü doz sonrasında ise dirençli izolatların oluştuğu ve 4-7 hafta arasında florada bulunmaya devam ettiğini göstermiştir (27).

-Heparin almakta olan hastalara enfektif endokardit profilaksisi intramuskuler yoldan uygulanmamalıdır. Warfarin kullanan hastalarda intramuskuler injeksiyon kontraendikasyon olarak kabul edilir. Bu hastalarda profilaksi yapılması gerektiğinde intravenöz veya oral profilaksi rejimleri tercih edilmelidir (14). Klaritromisin Warfarin ile birlikte kullanımı, ilaç etkileşimi nedeniyle protrombin zamanını istenmeyen şekilde uzatabilir. Bu nedenle Warfarin kullanan hastalarda enfektif endokardit profilaksisinde klaritromisin kullanılmamalıdır.

Diğer bilimsel dernekler de çeşitli profilaksi rejimleri yayınlamışlardır. Bunlardan bazıları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Oral yoldan alımda:		
ESC, 2004	Penisilin alerjisi yoksa	2 g amoksisilin tedaviden 1 sa önce
	Penisilin alerjisi varsa	600 mg klindamisin tedaviden 1sa önce veya; 500 mg azitromisin veya klaritromisin tedaviden 1 sa önce
BSC-RCP, 2004	Penisilin alerjisi yoksa	3 g amoksisilin tedaviden 1 sa önce
	Penisilin alerjisi varsa	600 mg klindamisin tedaviden 1 sa önce
	Kapsül olarak alamıyorsa oral süspansiyon olarak**	500 mg azitromisin tedaviden 1 sa önce
BSAC, 2006	Penisilin alerjisi yoksa	3 g amoksisilin tedaviden 1 sa önce
	Penisilin alerjisi varsa	600 mg klindamisin tedaviden 1 sa önce
	Kapsül olarak alamıyorsa oral süspansiyon olarak**	500 mg azitromisin tedaviden 1 sa önce

*Büyük Britanya' da klindamisin süspansiyon formu kullanılmamaktadır.

**Sefalosporinler, penisiline hipersensitivite reaksiyonu (ürtiker, anjiödem veya anafilaksi) gösteren hastalarda kullanılmamalıdır. Çocuk dozunu AHA ve ESC amoksisilin (50 mg/kg), klindamisin (20 mg/ kg), sefalekssin (50 mg/kg) veya azitromisin/ klaritromisin (15mg/kg) olarak belirlemiştir. BCS, RCP ve BSAC ise çocuklar için amoksisilin (> 10 yaş için yetişkin dozu; 5-10 yaş için, 1,5 g; < 5 yaş için, 750 mg), klindamisin (> 10 yaş için yetişkin dozu; 5-10 yaş için 300 mg; < 5 yaş için 150 mg) veya azitromisin (>10 yaş yetişkin dozu; 5-10 yaş 300 mg; <5 yaş 200 mg) tavsiye eder.

Parenteral alımda		
ESC, 2004	Penisilin alerjisi yoksa	2 g ampisilin veya amoksisilin(IV) tedaviden 30-60 dk önce
BCS-RCP, 2004	Penisilin alerjisi yoksa	2 g ampisilin veya amoksisilin (IV) anestezi enjeksiyonu sırasında
	Penisilin alerjisi varsa	150 mg klindamisin(oral/ IV) ilk dozdan 6 sa sonra 300 mg klindamisin(IV)* anestezi enjeksiyonu sırasında, 150 mg klindamisin(oral/ IV) ilk dozdan 6 sa sonra
BCS-RCP, 2004 Protetik kalp kapakçığı taşıyan/ endokardit hikayesi olan hastalarda;	Penisilin alerjisi yoksa	2 g amoksisilin+ 1.5 mg/kg gentamisin (IV) tedaviden 30 dk önce 1 g amoksisilin(oral/ IV) ilk dozdan 6 sa sonra
	Penisilin alerjisi varsa	1 g vankomisin (IV)**+ 1.5 mg/kg gentamisin (IV) tedaviden önce
BSAC, 2006	Penisilin alerjisi yoksa	1 g amoksisilin(IV) tedaviden hemen önce veya anestezi enjeksiyonu sırasında
	Penisilin alerjisi varsa	300 mg klindamisin(IV)* tedaviden hemen önce veya anestezi enjeksiyonu sırasında

* en az 10 dk da verilir.

** 2 sa boyunca verilir.

Tablo 5. Avrupa Kalp Derneği (ESC; 2004), İngiliz Kalp Derneği ve Londra Hekimler Kraliyet Koleji (BSC-RCP; 2004), İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Topluluğu (BSAC; 2006)'nun yayınladığı oral ve parenteral alımda profilaksi rehberleri (2)

Antibiyotik Profilaksisinde Kullanımı Önerilen Antibiyotikler (17)

Penisilin türevleri

Penisilin, hücre duvarı sentezini inhibe eder. İnsan hücrelerinde hücre duvarı bulunmadığından insan hücre yapılarını bozmazlar. Bakterisid etkilidir. Böbrek yoluyla vücuttan atılır. Özellikle Gram (+) rodlara, Gram Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 2 · 2015

(+) ve (-) koklara karşı oldukça etkindir. Dolayısıyla odontojenik enfeksiyonlarda etkindir.

Semisentetik penisilin türevleri olan ampisilin ve amoksisilin, penisilin ile benzer antibakteriyel spektruma sahiptir. Oral alımda amoksisilin absorpsiyonu ampisilinden yüksektir; biyoyararlanımı %70-80'dir. Amoksisilin organik sıvılara ve enfekte dokulara difüzyonu iyidir, bakterisidal etkisi daha fazladır. Anne sütüne geçişi minimaldir. Amoksisilin %60'ı ilk 4 saatte idrarla atılır.

Son zamanlarda gelişen direnç problemine karşı (özellikle bakterinin beta laktamaz üretmesi) beta laktamaz inhibitörü içeren türevleri üretildi. Bunlar sulbaktam içerikli ampisilin ve klavulanik asit içerikli amoksisilindir.

Penisilin en sık karşılaşılan ve en önemli yan etkisi nüfusun %3-5'inde görülen hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Özellikle oral alımdan sonra görülen anafilaksi (4/10.000-100.000) hayatı tehdit eden ciddi bir reaksiyondur.

Penisilin hamilelerde de güvenle kullanılabilir; **Food and Drug Administration** (FDA), grup-B olarak belirlemiştir.

Sadece ileri böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekir. Beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu kullanıldığında ise bu hastalarda daha tehlikelidir.

Klindamisin

Bakteri ribozomunun 50S subunitini etkileyerek protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatik etkilidir. Karaciğer yoluyla itrah olur. Gram (+) aerobik koklara ve Gram (-) anaerob çomaklara etkilidir. Gram (-) aerobik çomaklara etkisizdir.

Absorpsiyonu oral yolla tama yakındır. Dağılımda ise dokuların çoğuna geçer, özellikle kemikte dağılımı çok iyidir.

En önemli yan etkisi antibiyotiğe bağlı diare (%0.3-2) ve pseudomembranöz kolit (%1.9-20).

Hamilelerde kullanılabilir; FDA' ya göre grup- B' dir (Tablo 6).

Sefalosporinler

Beta laktam grubu antibiyotiklerdendir. Etki mekanizması penisilinlere benzer. Bakterisid etkilidir, böbrekten itrah olur. Oral yoldan profilaksi yapılamayan hastalarda verilebilecek olan sefazolin 1. kuşak, seftriakson 3. kuşak; penisilin alerjisi olan

hastalarda oral yoldan verilebilecek olan sefalekssin 1. kuşak sefalosporin türevidir. Kuşak sayısı büyüdükçe beta laktamaz direnci artmaktadır. Sefalosporinlerin en önemli yan etkisi anafaksi reaksiyonudur, penisilin alerjisi olan hastalarda çapraz reaksiyon gelişebilmektedir.

Makrolid türevleri

Bakteri ribozomunun 50S alt üniti etkileyerek protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatik etkilidir. Karaciğer yoluyla itraha olur. Gram (+) bakterilere etkilidir, Gram (-)'ler ise doğal dirençlidir.

Makrolid grubu antibiyotikler; eritromisin, klaritromisin, azitromisin, spiramisin'dir. AHA, 1997'den itibaren oluşturduğu rejimlerde eritromisini, gastrointestinal sistemde oluşturduğu yan etkiler ve buna bağlı istenen serum düzeyini koruyamaması sebebiyle artık tavsiye etmemektedir. Bunun yerine sefalosporin türevleri (sefalekssin, sefazolin gibi), ya da yeni makrolid türevleri (azitromisin, klaritromisin) alternatif olarak tavsiye edilmiştir. Beta laktam alerjisinde tercih edilir.

Hamileler için kullanımda eritromisin ve azitromisin FDA'ya göre grup-B iken; klaritromisin grup-C'dir (Tablo 6).

A Kategorisi: Gebelerde en güvenilir ilaçlardır.
B Kategorisi: Bu ilaçların hayvanlarda teratojenik etkileri olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır; ancak insanlarda kontrollü inceleme yoktur. Gebelerde gerekiyorsa kullanılabilir.
C Kategorisi: Hayvan incelemelerinde teratojenik etkileri bulunmuş, ancak insanlarda kontrollü inceleme yoktur.
D Kategorisi: İnsan fetusu üzerine zararlı etkileri gösterilmiştir. Fakat gebe kadınlarda kullanılmasının yararının, fetusa zararına göre fazla olması söz konusudur.
X Kategorisi: Fototoksik etkileri gösterilmiştir. Kullanımı kontrendikedir.

Tablo 6. FDA'ya göre ilaçların teratojenite sınıflandırması (28)

Antibiyotik Profilaksisi Önerilen Dental İşlemler

Yalnızca dişetin ya da dişin periapikal bölgesinin manipüle edildiği dental işlemlerde ve ağız mukozası perforasyonlarında antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir. Bakteriyemi riski bulunan ve antibiyotik profilaksisi önerilen dental işlemler ile profilaksi tavsiye edilmeyen dental işlemler tablo 7' de gösterilmiştir (29).

Bahsi geçen dental işlemler haricinde diş fırçalama, diş ipi kullanımı, çiğneme gibi günlük oral manipülasyonlar sonucu geçici bakteriyemi gelişmekte; dolaşıma geçen bakteri

oranının dental prosedür sonrası bakteri geçişinden daha fazla olduğu bilinmektedir. Oral hijyeni kötü olan hastalarda dental girişimlerden bağımsız olarak da bakteriyemi gözlemlenmektedir ve söz konusu hasta grubunda girişim sonrası bakteriyemi oranları daha yüksektir (23).

Bakteriyemi riski bulunan ve antibiyotik profilaksisi önerilen dental işlemler
Sert ve yumuşak dokularda ciddi kanamaya sebep olabilecek cerrahi işlemler
Diş çekimleri
Avulse dişlerin reimplantasyonu
Periodontal tedaviler (periodontal cerrahi, antibiyotik fiber/striplerin subgingival yerleştirilmesi, kazıma ve kök düzeltimi, periodontal sondlama)
Dental implant uygulamaları
Kök kanal tedavileri
Ortodontik bant yerleştirme
Intraligamenter/ intraosseoz anestezi
Kanamaya sebep olabilecek diş/ implant polisajı
Profilaksi önerilmeyen dental işlemler
Restoratif dental işlemler
Lokal anestezi (intraligamenter/ intraosseoz anestezi hariç)
Kanal içi post yerleştirme
Rubber-dam uygulamaları
Süturların alınması
Protetik/ ortodontik aparatların uzaklaştırılması
Ortodontik braket uygulamaları
Ölçü alımı
Florid uygulamaları
Radyograf alınması
Kendi kendine düşen süt dişleri
Dudak ve ağız mukozası travmaları

Tablo 7. Antibiyotik profilaksisi tavsiye edilen ve edilmeyen dental işlemler (29)

Enfektif endokardit vakalarının %8'ini, dental işlem uygulanmayan periodontal ya da dental enfeksiyonu olan hastalar oluşturmaktadır (30). Forner ve ark.'nın periodontal açıdan sağlıklı, gingivitis ve periodontitis teşhisi konmuş hasta gruplarında diş fırçalama, çiğneme ve kök yüzeyi düzeltme (scaling) sonrası bakteriyemi insidansını ölçtüğü bir çalışmada, periodontitisli hastalarda, gingivitisli hastalara kıyasla daha fazla bakteriyemi geliştiğini göstermiştir (31). Gingivitis ve periodontitisli hastalarda, periodontal sondlama sonrası gelişen bakteriyemi insidansının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, sadece gingivitisle kıyasla

periodontitisli hasta grubunda daha yüksek bakteriyemi insidansı görüldüğü belirtilmiştir (32). Bu bulgular iyi oral hijyenin enfektif endokarditin önlenmesindeki önemini vurgulamaktadır. İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Topluluğu (BSAC), 2006'da yayınladığı rehberde, hastanın dental işlem öncesi 10 ml klorheksidin ile 1 dakika boyunca ağız çalkaması yapmasının bakteriyemi riskini azalttığını belirtmektedir (14). Tomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, çekim öncesi klorheksidin ile yapılan çalkalamanın işlem sonrası bakteriyemi ortadan kaldırmaya da azalttığını ortaya koymuştur (33). Topikal antibiyotik uygulamasının bakteriyemi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, çekim yapılacak hastalara işlem öncesi oral yoldan ve topikal amoksisilin uygulaması yapılmıştır. Profilaksi yapılmamış kontrol grubuyla (%89) topikal profilaksi uygulanmış grup (%60) arasında bakteriyemi açısından anlamlı bir farklılık bulunamazken, oral yoldan profilaksi yapılan grupta bu gruplara kıyasla daha düşük oranda bakteriyemi (%10) gelişmiştir (34).

Endodontik tedavilerde bakteriyemi gelişme olasılığıyla ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Apikal foramenden taşılarak yapılan kanal preparasyonunda, bakteriyemi riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Debelian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 26 hastanın 13'ünde apikal foramenden 2 mm taşarak; diğer 13'ünde kök kanalı içinde, apikal foramenin 1 mm gerisinde preparasyon yapılmıştır (35). İşlem sırasında ve 10 dakika sonrasında kan örnekleri alınmıştır. Apikal foramenden taşarak preparasyon yapılan hastalarda bakteriyemi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bender ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise (2009); 50 adet hastanın 26'sında kök kanalı içinde, 24'ünde apikal foramen ilerisinde preparasyon yapılmış; apikal foramenden taşarak preparasyon yapılan grupta %12 oranında bakteriyemi insidansı saptanmıştır (36).

Lamey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1985), non- neoplastik tükürük bezi hastalığına sahip hastalarda sialografi yapılmış; işlem öncesi ve işlem sırasında aralıklarla kan örnekleri alınarak bakteriyemi açısından değerlendirilmiştir. Hastaların %30'unda işlemin çeşitli aşamalarında bakteriyemi geliştiği gözlenmiştir (37).

Sonuç

Güncel veriler ışığında, enfektif endokardit profilaksisi için belirlenen endikasyonların daraltıldığı söylenebilir. Enfektif endokardit, prognozu kötü seyreden ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Dolayısıyla profilaksi gerektiren durumlar açısından güncel veriler takip edilmeli, profilaksi uygulaması gerektiren dental işlemler sırasında risk grubu hastalar atlanmamalı ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. İyi ağız hijyeninin önemli olduğu unutulmamalıdır. Risk grubu hastalar ve yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Authors/Task Force Members, Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Document Reviewers, Vahanian A, Aguilar R, Bongioni MG, Borger M, Butchart E, Danchin N, Delahaye F, Erbel R, Franzen D, Gould K, Hall R, Hassager C, Kjeldsen K, McManus R, Miró JM, Mokracek A, Rosenhek R, San Román Calvar JA, Seferovic P, Selton-Suty C, Uva MS, Trinchero R, van Camp G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2009;30:2369-413.
2. Carmona IT, Dios PD, Scully C. Efficacy of Antibiotic Prophylactic Regimens for the Prevention of Bacterial Endocarditis of Oral Origin. *J Dent Res* 2007;86:1142-59.
3. Burnette-Curley D. ve ark. FimA, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infect Immun.*, 1995;63:4669-74.
4. Rodgers GM, Greenberg CS, Shuman MA. Characterization of the effects of cultured vascular cells on the activation of blood coagulation. *Blood* 1983;61:1155-62.
5. Hoen B ve ark. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *J Am Med Assoc* 2002;288:75-81.
6. Horacio Casabe J. ve ark. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:578-85.
7. Carmona TI. ve ark. An update on infective endocarditis of dental origin. *J Dent* 2002;30:37-40.
8. Murdoch FE, Sammons RL, Chapple ILC. Isolation and characterization of subgingival staphylococci from periodontitis patients and controls. *Oral Dis* 2004;10:155-62.
9. Lepori M, Bochud PY, Owlya R, Broccard A, Schaller MD. Endocarditis due to HACEK bacteria. A case report of endocarditis due to *Kingella kingae*. *Rev Med Suisse Romande* 2001; 121:47-50.

10. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clin Microbiol Infect 2004;10:98-118.
11. Schwarz-Linek U, Höök M, Potts JR. The molecular basis of fibronectin-mediated bacterial adherence to host cells. Molecular Microbiology 2004;52:631-41.
12. Rindi S. ve ark. Antibody response in patients with endocarditis caused by Staphylococcus aureus. European Journal of Clinical Investigation 2006;36:536-43
13. Kayaoğlu G, Ørstavik D. Virulence Factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship to Endodontic Disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Sep 1;15(5):308-20.
14. Farbod F, Kanaan H, Farbod J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association published April 2007. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009;38:626-31.
15. Lam DK, Jan A, Sándor GK, Clokie CML. Prevention of Infective Endocarditis: Revised Guidelines from the American Heart Association and the Implications for Dentists. JCD A www.cda-adc.ca/jcda. 2008;74:449-53 (Erişim tarihi: 17/01/2014)
16. Ashrafian H, Bogle RG. Antimicrobial prophylaxis for endocarditis: emotion or science? Heart 2007;93:5-6.
17. Perdickaris G, Peñanid A, Giamarellou E. Prophylactic and therapeutic use of antibiotics in dentistry. In: Oral Surgery. Ed: Fragiskos, Fragiskos D. 1 ed. Berlin, Heidelberg. p:349-64, 2007.
18. Roberts GJ, Gardner P, Simmons NA. Optimum sampling time for detection of dental bacteraemia in children. Int J Cardiol. 1992;35:311-15.
19. Durack DT, Beeson PB. Protective Role of Complement in Experimental Escherichia coli Endocarditis. Infection and Immunity. 1977;16:213-7.
20. Wilson W. ve ark. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. Circulation. 2007;116:1736-54.
21. Artantaş A, Güzeldemirci GB, İnce B, Üstü Y, Uğurlu M. Dental Girişimler Öncesinde Enfektif Endokardit- Olgu Sunumu. Ankara Medical Journal. 2012;12:50-53.
22. Van der Meer JTM, Michel MF, Valkenburg HA, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. Lancet. 1992;339:135-9.
23. Wray D. ve ark. Prophylaxis against infective endocarditis: NICE guideline. BMJ 2008;336:770
24. Duval X. ve ark. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. Clin Infect Dis 2006;42:102-7.
25. Little JW, Jacobson JJ, Lockhart PB. Antibiotic Prophylaxis for Dental Patients with Total Joint Replacements, American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), J Am Dent Assoc. 2010 Jun;141(6):667-71
26. Newman MG, Van Winkelhoff AJ. Diş Hekimliğinde Antibiyotik ve Antimikrobiyal Kullanımı, 2.basım. İstanbul. p.26, 2006.
27. Woodman AJ, Vidic J, Newman HN, Marsh PD. Effect of Repeated High Dose Prophylaxis with Amoxycillin on the Resident Oral Flora of Adult Volunteers. J. Med. Microbiol. 1985; 19: 15-23
28. Pangle BL. Drugs in Pregnancy and Lactation. In: Herfindal ET, Gourley DR, editors. Text book of Therapeutics, Drug and Disease Management. 8th ed. Philadelphia: Lippincott William Wilkins; 2006 P.434-48
29. Kayaoğlu G. Güncellenen antibiyotik profilaksisi endikasyonları (AHA2007, AAOS2009). <http://websitem.gazi.edu.tr/site/guvenk/files>. (erişim tarihi: 15/01/2014)
30. Özer Ö, Demiralp B. Periodontitis Kardiyovasküler Hastalığa Neden Olur mu? Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. 2005;15:62-70
31. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J. Clin. Periodontol. 2006; 33:401-7.
32. Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia Due To Periodontal Probing: A Clinical and Microbiological Investigation. J Periodontol. 2001;72:210-4
33. Tomás I, Alvarez M, Limeres J, Potel C, Medina J, Diz P. Prevalence, duration and Aetiology of bacteraemia following dental extractions. Oral Dis. 2007;13:56-62.
34. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91:162-5.
35. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. Endod. Dent. Traumatol. 1995;11:142-149.
36. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranyake LP. Microbiology of Odontogenic Bacteremia: beyond Endocarditis. Clin. Microbiol. Rev. 2009;22:46-64.
37. Lamey PJ, Macfarlane TW, Patton DW, Samaranyake LP, Ferguson MM. Bacteraemia consequential to sialography. Br. Dent. J. 1985;158:218-20.