

Diagnosis dan Tatalaksana Endokarditis Infektif

Azhari Gani¹, Munawwarah²

¹ Divisi Kardio Vaskular, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala / Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh.

² Bagian Penyakit Dalam, Rumah Sakit Teungku Peukan, Blangpidie, Kabupaten Aceh Barat Daya.

ABSTRAK

Kata Kunci:
Endokarditis
infektif,
diagnosis,
tatalaksana

Endokarditis Infektif (EI) adalah penyakit langka, tetapi penyakit ini dampaknya signifikan. Meskipun diagnosis semakin dini dan adanya intervensi bedah, angka kematian dalam 1 tahun dari EI belum membaik lebih dari 2 dekade. Morbiditas dan mortalitas EI sekarang merupakan infeksi ketiga atau keempat yang paling mengancam jiwa. Pencegahan, diagnosis dini dan antibiotik adekuat merupakan kunci penatalaksanaan EI. Teknik diagnosis EI semakin dikembangkan dalam rangka menegakkan diagnosis EI terutama pada hasil kultur darah negatif dan temuan ekokardiografi yang tidak khas. Regimen antibiotik diberikan menurut panduan AHA atau ESC termasuk pemberian antibiotik profilaksis pada pasien dengan risiko tinggi.

Korespondensi: azharigani@gmail.com (Azhari Gani)

ABSTRACT

Keywords:
Infective endocarditis,
diagnosis,
management

Infective endocarditis (IE) is a rare disease, but its impact is significant. Despite earlier diagnosis and surgical intervention, the 1-year mortality rate from IE has not improved in more than 2 decades. The morbidity and mortality of IE is now the third or fourth most life-threatening infection. Prevention, early diagnosis and adequate antibiotics are the keys to the management of IE. Diagnostic techniques for IE are increasingly being developed in order to establish the diagnosis of IE especially in negative blood culture results and atypical echocardiographic findings. Antibiotic regimens are given according to AHA or ESC guidelines including prophylactic antibiotics in high-risk patients.

PENDAHULUAN

Endokarditis Infektif (EI) adalah penyakit langka, tetapi penyakit ini dampaknya signifikan. Di Amerika Serikat, ada 40.000 hingga 50.000 kasus baru setiap tahun, dengan rata-rata rumah sakit dikenakan biaya \$ 120.000 per pasien. Meskipun diagnosis semakin dini dan adanya intervensi bedah, angka kematian dalam 1 tahun dari EI belum membaik lebih dari 2 dekade.^{1,2}

Meskipun relatif jarang, EI terus menjadi ditandai dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas dan sekarang merupakan infeksi ketiga atau keempat yang paling mengancam jiwa setelah sepsis, pneumonia dan abses intrabdomen.³

Perkembangan antibiotik, penurunan penyakit jantung rematik, dan kemajuan dalam obat selama abad ke-20 digembar-gemborkan merubah profil faktor risiko, karakteristik demografi pasien, dan mikrobiologi EI. Penggantian katup prostetik, hemodialisis, kateter vena, immunosupresi, dan penggunaan narkoba intravena menjadi faktor risiko utama. Pasien rata-rata lebih tua dan lebih lemah, dengan komorbiditas yang bertambah. Bersamaan dengan itu, stafilokokus mengambil alih streptokokus oral sebagai yang organisme penyebab paling sering. Selain itu, pada Mei 2007, indikasi penggunaan antibiotik profilaksis dibatasi oleh AHA pada kelompok risiko tinggi yang menjalani prosedur gigi, yang berpotensi meningkatkan risiko endokarditis pada pasien yang berisiko terinfeksi.^{1,4,5,6}

DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Endokarditis infektif (EI) adalah infeksi mikroba pada permukaan endotel jantung. Infeksi biasanya paling banyak mengenai katup jantung, namun dapat juga terjadi pada lokasi defek septal, atau korda tendinea atau endokardium mural.⁷

Lesi yang khas berupa vegetasi, yaitu massa yang terdiri dari platelet, fibrin, mikroorganisme dan sel-sel inflamasi, dengan ukuran yang bervariasi. Banyak jenis bakteri dan jamur, *mycobacteria*, *rickettsiae*, *chlamydiae* dan mikoplasma menjadi penyebab EI, namun *streptococci*, *staphylococci*, *enterococci* dan

cocobacilli gram negatif yang berkembang lambat (*fastidious*) merupakan penyebab tersering.^{7,8}

INSIDENSI

Insiden Endokarditis infektif dari satu negara ke negara lain berkisar antara 3–10 episode / 100 000 orang-tahun. Kejadian IE sangat rendah pada pasien muda tetapi meningkat secara dramatis dengan usia tua. Insiden puncaknya adalah 14,5 episode / 100.000 orang per tahun pada pasien berusia antara 70 dan 80 tahun. Dalam semua studi epidemiologi IE, rasio pria: wanita adalah 2: 1, meskipun proporsi pria yang lebih tinggi ini kurang dipahami. Selain itu, pasien wanita mungkin memiliki prognosis yang lebih buruk dan menjalani operasi katup lebih jarang daripada pada pria.⁹

Faktor risiko lain yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit EI adalah penyakit jantung rematik kronis, penyakit katup degeneratif, hemodialisis (HD), serta kondisi-kondisi penyerta seperti diabetes, infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).¹⁰

PATOGENESIS

Mekanisme terjadinya EI pada pasien dengan katup normal belum diketahui dengan pasti. Mikrotrombi steril yang menempel pada endokardium yang rusak diduga merupakan nodus primer untuk adhesi bakteri. Faktor hemodinamik (stres mekanik) dan proses imunologis mempunyai peran penting pada kerusakan endokard.⁷

Adanya kerusakan endotel, selanjutnya akan mengakibatkan deposisi fibrin dan agregasi trombosit, sehingga akan terbentuk lesi *nonbacterial thrombotic endocardial* (NTBE). Jika terjadi infeksi mikroorganisme, yang masuk dalam sirkulasi melalui infeksi fokal atau trauma, maka endokarditis non bakterial akan menjadi endokarditis infektif. Faktor-faktor yang terdapat pada bakteri seperti dekstran, ikatan fibronektin dan asam teichoic berpengaruh terhadap perlekatan bakteri dengan matriks fibrin trombosit pada katup yang rusak.⁷

Tabel 1. Definisi dan Klasifikasi EI⁹

EI berdasarkan lokasi infeksi dan adanya tidaknya *device* intrakardiak

- EI sisi kiri katup asli
- EI sisi kiri katup prostetik (PVE)
PVE awal : <1 tahun setelah operasi katup
PVE lambat : >1 tahun setelah operasi katup
- EI sisi kanan
- EI berkaitan dengan *device* (*pacemaker* permanen atau *cardioverter defibrillator*)

EI berdasarkan cara terjadinya

EI yang berhubungan dengan layanan kesehatan

- Nasokomial : EI yang berkembang setelah pasien dirawat >48 jam
- Non nasokomial: EI yang berkembang setelah pasien dirawat <48 jam
 1. Perawatan di rumah atau terapi intravena, hemodialisa, atau kemoterapi intravena <30 hari sebelum onset EI, atau
 2. Diarawat di fasilitas kesehatan < 90 hari sebelum onset, atau
 3. Tinggal di panti jompo dan fasilitas perawatan jangka panjang

EI komunitas : gejala EI mulai < 48 jam setelah pasien dirawat tidak memenuhi kriteria EI yang berhubungan dengan layanan kesehatan

EI yang berhubungan dengan penyalahgunaan obat intravena: EI pada pengguna aktif obat intravena tanpa alternatif sumber infeksi yang lain

EI aktif

EI dengan demam menetap dan kultur darah positif

Tanda inflamasi aktif yang ditemukan saat operasi

Pasien sedang dalam terapi antibiotik

Bukti histopatologis adanya EI aktif

Rekuren

Relaps: episode infeksi EI ulang dengan mikroorganisme yang sama < 6 bulan setelah terapi awal

Reinfeksi: infeksi dengan mikroorganisme berbeda atau episode infeksi EI ulang dengan mikroorganisme yang sama > 6 bulan setelah terapi awal

Tabel 2. Tahapan patogenesis pada endokarditis⁷

Kerusakan endotel katup

Pembentukan trombus-fibrin trombosit

Perlekatan bakteri pada plak trombus trombosit

Proliferasi bakteri lokal dengan penyebaran hematogen

MIKROBIOLOGIS

Menurut temuan mikrobiologis, kategori berikut diusulkan:(9)

1. Endokarditis infektif dengan kultur darah positif
Ini adalah kategori paling penting, mewakili 85% dari semua IE. Mikroorganisme kausatif paling

sering adalah *stafilokokus*, *streptokokus*, dan *enterokokus*.

- a. Endokarditis infektif karena *streptokokus* dan *enterokokus*
- b. Endokarditis infektif *stafilokokus*
2. Endokarditis infektif dengan kultur darah negatif

karena pengobatan antibiotik sebelumnya

3. Endokarditis infektif yang sering dengan kultur darah negatif
4. Endokarditis infektif yang selalu dengan kultur darah negatif

DIAGNOSIS

Diagnosis EI ditegakkan berdasarkan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisis yang teliti, pemeriksaan laboratorium antara lain kultur darah dan pemeriksaan penunjang seperti ekokardiografi. Investigasi diagnosis harus dilakukan jika pasien demam disertai satu atau lebih gejala kardinal; ada predisposisi lesi jantung atau pola lingkungan, bakteremia, fenomena emboli dan bukti proses endokard aktif, serta pasien dengan katup prostetik.⁷

Gambaran klinis

Pada anamnesis, keluhan yang paling sering ditemukan adalah demam (80-85%). Keluhan lain

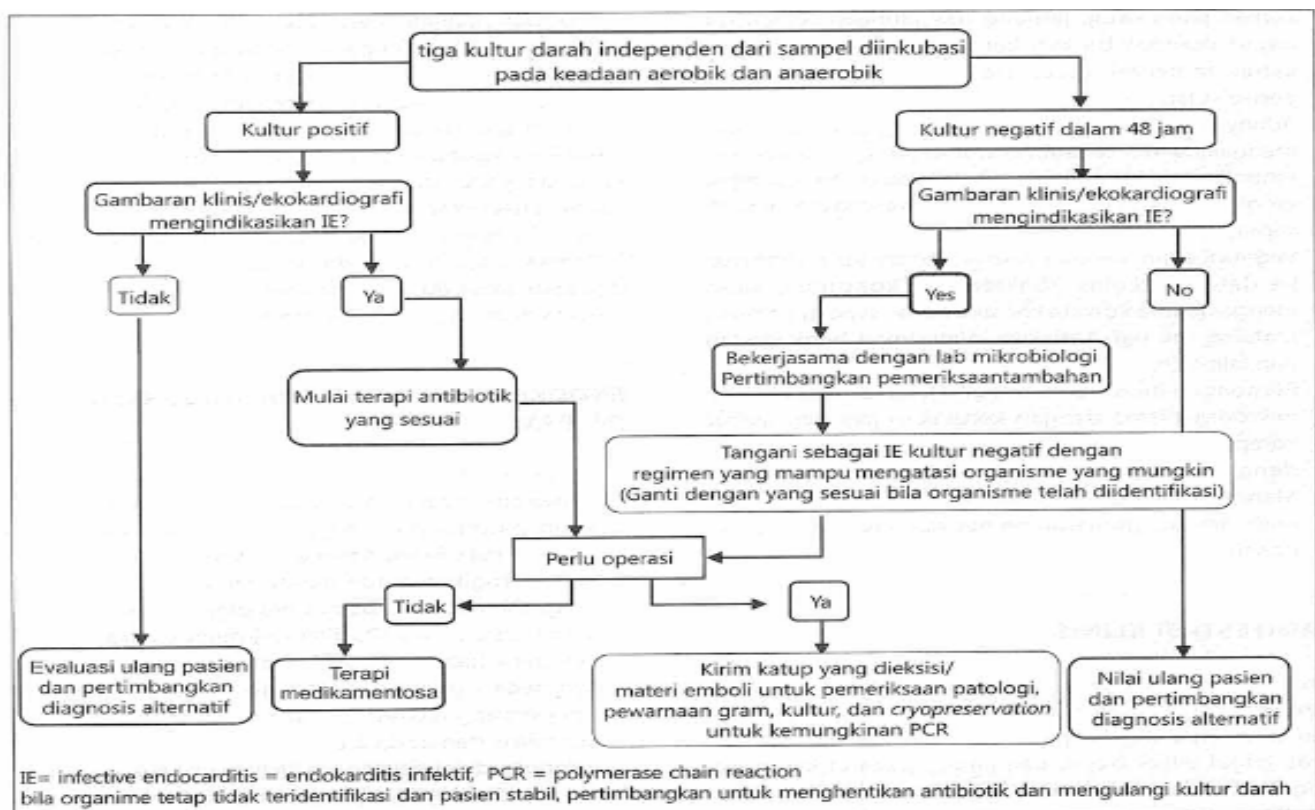
dapat berupa menggigil, sesak nafas, batuk, nyeri dada, mual, muntah, penurunan berat badan dan nyeri otot atau sendi.⁷

Pemeriksaan fisik yang cukup penting adalah ditemukannya murmur yang merupakan petunjuk lokasi keterlibatan katup (80-85%). Murmur yang khas adalah *blowing holosistolik* pada garis sternal kiri bawah dan terdengar lebih jelas pada saat inspirasi (*Rivello-Carvalho maneuver*). Sedangkan EI pada katup jantung kiri, murmur ditemukan lebih dari 90%. Tanda EI pada pemeriksaan fisik yang lain adalah kelainan kulit antara lain fenomena emboli, splenomegali, *clubbing*, *ptekie*, *Osler's node* dan lesi *Jeneway*, lesi retina/*Roth Spots*.⁷

Diagnosis Mikrobiologis

A. Kultur Darah

Kultur darah yang positif merupakan kriteria diagnostik utama dan memberikan petunjuk sensitivitas antimikroba. Dianjurkan pengambilan darah kultur 3 kali, sekurang-kurangnya dengan interval 1 jam dan tidak melalui jalur infus. Jika



Gambar 1. Diagnosis mikrobiologis pada EI kultur positif dan kultur negatif⁷

dilakukan pengambilan kultur darah sebanyak tiga kali, dapat diidentifikasi patogen pada 90% kasus. Tes serologi terhadap *Bartonella*, *C. Burnetii* dan *Brucella* harus dilakukan pada pasien dengan kultur darah negatif, yang mempunyai faktor risiko terhadap infeksi tersebut.^{7,9}

B. Teknik histologis/ imunologis

Pemeriksaan patologis dari jaringan katup yang direseksi atau fragmen emboli masih merupakan gold standar untuk diagnosis EI dan juga menjadi panduan terapi antibiotik karena agen penyebab dapat diidentifikasi. Mikroskop elektron memiliki sensitivitas yang tinggi tetapi menghabiskan waktu lebih lama dan lebih mahal. *Coxiella burnetii*

dan *Bartonella* dapat mudah dideteksi dengan tes serologis dengan ELISA begitu juga dengan *Stafilokokkus*. Analisis imunologis urine dapat mendeteksi produk degradasi dari mikroorganisme⁹.

C. Teknik Biologi molekular

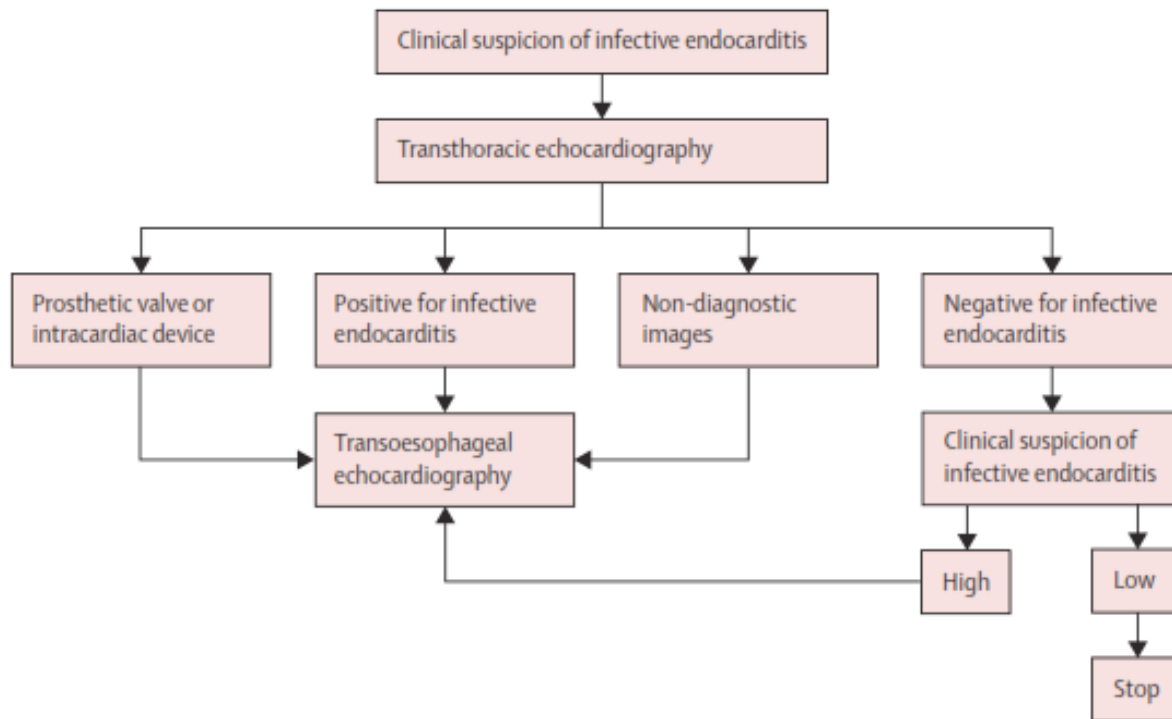
PCR dapat mendeteksi dengan cepat dan terpercaya organisme yang tidak bisa didapatkan dengan kultur. Teknik ini diakui untuk digunakan pada jaringan katup pada pasien yang menjalani operasi. Walaupun ada beberapa keuntungan termasuk sensitivitas yang tinggi, beberapa keterbatasan seperti risiko kontaminasi, positif palsu yang disebabkan oleh inhibitor PCR pada sampel, tidak bisa menyediakan informasi tentang sensitivitas

Tabel 3. Kriteria Klinis Duke untuk Diagnosis Endokarditis Infektif^{7,8}

<p>Endokarditis Infektif Definitif (Diagnosis: Pasti EI)</p> <p>Kriteria Patologi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ditemukan mikroorganisme pada kultur darah atau pemeriksaan histologi dari vegetasi, embolisasi vegetasi, atau specimen abses intrakardiak atau - Lesi patologis; vegetasi atau abses intrakardiak menunjukkan endokarditis aktif, yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi. <p>Kriteria Klinis</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 kriteria mayor; atau - 1 kriteria mayor dan 3 kriteria minor; atau - 5 kriteria minor
<p>Endokarditis Infektif Possible (Diagnosis: Mungkin EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 kriteria mayor dan 1 kriteria minor; atau - 3 kriteria minor
<p>Endokarditis Infektif Rejektif (Diagnosis: Bukan EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terdapat bukti diagnosis lain penyebab EI; atau - Terdapat resolusi gejala klinis EI dengan pemberian terapi antibiotik selama ≤ 4 hari atau tidak bukti patologi EI pada pembedahan/otopsi setelah terapi antibiotik ≤ 4 hari; atau - Tidak memenuhi kriteria EI seperti diagnosis

Tabel 4. Kriteria Duke yang dimodifikasi untuk Diagnosis Endokarditis Infektif ^{7,8,12}

KRITERIA MAYOR	
Kultur darah positif untuk EI:	
-	Mikroorganisme yang sama secara konsisten menunjukkan EI pada 2 kultur darah terpisah
-	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , grup <i>HACEK</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , atau
-	<i>Community-acquired enterococcus</i> tanpa adanya fokus primer atau
-	Mikroorganisme yang sama secara konsisten menunjukkan EI menetap pada beberapa kultur darah
-	Setidaknya 2 kultur darah dari sampel darah dibuat > 12 jam terpisah
-	Tiga atau mayoritas ≥ 4 kultur darah diambil dalam waktu yang berbeda (dengan jarak pemeriksaan darah pertama dan terakhir minimal 1 jam)
-	Sebuah kultur darah positif untuk <i>Coxiella burnetii</i> atau titer antibodi IgG fase I > 1:800
Bukti keterlibatan endokardial	
-	Ekokardiografi positif untuk EI Vegetasi, abses, pelepasan parsial baru dari katup prostetik
-	Regurgitasi katup yang baru
KRITERIA MINOR	
-	Predisposisi: kondisi jantung, penggunaan obat injeksi.
-	Demam: suhu > 38°C
-	Fenomena vaskular: emboli arteri mayor, infark pulmoner septik, aneurisma mikotik, perdarahan intrakranial, perdarahan konjungtiva, lesi <i>Janeway</i> .
-	Fenomena Imunologis: glomerulonephritis, nodus Osler, bercak Rots, faktor rheumatoid.
-	Bukti infeksi aktif mikrobiologis yang konsisten dengan EI



Gambar 2. Algoritma kegunaan TTE dan TEE pada kecurigaan EI. TTE positif mengindikasikan temuan khas EI (vegetasi atau abses)^{10, 13}

antibiotik dan hasil yang positif menetap walaupun telah mencapai remisi klinis.^{9,11}

Pemeriksaan Ekokardiografi

Ekokardiografi transthoracic (TTE) adalah modalitas awal yang direkomendasikan pilihan untuk endokarditis infektif katup asli (NVE) dan PVE. Untuk dugaan NVE, TTE memiliki sensitivitas 50% hingga 90% dan spesifisitas 90%. Untuk yang dicurigai PVE, sensitivitas TTE lebih rendah, yaitu 40% hingga 70%, namun memberikan nilai dalam penilaian ukuran dan fungsi ventrikel, keparahan hemodinamik katup, dan dalam diagnosis abses katup aorta prostetik anterior, yang mungkin sulit untuk divisualisasikan *Transesophageal Echocardiography* (TEE).¹

PENATALAKSANAAN

Medikamentosa

Penatalaksanaan kasus EI biasanya berdasarkan terapi empiris, sementara menunggu hasil kultur. Untuk memudahkan dalam penatalaksanaan EI, telah dikeluarkan beberapa pedoman yaitu *American Heart Association* (AHA) dan *European Society of Cardiology* (ESC). Rekomendasi yang dianjurkan kedua pedoman ini pada prinsipnya hampir sama. Penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi penisilin ditambah aminoglikosida membasmi kuman lebih cepat daripada penisilin saja.⁷

Terapi Surgikal

Intervensi surgikal dianjurkan pada beberapa keadaan antara lain:⁷

1. Vegetasi menetap setelah emboli sistemik: vegetasi pada katup mitral anterior, terutama dengan ukuran >10 mm atau ukuran vegetasi meningkat setelah terapi antimikroba 4 minggu.
2. Regurgitasi aorta atau mitral akut dengan tanda-tanda gagal ventrikel.
3. Gagal jantung kongestif yang tidak responsif terhadap terapi medis

4. Perforasi atau ruptur katup
5. Ekstensi perivalvular: abses besar atau ekstensi abses walaupun terapi antimikroba adekuat
6. Bakteremia menetap setelah pemberian terapi medis yang adekuat.

KOMPLIKASI

Komplikasi EI dapat terjadi pada setiap organ, sesuai dengan patofisiologi terjadinya manifestasi klinis:⁷

1. Jantung: katup jantung: regurgitasi, gagal jantung, abses
2. Paru: emboli paru, pneumonia, pneumotoraks, empiema, dan abses
3. Ginjal: glomerulonefritis
4. Otak: perdarahan subaraknoid, stroke emboli, infark serebral

PENCEGAHAN

Strategi pencegahan secara historis berfokus pada bakteremia. Pada tahun 1909, Thomas Horder menyadari bahwa mulut merupakan portal utama masuknya bakteri, dan pada tahun 1935, bakteremia akibat streptokokkus terdeteksi setelah ekstraksi gigi. Uji coba pertama profilaksis penisilin dilakukan pada 1940-an dan memperlihatkan bahwa antibiotik mengurangi kejadian bakteremia setelah pencabutan gigi. Akibatnya, pada tahun 1955, *American Heart Association* (AHA) menerbitkan pedoman yang merekomendasikan antibiotik profilaksis untuk pasien dengan penyakit jantung rematik dan penyakit jantung bawaan. Pemeliharaan kebersihan mulut dan antibiotik profilaksis untuk kelompok berisiko yang menjalani ekstraksi gigi menjadi standar perawatan selama 50 tahun.¹

Sefalosporins sebaiknya tidak digunakan pada pasien anafilaksis, angio edema, atau urtikaria setelah penggunaan penisilin dan ampisilin. Alternatif lainnya sefaleksin 2 gr IV atau 50 mg/kg IV untuk anak, sefazolin atau seftriakson 1 gr IV untuk dewasa atau 50 mg/kg IV untuk anak.

Tabel 5. Regimen antibiotik yang diajukan untuk Terapi Empiris pada EI ^{7,9}

Antimikroba	Dosis	Durasi (minggu)	Tingkat kepercayaan
Katup asli (Native)			
Ampicillin Sulbactam atau Amoxicillin Clavulanate	12 gram/hari. IV dalam 4 dosis	4-6	II-b C
Gentamisin	3 mg/Kg/hari. IV atau IM dalam 2-3 dosis.	4-6	II-b C
Vancomycin dengan Gentamycin	30 mg/Kg/hari. IV dalam 2 dosis.	4-6	II-b C
Ciprofloxacin	3 mg/Kg/hari. IV atau IM dalam 2-3 dosis.	4-6	
	1000 mg/hari per-oral dalam 2 dosis atau 800 mg/hari IV dalam 2 dosis	4-6	
Katup Prostetik (< 12 bulan operasi)			
Vancomycin dengan Gentamycin	30 mg/Kg/hari. IV dalam 2 dosis.	6	II-b C
Rifampisin	3 mg/Kg/hari. IV atau IM 2 atau 3 dosis.	2	
	1200 mg/hari per-oral dalam 2 dosis		
Katup Prostetik (>12 bulan operasi)			
Sama dengan untuk katup asli			

Tabel 6. Kondisi jantung yang mempunyai risiko tinggi EI di mana profilaksis direkomendasikan jika prosedur risiko tinggi dikerjakan⁷

Rekomendasi: Profilaksis	Kelas	Tingkat
Antibiotik profilaksis hanya digunakan pada pasien dengan risiko tinggi EI	IIa	C
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien dengan katup prostetik atau material prostetik yang digunakan untuk perbaikan katup 2. Pasien yang pernah menderita IE 3. Pasien dengan penyakit jantung bawaan <ol style="list-style-type: none"> a. Penyakit jantung bawaan sianotik, tanpa perbaikan secara bedah, atau defek residual, pirau atau konduksi paliatif b. Penyakit jantung bawaan dengan perbaikan komplisit menggunakan material prostetik, baik pada penanganan bedah ataupun teknik intervensi perkutan, gunakan hingga 6 bulan setelah penanganan tadi c. Saat defek residual menetap pada lokasi implan material prostetik atau pada pembedahan atau pada teknik intervensi perkutan 		
Antibiotik profilaksis tidak lagi direkomendasikan pada bentuk lain kelainan jantung bawaan dan kelainan katup jantung	III	C

Tabel 7. Rekomendasi Profilaksis untuk Prosedur Gigi yang Berisiko⁷

Kondisi	Antibiotik	Dosis Tunggal 30-60 menit sebelum prosedur	
		Dewasa	Anak
Tanpa alergi penisilin atau ampisilin	Amoksisilin atau ampisilin	2 gr oral atau IV	50 mg/kg oral atau IV
Alergi penisilin atau ampisilin	Klindamisin	600 mg oral atau IV	20 mg/kg oral atau IV

PROGNOSA

Mortalitas di rumah sakit pada penelitian populasi di negara maju berkisar antara 15-22%, dan mortalitas dalam 5 tahun sekitar 40%. Pada pasien dengan lesi di sisi kanan jantung atau *streptococcus* sebagai penyebab, lesi sisi kiri jantung dan lesi katup asli mortalitas di rumah sakit < 10%. Sedangkan EI katup prostetik yang disebabkan *Staphylococcus*

aureus mortalitasnya >40%. Faktor risiko terjadinya kematian pada pasien EI mencakup usia lanjut, infeksi *S. Aureus*, gagal jantung, kejadian emboli dan serebrovaskular dan EI terkait layanan kesehatan.^{2,7}

Penilaian prognostik dapat dilakukan dengan menggunakan parameter klinis, ekokardiografi, dan mikrobiologi seperti terlihat pada tabel 18.⁹

Tabel 8. Prediktor outcome yang jelek pada pasien dengan Endokarditis infektif⁹

Karakteristik pasien Usia tua Endokarditis infektif pada katup prostetik DM dependent insulin Komorbid: penyakit kardiovaskular, ginjal atau paru sebelumnya
Adanya komplikasi Gagal jantung Gagal ginjal Stroke Syok septik Komplikasi periannular
Mikroorganisme <i>S. aureus</i> Fungi Basil gram negatif
Temuan Ekokardiografi Komplikasi periannular Katup sisi kiri regurgitasi berat Fraksi ejeksi ventrikel kiri rendah Hipertensi pulmonal Vegetasi besar Disfungsi prostetik berat Penutupan katup mitral yang prematur dan tanda lain dari peningkatan tekanan diastolik

KESIMPULAN

1. Morbiditas dan mortalitas EI semakin meningkat walaupun insidensinya jarang dan sekarang merupakan infeksi ketiga atau keempat yang paling mengancam jiwa.
2. Pencegahan, diagnosis dini dan antibiotik adekuat merupakan kunci penatalaksanaan EI.
3. Teknik diagnosis EI semakin dikembangkan dalam rangka menegakkan diagnosis EI terutama pada hasil kultur darah negatif dan temuan ekokardiografi yang tidak khas
4. Regimen antibiotik diberikan menurut panduan AHA atau ESC termasuk pemberian antibiotik profilaksis pada pasien dengan risiko tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: And population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011;11:1–7.
3. 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.
4. Bikedeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2217–26.
5. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12).
6. 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(3):1–8.
7. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I*. VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014 : 1208-21.
8. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. *Harrison's Cardiovascular Medicine*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. 275–289 p.
9. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369–413.
10. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10021):882–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
11. Moore BCMJE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. 2004;353–65.
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC De, Faxon DP, Freed MD, et al. Guideline 2008 Focused Update Practice Incorporated Into the ACC / AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). 2008;
13. Satya G. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Gujarat Medical Journal*; 2010.