

Laporan Kasus

Infektif Endokarditis Pada Penyakit Jantung Tiroid

Pradita Diah Permatasari,¹ Yerizal Karani²

Abstrak

Infektif endocarditis merupakan infeksi permukaan endokardial jantung termasuk katup jantung yang dapat berujung fatal. Terjadi karena adanya kerusakan permukaan endocardium, sehingga bakteri masuk ke dalam sirkulasi. Adanya lesi kardiak seperti mitral regurgitasi dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya infektif endokarditis. Dilaporkan seorang pasien didiagnosis infektif endokarditis berdasarkan suatu sistem skoring yang terdiri dari gambaran gejala klinis, pencitraan, dan temuan kultur darah, yaitu: *modified Duke criteria*. Tatalaksana infektif endocarditis terdiri dari pemberian antibiotik dan evakuasi vegetasi dengan pembedahan. Tindakan pembedahan diindikasikan karena muncul gejala gagal jantung, infeksi yang tidak terkontrol dan ukuran vegetasi yang terlalu besar sehingga menimbulkan resiko emboli.

Kata Kunci: infektif endocarditis, *modified Duke criteria*, tiroid

Abstract

Infective endocarditis is an endocardial surface infection of the heart including heart valves that can be fatal. This is occurs because of there is damage to the surface of the endocardium that lead to bacteria into the circulation. The presence of cardiac lesions such as mitral regurgitation can be a predisposing factor for infective endocarditis. It was been reported a patient was diagnosed with infective endocarditis based on a scoring system consisting of clinical symptoms, imaging, and blood culture findings, namely: modified Duke criteria. Treatment of infective endocarditis consisted of giving antibiotics and evacuating vegetation by surgery. Surgical action was indicated if there was symptoms of heart failure, uncontrolled infections and vegetation size were too large, causing the risk of embolism.

Keywords: *infective endocarditis, modified Duke criteria, tiroid*

Afiliasi penulis: ¹Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang. ²Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

Korespondensi: Yerizal karani. Email: y_karani@yahoo.co.id
Telp/HP : 0811662979

PENDAHULUAN

Infektif endocarditis (IE) adalah infeksi dari permukaan endokardial jantung, termasuk katup jantung, bisa berujung pada kehancuran jaringan yang luas dan fatal¹. Infektif endokarditis adalah penyakit yang mematikan, walaupun sudah terjadi peningkatan manajemen terapi IE, namun IE tetap memiliki angka kematian yang tinggi dan komplikasi yang berat².

Analisis di Inggris yang dikumpulkan dari 2000 sampai 2013 menunjukkan peningkatan signifikan dari kejadian IE pada pasien resiko tinggi dan resiko

rendah di infektif endokarditis mulai 2008¹. Peningkatan angka hospitalisasi IE ditemukan antara 2000 sampai 2011, tanpa perubahan yang signifikan setelah perubahan American guidelines 2007¹. Peningkatan kejadian IE diobservasi untuk semua mikroorganisme penyebab, tapi penyebab signifikan adalah *streptococcus* setelah tahun 2007².

Penyakit ini bisa diklasifikasikan berdasarkan (1) kondisi klinis (2) substrat host dan (3) mikroorganisme penyebab. Berdasarkan kriteria klinis IE dibedakan menjadi *acute bacterial endocarditis* (ABE) dan *subacute bacterial endocarditis* (SBE). *Acute bacterial endocarditis* didefinisikan bila gejala berlangsung akut, infeksi fulminant dan memiliki virulensi tinggi dengan mikroorganisme penyebab seperti *staphylococcus aureus*. ABE bisa timbul pada katup jantung yang sebelumnya sehat.

Subacute bacterial endocarditis disebabkan oleh mikroorganisme dengan virulensi lebih rendah seperti *streptococcus viridans*, dan terjadi pada individu yang sudah memiliki kelainan katup sebelumnya². Klasifikasi kedua berdasarkan substrat host yaitu (1) *native valve endocarditis* (2) *prosthetic valve endocarditis* (3) endokarditis pada pengguna obat-obatan intravena. Klasifikasi ketiga berdasarkan organisme penyebab IE, seperti *staphylococcus aureus* endokarditis².

Angka kejadian IE yang semakin meningkat, dan angka mortalitas serta komplikasi berat yang ditimbulkannya, maka perlu dibahas kasus IE mulai dari penegakan diagnosis sampai tatalaksana.

KASUS

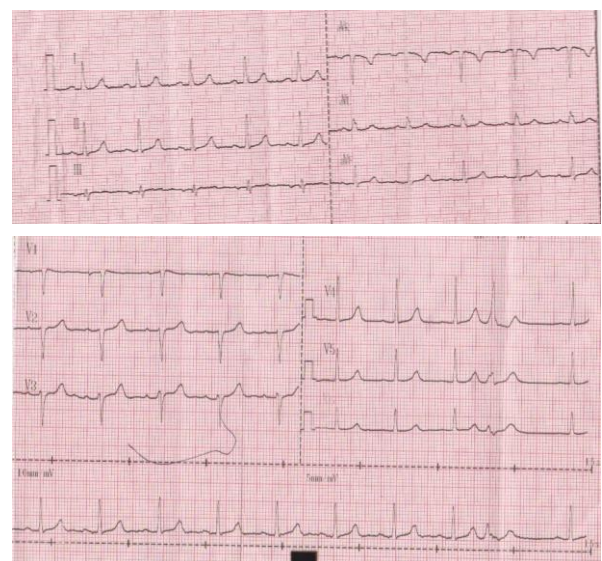
Seorang perempuan usia 61 tahun datang ke RSUP Dr. M Djamil dengan keluhan utama demam hilang timbul sejak 2 minggu sebelum masuk RS. Riwayat muncul bintik kemerahan di kulit dalam dua minggu sebelum masuk rumah sakit. Bercak sudah ada sejak dua bulan yang lalu, awalnya bercak sebesar jarum pentul lalu makin lama makin banyak dan bertambah besar. Riwayat perdarahan di selaput lender mata dan bantalan kuku(-), riwayat muncul benjolan merah dan nyeri pada telapak jari dan jempol (-), riwayat timbul bercak berwarna pink cerah pada telapak kaki, tetapi tidak mengeras, mungkin berubah menghitam dalam beberapa hari (-).

Pasien juga mengeluhkan sesak nafas sejak 1 bulan yang lalu. Sesak nafas dirasakan tidak menciut, tidak dipengaruhi oleh cuaca maupun makanan. Sesak nafas meningkat saat aktifitas fisik ringan-sedang. Sesak nafas juga dirasakan meningkat saat berbaring (os biasa tidur dengan 2 bantal) dan ada riwayat terbangun malam karena sesak nafas. Pasien sudah menopause. Pasien pernah dirawat di bagian penyakit dalam bulan maret 2015 dengan diagnosa Vasculitis ec drug induced ec euthyrox, *Congestive Heart Failure* (CHF) fc II ec *Thyroid Heart Disease* (THD), hipokalemia ec low intake, anemia sedang normositik hipokrom ec penyakit kronis, post tiroidektomi. Pasien post operasi tiroid 8 maret 2015, lalu diterapi euthyrox 100 mg.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran composmentis. Tekanan darah 107/67 mmHg, denyut jantung 89 x/menit regular, frekuensi nafas 20x/menit dengan suhu 38,5°C. Pada pemeriksaan tekanan vena jugularis didapatkan 5+0 cm H₂O. Pada pemeriksaan jantung ditemukan iktus cordis tak terlihat. Iktus cordis teraba 1 jari lateral *Linea midclavicularis sinistra* RIC VI. Dari perkusi jantung ditentukan batas kanan *linea sternalis dextra*, batas atas di *Regio Intercostalis* II dan batas kiri jantung 1 jari lateral *linea midclavicularis sinistra* RIC VI. Auskultasi jantung didapatkan suara jantung 1 dan 2 reguler, *pansystolic murmur* 3/6 di apex, serta tidak ditemukan gallop.

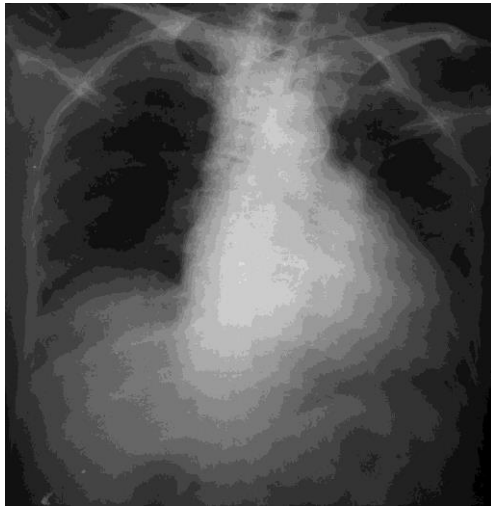
Pemeriksaan paru ditemukan suara nafas simetris kiri dan kanan. Fremitus raba sama kiri dan kanan. Pada perkusi paru sonor kiri dan kanan. Auskultasi suara nafas vesikuler, tidak ditemukan adanya ronki dan wheezing. Pada pemeriksaan abdomen ditemukan batas hepar tidak teraba. Pada ekstremitas tidak ditemukan adanya edema pada kedua kaki dengan akral hangat. Tampak adanya bercak kemerahan di telapak kaki.

Pada EKG ditemukan irama *sinus rhythm rate* 89x/menit, axis n, gel P normal dan interval PR 0,20 detik, durasi QRS 0,08 detik, perubahan segmen ST (-) dan tidak didapatkan tanda-tanda pembesaran ventrikel kiri dan kanan.



Gambar 1. Hasil EKG pasien saat masuk rumah sakit

Pada pemeriksaan foto thorax didapatkan Cor To Thorax Ratio (CTR) 55 %, segmen aorta normal, segmen pulmonal normal, pinggang jantung (+), kranialisasi (-) dan infiltrat (-).



Gambar 2. Foto rontgen thorax pasien saat masuk

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan kadar Hb 9,1 gr/dl, leukosit 7700/mm³, hematokrit 29%, trombosit 85.000/mm³, gula darah sewaktu 198 mg/dl, kadar ureum 45 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl, clearance kreatinin 46,6 . Kadar elektrolit natrium 137 mmol/l, kalium 3,4 mmol/l, klorida 103 mmol/l, dan Ca 7,4 mmol/l. Pasien didiagnosis dengan Possible IE, CHF fc II ec THD, Mitral Regurgitation New York Heart Association (MR NYHA) fc II, Anemia ringan ec ?, Trombositopenia ec ?, Hipokalemia. Terapi awal yang diberikan dengan ringer laktat 1 kolf/24 jam, Gentamycin 2x80 mg iv, Ciprofloxacin 2x400 mg iv, furosemide 1x20 mg iv, Ramipril 1x5 mg, euthyrox 1x 100 mg. Ca gluconas 1 gr, KCL 20 meq. Rencana kultur darah, urinalisa, cek ulang hematologi rutin, benzidine test, konsul gigi, konsul THT, konsul mata, cek ureum kreatinin tiap 3 hari. Pasien sebelumnya sudah pernah dilakukan pemeriksaan echocardiografi pada bulan juni 2015 di RSUP Dr M Djamil Padang dengan hasil MR severe dengan vegetasi PML, TR moderate, PH mild, AR mild moderate dengan vegetasi di LCC, Fungsi sistolik LV global baik, EF 76% (teich), global normokinetik, fungsi kontraktilitas LV baik, SEC (-), thrombus (-).



Gambar 3. Ekokardiografi pasien

Pada perawatan hari kedua dilakukan pemeriksaan kimia klinis dengan hasil kadar kolesterol total 187 mg/dl, HDL kolesterol 22 mg/dl, LDL kolesterol 135 mg/dl, trigliserida 148 mg/dl, magnesium serum 2,0 mg/dl, SGOT 12 IU/l, SGPT 13 IU/l, retikulosit 1,4%, sedian darah tepi anisotosis normokrom, hitung jenis leukosit basofil 0%, eosinofil 0%, neutrofil batang 2%, neutrofil segmen 78%, limfosit 17%, monosit 3%, eritrosit 3,35 juta/mm³, benzidine test (-), urinalisa leukosit 5-6/LPB, eritrosit 10-15/LPB, protein ++ (proteinuria dan hematuria). Pasien didiagnosis sebagai definite IE, MR severe NYHA fc II, AR mild-moderate, imbalance elektrolit perbaikan, anemia ringan, trombositopenia ringan, CHF fc II ec *Thyroid Heart Disease*. Setelah perawatan 5 hari didapatkan hasil kultur darah (-). Hasil konsul THT tidak ditemukan fokal infeksi di bagian THT, hasil konsul mata tidak ditemukan roth's spot, hasil konsul gigi ditemukan fokal infeksi pada gigi pro ekstraksi. Pada pasien direncanakan untuk ekokardiografi evaluasi dua minggu setelah masuk antibiotik, kultur darah ulang. Terapi yang diberikan Ciprofloxacin 2x400 mg iv, gentamycin 2x80 mg iv, Lasix 1x 40 mg po, ramipril 1x5 mg, bisoprolol 1x1,25 mg, neurobion 1x1 tab, hemobion 1x1 tab, laxansia 1x10 cc, ranitidine 2x50 mg iv.

Hasil ekokardiografi evaluasi pasien MR severe ec prolapse PML dengan flail P2, massa mobile hiperechoic menempel di PML, susp. Vegetasi diameter 6x16 mm, fungsi sistolik LV global baik, EF 81% (teich), global normokintik, fungsi diastolic LV tidak dapat dinilai ec MR severe, AR mild-moderate ec penebalan di RCC, LCC, susp. Massa mobile di depan RCC, TR mild, fungsi kontraktilitas RV baik. Kesimpulan massa mobile dengan ukuran tetap.

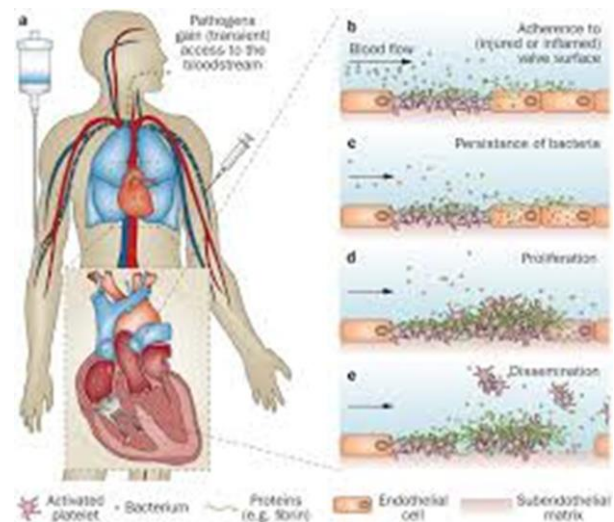
Pada hari rawatan ke-21, pasien mengeluhkan batuk disertai sesak nafas. Dari pemeriksaan fisik didapatkan rh ++ kasar di kedua lapangan paru. Pemeriksaan labor didapatkan Hb pasien 7,8 g/dl, kadar leukosit meningkat 24.000/mm³, terjadi perburukan fungsi ginjal dengan kreatinin 3,2 mg/dl dimana sebelumnya pada tanggal 24 juni 2015 kreatinin pasien 1,0. Pasien didiagnosis sebagai *Community Acquired Pneumonia*, perburukan fungsi ginjal dan anemia. Dilakukan transfusi PRC 2 unit, rehidrasi, gentamycin ditunda dan pemberian cefoperazone 2x1 gr iv untuk infeksi paru. Setelah transfusi Hb pasien menjadi 10,5 g/dl.

Pasien direncanakan untuk evakuasi vegetasi dan MVR ke RSPJN Harapan Kita Jakarta. Persiapan pasien dilakukan berupa angiografi koroner dengan hasil normal koroner, dilakukan ekstraksi gigi untuk menghilangkan fokal infeksi dan dilakukan kultur darah ulang dengan hasil (-).

Pada tanggal 20 Agustus 2015 dilakukan evakuasi vegetasi (ukuran vegetasi 6x 16 mm) dan *Mitral Valve Replacement* (MVR) yang bertujuan untuk mencegah timbulnya emboli. MV replacement pada pasien dilakukan dengan St.Jude mechanic 25 mm 13 jahitan pledget, eksisi vegetasi di NCC dan TV repair Kaye prosedur. Post MVR pasien dirawat di RSUP dr. M. Djamil dan didiagnosis MR severe definite IE post MVR, AR mild-moderate, anemia, hypokalemia, riwayat AKI. Terapi meropenem 3x1 gr iv, cardace 1x2,5 mg, concor 1x1,25 mg, Lasix 1x40 mg po, aspar K 3x1 tab, euthyrox 1x100 mg, osteocal 1x500 mg, ranitidine 2x150 mg, PCT k/p, simarc tunda karena terjadi pemanjangan INR (INR 7,8). Selama rawatan post MVR tidak terdapat komplikasi post operasi.

PEMBAHASAN

Pasien ini didiagnosis dengan definite IE, MR severe NYHA fc II, imbalance elektrolit perbaikan, anemia, AKI RIFLE R, CAP.. Pasien didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis ditemukan riwayat demam dengan suhu 38,5°C dan bintik kemerahan di kulit dalam 2 minggu sebelum masuk RS. Bintik kemerahan ini merupakan vascular phenomena IE. Pasien juga mengeluhkan sesak nafas sejak 1 bulan yang lalu. Sesak dirasakan saat aktifitas fisik ringan-sedang. Pasien juga mengeluhkan *paroxysmal nocturnal dyspnea, dyspnea of effort, orthopnea*. Sesak nafas tidak menciut, tidak dipengaruhi cuaca dan makanan. Sesak pada pasien ini disebabkan karena pembesaran dan disfungsi ventrikel kiri akibat MR severe. Ini merupakan awal utama perkembangan gejala pada dari pasien. Pasien dengan disfungsi ventrikel kiri lebih dari 25% dari mereka mengembangkan timbulnya gejala-gejala (symptoms) dalam 1 tahun, dapat ditemukan keluhan sesak napas pada waktu melakukan aktivitas dan sekali-kali timbul *artificial nocturnal dyspnea*.^{2,3}



Gambar 4. Patofisiologi IE⁴

Hasil urinalisis didapatkan proteinuria dan hematuria yang menandakan adanya glomerulonephritis pada pasien. Glomerulonephritis pada pasien IE bisa terjadi karena terbentuknya

deposit kompleks imun^{3,5}. Dari hasil ekokardiografi didapatkan MR severe dengan vegetasi PML. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan penunjang yang berperan penting dalam penegakan diagnosis IE.

Pasien didiagnosis IE berdasarkan suatu sistem skoring yang terdiri dari gambaran gejala klinis, pencitraan, dan temuan kultur darah, yaitu: *modified Duke criteria*.^{1,2,6}

Tabel 1. *Modified Duke criteria*^{1,10}

Modified Duke Criteria for the Diagnosis of Endocarditis	
Major criteria	Two separate positive blood cultures with microorganisms typical for infective endocarditis (<i>viridans streptococci</i> , <i>streptococcus bovis</i> , HACEK group, <i>staphylococcus aureus</i> , <i>enterococci</i>)
	Echocardiographic evidence of endocardial involvement (typical valvular lesions: vegetations, abscess, or partial dehiscence of a prosthetic valve)
Minor criteria	Predisposition: predisposing heart condition or IV drug use
	Temperature > 38°C
	Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhage, Janeway lesions
	Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler nodes, Roth spots, rheumatoid factor
	Microbiological evidence: positive blood culture but not meeting major criterion, or serologic evidence of active infection with organism consistent with infective endocarditis

Diagnosis IE akan diklasifikasi menjadi^{1,3,7}:

1. *Definite IE*

Kriteria patologis:

Ditemukannya mikroorganisme dalam kultur atau pemeriksaan histologis dari vegetasi, embolisasi vegetasi, abses intrakardiak

Lesi patologis: vegetasi atau abses intrakardiak yang telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan histologis yang menunjukkan endokarditis infeksi

Kriteria klinis:

Memenuhi 2 kriteria mayor, atau 1 kriteria mayor dan 3 kriteria minor, atau 5 kriteria minor

2. *Possible IE*

Memenuhi 1 kriteria mayor dan 1 kriteria minor, atau 3 kriteria minor

3. *Rejected*

Ditegakkannya diagnosis lain yang menjelaskan gambaran klinis yang awalnya diduga IE.

Resolusi sindroma IE dengan terapi antibiotik ≤ 4 hari.

Tidak terdapat bukti patologis IE pada tindakan bedah ataupun otopsi setelah pemberian antibiotik ≤ 4 hari.

Tidak memenuhi kriteria *possible IE*.

Pasien didiagnosis sebagai *definite IE* berdasarkan adanya kriteria mayor berupa vegetasi pada echocardiography dan empat kriteria minor yaitu demam ≥38°C, faktor predisposisi berupa MR severe, fenomena vascular berupa *Janeway lesion* dan fenomena imunologis berupa glomerulonephritis.

Faktor predisposisi berupa MR severe pada pasien ini dapat dipicu oleh adanya riwayat hipertiroidisme pada pasien ini. Terdapat dua mekanisme involvement katup pada hipertiroidisme. Mekanisme pertama mencakup induksi sintesis glikosaminoglican di endokardium (mirip dengan satu ruangan retrobulbar ophthalmopathy) menyebabkan penebalan cup katup. Mekanisme yang kedua menyiratkan penurunan tonus muskulus papilaris yang akhirnya menyebabkan regangan yang berlebihan pada prolaps cup katup mitral di atrium kiri selama sistolik ventrikel⁸. Adanya faktor predisposisi ditambah dengan adanya fokal infeksi menyebabkan lebih mudah terjadi IE pada pasien ini.

Hasil kultur darah pada pasien ini negatif. Kultur darah pada IE diambil setidaknya 3 set sampel dengan jarak pengambilan 30 menit, masing-masing terdiri dari 10 ml darah dan harus diinkubasikan pada atmosfer aerob dan anaerob. Sampel harus diambil dari vena perifer dan bukan dari central venous catheter (untuk menghindari resiko kontaminasi dan salah interpretasi), dengan teknik yang steril². Kultur darah negative pada IE bisa disebabkan karena pemberian antibiotik sebelumnya, infeksi jamur, atau infeksi oleh bakteri lain yang menyebabkan IE yang tidak dapat ditumbuhkan dengan media kultur biasa. Beberapa penyebab kultur negative IE adalah *brucella spp.*, *coxiella burnetti*, *bartonella spp.*, *tropheryma whipplei*, *mycoplasma spp.*, *legionella spp.*, *fungi*².

Tatalaksana IE bersifat komprehensif yang melibatkan banyak bidang. Sesuai dengan ESC guidelines for the management of infective endocarditis 2015, seharusnya dibentuk Endocarditis Team karena IE bukanlah penyakit tunggal, bisa muncul dalam berbagai aspek klinis yang berbeda tergantung organ pertama yang terkena, penyakit jantung yang mendasari dan mikroorganisme penyebab. IE juga membutuhkan ekspertise dari berbagai spesialisasi termasuk kardiologist, bedah

kardiovaskuler, microbiologist, neurologist, bedah saraf dan sebagainya².

Pasien mendapat terapi Ciprofloxacin 2x400 mg iv, gentamycin 2x80 mg iv, Lasix 1x 40 mg po, ramipril 1x5 mg, bisoprolol 1x1,25 mg, neurobion 1x1 tab, hemobion 1x1 tab, laxadyn 1x10 cc, ranitidine 2x50 mg iv. Terapi yang diberikan pada pasien ini sesuai dengan terapi empiris IE, yaitu ampicillin sulbactam 12 gr/hari dalam 4 dosis dan gentamycin 3 mg/kgBB/hari. Pemberian regimen selama 4 minggu sesuai dengan ESC Guidelines for the management of infective endocarditis 2015. Setelah 2 minggu dilakukan ekokardiografi evaluasi pada pasien dan tampak tidak ada perubahan ukuran vegetasi, sedangkan keluhan sesak pada pasien terus meningkat. Pada pasien juga terjadi perburukan fungsi ginjal. Perburukan fungsi ginjal pada pasien IE bisa terjadi pada 6-30% pasien. Penyebabnya bermacam-macam antara lain glomerulonephritis karena kompleks imun dan vaskulitis, infark renal karena septik emboli, ketidakseimbangan hemodinamik karena gagal jantung atau sepsis berat atau pasca operasi, toksisitas antibiotic (aminoglikosida, vancomycin, penicillin dosis tinggi), nefrotoksitas karena adanya zat kontras yang digunakan saat pencitraan².

Pada pasien dilakukan MVR dan evakuasi vegetasi (ukuran vegetasi 6x 16 mm) yang bertujuan untuk mencegah timbulnya emboli (klas Ila, LoC B)^{2,9}. MV replacement pada pasien dilakukan dengan St.Jude mechanic 25 mm 13 jahitan pledget, eksisi vegetasi di NCC dan TV repair Kaye prosedur. Terapi yang diberikan setelah MVR adalah meropenem 3x1 gr iv, cardace 1x 2,5 mg, concor 1x 1,25 mg, Lasix 1x 40 mg, asparK 3x1 tab, euthyrox 1x100 mg, osteocal 1x500 mg, ranitidin 2x150 mg, paracetamol 3x500 mg.

SIMPULAN

Diagnosis pasien ini ditegakkan melalui suatu sistem skoring yang terdiri dari gambaran gejala klinis, pencitraan, dan temuan kultur darah, yaitu: *modified Duke criteria*. Pasien ini menjalani tindakan pembedahan untuk penggantian katup dan evakuasi vegetasi yang bertujuan mencegah timbulnya emboli.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368:1425-33.
2. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;30:1-43.
3. Karchmer AW. Infective Endocarditis. Dalam: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.hlm.1713-34.
4. Werdan K, Dietz S, Loffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, *et al*. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11: 38.
5. Akhtar M, Griffin BP. Infective endocarditis. Dalam: Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K, editor. *Manual of Cardiovascular Medicine*. Edisi ke-3. Cleveland: Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins; 2008:265-81.
6. The Task Force on the Prevention Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413.
7. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, *et al*. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the american heart association. *Circulation*. 2007;116:1736-54.
8. Ganeshpure SP, Vaidya GN, Gattani V. Secondary Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure at Presentation in Grave's Disease. Case Report in Endocrinology Hindawi Publishing Corporation. 2012:1-3.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2014;129:e521-e643.
10. Lily LS. *Pathophysiology of Heart Disease*. Philadelphia: Wolter Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins; 2011.hlm.209-10.