

---

# ***Brucella* spp.'ye Bağlı Doğal ve Yapay Kapak Endokarditi; Sekiz Olgunun Değerlendirilmesi**

Funda KOÇAK\*, Serap ŞİMŞEK YAVUZ\*

\* Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi, İSTANBUL

## **ÖZET**

Bruselloz ve komplikasyonları, gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir problemdir. Temmuz 2000-Temmuz 2004 tarihleri arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi'nde infektif endokardit olguları prospektif olarak izlendi. Toplam 88 olgudan 8 (%9)'i *Brucella* spp.'ye bağlı endokardit tanısı aldı. Altta yatan kalp hastalığı olarak beş hastada yapay kapak, üç hastada akut romatizmal ateşe sekel doğal kapak hastalığı tespit edildi. Hastaların tümünde Wright tüp aglutinasyon testi 1/1280 titrenin üzerinde pozitif olarak bulundu. Altı hastanın kan kültüründe *Brucella melitensis* izole edildi. Transtorasik (TTE) veya transözefageal (TEE) ekokardiyografik inceleme ile sekiz hastada vejetasyon, beş hastada apse, bir hastada korda rüptürü ve bir hastada yapay kapakta ayrılma tespit edildi. Dört hastada (üç yapay, bir doğal kapak) TTE'de normal bulgular olmasına karşın TEE'de vejetasyon tespit edildi. Hastaların tamamı trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin ve doksisisiklin kombinasyonu ile 12 ay tedavi edildi. Yedi hastaya ortalama 18 günde (7-45 gün) cerrahi tedavi uygulandı ve mortalite gözlenmedi. Özellikle brusellozun endemik olduğu ülkelerde infektif endokardit ayırıcı tanısında etken olarak *Brucella* spp. mutlaka düşünülmelidir. TTE normal olsa bile TEE yapılmalıdır. Erken cerrahi girişimin mortaliteyi azaltabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Endokardit, Yapay kapak

## **SUMMARY**

### **Native and Prosthetic Valve Endocarditis Caused by *Brucella* spp.; Evaluation of Eight Cases**

Brucellosis and its complications are still a problem in developing countries. All cases of infective endocarditis admitted to Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Hospital were recorded prospectively between July 2000 and July 2004. A total of 88 cases with infective endocarditis were recorded and 8 (9%) of these patients were identified as having endocarditis caused by *Brucella* spp. Underlying heart diseases were prosthetic valve in five patients and native valve sequele secondary to acute reumatic fever in three. All of the patients had positive results of Wright agglutination test with titers greater than 1/1280. *Brucella melitensis* were isolated in blood cultures of six patients. Vegetation, abscess, corda rupture and new dehiscence of prosthetic valve have been seen either by TTE or TEE in eight, five, one and one of eight patients respectively.

Although TTE were found to be normal, TEE revealed vegetation in four (three prosthetic, one native valve) of eight patients. All of the patients were treated with trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin and doxycycline combination for 12 months. Surgical intervention was done for seven patients within a median of 18 days (range 7-45 day), and patients were alive after 12 months follow up. *Brucella* spp. should be considered in patients with infective endocarditis, especially in countries where the disease still endemic. TEE should be done in case of normal TTE findings. Early surgical intervention can reduce mortality.

**Key Words:** Brucellosis, Endocarditis, Heart valve prosthesis

Bruselloz; *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan akut ya da subakut seyirli bir zoonozdur. Gelişmiş ülkelerin çoğunda eradike edilmesine karşın ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin yaygın kullanımı sonucu endemik olarak görülmektedir. Endokardit brusellozun nadir ama ölümcül bir komplikasyonu-  
dur<sup>[1,2]</sup>. Kesin olarak brusellozdan öldüğü kanıtlanmış 44 olgunun 35 (%80)'inde otopside infektif endokardit (İE) saptanmıştır<sup>[2]</sup>.

*Brucella* spp. özellikle İspanya ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde İE etkenleri arasında yaklaşık %10 oranında yer almaktadır<sup>[3]</sup>. Temmuz 2000-Temmuz 2004 tarihleri arasında hastanemizde izlediğimiz 88 İE olgusundan sekizi *Brucella* endokarditi tanısı almıştır. Yazımızda bu hastaların klinik, tanı ve tedavi özellikleri tartışılmış, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Olgular daha önceden hazırlanmış İE izlem formu ile prospektif olarak izlendi. Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Maryland, USA) otomatize kültür sisteminde çalışıldı. Sistemin sinyal vermesiyle üreme süreleri belirlendi. Subkültürler çikolatamsı agarda 37°C'de %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda üç gün inkübe edildi. Klasik yöntemlerle (Gram boyama, hareket, oksidaz, katalaz, glikoza etki, H<sub>2</sub>S, üreaz üretimi) ve antiserumla (Murex Biotech, UK. CM02) cins ve tür düzeyinde tiplendirme yapıldı. Sistemde üreme sinyali vermeyen kültürler bir ay boyunca inkübe edildi. Rose-Bengal lam aglutinasyon testi ve Wright tüp aglutinasyon testinde Pendik Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü'nden sağlanan antijenler kullanıldı. Hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve/veya transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapılarak endokardit tanısı Duke kriterlerine göre konuldu<sup>[3]</sup>. Hastalar 12 ay boyunca her ay görüldü, 12 aydan sonra da üç ayda bir kontrole çağrıldı.

## BULGULAR

Son dört yıllık süreçte izlediğimiz 88 İE atağın-  
dan 8 (%9)'i *Brucella* endokarditi tanısı almıştır. Ta-

m; hastaların tümünde kesin olup, altısında iki ma-  
jör, ikisinde ise bir majör üç minör kriterle konulmuş-  
tur. Hastaların altısı erkek ikisi kadın olup, ortalama  
yaş 44'tür (yaş aralığı: 30-50). Hastaların tümünde  
intermittant ateş, halsizlik, artralji, miyalji ve iştahsız-  
lık yakınmaları ile kardiyak oskültasyonunda üfürüm  
tespit edilmiştir. Hastaların ikisi kırsal kesimden gel-  
mekte olup, beşi İstanbul'da yaşamaktadır. Hastala-  
rın birinden taze peynir yeme öyküsü alınmıştır.  
Hastalıklarının başlangıcından bize başvurana kadar  
geçen ortalama süre 17 (5-60) gün olarak bulun-  
muştur. Hastalarımıza 12 ay süre ile trimetoprim-  
sülfametoksazol (TMP-SMZ), doksisisiklin ve rifampi-  
sin kombinasyonu uygulanmış, bir olguda INR'nin  
ayarlanamaması nedeniyle rifampisin yerine siprof-  
loksasin tercih edilmiştir. Eş zamanlı olarak bir olgu  
dışında diğerleri opere edilmiştir. Olgularımızın hiç-  
birinde mortalite gözlenmemiştir. Tablo 1'de olgula-  
rın klinik özellikleri verilmiştir.

## TARTIŞMA

İE etkenleri içinde *Brucella* spp. özellikle geli-  
şmekte olan ülkelerde önemli bir yer tutmaktadır. İ-  
spanya ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde bu oran  
%3.5-10 arasında değişmektedir<sup>[3,4]</sup>. Ülkemizde ya-  
pılmış 228 olguluk İE serisinde etken olarak *Brucel-  
la* spp.'ye %5.7 oranında rastlanmıştır<sup>[5]</sup>. Bizim İE  
olgularımızda da %9 oranında *Brucella* türleri etken  
olarak saptanmıştır. Endokardit bruselloza bağlı  
ölümlerin ana nedeni olarak verilmiştir<sup>[3,6]</sup>.

*Brucella* endokarditinde genellikle, daha önce-  
den hastalıklı olan kapak tutulmaktadır ve en sık tu-  
tulan kapak aorttur<sup>[2,7,8]</sup>. Bizim olgularımızın dör-  
dünde aort, üçünde mitral, birinde ise aort ve mitral  
kapak birlikte tutulmuştur. Hastaların beşinde yapay  
kapak, üçünde akut romatizmal ateşe sekel doğal  
kapak hastalığı olmak üzere tümünde İE'ye eğilim  
oluşturacak kalp kapak hastalığı mevcuttur.

Brusellozda tam otomatize kan kültürü sistemle-  
rinde üreme oranları %83-100 arasında verilmiş-  
tir<sup>[9-11]</sup>. Literatür incelemelerimizde ulaşabildiğimiz  
28 *Brucella* endokardit olgusunun 23 (%82)'ünde

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Yaş-cinsiyet	32-E	50-E	40-E	52-E	43-E	35-E	30-K	55-K
Tutulan kapak	Mitral	Aort	Mitral	Aort	Aort	Mitral	Aort + mitral	Aort
Kapak türü	Yapay	Yapay	Yapay	Doğal	Yapay	Doğal	Doğal	Yapay
Tanı konulana kadar geçen süre (gün)	7	10	14	20	5	12	60	8
Ateş	Intermittant	Intermittant	Intermittant	Intermittant	Intermittant	Intermittant	Intermittant	Intermittant
Osler nodülü	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Janeway lezyonu	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Splinter hemoraji	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Splnomegali	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
Hepatomegali	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
Konjestif kalp yetmezliği	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var
Wright	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280	> 1/1280
Hemokültürde üreme süresi (gün)	5	3	3	3	Üreme yok	5	4	Üreme yok
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	7600	10.000	9300	12.000	6300	7800	5600	8000
ESH (mm/saat)	39	20	45	20	38	40	22	65
CRP (mg/dL)	40	32	100	(-)	60	(-)	(-)	28
RF	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Hematüri	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Transstorasik ekokardiyografi	Normal bulgular	Yapılmadı	Vejetasyon	Vejetasyon, Apse Kapakta yırtılma	Normal bulgular	Normal bulgular	Vejetasyon	Normal bulgular
Transözefageal ekokardiyografi	Vejetasyon	Vejetasyon, apse, kapakta yırtılma	Vejetasyon, apse	Yapılmadı	Vejetasyon, korda rüptürü	Vejetasyon, apse	Vejetasyon, apse	Vejetasyon
Kapak kültürü	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok

**Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları (devamı)**

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Duke kriterleri	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin	Kesin
Tedavi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi	TMP-SMZ Rifampisin Doksisisiklin Cerrahi
Ateş düşme süresi (gün)	5	5	6	6	4	4	4	4
Cerrahi tedaviye gidiş süresi (gün)	32	15	45	10	20	-	7	12
Cerrahi tedavi nedeni	Büyük vejetasyon	Apse	Apse	Apse	Yapay kapak disfonksiyonu	-	Büyük vejetasyon	Yapay kapak disfonksiyonu

E: Erkek, K: Kadın, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol.

kan kültürlerinde bakteri izole edilebilmiştir<sup>[8,12-16]</sup>. Bizim de 6 (%75) olgunun kan kültüründe *Brucella* cinsi bakteri izole edilmiştir. Bu cins içerisinde insanlarda daha çok *Brucella melitensis* ve *Brucella abortus* endokardit ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[2,7,15,17,18]</sup> Üretildiğimiz altı izolat *B. melitensis* olarak tiplendirilmiştir. Kapak kültürlerinin hiçbirinde üreme saptanamamıştır.

Üç yapay bir doğal kapağın tutulduğu toplam dört olgumuzda TTE ile normal bulgular saptanmasına karşın TEE ile vejetasyon, korda rüptürü hatta apse tespit edilmiştir. Özellikle yapay kapak endokarditlerinde kapak hasarının derecesi, apse ve anevrizma oluşumunun tespitinde TEE'nin daha güvenilir olduğu bilinmektedir. TTE'si normal bulunan hastalarda endokardit tanısı dışlanmamalı ve TEE mutlaka yapılmalıdır. *Brucella* endokarditlerinde apse gelişimi diğer etkenlerle oluşan İE'ye göre daha sıklıkla izlenmektedir (%43)<sup>[2]</sup>. Bizim olgularımızın 4 (%50)'ünde de TEE'de apse formasyonu saptanmıştır.

*Brucella* endokarditinde medikal tedavi ile birlikte cerrahi tedavi önerilmektedir<sup>[1]</sup>. Medikal tedavide seçilecek antibiyotikler ve tedavi süreleri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Bizim olgularımızda, 12 ay süre ile TMP-SMZ, rifampisin, doksisisiklin kombinasyonu uygulandı<sup>[3,7,15]</sup>. Bir olguda INR'nin ayarlanamaması nedeniyle ikinci aydan itibaren rifampisin yerine siprofloksasin kombinasyonuna konulmuştur. *Brucella* endokarditinde yeterli medikal tedaviye karşın, bakterinin endokard dokusuna derin invazyonu olmakta ve oluşan kapak hasarı hemodinamik bozukluğa yol açmaktadır. Bu durum da cerrahi girişimi zorunlu hale getirmektedir<sup>[8,15,19]</sup>. Literatürde sadece medikal tedavi ile iyileşmiş ve iyi dokümanite edilmiş 14 olgu bildirilmiştir<sup>[6,20]</sup>. Olgularımızın biri cerrahi tedaviyi kabul etmediği için medikal olarak tedavi edilmiş, yedi olguya ise operasyon uygulanmıştır. Tanı konulmasından operasyona gidişe kadar geçen süre 7-45 gün arasında değişmektedir (ortalama 18 gün). *Brucella* endokarditlerinde mortalite oranı %80 olarak bildirilmekle beraber olgularımızda mortalite gözlenmemiştir<sup>[2]</sup>. Hastanemizin kardiyovasküler cerrahi hastanesi olmasından dolayı yapılan erken cerrahi müdahalenin mortalite üzerine yararlı etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Brusellozlu 1500 vakayı kapsayan beş büyük seride 12 (%0.8) endokardit olgusu bildirilmiştir<sup>[21,22]</sup>. Ülkemizde brusellozun endemik olduğu düşünülürse, endokardit ön tanısı konulan hastalarda bu etkenin de akıld tutulup gerektiğinde Rose Bengal tarama testinin yapılması tanıya yardımcı olabilir. *Brucella*

endokarditi tanısında ekokardiyografide İE düşündürülen bulgular varlığında kan kültüründe üreme saptanınca tanıda sıkıntı yaşanmamaktadır. Kan kültüründe üreme olmayan hastalarda aglutinasyon testleri yol gösterici olabilir. Ama özellikle kronik brusellozda kan kültüründe üreme olmayacağı düşünülürse kültürde üremeyen brucella endokarditi ile kronik bruselloz varlığında gelişen başka bir etkene bağlı kültür negatif İE olgularının ayırıcı tanısının nasıl yapılacağı araştırılması gereken bir konudur.

Sonuç olarak; brusellozun endemik olarak görüldüğü ülkemizde, İE ayırıcı tanısında *Brucella* cinsi bakterilerin de akılda tutulması gerektiği, özellikle yapay kapak varlığında tanıda TEE'nin yapılmasının yararlı olacağı düşünülmeli ve bu olgularda erken cerrahi yaklaşımın mortaliteyi azaltacağı unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clere JL. *Brucella* endocarditis: The role of combined medical and surgical treatment. Rev Infect Dis 1990;12:740-4.
- Peery TM, Belter LF. Brucellosis and heart disease. II. fatal brucellosis: A review of the literature and report of new cases. Am J Pathol 1960;36:673-95.
- Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone Inc., 2000:2386-93.
- Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, Pachon J. *Brucella* endocarditis: Clinical, diagnostic and therapeutic approach. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:647-50.
- Çetinkaya Y, Akova M, Akalin HE, et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease still common. Int J Antimicrob Agents 2001;18:1-7.
- Cohen N, Golik A, Alon I. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. Clin Cardiol 1997;20:291-4.
- Berberi E, Cockerill F, Stecelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. Mayo Clin Proc 1997;72:532-42.
- Leandro J, Roberto H, Antunes M. *Brucella* endocarditis of the aortic valve. Eur J Card-Thor Sur 1998;13:95-7.
- Yagupsky P, Peled N, Press J, Abramson O. Comparison of BACTEC 9240 peds plus medium and isolator 1.5 microbial tube for detection *Brucella melitensis* from blood cultures. J Clin Microbiol 1997;35:1382-4.
- Bannatyne R, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. J Clin Microbiol 1997;35:2673-4.
- Öztürk R, Mert A, Koçak F, Özaras R, Köksal F, Tabak F. BACTEC 9240 kan kültür sistemiyle bruselloz tanısı. Flora 2002;7:129-31.
- Cisneros JM, Pachon J, Cuello JA, Martinez A. *Brucella* endocarditis cured by medical treatment. J Infect Dis 1989;160:907.
- Wang Y, Nguyen MQ, Jahre JA. *Brucella canis* endocarditis: Case report. Clin Infect Dis 1999;29:1593-4.
- Arslan H, Korkmaz ME, Kart H, Gül Ç. Management of *Brucella* endocarditis of a prosthetic valve. J Infect 1998;37:70-1.
- Al Kasab S, Al Fagih M, Al Rasheed A, Khan B. Management of *Brucella* endocarditis with aortic root absces. Chest 1990;98:1532-4.
- Al-Harthri SS. The morbidity and mortality pattern of *Brucella* endocarditis. Int J Card 1998;25:321-4.
- Hedson R. *Brucella abortus* endocarditis: A case. Circulation 1957;16:411-3.
- Pazderka E, Jerry MT, Jones W. *Brucella abortus* endocarditis. Successful treatment of an infected aortic valve. Arch Intern Med 1982;142:1567-8.
- Fernandez-Guerrero M, Martinell J, Aguado JM. Prosthetic valve endocarditis caused by *Brucella melitensis*. Arch Intern Med 1987;147:1141-3.
- Mert A, Koçak F, Özaras R ve ark. *Brucella* endokarditinde sadece medikal tedavinin yeri: Bir olgu sunumu ve literatür derlemesi. Flora 2002;7:63-7.
- Mousa ARM, Elhag KM, Khogali M, Marafie AA. The nature of human brucellosis in Kuwait: Study of 379 cases. Rev Infect Dis 1988;10:211-7.
- Memish Z, Mah MW, Mahmoud SA, Shaalan MA, Khan MY. *Brucella* bacteremia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 2000;40:59-63.

#### Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Funda KOÇAK

Ziya Gökalp Mahallesi

FuzulKent Sitesi D Blok No: 31

Başakşehir 2. Etap Yanı

İkitelli-İSTANBUL

e-mail: funda1948@myynet.com

Makalenin Geliş Tarihi: 10.01.2005

Kabul Tarihi: 07.04.2005