
***Brucella* Endokarditinde Sadece Medikal Tedavinin Yeri: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi**

Ali MERT*, Funda KOÇAK*, Reşat ÖZARAS*, Fehmi TABAK*, Muammer BİLİR, Recep ÖZTÜRK*, Yıldırım AKTUĞLU***

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Endokardit, brücellozun nadir bir komplikasyonu olmasına karşın, bu hastalığa bağlı ölümlerin ana nedenidir. *Brucella* endokarditinde (BE) kabul edilen etkin tedavi yaklaşımı, kapak değişimi ile antibiyotiklerin birlikte verilmesidir. Yazarların çoğu tarafından, yalnızca medikal tedavi etkisiz ve ölüm riski yüksek olduğu düşüncesiyle önerilmemektedir. Yaptığımız literatür taramasında sadece medikal tedavi ile iyileşmiş 14 BE'li olguya ulaşabildik. Bu yazıda medikal tedavi ile iyileşmiş bir BE olgusu sunularak ilgili literatür bilgileri tartışıldı. Olgumuza ve literatürde tartışılan olgulara dayanarak, kalp yetersizliği gelişmemiş, kapak destrüksiyonu ve kardiyak apse oluşumu gözlenmeyen, yapay kalp kapağı olmayan olgularda sadece ilaç tedavisinin bir seçenek olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Endokardit

SUMMARY

The Role of Antibiotic Treatment Alone for the Management of *Brucella* Endocarditis: A Case Report and Literature Review

Endocarditis is a rare complication of brucellosis but it is the main cause of mortality in this disease. The accepted treatment for *Brucella* endocarditis is a combination of valve replacement and antibiotics. Conservative antibiotic treatment alone is not recommended by most of the authors as it is considered ineffective and to be increasing the risk of fatality. In our literature review, we have found 14 patients with brucellosis endocarditis treated with antibiotics alone with a favorable outcome. In this report, we described a patient treated with antibiotics alone and reviewed the literature. Depending on the data from the current literature and our patient we suggest that in selected patients with *Brucella* endocarditis who do not have congestive heart failure, valve destruction, abscess formation, or a prosthetic valve, conservative antibiotic treatment may be a valid alternative to surgery.

Key Words: Brucellosis, Endocarditis

Bruselloz, gram-negatif *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu hastalıkta her organ, değişik oranlarda tutulabilmektedir^[1]. *Brucella* endokarditi (BE), brusellozun nadir bir komplikasyonu olmasına karşın bu hastalığa bağlı ölümlerin ana nedenidir^[2-4]. Kesin olarak, brusellozdan öldüğü kanıtlanmış 44 olgunun 35 (%80)'inde, otopside endokardit saptanmıştır^[4]. Gerçekten, sadece antibiyotiklerle tedavi edilen BE'li olgular genellikle ölmektedir. Bu nedenle BE'de etkin tedavi yaklaşımı, kapak değişimi ile birlikte antibiyotiklerin verilmesidir^[2]. Yaptığımız İngiliz-dili literatür taramasında sadece medikal tedavi ile iyileşmiş 14 olguya ulaşabildik^[3,5-14]. Bu yazıda yalnızca medikal tedavi ile iyileşmiş bir BE olgusu sunularak ilgili literatür bilgileri tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış yaşındaki erkek hasta; 7 gündür üşüme-titreyle yükselen, terleme ile düşen ateş ve baş ağrısı yakınmalarıyla Kasım 1997 tarihinde kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden Ocak 1997 tarihinde, bruselloz tanısı ile adını bilmediği ilaçları düzensiz kullandığı, Temmuz 1997 tarihinde ise nüks bruselloz tanısı koyularak doksisisiklin + rifampisin tedavisinin verildiği ve rifampisine bağlı trombositopeni geliştiği öğrenildi. Bu nedenle, siprofloksasin (1000 mg/gün, PO, 6 hafta) + gentamisin (160 mg/gün, IV, 2 hafta) + prednizolon kullanıldığı öğrenildi. Ekokardiyogramda aort ve mitral kapak hastalığı (darlık + yetersizlik) saptanmış olan hastanın 17 yaşında akut romatizmal ateş geçirdiği öğrenildi.

Fizik bakışında; ateş (aksiller: 38°C) ve splenomegali (3 cm) saptandı. Ayrıca, aort odağında III/VI şiddetinde sistolik üfürüm ve mitral odağında III/VI şiddetinde diyastolik rülman işitildi. Diğer sistemlerin muayeneleri normaldi.

Laboratuvar bulguları; Hct: %31 (kronik hastalık anemisi), lökosit: 5000/mm³ (%80 parçalı, %20 lenfosit), trombosit: 161.000/mm³ ve eritrosit sedimentasyon hızı: 32 mm/saat idi. Diğer biyokimyasal veriler normaldi. Lam (Rose-Bengal) ve tüp (Wright) aglütinasyon testleri pozitif bulundu. Wright testinde titre 1/2560'da pozitifliği. ELISA ile anti-*Brucella* IgG ve IgM antikorları pozitif sonuç verdi. Transtorasik ve transözefageal ekokardiyogramda; mitral ön kapakçığında 13 x 7 mm, aort nonkoroner kuspiste 10 x 8 mm çapında hareketli vejetasyon görüldü. Ayrıca, mitral ve aort kapak hastalığı da doğrulandı. Kalp yetersizliği saptanmadı. Hemokültürde (BACTEC

9240 sistemiyle) üretilen bakteri, klasik yöntemler ve cinse özgü antiserum kullanılarak *Brucella* cinsi bakteri olarak tanımlandı. Tür ayrımı yapılmadı.

BE tanısı koyulan hasta cerrahi girişimi (kapak değişimi) kabul etmedi ve doksisisiklin (200 mg/gün, oral) + siprofloksasin (1000 mg/gün, oral) + trimetoprim-sülfametoksazol (1920 mg/gün, oral) kombinasyonu ile tedavisine başlandı. Bu tedaviye 4 ay devam edilmesi önerildi. Hastanın bu tedaviyi uyguladığı, iyileştiği ve 18 ay sonra kapak replasmanı (aort ve mitral) yapıldığı telefon görüşmesiyle öğrenildi. Hasta BE tanısının 42. ayında ve sorunsuz olarak yaşamını sürdürmektedir.

TARTIŞMA

Günümüzde bruselloz, gelişmiş ülkelerde kontrol altına alınmış olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansı tam olarak bilinmemektedir ve bu bölgelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Prevalans Akdeniz ülkeleri, Arap Yarımadası, Asya, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da daha sıktır^[1].

Coğrafya olarak, Asya ile Avrupa arasında yer alan ve güney bölgesi Akdeniz kıyısına uzanan ülkemizde ise, bruselloz endemik bir hastalıktır. Son 10 yıllık süreçte (1991-2000 yılları arası) Sağlık Bakanlığı'na bildirilen yıllık olgu sayısı yaklaşık 9000 (insidans: 14/100.000)'dir. Wright testi ile toplumdaki seropozitiflik oranı %1.8 (1054/58707)'dir ve bu oran ülkemizde brusellozun daha da sık olduğunu düşündürmektedir^[15]. Tüm bu veriler Türkiye'de brusellozun yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

Endokardit, brusellozun nadir bir komplikasyonudur ve brusellozlu 1500 olguyu içeren dış kaynaklı 5 büyük seride, sadece 12 (%0.8) endokardit olgusu bildirilmiştir^[16-20]. Brusellozda ölüm oranının düşük olmasına (< %1) karşın, endokardit bu enfeksiyona bağlı ölümlerin ana nedenidir^[1-3].

Ülkemizde yayınlanan bruselloz serilerinde (toplam olgu sayısı: 566, endokarditli olgu sayısı: 4) endokardite ortalama %0.7 (%0.4-1.4) oranında rastlanılmıştır^[21-24]. Kliniğimizde ise son 10 yıllık süreçte izlediğimiz 140 bruselloz olgusunun sadece 1 (%0.7)'inde endokardit komplikasyonu gelişti. Ülkemizde yıllık yeni brusellozlu olgu sayısının en az 10.000 olduğu varsayılırsa, yıllık BE'nin 100 dolaylarında olması beklenebilir.

Tablo 1. Medikal tedavi ile iyileşmiş BE'li olguların klinik özellikleri

Kaynak	Yıl	Yaş- cins	ARA öyküsü	Altta yatan kalp hastalığı	Tanı konulana kadar geçen süre (ay)	<i>Brucella</i> türü	Tutulan kapak	EKO'da vejetasyon	Kalp yetersizliği	Kullanılan antibiyotikler	Tedavi süresi (ay)	İzlem süresi (ay)
5	1954	25-E	+	Mitral yetersizlik ve stenoz, aort yetersizliği	1	<i>B. abortus</i>	Aort	EKO yapılmamış	Yok	TS (24 gün) + SM (10 gün) + SD (10 gün)		36
6	1957	33-E	+	Mitral stenoz	1	<i>B. abortus</i>	Aort	Yok	Yok	TS + SM	3.5	18
8	1985	40-K		Yok	5	<i>B. abortus</i>	Mitral	Var	Yok	TS (2 ay) + SM (14 gün) + GN (21 gün)		ND
7	1985	35-K		Mitral stenoz	1	<i>B. melitensis</i>	Mitral	Yok	Yok	TS + SM + RMP	1.5	12
7	1985	43-E		Kalp hastalığı	1	<i>B. melitensis</i>	Aort	Var	Yok	TS + SM + RMP	1.5	12
9	1989	51-E	-	Aort yetersizliği	6	<i>B. melitensis</i>	Aort	Var	Yok	DS (12 ay) + RMP (3 ay)		24
10	1989	30-E	+	Yok	6	<i>Brucella</i> spp.	Aort	Var	Yok	TS + RMP	3	6
11	1989	18-E	-	Yok	1	<i>B. melitensis</i>	Aort	Var	Var	TS (42 gün) + TMP/SMZ (28 gün) + amikasin (16 gün)	2	
12	1990	25-E	+	Aort kapak protezi	2	<i>B. melitensis</i>	Aort	Yok	Yok	TS (42 gün) + SM (38 gün) + RMP (14 gün)		ND
12	1990	31-K	-	Biküspit aort	1	<i>B. melitensis</i>	Aort	EKO yapılmamış	Yok	TS + TMP/SMZ	1.5	ND
12	1990	15-E	-	Marfan sendromu	1	<i>B. melitensis</i>	Mitral	EKO yapılmamış	Yok	TS + SD	1.5	ND
13	1990	56-K	-	IHSS	1	<i>B. melitensis</i>	Aort, mitral	Var	Yok	Pefloksasin	6	36
14	1993	42-E	-	Biküspit aort	3	<i>Brucella</i> spp.	Aort	Var	Yok	DS (7 ay) + RMP (7 ay) + GN (2.5 ay)		12
3	1997	55-E	-	Yok	1	<i>B. melitensis</i>	Aort	Var	Yok	DS (6 ay) + RMP (6 ay) + GN (3 hafta)		12
Olgu- muz	1997	60-E	+	Aort ve mitral kapak hastalığı	23 gün	<i>Brucella</i> spp.	Aort, mitral	Var	Yok	DS + SF + TMP/SMZ	4	42

ARA: Akut romatizmal ateş, TS: Tetrasiklin, SM: Streptomisin, RMP: Rifampisin, GN: Gentamisin, SF: Siprofloksasin, TMP/SMZ: Kotrimoksazol, DS: Doksisiklin, SD: Sülfadiazin, IHSS: İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, ND: Belirtilmemiş, +: Var, -: Yok.

BE'de önerilen tedavi yaklaşımı, medikal ve pahalı bir yöntem olan cerrahi tedavinin (kapak değişimi) birlikte uygulanmasıdır^[2]. Yoksul ülkelerde brucelloz daha sık görüleceğinden, BE olgularının da daha fazla görüleceği beklenebilir. Her olguya uygulanacak kapak değişimi büyük bir ekonomik yük getirecektir. Sadece medikal tedavinin yeri ve hangi olgulara önerilmesi gerektiği bilinmemektedir. Buna karşın, İngiliz-dili literatüründe sadece medikal tedavi ile iyileşmiş ve iyi dokümanite edilmiş 14 BE'li olgu bildirilmiştir^[3,5-14]. Bu olgulardan 13'ü Cohen ve arkadaşları tarafından derlenmiş ve yayınlanmıştır^[3]. Bu makalede ise tüm olgular yeniden ele alınmıştır. Bu olguların ve olgumuzun özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Olgulardan birinde ateş saptanmamıştır ve sadece birinde ondulan tipte ateş paterni görülmüştür. Standart tüp aglütinasyon testi (Wright) olgulardan 2'sinde yapılmamıştır. Yapılanların birinde hiç aglütinasyon gelişmemiş, 3'ünde birkaç hafta sonra ikinci tekrarlarında 1/160'ın üzerinde, diğer olguların ise hepsinde ilk değerlendirmede 1/160 ile 1/5120 arasında değişen titrelerde aglütinasyona rastlanılmıştır. Embolik fenomen olarak olguların ikisinde splinter hemorajiye, birinde ise afazi ve fasiyal paralizi ile birlikte hemipareziye rast-

lanılmıştır. Bir olguda yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gelişmiştir. Tedavi ile klinik iyileşme (ateşin düşmesi ve hastanın kendini iyi hissetmesi hali) ortalama 7. günde (2-18) görülmüştür. İki olguda vejetasyonların kaybolma süresi izlenebilmiş ve 2 ayda kayboldukları saptanmıştır. Olguların çoğunluğuna ortalama 3 ay 3'lü antibiyotik tedavisi (tetrasiklin veya doksisisiklin + rifampisin + aminoglikozid veya trimetoprim/sülfametoksazol) verilmiştir.

Medikal + cerrahi tedavinin birlikte uygulandığı 49 BE'li olgunun değişik özellikleri, sadece medikal tedavi ile iyileşmiş olguların verileriyle karşılaştırılarak Tablo 2'de verilmiştir. Bu tabloda kullanılan bilgilerin büyük bölümü Cohen ve arkadaşlarının literatür derlemesinden elde edilmiştir^[3].

Sonuç olarak, BE'li olguların büyük çoğunluğu sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu gelişmemiş ülkelerde görülmekte ve çoğunlukla da kardiyak cerrahi olanakları bulamamaktadırlar. Olgumuza ve literatürde tartışılan olgulara dayanarak, kalp yetersizliği gelişmemiş, kapak destriksiyonu ve kardiyak apse oluşumu gözlenmeyen, yapay kalp kapağı taşımayan BE olgularında sadece ilaç tedavisinin bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 2. BE'li iki grup hastanın değişik özelliklerinin sıklığı

Özellik	Medikal + cerrahi tedavi uygulanan grup (n= 49)	Sadece medikal tedavi uygulanan grup (n= 15)	p değeri
• Erkek	39 (%80)	11 (%73)	İA
• Kadın	10 (%20)	4 (%27)	İA
• Ortalama yaş	36	37	İA
• Altta yatan kalp hastalığı	31 (%63)	11 (%73)	İA
Romatizmal	10 (%20)	5 (%33)	İA
Yapay kapak	14 (%28.5)	1 (%6.6)	İA (0.08)
• <i>Brucella</i> türü			
<i>B. melitensis</i>	24 (%49)	9 (%60)	İA
<i>B. abortus</i>	7 (%14)	3 (%20)	İA
Bilinmiyor	18 (%37)	3 (%20)	İA
• Aort kapağı tutulumu	38 (%77.5)	12 (%80)	İA
• Kalp yetersizliği varlığı	34 (%70)	1 (%6.6)	0.00
• Tanı konulana kadar geçen ortalama süre	2.5 ay	2.1 ay	İA
• Kardiyak tutulumun tipleri			
Vejetasyon	25 (%51)	9/12 (%75)	İA
Apseler	14 (%28)	0	0.02
Kapak destriksiyonu	12 (%25)	0	0.03

İA: İstatistiksel olarak anlamsız.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone Inc, 2000: 2386-93.
2. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clere JL, Zech F, Thys JP. *Brucella* endocarditis: The role of combined medical and surgical treatment. Rev Infect Dis 1990;12:740-4.
3. Cohen N, Golik A, Alon I, et al. Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. Clin Cardiol 1997;20:291-4.
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.
5. Quinn RW, Brown JW. Bacterial endocarditis. Arch Intern Med 1954;94:679-84.
6. Hudson RA. *Brucella abortus* endocarditis. A case. Circulation 1957;16:411-3.
7. Farid Z, Trabolsi B. Successful treatment of two cases of *Brucella* endocarditis with rifampicin. Br Med J 1985; 291:110.
8. Almer LO. A case of brucellosis complicated by endocarditis and disseminated intravascular coagulation. Acta Med Scand 1985;217:139-40.
9. Cisneros JM, Pachon J, Cuello JA, Martinez A. *Brucella* endocarditis cured by medical treatment. J Infect Dis 1989;160:907.
10. Al-Harthi SS. The morbidity and mortality pattern of *Brucella* endocarditis. Int J Cardiol 1989;25:321-4.
11. Al Mudallal DS, Mousa ARM, Marafie AA. Apyrexia *Brucella melitensis* aortic valve endocarditis. Trop Geogr Med 1989;41:372-6.
12. Flugelman MY, Galun E, Ben-Chetrit E, Caraco J, Rubinow A. Brucellosis in patients with heart disease: When should endocarditis be diagnosed? Cardiology 1990;77: 313-7.
13. Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Alessandri N, Santero M, Martino P. Successful treatment of *Brucella melitensis* endocarditis with pefloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990;9:440-2.
14. Barham WB, Church P, Brown JE, Paparello S. Misidentification of *Brucella* species with use of rapid bacterial identification systems. Clin Infect Dis 1993;17:1068-9.
15. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A ve ark. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. Doğa-Tr J Med Sci 1990;14:324-34.
16. 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.
17. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. Ann Intern Med 1992;117:25-30.
18. Montejó JM, Alberola I, Zarate PG, et al. Open, randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. Clin Infect Dis 1993;16:671-6.
19. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. Medicine 1996;75:195-211.
20. 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.
21. Aktaş F, Şenol E, Yetkin A, Gürdoğan K, Ulutan F. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulgularının hastalık süresi ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994;24:164-9.
22. Ulusoy S, Dirim Ö, Erdem İ ve ark. Akut brusellozlu 75 olgunun klinik, laboratuvar ve sağaltım yönünden değerlendirilmesi. İnfeks Derg 1995;9:263-5.
23. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. Klinik Derg 1995;8:13-6.
24. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S, Aksu HSZ. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. İnfeks Derg 1998;12: 307-12.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ali MERT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Anabilim Dalı

34303, Aksaray-İSTANBUL

e-mail: doktoralimert@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 29.11.2001

Kabul Tarihi: 11.02.2002