

Kemik iliği Kültür Sonucu İle Tanı Alan Bir Enfektif Endokardit Vakası

An Infective Endocarditis Case Diagnosed Via Bone Marrow Culture

Elif M. Öztürk¹, Gülden Yılmaz¹, Derya Koyun², M. Cahit Sarıcaoğlu³, K. Osman Memikoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

² Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları AD

³ Ankara Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD

Giriş: Enfektif endokardit (EE) tanısında vakaların klinik farklılıkları nedeni ile zorluklar yaşanmaktadır. Burada kan kültürleri negatif olmasına rağmen kemik iliği aspirasyon kültüründe Streptococcus oralis üremesi sonucunda tanı alan bir EE olgusu sunulmuştur.

Olgu: Bilinen bir ek hastalığı olmayan kırk dört yaşında erkek hasta ateş ve halsizlik şikayeti ile hastaneye başvurdu. Enfeksiyon odağı saptanamayan hasta, takibi süresince ateşsiz seyretmiş olup ateşsiz dönemde alınan kan kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmadı. Ateş etiyojisine yönelik yapılan transtoraksik ekokardiyografide (TTE) ve torakal-abdominal-pelvik bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir enfeksiyon odağına rastlanmadı. Bilateral inguinal ve aksiller lenfadenopatileri olan hastanın yapılan aksiller lenf nodu biyopsisi sonucu malignite ile uyumlu olmadığı görüldü. Takibi süresince ateşi olmayan hastanın; anemisi, lökositozu ve lenfadenopatisi olması nedeni ile tanıya yönelik yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda enfeksiyona sekonder myeloid seride artış saptandı. Kemik iliği aspirasyon materyali kültüründe Streptococcus oralis üremesi oldu. EE açısından tekrarlanan TTE'de mitral kapak üzerinde hareketli yapılar, dördüncü derece mitral yetmezlik izlendi ve transözefageal ekokardiyografide (TEE) bu yapıların vejetasyon olduğu gösterildi. Hastanın tedavisi intravenöz sulbaktam ampisilin ve gentamisin olarak düzenlendi. Hastaya medikal tedavi altında mitral kapak replasmanı yapıldı. Kontrol ekokardiyografilerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastanın tedavi süresi tamamlanarak kesildi. Takiplerine devam edilen hastanın izleminde herhangi bir sorun yaşanmadı.

Sonuç: EE vakalarının klinik farklılıkları tanıyı güçleştirmektedir. Ateşsiz seyreden, kan kültürleri negatif olan ve ilk TTE'de vejetasyon görülmemen bu vakada olduğu gibi ateş odağı araştırılırken EE klinik farklılıkları nedeni ile etiyojide akıldan bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Enfektif Endokardit, Kemik İliği Kültürü, Streptococcus Oralis*

Introduction: There is a common difficulty in the diagnosis of infective endocarditis originating from the differences in the clinical presentations of these cases. Here, a case diagnosed with infective endocarditis as a result of the growth of Streptococcus oralis in the culture of bone marrow aspiration has been presented.

Case: A 44-year-old male patient without an additional known disease was admitted to the hospital with the complaints of fever and fatigue. During the patient's fever etiology, there were observed sources of infection neither in the transthoracic echocardiography (TTE) nor in the thoracic-abdominal-pelvic computer tomography data. The results of the patients with bilateral inguinal and axillary lymphadenopathy who underwent axillary lymph node biopsy were not consistent with malignancy. During the follow-up of the patient without fever, due to the fact that the patient had anemia, leukocytosis and lymphadenopathy, it was determined by the diagnostic bone marrow biopsy that there was an increase in the proportion of myeloid series which may be a secondary to infection. A growth of Streptococcus oralis was observed by the tests of the bone marrow aspiration growth material culture. A fourth degree mitral regurgitation was observed on the repeated TTE flail structures of the mitral valve in terms of infective endocarditis, and these structures were shown as vegetation in the transesophageal echocardiography (TEE). The treatment of the patient was determined as intravenous sulbactam ampicillin and gentamicin. A medical treatment with mitral valve replacement was performed on the patient. The patient without pathological findings during the control echocardiography. During the monitoring period, the patient did not face any problems.

Conclusion: The different presentations of the infective endocarditis cases make it difficult to establish an accurate diagnosis. As in this case, the patient with no fever, with negative blood cultures, and with no vegetation in the first TTE, different clinical presentations should be considered in the etiology during the investigation of the reason for fever.

Key Words: *Infective Endocarditis, Bone Marrow Culture, Streptococcus Oralis*

Oral streptokoklar gram pozitif, katalaz negatif heterojen mikroorganizmalar grubu olup; oral mukoza, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde kolonize olabilirler. Önceleri 'dekstran-pozitif mitior' olarak tanımlanan Streptococcus oralis de oral

streptokoklar grubunda yer almaktadır (1). Genellikle immüno-kompetan hasta grubunda düşük patojeniteli olup, belli hasta gruplarında endokardit, intraabdominal enfeksiyon ve şok gibi invazif hastalıklara neden olabilir (2).

Geliş tarihi : 24.08.2014 • Kabul tarihi: 19.12.2014

İletişim

Dr. Elif Mukime ÖZTÜRK

Tel: 0 (312) 508 29 37

E-posta: elifmozturk@gmail.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve

Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı M 01 Blok Samanpazarı/ANKARA

Enfektif endokardit (EE) tanısının konulmasında vakaların klinik farklılıkları nedeni ile zorluklar yaşanmaktadır (3). Burada kan kültürlerinde üreme olmamasına rağmen kemik iliği kültür sonucunda S. oralis üremesi sonrasında tanı alan bir EE vakası sunulmuştur.

OLGU

İki aydır devam eden ateş ve halsizlik şikayeti olan kırk dört yaşında erkek hasta ateş etiyojisi araştırılmak üzere servise yatırıldı. Hasta iki ay önce benzer şikâyetlerle dış merkeze başvurmuş, üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile oral amoksisilin klavulonik asit tedavisi almıştı. Hastanın son bir aydır aralıklı olarak devam eden ve odağı saptanamayan ateşi mevcuttu. Bilinen bir ek hastalığı olmayan hastanın fizik muayenesinde; vücut sıcaklığı 37,2°C, kan basıncı 110/75 mm/Hg, nabız 85/dk olup bilateral inguinal ve aksillar bölgede en büyüğü yaklaşık bir santimetre çapında olan multiple ağrısız lenfadenopatiler dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 61 mm/sa, beyaz küre 12,200x10/L (%77,3 nötrofil), hemoglobin 12,3 gr/dl, C-Reaktif Peptid (CRP) 121 mg/L olarak saptanmış olup böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir patolojik değere rastlanmadı. Ateş ve lenfadenopati etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde; Brusella Rose Bengal, Wright aglütinasyon, Sitomegalovirüs (CMV) IgM, Ebstein-Barr Virüs (EBV) IgM, Toksoplazma IgM negatif saptandı. Klinikteki takibinde ateşi olmayan hastanın EE açısından ateşsiz dönemde alınan 3 set kan kültürlerinde herhangi bir üreme olmadı. Çekilen transtorasik ekokardiyografide (TTE) vejetasyon lehine patolojik bir görüntüye rastlanmadı. Çekilen abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) de hiyatal herni, her iki akciğerde çoğu plevraya yakın yerleşimli birkaç adet

milimetrik (mm) nodül, sol böbrek orta kesim lateralde yumuşak doku dansitesinde lezyon (hemorajik kist), sol kaliks taşları, hepatomegali ve splenomegali saptandı. Inguinal ve aksiller bölgedeki lenfadenopatilere yönelik yapılan ultrasonografik görüntüleme (USG) bilateral inguinal ve aksiller reaktif görünümli benign lenf nodları saptandı. Yapılan aksiller lenf nodu eksizyonel biyopsi sonucu; malignite yönünde bulgu izlenmeyen, lipomatozis gösteren lenf nodülü olarak sonuçlandı. Anemi, lökositoz ve lenfadenopati olması nedeni ile tanıya yönelik yatışının 15. gününde yapılan kemik iliği biyopsi yaymaları ‘myeloid seri aktif ve maturasyonu normal, %5 in altında blast oranı, enfeksiyone sekonder olabilecek “myeloid seride oran artışı ve eritroid seride baskılanma” olarak raporlandı. BACTEC Plus Aerobic/F besiyeri içeren kültür flakonuna inoküle edilen kemik iliği aspirasyon materyalinde Streptococcus spp. üremesi oldu. BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile yapılan tiplendirme sonucu Streptococcus oralis (Penisilin için “Minimum inhibitör konsantrasyon” (MİK) değeri <0,125 mg/L) olarak geldi. EE açısından 7 gün sonra tekrarlanan TTE’de mitral ön kapak ucunda hareketli yapılar ile dördüncü derecede mitral yetmezlik izlendi ve TEE’de bu yapıların 2x1 cm boyutlarında vejetasyon olduğu görüldü. Hastanın oral hijyeni iyi olup, yakın zamanda diş çekimi, geçirilmiş kalp kapak cerrahisi ya da intravenöz ilaç kullanım hikayesi gibi EE açısından herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı. Hastanın tedavisi intravenöz sulbaktam ampisilin (4x3 gr/gün) ve gentamisin (1x1 mg/kg/gün) olarak düzenlendi. Tekrarlanan abdominal USG’de dalakta hipodens alanlar (infarkt?) saptandı. Tedavinin altıncı gününde hastaya kalp damar cerrahisi bölümünce antibiyotik tedavisi altında mitral kapak replasmanı yapıldı. Çekilen kontrol TTE’de

vejetasyon lehine herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastanın sulbaktam ampisilin ve gentamisin tedavisi iki haftaya tamamlanarak kesildi. Hastanın tedavi sonu yapılan kan tetkiklerinde beyaz küre 8.300 (x10/L), CRP 3.3 (mg/L) ve sedimentasyonun 16’e (mm/sa) gerilemiş olduğu görüldü. Takiplerine devam edilen hastanın izleminde herhangi bir sorun yaşanmadı.

TARTIŞMA

EE; çoğunlukla bakterilerle gelişen, kalp kapaklarının, konjenital kardiyovasküler lezyonların, prostetik kapak veya diğer prostetik materyallerin tutulumu ile seyreden bir hastalıktır (4). Normal kapak endoteli bakteri kolonizasyonuna dirençlidir. Endotelin mekanik olarak zarar görmesi; ekstraselüler matriks proteinlerinin açığa çıkıp doku faktörünün üretimine, fibrin ile trombositlerin birikmesine ve dolaşan mikroorganizmaların hasarlı endotel yüzeyine yapışmasına neden olmaktadır. Bakteriyeminin EE patofizyolojisindeki rolü; kateter ilişkili bakteriyel olmayan trombotik EE’li deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bakteriyeminin miktarı ve patojenin hasarlı kalp kapağına yapışma gücünün önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Bakteriyeminin tek sebebi invazif prosedürler olmayıp çiğneme ve diş fırçalama sırasında da olabilmektedir. Bu şekildeki spontan bakteriyemilerin düşük dereceli ve kısa süreli olmasına rağmen, yüksek insidansa sahip olması; çoğu EE vakasının invazif prosedürlerden bağımsız gelişmesini açıklamaktadır (5). Diş çekimi, intravenöz ilaç kullanımı ya da herhangi bir cerrahi girişim öyküsü bulunmayan bu vakada EE gelişimi çiğneme ve diş fırçalama sırasında oluşan geçici bakteriyemi ile ilişkili olabilir.

Karakteristik lezyon olan vejetasyon; trombosit, fibrin, mikroorganizma ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır (6). EE vakalarının %80’ inden

stafilokoklar ve streptokoklar sorumludur. Prostetik kapağı olan, düzeltilmemiş siyanotik konjenital kalp hastalığı ya da geçirilmiş EE hikayesi olan kişilerde EE görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen vakaların %50'sinde bilinen bir kapak hastalığı hikayesi olmadığı görülmüştür (7). EE; tanı ve tedavi prosedürlerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, hala prognozu kötü seyirli ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başlangıç klinik prezentasyonlarının farklılığı, alta yatan kardiyak hastalığın varlığı, etken mikroorganizma, komplikasyonun olup olmaması gibi faktörlere bağlı olarak farklı formlarda EE vakaları görülmektedir (5). Bu nedenle EE tanısının konulmasında güçlükler yaşanmaktadır (3).

EE klinik belirti ve bulguları oldukça değişkendir. Hastaların %90'ı ateş ile başvurmaktadır (5). Ancak kongestif kalp yetmezliği, ileri yaş, üremi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, daha düşük virülanlı mikroorganizmaların etken olması, önceden ya da başvuru anında antibiyotik kullanıyor olma durumunda vakaların %5-10'unda ateş görülmeyebilir (4,6). Elbey ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ateş dışında en sık görülen semptomlar arasında halsizlik, nefes darlığı ve gastrointestinal semptomların yer aldığı gösterilmiştir (8). Bizim vakamız takibi süresince ateşsiz seyretmiş olup başvuru öncesinde antibiyotik kullanım hikayesinin olması ateşin baskılanmasına neden olmuş olabilir. Kardiyak üfürüm; EE'in en sık bulgularından biri olup sağ kalp endokarditlerinin başlangıç evrelerinde görülmeyebilir. Endokardit vakalarının sadece %40'ında yeni gelişimli ya da değişim gösteren üfürüm saptandığı gösterilmiştir (9). Halsizlik dışında ek bir şikayeti olmayan vakanın ekokardiyografide belirlenen dördüncü derece mitral

yetmezliğe rağmen belirgin bir kardiyak kökenli semptom ve bulgusunun olmayışı oldukça şaşırtıcıdır.

Enfektif endokarditen genellikle ateş, yeni gelişimli ya da değişim gösteren üfürümü olan hastalarda şüphelenilmektedir.

Ekokardiyografide vejetasyon varlığı ve pozitif kan kültürleri ile de tanı konulmaktadır (9). EE vakalarının %2,5-31'inde kan kültüründe üreme olmamaktadır. Farklı çalışmalarda kan kültürü negatifliğinin %35 oranına kadar ulaştığı görülmüştür (8). Kan kültürünün negatif olmasının nedenleri arasında antibiyotik kullanım hikayesi, subakut sağ kalp endokarditi, mural endokardit, zor üreyen ya da zorunlu hücre içi olan mikroorganizmaların etken olması sayılmaktadır. En sık neden olarak ise antibiyotik kullanım hikayesi belirtilmektedir (5). Bir New York serisinde önceden antibiyotik kullanımının streptokokkal endokarditlerde pozitif kan kültürü insidansını %97'den %91'e düşürdüğü bildirilmiştir (10). Tunkel ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanım süresinin de önemli bir faktör olduğu, sadece 2-3 gün antibiyotik kullanım hikayesi varsa başlangıçta negatif olan kan kültürünün hızlıca pozitifleştiği, fakat daha uzun süreli küratif olmayan tedavi sonrasında haftalarca kan kültürlerinin negatif kaldığı gösterilmiştir (11). Kan kültürlerinde üreme olmayan bu hastada da başvuru öncesi bir hafta süresince antibiyotik kullanım hikayesi mevcuttu. Yapılan bir çalışmada negatif venöz kan kültürü olan vakaların hiçbirinde pozitif arteriyel kan kültürü saptanmamış olup, arteriyel ve venöz kan kültürü negatif olan beş vakanın ise kemik iliği kültür sonucu pozitif olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak arteriyel kan kültürünün EE tanısı konulmasında faydalı olmadığı, devamlı venöz kan kültürü

negatifliği olan nadir vakalarda kemik iliği kültürünün tanısal bilgi verebileceği sonucuna varılmıştır (12). Bizim hastamızda da kan kültürü negatif olmasına rağmen kemik iliği kültür sonucu ile tanı konulmuştur.

EE şüphesi olan hastalarda birinci basamak TTE yapılması önerilmektedir. Normal TTE bulguları olan hastalarda EE şüphesi devam etmekte ise TEE yapılması, başlangıç ekokardiyografileri negatif olan ve klinik şüphesi devam eden hastalarda ise TTE/TEE'nin 7-10 gün içinde tekrarlama önerilmektedir. (5). Yapılan çalışmalarda TTE sensitivitesi %40-63 arasında değişirken, TEE'nin ise %90-100 dür. Bizim vakamızda ilk yapılan TTE normal olup tekralanmış TTE sonucunda vejetasyon saptanmıştır. TTE'nin erken kullanımı EE tanısının hızlı konulmasını sağlar. Fakat yapılan çalışmalarda pozitif prediktivitesi sadece %57 olarak bulunmuştur. TTE; EE tanısında tek başına ideal bir method olmayıp güvenli, basit ve ucuz bir yöntem olması ile en uygun ilk basamak görüntüleme yöntemi kabul edilmektedir (3).

SONUÇ

Enfektif endokarditin tanı ve tedavi prosedürlerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen hala bu hastalık kötü prognoza ve yüksek mortaliteye sahiptir. Bu nedenle hızlı tanı konması ve erken tedaviye başlanmasının prognoza önemli etkisi bulunmaktadır (5). Fakat EE vakalarının da farklı prezentasyonları tanıyı güçleştirmektedir (3). Ateşsiz seyreden, kan kültürleri negatif olan ve ilk TTE'de vejetasyon görülmeyen bu vakada olduğu gibi ateş odağı araştırılırken enfektif endokardit farklı klinik prezentasyonları nedeni ile etiyojide yine de akılda bulundurulmalıdır. EE tanısında kemik iliği kültürünün de tanısal bilgi verebileceği unutulmamalıdır..

KAYNAKLAR

1. Douglas CWI, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol* 1993;39:179-182
2. Doern CD, Burnham CD. It's not easy being green: The viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol* 2010;3829-3835
3. Todd AJ, Leslie SJ, Macdougall M, Denvir MA. Clinical features remain important for the diagnosis of infective endocarditis in the modern era. *Q J Med* 2006;99:23-31
4. Akova M, Şardan YÇ. Enfektif endokardit, miyokardit, perikardit. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* Editörler: Ayşe W. Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. 3. Baskı. Türkiye 2008.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413
6. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345, 18
7. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368,15
8. Elbey MA, Kalkan ME, Kaya MG, Sayın MR, Karapınar H, Bulur, Ulus T et al. A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:523-527
9. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
10. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA* 1967; 202:199-203
11. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood culture. *N Engl J Med* 1992;326:1215-1217
12. Salazar MM, Lozane HE, Brenes M. Comparative study of blood cultures made from artery, vein, and bone marrow in patients with subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J* 1947;33:692-695.