

# İzole Mitral Kapak Brusella Endokarditinin Kombine Medikal ve Cerrahi Yaklaşımla Tedavisi

## Combined Medical and Surgical Therapy Approach of Isolated Mitral Valve Endocarditis

Dr. Mustafa Bahadır İNAN,<sup>a</sup>  
Dr. Evren ÖZÇINAR,<sup>a</sup>  
Dr. Levent YAZICIOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Zeynep BAŞTÜZEL EYİLETEN,<sup>a</sup>  
Dr. Mustafa ŞIRLAK,<sup>a</sup>  
Dr. Sadık ERYILMAZ,<sup>a</sup>  
Dr. Adnan UYSALEL,<sup>a</sup>  
Dr. Bülent KAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Atilla ARAL,<sup>a</sup>  
Dr. Refik TAŞÖZ,<sup>a</sup>  
Dr. Ümit ÖZYURDA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mustafa Bahadır İNAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mbahadirinan@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Brusella Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde, aynı zamanda Türkiye’de sıklıkla görülür. Doğal kapak endokarditli 13 olgunun tıbbi ve cerrahi olarak başarı ile tedavisini bildirmektedir. **Gereç ve Yöntemler:** On üç olgu Brusella endokarditi (BE) tanısı ile kliniğimize başvurdu. Tam Brusella altiplerinin izolasyonu veya antikor varlığı ile doğrulandı. Preoperatif antibiyotik tedavisini takiben mitral kapak dokusunu da içeren genişletilmiş doku debridmanı ile birlikte mitral kapak replasmanı uygulandı. Olgular, Brusella titreleri, kan kültürleri, ekokardiyografi ve taburculuk sonrası antibiyotik tedavisinin devamı ile takip edildi. **Bulgular:** Başvuru sırasında tüm olgularda ateş mevcuttu ve çoğunlukla dispneikti. Kan testleri, artmış ESH/CRP ve serolojik testler dışında normaldi. BE tanısı serolojik olarak doğrulandıktan sonra, antibiyotik tedavisi verildi. On bir olguya rifampisin, doksisisiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMZ); 1 olguya rifampisin, streptomisin ve doksisisiklin kombinasyonu; bir hastaya rifampisin, tetrasiklin ve TMP-SMZ uygulandı. Endokarditten etkilenen mitral kapak lifletlerin çoğunluğunda doku kaybı vardı ve tüm olgularda vejetasyon mevcuttu. Mitral kapak replasmanları, hem biyolojik hem de mekanik kapaklar ile uygulandı. Operasyon öncesi başlanan antibiyotik tedavisi ortalama 101.2 ± 16.9 gün uygulandı. **Sonuç:** Mitral kapakta gelişen BE’nin morbidite ve mortalitesi uygun medikal ve cerrahi yaklaşımla azaltılabilir. Radikal debridman ile birlikte mitral kapak replasmanı tedavinin en önemli parçasıdır ve etkin preoperatif ve uzun dönem postoperatif medikal tedavi ile desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Brusella; endokardit; mitral kapak

**ABSTRACT Objective:** Brucellosis is frequently seen in Mediterranean and Middle East countries, also in Turkey. We report the successful medical and surgical management of 13 cases of native endocarditis. **Material and Methods:** Thirteen patients were admitted to our clinic with suspect of Brucella endocarditis (BE). The diagnosis was established by either isolation of Brucella species, or the presence of antibodies. Following preoperative antibiotic therapy patients underwent mitral valve replacement with excessive tissue debridment of mitral valve tissue. Patients were followed up with Brucella titers, blood cultures, echocardiography and antibiotic therapy was continued after discharge. **Results:** On admission all patients were febrile and mostly dyspneic. The blood tests were normal except elevated ESR, CRP and serological tests. After serological confirmation of BE, antibiotic therapy was maintained. Eleven of the patients received rifampicine, doxycycline, and trimetoprim/sulfametoksazole (TMP-SMZ); one of them received a combination of rifampicine, streptomycin, and doxycycline; and one of them received rifampicine, tetracycline, and TMP-SMZ. Tissue loss in most of the affected mitral valve leaflets and vegetations were present in all patients. Mitral valve replacements were performed with mechanical and biologic prostheses. All the patients received the same antibiotic therapy for a mean of 101.2 ± 16.9 days. **Conclusion:** Morbidity and mortality of mitral valve BE can be reduced with adequate medical and surgical approach. The valve replacement with radical debridement is the most important part of the treatment which should be supported with efficient preoperative and long term postoperative medical treatment.

**Key Words:** Brucellosis; endocarditis; mitral valve

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(3):370-5

**B**rusella gelişmiş ülkelerde çok sık görülmezken Orta Doğu, Akdeniz ülkeleri ve Asya da daha sık görülür.<sup>1</sup> Çoğunlukla etkenin *Brusella Melitensis* olduğu sistemik bir hastalıktır.<sup>2</sup> En sık kemik ve eklemleri tutarken, santral sinir sistemi (SSS), üriner sistem ve kardiyovasküler sistem de etkilenebilir.<sup>2</sup>

En ciddi komplikasyonu ve Brusella sonrası ölümlerin en önemli nedeni brusella endokarditi (BE)'dir. BE çoğunlukla aort kapağı tutar, özellikle de aort absesi bu olgularda sıklıkla mevcuttur.<sup>3</sup> Daha az oranlarda mitral kapak ve diğer endokardiyal dokuların tutulumu da bildirilmiştir.

Günümüzde BE'nin tedavisi hâlâ tartışmalıdır. Bu konudaki en önemli sorunlar antibiyotik seçimi ve gerektiğinde cerrahi tedavinin zamanlamasıdır. Antibiyotik tedavisiyle desteklenen ve doğru zamanlamayla uygulanan cerrahi tedavi BE'ye bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olmaktadır.<sup>4,5</sup>

Bu çalışmada tıbbi literatürde çok fazla bildirilmemiş, izole mitral kapak tutulumu bulunan ve antibiyotik tedavisinin yanı sıra cerrahi uygulanarak tedavi edilen 13 BE olgusu bildirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### OLGU VERİLERİ

Bu retrospektif çalışmaya 2000-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde opere edilen BE'li olgulardan izole mitral kapak tutulumu olan 13'ü dahil edilmiştir.

Bu olguların hepsi kliniğimize BE tanısını almış ve antibiyotik tedavileri başlanmış şekilde başvurmuştur. Klinik seyirlerine göre ve hemodinamik durumlarına bağlı olarak antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavinin ardından olguların hastanede kaldıkları süre boyunca ve taburculuk sonrası da antibiyotik tedavilerine devam edilmiştir.

Olgularda brusella tanısı 2 önemli kritere göre konmuştu: Kan veya doku kültürlerinin pozitif olması ve klinik kriterlere ek olarak spesifik antikörlerin anlamlı düzeylerde yüksek olmasıyla; Wright's seroaglutinasyonunun 1/160, Coombs'

anti-Brusella testinin 1/320 ve indirekt immünfloresansın 1/512'den fazla olması olarak kabul edilmiştir.<sup>6,7</sup> Kesin tanı, vejetasyonun cerrahi olarak belirlenmesi veya vejetasyonun patolojik veya bakteriyolojik tanısı ile sağlanmıştır.

Brusella tanısı alan ve BE şüphesi olan olguların hepsine transtorasik ekokardiyografi (TTE) ek olarak transözofageal ekokardiyografi (TEE) de yapılmış ve BE tanısı Duke kriterlerine göre konulmuştur (Resim 1). Tanının konulmasını takiben olgulara 3'lü antibiyotik tedavisi başlanmıştır. On bir hastaya rifampin, doksisisiklin (200 mg/kg günde 2 kez), ve TMP-SMZ (15 mg/kg günde 2 kez), 1'er olguya rifampin (900 mg günde 2 kez), streptomisin (16 mg/kg/24 saatte), doksisisiklin (200 mg/kg günde 2 kez) ve rifampin, doksisisiklin (200 mg/kg günde 2 kez) TMP/SMZ (15 mg/kg günde 2 kez) kombinasyonları verilmiştir. Klinik durumlarında bozulma olmayan, yeterli süre medikal tedavi sonucu kültürleri negatifleşen 12 olgu elektif şartlarda, klinik seyri bozulan 1 olgu ise acil olarak opere edilmiştir. Uygulanan temel cerrahi prensip, tüm enfekte valvüller ve paravalvüller dokunun radikal rezeksiyonu idi. Enfeksiyon lifletler ile sınırlıysa, basit rezeksiyon ve kapak replasmanı uygulanmıştır. Anüler abseler oluşmuşsa, oluşan abse boşluğu yıkandıktan sonra, horizontal matris sütürlerle primer olarak kapatılarak protez kapağı desteklemesi sağlanır. Yaygın enfeksiyon görülürse, tüm abse boşluklarına ve kapağın komşu dokularına radikal rezeksiyon uygulanır. Kapak



**RESİM 1:** İzole mitral kapakta Brusella endokarditi olgusunun preoperatif ekokardiyografisi. Sol atriya uzanan mitral kapak endokarditine ait hareketli vejetasyon.

**TABLO 1:** Preoperatif klinik veriler ve laboratuvar bulguları.

	Olgu (n= 13)
Ortalama yaş (yıl)	49.1 ± 11.7
Cinsiyet (K/E)	9/4
Mikroorganizma ile bulaş yolu	
Hayvanlarla direkt kontak	1
Pastörize olmayan süt ürünlerinin kullanımı	10
Kontak veya süt ürünü kullanımı olmaksızın	2
Diabetes mellitus	6
Hipertansiyon	7
Embolik olay	1
Dispne	13
Ortalama beyaz küre sayısı /mm <sup>3</sup>	4.751 ± 1.421
Ortalama ESH	87.1 ± 11.3
Ortalama CRP	22.1 ± 4.2
Romatizmal ateş hikâyesi	6
Konjestif kalp yetmezliği	4
EKG bulguları	
Sol ventrikül hipertrofisi	4
Sağ ventrikül hipertrofisi	2
Biventriküler hipertrofi	1
Atriyal fibrilasyon	1
X-ray	
Kardiyomegali	8
Plevral efüzyon	3
Pozitif kan kültürü	
Preoperatif	8
Operatif	3
Pozitif Seroloji	13

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C- reaktif protein, EKG: Elektrokardiyografi

replasmanını takiben TEE ile tekrar değerlendirilen olgulara postoperatif dönemde preoperatif antibiyotik tedavileri devam edilmiştir.

Postoperatif 1. ve 7. günde TTE ile değerlendirilen olgular antibiyotik ve antikoagülan tedavi ile taburcu edilmiştir. Bütün olgular ilk 6 aylık takiplerinde 6 haftada bir, ilerleyen takiplerinde ise en az 2 yıl boyunca 6 ayda bir kontrol edilmiştir. Rutin kontrollere ek olarak TTE, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Brusella titreleri ve kültürleri çalışılmıştır.

### İstatistiksel analiz

Bütün veriler ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi eşleştirilmiş örnekler için t-test ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 13 olgunun 9'u kadın, 4'ü erkekti ve yaş ortalaması 49.1 ± 11.7 idi. Olguların preoperatif klinik verileri ve laboratuvar bulguları ve demografik verileri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaneye başvurduklarında bütün olguların ilk bulgusu ateşi ve hemen hemen hepsi dispneikti. Fizik muayenede kardiyak üfürüm bütün olgularda mevcutken 4'ünde konjestif kalp yetmezliği bulguları vardı.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı normal seviyelerde (4.400 ve 7.700/mm<sup>3</sup> arasında), ESH (40-126 mm/saat) ve CRP (12-27 mg/L) seviyeleri ise artmıştı. Bütün olgularda BE izole olarak mitral kapağı tutmuştu ve 9 olguda sadece mitral yetmezliği 4'ünde ise mitral kapakta hem yetmezlik hem de darlık mevcuttu. Bir olguda AF mevcuttu, ayrıca bu olgunun hemorajik inme öyküsü de vardı.

Kan tetkiki sadece 8 olguda pozitif, bu olguların hepsinde *B. melitensis* izole edildi. Brusella titreleri ise hastaneye başvuru sırasında bütün olgularda 1/320'nin üzerindeydi. Tanının konulmasını takiben olgulara kombine antibiyotik tedavisi başlandı. Operasyona alınmadan önceki ortalama antibiyotik kullanma süresi 16.1 ± 7.9 gün idi.

Antibiyotik tedavisini takiben 12 olgu kültür sonuçları negatif olduktan sonra operasyon alındı. Bir olgu ise akciğer ödemi tablosu gelişmesi üzerine medikal tedavinin 14. gününde acil koşullarda opere edildi.

Bütün olgulara kardiyopulmoner bypass (KPB) altında mitral kapak replasmanı yapıldı. Ortalama kros klemp süresi 54.1 ± 8.6, KPB süresi ise 92.6 ± 8.2 dakika idi. Olguların operatif ve postoperatif verileri Tablo 2'de görülmektedir. Sadece 3 olguda operasyon materyalinde *B. melitensis* üredi. On olguda mekanik protezler ile kapak replasmanı yapılırken, 3 olgu da biyoprotez kapak kullanıldı. İmplant edilecek kapak tercihi, yaş, antikoagülasyon riski, olgu uyumu ve olgunun tercihi göz önüne alınarak cerrahın tercihine bağlı idi.

Hastane mortalitesi %7.7 (1 olgu) idi, 28 yaşındaki biyoprotez ile mitral valv replasmanı (MVR) yapılan kadın olgu postoperatif dönemde

**TABLO 2:** Operatif ve postoperatif hasta özellikleri.

	Olgu (n= 13)
Hastane mortalitesi	1
Kross klemp süresi (dakika)	54.1 ± 8.6
KPB süresi (dakika)	92.6/8,2
Postoperatif drenaj	427± 139
IABP gereksinimi	0
<b>Komplikasyonlar</b>	
Aritmi	2
Postoperatif MI	1
Reeksplorasyon	1
Postoperatif sistemik enfeksiyon	1
Postoperatif yara yeri enfeksiyonu	
İnme	1-
Yoğun bakımda kalış (saat)	38.3 ± 10.1
Hastanede kalış (gün)	10.1 ± 5.1

KBP: Kardiyopulmoner bypass, IABP: İntraaortik balon pompası,  
MI: Miyokard infarktüsü

inme sonrası kaybedildi. Bu olgu dışında postoperatif dönemde ciddi bir komplikasyon yaşanmadı. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri sırasıyla  $38.3 \pm 10.1$  saat ve  $10.1 \pm 5.1$  gündü.

Olgular taburculuk sonrası ortalama  $89.4 \pm 14.1$  gün antibiyotik tedavisi aldı. Antibiyotiğin sonlandırılması için aglütinasyon titresinin normalleşmesi ( $< 1/160$ ) ve klinik takip göze alındı. Operasyon sonrası alınan bütün kültürler negatifti. Ayrıca postoperatif EKO'da vejetasyona ve paravülvüler kaçağa rastlanmadı.

Ortalama takip süresi  $29.2 \pm 11.3$  ay idi. Takip sırasında hiçbir olgu kardiyak nedenlerle hospitalize edilmedi.

## TARTIŞMA

Brusella enfeksiyonu insanlarda, %30-40'ı fokal komplikasyonlarla görülen, yüksek seviyeli morbidite ile birlikte dir. Fokal komplikasyonlar her organ ve sistemi etkilediği için sadece enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından değil, diğer tıp uzmanları tarafından da görülebilirler.

Brusella inkübasyon süresi 2-6 haftadır.<sup>4</sup> Enfeksiyonun ana bulaş yolu genellikle pastörize günlük ürünlerin alınmasıdır.<sup>2</sup> Çalışmamızdaki olguların 10'unda doğrudan hayvanla temas veya

pastörize edilmemiş günlük ürün tüketimi öyküsü mevcuttur.

Endokardit Brusellanın nadir görülen bir komplikasyonudur (insidansı %0.7-10.9), fakat yüksek mortalite oranı ile BE en ciddi komplikasyonudur.<sup>8,9</sup> Yapılan bir çalışmada 530 Brusella olgusunun %1.13'ünde BE bildirilmiştir.<sup>10</sup> Klinikte bu kadar seyrek olmasına rağmen Peery ve Belter postmortem çalışmalarında Brusella olgularının %80'inde endokardit bildirmişlerdir, ki bu durum şüphelenildiği durumda tanı koymak için ne kadar acele edilmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>9</sup>

Genellikle sol kalp, en sık da aort kapak etkilenmektedir (%29). Aort kapaktan sonra en sık mitral kapak etkilenmektedir, fakat izole mitral kapak BE çok seyrek dir. Endokarditin katılması ile; akut valvüler regürjitasyon (aort ve/veya mitral), aritmiler (bradikardi), kardiyak fistüller, kusu içine alan mikroabseler, kalsifikasyonlar ve komisural dejenerasyonlar görülebilir.<sup>11</sup>

İlk görülen semptom genellikle ateştir, kilo kaybı ve anoreksi de eşlik edebilir. Bizim vakalarımızda da geliş şikâyetleri ateş ve dispne idi. Diğer endokardit tiplerine göre BE'de emboli insidansı daha siktir.<sup>12,13</sup> Bizim grubumuzdaki bir olguda ciddi sekelle seyretmeyen preoperatif embolik olay mevcuttu.

Kardiyak üfürüm tüm enfektif endokardit vakalarında olduğu gibi BE'de de ana bulgudur.<sup>14,15</sup>

Çok yüksek BE şüphesinde bile Brusella tanısı her zaman kolay değildir. Serolojik testler kan kültürüne göre daha duyarlıdır ama spesifik değildir, ayrıca hastalığın erken dönemlerinde negatif olarak tespit edilebilirler.<sup>16</sup> Kan kültürleri ise daha spesifik dir, ancak yeterli duyarlılığa sahip değildir. Bununla birlikte yeni polimeraz zincir reaksiyonlar (PCR) taramaları geliştirilmiştir.<sup>17-21</sup> Yüksek duyarlılık ve özgüllükteki PCR taramaları bruselloz tanısında değerli bir araç olabilir.

Brusella suşlarının yavaş büyüme hızı ve uygun kültür ortamı gereksinimi nedeni ile, BE diğer bakteriyel endokarditlerden daha yüksek negatif kan kültürü oranına sahiptir. BE, yayınlanmış bildirimlerde negatif kan kültürü patojen etkenli endokarditler listesinde yer almaktadır.<sup>22,23</sup> Bizim çalışmamızdaki olguların hepsi pozitif olarak kabul

edilen 1/320'den daha yüksek Brusella titrelerine (Wright aglütinasyon testi) sahipse de, olguların çoğunun kültürleri negatif saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, olguların %63.6'sında kan kültürü pozitif bulunmuş ve bu olguların operasyon öncesi antibiyotik tedavisi almamasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>4</sup>

Sol ventrikül yetmezliği, geciken kardiyak gelişim ile birlikte en sık görülen komplikasyondur. Bu durumda operatif mortalite ciddi artış göstermekte; mortalite kalp yetmezliği olmayanlarda %6-11 iken, kalp yetmezliği olan olgularda %17-33'e çıkmaktadır.<sup>14,15</sup>

Brusella suşları valvüler endokardiyumda ciddi lezyonlara yol açabilir. Geleneksel olarak tedavi yaklaşımı medikal ve cerrahi tedavinin kombinasyonunu içermelidir.<sup>4,6,12,13,17</sup> BE'nin tek başına medikal tedavi ile bildirilen kür oranı çok düşüktür.<sup>24</sup>

Günümüzde BE medikal tedavisinde uygun ilaç seçimi hâlâ tartışmalıdır. Doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonu brusellozisin değişik formlarında en iyi sonucu sağlamaktadır. Endokardit olgularında mükemmel doku dağılımı ve valvüler vejetasyonlarda yüksek penetrasyonu ile rifampisin eklenmesi şiddetle savunulmaktadır. Bizim çalışmamızdaki olgulara, operasyona alınmadan önce ortalama  $16.1 \pm 7.9$  gün süreyle, büyük çoğunlukla (%80.6) rifampisin (900 mg günde 2 kez), doksisisiklin (200 mg/kg günde 2 kez), ve TMP-SMZ (15 mg/kg günde 2 kez) verildi. Postoperatif antibiyotik tedavisinin süresi ise  $101.2 \pm 16.9$  gün'dür.

Genellikle tüm dünyadaki kabul edilmiş cerrahi endikasyonlar: deprese kalp yetmezliği ile sonuçlanan valvüler yetmezlik, miyokardiyal abse ve ciddi valvüler hasarın neden olduğu sepsis ve emboliasyondur. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen valvüler yetmezliğin ilerlemesi ve ventriküler disfonksiyon konjestif kalp yetmezliği tablosunu ortaya çıkarabilir.<sup>25,26</sup>

Olgunun preoperatif durumu, antibiyotik tedavisi, cerrahi zamanlama, perioperatif tedavi, cerrahi teknik, postoperatif tedavi ve takip, cerrahi tedavinin sonucunu etkileyen önemli faktörlerdir. Postoperatif antibiyotik tedavi, radikal debridman ve rekonstrüksiyon metodu rekürren ve persistan enfeksiyonlar için önemli belirleyici faktörlerdir.<sup>27,28</sup>

Operasyon sırasında normal dokuya ulaşana kadar enfekte dokunun debridmanı, abse oluşumlarının perikardiyal keseğe boşaltılması sağlanmıştır.

Sonuç olarak BE'ye eşlik eden yüksek morbidite ve mortalite uygun cerrahi ve medikal tedavi ile azaltılabilir. Radikal debridman ile birlikte kapak replasmanı tedavinin en önemli parçasıdır ve etkin preoperatif ve postoperatif uzun dönem medikal tedavi ile desteklenmelidir. Bu konunun uzmanlarının yanı sıra tüm bu konuda çalışan doktorlar özellikle endemik bölgelerde olgulara şüphe ile yaklaşmalı ve erken tanının hastalığın seyrini değiştireceğini akılda tutmalıdırlar.<sup>29</sup>

## KAYNAKLAR

1. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of *Brucella mellitensis* endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(6):806-10.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22):2325-36.
3. Keleş C, Bozbuğa N, Şişmanoğlu M, Güler M, Erdoğan HB, Akinci E, et al. Surgical treatment of *Brucella* endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001;71(4):1160-3.
4. Reguera JM, Alarcón A, Miralles F, Pachón J, Juárez C, Colmenero JD. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(11):647-50.
5. Ozsöyler I, Yılık L, Bozok S, El S, Emreçan B, Biçeroğlu S, et al. *Brucella* endocarditis: the importance of surgical timing after medical treatment (five cases). *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(4):226-9.
6. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin Lab* 2003;49(9-10):487-505.
7. Cutler SJ, Whatmore AM, Commander NJ. Brucellosis--new aspects of an old disease. *J Appl Microbiol* 2005;98(6):1270-81.
8. al-Kasab S, al-Fagih MR, al-Yousef S, Ali Khan MA, Ribeiro PA, Nazzal S, et al. *Brucella* infective endocarditis. Successful combined medical and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(5):862-7.
9. 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(6):673-97.
10. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(4):195-211.



11. Shapira N, Merin O, Rosenmann E, Dzigivker I, Bitran D, Yinnon AM, et al. Latent infective endocarditis: epidemiology and clinical characteristics of patients with unsuspected endocarditis detected after elective valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2004;78(5):1623-9.
12. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003;61(10):1341-6.
13. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142(1):75-80.
14. Cohen N, Golik A, Alon I, Zaidenstein R, Dishi V, Karpuch J, Zyssman I, et al. Conservative treatment for Brucella endocarditis. *Clin Cardiol* 1997;20(3):291-4.
15. Pazderka E, Jones JW. Brucella abortus endocarditis: successful treatment of an infected aortic valve. *Arch Intern Med* 1982;142(8):1567-8.
16. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363(9403):139-49.
17. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31(4):274-352.
18. Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21(2):159-66.
19. Köse S, Kiliç S, Ozel Y. Identification of Brucella species isolated from proven brucellosis patients in Izmir, Turkey. *J Basic Microbiol* 2005;45(4):323-7.
20. Mert A, Kocak F, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Kucukuglu S, et al. The role of antibiotic treatment alone for the management of Brucella endocarditis in adults: a case report and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8(6):381-5.
21. Al Dahouk S, Tomaso H, Prenger-Berninghoff E, Splettstoesser WD, Scholz HC, Neubauer H. Identification of brucella species and biotypes using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *Crit Rev Microbiol* 2005;31(4):191-6.
22. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111(23):e394-434.
23. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177-207.
24. Doty DB. Surgical aspects of endocarditis. *Heart, Lung and Circulation* 2000;9(1):9-15.
25. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21(2):235-51, vii.
26. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, Teeger S, Essop R, Skoularigis J, et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3):663-7.
27. Larbalestier RI, Kinchla NM, Aranki SF, Couper GS, Collins JJ Jr, Cohn LH. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. *Circulation* 1992;86(5 Suppl):II68-74.
28. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63(6):1737-41.
29. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, Tıǧlı A, Yaylı G. [Brucellosis: evaluation of clinical and laboratory findings of 75 cases]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(6):623-9.