

Salmonella enteritidis'in Etken Olduğu Protez Kapak Endokarditi

PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS CAUSED BY SALMONELLA ENTERITIDIS

Can GÖNEN,^a Arzu TOPELİ^a and Yeşim S. ÇETİNKAYA^a

^aFrom the Department of Internal Medicine, Hacettepe University School of Medicine, Samanpazarı, Ankara, TURKEY

© Gonen C, Topeli A, Cetinkaya YS. Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Salmonella enteritidis. Scand J Infect Dis 2004;36:72-5.

Özet

Günümüze değin, İngilizce literatürde *Salmonella* spp. ile oluşan protez kapak endokarditi 12 olgu rapor edilmiştir. Bu tür enfektif endokardit, komplikasyon ve mortalite oranlarının yüksek olması, ölümcül seyretmesi ve erken cerrahi girişime gerek göstermesi nedeniyle, özel bir ilgiyi hakketmektedir. Bu raporda, sepsisin indüklediği kolestaz komplikasyonu ile seyreden yeni bir *Salmonella* protez kapak endokarditi olgusu sunulmuş ve bu konudaki literatür değerlendirilmiştir.

Abstract

Until now, only 12 cases of prosthetic valve endocarditis caused by *Salmonella* spp. have been reported in the English literature. High complication and mortality rates, a fulminant course and the requirement for early surgical intervention deserve special attention in this kind of infective endocarditis. A new case of *Salmonella* prosthetic valve endocarditis complicated by sepsisinduced cholestasis and a literature review are presented in this report.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:52-56

Nontifoid salmonellaların etken olduğu, yiyeceklerle bulaşan enfeksiyonlar dünyanın birçok bölgesinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.¹ Gastrointestinal bir hastalık sırasında, bağışıklığı sağlam bireylerin %5'inde bakteremi oluşur.² *Salmonella* spp.'in zedelenmiş ve aterosklerotik endotele tutunma eğilimi olduğundan, 50 yaşın üzerindeki bakteremik hastaların %25'inde endovasküler enfeksiyonlar, özellikle de arterit gelişir.³ Neyse ki, *Salmonella* spp.'nin etken olduğu ve klinik seyri malin ve mortalite oranı yüksek olan enfektif endokardit (EE), salmonella enfeksiyonları spektrumunda nadir görülmektedir.⁴ Doğal kapak endokarditine ilişkin raporlar bulunmakla birlikte, İngilizce literatürde günümüze değin *Salmonella* spp. ile oluşan protez kapak endokarditli sadece 12 olgu bildirilmiştir.⁵⁻¹⁶ Bu

olgu sunumu, sepsisin indüklediği kolestaz komplikasyonu ile seyreden yeni bir *Salmonella* protez kapak endokarditi hastasını tanımlamakta ve ilgili literatürlerin değerlendirilmesini içermektedir.

Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olduğu belirtilen 51 yaşındaki erkek hasta 3 gündür devam eden ateş, konfüzyon ve diyare öyküsü ile bir üçüncü basamak sağlık merkezine başvurmuştur. Özgeçmiş sorgulamasında, 15 yaşında romatizmal ateş geçirdiği ve 1970'de Key-Shally ve Björk-Shiley protezleriyle mitral ve aort kapağı replasmanı yapıldığı öğrenilmiştir.

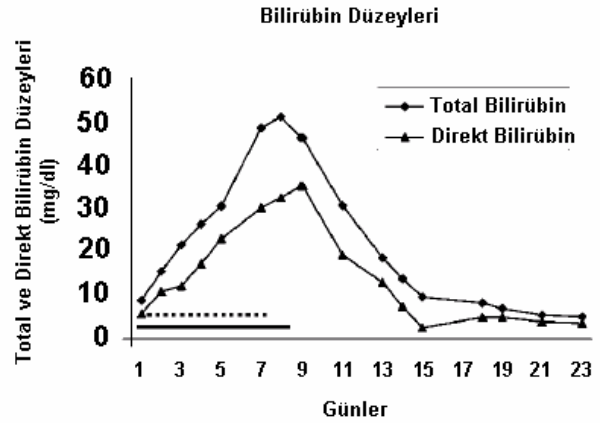
Hastaneye başvurduğunda, ateşi 39.5°C, nabız 98/dak., solunum hızı 30/dak, kan basıncı 92/55 mmHg bulunmuştur. Skleraların ikterik olduğu görülmüştür. Kalbin muayenesinde düzensiz bir ritm, metalik açılma sesi saptanmış, fakat üfürüm duyulmamıştır. Hastada konfüzyon saptanmış, fakat nörolojik belirti bulunmamıştır. Başlangıçta yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları şöyledir:

Yazışma Adresi/Correspondence: Yeşim S. ÇETİNKAYA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Enfeksiyon Hastalıkları BD,
Samanpazarı, 06100, ANKARA
yesim.c@tnn.net

Hemoglobin 10.8 g/dL, lökosit 14,900/ μ L (%92 polimorf nüveli lökosit), trombosit 49,000/ μ L, üre 54 mg/dL, kreatinin 2.9 mg/dL, total bilirubin 8.8 mg/dL, direkt bilirubin 5.8 mg/dL, alkalen fosfataz 127 Ü/l, albümin 3.1 g/dL, alanin aminotransferaz 20 İÜ/l, laktat dehidrogenaz 1370 Ü/l ve C-reaktif protein 12.9 mg/dl. HIV antikoruna negatif bulunmuştur. EKG'sinde atriyal fibrillasyon ve sol ventriküler hipertrofi voltaj kriterleri görülmüştür. Göğüs radyogramında akciğer alanlarının temiz olduğu, ancak kardiomegali bulunduğu gözlenmiştir. Beyin tomografisinde kayda değer bir bulgu saptanmamıştır. Transtorasik ekokardiyografisinde (TTE), aortik küspitte 10 mm çapında kalsifiye nodüller vejetasyon ve bir miktar aortik yetmezlik akımı olduğu belirlenmiştir. Transözafagal ekokardiyografide (TÖE), mitral kapakta, TTE ile görülemeyen kalınlaşma ve düzensizlik saptanmıştır. Tıbbi yoğun bakım ünitesine getirildiğinde, APACHE II skorunun 26 olduğu belirlenmiştir.

Kan kültürleri alındıktan sonra, damar içi yoldan penisilin G ve gentamisin ile antimikrobiyal tedavi başlanmıştır. İlerleyen günlerde, hastanın klinik durumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve septik şok ile komplike hale gelmiş ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Klinik seyrin bozulması nedeniyle, antimikrobiyal tedavi, sülbaktam-ampisilin (SAM) ve siprofloksasin şeklinde değiştirilmiştir. Hastalığın 7. gününde, başlangıçta alınan çok sayıda kan kültüründe *Salmonella enteridis* ürediği bildirilmiş ve bunun üzerine SAM kesilmiştir. Klinik süreçte, serum bilirubin değeri 50.99 mg/dl düzeyine ulaşmıştır; bunun önemli bir bölümü konjuge hiperbilirubinemi şeklindedir (Şekil 1). Serum alanin ve aspartat aminotransferaz düzeyleri, daima normalin üst sınırının 3 katından daha az, alkalen fosfataz ise normal bulunmuştur. Tüm viral (hepatit A, B, C) ve otoimmün serolojik göstergeler olumsuzdur. Ultrasonografik incelemede, safra taşı veya safra yolu dilatasyonu saptanmamıştır. Hastanın klinik durumu giderek iyileşmiş ve yatışının 10. gününde hasta ekstübe edilmiştir.

Başvurudan 30 gün sonra yapılan kontrol TÖE'de, mitral kapağın atriyal tarafında, ilk TÖE'de tespit edilmeyen hareketli ve saçaklı bir vejetasyon



Şekil 1. Klinik seyir sırasında total ve direkt bilirubin düzeyleri (sadece ilk 3 hafta gösterilmiştir). (—) Hastanın böbrek yetmezliğinde olduğu dönem; (----) hastada yaygın damar içi pıhtılaşma olduğu dönem.

saptanmıştır. Hastaya, yatışından 39 gün sonra açık kalp ameliyatı yapılmıştır. Ameliyatta, protez aort kapağı fonksiyonel bulunmuştur. Çıkan aortadan, 3 x 3 cm büyüklüğünde bir anevrizma eksize edilmiş ve yama ile kapatılmıştır. Protez mitral kapağın, jelatinsi görünümlü büyük bir vejetasyonla kaplanmış olduğu ve akımı kısıtladığı görülmüştür. Bu kapak, 29 mm'lik bir St. Jude protez kapakla değiştirilmiştir. Operasyondan sonraki dönem olumsuz seyretmiş ve hasta, hastaneye başvurduğu tarihten 51 gün sonra taburcu edilmiştir. Operasyon sırasında protez kapaktan alınan kültürlerde üreme olmamış ve siprofloksasinle tedavi 7 haftaya tamamlanmıştır. Hastanın izleminde (14 ay sonra), tekrarlayan enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır.

Tartışma

Görece sık görülen Gram olumsuz bir patojen olan *Salmonella*, EE'nin nadir rastlanan bir etkenidir.⁴ Kuruluşumuz tarafından yakın zamanda yayınlanmış olan ve 228 EE epizodunun değerlendirildiği bir raporda, salmonellanın, doğal ya da protez kapak endokarditi etkeni olduğu bildirilmemiştir.¹⁷ Günümüze değin, İngilizce literatürde, *Salmonella* spp. ile oluşan protez kapak endokarditli 12 olgu bildirilmiştir (Tablo1).⁵⁻¹⁶ Yazarlara göre, sunulan hasta, bildirilen 13. ve yaşayan 9. kişidir. Bu 13 olgunun ortalama yaşı 61'dir ve hastalardan 4'ü hayatını kaybetmiştir. Kapak replasmanı tedavisi, 13 olgunun 10'unda

Tablo 1. *Salmonella* türlerinin etken olduğu protez kapak endokarditi olgularında klinik özellikler.

Olgu (Kaynak)	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Salmonella spp.	Önceden mevcut protez kapak	Tedavi	Komplikasyonlar	Akabet
Fraser (1967) ⁵	56	K	<i>S. hirschfeldii</i> (kan), <i>S. choleraesuis</i> (kapak)	Aort	Yeniden AKR	Serebral emboli (operasyondan önce)	Öldü
Yamamoto (1974) ⁶	50	K	<i>S. enteritidis</i>	Mitral	Yeniden MKR	Serebral emboli (operasyondan önce)	Yaşıyor
Shanson (1977) ⁷	52	E	<i>S. enteritidis</i>	Aort	Yeniden AKR	Serebral emboli, pansitopeni	Öldü
Bassa (1989) ⁸	-	-	<i>S. nontyphi</i>	-	Tıbbi	Yok	Öldü (operasyondan önce)
Choo (1992) ⁹	62	K	<i>S. Heidelberg</i>	Aort ve triküspid	AKR, Yeniden MKR, Yeniden TKR	Yok	Yaşıyor
Lee (1994) ¹⁰	42	E	<i>S. group B</i>	Aort ve mitral	Tıbbi	Yok	Öldü (operasyondan önce)
Fukushima (1996) ¹¹	58	E	<i>S. typhimurium</i>	Aort ve mitral	Yeniden AKR, Yeniden MKR	Yok	Yaşıyor
Miyamoto (1997) ¹²	59	E	<i>S. enteritidis</i>	Aort	Aortik homogreft	Kalp bloğu, anüler apse ve perforasyon	Yaşıyor
Goerre (1998) ¹³	79	E	<i>S. enteritidis</i>	Aort	Tıbbi	Yok	Yaşıyor
Urfer (2000) ¹⁴	80	K	<i>S. braenderup</i>	Mitral	Tıbbi	-	Yaşıyor
Keller (2001) ¹⁵	85	K	<i>S. typhimurium</i>	Aort	Tıbbi	Yok	Yaşıyor
Aribas (2002) ¹⁶	62	K	<i>S. enteritidis</i>	Mitral	Vejetasyonun çıkarılması	Yok	Yaşıyor
Sunulan olgu	51	E	<i>S. enteritidis</i>	Mitral ve aort	Yeniden MKR	Sepsisle ilişkili kolestaz	Yaşıyor

K: Kadın, E: Erkek, AKR: Aort kapağı replasmanı, MKR: Mitral kapak replasmanı, TKR: Triküspid kapak replasmanı.

gerekli olmuş, ancak sadece 8 olguda gerçekleştirilebilmiştir. İki hasta, operasyondan önce hayatını kaybetmiştir. Enfekte olan protez kapakların, bir olgu dışında tümünde sol tarafta (aort ve mitral) saptanmıştır.⁹ Bu hastalarda, serebral embolizm, pansitopeni, ileti bloğu, anüler apse ve perforasyon komplikasyonları görüldüğü bildirilmiştir.

Cerrahinin zamanlaması halen tartışılmakla birlikte, salmonella enfeksiyonunun yıkıcı ve fulminan seyirli olması nedeniyle, yayınlarda, erken cerrahi girişim ve kapak replasmanı savunulmaktadır.¹⁰

Deneysel bir çalışmada, kısa süreli antimikrobiyal tedavi ile kalpteki vejetasyonların enfekte kaldığı ve tam sterilizasyonun sağlanamadığı gösterilmiştir.¹⁸ Buna karşın, biri biyoprotez, diğeri ise mekanik kapak endokarditi olan 2 olguda, tek başına antibiyotik tedavisi ile iyileşme sağlanmıştır.^{13,15} Bu hastaların her ikisinde de hemodinamik durumun stabil olduğu görülmüş ve tekrarlayan ateş veya klinikte kötüleşme bildirilmemiştir. Ancak bu olgularda, antibiyotik tedavisi 1 yıla kadar uzatılmıştır. Bir salgın sırasında ortaya

çıkan diğer bir protez kapak endokarditi olgusu ise, cerrahi girişim olmaksızın, 6 haftalık florokinolon uygulaması ile tedavi edilmiştir.¹⁴ Yakın zamanda, Aribas ve Gormus,¹⁶ kapak çevresinde enfeksiyon odağı olmaksızın fonksiyonel ve stabil bir protez kapağı bulunan bir hastada, kapak replasmanı yapmadan vejetasyonun çıkarıldığını bildirmişlerdir. Fukushima ve ark.¹¹ safra taşı olan bir hastada, kolesistektomi ve kapak replasmanı ameliyatını birlikte yaptıklarını rapor etmişlerdir. Bu raporda yazarlar, safra yolu enfeksiyonu veya safra taşı bulunması halinde, mikroorganizmayı daha etkin bir şekilde eradike etmek için kolesistektomiye savunmuşlardır.

Literatürde sunulan 13 olgu arasında en sık (%46) *S. enteritidis*'in izole edildiği dikkati çekmektedir. Bakterinin kloromfenikol, ampisilin ve trimetoprime dirençli olması nedeniyle günümüzde, florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinler ilk tedavi seçenekleridir. Tıbbi tedavi gören salmonella protez kapak endokarditli olguların tümünde tercih edilen florokinolon siprofloksasindir.¹³⁻¹⁵ Nalidiksik aside dirençli florokinolon kökenlerinin ortaya çıkması, yakın

gelecekte sorun oluşturabilir.¹ Yakın zamanda, seftriaksona dirençli *Salmonella* kökenleri de bildirilmiştir.^{19,20} Direnç eğilimi nedeniyle, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda, duyarlılık testlerinin sonuçları beklenirken, 3. kuşak sefalosporin ve florokinolonların birlikte kullanılması önerilmektedir.¹⁹ Endovasküler enfeksiyonlar için cerrahi girişim uygulandığında antimikrobiyal tedavinin süresi en az 6 hafta olmalıdır; fakat hasta operasyon için aday değilse veya rezidüel bakteriyemi olasılığı (protez çıkarılmadıysa veya osteomyelit gibi başka enfeksiyon odağı varsa) ortaya çıkması, yıllarca sürdürülmesi olasıdır.¹

Bu hastada saptanan ilginç bir bulgu da, sepsis ile ilişkili kolestaz varlığıdır. Yaygın sepsis zemininde sarılığı olan hastaların, biyokimyasal testlerinde kolestazi düşündürcek bozukluklar olduğu bilinmektedir. Genelde, serum alkalen fosfataz değerleri, normalin üst sınırının 1-3 katına kadar yükselmekte ve aminotransferaz düzeylerinde de ılımlı yükseklik saptanmaktadır. Bunun aksine, serum bilirübin düzeyleri, önemli bir bölümünü konjuge bilirübin oluşturacak şekilde, ciddi artışlar gösterebilir. Tipik olarak bilirübin düzeyleri, 5-10 mg/dL arasında bulunmakla birlikte, 30-50 mg/dL kadar yüksek de olabilir.²¹ Sunulan hastada, total ve direkt bilirübin düzeyleri, sırasıyla 50.99 ve 32.37 mg/dL bulunmuştur (Şekil 1). Klinik seyir boyunca, serum aminotransferaz seviyelerinin daima normalin üst sınırının 3 katından az olduğu ve alkalen fosfatazın normal seyrettiği görülmüştür. Deneysel kanıtlar, dolaşımdaki endotoksin ve proenflamatuar sitokinlerin, sinüzoidal ve kanaliküler hepatosit membranında, safra asitleri ve organik anyonların taşınmasını, taşıyıcı moleküllerin işlevlerini azaltmak suretiyle zayıflatması nedeniyle, sepsisle ilişkili kolestazın aracı maddeleri olduğunu oraya koymuştur.²²⁻²⁴ Bunların yanı sıra, ciddi enfeksiyona bağlı sarılığı olan birçok hastada şok ve renal yetmezlik gelişmektedir. Bu faktörler, hepatik perfüzyonu ve konjuge bilirübünün idrarla atılımını azaltmak suretiyle, bilirübin düzeylerinin artmasına neden olabilirler.²¹ Hastalığın ilk 10 günü içinde böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma ve şok gelişen hastamızdaki hiperbilirübüneminin nedeni de bu faktör-

ler olabilir. Beklendiği gibi, bu komplikasyonların, 10. günden itibaren hafiflemesiyle birlikte, bilirübin düzeyleri de düşmeye başlamıştır (Şekil 1). Hastalığın 15. günde bilirübin düzeyleri sabitlenmiş, 32. güne kadar yüksek kalmış ve ancak klinik iyileşmenin olmasıyla normale dönmüştür. Bu uzamış hiperbilirübünemi, sepsis ile ilişkili kolestazın çarpıcı bir örneğidir. Hastanın başvuru sırasında yüksek bilirübin düzeyleri ve klinik sarılığı bulunması, kritik düzeyde hasta bireylerde kolestazın bir diğer olası nedeni olan ilaca bağlı kolestaza ters düşmektedir.

Sonuç olarak *Salmonella* spp.'nin neden olduğu protez kapak endokarditi, agresif bir seyir gösterebilen nadir bir durumdur. Bu hastalığın yönetiminde, uygun antibiyotik tedavisi, destekleyici tedavi ve erken cerrahi girişim büyük önem taşımaktadır. Veriler sınırlı olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalara göre, tercihen florokinolonlarla uzun vadeli tıbbi tedavi, sadece hemodinamiği stabil hastalarda, cerrahiye alternatif olabilir. Cerrahi dışı tedaviyle ilgili daha fazla veriye gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis 2001;32:263-9.
2. Cherubin CE, Neu HC, Imperato PJ, Harvey RP, Bellen N. Septicemia with non-typhoid salmonella. Medicine 1974;53:365-76.
3. Cohen PS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, Medeiros AA. The risk of endothelial infection in adults with Salmonella bacteremia. Ann Intern Med 1978;89:931-2.
4. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infections. Medicine 1987;66:349-88.
5. Fraser RS, Rossall RE, Dvorkin J. Bacterial endocarditis occurring after open-heart surgery. Can Med Assoc J 1967;96:1551-8.
6. Yamamoto N, Magidson O, Posner C, Mendez AM, Zubiate P, Kay JH. Probable Salmonella endocarditis treated with prosthetic valve replacement: a case report. Surgery 1974;76:678-81.
7. Shanson DC, Brigden W, Weaver EJM. Salmonella enteritidis endocarditis. Br Med J 1977;1:612-3.
8. Bassa A, Parras F, Reina J, Villar J, Gil J, Alomar P. Nontyphi Salmonella bacteraemia. Infection 1989;17:29-3.
9. Choo PW, Gantz NM, Anderson C, Maguire JH. Salmonella prosthetic valve endocarditis. Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:273-6.

10. Lee YH, Lai LP, Shyu KG, Kuan P, Lien WP. Salmonella prosthetic valve endocarditis. A case report. *Angiology* 1994;45:245-7.
11. Fukushima N, Ishikawa N, Shimazaki Y, Taniguchi K, Tanemura M, Matsuyama A, et al. Salmonella prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:840-2.
12. Miyamoto MI, Hutter AM Jr, Blum JH, Torchiana DF. Cardiac conduction abnormalities preceding transesophageal echocardiographic evidence of perivalvar extension of infection in a case of salmonella prosthetic valve endocarditis. *Heart* 1997;78:416-8.
13. Goerre S, Malinverni R, Aeschbacher BC. Successful conservative treatment of nontyphoid salmonella endocarditis involving a bioprosthetic valve. *Clin Cardiol* 1998;21:368-70.
14. Urfer E, Rossier P, Mean F, Krending MJ, Burnens A, Bille J, et al. Outbreak of Salmonella braenderup gastroenteritis due to contaminated meat pies: clinical and molecular epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:536-42.
15. Keller LS, Sanders P, Shaw D, Brown MA. Salmonella prosthetic valve (mechanical) endocarditis managed conservatively. *Intern Med J* 2001;31:364-5.
16. Aribas ET, Gormus N. A rarely seen cause of prosthetic mitral valve endocarditis: Salmonella enteritidis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:370.
17. Cetinkaya Y, Akova M, Akalin HE, Ascioğlu S, Hayran M, Uzuns O, et al. A retrospective review of 228 episodes of infective endocarditis where rheumatic valvular disease is still common. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:1-7.
18. Fernandez Guerrero ML, Torres Perea R, Verdejo Morcillo C, Fernandez Roblas R, de Gorgolas M. Treatment of experimental endocarditis due to ampicillin-susceptible or ampicillin-resistant Salmonella enteritidis. *Antimicrob Chemother* 1996;40:1589-93.
19. Vahaboglu H, Hall LM, Mulazimoglu L, Dodanlı S, Yildirim L, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 b-lactamase, in Salmonella typhimurium from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
20. Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC, et al. Ceftriaxone-resistant Salmonella infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med* 2000;342:1242-9.
21. Thiele DL. Hepatic manifestations of systemic disease and other disorders of the liver. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/diagnosis/management*. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.p.1603-19.
22. Bolder U, Ton-Nu HT, Scheingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112:214-25.
23. Moseley RH. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997;112:302-6.
24. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.

Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor&Francis sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor&Francis.