

Koroner Arter By-Pass Cerrahisi Sonrası Gelişen *Aspergillus* Endokarditi

Cemal Kocabaş¹, Binnaz Şekeroğlu¹, Dayimi Kaya², Ömer Kozan², Nuran Yuluğ³, Sevinç Biberoglu¹, Kadir Biberoglu¹

Özet: *Aspergillus* endokarditi nadir görülür; koroner arter by-pass operasyonu sonrası *Aspergillus* endokarditi gelişmesi ise çok daha nadirdir. % 90'ın üzerinde olabilen yüksek bir mortalite hızına sahiptir. Tanısı genellikle postmortem konulabilmektedir. Çok büyük vejetasyonlara sebep olur ve en karakteristik bulgusu büyük damarlara embolizasyondur. Tedavisi antifungal kemoterapi (amfoterisin B) ile birlikte kapak replasmanını içerir. Bu vaka takdiminde koroner arter by-pass operasyonundan altı ay sonra *Aspergillus* endokarditi gelişen 64 yaşında, tip 2 diabetes mellituslu bir erkek hasta sunulmuştur. Vakaya ante mortem mikrobiyolojik tanı konulmuştur. Embolektomi ve vejektomi materyalinde ve kan kültüründe *Aspergillus* cinsi mantar üretilmiştir. Hastaya hemen intravenöz amfoterisin B 50 mg/gün başlanmasına ve cerrahi girişim uygulanmasına rağmen hasta eksitus olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Endokardit, *Aspergillus*.

Summary: *Aspergillus* endocarditis after coronary artery by-pass graft surgery. *Aspergillus* endocarditis is rarely reported, moreover *Aspergillus* endocarditis after coronary artery by-pass graft surgery is extremely rare. It has a high mortality rate (>90%). Usually postmortem diagnosis can be made. It causes large vegetations and its most characteristic finding is embolism of large vessels. Treatment is valve replacement and antifungal chemotherapy (amphotericin-B). In this case report, a 64-year-old male patient with type II diabetes mellitus and *Aspergillus* endocarditis occurred after six months following coronary artery by-pass graft surgery is presented. Ante mortem diagnosis was made microbiologically. *Aspergillus* species was isolated in the culture of vegetectomy and embolectomy materials and in the blood culture. Despite the urgent initiation of intravenous amphotericin-B, 50 mg per day and surgical approach, the patient died.

Key Words: Endocarditis, *Aspergillus*.

Giriş

Fungal endokarditler seyrek görülmektedir (1-15). Bunların da sadece % 20 kadarı *Aspergillus* türlerine bağlıdır (1). Genellikle açık kalp ameliyatlarından sonra görülürler (4). Doğal kapaklarda görülmesi nadirdir ve genellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülmektedir (5,6). *Aspergillus* endokarditinin ante mortem tanısı nadiren mümkün olmaktadır (1,4). Çünkü klasik endokardit semptom ve bulguları yoktur ve genellikle kan kültürlerinde üreme olmaz (1,4,6-8). Klinik olarak büyük damarlara emboli atması karakteristiktir (1-15). Tedavide amfoterisin B, yalnız ya da flusitozin veya rifampisin ile kombinasyonu ve agresif cerrahi girişim uygulanır. Cerrahi tedavi mutlaka kapak replasmanını içermelidir (4,10). Bütün bu agresif tedavilere rağmen mortalite çok yüksektir. Sağkalım oranı % 5'ler düzeyindedir (4).

Vaka

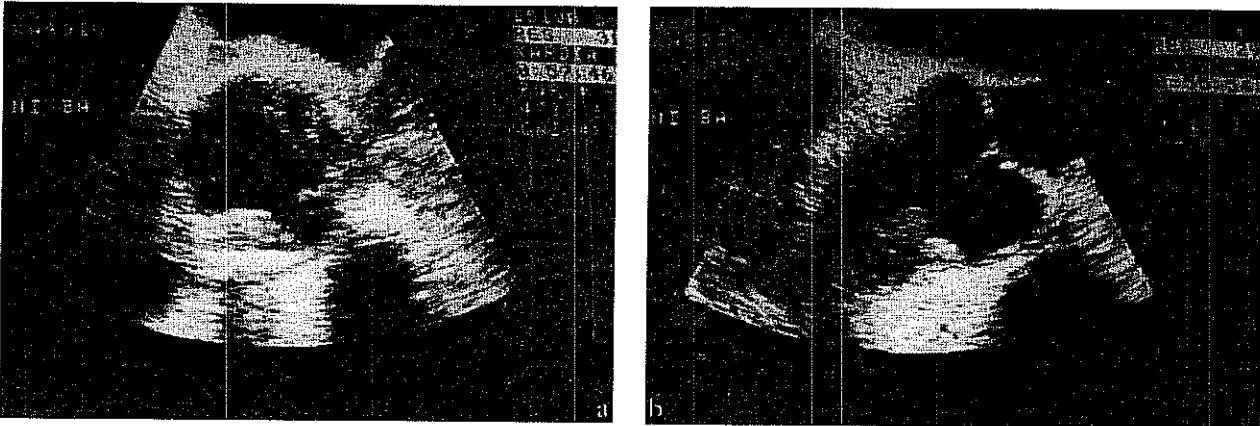
20 yıldır hipertansiyonu ve iki yıldır da oral antidiyabetiklerle regüle tip 2 diabetes mellitusu olduğu bilinen ve altı ay önce multipl koroner arter darlığı nedeniyle by-pass (RCA, OM1 ve D1'e safen, LIMA-LAD) operasyonu geçiren 64 yaşındaki erkek hastanın, 15 gün önce başlayan üşüme, titremeye özellikle geceleri 40°C'ye kadar yükselen ateş, öksürük ve pürülan balgam çıkarma yakınmalarının ortaya çıktığı öğrenildi. Öksürük

ve pürülan balgam yakınmalarının bir haftada kaybolmasına karşın ateşi sürüyordu ve 5 kg kadar zayıflamıştı. Fizik muayenede tansiyon arteriyel 130/70 mm Hg, kalp hızı 100/dakika ve ritmik, vücut ısısı 39°C idi; aort ve mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm tespit edildi. İleri tetkik ve tedavi için hastaneye yatma önerisini sosyal sebeplerle geciktiren hasta bir hafta sonra yatırıldı.

Laboratuvar değerlendirmesinde 30 mg/dl proteinürisi vardı. Hemogloblin 9.1 gr/dl, lökosit 12.1x10⁹/lt, trombosit 306x10⁹/lt idi; eritrositler hipokrom, mikrositer indekse sahiptiler. Kan şekeri yemek öncesi düşük doz kristalize insülin ile regüle seyreden hastanın kan biyokimyasal değerlerinde kan üre azotu 31 mg/dl, kreatinin 1.7 mg/dl olması dışında bir anormallik yoktu. Posteroanterior toraks radyogramında kalp ve aort gölgesinde minimal bir genişleme vardı; akciğer parenkimi intakt idi. Bakteri yönünden yapılan kan, idrar, balgam ve boğaz kültürleri negatifti. Yatırıldığı gün yapılan transtorasik ekokardiyografide, apikal hipokinezi, aort kapağında vejetasyon tespit edildi.

Klinik olarak enterokok endokarditi düşünülen hastaya, parenteral olarak sulbaktam-ampisilin 6 gr/gün, ampisilin 6 gr/gün ve gentamisin 180 mg/gün tedavisine başlandı. Aynı gün sol alt ekstremitede ani ağrı, soğukluk ve solukluk gelişti. Femoral arter ve distalindeki nabızları alınamayan hastaya acil embolektomi yapıldı. Embolektomi materyalinin mikrobiyolojik incelemesinde *Aspergillus* cinsi mantar tespit edilmesi üzerine parenteral olarak amfoterisin B 50 mg/gün uygulanmaya başlandı. Aynı zamanda hastaya kısa sürede kapak replasmanı yapılması planlandı.

- (1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir
- (2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir
- (3) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir



Resim 1a ve 1b. *Aspergillus* endokarditli hastanın transözofageal ekokardiyografisinde aort kapağı ve aort kökünde vejetasyon.

Kemoterapiye rağmen yüksek ateşi devam eden ve kalpteki üfürümlerin şiddeti artan hastaya yatırıldıktan bir hafta sonra yapılan transözofageal ekokardiyografide, aort kapağında hareketli ve büyük vejetasyon, 2° aort yetmezliği ve aort kökünde 5x10 mm boyutunda vejetasyon izlenimi veren kitle tespit edildi (Resim 1a ve 1b). Hastanın embolektomi materyali ve kan kültürlerinde de *Aspergillus* cinsi mantar üredi (Resim 2). Ertesi gün hasta opere edildi. Eksplorasyonda aortun ileri derecede anevrizmatik olduğu ve açıldığında kapakların üzeri de dahil olmak üzere arkusa kadar çok sayıda vejetasyon bulunduğu görüldü. Aorta anevrizmektomi yapıldı. Vejetasyonlar temizlendiğinde aort kapaklarının sağlam olduğu görüldü. Kapakların sağlam olması, ventrikül fonksiyonlarının iyi olmaması ve ikinci bir açık kalp ameliyatının riskleri göz önüne alınarak kapak replasmanından vazgeçildi. Operasyonun hemen ertesi günü sol radial artere emboli atıldığı görüldü ve oligoanüri gelişti. Kan üre azotu ve kreatinin değerleri yükseldi. Diyabetik, hipertansif zeminde nefrotoksik ilaçlar, infeksiyon ve hipotansiyonun rol oynadığı akut tübül nekroz olarak değerlendirilen hastaya akut periton diyalizi uygulamasına başlandı ve ilaç dozları renal fonksiyonlara göre ayarlandı. Postoperatif beşinci güne kadar respiratöre bağlı kalan hastada bu tarihte anizokori gelişti ve ışık refleksi kayboldu. Çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde bütün arteriyel sulama alanlarında bilateral iskemik değişiklikler ve 6 mm sola şift saptandı. Hastaya antiödem tedavi (mannitol, furosemid, dekzametazon) başlandı. Ertesi gün disemine intravasküler koagülasyon gelişen hasta eksitus oldu.

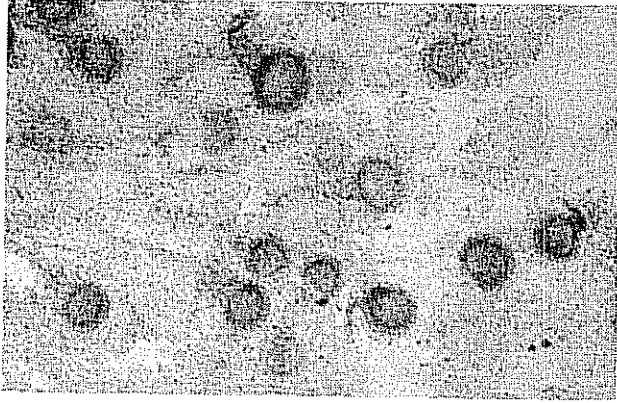
İrdeleme

Fırsatçı mantarlara bağlı endokarditler nadir görülürler ve genellikle açık kalp ameliyatlarını bir komplikasyonu olarak meydana gelmektedirler (1-15). Açık kalp ameliyatlarından sonra gelişen endokardit olgularının % 13-20'si mantarlara bağlıdır. Bunlarında % 75'inin *Candida* türlerine, % 20'sinin de *Aspergillus* türlerine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (1). Literatürde ilk olarak Newman ve Cordell (16), 1964 yılında *Aspergillus*'a bağlı postkardiyak operasyon endokarditini tanımlamışlardır. 1975 yılında fungal endokardit olgularını gözden geçiren bir derlemede 82 hastanın 18'inde *Aspergillus* türlerinin sorumlu olduğu bildirilmiş, bunların sekizi tedavi edilmiş, ancak ikisi yaşamıştır (2). Doğal kapaklar üzerinde ise *Aspergillus* endokarditi görülmesi oldukça nadirdir (4,6,7,12). Literatürde bugüne kadar 50'den fazla *Aspergillus* doğal kapak endokarditi olgusu rapor edilmiştir (5,6,8,12-14). Bunların çoğu, HIV infeksiyonu ya da malignitesi olan, antikanser kemoterapi gören ya da

transplant alıcıları gibi bağışıklığı baskılanmış hastalardır (4-7). *Aspergillus*, hastane yapı malzemelerinde ve ameliyathane malzeme ve havalandırma sistemlerinde bulunabilmektedir (4,15). Çok iyi hazırlama ve saklama metodları nedeni ile implantasyon sırasında, bu mikroorganizmanın ksenogreft üzerinde var olması ihtimali yok denecek kadar azdır. Kalp içi protezlerin sık tutulumu protezlerin avasküler olmasına ve lokal immün korunma mekanizmalarının olmamasına bağlı olabilir. Burada yerleşen sporlar üremek için uygun ortam bulurlar (4). Ayrıca açık kalp ameliyatları sırasında uygulanan ekstrakorporeal dolaşım, lokal ve sistemik immünitenin daha fazla bozulmasına katkıda bulunabilir (14). ayrıca potent, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının da fırsatçı mantarlara bağlı endokardit gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (15).

Aspergillus endokarditinde tanı zordur (1-15). Hastaların yaklaşık % 50'sinde endokarditin klasik semptom ve bulguları yoktur. Hastaların yalnızca % 60'ında lökositoz saptanmıştır (7,11). Ekokardiyografi de tanıda yetersiz kalabilmektedir (6,7). Ante mortem tanı %23 gibi düşük bir oranda konulabilmektedir (9). En karakteristik klinik bulgu, % 50-83 oranında karşılaşılan major damarlara emboli atmasıdır (6,9). Hastalılık kemoterapiye rağmen hızla ilerler ve çok miktarda, iri vejetasyonlara neden olur. Aortta anevrizmatik genişlemeye yol açar (9). Ante mortem tanı genellikle embolektomi ve eksploratris kardiyotomi sırasında alınan materyalin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelenmesi ile konulmaktadır (1-15). Kan kültürlerinde *Aspergillus* üremesi çok zordur ve % 8'ler düzeyindedir (9). Embolik epizodların varlığında bile kan kültürleri negatif olabilmektedir (4). *Aspergillus* endokarditlerinde en sık izole edilen tür *Aspergillus fumigatus*'tur (7). Hastalığın tedavisi de ümit verici değildir. Bütün yoğun tedavi girişimlerine rağmen mortalite hala yüksektir (8,10). En iyimser tahminlerde bile sağkalım oranı % 5'i geçmemektedir (4).

Hastalığın tedavisi kemoterapi ile birlikte kapak replasmanını da içeren agresif cerrahi girişimdir (1-15). Kemoterapötik olarak amfoterisin B'nin tek başına veya 5-flusitozin ile birlikte parenteral olarak veya rifampisin ile kombinasyon halinde uzun süreli olarak uygulanması tavsiye edilmektedir. Kemoterapötiklerin dokulara, iri vejetasyonlara ve embolilere penetrasyonları zayıftır. Ayrıca bazı *Aspergillus* türlerinde de direnç söz konusu olmaktadır (4). Bu nedenle tedavide başarılı olmak için embolektomi, anevrizmektomi, infekte yapıların çıkarılması ve kapak replasmanını içeren cerrahi işlemler gereklidir (1,4,8,10,13,14). Yalnızca cerrahi tedavi ile iyileşen bir olgu bildirilmiştir. Bu hasta, diseminasyon öncesi hastalığının saptanması ve infekte dokuların tamamen çıkarılabilmesi nedeniyle şanslıydı (3). Sa-



Resim 2. Aspergillus endokarditli hastanın kan kültüründe üretilen Aspergillus cinsi mantarın mikroskopik görünümü (x40).

dece kemoterapi ile başarılı tedavi edilen iki hasta bildirilmiştir (12,14).

Hastamızda kronik hastalık olarak tip 2 diabetes mellitus mevcuttu. Semptomların başlamasında altı ay kadar önce koroner arter by-pass operasyonu geçirmiş ve bu sırada üç gün potent, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmıştı. Ameliyathane ve yoğun bakım birimi havalandırma sistemi ve malzemelerinden alınan periyodik kültürlerde *Aspergillus* üremesine rastlanmadı. Hastanın şanssızlığı, semptomların başlangıcından sonra geç başvurması ve yatışını geciktirmesidir. Bu nedenle tedavide geç kalınmasına karşılık tanı ante mortem olarak konulabilmiştir. Embolektomi materyalinden ve kan kültüründen *Aspergillus* cinsi mantar üretilmiştir. Operasyon sırasında literatürde bildirildiği gibi aortada anevrizmaya neden olduğu ve arkusa kadar bol vejetasyon olduğu görüldü. Bizce hastanın en büyük şanssızlığı aort kapak replasmanının uygulanamayışdır. Operasyondan sonra birkaç gün içinde beyin bütün arter sulama alanına embolizasyon gelişmiş ve hastanın kaybedilmesinde en büyük rolü oynamıştır.

Kaynaklar

1. Wagner DK, Werner PH, Bonchec LI, Shimshak T, Rytel MW.

- Successful treatment of post-mitral valve annuloplasty *Aspergillus flavus* endocarditis. *Am J Med* 1985; 79:777-80
2. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rohal JJ Jr. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:331-44
3. McLeod R, Remington JJ. Postoperative fungal endocarditis. In: Duma RJ, ed. *Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular Grafts*. Baltimore: University Park Press, 1977;163-236
4. Stavridis GT, Shabbo FP. *Aspergillus* prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:50-51
5. Cox JN, di Dio F, Pizzolato GP, et al. *Aspergillus* endocarditis and myocarditis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A review of the literature. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1990; 417:255-9
6. Woods GL, Wood RP, Shaw RW. *Aspergillus* endocarditis in patients without prior cardiovascular surgery: report of a case in a liver transplant recipient and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11:263-72
7. Peterson SC, Schiller N, Stricker RB. Failure of two-dimensional echocardiography to detect *aspergillus* endocarditis. *Chest* 1984;85:291-4
8. Roux JP, Koussa A, Cajot MA, Marquette F, Gaullard L, Gosselin B, Pol A, Warembourg H, Soots G. Les endocardites aspergillaires primitives. A propos d'un cas et revue de la littérature mondiale. *Ann Chir* 1992; 46: 110-5
9. Corrigan C, Horner SM. *Aspergillus* endocarditis in association with a false aortic aneurysm. *Clin Cardiol* 1988; 11:430-2
10. Weber SF, Washburn RG. Invasive *aspergillus* infections complicating coronary artery by pass grafting. *South Med J* 1990;83:584-8
11. Vishniovsky N, Sagar KB, Markowitz SM. *Aspergillus fumigatus* endocarditis on a normal heart valve. *South Med J* 1983; 76: 506-8
12. Maderazo EG, Hickingbotham N, Cooper B, Murcia A. *Aspergillus* endocarditis: cure without surgical valve replacement. *South Med J* 1990; 83:351-2
13. Asenfarb JC, Dupre Minet M, Asselman P, Chammas E, Lesenne M, Thery C. Endocardite aspergillaire primitive. *Arch Mal Coeur* 1993; 86:259-61
14. Bogner JR, Luftl S, Middeke M, Spengel F. Erfolgreiche medikamentöse therapie einer aspergillen-endocarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 1833-7
15. Mehta G. *Aspergillus* endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect* 1990; 15: 245-53
16. Newman WH, Cordell AR. *Aspergillus* endocarditis after open heart surgery: report of a case and review of literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 652-60