

---

# Çoğul Dirençli Suşlara Bağlı Bir Polimikrobiyal Endokardit Olgusu

Bekir KOCAZEYBEK\*, Ayşe ÖZDER\*\*, Emine KÜÇÜKATEŞ\*\*\*,  
Serdar KÜÇÜKOĞLU\*\*, Hüsnü YÜKSEL\*\*, Rüstem OLGA\*\*\*

\* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Kan Bankası,  
\*\* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
\*\*\* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Raporumuzda 2 ay önce mikotik anevrizma ameliyatı olan ve bu süre sonunda da eforla gelen çarpıntı nedeniyle kardiyoloji kliniğinde takibe alınan, transözefageal ekokardiyografisinde aort kapakta 15 mm'lik vejetasyon saptanan ve kan kültürlerinde çoğul dirençli *Staphylococcus epidermidis* ve *Corynebacterium striatum* üretilen bir polimikrobiyal endokardit olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium striatum*, Polimikrobiyal endokardit

## SUMMARY

### A Case Report About Polymicrobial Endocarditis Related to Multiple Resistant Strains

In our case report, we presented a case with polymicrobial endocarditis who was operated for mycotic aneurysm two months ago and then followed up in the cardiology clinic because of palpitations related to effort. In his transesophageal echocardiography 15 mm vegetations were detected on the aortic valve. Multidrug resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Corynebacterium striatum* were isolated from blood cultures of the patient.

Key Words: Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium striatum*, Polymicrobial endocarditis

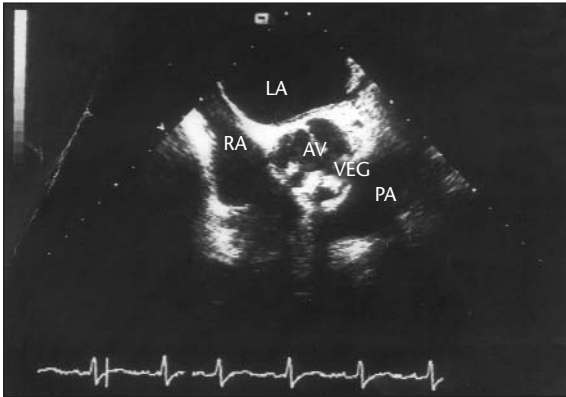
Normal olarak sıklıkla deride, kütanöz membranda, orofarenkste ve gastrointestinal yollarda da bulunabilen stafilokoklar ve *Corynebacterium* cinsi bakteriler, son yıllarda üriner sistem ve intravasküler kateterlerin sıkça kullanıldığı veya immünsüpresif tedavi gören kişilerde değişik komplikasyon etkeni olarak bildirilmektedir<sup>[1,2]</sup>. Koagülaz-negatif stafilokokların (KNS) tek etken olarak nativ infektif endokardit (NİE)'te sorumluluk oranları yaşa göre değişmekle

birlikte, genel olarak NİE olgularının %5-10'undan sorumludur, buna karşın, protez kapak endokardit (PKE) olgularında bu oran, operasyon sonrası ilk 1 yıl içinde %50'lere yükselmektedir<sup>[3]</sup>. Bunun dışında diğer etken *Corynebacterium striatum* ise tek olarak insanlarda başta pnömoni olmak üzere; osteomyelit, yara infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları ve nadir de olsa endokardit etkeni olarak izole edilmiştir<sup>[2,4,5]</sup>.

Nadir olmayan stafilkokal endokardit olguları ve nadir görülen nondifteri *Corynebacterium*'lara bağlı endokardit olguları literatürlerde tek etken olarak bildirilmesine karşın, polimikrobiyal endokardit (PE) etkeni olarak birlikte bildirilmediklerinden, bu iki çoğul dirençli suşa bağlı polimikrobiyal endokardit olgusunu sunmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

Elli yaşında erkek hasta, zaman zaman eforla gelen çarpıntı şikayetiyle İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'ne başvurmuştur. Bu başvurudan 2 ay önce başka bir sağlık merkezinin nöroşirürji kliniğinde "sol posterior comminican arter (SPCA)" "sağ middle serebellum arter (SMSA)"deki distal anevrizmaya yönelik ameliyat olan olgunun kliniğine başvurusunda genel durumu iyi, şuuru açık, ateşi 36.3°C, kan basıncı 120/80 mmHg idi. Telediyografide kalp/toraks indeksi kalp lehine hafif artmıştı. Transözefageal ekokardiyografik (TEE) incelemede aort kapakta 15 mm boyunda vejetasyon ile uyumlu mobil kitle saptandı (Resim 1). Doppler ile aort kapakta 34 mmHg "mean", 59 mmHg "peak" gradient ve (++) yetersizlik akımı mevcuttu. Bunun üzerine hasta infektif endokardit (İE) ön tanısıyla servise yatırıldı. Birer saat aralıkla 6 adet BACTEC kan kültür şişesine kan kültürü alındı. Kan kültürü alındığı gün sedimentasyon hızı 1 saatte 22 mm, lökosit 8900/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein (CRP) 10.1 mg/dL idi. CRP hariç parametrelerin normal olmasına karşın, TEE sonucuna göre İE tanısıyla empirik kristalize penisilin 20 milyon U/gün intravenöz (IV) ve gentamisin 2 x 80 mg IV başlandı. Mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültür cihazında (BACTEC 9050 ABD) 6 kan kültüründe de 32. saatte üreme sinyali alındı. Kanlı agar, endo agar ve "Sabouraud" agara pasaj



Resim 1. Transözefageal ekokardiyografik (TEE) incelemede aort kapakta 15 mm boyunda vejetasyon ile uyumlu mobil kitle

yapıldı. Besiyerlerinde S tipinde opak, hemolizsiz koloniler vardı. Gram incelemesinde gram-pozitif küme yapmış koklar görüldü, suşun oksidaz, katalaz, hareket, koagülaz incelemesi sonucu KNS olduğu, "Sceptor" cihazındaki ileri identifikasyon, duyarlılık deneyi sonucunda ise metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) olduğu saptandı. Suşun metisiline direnci, oksasilin agar tarama testi (10<sup>8</sup> cfu/mL konsantrasyonda hazırlanan inokulum %4 NaCl ve 6 µg/mL oksasilin içeren Mueller-Hinton jelozda yayılmış, 35°C'de 24 saat inkübasyondan sonra saptanan üreme metisilin direnci olarak kabul edilmiştir) ile onaylanmıştır. Suş sadece vankomisin, sülfametoksazol-trimetoprim ve netilmisine duyarlı idi. Bu sonuç üzerine empirik tedavi kesilerek vankomisin 2 x 1 g ve netilmisin 2 x 150 mg IV başlandı. Bu tedavinin 22. gününe kadar hastanın genel durumu, vital bulguları ve hemodinamisi hep stabil seyretti, ancak bu günden sonra hastanın ateşleri başladı, TEE incelemesinde vejetasyon boyutunda küçülme olmadığı, alınan kontrol kan kültür incelemesinde 6 kan kültürünün pasajlarında hepsinde mikst bir üreme olmasına karşın, büyük yoğunlukta kenarları düzgün, krem kıvamında hemolizi olmayan kolonilerin arasında tek tük S tipinde opak, daha önce üreyen MRSE'ye benzer koloniler vardı. Bu üreme polimikrobiyal infeksiyona bağlı endokardit düşündürdü. Yoğun üreyen mikroorganizmaların Gram boyasında gram-pozitif, kısa, pleomorfik çomaklar görüldü, katalaz, oksidaz nitrat indirgeme deneyleri pozitif, hareket deneyi negatif idi. Suşun kristal sistemde (Becton-Dickinson ABD) ve API Coryne (Biomérieux Fransa) sisteminde yapılan identifikasyonlarda *C. striatum* olduğu tespit edildi. Suş oldukça dirençli olup vankomisine, gentamisine ve tetrasikline duyarlı; penisiline, ampisilin-sulbaktama, sefazoline, amikasine, tobramisine, eritromisine, klindamisine, rifampisine, netilmisine, ko-trimoksazole, imipeneme, siprofloksasine ve ofloksasine dirençli bulundu. Petride çok az sayıda koloni olarak üreyen diğer suş olan, KNS'nin "Sceptor"daki tür tanısı ve kemoterapötiklere direnç paterniyle daha önce kandan izole edilen suş (MRSE) ile tümüyle benzerdi. Bu sonuçlar bize her iki suşun, aynı suşlar (MRSE) olabileceğini düşündürdü. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre; vankomisin 2 x 1 g IV, gentamisin 2 x 80 mg IV, doksisisiklin 2 x 100 mg/gün PO şeklinde üçlü kombinasyonda tedaviye 21 gün daha devam edildi. Tedavinin 43. gününde inen ateşin tekrar yükselmesi ve stabilite göstermesi, TEE incelemesinde vejetasyonda küçülme olmaması ve kontrol amaçlı alınan 6 kan kültüründe MRSE'nin kaybol-

masına karşın *C. striatum* üremesinin daha önceki üremede olduğu gibi tekrar aynı yoğunlukta üremesi üzerine kapak replasmanı endikasyonu ile hasta ameliyat edildi. Rezeke edilen vejetasyon doku örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinde üreme saptanmadı. Hastanın kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara karşı hastanın serum antikor yanıtını saptamak amacıyla serum aglütinasyon deneyi yapılmış, buna göre hastadan farklı zamanlarda (1. kan: İlk kan kültürü pozitifliği, 2.: Yirmiikinci günde, 3.: Kırküçüncü günde, 4.: Operasyondan 1 ay sonra, 5.: Operasyondan 2 ay sonra) alınan serumların %0.9'luk serum fizyolojikle yapılan seri sulandırımına (1. tüpte: 0.8 cm<sup>3</sup> serum fizyolojik + 0.2 cm<sup>3</sup> hasta serumu, diğer tüplerde 0.5 cm<sup>3</sup> serum fizyolojik var. Birinci tüpten 2.'ye, 2. tüpten 3.'ye 0.5 cm<sup>3</sup> aktarılarak devam eden sulandırma) kan kültürlerinden izole edilen etkenler (MRSE ve *C. striatum*)'den rutin mikrobiyolojik yöntemlerle elde edilen ve antijen işlevi gören 6 Mc-Farland'lık konsantrasyondan 0.5 cm<sup>3</sup> ilave edildi ve 1/10 ile başlayan 1/5120 ile biten son konsantrasyon elde edildi. Tüpler 24 saat 37°C'de tutulduktan sonra aglütinasyonun görüldüğü en yüksek serum sulandırımı, pozitif antikor titresi olarak değerlendirildi (Tablo 1). 21 Hp Jude mekanik protez kapak replase edilen olguya, operasyon sonrası preoperatif dönemdeki üçlü kombinasyon 21 gün daha devam edildi. Bu tarihte taburcu olan olgudan operasyon sonrası 1. ayda kontrol amaçlı olarak alınan 3 kan kültüründe üreme saptanmadı. Olgumuz belirli periyotlarda kardiyolojik kontrol altında olup, yaşamı stabil olarak devam etmektedir.

### TARTIŞMA

PE'nin IV ilaç kullanım alışkanlığı olanlarda medikal teknolojik gelişmelere paralel olarak santral venöz kateterlerin, mekanik ventilasyon cihazların, nazogastrik kateterlerin yaygın kullanıldığı hastalarda monomikrobiyal endokardit olgularında uzun süreli IV antibiyotik kullanımı sonucunda daha sık rastlandığı bildirilmiştir<sup>[6-9]</sup>. 1971-1987 yılları arasında yapılan bir çalışmada saptanan 4 PE olgusundan ikisinin IV ilaç kullanıcısı, 1'inin uzun dönemli IV kate-

terli yoğun bakım hastası olduğu, diğerinde ise predispozan neden olmadığı bildirilmiştir<sup>[10]</sup>. 1986-1995 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 201 İE'li olgunun 12 (%6)'sinde PE saptandığı, bunların 10'unun aktif IV ilaç kullanıcısı oldukları, en yaygın polimikrobiyal kombinasyonun 3 olgu ile *S. aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* olduğu bildirilmiştir<sup>[6]</sup>. 1994 yılında bildirilen PE'li 3 olgunun 2'sinin parenteral ilaç kullanıcısı, 1'inin santral kateter takılan kişi oldukları belirtilerek, parenteral ilaç uygulanan ve santral kateter takılanlarda nadir bir izolat (deri florası, orofarenks ya da gastrointestinal suşu) saptanmış ise PE'den şüphelenilmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>[11]</sup>. Hastamız 2 ay öncesinde başka bir sağlık merkezinde mikotik anevrizma ameliyatı geçirmiş bir PE olgusu olup, PE tanısı konulmadan önce özellik gösteren bir predispozan faktör öyküsü yoktur. Rufael ve Cohn 1994 yılındaki bildirimlerinde %21'lik bir oranda İE'li olguların predispozan nedene sahip olmadıklarını bildirmişlerdir<sup>[5]</sup>. Klasik bilgilerde İE'nin nadir bir komplikasyonu olarak belirtilen ve Mayo Kliniği'nde 16 yıllık süreyi içeren bir izlemde 628 İE olgusunun sadece %5'inde görülen mikotik anevrizmanın olgumuzda da muhtemelen polimikrobiyal İE'nin sonucu olarak geliştiği fakat anevrizma operasyonu sürecinde İE'nin değerlendirilemediğini düşünüyoruz<sup>[3,12]</sup>. MRSE ve *C. striatum*'un birlikte kandan yoğun olarak izole edildiği, ancak rezeke edilen vejetasyon dokusunda izolasyonun mümkün olmadığı (bunun büyük ölçüde cerrahiye-mikrobiyoloji laboratuvarı arası diyalog eksikliğine bağlı olarak, mikrobiyoloji dışı inceleme amacıyla dokuların yanlış bir ortam ve ısıda tutulmasıyla veya çok az bir oranda nedenini bilemediğimiz başka sebeple ilişkili olabileceğini düşünüyoruz) olgu bildirimiz, literatürler incelendiğinde ilk kez bildirilen bir kombinasyon özelliği göstermektedir.

Gerek ilk seri (başvuruda) gerekse ikinci seri (22. gün) ve 43. gün alınan kan kültürlerinin hepsinde (her seride 6 şişe) aynı bakterilerin ardışık ve benzer tarzda üremesiyle Aranson-Bor'un kontaminasyon kriterlerine göre nonkontamine özellik gösteren PE tablosunda etken olarak değerlendirdiğimiz iki suşu-

**Tablo 1. Kandan izole suşlara karşı hastadan farklı zamanlarda alınan kanlardaki pozitif antikor yanıtı titreleri**

Suşlar	Birinci kan	İkinci kan	Üçüncü kan	Dördüncü kan	Beşinci kan
• MRSE	1/320	1/1280	1/640	1/160	1/20
• <i>C. striatum</i>	1/160	1/640	1/2560	1/320	1/80

muz da çoğul dirençlidir<sup>[13]</sup>. Kırküç günlük antimikrobiyal tedavi yürütülmesine karşın MRSE suşunda kandan eradikasyon sağlanmış, ancak *C. striatum* suşunun kan kültüründe üremesi devam etmiştir. Hastaya klinik durumu, TEE ve kültür pozitifliğine bağlı olarak kapak replasmanı yapılmak zorunda kalınmıştır. Petroche ve arkadaşları, 3 olgulu PE bildirilerinde bu olgularda antimikrobiyal tedaviye yanıtın zayıf olduğunu belirtmişler, yine Saravolatz ve arkadaşları, PE'li 10 olgudan 3'ünde, başka bir çalışmada Reuben ve arkadaşları 4 PE'li olgunun 1'inde antimikrobiyal tedaviyle birlikte cerrahi tedavinin yapılmak zorunda kalındığını, ancak bu olguların özellikle gram-negatif bakteri ve fungal patojen kombinasyonlarından oluştuğunu bildirmişlerdir<sup>[10,11,14]</sup>.

Olgumuzun kan kültüründe persistan üreme özelliği gösteren *C. striatum*'la ilgili olarak değişik çalışmalar incelendiğinde; 52 olgulu bir bildiri de etkili antibiyotiklerin penisilin, gentamisin, eritromisin ve vankomisin olduğu, başka bir çalışmada ise çoğu *C. striatum* suşlarının eritromisine, klindamisine, tetrasikline dirençli oldukları bildirilmiştir<sup>[2,5]</sup>. Roberts ve arkadaşları, eritromisin, klindamisin dirençli bir *C. striatum* suşunda eritromisin ve klindamisin direnç geni erm cd'nin saptandığını ve bu genin 1973 yılında izole edilen eritromisin ve klindamisin dirençli *Corynebacterium diphtheriae*'da bulunan erm cd genini taşıyan 9.6 mD'lik plazmitten klonlandığını ve konjugasyonla aktarıldığını bildirmişlerdir<sup>[15]</sup>.

Sonuç olarak, çoğul dirençli iki suşun PE etkeni olduğu, öncesinde giriş yeri belli olmayan ve belli bir predispozan özelliği bulunmayan olgumuzda, direkt gelişen valvüler hasarın patogenezinde ilk kez görüldüğünü düşündüğümüz ilginç bir polimikrobiyal kombinasyonun önemi belirtilmiş, ayrıca deri, kütanöz membranlar ve nazofarenks gibi anatomik bölgelerde bulunan normal flora bakterilerinin uygun klinik tabloda endokarditten sorumlu etyolojik ajanlar olarak gözönüne alınmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- Clarridge JE, Spigel CA. *Corynebacterium* and miscellaneous irregular gram-positive rods *Erysipelothrix*, and *Gardnerella*. In: Murray PR, Baron L, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. 6<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 1995:357-78.
- Martinez-Martinez L, Suarez AL, Winstanley J, Ortega MC, Bernard K. Phenotypic characteristics of 31 strains of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical samples. J Clin Microbiol 1985;28:8-10.
- Karchmer AW. Infective endocarditis. In: Braunwald E (ed). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997:1077.
- Markowitz SM, Coudron PE. Native valve endocarditis caused by an organism resembling *Corynebacterium striatum*. J Clin Microbiol 1990;28:8-10.
- Rufael DW, Cohn SE. Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum*: Case report and review. Clin Infect Dis 1994;19:1054-61.
- Ortega VME, Crego EA, Esquerdo GJ, Lahoz GJ. Polymicrobial endocarditis: A clinical and evolutive study of 12 cases diagnosed during a 10-year period. Rev Clin Esp 1997;197:245-7.
- Houry D, Crisman T. Bivalve polymicrobial infective endocarditis. South Med J 1999;92:1098-9.
- Baddour LM, Meyer J, Henry B. Polymicrobial infective endocarditis in the 1980s. Rev Infect Dis 1991;13:963-70.
- Mah MW, Shafran SD. Polymicrobial endocarditis with eight pathogens in an intravenous drug abuser. Scand J Infect Dis 1990;22:735-7.
- Reuben AG, Musher DM, Hamill RJ, Broucke I. Polymicrobial bacteremia: Clinical and microbiologic patterns. Rev Infect Dis 1989;11:161-82.
- Petroche DC, Castello GJ, Lopez CA, et al. Polymicrobial endocarditis: Presentation of 3 cases. Ann Med Interna 1994;11:142-4.
- Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: An emerging problem. Clin Infect Dis 1995;20:16.
- Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. Ann Intern Med 1987;106:246-.
- Saravolatz LD, Burch KH, Quinn EL, Cox F, Madhavan T, Fisher E. Polymicrobial infective endocarditis: An increasing clinical entity. Am Heart J 1978;95:163-8.
- Roberts MC, Leonard RB, Briselden A, Schoenknecht FD, Coyle MB. Characterization of antibiotic-resistant *Corynebacterium striatum* strains. J Antimicrob Chemother 1992;30:463-74.

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Bekir KOCAZEYBEK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

34303, Cerrahpaşa-İSTANBUL

e-mail: bekirkcz@superonline.com

Makalenin Geliş Tarihi: 06.09.2001

Kabul Tarihi: 08.07.2002