
Endokardit ve Beyin Apsesi Olan Bir Olguda Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium*'a Bağlı Nozokomiyal Ventrikülit#

Ahmet SOYSAL*, Özden TÜREL*, Canan AYABAKAN**, Figen AKALIN**,
Adnan DAĞÇINAR***, Memet ÖZEK***, Mustafa BAKIR*

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü,

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü,

*** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Bölümü, İSTANBUL

ÖZET

Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF), son zamanlarda karşımıza çıkan önemli nozokomiyal patojenlerden biridir. VREF infeksiyonları arasında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir olarak rapor edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda yeterli konsantrasyona ulaşacak ilaç düzeyinin elde edilememesi ve çoğul ilaç direncinden dolayı tedavi alternatifleri kısıtlıdır. Burada beyin apsesi ve endokardit tanısıyla izlenirken eksternal ventriküler dren ilişkili VREF ventrikülit gelişen [vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) > 256 µg/mL, teikoplanin MİK > 256 µg/mL] ve duyarlı olduğu siprofloksasin ve tetrasiklin ile başarıyla tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, Eksternal ventriküler dren, Ventrikülit

SUMMARY

Nosocomial Ventriculitis Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a Patient with Endocarditis and Brain Abscess: A Case Report

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) isolates have emerged as significant nosocomial pathogens. Central nervous system infections involving VREF have rarely been documented and pose significant therapeutic difficulties due to frequent multidrug resistance and the difficulty in reaching therapeutic drug concentrations in the cerebrospinal fluid. We present a case of external ventricular drainage related infection with VREF who was treated successfully with ciprofloxacin and tetracycline (MIC for vancomycin and teicoplanin were > 256 µg/mL, and > 256 µg/mL, respectively).

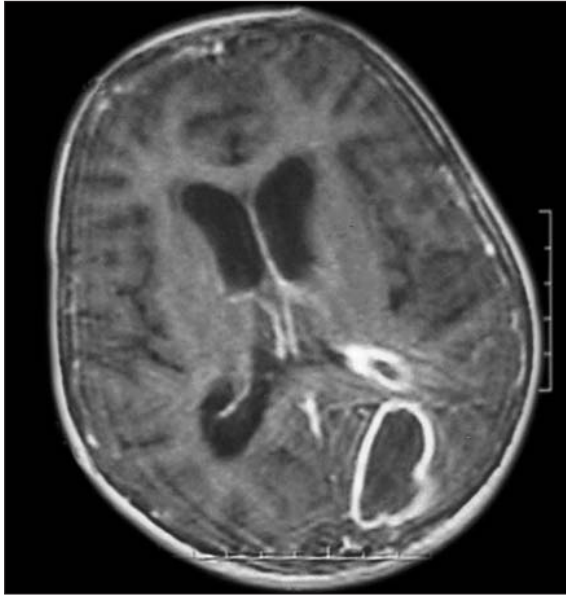
Key Words: *Enterococcus faecium*, vancomycin resistance, Cerebral ventricle, Infection

Bu olgu sunumu, 11-13 Mayıs 2005 tarihleri arasındaki 4. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Enterokoklar, üriner sistem infeksiyonları, cerrahi yara yeri infeksiyonları, nozokomiyal kan akımı infeksiyonları, infektif endokardit ve nadiren santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonlarının bilinen ajanlarıdır^[1,2]. Uzun süre hastanede yatış ve antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda çoğul ilaç dirençli enterokoklara bağlı infeksiyonlar karşımıza çıkmaktadır^[1-4]. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF), tedavisi oldukça zor bir nozokomiyal patojendir^[3-5]. VREF'ye bağlı SSS infeksiyonları nadirdir ve genellikle cerrahi girişim, yabancı cisim (şant), uzun süre hastanede yatış ve çoklu antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir^[4,5]. Konjenital kalp hastalığı zemininde gelişen endokardit ve beyin apsesi tanısıyla izlenirken, ventriküler dren ilişkili VREF ventrikülüti gelişen ve başarıyla tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

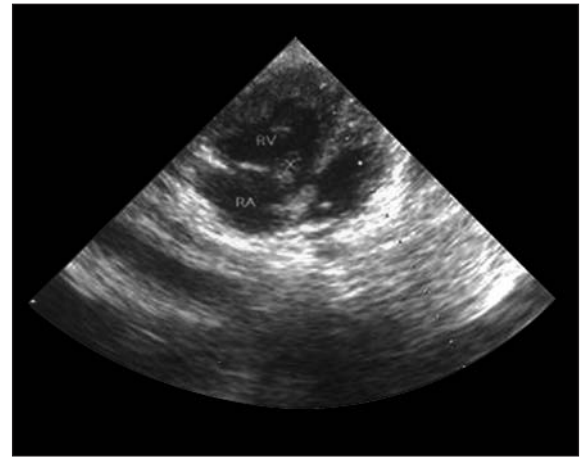
OLGU SUNUMU

Bir yaşındayken siyanötik konjenital kalp hastalığı saptanan, ancak takip edilmeyen dokuz yaşında kız hasta baş ağrısı, ateş, kusma ve nöbet geçirme şikayetleriyle hastaneye başvurmuştur. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde sol oksipital lobda 2 x 1 cm ve 1 x 0.5 cm boyutlarında, etrafında kontrast madde tutulumu olan apse ile uyumlu görünüm saptanması üzerine beyin apsesi tanısıyla üç hafta süreyle vankomisin, sefotaksim ve metronidazol tedavisi uygulanmıştır (Resim 1). Klinik ve radyolojik düzelme olmaması üzerine hastanemize sevk edilmiştir.



Resim 1. Bilgisayarlı beyin tomografisinde sol oksipital lobda 2 x 1 cm ve 1 x 0.5 cm boyutlarında etrafında kontrast madde tutulumu olan apse ile uyumlu görünüm.

Başvuruda bilinç açık, çevreyle ilgisiz, cilt ve mukozalar siyanötik, çomak parmak ve sol 2.-3. interkostal aralıkta duyulan 3/6 sistolik ejeksiyon üfürümü saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 11.400/mm³, Hb 18.9 g/dL, Hct %54.5, Plt 299.000, serum aspartat aminotransferaz (AST) 18 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 9 IU/L, BUN 7 IU/L, kreatinin 0.31 mg/dL olarak bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lökosit görülmemiş, protein 64 mg/dL, glikoz 69 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Ekokardiyografisinde çift çıkışlı sağ ventrikül, pulmoner stenoz, PDA ve triküspit leafleti üzerinde 7.8 x 5.4 mm çapında vejetasyon saptanmıştır (Resim 2). Apse boşaltımı ve eksternal ventriküler drenaj uygulanan hastanın tedavisi seftriakson, metronidazol ve intraventriküler gentamisin olarak düzenlenmiştir. Kan kültürü, BOS ve apse materyalinden alınan örneklerde üreme olmayan, ancak tedavinin ondördüncü gününde ateş, baş ağrısı ve karın ağrısı yakınması olan hastanın tekrarlanan BBT incelemesinde hidrosefalide artış gözlenmesi üzerine eksternal ventriküler dreni değiştirilmiştir. Antibiyotikleri kesilerek iki gün sonra tekrarlanan BOS incelemesinde 130 lökosit/mm³, protein 94 mg/dL, glikoz 38 mg/dL olarak tespit edilmiştir. BOS ve kan örneklerinin %5 koyun kanlı jelöz besiyerindeki kültürlerinde, gram-pozitif zincir yapmış kok üremesi saptanmış, katalaz negatif, PYR pozitif özelliklerinin yanı sıra Vitek (Phaenix) otomatize sistemi ile *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Suşun antibiyotiklere duyarlılık deneyleri Vitek tam otomatize sistemi ve "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, CLSI)" stan-



Resim 2. Olgunun ekokardiyografisinde çift çıkışlı sağ ventrikül, pulmoner stenoz, PDA ve triküspit kapakçık üzerinde 7.8 x 5.4 mm çapında vejetasyon görünümü.

dartlarına uygun olarak elde disk difüzyon (Kirby Bauer) yöntemiyle incelenmiştir. Siprofloksasin [minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK): 1 µg/mL] ve tetrasiklin haricindeki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu görülen suşun vankomisine ve teikoplanine direnci ayrıca E-test ile araştırılmış ve MİK değerleri vankomisin için > 256 µg/mL, teikoplanin için > 256 µg/mL olarak saptanmıştır. Siprofloksasin [20 mg/kg/gün dozundan intravenöz (IV) ve 1 mg/kg/gün dozundan intraventriküler] ve tetrasiklin (20 mg/kg/gün dozunda peroral) başlanan hastanın takibinde ateşi ve konvülsiyonu olmamış, BOS incelemelerinde düzelme izlenmiş, BOS ve kan kültürlerinde üreme olmamıştır. Tedavisi altı haftada tamamlanmış ve kontrol ekokardiyografisinde triküspit kapaktaki vejetasyon küçülerek kalsifik görünüm almıştır. Beyin apsesi tamamen gerileyen, hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant takılan hasta, konjenital kalp hastalığına yönelik operasyon planlanarak taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Enterokoklar, gastrointestinal sistemin normal florasında yer alan mikroorganizmalar olarak bilinmekle birlikte, 1906 yılında endokardit ve üriner sistem infeksiyonuna yol açabilen bir patojen, sonraki yıllarda ise yenidoğanda ve bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda invaziv bakteriyel infeksiyon etkenleri olarak tanımlanmıştır^[1]. Sefalosporinlere, antistafilokoksik penisilinlere, klindamisin ve aminoglikozidlere karşı doğal olarak dirençli olan enterokoklarda vankomisin direnci ilk kez 1986 yılında Fransa ve İngiltere'de tanımlanmış ve sonraki yıllarda da özellikle *E. faecium* ile çoğul ilaç dirençli nozokomiyal infeksiyonlar bildirilmiştir^[1,2]. Ülkemizde ilk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşu 1999 yılında Vural ve arkadaşları tarafından Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiş, bunu diğer olgular takip etmiştir^[6-8].

VRE'lerle kolonizasyon ve infeksiyon riski, sefalosporin, vankomisin ve anaerobik etkenlere yönelik ilaç kullanımıyla artmaktadır^[1-4]. Nozokomiyal bulaş ise uzun süre hastanede yatış, VRE ile kolonize olan bir hastaya yakınlık gibi faktörlerle ilişkilidir^[1,2]. Olgumuzun başvuru alınan kültürlerinde üreme olmamakla birlikte, yatışının 16. gününde alınan kan ve BOS kültürlerinde VREF üremesi saptandığından ve o dönemde hastanemizde yatan hastalar arasında VRE ile kolonize veya infekte hastalar da olduğundan nozokomiyal geçiş düşünülmüştür. Hastanemiz pediatri servisinde ilk defa Ağustos 2003 tarihinde 15 aylık opere mesane rabdomiyosarkom tanılı bir

hastada nefrostomiden alınan idrar kültüründe VRE izolasyonunu takiben hasta ve sağlık personelinin rektal sürüntü örnekleri alınarak aktif sürveyans başlatılmıştır. VRE saptanan hasta ayrı bir odada izole edilmiş ve bariyer önlemleri (eldiven, önlük vb.) uygulanmıştır. Bildirilen ilk vakadan sonraki dönemde pediatri servisinde toplam 9 VRE ile infekte hasta belirlenmiş, bu hastaların yedisinde VRE'ye bağlı kan akımı infeksiyonu, birinde üriner sistem infeksiyonu ve birinde yumuşak doku infeksiyonu saptanmıştır. Temmuz 2004 tarihinden sonra pediatri servisinde VRE infeksiyonuna rastlanmamıştır.

Enterokoklara bağlı menenjit vakaları nadirdir ve çoğunlukla *Enterococcus faecalis* ile meydana gelir^[9]. *E. faecium* vakaların yalnızca %10'undan sorumlu olmakla birlikte, çoğunlukla ampisilin ve vankomisin direnci nedeniyle tedavisi en zor olanıdır^[9,10]. Literatürde yaşları 16 gün ile 71 yaş arasında değişen dokuz nozokomiyal VREF menenjitinde predispozan faktörler arasında şant infeksiyonları, nöroşirürjikal girişimler, gastrointestinal hastalık ve aspergilloz bildirilmektedir^[9]. Vakaların üçünde, aynı zamanda VREF bakteremisi tespit edilmiştir. Çocuklarda tanımlanan VREF menenjitlerinde altta yatan SSS patolojisi (nöral tüp defekti ya da hidrosefali) ve genellikle uzun süre vankomisin ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü mevcuttur^[5,10]. Bizim olgumuzda, bize başvurmadan önce uzun süreli vankomisin, sefotaksim ve metronidazol kullanımının yanında cerrahi girişim öyküsü mevcuttu.

Enterokok menenjitlerinde mortalite oranı %13-33'tür ve etken VREF olduğunda, tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle mortalite ve morbidite artmaktadır^[9]. Teikoplanin, kloramfenikol, rifampisin, klindamisin, streptomisin, penisilin, amikasin ve kinupristin/dalfopristin gibi ilaçlar çeşitli kombinasyonlarda kullanılmıştır, ancak optimal tedavi bilinmemektedir. BOS'a geçişi iyi olan, ancak enterokoklara karşı bakteriyostatik etki gösteren kloramfenikol ile başarıyla tedavi edilen vakaların yanında, BOS sterilizasyonunun sağlanamadığı vakalar da bildirilmektedir^[9,10]. Kinupristin/dalfopristin, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından VRE infeksiyonlarında kullanımı onaylanan bir streptogramin kombinasyonudur. IV ve/veya intraventriküler kullanımıyla tedavi etkinliği bildirilmekle birlikte, endokarditli bir vakada kan kültüründe VREF üremesi devam etmiş ve kloramfenikol ve minosiklin ile tedavi edilmiştir^[3,4,11,12]. Yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonların ilk üyesi olan linezolid, VREF'ye karşı in vitro olarak etkin, ancak bakteri-

yostatiktir. Erişkinde VREF'ye bağlı deri, yumuşak doku ve pnömonilerde kullanımı onaylanmış, çocukta da başarıyla tedavi edilen bir VREF ventrikülitini bildirilmiştir^[5]. Olgumuzun tedavi edildiği dönemde linezolid ülkemizde mevcut değildi.

Ventriküloperitoneal şant infeksiyonlarında önerilen tedavi bakteriyel menenjitteki gibidir, ancak bakteri eradikasyonu sağlanamayan olgularda antibakteriyel ajanın direkt olarak ventrikül içine verilmesiyle daha yüksek düzeyde antibiyotik seviyelerine ulaşılabilir^[13]. Florokinolonlar, potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmakla birlikte, diğer antibiyotiklere dirençli, hayatı tehdit edici infeksiyonlarda değerli olabilir. Çoğul ilaç dirençli VRE endokarditinde deneysel çalışmalarda siprofloksasinin, ampisilin veya novobiyosin ile kombine kullanımıyla başarılı sonuçlar alınmıştır^[14,15]. Çocuklarda intraventriküler siprofloksasin kullanımına dair veriler sınırlıdır. Bilgen ve arkadaşları, çoğul dirençli gram-negatif ventrikülitini olan iki yenidoğan olgusunda siprofloksasini intraventriküler ve intratekal olarak kullanmıştır. Her iki olgu da başarılı olarak tedavi edilmiş ve olgularda ilaç toksisitesi görülmemiştir^[16]. Tetrasiklinler bakteriyostatik etkileri sebebiyle ciddi enterokok infeksiyonlarında nadiren kullanılmakla birlikte, bazı VRE infeksiyonlarında etkili olduğu bildirilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi sebebiyle kemik iliği transplantasyonu uygulanan altı yaşında bir olguda katetere bağlı kan akımı infeksiyonunda etken olarak izole edilen VREF suşu tetrasiklin ve kinupristin/dalfopristine hassas olarak belirlenmiştir. Kateterin çıkarılması ve kinupristin/dalfopristin tedavisine rağmen bakteremi devam eden hastaya IV tetrasiklin tedavisi başlanmış ve tedavinin 48. saatinden itibaren kan kültüründe üreme olmamıştır^[17]. Katetere bağlı kan akımı infeksiyonu tanısı alan başka bir hastaya kateterin çıkarılmasını takiben doksisisiklin uygulanmış ve başarıyla tedavi edilmiştir^[18]. Bizim olgumuzda, ventrikülden alınan BOS örneğinde ve kanda üreyen *E. faecium*, ampisiline, yüksek doz gentamisine ve vankomisine dirençli, siprofloksasin ve tetrasikline ise duyarlı bulundu (vankomisin MİK > 256 µg/mL, teikoplanin MİK > 256 µg/mL, siprofloksasin MİK= 1 µg/mL). Siprofloksasin (IV ve intraventriküler) ve tetrasiklin (PO) başlanan hastanın kan ve BOS kültürleri 48. saatte steril kaldı, ventrikülit ve endokarditi başarıyla tedavi edildi.

VRE'nin hastane içi yayılımının önlenmesi için infeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra akılcı antibiyotik kullanımı özendirilmeli ve gereksiz vankomisin kullanımının önüne geçilmelidir. Klinik örnekler-

de VREF tespit edildiğinde, kloramfenikol, siprofloksasin, rifampisin, tetrasiklin ve streptomisin duyarlılıklarının da belirlenmesi gerektiğini düşünüyoruz. VREF'ye bağlı ventrikülitte eğer mikroorganizma duyarlıysa ve başka seçenek yoksa siprofloksasinin intraventriküler ve IV olarak güvenle kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. English KB, Shenep JL. Enterococcal and viridans streptococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia PA: WB Saunders, 2004:1175-204.
2. Murray BE. Vancomycin resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
3. Tan TY, Pitman I, Penrose-Stevens A, Simson BA, Flanagan PG. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventricular drain infection with quinupristin/dalfopristin and review of the literature. J Infect 2000;41:95-7.
4. Kanchanapoom T, Koirala J, Goodrich J, et al. Treatment of central nervous system infections by vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;45:213-5.
5. Graham LP, Ampofo K, Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. Pediatr Infect Dis J 2002;21:789-800.
6. Vural T, Şekerci AÖ, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. Ankem Derg 1999; 13:1-4.
7. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. Ankem Derg 1999;13:501-5.
8. Öngen B, Gürler N, Akova B, et al. First report of the clinical isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* in Turkey (abstract). Clin Microbiol Infect 2001;7(Suppl 1):544.
9. Zeana C, Kubin C, Della-Latta P, Hammer S. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001;33:477-82.
10. Sayonara P, Robinson S, Rodolfo B. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with chloramphenicol. Pediatr Infect Dis J 1999;18:483-7.
11. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin-dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 1999;44:251-61.
12. Safdar A, Bryan C, Stinson S, Saunders DE. Prosthetic valve endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: Treatment with chloramphenicol plus minocycline. Clin Infect Dis 2002;34:61-3.
13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-84.
14. Landman D, Quale JM, Mobarakai N, Zaman MM. Ampicillin plus ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by multidrug resistant *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 1995;36:253-8.

15. Quale JM, Landman D, Mobarakai N. Treatment of experimental endocarditis due to multidrug resistant *Enterococcus faecium* with ciprofloxacin and novobiocin. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:797-802.
16. Bilgen H, Özek E, Erkan E, et al. Treatment of multiresistant gram negative ventriculitis with intraventricular ciprofloxacin. *Marmara Medical Journal* 1998;11:122-3.
17. Hove RA, Robson M, Oakhill A, Cornish JM, Millar MR. Successful use of tetracycline as therapy of an immunocompromised patient with septicemia caused by vancomycin-resistant enterococcus. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:144-5.
18. Moreno F, Jorgenson JH, Weiner M. An old antibiotic for a new multiple resistant *Enterococcus faecium*? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;20:41-3.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Ahmet SOYSAL

Marmara Üniversitesi Hastanesi

Pediyatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü

Tophanelioğlu Caddesi

Altunizade-İSTANBUL

e-mail: ahsoysal@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 07.09.2005

Kabul Tarihi: 27.01.2006