

Penisiline Dirençli Viridans Streptokok Endokarditi: Olgu Sunumu

Nilgün Erten, M.Akif Karan, Cemil Taşçıoğlu, Murat Dilmener, Abdülkadir Kaysı

Özet: *İnfektif endokardit tedavi edilmediği takdirde hemen daima ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. İnfektif endokardit olgularının önemli bir kısmında etken viridans streptokoklar olduğundan, özellikle doğal kapak endokarditinde hemokültür alındıktan sonra kristalize penisiline tedaviye başlanır. Bu yazıda penisiline dirençli viridans streptokokların neden olduğu bir doğal kapak infeksiyeli endokardit olgusu sunulmaktadır. Viridans streptokoklardaki penisilin direnci infeksiyeli endokardit tedavisi ve profilaksisinde önemli bir sorun olabilir ve antimikrobik seçiminde değişiklik gerektirebilir.*

Anahtar Sözcükler: *İnfektif endokardit, penisiline direnç, viridans streptokoklar.*

Summary: *Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans streptococci. A case report. Infective endocarditis is virtually always fatal if untreated. Viridans streptococci cause most of native valve endocarditis, and after obtaining blood culture penicillin G treatment is started. However, penicillin-resistant viridans streptococci cause difficulties in antimicrobial treatment. In this article, a case of native valve infective endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci was presented, and the importance of these rare pathogens underlined during the treatment and prevention of infective endocarditis.*

Key Words: *Infective endocarditis, penicillin resistance, viridans streptococci.*

Giriş

İnfektif endokardit, kalbin endotelial yüzünde tromboz ve fibrin birikiminden oluşan vejetasyonlarla karakterizedir. Akut endokardit en sık *Staphylococcus aureus* ile, subakut bakteriyel endokardit en sık hasarlı kalp kapağında viridans streptokoklarla oluşur (1). Viridans streptokoklar, -hemolitik streptokoklar içinde heterojen bir grup bakteri olup ağız, üst gastrointestinal traktüs ve orofarinksin normal florası içinde yer alır. Viridans streptokok türleri içinde *S.salivarius*, *S.mutans*, *S.sanguis* ve *S.mitis* bulunmaktadır (2). İnfektif endokarditin etkin bir tedavisi için spesifik patojenin identifikasyonu ve antimikrobik ajanlara karşı duyarlılığının belirlenmesini gerekir. Etken mikroorganizmanın viridans streptokoklar olduğu düşünülen olgularda, hemokültür alındıktan sonra tedavi olarak kristalize penisilin 24 milyon ünite/gün başlanmaktadır. Bu yazıda dış çekimini takiben infeksiyeli endokardit gelişen ve hemokültürde penisiline dirençli viridans streptokokların ürettiği bir olgu sunuldu ve infeksiyeli endokardit tedavisi gözden geçirildi.

Olgu

44 yaşında erkek hasta, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın 20 gün önce ateşinin üşüme ve titreme ile 39°C'ye yükseldiği; gittiği hekim tarafından antibiyotik tedavisi başlandığı, ancak tedaviden yarar görmediği ve bu arada yapılan tetkiklerde

de bir tanı konulmadığı öğrenildi. Hasta 27 yıl önce aort koarktasyonu nedeni ile opere edilmişti. Fizik muayenesinde arter kan basıncı 150/80 mmHg, nabız 88/dakika ve ritmik olup, mezokardiyak odakta 2/6 sistolik ve apekte koltuk altına yayılan 2/6 şiddetinde pansistolik üfürüm işitiliyordu.

Hasta sebebi bilinmeyen ateş etyolojisini araştırmak üzere yatırıldı. Hemoglobin 12.3 gr/dl, hematokrit % 34, lökosit 12 400/mm³ (%80 nötrofil), trombosit 372 000/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı 72 mm/saat, albümin 2.66 g/dl, -globulin 2.12 gr/dl olarak saptandı. İdrar sedimentinde 2-3 eritrosit mevcuttu. Teleradyografide kalp-toraks oranı 0.50 olarak bulundu ve elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi kriterleri saptandı. Yatırıldığı ilk gün hastadan idrar ve kan kültürleri alındı. Wright aglütinasyon testi negatif sonuç verdi. Ekokardiyografik tetkikte mitral kapak hastalığı (romatizmal?), mitral kapak ön küspis arka yüzde vejetasyon izlenimi veren görüntü saptandı. Hasta tekrar sorgulandığında ateşinin yükselmesinden 10 gün kadar önce kökünde apse gelişmiş bir dişini çektiği öğrenildi.

Hastaya infeksiyeli endokardit tanısı konularak kristalize penisilin 6x4 milyon Ü/gün ve gentamisin 160 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın 2. gün ateşi 36.5°C'ye düştü. Hemokültürde penisiline dirençli viridans streptokoklar (MIC, 0.5 µg/ml) ürettiği ve vankomisine duyarlı olduğu bildirildi. Ancak başlanan tedavi ile hastanın semptomları gerilediği için tedaviye aynen devam edildi. Tedavinin 15. günü kontrol ekokardiyografisinde vejetasyon izlenimi veren görüntünün hafif küçülmekle birlikte devam ettiği göz-

lendi. Hastanın tedavisinin 1. ayı tamamlanınca yapılan ekokardiyografide mitral ön küspiste vejetasyonların aynen devam ettiği görüldü. Bu sırada hastanın tekrar ateşi yükseldi. Tekrar hemokültür alındı. Kültürde yine viridans streptokoklar üredi ve duyarlık testinde yine penisiline dirençli ve vankomisine duyarlı olduğu bildirildi. Bunun üzerine kristalize penisilin kesilerek vankomisin 4x500 mg başlandı. Ertesi gün ateş düştü. Tedavinin ikinci haftasında alınan hemokültürde üreme olmadı. Eritrosit sedimantasyon hızı saatte 35 mm/saat'e düştü, anemisi düzeldi. Kontrol ekokardiyografisinde mitral kapaktaki vejetasyonun çok küçüldüğü görüldü. Vankomisin tedavisi 4 haftaya tamamlandı.

İrdeleme

Olgumuzda etken olarak viridans streptokok düşünüldüğü için tedaviye penisilin G 24 milyon ünite/gün ve gentamisin 180 mg/gün başlandı. Hemokültür sonucu ise penisiline dirençli viridans streptokoklar ürediği bildirildi. Ancak hastanın başta ateşinin düşmesi ve klinik tablonun düzelmeye başlaması mevcut tedaviye yanıt almıyor izlenimi yarattığından tedavi protokolü hemen değiştirilmedi; ancak hastanın 15 gün sonra yapılan ekokardiyografisinde vejetasyonun aynen devam etmesi, ateşini yeniden yükselmesi ve hemokültürde yeniden penisiline dirençli viridans streptokokların üremesi üzerine vankomisin tedavisine geçildi. İki gün sonra ateşi düşen hastanın bir hafta sonra hemokültürü negatifleşti ve 15 gün sonraki ekokardiyografisinde vejetasyonda belirgin bir küçülme saptandı.

Gram-pozitif koklara bağlı infeksiyonların tedavisinde penisilin direnci son 15 yıldır giderek artan bir sorun olmaktadır (3). β -laktam antibiyotiklere direnç gelişimi çeşitli mekanizmalarla olur. En sık görüleni antibiyotik β -laktamaz ile hidrolizidir. Bir diğer mekanizma penisilin bağlayan proteinlere karşı penisilinün afinitesinin azalmasıdır (4,5). Viridans streptokok grubunda da penisilin duyarlılığının azaldığına ve penisilin direnci geliştiğine ilişkin yayınlar mevcuttur (6-9).

Penisiline dirençli viridans streptokok türlerinin artması infektif endokardit profilaksisi ve tedavisinde bazı değişiklikleri zorunlu kılabilir. Penisiline duyarlı streptokoklarda (MIC, $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$) tedavide ilk seçenek kristalize penisilin 12-18 milyon/gün (4 hafta) \pm streptomisin 7.5 mg/kg/gün (veya gentamisin 1 mg/kg/gün) iken penisiline dirençli viridans streptokok (MIC, $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$) türlerinde ilk seçenek vankomisin 4x500 mg/gün'dür (1). Penisiline dirençli *Streptococcus sanguis* ile oluşturulan deneysel infektif endokardit tedavisinde vankomisin-gentamisin kombinasyonu, imipenem-gentamisin kombinasyonu veya teikoplanin-gentamisin kombinasyonu etkili bulunmuştur (10,11).

Ayrıca penisiline dirençli viridans streptokok türleri infektif endokardit profilaksisinde de değişikliğe neden olabi-

li. Nishi ve arkadaşları (12) infektif endokardit prevalansı yüksek 31 çocukta yaptıkları çalışmada çocukların oral florasında penisiline dirençli viridans streptokok türlerinin egemen olduğunu ve standard profilaksisinin bu çocuklarda yeterli olmayabileceğini bildirmiştir.

Gerçekten penisiline dirençli viridans streptokok türlerinin kritik bir orana yükselmesi özellikle riskli hastalarda hem hemokültür sonucu gelene kadar başlanacak tedavi seçimini hem de infektif endokardit profilaksisini tamamen değiştirebilir. Bu yönüyle romatizmal kapak hastalıklarının ve dolayısı ile infektif endokarditin Batı'dakinden daha yüksek oranda görüldüğü ülkemizde böyle bir kritik oranı belirlemek için daha fazla sayıda olgu bildirim ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Levison ME. Infective endocarditis. In: Goldman L, Bennett JC eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1631-40
2. Wessels MR. Streptococcal and enterococcal infections. In: Fauci S, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:885-92
3. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83
4. Archer GL, Polk RE. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In: Fauci S, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:856-69
5. Öztürkeri H. *Streptococcus pneumoniae*'de penisiline direnç mekanizmaları. *Klimik Derg* 1997;10:51-4
6. Levitz RE. Prosthetic-valve endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus mitis* [Letter]. *N Engl J Med* 1999; 340:1843-4
7. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemoter* 1998; 41:621-7
8. Voirit P, Weber M, Gerard A. Persistence of *Streptococcus mitis* in an aortic regurgitation after 25 days penicillin-netilmicin combination therapy. *N Engl J Med* 1988; 318:1067-8
9. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemoter* 1996; 40:891-4
10. Martinez F, Martin-Luengo F, Garcia A, Valdes M. Treatment with various antibiotics of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus sanguis*. *Eur Heart J* 1995; 16:687-91
11. Martinez F, Martin-Luengo F, Garcia A, Valdes M. Treatment with imipenem of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant *Streptococcus sanguis*. *J Antimicrob Chemoter* 1994; 33:1201-7
12. Nishi J, Yoshinaga M, Nomura Y. Prevalance of penicillin resistant viridans streptococci in the oral flora of Japanese children at risk for infective endocarditis. *Circulation* 1999; 99:1274-5