

# *Lactococcus garviae* Endokarditi

## *Lactococcus garviae* Endocarditis: Case Report

Prof.Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ,<sup>a</sup>  
Dr. Gülşah YENİDÜNYA,<sup>b</sup>  
Dr. Şule ÇELİK,<sup>a</sup>  
Dr. Nilşen GÜNEY,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Kenan MİDİLLİ,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Işıl BAVUNOĞLU,<sup>c</sup>  
Prof.Dr. Zeki ÖNGEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

<sup>b</sup>Kardiyoloji AD,

<sup>c</sup>Acil Tıp AD,

İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.10.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Prof.Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ

İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

İstanbul

TÜRKİYE/TURKEY

nevriegonullu@yahoo.com

**ÖZET** *Lactococcus garviae* nadir görülen düşük virulanslı fırsatçı bir patojendir. Son yirmi yıl içerisinde insanda sadece birkaç enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu endokardit olgusu olduğu saptanmıştır. Bu yazıda bir *L. garviae* endokarditi olgusu sunulmuştur. Elli dört yaşında erkek hasta Kasım 2009 tarihinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Polikliniğine başvurdu. Hasta bir haftadır devam eden ateş, üşüme ve halsizlik şikayetleri nedeniyle hastaneye yatırıldı. Alınan tüm kan kültürlerinde Vitek 2 otomatize sistem ile *L. garviae* olarak tanımlanan Gram pozitif koklar üremiştir. Bakterinin fenotipik identifikasyonu 16 S rRNA geni dizi analizi ile doğrulandı. Altı haftalık vankomisin ve siprofloksasin tedavisi sonucunda hastanın klinik semptomları ve C-reaktif protein değerlerinde düzelme saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Endokarditler; olgu sunumları

**ABSTRACT** *Lactococcus garviae* is a rare opportunistic pathogen with a low virulence. In humans, only a few cases infected with this agent were reported in the previous two decades. Most of these cases had endocarditis. In this paper, a case of *L. garviae* endocarditis is presented. A 54-year-old male was referred to Emergency Department of Cerrahpaşa Medical Faculty in November 2009. The patient was hospitalized due to complaints of fever, chills and fatigue that had been present for a week. Gram positive cocci which were identified as *L. garviae* with Vitek 2 automatized system grew in all of the obtained blood cultures. Phenotypic identification of the bacteria was confirmed with 16 S rRNA gene sequence analysis. Clinical symptoms and CRP values of the patient improved after six weeks of vancomycin and ciprofloxacin treatment.

**Key Words:** Endocarditis; case reports

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(2):588-92**

**L**actococcus cinsi bakteriler *Streptococcus* cinsi bakterilerden 1985 yılında genetik çalışmaların sonucunda ayrılmıştır.<sup>1</sup> *Lactococcus* cinsi bakteriler fenotipik olarak sekiz türe ayrılmıştır:<sup>2</sup>

1. *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*
2. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*
3. *Lactococcus lactis* subsp. *hardniae*
4. *Lactococcus garviae*
5. *Lactococcus piscium*
6. *Lactococcus plantarum*

doi: 10.5336/medsci.2010-21674

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

### 7. *Lactococcus raffinolactis*

### 8. *Lactococcus xylosoe*

*Lactococcus* cinsi bakteriler serogrup N, fakültatif anaerob, katalaz negatif, sitokrom oksidaz negatif, Gram (+) koklardır. Laktokoklar çevrede ve besin maddelerinde bulunabilmektedir. Laktokokların bazı türleri fermente süt ürünlerin yapımında kullanılmasıyla birlikte, özellikle besin endüstrisinde önem kazanmıştır. *L. garviae* sığırlarda mastit ve balıklarda enfeksiyon nedenidir. *L. garviae*'nin neden olduğu hastalıklar genellikle yazın su sıcaklığının yüksek olduğu dönemlerde görülür. *L. garviae* insanlarda düşük virulansı olan nadir görülen bir patojendir ve seyrek olarak enfeksiyon etkeni olur.<sup>3</sup> Dünya literatüründe çoğu endokardit, ve daha nadir olarak osteomyelit, karaciğer absesi, peritonit ve odağı bilinmeyen bakteriyemi olmak üzere 12 olgu bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda çeşitli semptomlar ile hastanemize başvuran ve başarı ile tedavi edilen bir *L. garviae* endokardit vakası sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Elli dört yaşında erkek hasta İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Dahiliye Polikliniğine bir haftadır devam etmekte olan üşüme, titreme, ateş ve halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Hastaya altı yıl önce üç damar koroner arter baypas ve aort kapak replasmanı operasyonu yapıldığı öğrenildi. Üç ay önce ani gelişen konuşma bozukluğu ve denge kaybı belirten hastada, uygulanan serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde serebrovasküler iskemi bulguları saptandığı; karotis anjiyografisinde ise, sol arteria carotis communis bulbusunda ve aynı taraftaki arteria carotis internanın proksimal kısmında %98 stenoz saptandığı öğrenildi. Anjiyografiden iki hafta sonra üşüme, titreme ve ateş yakınmalarıyla hastanemize başvuran hastanın fizik muayenesinde; ateş 38,5°C, sistolik arter basıncı 130/80 mmHg, kalp tepe atımı 88/dakika, solunum sesleri iki taraflı bronkoveziküler, tüm kalp odaklarında 3/6 sistolik üfürüm ve sternum sol yanında erken diastolik üfürüm saptandı. Batın muayenesinde sağ kot altını bir santimetreyi aşan hepatomegali palpe edildi. Nörolojik muayenede sağ tarafta hemipleji ve sağ santral fasial paralizi tespit edildi.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz kan hücreleri 12530 mm<sup>3</sup>, nötrofil %81, C-reaktif protein (CRP) 260 mg/L, sedimentasyon hızı 75 mm/saat saptandı. Hastadan altı saat aralıklarla ikişer set kan kültürü alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı; penisilin allerjisi nedeni ile vankomisin 2x1 g, gentamisin 3x80 mg ve rifampisin 600 mg/gün olarak düzenlendi.

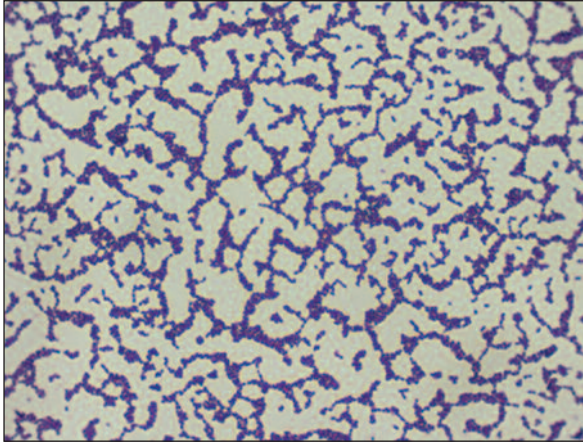
Transözofageal ekokardiyografi (TEE) görüntülenmesinde; protez aort kapak üzerinde 0,7x0,3 mm boyutlarında hareketli vejetasyon ve apse formasyonu başlangıcı ile hafif paravalvüler kaçak izlendi. Diğer kapakların yapı ve hareketleri ile perikart normal saptandı.

Aynı gün alınan dört kan kültüründe, ikisinde bir gün sonra, diğer ikisinde ise iki gün sonra pozitiflik saptandı. Yapılan Gram boyamasında Gram (+) koklar görüldü. Yapılan fenotipik identifikasyonda üreyen bakterinin fakültatif anaerob, katalaz negatif, PYR ve safra-eskülin reaksiyonları olumlu olduğu bulundu. Vitek 2 (Biomerieux) otomatize cihazla yapılan identifikasyonda dört şişede de üreyen mikroorganizmanın *L. garviae* olduğu saptandı. *L. garviae*'nin mikroskopumuzda çekilmiş Gram görüntüsü Resim 1'de, koloni morfolojisi ise Resim 2'de gösterilmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogramda *L. garviae* için beklenen klindamisin direnci bulundu. Penisilin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri (0,38 µg/mL) ise orta düzey duyarlılık sınırları içindeydi. Vitek sonucunu doğrulamak amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve DNA dizi analizi yapıldı. Suşun fenotipik ve genotipik incelenmesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalının Laboratuvarlarında yapıldı.

### PZR VE DNA DİZİ ANALİZİ

Universal "eubacteri" primerleri kullanılarak 16S rRNA geninin bir bölümü PZR ile çoğaltıldı (Resim 3). PZR ürününün dizi analizi gerçekleştirildi. Elde edilen DNA dizisi Blast programı ile Gen Bankasında bulunanlar ile karşılaştırılarak *L. garviae* olarak tanımlanmıştır.

Kan kültüründe saptanan bakterinin vankomisin ve gentamisine duyarlı, rifampisine dirençli olduğu saptandı. Antibiyoterapiye vankomisin 2x1 g



**RESİM 1:** *Lactococcus garviae*'nin gram görüntüsü.  
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



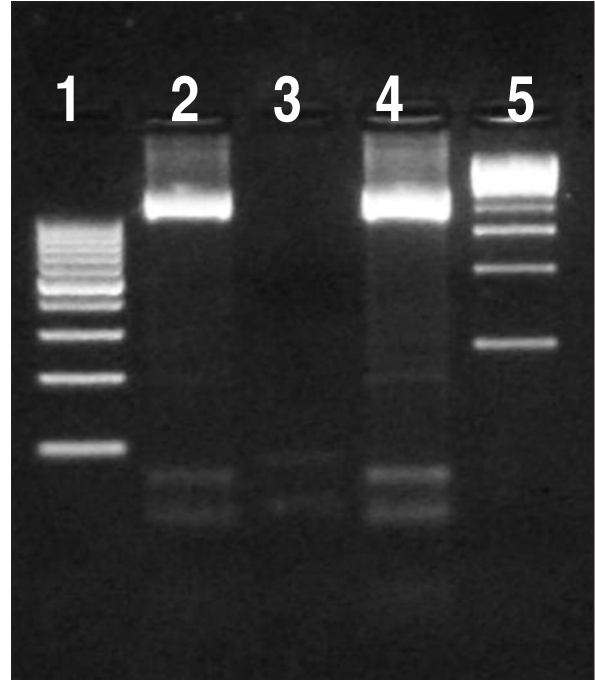
**RESİM 2:** *Lactococcus garviae*'nin koloni görüntüsü.  
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

ve gentamisin 3x80 mg olarak devam edildi. Tedavinin on birinci gününde üre ve kreatinin değerlerinde yükselme olması ve glomerüler filtrasyon hızının 40 mL/dk üzerinde saptanması üzerine, gentamisin kesilerek antibiyoterapi vankomisin 1x1 g ve siprofloksasin 2x200 mg (IV) olarak renal dozdan yeniden düzenlendi. Tedavinin on üçüncü gününde tekrarlanan TEE'de apse formasyonunda ve

paravalvüler kaçakta artış izlenmesi üzerine kalp damar cerrahisi tarafından tekrar değerlendirilen hastada preoperatif %50'nin üzerinde kardiyak risk saptanarak, antibiyoterapinin altı haftaya tamamlanması önerildi. Antibiyoterapinin dördüncü haftasında hastanın klinik semptomlarında, ateş yanıtında ve CRP değerlerinde düzelme izlendi. Antibiyoterapi altı haftaya tamamlandıktan sonra TEE tekrar edildi ve hasta operasyon açısından kalp damar cerrahisine tekrar konsülte edildi. Cerrahi endikasyonu bulunan olgumuza, yüksek riskli olmasından dolayı cerrahi tedavi uygulanamadı. Yapılan takipte, hastamızın hastaneden taburcu edildikten sonra üçüncü ayın sonunda kardiyovasküler nedenlerden dolayı kaybedildiği öğrenildi.

## TARTIŞMA

*Lactococcus* cinsi DNA-DNA benzerlikleri ve 16S rRNA'nın dizi analizi verilerin sonucunda *Streptococcus* cinsinden ayrılmıştır. İnsanda endokardit,



**RESİM 3:** *Lactococcus garviae*'nin 16S rRNA geninin polimeraz zincir reaksiyonu sonucu.

Sütün 1: GeneRuler 100bp DNA standardı.

Sütün 2: Örneğin 16S rRNA PCR ürünü.

Sütün 3: Negatif Kontrol.

Sütün 4: Pozitif Kontrol.

Sütün 5: GeneRuler 1 kp DNA standardı.

osteomyelit ve karaciğer apsesi yaptığı oportunistik patojenlerden biridir.<sup>1,4</sup> Laktokokların enterokoklardan ayrılması pratikte sadece fenotipik testler ile yapılabildiğinden, hastalığın gerçek insidansının tespit edilmesinin zor olduğunu ve gerçek insidansa göre daha az bildirildiğini düşünülmektedir.<sup>5</sup>

*Lactococcus* türlerinin fenotipik özellikleri *Enterococcus* türleri ile aynıdır. Katalaz negatif, fakültatif anaerob, ikili dizilim ya da kısa zincir oluşturan Gram pozitif koklardır. Vankomisine duyarlı, PYR ve safra-eskülün reaksiyonu olumlu, 10°C'de üreme özelliği olan laktokokların bazı türleri %6,5 NaCl içeren broth'ta üreme kapasitelerine sahiptir. Bu iki cinsin ayırımında çeşitli karbonhidratların metabolizması (manitol, sorbitol, arabinoz, rafinoz, %0,04 tellürit ve piruvat) ve çeşitli fenotipik testler (hareket, 10°C'de ve 45°C'de üreme) kullanılmaktadır. Vitek ve Microscan gibi otomatize identifikasyon sistemleri *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* dışında diğer enterokok türlerinin ve laktokokların identifikasyonunda ek testler yapılmadan yanlış sonuçlar verebilmektedir.

Laktokokların identifikasyonu hücre protein analizi, 16S rRNA gen sekansı ve *sodA<sub>int</sub>* gen sekansı gibi moleküler yöntemler ile daha iyi yapılabilmektedir.

Laktokokların antibiyotiklere karşı duyarlılığı az bilimektedir. Laktokoklar için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standartları henüz bildirilmemiştir. Broth dilüsyon ve E test ile ampisilin MİK değerleri 0,48-0,5 µg/mLs aralığında bulunmuştur. *Streptococcus pneumoniae* dışındaki streptokokların CLSI kriterlerine göre, *L. garviae* doğal olarak klindamisine dirençli, ampisilin ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. Klindamisin direnci *L. garviae* için spesifiktir ve diğer laktokoklardan ayrılmasında yardımcı bir özelliktir.<sup>6</sup>

Sekiz tane tipi ve alt tipi vardır. *L. garviae* ve *L. piscium* çeşitli balık türlerinde enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir. *L. lactis* subsp. *lactis* su kuşlarında ve *L. garviae* geniş getirenlerde mastit etkeni olarak bulunmuştur. *L. lactis* subsp. *lactis* ve *L. garviae* insanlarda enfeksiyon yapan türlerdir. Bu iki türün ayırımını yapmak oldukça zordur. Elliott ve Facklam bu iki türün ayırımını antibiyotik duyarlı-

**TABLO 1:** Literatürde bildirilen *Lactococcus garviae* endokarditi olguları.

| Olguyu bildiren | ilk yazarın ismi           | Yayınlanan dergi   | Olgunun özelliği                 | Uygulanan medikal tedavi  | Yapılan operasyon               | Hastanın prognozu  |
|-----------------|----------------------------|--------------------|----------------------------------|---|---------------------------------|--|
| Fefer JJ        | Diagn Microbiol Infect Dis | 1998;32(2):127-30. | Natif endokardit                 | Operasyon profilaksisi olarak: Sefazolin 1 g iv +vankomisin 1 g IV, ardından seftriakson, 1 hafta | Mitral valv replasmanı          | Operasyondan bir ay sonra serebral hemoraji ile kaybedildi |
| James PR        | Postgrad Med J             | 2000;76:301-3.     | Osteomyelit+ Sekonder endokardit | Vankomisin, ardından tilkoplanin  |                                 | İyileşme sağlandı  |
| Vinh DC         | Diag Microbiol Infect Dis  | 2006;56:91-4       | Natif endokardit                 | Ampisilin IV  | Domuz kalp kapakçığı replasmanı | İyileşme sağlandı  |
| Fihman V        | J Infect                   | 2006;52:e3-6       | Endokardit                       | Amoksisilin IV +gentamisin 4 hafta ardından amoksisilin 3 hafta                                   |                                 | İyileşme sağlandı  |
| Yiu KH          | Intern J Cardiol           | 2007;114:286-7     | Endokardit                       | Ampisilin IV 6 hafta  | Mitral valv tamiri              | İyileşme sağlandı  |
| Wang CYC        | Clinical Practice          | 2007;61:           | Endokardit                       | Penisilin IV 4 hafta + Gentamisin 2 hafta   |                                 | İyileşme sağlandı  |
| Li WK           | Internal Medicine          | 2008;47:1143-6.    | Endokardit                       | Penisilin IV + Gentamisin 46 gün  | Mitral valv replasmanı          | İyileşme sağlandı  |



lık testine göre yapmıştır.<sup>7</sup> Buna göre *L. lactis*'den farklı olarak, *L. garviae* klindamisine dirençli bulunmuştur. Ayrıca penisiline ve sefalotine karşı MİK değerleri, *L. garviae*'de *L. lactis*'e göre daha yüksektir.<sup>7</sup>

İnsanlarda düşük virulanslı bir patojen olmasına rağmen, literatürde bildirilen *L. garviae* enfeksiyonlarında bir artış saptanmıştır. Bunun nedeni olarak identifikasyon tekniklerinin iyileştirilmesi düşünülmektedir. Son yirmi yılda literatürde insanlarda 12 enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. En sık endokardit (doğal ya da prostetik kalp kapakçığı zemininde olguları, sekiz olgu) olmak üzere, kaynağı belli olmayan bakteriyemi (iki olgu), osteomyelit (bir olgu), karaciğer apsesi (bir olgu) ve bir peritonit olgusu bildirilmiştir.<sup>6,8</sup>

Dünya'da bildirilen bazı *L. garviae* endokarditi olgularının tedavi şemaları ve tedavi sonrasında hastaların prognozu Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastamızın yakın dönemde hastaneye yatışı ve penisilin allerjisi nedeniyle tedaviye vankomisin ve

gentamisin kombinasyonu ile başlandı, ardından böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte tek başına vankomisin ile devam edildi. Uygulanan tedavi ayrıca viridans streptokoklar, enterokoklar ve metisiline dirençli stafilokoklar gibi Gram pozitif bakteriler üzerine de etkilidir.

*L. garviae* enfeksiyonlarının kaynağı birçok durumda tespit edilememiştir. Bazı olgularda ızgarada pişirilmiş balık, çiğ balık ya da peynir tüketiminin neden olabileceğini bildirilmiştir. Bu hipotezin ortaya çıkmasının nedeni, *L. garviae*'nin birçok balık türünde hastalık nedeni olarak tespit edilmesidir. Yaz aylarında su sıcaklığının artmasıyla birlikte (>16°C) enfeksiyon görülme oranlarının artırdığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Olguların çoğunda zeminde kardiyovasküler hastalık ve immünsupresyon hikayesi mevcuttur. Bizim olgumuzda da koroner arter baypas ve aort kapak replasmanı hikayesi vardı, ancak balıkla temas ya da kontamine balık tüketimi öyküsü mevcut değildi.

## KAYNAKLAR

1. Yiu KH, Siu CW, To KK, Jim MH, Lee KL, Lau CP, et al. A rare cause of infective endocarditis; *Lactococcus garvieae*. *Int J Cardiol* 2007; 114(2):286-7.
2. Vinh DC, Nichol KA, Rand F, Embil JM. Native-valve bacterial endocarditis caused by *Lactococcus garvieae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(1):91-4.
3. Li WK, Chen YS, Wann SR, Liu YC, Tsai HC. *Lactococcus garvieae* endocarditis with initial presentation of acute cerebral infarction in a healthy immunocompetent man. *Intern Med* 2008;47(12):1143-6.
4. Kùpeli E, Özön A, Yousefi Rad A, Numanoğlu N. [Nosocomial pneumonia from *Neisseria subflava*: Case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):425-9.
5. Fihman V, Raskine L, Barrou Z, Kiffel C, Riahi J, Berçot B, et al. *Lactococcus garvieae* endocarditis: identification by 16S rRNA and *sodA* sequence analysis. *J Infect* 2006;52 (1):e3-6.
6. Fefer JJ, Ratzan KR, Sharp SE, Saiz E. *Lactococcus garvieae* endocarditis: report of a case and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32(2):127-30.
7. Elliott JA, Facklam RR. Antimicrobial susceptibilities of *Lactococcus lactis* and *Lactococcus garvieae* and a proposed method to discriminate between them. *J Clin Microbiol* 1996;34(5):1296-8.
8. James PR, Hardman SM, Patterson DL. Osteomyelitis and possible endocarditis secondary to *Lactococcus garvieae*: a first case report. *Postgrad Med J* 2000;76(895):301-3.
9. Wang CY, Shie HS, Chen SC, Huang JP, Hsieh IC, Wen MS, et al. *Lactococcus garvieae* infections in humans: possible association with aquaculture outbreaks. *Int J Clin Pract* 2007;61(1): 68-73.