

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Vankomisine Dirençli Enterokok İnfeksiyonu

Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER*,
Dr. A. Gamze ŞENER*, Dr. Mustafa PEHLİVAN**,
Dr. İlhan AFŞAR*, Bio. Nihan ÇEKEN*,
Dr. Metin TÜRKER*

* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, İzmir.

ÖZET

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) son 10 yıldır hastane infeksiyonlarının önemli bir etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en yaygın ikinci nozokomiyal patojendir. Ülkemizde de son zamanlarda çok sayıda olgu yayınlanmıştır. Enterokoklar vankomisin dahil olmak üzere çoklu antibiyotik dirençleri nedeniyle de önemli mikroorganizmalardır. Hastanemizde ilk VRE (*Enterococcus faecium*) Mart 2005 tarihinde hematoloji kliniğinde akut lenfoblastik lösemi tanısıyla izlenen hastada saptanmıştır. Bir VRE kan dolaşımı infeksiyonu ve 12 kolonize hastayla sınırlı VRE epidemisinde, Hastane İnfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından VRE yayılımının kontrolüne yönelik gerekli önlemler alınmıştır. Bu yazıda hastanemizde hematoloji kliniğinde saptanan ilk VRE infeksiyonu ve sonrasında alınan önlemler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vankomisin, Enterokok, Direnç.

SUMMARY

Vancomycin-Resistant Enterococci Infection in İzmir Atatürk Training and Research Hospital

Enterococci have emerged as important nosocomial pathogens during the past decade. They are the second most common cause of nosocomial infections in the United States. Recently numerous reports have been published in our country. Enterococci are also important microorganisms owing to multiple resistances to antimicrobial agents, including vancomycin. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) was first isolated from acute lefoblastic leukemia patient in haematology clinic of our hospital in 2005. One case with VRE bacteremia and 12 cases with VRE colonisation were detected and precautions for inhibition of spread of VRE were taken by infection control committee. In this paper a case with VRE infection in hematology clinic of our hospital and the following precautions were discussed.

Key Words: Vancomycin, Enterococcus, Resistance.

GİRİŞ

Enterokoklar gastrointestinal sistem (GİS) florası üyesi olup, insanda infeksiyon oluşturma potansiyeli düşük avirulan bakteriler olarak tanımlanmıştır (1). 1980'li yılların sonlarında İngiltere ve Fransa'da bildirilmesinden sonra, başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere tüm dünyada vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'la gelişen nozokomiyal infeksiyonların oranında önemli artışlar kaydedilmiştir (2,3). Enterokoklar nozokomiyal bakteremilerde üçüncü,

üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) ve yara infeksiyonlarında ikinci sıklıkta saptanan etkenlerdir. İnsan infeksiyonlarının yaklaşık %80'inde *Enterococcus faecalis*, %20'sinde *Enterococcus faecium* izole edilmektedir (4).

Enterokokların hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilen mikroorganizmalar olmalarının en önemli nedeni, sık kullanılan birçok antibiyotiğe karşı intrinsek direnç taşımaları ve kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır (5). Son 20 yıldır çoğul ilaç dirençli enterokoklar ile kolonizasyon ve infeksiyon ortaya çıkışına tanık olunmuştur. Yüksek seviyede aminoglikozid direnci ve beta-laktamaz üretimine bağlı penisilin direnci ortaya çıkmıştır (3).

Ülkemizde ilk VRE izolasyonu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde olmuştur. İzole edilen *E. faecium*'un vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK): 256 µg/mL, teikoplanin MİK: 64 µg/mL olarak bildirilmiştir (6). Daha sonra ülkemizden birçok merkez VRE bildiriminde bulunmuştur (7-12).

Bu yazıda, hastanemiz hematoloji kliniğinde saptanan VRE infeksiyonu ve sonrasında alınan önlemler ele alınmıştır.

OLGU

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta Mart 2005 tarihinde halsizlik, solukluk, purpurik cilt döküntüleri, sağ kulakta ağrı ve genel durum bozukluğu ile hematoloji kliniğine yatırıldı. Hastaya Ph (+) akut lenfoblastik lösemi FAB L2 tanısı konularak remisyon indüksiyon tedavisi olarak Hiper CVAD A (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, deksametazon) başlandı. Sağ kulakta perfore otitis media saptanan ve kulak alıntısı kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üreyen hastaya siprofloksasin damla 3 x 3 ve amoksisilin-klavulanik asit 2 x 1 g/gün başlandı. Kemoterapinin beşinci gününde febril nötropeni atağı gelişmesi üzerine kullandığı topikal ve sistemik antibiyotikler kesilerek imipenem/amikasin başlandı. Ateşi kontrol altına alınamayan ve üçüncü derece mukoziti olan hastaya üçüncü gün teikoplanin ve beşinci gün 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B eklendi. Tedavinin 17. gününde ateş ve derin nötropeni devam eden hastada kan kültüründe *E. faecium* (BBL Crystal, ABD) izole edildi. Yapılan kültür antibiyogramında (disk difüzyon yöntemiyle) kloramfenikol ve tetrasikline duyarlı; ampisilin, vankomisin, te-

ikoplanin, gentamisin, streptomisin ve levofloksasine dirençli saptandı. Etkenin E-test ile saptanan MİK değerleri vankomisin için > 256 µg/mL, teikoplanin için > 256 µg/mL olarak bulundu. Hastanın alınan rektal sürüntüsünde de VRE üretti. Amfoterisin B dışında kullandığı antibiyotikleri kesilerek o tarihte ülkemizde linezolid olmadığı için sinerjistik etki nedeniyle yüksek doz ampisilin/gentamisin ve doksisisiklin 200 mg/gün başlandı. Bu tedavinin ikinci gününde ateş yanıtı alındı ve 10. günde hasta nötropeniden çıktı. Birinci tam remisyona girdiği belirlenen hastada tedavi 10 güne tamamlanarak kesildi. Hastanın diğer kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Yedinci ve 14. günde alınan kontrol rektal sürüntü örneklerinde VRE izole edilmedi.

TARTIŞMA

Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında önemi gittikçe artan enterokoklar son yıllarda vankomisine dirençli suşların izole edilmesiyle daha önemli hale gelmiştir. VRE'ler salgın yapmaları, çoklu direnç paternleri olmaları nedeniyle dikkat edilmesi gerekli mikroorganizmalardır.

Enterokoklar normal GİS ve kadın genital sistem florasının bir elemanı oldukları için enterokokal infeksiyonların çoğunun hastanın endojen florasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak VRE dahil tüm enterokokların hastadan hastaya transferinin doğrudan veya dolaylı olarak kontamine eller, kontamine yüzeyler ya da tıbbi cihazlar yoluyla olması da mümkündür (5). Bu nedenle yüzey temizliği ve el yıkama alışkanlığının edinilmesi çok önemlidir.

VRE izolasyonu yapılan hastaların çoğunda mikroorganizma infeksiyonlarından çok VRE ile kolonizasyon söz konusudur (13). Hastanemizde, VRE'nin, ayrıntıları yukarıda sunulan ilk olguda saptanmasından sonra hematoloji servisinde tüm hastalardan rektal sürüntü örnekleri haftada bir, daha sonra ayda bir kez alınarak izlenmektedir. Toplam 24 rektal sürüntü örneğinden 12 hastada VRE kolonizasyonu saptanmış, kan kültürlerinde VRE üreyen bir hastada ise kan dolaşım infeksiyonu nedeni olduğu düşünülmüştür. Bir VRE kan dolaşım infeksiyonu ve 12 kolonize hasta saptandığında Hastane İnfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"a bağlı "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)"nin VRE yayılımının kontrolüne yönelik önerileri doğrultusunda önlemler alınmaya başlanmıştır (14).

VRE infeksiyonlu hasta ayrı bir odaya alınarak izolasyonu sağlanmış, hastanın bulunduğu odaya giriş ve çıkışlar kısıtlanmıştır. Odaya girişte maske, nonsteril eldiven, önlük kullanımı zorunluluğu getirilmiş, eldiven ve önlüğün hasta odasını terk etmeden önce çıkarılması ve sonrasında ellerin antiseptikle yıkanması sağlanmıştır. Bu hasta için kullanılan stetoskop, tansiyon aleti, termometre gibi aletler oda dışına çıkarılmamış, bu bölümün dezenfeksiyon işlemleri sodyum hipoklorit çözeltisiyle gerçekleştirilmiştir. Bu klinikten başka kliniklere hasta transferi engellenmiştir. Hastanemizde, VRE saptanan olgudan sonra, periyodik VRE surveyanısının hematoloji servisi, tüm yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ve hemodiyaliz ünitesindeki tüm hastalarda aylık rektal sürüntü örnekleri alınarak takip edilmesine karar verilmiştir.

VRE kolonizasyonu/infeksiyonunun bazı hasta gruplarında daha sık rastlandığı saptanmış ve VRE riski tanımlamaları yapılmaya çalışılmıştır. Uzun süreli antibiyotik (vankomisin, sefalosporin ve antianaerop ajanlar) kullanımı, nötropeni varlığı, hastanede yatış süresinin uzaması, YBÜ'lerde hospitalizasyon, belirlenmiş risk faktörleridir. Hematoloji-onkoloji servisinde yatan hastalar da risk grubu içinde yer almaktadır (15). Antibiyotik kullanımının farklı gruplar arasında çoklu dirençli VRE suşlarının ortaya çıkmasına neden olduğu da ortaya konmuştur (16). Bizim olgularımızda da ALL ve AML gibi hematolojik malignite bulunduğundan infeksiyon ve/veya kolonizasyon gelişmesi açısından risk söz konusudur. İzole edilen suş çoklu dirençli bir suştur.

Hastanın tedavisinde; izole edilen enterokokun tetrasikline duyarlı olması nedeniyle tetrasiklin, gentamisin, ampicilin kombinasyonu kullanılmıştır. Bu tedaviyle ateşi düşen ve genel durumu düzelen hastanın kontrol kan kültürleri ve rektal sürüntü örneklerinde üreme olmamıştır.

VRE ile kolonizasyonun çok uzun süre devam edebileceği bilinmektedir. Bu nedenle VRE pozitifliği saptanan hastaların hastane kayıtlarına bu yönde bir uyarının eklenmesinin, VRE yayılımının önlenmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (17). Bu nedenle kolonizasyonu olan hastalar taburcu edildiklerinde bu bilgi dosyalarına işlenmiştir. Tekrar yatışlarında bu bilgi göz önüne alınarak hasta izolasyonu sağlanmıştır.

Enterokoklarda vankomisin direncinin yayılımının önlenmesinde HICPAC önerileri: Vankomisin ve diğer glikopeptidlerin rasyonel kullanımı, hastane personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvarında dirençli suşların saptanması ve hastanede etkili infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması şeklinde belirtilmiştir (17). Hastanemiz İnfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından personel eğitimi yapıp, kültürlerin alınması sağlanmıştır.

Sonuç olarak; VRE tanısında klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına büyük bir sorumluluk düşmektedir. Mikroorganizmayı tespit ettiklerinde mutlaka klinisyeni bilgilendirmelidirler. Özellikle riskli hasta grubunun yattığı ünitelerdeki klinisyenlere bilgi verilmelidir. Ayrıca, İnfeksiyon Kontrol Komitesi ile iş birliği yapılarak yayılımı engelleyecek önlemlerin alınmasına aracı olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Derbentli Ş. Çoğul antibiyotik dirençli enterokoklar ve hastanelerdeki önemi. Aktüel Tıp Dergisi, Hastane İnfeksiyonları Özel Sayısı/2 2002;7:5-8.
2. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13.
3. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:585.
4. Moellering RC. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1998;26:1196.
5. Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:171-85.
6. Vural T, Şekericioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşu. Ankem Dergisi 1999;13:1-4.
7. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz AO, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci, XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, Antalya, 2000:380.
8. Çırak MY, Sultan N. Prevalence of high level aminoglycoside and vancomycin resistance among enterococci in Turkey. Acta Microbiol Pol 1998;47:267.
9. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. Ankem Dergisi 1999;13:501.
10. Torun MM, Bahar H, Altınkum S, Yüksel P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması. Ankem Dergisi 1999;13:105.

11. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yenidoğanlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. *Ankem Dergisi* 1999;13:7.
12. Arda B, Yamazhan T, Aydemir Ş, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Vankomisine dirençli enterokok epidemisi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002;6:202-6.
13. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:686.
14. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1995;44:1.
15. Padiglione A, Wolfe R, Grabsch EA, et al. Risk factors for detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;48:2492-8.
16. Bonten Gould CV, Fishman NO, Nachamkin I, Lautenbach E. Chloramphenicol resistance in vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Impact of prior fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:138-45.
17. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 2000;5:25-33.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 28.07.2005 Kabul Tarihi: 27.01.2006