

---

# Kan Kültüründen İzole Edilen Glikopeptid Dirençli *Enterococcus faecium*

Ahmet BAŞUSTAOĞLU\*, Mustafa ÖZYURT\*, Cengiz BEYAN\*\*, Belgin ALTUN\*\*\*,  
Hakan AYDOĞAN\*, Tunçer HAZNEDAROĞLU\*, Serhat ÜNAL\*\*\*, Atilla YALÇIN\*\*

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

\*\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Hematoloji Bilim Dalı,

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

## ÖZET

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Hematoloji Bilim Dalı'nda "akut miyelositer lösemi" tanısı ile yatan hastanın yatışından 13 hafta sonra, kan kültüründen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium* izole edildi. İzole edilen bakteri klasik identifikasyon yöntemleri ve otomatize ticari sistemler ile *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Yapılan antibiyogramında siprofloksasin ve levofloksasin dışında tüm antibiyotiklere dirençli olduğu görülmüştür. E-test yöntemiyle vankomisin, teikoplanin, siprofloksasin ve levofloksasin için sırasıyla 256 µg/mL, 64 µg/mL, 0.75 µg/mL ve 1.5 µg/mL MİK değerleri elde edilmiştir. PCR yöntemi ile VanA-1 ve VanA-2 tipi direnç genleri saptanmıştır. Hastanemizde ve Ankara'da izole edilen ilk ve ülkemizde ise ikinci glikopeptid dirençli enterokok türü ve epidemiyolojik açıdan çok önemli bir tehlikenin habercisi olması nedeniyle özellikle üzerinde durulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, *Enterococcus faecium*, Glikopeptid direnci

## SUMMARY

### Glycopeptide Resistant *Enterococcus faecium* Isolated from Blood Culture

Glycopeptide resistant *Enterococcus faecium* strain was isolated from the blood cultures of a patient of the Haematology Department of Gülhane Military Medical Academy, who was diagnosed acute myelocytic leukaemia. The strain was identified by the conventional and commercial automatic systems as *E. faecium*. Susceptibility pattern showed multiply resistance to all antibiotics except ciprofloxacin and levofloxacin. Using the E-test method, the MIC levels for vancomycin, teicoplanin, ciprofloxacin and levofloxacin were determined as 256 µg/mL, 64 µg/mL, 0.75 µg/mL and 1.5 µg/mL, respectively. VanA-1 and VanA-2 type resistance genes were detected by PCR. This strain is the first glycopeptide resistant *E. faecium* isolated from our hospital and Ankara and the second from Turkey. In the epidemiologic point of view, taking preventive measures against the wide spread of this dangerous bacteria is crucial.

Key Words: Acute leukaemia, *Enterococcus faecium*, Glycopeptide resistance

Enterokoklar ile oluşan hastane infeksiyonları son yıllarda belirgin bir artış göstermektedir. Çeşitli nedenlerle immün sistemi baskılanmış, hastanede yatış süresi uzamış, intravasküler kateter veya protezler ve özellikle hematolojik maligniteli hastalarda yatarak uzun süreli tedavi uygulamaları bu riski arttırmaktadır. İnfeksiyona açık nötropenik hastaların hospitalizasyonu ve bu hastaların tedavi protokolünde hastaneye yattıkları andan itibaren çoğul antibiyotikli ve uzun süreli tedavi uygulamaları nedeniyle çeşitli cerrahi klinikleri, onkoloji, hematoloji kliniklerinde dirençli etkenlerin ortaya çıkması ve yayılması kaçınılmazdır. Enterokokların son yirmi yıldır giderek artan bir direnç göstermesi ve bazı yayınlarda çoğul dirençli kökenlerle oluşan infeksiyon olguları, hatta salgınlar bildirilmesi konunun önemini arttırmaktadır<sup>[1-3]</sup>.

Enterokok infeksiyonlarında ilk sırayı idrar yolu infeksiyonları, ikinci sırayı batin içi ve/veya pelvik yara infeksiyonları üçüncü sırayı ise bakteremiler almaktadır. Enterokoklara bağlı bakteremiler daha çok yaşlı ve tıbbi problemi olan veya immün yetmezliği olup uzun süredir hastanede yatan ve antimikrobiyal tedavi alan kişilerde görülür. Enterokoklara bağlı bakteremilerde ölüm oranı %28'dir<sup>[3]</sup>.

Enterokoklar gastrointestinal sistem ve kadın genital sisteminin normal florasında bulunur ve enterokok infeksiyonlarının çoğu bir çok hastada endojen kaynaklıdır. Ancak son zamanlarda yayınlanan bir çok araştırma; vankomisin rezistan enterokoklar (VRE) da dahil olmak üzere bir çok enterokok infeksiyonunun hastadan hastaya direkt ve personelin elleri, kontamine hasta bakım ekipmanları ve çevre ile de indirekt olarak geçişinin mümkün olduğunu vurgulamaktadır<sup>[4,5]</sup>. Ayrıca avoparsin gibi glikopeptid antibiyotikler içeren yemlerle beslenen hayvanlardan elde edilen tüm besin maddeleri VRE rezervuarı olarak önem taşır.

Enterokokların neden olduğu infeksiyonların sağaltımı, yüksek düzey aminoglikozid direnci, beta-laktamaz üretimi, beta-laktamaz ile ilişkisiz penisilin direnci ve glikopeptid direnci gibi nedenlere bağlı olarak son on yılda büyük bir sorun haline gelmiştir. Enterokoklar hastane ortamında en sık kullanılan antibiyotiklerden olan penisilinlere ve aminoglikozidlere intrinsek olarak dirençlidir. Enterokok infeksiyonlarının sağaltımında son seçenek olarak görülen glikopeptidlere dirençli kökenlerin ortaya çıkması sorunu daha da önemli hale getirmektedir. Glikopeptidlerle diğer antibiyotikler arasında çapraz di-

renç olmamakla birlikte, glikopeptid dirençli enterokoklarda sıklıkla çoklu direnç görüldüğü bildirilmiştir<sup>[1,3]</sup>.

Bu olgu sunumunda, hastanemizde izole edilen ilk ve ülkemizde ise ikinci glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium* izolatını epidemiyolojik açıdan çok önemli bir tehlikenin habercisi olması nedeniyle bildirmeyi amaçladık.

## OLGU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA), Hematoloji Kliniği'ne halsizlik, boyunda apseye bağlı şişlik ve burun kanaması nedeni ile müracaat eden 68 yaşındaki erkek hasta (HB) periferik yaymada blastların gözlenmesi üzerine yatırıldı. Fizik muayenesinde boynun sağ lateralinde drene edilmiş apseye ait insizyon skarı, konjonktival solukluk, belirgin gingival hipertrofi ve 2 cm palpable hepatomegali mevcuttu. Hb: 7.4 g/dL, Hct: %23, WBC: 3400/mm<sup>3</sup> ve trombosit: 35 000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymada %57 oranında bazıları granüllü, bazıları ise monositoid yapıda blastik hücreler mevcuttu. Kemik iliği aspirasyonunda bir kısmı monositoid yapıda %65.4 oranında blastik hücre gözlemlendi. İmmünofenotipik incelemede T lenfoid antijenler negatif idi. "Akut miyelomonositer lösemi" tanısı konan hastaya daunorubisin 45 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün + ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> günde iki kez 7 gün şeklinde remisyon indüksiyon kemoterapisi başlandı. Ayrıca hastaneye yatışı esnasında boyunda inflamasyon bulguları ve ateşinin 38.6°C olması nedeni ile herhangi bir mikrobiyolojik tanı olmamasına rağmen ampirik seftazidim 6 g/gün + teikoplanin 1600 mg/gün ve takip eden günler 800 mg/gün dozunda antibiyotik tedavisi uygulandı ve on gün sonunda klinik iyileşme sağlanması üzerine antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Kemoterapinin 13. gününde ateş tekrar yükseldi ve hastaya ampirik olarak tekrar seftazidim 6 g/gün + teikoplanin 1. gün 1600 mg/gün ve takip eden günler 800 mg/gün dozunda antibiyotik tedavisi başlandı. Bu dönemde alınan kan kültüründen seftazidime dirençli *Escherichia coli* izole edilmesi ve ateş yüksekliğinin kontrol edilememesi üzerine seftazidim kesilerek yerine imipenem/silastatin 4 g/gün dozunda başlandı. Ateş kontrolü sağlanan hastada antibiyotik tedavisi on gün sonunda kesildi. Birinci kür kemoterapi ile remisyon sağlanamaması ve kemik iliğinde yüksek blast yüzdesinin (%73.3) devam etmesi nedeni ile mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> + ara-C 1 g/m<sup>2</sup> günde iki kez 7 gün şeklinde 2. kür remisyon indüksiyon kemoterapisi başlandı. Kemoterapinin 2. küründen önce ateş yüksekliği gözlenen hastaya imipenem/silastatin 4 g/gün + vankomisin 2 g/gün başlandı. İki

gün sonra ateşin düşmemesi ve sağ akciğer bazalinde krepitan raller oskulte edilmesi nedeni ile klaritromisin 1000 g/gün ilave edildi. Ateş kontrolü sağlandı, ancak antibiyotik tedavisi devam eder iken imipenem/silastatin ilavesinin 8. gününde ateş tekrarlaması üzerine lipozomal amfoterisin B 50 mg/gün dozunda tedaviye ilave edildi. Ateş kontrolü sağlanması üzerine yedi gün daha devam ettikten sonra hastada amfoterisin B dışında tüm antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Bu dönemde alınan anal sürüntü örneğinden izole edilen *Enterococcus* spp. vankomisine duyarlı olarak bulundu. Antibiyotik tedavilerinin kesilmesinden beş gün sonra ateş yüksekliğinin tekrarlaması üzerine imipenem/silastatin 4 g/gün + teikoplanin 1. gün 1600 g/gün ve takip eden günler 800 g/gün dozunda başlandı. Hastanın ateşi kontrol altına girdi, takiben lökosit sayıları yükselmeye başladı ve antibiyotik tedavisinin onuncu gününde klinik iyileşme sağlanması üzerine antibiyotikler ve amfoterisin B kesildi. Hematolojik remisyon sağlanamayan, ancak ikinci kür tedavi şeması ile kemik iliği blast oranı %10.4'e azalan hastaya ikinci kürdeki tedavi şeması aynı doz ve sürede 3. kür remisyon induksiyon kemoterapisi olarak tatbik edildi. Üçüncü kür kemoterapinin 10. gününde ateş yüksekliği gelişmesi üzerine seftazidim 6 g/gün + vankomisin 2 g/gün başlandı. Başlangıçta kontrol altına giren ateş yüksekliğinin antibiyotik tedavisinin 7. gününde tekrarlaması nedeni ile seftazidim kesilerek imipenem/silastatin 4 g/gün başlandı. Hastada iki gün sonra üre/kreatinin değerlerinin yükselmesi üzerine nefroloji konsültasyonu yapılarak imipenem/silastatin dozu 1 g/gün ve vankomisin dozu 500 mg/güne indirildi. Genel durumu progresif olarak bozulan hastada hipotansiyon, hipotermi ve taşikardi gelişti ve hasta "septik şok" nedeni ile kaybedildi. Bir gün önce alınan kan kültürlerinden vankomisin dirençli *E. faecium* izole edildi. Hastanın hastanede yattığı dönem içerisinde alınan gaita ve boğaz kültürlerinden patojen bakteri, idrar kültürlerinden ise bakteri izole edilemedi.

## YÖNTEM

Hastanın ex olmadan önceki gün, aynı zaman diliminde alınan kan kültürlerinin (BacTAlert, Organon-ABD) her ikisinde de 10.7 saatte üreme tespit edildi. Yapılan Gram boyamada gram-pozitif diplokoklar gözlemlendi. %5 koyun kanlı agar yapılan tek koloni ekimleri ile elde edilen koloniler, klasik yöntemler ve API STREP 20 A (BioMerioux-Fransa) otomatize sistemiyle tanımlandı. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6004 suşları kalite kontrol için kullanıldı<sup>[5]</sup>.

Bakterinin "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" (M100-S9) önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle antibiyogramı yapıldı ve E-test yöntemi ile MİK değerleri saptandı. *E. faecalis* ATCC 51299 ile yüksek düzey aminoglikozid direnci ve *E. faecalis* ATCC 29212 suşu ile de diğer antibiyotiklerin kalite kontrolü yapıldı<sup>[6]</sup>.

Sefinaz (Becton Dickinson-ABD) diski kullanılarak beta-laktamaz aktivite tayini yapıldı. Sefinaz disklerinin kalite kontrolü, beta-laktamaz pozitif olduğu bilinen *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve negatif olduğu bilinen *S. aureus* ATCC 10211 suşları ile yapıldı<sup>[7]</sup>.

## Polimerase Chain Reaction (PCR) ile Direnç Saptanması

Hacettepe Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'nda PCR yöntemiyle VanA-1, VanA-2 direnç genleri araştırıldı. İzole edilen *E. faecalis*'in 24 saatlik kültüründen tek koloni alınarak "Mueller Hinton Broth"da süspansiyon edilip 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 15 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Dipte 1 cc sıvı kalacak şekilde üstte kalan kısım döküldü. Kalan kısım vortekslenip, pipetajla karıştırıldıktan sonra 1.5 mL'lik ependorf tüpüne aktarıldı. Süspansiyon tekrar 15 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilip üst kısmı atıldı. 100 µL/mL'lik lisostafinden 50 µL eklenip, vortekslenildikten sonra 10 dakika 37°C'lik sıcak su banyosunda bekletildi. Tekrar vortekslenildikten sonra üzerine 100 µL/mL'lik proteinaz K'dan 50 µL eklendi. Tekrar vortekslenip 10 dakika 37°C'lik sıcak su banyosunda bekletildi. Kaynayan suda 10 dakika kaynatıldıktan sonra 15 dakika mikro santrifüjde çevrilip üst kısmı alındı. Çökelek kısmı atıldı. Elde edilen DNA kullanılmaya kadar -20°C'de saklandı<sup>[8]</sup>.

## Bir örnek için hazırlanan karışım:

DH<sub>2</sub>O= 37.5 µL

20 x Buffer= 2.75 µL

MgCl<sub>2</sub>= 5 µL

DNTP= 4 µL

Primer (VAN-A1, 5' ATG AAT AGA ATA AAA GTT GCA ATA 3')= 0.5 µL

Primer (VAN-A2, 5' CCC CTT TAA CGC TAA TAC GAT 3')= 0.5 µL

Taq polimeraz= 0.25 µL

Hazırlanan karışımlar 0.2 mL'lik ependorf tüplere kondu ve üzerlerine önceden hazırlanan bakteri

DNA'sından 1.5 µL eklendi. "Thermal cycler"a yerleştirilip MEC/VAN programı çalıştırıldı. Bittikten sonra ürünler %0.8'lik agaroz jelde yürütüldü<sup>[8]</sup>.

### Çevre Kontrolü

Hastada VRE saptanması ve hastanın ex olması üzerine hematoloji kliniği ve aynı binada bulunan onkoloji kliniğinde HICPAC önerilerine göre çalışan personel, yatan hastalar, refakatçilerden birer hafta arayla 3 kez alınan rektal sürüntü veya gaita kültürleri 6 mg/L vankomisin içeren %5 koyun kanlı agar ekilerek VRE taşıyıcılığı yönünden araştırıldı.

Ayrıca hastanın yattığı odadan ve her iki klinikteki musluk vanaları, telefon ahizeleri, kapı kolları ve klozetlerden nonbakteriyostatik steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlar ile alınan sürüntü örnekleri aynı şekilde 6 mg/L vankomisin içeren %5 koyun kanlı agar ekilerek VRE yönünden araştırıldı.

### BULGULAR

Yukarıda belirtilen yöntemler ile izole edilen bakteri *E. faecium* olarak tanımlandı ve ampisilin, eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin, rifampin, kloramfenikol, yüksek düzeyde gentamisin, vankomisin ve teikoplanine dirençli, siprofloksasine ve levofloksasine duyarlı olduğu görüldü. E-test yöntemiyle vankomisin, teikoplanin, siprofloksasin ve levofloksasin için sırasıyla 256 µg/mL, 64 µg/mL, 0.75 µg/mL ve 1.5 µg/mL MİK değerleri saptandı. Beta-laktamaz aktivitesi negatif olarak değerlendirildi.

PCR yöntemiyle VAN-A1 ve VAN-A2 primeri için pozitif bulundu.

Hematoloji ve onkoloji klinikleri personeli, hastaları ve refakatçilerinden alınan rektal sürüntü ve gaita kültürleri ile çevreden alınan sürüntü örneklerinde VRE saptanmadı.

### TARTIŞMA

VRE ilk kez 1988 yılında İngiltere ve Fransa'dan bildirilmiş, bunu diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden bildirilen olgular ve VRE epidemileri izlemiştir. "Center for Disease Control (CDC)"a bağlı "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" tarafından yayınlanan rapora göre 1989-1993 yılları arasında nozokomial VRE infeksiyonları %0.3'den %7.9'a yükselmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %0.4'den %13.6'ya ulaşmıştır. Konunun önemi özellikle bu noktadadır: Dört yıl gibi direnç gelişimi için çok kısa olan bir süre içinde ABD gibi çok ciddi infeksiyon kontrol programları uygulanan bir ülkede direnç 34 kat artış göstermiştir. Mayıs 1999'da hastanemizde

ilk kez VRE saptanmış ve ertesi gün hasta kaybedilmiştir. İlk kez saptanan bu direncin hastanemizde gelecek yıllar içerisinde yaygın bir şekilde karşımıza çıkması kaçınılmazdır<sup>[1,2]</sup>.

Enterokoklardaki PBP'lerin azalması veya beta-laktamaz üretimi, beta-laktam antibiyotiklere karşı olan dirençten sorumludur. Bu nedenle enterokoklarda beta-laktamaz aktivitesine mutlaka bakılmalıdır. Gordon ve arkadaşları 705 suş üzerinde yaptıkları bir çalışmada enterokoklardaki beta-laktamaz pozitifliğini %1.6 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde enterokoklarda, bu olguda olduğu gibi henüz beta-laktamaz pozitifliği saptanmamıştır<sup>[9]</sup>.

Glikopeptidlere dirençli suşlar gün geçtikçe daha fazla sayıda bildirilmektedir. Ülkemizde ilk suş Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından malign histiyositozisli bir pediatrik hastanın plevra sıvısından Tümör ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Bu suş izole ettiğimiz suş ile benzerlik göstermekte ve vankomisin için 256 µg/mL, teikoplanin için 64 µg/mL MİK değerine sahiptir. Yaptıkları PCR çalışmalarında bizimki gibi VanA tipi dirence sahip olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmadan başka Yüce ve arkadaşları İzmir'de yaptıkları yenidoğanlardaki vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı çalışmasında 110 rektal sürüntü örneğinin 8'inde vankomisin dirençli enterokok saptamışlardır. Bu suşların beş tanesi *E. faecalis*, iki tanesi *E. faecium* ve bir tanesi *Enterococcus gallinarum* olarak tanımlanmıştır<sup>[10,11]</sup>.

VRE'lerde bulunan direnç genleri *S. aureus* gibi diğer gram-pozitif mikroorganizmalara transfer edilebilir. Japonya'da 1994 yılında metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'da ilk kez saptanan vankomisin direnci (Mu-50 suşu) günümüzde Japonya'daki üniversite hastanelerinde %22 oranına yükselmiştir. Vankomisin ve teikoplanin dirençli enterokoklarda bulunan plazmid kaynaklı ve yüksek düzey vankomisin direncinden sorumlu VanA geni in vitro koşullarda *S. aureus*'da dahil olmak üzere bir çok gram-pozitif mikroorganizmaya transfer edilebilmiştir<sup>[12-14]</sup>.

Enterokoklarda vankomisin direnci; yüksek düzey penisilin ve aminoglikozid direnci ile yakından ilişkilidir. VRE infeksiyonları ve kolonizasyonunda gittikçe artan risk nedenleri arasında çoğul antimikrobiyal ve/veya vankomisin uygulamaları, immün yetmezlikler ve batın içi cerrahi girişimler sayılabilir. Ayrıca yoğun bakım üniteleri, onkoloji, hematoloji ve transplantasyon ünitelerinde yatan ve üriner veya santral venöz kateter uygulanan hastalar VRE infeksiyonları açısından risk altındadırlar<sup>[4-6]</sup>. VRE infeksi-



yonu veya kolonizasyonu için risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda uzun süreli hospitalizasyon, devamlı bakım ünitesinde uzun süre yatma, hastane içinde bir servisten diğerine transfer olma, karaciğer transplantasyonunu takiben cerrahi reeksplorasyon ihtiyacının ortaya çıkması, enteral tüple beslenme, intravenöz vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir<sup>[6]</sup>. Ayrıca malignansi, nötrope-ni, antianaerobik etkinliği olan antibiyotiklerle tedavi, hematolojik malignansi/kemik iliği nakli hastalarının izlendiği servislerde hospitalizasyon, kronik böbrek yetmezliği özellikle VRE infeksiyonu için diğer risk yaratan faktörler olarak bildirilmiştir<sup>[6]</sup>.

Ülkemizde henüz MRSA'larda vankomisin diren-ci saptanmamıştır, ancak daha önce Antalya Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ve GATA Hastanesi'nde saptanan bu iki VRE suşunun yayılmayacağını veya sahip oldukları direnç genlerinin diğer gram-pozitiflere geçerek karşımıza çok daha büyük bir problem olarak çıkmayacağını kimse garanti edemez. Hastanemiz in nozokomiyal etkenlerinin oranlarına bakacak olursak enterokoklar oldukça düşük orandadır ancak bugün hastanemizde MRSA nedeni nozokomiyal infeksiyon oranı %75 civarındadır<sup>[9]</sup>.

### Öneriler

VRE infeksiyon ve kolonizasyonunu tanımlamak, önlemek ve korunmak için infeksiyon kontrol komitesi, antibiyotik kullanımını kontrol komitesi, dezenfeksiyon ve sterilizasyon komitesi, hastane eczanesi, mikrobiyoloji laboratuvarı, klinik bölümler, mutfak, çamaşırhane gibi birçok noktada kimi zaman ortak, kimi zamanda bölüme spesifik uygulamaları içerecek programlar oluşturulmalıdır.

Bu program içerisinde şu noktalar üzerinde özellikle durulmalıdır:

**Kontrollü vankomisin kullanımı:** Vankomisin kullanımı bir çok yayında infeksiyon ve kolonizasyon için risk faktörü olarak gösterilmiştir<sup>[1]</sup>. Bu nedenle hiç VRE saptanmayanlar da dahil olmak üzere tüm hastaneler; geniş kapsamlı antibiyotik kullanma planı geliştirmeli, tıp fakültesi öğrencileri de dahil olmak üzere tüm hekimler için bu konuda eğitim programları düzenlenmeli, cerrahi profilaksi uygulamaları tekrar gözden geçirilmeli ve vankomisin ve diğer antibiyotiklerin kullanımı için rehber kitap-çık oluşturulmalıdır.

**VRE'lerin saptanması ve kontrolünde mikrobiyoloji laboratuvarının rolü:** Mikrobiyoloji laboratuvarı VRE'lerin yayılmasının önlenmesinde en önemli rolü oynar. Laboratuvarın, VRE infeksiyonu

ve kolonizasyonunu saptama, identifikasyonu ve vankomisin direnci saptama özellikleri yeterli ve güvenilir olmalıdır. İnfeksiyon kontrol komitesi ve klinikler laboratuvarla çok iyi bir diyalog içerisinde çalışmalı ve laboratuvarın önerileri doğrultusunda örnek akışını sağlamalıdır. Özellikle VRE saptanmış hastanelerin laboratuvarları, yatan hastalar ve personelin kontrolü için erken tanı-takip programları oluşturmalı ve uygulamalıdır.

VRE'lerin erken tanısı için selektif, primer izolasyon besiyerleri kullanıma sokulmalı ve en kısa zamanda cins düzeyinde de olsa tanımlama yapılabilir. Enterokokların tür düzeyinde tanımlanması bazı direnç durumlarının tanımlanmasında yardımcı olabilir. Örneğin *E. faecium* penisiline daha fazla dirençlidir. İzole edilen enterokok izolatlarında vankomisin, penisilin ve aminoglikozidlere yüksek düzey direnç saptanmalıdır. Vankomisin direnci saptandığında NCCLS tarafından önerilen yöntemlerden birisi uygulanarak test tekrarlanmalı ve sonuç onaylanmalıdır. VRE saptandığında ilgili klinik ve infeksiyon kontrol komitesi uyarılmalıdır<sup>[1]</sup>.

Söz konusu kliniklerde VRE saptanması amacıyla yapılan araştırmada VRE saptanmaması sevindiricidir. Ancak yinede hastanemizde yatan hastalardan alınan gaita örnekleri/rektal sürüntü örnekleri ve portör taraması amacıyla mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen gaita kültürleri materyal metod bölümünde belirtilen ayırt edici besiyerlerine rutin olarak ekilmekte ve bu konuda sürekli bir takip programı uygulanmaktadır.

Vankomisin dirençli enterokoklar gelecekte büyük bir problem olarak karşımıza çıkacaktır. Dirençten sorumlu plazmidlerini streptokok ve stafilokoklara transfer ederek penisilin ve vankomisine dirençlilik özelliklerini bu bakterilere aktarabilme yetenekleri oldukça kaygı vericidir. Yakın gelecekte VRE infeksiyonlarına bağlı mortalitenin artmasını engellemek için hep birlikte antibiyotiklerin kontrollü kullanımına ve hastane infeksiyonu etkenlerinin eradikasyonu için gerekli kontrol ve çalışmalara ülke çapında özen gösterilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. MMWR. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the hospital infection Control Practices Advisory Committee. Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:1-13.
2. MMWR. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in United States, 1989-1993. MMWR 1993; 42:597-9.
3. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, et al. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus fa-*

- ecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. Clin Infect Dis 1996;23:767-72.
4. Leclercq R, Derlot E, Weber M, et al. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:10-5.
  5. Baron EJ. Processing and interpretation of blood cultures. In: Isenberg HD (ed). Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1988:58-62.
  6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests. Ninth Informational Supplement. Approved Standard M100-S9, NCCLS, Villanova, Pa, 1999;19:1.
  7. Hindler J. Beta lactamase tests. In: Isenberg HD (ed). Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1988:224-6.
  8. Pfaller MA. Molecular methods for antimicrobial-agent-resistance determination. In: Isenberg HD (ed). Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1988:58-62.
  9. Gordon S, Swenson JM, Hill BC, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. J Clin Microbiol 1992;9:2372-8.
  10. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşu. Ankem Dergisi 1999;13:1-4.
  11. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yenidoğanlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. Ankem Dergisi 1999;13:7-11.
  12. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996. MMWR 1997;46:624-6.
  13. Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:10-5.
  14. Noble WC, Virani Z, Cree R. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. Ahmet BAŞUSTAOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

06018 Etlik - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 24.01.2000

Kabul Tarihi: 22.05.2000

# NOSOCOMIAL INFECTIONS TODAY

## ESCMID

3<sup>rd</sup> International Symposium

Venice, Italy, November 5-8, 2000

### Scientific Secretariat

E.A. Debbia, O.E. Varnier

Institute of Microbiology

University of Genoa

Largo R. Benzi, 10

16132 Genova, Italy

Phone: +39-0103537646/502136

Fax: +39-010504837

e-mail: eugenio.debbia@aleph.it

e-mail: varnier@ermes.cba.unige.it