
Kök Hücre Nakli Hastalarında Vankomisine Dirençli Enterokok Sürveyansı

Özay ARIKAN AKAN*, Deniz GÖREN**, Sevil UYSAL*, Hamdi AKAN**

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Laboratuvarları,
** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Şubat 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı kök hücre nakli ünitesinde yatırılan 52 hastada vankomisine dirençli enterokok (VRE) taraması yapılmıştır. Rektal sürüntü örnekleri 0., 4., 7. günlerde ve takip eden günlerde haftada bir olacak şekilde alınmış, antibiyotik içeren enterococcosel agar besiyerine ekimler yapılarak 72 saat süreyle üremeler izlenmiştir. Hastaların %82.7'sinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Vakaların %63.5'inde (ortalama süre 5.9 gün) sefalosporin kullanımı, %55.8'inde (ortalama süre 8.2 gün) glikopeptid kullanımı gözlenmiştir. Hastaların ortalama yatış süreleri 33.7 gün olarak tespit edilmiştir. Sürüntü örneklerinin hiçbirisinde VRE saptanmamıştır. Hastanemizde kök hücre nakli ünitesinde VRE taramasının sürekli bir uygulama şeklinde yapılmamasına karar verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Enterokok, Vankomisin direnci, Tarama, Risk faktörleri

SUMMARY

Surveillance of Vancomycin Resistant Enterococci in A Stem Cell Transplantation Unit

During one year period between February 2003 and April 2004, rectal surveillance for vancomycin resistant enterococci is performed in 52 patients hospitalized in stem cell transplantation unit of Ankara University Faculty of Medicine Haematology Department. Rectal swab cultures sent to clinical microbiology laboratory on 1st, 4th and 7th days of hospitalization and each week during their stay. Rectal swabs were cultured using antibiotic containing enterococcosel agar and inspected for 72 hours. 82.7% of the patients had a history of antibiotic use with cephalosporins in 63.5% (mean duration 5.9 days) and glycopeptides in 55.8% (mean duration 8.2 days). The mean duration time for hospitalization was 33.7 days. None of the cultures revealed vancomycin resistant enterococci. Routine surveillance of vancomycin resistant enterococci is not found to be necessary in the stem cell transplantation unit of our hospital.

Key Words: Enterococcus, Vancomycin resistance, Surveillance, Risk factors

Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında önemi yıllar içerisinde artmakta olan enterokoklar, son yıllarda vankomisine dirençli suşların ortaya çıkmasıyla birlikte özel dikkat edilmesi gerekli mikroorganizmalar arasında yerini almıştır. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'in, kolayca salgınlar yapabilmeleri ve tedavi için kullanılan antimikrobiklerin kısıtlı olması, onları izolasyon ve identifikasyonda önemli ve öncelikli mikroorganizmalar arasına sokmuştur. Hastane ortamlarında özellikle VRE açısından riskli hasta gruplarının bulunduğu servislerde taramalar ve mikroorganizmanın tespiti, ortaya çıkan dirençli bir izolata yayılmasını önlemek ve alınacak tedbirleri belirlemek açısından çok önemlidir^[1-4]. Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı kök hücre nakli ünitesinde yatan hastalarda VRE sürveyansı amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Şubat 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında (ünitenin kapalı olduğu 2003 yaz dönemi Haziran-Temmuz-Ağustos ayları hariç) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı altı yataklı kök hücre nakli ünitesinde yatırılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Üniteye yatırılan hastaların tümünden hastalar üniteye kabul edildiklerinde (0. gün), 4. ve 7. günlerde, ayrıca yattıkları süreçte yedi günde bir olacak şekilde rektal sürüntü örnekleri alınmıştır. Alınan sürüntü örnekleri transport besiyeri içerisinde Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilmiş ve 6 µg/mL vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim içeren Enterococcus agar (BBL) besiyerlerine tek koloni düşürecek şekilde ekilmiştir. Üremeler 24., 48., 72. saatlerde izlenmiş ve şüpheli koloniler kanlı agar besiyerlerine pasajlanarak üreyen bakteriler Gram boyama, katalaz reaksiyonu, safralı ortamda eskülin hidrolizi, %6'lık NaCl içeren ortamlarda üreme özellikleri açısından incelenmiştir^[5,6]. Bu reaksiyonları ile enterokok olduğu

düşünülen koloniler "Api rapid ID 32 Strep ident system (Biomérieux)" ile ileri identifikasyona alınarak tiplendirme işlemleri tamamlanmıştır. Her yeni besiyeri döküldüğünde antibiyotik içeren coccus agar besiyerinin kalite kontrolü daha önceden laboratuvarında stoklanmış olan vankomisin direnci minimum inhibitör konsantrasyonu ve moleküler testler ile gösterilmiş olan bir enterokok izolatu ile yapılmıştır. Hasta bilgileri dosyalarından temin edilmiştir.

BULGULAR

Kök hücre nakli yapılması amacıyla hastaneye yatırılmış ve nakil uygulanmış olan 32 erkek, 20 kadın toplam 52 hasta izleme alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 35.3'tür. Hastaların ortalama yatış süreleri 33.7 gün olarak tespit edilmiştir. Hastaların sadece 9 (%17.3)'unda hastanede yatış süresince antibiyotik kullanımı öyküsü yoktu. Üç (%5.7) hastada bir, 12 (%23.1) hastada iki, 8 (%15.4) hastada üç ve 20 (%38.5) hastada dört ya da daha fazla antibiyotik kullanımı söz konusu idi. Sefalosporin kullanımı hastaların %63.5'inde (ortalama süre 5.9 gün), glikopeptid kullanımı %55.8'inde (ortalama süre 8.2 gün) vardı. Hastalarda tespit edilen olası risk faktörlerinin analizi Tablo 1'de bildirilmiştir.

Sürüntü örneklerinin hiçbirisinde VRE tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Enterokok türleri uzun yıllar sadece bağırsakta kolonize olan düşük virülanslı mikroorganizmalar olarak bilinirken 1970'li yıllardan itibaren hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaya başlamış, özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde son 20 yılda dikkat çekici bir artış göstererek 1980'li yıllarda artan vankomisin direnci ile birlikte klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları pratiğinde ön plana geçen mikroorganizmalardan biri olmuştur^[2,3,7].

Tablo 1. Olası risk faktörlerinin analizi

Risk faktörü	Hasta sayısı (n= 52)	Ortalama süre (gün)	Minimum ve maksimum (gün)
• Hospitalizasyon süresi	52	33.7	4-76
• Nötropeni	42	4.4	1-11
• Total parenteral beslenme	28	10.5	1-24
• Santral/kalıcı kateter kullanımı	52	.*	.*
• Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü	10	.*	.*
• Sefalosporin kullanımı	33	5.9	3-15
• Glikopeptid kullanımı	29	8.2	2-29

* Dosyalardan sağlıklı veri elde edilememiştir.

Enterokok türleri düşük virülanslı mikroorganizmalar olmakla birlikte yüksek tuz konsantrasyonunda ve geniş ısılarda (10-45°C) üreyebilir, 60°C'lik ısıya 30 dakika dayanabilirler. Sefalosporinler, sülfametoksazol, makrolidler gibi bazı antibiyotiklere intrinsek olarak dirençlidirler, penisilinlere azalmış duyarlılıkları vardır. Florada yer almaları nedeniyle hastane ortamlarında kolayca bulunabilirler. Yukarıda sözü edilen özellikleri nedeniyle uzun süre canlılıklarını sürdürürler. Zaman içerisinde önlem alınmadığı takdirde infeksiyonlar ve salgınlar yapabilirler^[8-10]. Son yıllarda karşımıza infeksiyon etkeni olarak daha sık çıkmaya başlayan VRE türlerinin tedavisinde ortaya çıkan güçlükler ve alternatif antibiyotiklerin kısıtlı olması VRE türlerinin izolasyon ve identifikasyonları klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının önemli bir görevi haline gelmiştir. VRE tespiti için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiştir^[11].

VRE kolonizasyonu/infeksiyonunun bazı hasta gruplarında daha sık rastlandığı tespit edilmiş ve VRE riski tanımlamaları yapılmaya çalışılmıştır. Uzun süreli antibiyotik (vankomisin, sefalosporin ve antianaerop ajanlar) kullanımı, nötropeni varlığı, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitelerinde hospitalizasyon belirlenmiş risk faktörleridir. Hematolojik-onkolojik kanserli hastalar da risk grupları içinde yer almaktadır^[12-15]. Antibiyotik kullanımının farklı gruplar arasında çoklu dirençli VRE suşlarının ortaya çıkmasına neden olduğu da ortaya konmuştur^[16]. Kök hücre nakli yapılan hastalar yukarıda sayılan risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle VRE kolonizasyonu ve, veya infeksiyonu geliştirmeleri açısından riskli gruplar arasındadır. Nitekim ABD'de yapılan bir çalışmada, kök hücre nakli yapılan hasta grubunda VRE sürveyansının önemli olduğu gösterilmiştir^[17]. Bizim hasta grubumuzda hospitalizasyon süresi uzun olmakla birlikte ortalama antibiyotik kullanım süresi düşüktür. Hastanemizde VRE izolasyonu düşük olmakla birlikte (Aralık 2004'e kadar son üç yılda laboratuvarımızda tespit edilen iki izolat-yayınlanmadı) ülkemizde çeşitli merkezlerden bildirilmiş VRE vakaları/salgınları mevcuttur^[8-22]. Bu bulgular ışığında çalışmamızda VRE izolasyonunun olmaması mikrobiyolojik yaklaşımlarımızı gözden geçirmemize neden olmaktadır. Klinik mikrobiyoloji pratiğinde VRE tayininde kullanılacak çeşitli yöntemler ve besiyerleri üzerinde yapılmış çok sayıda çalışma vardır^[11,23-26]. Bizim de tercih ettiğimiz enterococcosel agar besiyeri ayırt ettirici izolasyonda başarılı bulunmuştur^[27]. Seftazidim içermesi ile bağırsak flora bakterilerini inhibe ederek VRE izolasyon şansını arttırmaktadır. İkinci bir sorgulama ör-

nekleme yöntemine yapılabilir. Yapılan bir çalışmada az sayıda bakteri söz konusu olduğunda rektal sürüntü örneklerinin duyarlılığının düşük olması ile ilgili bir bulguya ulaşılmış ve sürüntü örnekleri yerine dışkı kültürlerinin kullanılması gerektiği iddia edilmişse de tarama ve izolasyonlarla ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda rektal sürüntü örnekleri kullanılmış olduğu ilgili tıp literatüründe dikkatimizi çekmektedir^[12,27,28]. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda VRE izolasyonu olmamasının nedeni, kullanılan teknikten ziyade hastanemizde bu mikroorganizmanın yurt dışındaki hastanelere kıyasla daha az oluşudur.

Hastanemizde kök hücre nakli yapılan hastalarda düzenli VRE taraması yapılmamasına karar verilmiştir. VRE tanısında klinik mikrobiyoloji laboratuvarları dikkatli ve donanımlı olmalı, mikroorganizmayı tespit ederek yayılımını engelleyecek önlemlerin alınmasına vesile olmalıdır. Ayrıca, özellikle riskli hasta grubunun yattığı ünitelerde klinisyenlerin konu ile ilgili bilgi ve bilincini artırarak hastanede durumu ortaya koymaları gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Taylor San, Bailey EM, Rybak MJ. *Enterococcus* an emerging pathogen. *Ann Pharmacother* 1993;27:1231-42.
2. Vemuri RK, Zervos MJ. Enterococcal infections: The increasing threat of nosocomial spread and drug resistance. *Postgrad Med* 1993;93:121-8.
3. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
4. Rice LB. Emergence of vancomycin resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001;7:183-7.
5. Konemann EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992.
6. Facklam RR, Washington JA II. *Streptococcus* and related catalase negative gram-positive cocci. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: ASM Press, 1990:238-57.
7. CDC Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in United States, 1989-1993. *MMWR* 1993;42:597-9.
8. Tannock G, Cook G. Enterococci as members of the intestinal microflora on humans. In: Gilmore M, et al (eds). *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance*. Washington DC: ASM Press, 2002:101-32.
9. Frohloff G. Why transmission of vancomycin resistant enterococci on the increase? *Prog Transplant* 2001;11:17-22.
10. Çetinkaya Şardan Y. Enterokoklarla gelişen infeksiyonlar. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2002;2:61-7.
11. Swenson JM, Clark NJ, Ferraro MJ, et al. Development of a standardized screening method for detection of van-

- comycin-resistant enterococci. J Clin Microbiol 1994; 32:1700-1704.
12. 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.
 13. Nourse C, Murphy H, Byrene C, et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: Risk factors for colonisation. Eur J Pediatr 1998;157:20-7.
 14. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin resistant enterococci among hematology-oncology patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43:183-8.
 15. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 1999;159:2461-8.
 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. Koc Y, Snyderman DR, Schenkein DS, Miller KB. Vancomycin resistant enterococcal infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1998;2:207-9.
 18. Öngen B, Gürler N, Akova M, et al. First report of clinical isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* in Turkey. Clin Microbiol Infect 2001;1:544.
 19. Başustaoğlu A, Aydoğan H, Beyan C, et al. First glycopeptide resistant *Enterococcus faecium* isolate from blood culture in Ankara-Turkey. Emerg Infect Dis 2001;7: 160-1.
 20. Korten V, Mülazımoğlu L, Atalay H, et al. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci after Marmara Earthquake in a back-up university hospital in Istanbul Turkey. Clin Microbiol Infect 2001;7:543.
 21. Çolak N, Nass T, Günseren F, et al. First outbreak of vancomycin resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. J Antimicrobiol Chemother 2001;50:397-401.
 22. Arda B, Yamazhan T, Aydemir Ş, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Vancomisine dirençli enterokok epidemisi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002;6:202-6.
 23. Landman D, Quale M, Oydna E, et al. Comparison of 5 selective media for differentiation and presumptive identification of gram-negative bacilli and *Enterococcus* species. J Clin Microbiol 1996;34:751-2.
 24. van Horn KG, Gedris CA, Rodney KM. Selective isolation of vancomycin resistant enterococci. J Clin Microbiol 1996;34:2042-4.
 25. Sahn DF, Free L, Smith C, Eveland M, Mundy LM. Rapid characterization schemes for surveillance isolates of vancomycin resistant enterococci. J Clin Microbiol 1997;35:2026-30.
 26. Facklam RR, Collins MD. Identification of *Enterococcus* species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin Microbiol 1989;27:731-4.
 27. Byers K, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin resistant *Enterococcus*: Risk factors and control. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:140-7.
 28. D'Agata EM, Gautam S, Green WK, Tang YW. High rate of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;34:167.
 29. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall G. Outbreak of vancomycin resistant enterococci in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:575-82.
- Yazışma Adresi:**
Doç. Dr. Özay ARIKAN AKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı
Sıhhiye-ANKARA
- Makalenin Geliş Tarihi: 13.12.2004 Kabul Tarihi: 03.03.2005