

TÜRKİYE'DE VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK DENEYİMİ: HACETTEPE ÖRNEĞİ

Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN

Enterokoklarda vankomisin direnci ilk olarak 1988 yılında İngiltere ve Fransa'dan bildirilmiştir. Bunu takiben vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok merkezde epidemilere neden olmuş ve önemli nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasına girmiştir. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989 yılında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen enterokokların hepsi vankomisine duyarlı iken, 1995 yılında vankomisine direnç oranı % 13'e, 2000 yılında ise % 26'ya ulaşmıştır.

Türkiye'de ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiştir. Bunu 1999 yılı içinde İstanbul Tıp Fakültesi, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden bildirilen suşlar izlemiş ve VRE sorunu ile karşılaşan merkez sayısı giderek artmıştır. Bu nedenle Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde 22 Kasım 2000'de yüksek risk grubuna giren hastalarda VRE kolonizasyonunu saptamaya yönelik prospektif bir sürveyans programı başlatılmıştır. VRE sürveyans programına dahil edilen (VRE infeksiyonu ve/veya kolonizasyonu yönünden yüksek risk grubuna giren) hastalar aşağıda sıralanmıştır:

- Yoğun Bakım Ünitelerinde (İç Hastalıkları, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahisi, Toraks-Kalp-Damar Cerrahisi, Yanık, Anesteziyoloji) yatan tüm hastalar

- Allojeneik ve otolog kemik iliği nakli yapılan hastalar
- Karaciğer ve böbrek nakli yapılan hastalar
- İç Hastalıkları servislerinde yatan nötropenik hastalar

Yukarıda belirtilen ve VRE kolonizasyonu/infeksiyonu yönünden yüksek risk grubuna giren hastalardan haftada bir kez perianal sürüntü kültürü alınarak seçici besiyerine hasta başında ekim yapılmıştır. Seçici besiyeri olarak 6 mg/ml vankomisin ve 64 mg/ml seftazidim içeren D-Coccosel agar (Bio-Merieux, Fransa) kullanılmış ve ekilen plaklar 37°C'de 72 saat süreyle inkübe edilmiştir. Seçici besiyerinde üreyen siyah renkli kolonilerin tanımlaması yapıldıktan sonra enterokok olduğu saptanan suşların vankomisin ve teikoplanin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle NCCLS önerilerine uygun olarak belirlenmiştir. Perianal kültüründe VRE üremesi saptanan hastaların yattıkları odalarda veya ünitelerde el temasının sık olduğu yüzeylerden ortam kültürleri alınarak hasta başında 6 mg/ml vankomisin ve 64 mg/ml seftazidim içeren Mueller-Hinton Broth (Oxoid, UK) içine ekim yapılmıştır. 37°C'de

72 saat süreyle inkübasyonu takiben bulanıklık saptanan tüplerden yukarıda belirtilen seçici besiyerine pasaj yapılarak aynı işlemler tekrarlanmıştır. VRE suşlarının direnç genotipi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile belirlenmiştir. Sürveyans programı ile ilgili tüm laboratuvar çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

22/11/2000-01/01/2003 tarihleri arasında toplam 1660 adet perirektal sürveyans kültürü alınmış, 12 hastanın vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ile kolonize olduğu saptanmıştır. Alınan 2394 ortam kültürününün 30'undan (% 1.2) VRE izole edilmiştir. Tüm VRE suşlarının vankomisin ve teikoplanine ek olarak ampisilin, gentamisin ve streptomisine de dirençli oldukları, *VanA* tipi direnç taşıdıkları belirlenmiştir. Hiçbir hastada VRE ile klinik infeksiyon gelişmemiştir.

Buna ek olarak Ankara'da bulunan hastanelerdeki durumu saptamak amacıyla Kasım 2001'de eş zamanlı prospektif bir sürveyans çalışmasıyla VRE kolonizasyonu araştırılmıştır. Çalışmaya katılan toplam sekiz hastanenin sonuçları tabloda özetlenmiştir.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin önerilerine göre nozokomiyal VRE yayılımının kontrol altına alınabilmesi için uygun vankomisin kullanımı, aktif sürveyans, hızlı ve doğru laboratuvar tanısı, iyi iletişim, sürekli hizmet-içi eğitim ve izolasyon kurallarına titizlikle uyulması gereklidir. VRE ile kolonize veya infekte olduğu saptanan hastalarda taburculuğu takiben kolonizasyonun eradikasyonu oldukça uzun zaman alır. Bu hastalar yeniden hastaneye yattıkları zaman önemli bir rezervuar oluşturur ve bu nedenle hastane kayıtlarına özel uyarılar eklenmesi önerilir. VRE kontrolünde sürveyans, hızlı ve doğru tanı büyük önem taşımaktadır. VRE ülkemizde önemi her geçen gün artan nozokomiyal bir patojendir. Kısa bir zaman diliminde sekiz hastanede yürütülen bu çalışmada toplam 11 VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Bu sonuçlar da VRE'nin artan önemini destekler niteliktedir. Ülkemizde VRE'nin metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* veya çoğul dirençli Gram negatif çomaklar gibi endemik nozokomiyal bir patojen haline gelmesini önleyebilmek için tüm hastanelerde CDC önerilerine uygun kontrol programları oluşturulmalıdır. Başka hastanelerden transfer edilen yüksek riskli hastaların VRE yönünden taranması kontrol önlemlerinin etkinliğini artırabilir.

Tablo. VRE üremelerinin merkezlere göre dağılımı.

Merkez	Alınan perianal kültür sayısı	VRE-pozitif hasta sayısı
Ankara Hastanesi	13	-
Numune Hastanesi	99	-
Yüksek İhtisas Hastanesi	50	0
AÜ İbn-i Sina Hastanesi	69	4
BÜ Hastanesi	53	3
GATA Hastanesi	72	3
GÜ Hastanesi	56	-
HÜ Erişkin Hastanesi	131	1
Toplam	543	11

KAYNAKLAR

- 1- Başustaoglu A, Aydoğan H, Bayan C, Yalçın A, Ünal S: First glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolate from blood culture in Ankara, Turkey, *Emerg Infect Dis* 7:160 (2001).
- 2- Bonten MJM, Willems R, Weinstein R: Vancomycin-resistant enterococci: why are they there, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 1:314 (2001).
- 3- Boyce JM, Mermel LA, Zervos MJ et al: Controlling vancomycin-resistant enterococci, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:634 (1995).
- 4- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing spread of vancomycin resistance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:105 (1995).
- 5- Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 13:686 (2000).
- 6- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319:157 (1988).
- 7- Muto CA, Gianetta ET, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM: Cost effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:429 (2002).
- 8- Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 13:501 (1999).
- 9- Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve ark: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 13:1 (1999).