

BİR HEMATOLOJİ SERVİSİNDE VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK SEPSİSİ VE KOLONİZASYONU

Tiraje CELKAN*, Hilmi APAK*, Alp ÖZKAN*, Yavuz ÖZER*, Şükufe DİREN**, İnci YILDIZ*

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Çoğul dirençli enterokoklar, vankomisin gibi Gram pozitif bakterilere etkili antibiyotiklerin uygunsuz kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmakta ve özellikle immünyüpresif hastalarda problem olarak karşımıza gelmektedir. Son aylarda Hematoloji Servisimizde yatırılarak tedavi alan üç hastadan birinde infeksiyon, ikisinde ise kolonizasyon olarak vankomisine dirençli enterokok (VRE) dikkat çekmiştir. Başta izolasyon olmak üzere infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, hekim ve yardımcı personelin bilinçlendirilmesi ve atıklar konusunda gereken önemin gösterilmesi ile infeksiyon etkeninin yayılması engellenebilmiştir. Bu makalede kliniğimizde kanser kemoterapisi alan ve kültürlerinde VRE üretilen, birisi sepsis nedeni ile kaybedilen, diğer ikisinde ise takiplerde kültürleri negatifleşen 3 çocuk hastadan bahsedilerek immünyüprese hastalarda VRE'nin giderek artan tehlikesi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar sözcükler: immünyüprese hasta, tedavi, vankomisine dirençli enterokok (VRE)

SUMMARY

Vancomycin-Resistant Enterococcus Sepsis and Colonization in a Hematology Service

Multiresistant enterococci which are result of extensive usage of antibiotics active on Gram positive bacteria like vancomycin became an increasing problem, especially in immunosuppressive patients. We have dealt with 3 patients, one infected and the other two colonized with vancomycin-resistant enterococci (VRE) in our Hematology-Oncology Service in recent months. Contact isolation, intense educational programme about VRE (mode of spread and etc, teaching to all patients, parents, medical staff and nurses), the restriction of antibiotic use and the strict adherence to infection control policies prevent and limit colonization and infection with this microorganism. This paper aimed to emphasize the importance of VRE isolation in immunosuppressed children.

Key words: immunocompromised children, treatment, vancomycin-resistant enterococci (VRE)

GİRİŞ

Çoğul dirençli enterokoklar antibiyotiklerin uygunsuz kullanımını sonucu seleksiyona uğrayarak özellikle immünyüpresif hastalarda önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır^(5,6). 1989'dan 1993'e NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)'a bildirilen vankomisine dirençli enterokok (VRE) oranı % 0.3'den % 7.9'a çıkmıştır. Özellikle

yoğun bakımlarda bu artış daha belirginleşerek, % 0.4'den % 13.6'ya çıkarak 34 kat artış saptanmıştır⁽⁴⁾. Sadece hastanede yatan hastalardan değil, artık toplum kökenli infeksiyonlardan da VRE izole edilmektedir^(13,15). Ülkemizde ilk olarak 1998'de Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Servisinde yatan bir malign histiositoz olgusundan VRE izolasyonundan⁽¹⁷⁾ sonra, çeşitli merkezlerden infeksiyon ve kolonizasyon bilgileri ortaya çıkmıştır^(3,14). Biz de Hematoloji

Yazışma adresi: Tiraje Celkan, Armakent B 2/8 Konaklar Mah. Şebboy Sok. 4.Levent, 80620 İSTANBUL

Tel.:(0212) 414 30 00/21956

(0212) 283 69 22

e-posta:tirajecelkan@yahoo.com

Alındığı tarih:14.07.2004, revizyon kabulü:31.08.2004

Servisimizde yatırılarak tedavi alan üç hastadan birinde infeksiyon, ikisinde ise kolonizasyon olarak VRE saptadığımız 3 olgumuzu sunmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm suşlar, 6 mg/L vankomisin içeren beyin ve kalp infüzyon buyyon besiyerlerine eküvyonla alınan sürüntü örneklerinden ekim yapılarak 35°C’de 48 saat bekletildikten sonra D-Coccosel (BioMerieux) ve kanlı jeloz besiyerlerine azaltma yöntemi ile ekim yapıldıktan sonra elde edilmiştir. Bir gece 35°C’de bekletildikten sonra enterokok besiyerinde siyah kolonilerden, kanlı jelozda üreyen hemolizli veya hemoliz yapmayan Gram pozitif kısa zincir yapmış kolonilerden saf kültür alınıp, vankomisin direnci kontrol edilip, API rapid ID 32 STREP kiti ile identifikasyonları yapılmıştır. Standard suş olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 kullanılmıştır. E-test yöntemi ile vankomisin, teikoplanin ve penisilin MİK değerleri, yüksek düzey streptomisin ve gentamisin direnci ve disk difüzyon yöntemi ile diğer antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.

OLGULAR

OLGU 1: O.Y., 5 yaş erkek hasta. İktek nedeniyle tetkik amacıyla çok kısa kaldığı başka bir merkezden sevk edilen olgu Burkitt lenfoma tanısı almıştır. Kemoterapi kürü sonrasında nötropenik (ANC <100 / mm³) olduğu dönemde hemokültüründe enterokok üremiştir. Suş sadece kloramfenikol, tetrasiklin, levofloksasin, kinupristin/dalfopristine duyarlı, diğer antibakteriyellerin tümüne dirençli olarak saptanmıştır (Tablo). Tedavi bu sonuçlara göre değiştirilmiş, ancak hasta ağır sepsis ve multiorgan yetersizliği tablosunda bir gün sonra kaybedilmiştir. Olgunun VRE üremesini açıklayacak bir riski (uzun süreli hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı) saptanmamıştır. Bu hastanın kültür sonucu öğrenildikten sonra aynı dönemde serviste yatan tüm hastalardan rektal sürüntü ve servisin değişik oda ve kullanım eşyalarından kültür taramaları yapılmıştır. Hastanın yatak, masa ve serum perfüzyon pompasında VRE saptanmıştır. Bölümümüzde VRE saptanmasından sonra haftada bir olmak üzere 2 hafta üst üste negatif sonuç gelinceye kadar sürveyans kültürleri alımlarına devam edilmiştir. Ayrıca uzun süre hastanede yatan, başka birimlerden transfer edilen ve kalabalık yerde yaşayan (çocuk yuvası) hastalar riskli olarak değerlendirilerek ilk servise alınmaları sırasında rektal sürüntü kültürleri mutlaka incelenmiştir. Halen servisimizde ayda bir sürveyans taramalarına devam edilmektedir.

Tablo: VRE suşlarının özellikleri.

Olgu	Suş	Penisilin direnci (µg/ml)	Vankomisin Teikoplanin MİK (µg/ml)	Duyarlı olduğu antibiyotikler	YDGD YDSD
OY	E.faecium	>32	>256	Kloramfenikol Tetrasiklin Levofloksasin Dalfopristin	+ +
BK	E.faecium	>32	>256	Kloramfenikol Tetrasiklin Siprofloksasin	+ +
ÖA	E.faecium	>32	>256	Kloramfenikol Siprofloksasin	+ +

YDGD: yüksek düzey gentamisin direnci, YDSD: yüksek düzey streptomisin direnci

OLGU 2: B.K., 2 yaş kız hasta. C-ALL tanısı ile takip edilmekte olan hastanın, 1. olgunun serviste yattığı dönemde yapılan kültürlerinde dışkıdan VRE üretilmiştir. Enterokok infeksiyonu ile ilişkili klinik semptomları olmayan olguda takipte haftalık dışkı kültürlerinden ilk ikisinden VRE üretilmiş, daha sonraki kültürlerinde VRE üremesi olmamıştır. VRE kolonizasyonu tedavi aksamasına neden olmadan hasta protokolunu tamamlamıştır. Ayaktan poliklinik takibinde olan hastanın sonraki kültürleri de VRE için negatif sonuç vermiştir. Kaldığı odadan yapılan kültürlerde masada aynı suşa rastlanılmıştır. Olgunun VRE için predispozan olarak nitelendirilecek daha öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (sefepim) ve 4 aydır hastanede kalma öyküsü saptanmıştır.

OLGU 3: Ö.A., 12 yaş kız hasta. Çok odaklı osteosarkom tanısı ile takip edilen hastanın 1. olgunun serviste yattığı dönemde tarama kültürlerinde dışkıdan VRE üretilmiştir. Enterokok infeksiyonu ile ilişkili klinik herhangi bir bulgusu olmayan bu olguda tekrarlanan 5 haftalık kontrollerde dışkı kültürlerinden ilk 3’ünde VRE saptanmış, bu kolonizasyona bağlı bir problem olmadan tedavisine devam edilmiştir. Daha sonraki aylık kontrollerde sürveyans kültürleri VRE için negatif bulunmuştur. Hasta daha sonra primer hastalığı ilerlediği için kemoterapisi sonlandırılarak, destek tedavisi ile poliklinik takibine alınmıştır.

TARTIŞMA

VRE’nin ilk kez 1987’de izole edilmesinden bu yana birçok infeksiyon ve kolonizasyon salgınları saptanmıştır^(1,11). San Francisco’da yapılan bir çalışmada 1993’de hastanelerin % 3’ü VRE’li olgu bildirmişken, bu oran 1998’de % 100’e çıkmıştır⁽¹²⁾. Çocuklarda saptanan salgınlar erişkinlere göre daha azdır. Nourse ve ark.⁽¹¹⁾ pediatrik onkoloji hastalarında

VRE oranını % 19 olarak saptamışlardır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise VRE oranı hastanede yatan böbrek hastalarında % 15, diğer hastalarda % 5 ve toplumdaki hastalarda % 2 olarak bulunmuştur⁽⁹⁾. Belçika’da yapılan bir çalışmada ise toplumda sağlıklı gönüllülerde verilen oran % 28 gibi yüksek değerlere ulaşmıştır⁽¹⁶⁾. VRE için en önemli rezervuar gastrointestinal sistemdir⁽¹⁾. İnfeksiyondan önce kolonizasyon olabilir ve haftalar hatta aylarca sürebilir. Daha nadir olarak gastrointestinal sistem dışındaki bölgelerde de lokalizasyon saptanabilir. Bu infeksiyon ajanı ile bakteriyemi olasılığı da vardır ve yıllar içinde bu olasılık % 6’lardan % 13’lere artmaktadır⁽¹²⁾. Hastanede VRE üreyen olgu saptandığında, infeksiyon kontrol komiteleri haberdar edilerek, yayılımın engellenmesine yönelik sürveyans kültür çalışmaları başlatılmalıdır^(1,11). Dikkat edilmediğinde özellikle hastanede çalışanlar yolu ile yayılım hızlı ve önlenemez olabilir. Hastane çalışanları yanında hasta odası eşyaları ve yüzeyleri de VRE kaynağı olabilir. Isı ve dezenfeksiyon direncine çoklu antibiyotik direnci de eklendiğinde VRE çok tehlikeli ajan haline gelmektedir⁽¹⁰⁾. VRE canlılığını uzun süre idame ettirebilen mikroorganizmalardandır. VRE saptandığında HICPAC önerileri doğrultusunda izolasyon uygulanarak sodyum hipokloritle veya uygun başka bir dezenfektanla dezenfeksiyon sağlanmalı ve rektal sürüntüler alınarak hasta ve çevresi izlenmelidir⁽⁸⁾. Uzun süreli hastanede yatan, hastane içinde transfer yapılan, 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanan ve enteral beslenen hastalar VRE için riskli hastalardır^(4-6,8-10,15).

Biz servisimizde ortam dezenfeksiyonu için genellikle çamaşır suyu, bazen de sodyum hipoklorit ve klor tabletleri kullanmaktayız. Bölümümüzde VRE üremeleri sonrasında servis içi izolasyonda oda azlığı ve yoğun hasta sayısından kaynaklanan zorluklar yaşanmıştır. Birden fazla hastayı barındıran odalar, çoklu kullanıma açık tuvalet ve ortak kullanım eşyaları sorun olmuştur. Hastaların sadece bir hekim ve hemşire tarafından izlenmesi, önlük ve eldiven kullanılması ve el temizliği çok zor şartlarda da olsa sağlanmaya çalışılmıştır. Dünyadan değişik merkezlerde giderek artan VRE tehlikesi nedeni ile geniş spektrumlu antibiyotik uygulamalarının kısıtlanması, her yeni hastanın taranması, rutin sürveyans kültürlerinin alınması gibi değişik uygulamalara gidilmektedir. MD Andersan kanser merkezinde her yeni hastanın VRE açısından taranması politikası sonrasında VRE bakteriyemi olasılığı vankomisin kullanımında bir değişikliğe gidilmediği halde 8 kat azalmıştır⁽⁷⁾. Bir başka merkezde ise 19658 hasta ve 24396 çevre kültürü taraması büyük maliyetlere katlanılarak uygulanmıştır⁽²⁾. Bölümümüzde de, VRE saptandıktan sonra özellikle uzun süreli başka hastanede yatarak tedavi verilen ve yoğun bakım gibi riskli bölümlerden alınan hastalarda ve yuva, bakım evlerinden gelen çocuklarda daha dikkatli olmak şartı ile yeni gelen hastalarda VRE taraması başlatılmıştır. Bu

uygulama ile biri metabolizma, diğeri infeksiyon servisine alınan 2 hastada VRE kolonizasyonu saptamıştır. Ancak tüm yeni yatan hastalardan alınan kültür taramasının getirisi yanında maliyetinin de göz ardı edilemeyecek boyutta olduğu unutulmamalıdır.

Literatürde kanserli hastalarda VRE saptandığında tedaviye devam için belirlenmiş kesin davranış biçimleri olmayıp, kemoterapiye devam takip eden hekimin kararına bağlı olmaktadır⁽¹¹⁾. Bu makaledeki 2 taşıyıcı olguda tedaviye ara verilmemiş ve belirgin bir komplikasyon yaşanmamıştır. Bunda her iki hastanın primer hastalıklarının remisyonda olmasının etkisi olduğunu, primer hastalığı aktif olan olgularda kemoterapiye devam kararı alınırken daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Servisimizde yaşadığımız VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu dolayısı ile, başta izolasyon olmak üzere infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, hekim ve yardımcı personelin bilinçlendirilmesi ve atıklar konusunda gerekli önlemlerin alınması ile yayılımının engellendiği bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States 1989-1993, *Morb Mortal Weekly Rep* 1993;42:597.
2. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W et al: Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:384-90 .
3. Çaylan R, Üstünakın M, Yıldırım S et al: KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok izolasyonları, *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 2004;8(ek 2):P05 .
4. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686 .
5. Çetinkaya Y: VRE epidemiolojisi ve kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları Eğitim Kurs Kitabı* 1999;1160 .
6. Edmond MB et al: VRE faecium bacteremia: Risk factors for infection, *Clin Infect Dis* 1995;20:1126 .
7. Hachem R, Graviss L, Hanna H et al: Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:391-4.
8. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;172:993.
9. Jordens JZ, Bates J, Griffiths DT: Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *J Antimicrob Chemother* 1994;34:515.
10. Murray BE: Vancomycin-resistant enterococcal infections, *New Engl*

- J Med 2000;342:710.
11. Nourse C, Murphy H, Byrne 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.
 12. Rosenberg J, Jarvis WR, Abbott SL, Vugia DJ: California Emerging Infections Program. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in San Francisco Bay area hospitals during 1994 to 1998, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:408-12.
 13. Töreci K, Öngen B: İdrardan izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 1993;7:217.
 14. Turhan Ö, İnan D, Karaođlan H et al: Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok sürveyansı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2004;8(ek 2): P57.
 15. Uttley AH: Vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 1998;1:57.
 16. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R: Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci, *J Infect Dis* 1996;173: 1129.
 17. Vural T, Şekercioğlu AO, Öđünç D et al: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(1):1-4.