

# Çocuk Kliniği ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Enterokok Suşlarında Antibiyotik Direnci

Kadriye Kart Yaşar<sup>1</sup>, Filiz Pehlivanoglu<sup>1</sup>, Mehtap Şimşek<sup>1</sup>, Gönül

1 Uzman Doktor, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

2 Asistan Doktor, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

3 Doçent Doktor, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**Adres:** Uzm. Dr. Kadriye KART YAŞAR, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haseki Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Adıvar Cad. Aksaray, 34300 İstanbul, Türkiye

**Tel:** +90-532-466-3609 / +90-212-529-4400 / 2115 **Fax:** +90-212-589-6229

**E-mail:** kadriyeyasar@hasekihastanesi.gov.tr

## ÖZET:

**Amaç:** Hastanemizin çocuk servisi ile çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen enterokoklar ve antibiyotik dirençleri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2007-2010 yılları arasındaki dönemde; çocuk kliniği, çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalara ait çeşitli materyalden izole edilen 75 enterokok suşu, konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle tanımlandı. Suşların antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Vankomisine orta duyarlı veya dirençli bulunanlara VITEK otomatize identifikasyon sistemi ile tür tayini yapılmış ve E test yöntemiyle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** Suşların büyük kısmı yatan hastalara ait olup, 24 enterokok suşu çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatan olgulardan izole edilmiştir (%32). YBÜ kökenli 2 ve çocuk servisinde izlenen 5 çocuk hastadan izole edilen toplam 7 suşta vankomisine direnç saptanmıştır (%9). Servis ve YBÜ kaynaklı suşların antibiyotik duyarlılıkları benzer bulunmuştur.

**Sonuç:** Vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları, yenidoğan ve erişkin YBÜ, diyaliz, hematoloji klinikleri gibi özellikli ve alta yatan hastalığı bulunan hastaların izlendiği klinikler açısından önemlidir. Vankomisine dirençli enterokoklar ülkemizde olduğu gibi, hastanemizin çocuk, yenidoğan klinikleri ve YBÜ'lerinde henüz dirençli Gram negatif mikroorganizmalar kadar ciddi bir sorun oluşturmamaktadır. Ancak; bu infeksiyonların ve antibiyotik direnç profilinin takibi, VRE saptanması halinde sürveyans çalışmasının yapılması, personel eğitimi, temas izolasyonu ve akılcı antibiyotik kullanımı şarttır.

**Anahtar Kelimeler:** Enterokokus; Enterokokus faşiyum; yoğun bakım birimi,yenidoğan; Vankomisin; vankomisin direnci

## ABSTRACT:

**Antibiotic resistance in enterococci isolated from patients in pediatry unit and newborn intensive care unit**

**Objective:** We evaluated antimicrobial resistance of enterococci isolated from patients followed up in pediatric unit and pediatric and newborn intensive care units (ICU) in our hospital.

**Material and Methods:** Between 2007 and 2010, 75 enterococci isolated from pediatric unit and pediatric and newborn ICU were identified by conventional biochemical methods. Antimicrobial susceptibilities of strains were evaluated with disk diffusion method. Strains found resistant and intermediate to vancomycin by disk diffusion also identified with VITEK automated system (bio Merieux, France) to determine the species and minimal inhibitory concentration (MIC) values were investigated by E test method.

**Results:** Most of the strains were obtained from hospitalized patients and 24 enterococci were isolated from pediatric and newborn ICU (32%). Vancomycin resistance were found in two ICU originated and five pediatric unit originated strains (9%). Antibiotic susceptibilities of pediatric unit and ICU originated strains were similar.

**Conclusion:** Vancomycin resistant enterococci are important for some special units in which patients with underlying diseases are followed-up such as pediatric and newborn ICUs, dialyze units, hematology units. Vancomycin resistant enterococci are not such a serious problem as multidrug resistant Gram negative microorganisms in pediatry, newborn units and newborn ICUs of our hospital like our country. However, monitoring of infections caused by these agents and their antibiotic resistance, surveillance studies when a VRE strain is found, training of staff, contact isolation procedures and rational antibiotic usage are essential.

**Key words:** Enterococcus; Enterococcus faecium; Intensive Care Units, Neonatal; Vancomycin; Vancomycin Resistance

## GİRİŞ

Enterokok cinsi bakteriler, insanda barsak florası, ağız, üretra ve vaginada normal flora üyesi olarak bulunabilen, virülansları düşük olsa da nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasındaki yeri ve önemi 1970'li yıllardan itibaren giderek artan mikroorganizmalardır. İmmun sistemi zayıf olgularda ciddi infeksiyonlara yol açabilirler. En sık idrar yolu infeksiyonu yaparlar (1). Doğal antibiyotik direncine sahip oldukları gibi, mutasyon sonucu veya plazmid aracılı kazanılmış direnç de geliştirebilirler (2). İlk VRE suşunun 1988 yılında tanımlanmasıyla beraber; özellikle diyaliz, transplantasyon veya YBÜ gibi hastane bölümlerinde nozokomiyal enterokok infeksiyonları ve salgınları da artan sayıda bildirilmeye başlanmıştır. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre, 2004'e gelindiğinde YBÜ'lerdeki her üç hastadan birinde VRE infeksiyonu olduğu bildirilmiştir (3-5). Hastanemizde de ilk VRE izolatu, 2005 yılında diyaliz ünitesinde yatmakta olan bir olgudan izole edilmiş ve son yıllarda yenidoğan ve yetişkin yoğun bakım ünitesi başta olmak üzere izole edilen VRE sayısı artmıştır (6). Çoğul antibiyotik direnç profili taşıyan enterokok suşlarıyla gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda tedavi güçleşmekte, bunun yanında vankomisin direncinin *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarılabilmesi ihtimali ise, tehlikenin büyüklüğünü ortaya koymaktadır (7). Bu çalışmada, hastanemizin çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen enterokoklar ve antibiyotik dirençleri araştırılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında, 2007-2010 yılları arasındaki dönemde; çocuk kliniği, çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatan hastalara ait çeşitli materyalden izole edilen 75 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Kanlı agarda uygun koloni morfolojisine sahip, katalaz testi negatif, eskulin ve PYR (pyrrolidonyl aryl amidase) testi pozitif, %6,5 NaCl'de üreyebilen Gram pozitif koklar, enterokok cinsi bakteriler olarak adlandırılmıştır. Enterokok suşlarının antibiyotik

duyarlılığı, penisilin (P), ampisilin (AMP), siprofloksasin (CIP), vankomisin (VA), teikoplanin (TP) ve imipenem (IPM) için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda; Mueller Hinton agarda (Oxoid, UK) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır (8). Yüksek düzeyde gentamisin direncini (YDGD) belirlemek için 120 µg'lık gentamisin diskleri (Oxoid) kullanılmıştır. Disk difüzyon ile vankomisine dirençli bulunan suşlara VİTEK 2 (Bio Merieux, Fransa) cihazı ile tür düzeyinde identifikasyon yapılmış ve E test yöntemi ile (AB Biodisk, İsveç) vankomisin için MİK değerleri araştırılmıştır. Kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

Suşların 48'i idrar (%64), 13'ü kan (%17), 7'si yara-abse ve sürüntü (%9), 6'sı solunum yolu örneklerinden (%8) ve biri gaitadan (%1) izole edilmiştir. Suşların büyük kısmı yatan hastalara ait olup, 24 enterokok suşu çocuk ve yenidoğan YBÜ'de yatan olgulardan izole edilmiştir (%32). YBÜ kökenli 2 ve çocuk servisinde izlenen 5 çocuk hastadan izole edilen toplam 7 suşta vankomisine direnç saptanmıştır (%9). Yenidoğan YBÜ'de yatan iki hastanın yara ve idrar kültüründen izole edilen VRE suşları, *E.faecium* olarak tanımlandı. MİK değerleri 6 ve 8 µg/ml idi. Disk difüzyonla vankomisine dirençli ve orta duyarlı bulunan bazı enterokok suşları, E test yöntemi ile duyarlı bulunmuştur. YBÜ dışı VRE suşlarının üçü *E.faecalis*, ikisi *E.faecium* idi. Çocuk ve yenidoğan YBÜ'den izole edilen 24 enterokok suşu ile servis hastalarından izole edilen 51 enterokok suşunun materyal dağılımı **Tablo 1**'de, antibiyotik duyarlılıkları ise **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** 75 Enterokok suşunun materyal dağılımı.

Materyal	Tüm suşların (%)	YBÜ suşlarının (%)
İdrar	48 (64)	2 (8)
Kan	13 (17)	10 (42)
Yara-abse	6 (8)	6 (25)
Solunum yolu örneği	6 (8)	4 (17)
Gaita	1 (1.5)	1 (4)
Göz sürüntüsü	1 (1.5)	1 (4)
Toplam	75 (100)	24 (100)

**Tablo 2:** Çocuk servisi ile çocuk ve yenidoğan YBÜ kaynaklı enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotikler	YBÜ	Normal servis
Penisilin	42	52
Ampisilin	35	39
Gentamisin	22	18
Siprofloksasin	40	23
İmipenem	20	31

## TARTIŞMA

Enterokoklar, Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan pek çok antibiyotiğe doğal dirençli olup; glikopeptid, yüksek düzey aminoglikozit direnci gibi kazanılmış direnç mekanizmaları da geliştirebilme özelliğine sahiptir (9). Günümüzde enterokoklarla ilgili en önemli sorun artan glikopeptid direncidir (10).

Ülkemizden 1999 yılında Vural ve ark. (11) ilk VRE suşunu Akdeniz Üniversitesi'nden bildirdikten sonra hemen her hastaneden VRE ile ilgili bildirimler yapılmış ve giderek artmıştır. NNIS verilerine göre, nozokomiyal etkenler arasında VRE oranı 1993'te % 0.3 iken 2000'de %26'ya yükselmiştir (12) Son yıllarda nozokomiyal kökenli enterokok suşlarıyla gelişen ciddi infeksiyonlar ve YBÜ salgınları nedeniyle, klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, tedavi başarısı açısından önem taşımaktadır. Çevre koşullarına oldukça dayanıklı olan enterokoklar, hastane yüzeylerinde birkaç gün VRE ise haftalarca canlı kalabilirler. İnsandan insana bulaşabildiği, çarpaz infeksiyonların moleküler epidemiyolojik analizlerle gösterildiği pek çok çalışmada hastane personeli; elleri veya eldivenlerini bu yüzeylere temas sonucu kontamine etmekte ve elleriyle hastalara bu patojen mikroorganizmaları taşıyabilmektedir (13-15). YBÜ'lerdeki hasta ve personel, enterokoklarla kolonize olabilmekte, bu durum YBÜ'deki ciddi olgular veya altta yatan hastalığı olanlar için risk oluşturmaktadır (16). VRE yayılımı için barsak kolonizasyonu en önemli kaynaktır. Cömert ve ark. (17), erişkin YBÜ'de yatan bir hastanın yara kültüründe VRE saptanması üzerine bir sürveyans çalışması başlatmış, 2 ay içinde 205 rektal, 67 cilt ve 123 çevre örneğini inceleyerek 5 örnekte daha VRE saptamışlardır. İndeks vakada VRE saptandıktan sonra indeks vakanın rektal

sürüntüsünde ve aynı odadaki diğer hastaların rektal sürüntü örneklerinde de VRE saptanması, gaita kaynaklı kolonizasyonun YBÜ'lerde salgın gelişimine zemin hazırlaması bakımından dikkat çekicidir. VRE kaynakları; hastane içi veya hastaneler arası salgınlar, kolonize veya infekte hastalar, hastalar arası klonal yayılım, kontamine yüzey ve cihazlardır (18). Hastanemizin yenidoğan ve yenidoğan YBÜ'nde VRE'nin en sık kaynağını ise, başka hastanelerden özellikle spina bifida gibi anomalilerle doğan ve cerrahi operasyon amacıyla hastanemize sevk edilen bebekler oluşturmaktadır. Çünkü bu bebeklerin yenidoğan YBÜ'de bulunduğu ve operasyon için nöroşirurji kliniğinde izlendiği dönemlerde, her iki klinikteki bu import olgularda ve bazan aynı birimdeki yakın yataklardaki diğer olgularda saptanan VRE sıklığı artmaktadır (6). Bu dönemlerde İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nin önerileri doğrultusunda; sıkı temas izolasyonu, sürveyans çalışması yapılmakta ve salgın gelişimi önlenmektedir. Bu nedenle, son 3 yıldır çocuk ve yenidoğan YBÜ'de izlenen ve VRE saptanan olgular sporadiktir. Güdücüoğlu ve ark. da (19) 9 aylık bir bebeğin idrarından VRE izole ettikten sonra yaptıkları sürveyans çalışmasında benzer antibiyotik paternine sahip 13 VRE daha saptamışlardır. İzole edilen VRE suşlarının tamamının VanA direnci taşıyan *E.faecium* olduğunu bildirmişlerdir. Hastanemizde çocuk kliniğindeki olgulardan izole edilen yedi VRE izolatının da dördü *E.faecium* idi. Yıldırım ve ark. (20), yüksek risk faktörlerine sahip ve hastanede yatan 105 hastada VRE taraması yapmış ve 81'inde (%77) enterokok izole etmişlerdir. %61'i *E. faecium* olarak saptanan suşlarda %20 oranında yüksek düzey streptomisin ve %10 gentamisin direnci bulmuşlardır. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ise penisilin için %27, ampisilin için %19, siprofloksasin için %70 olup vankomisin direnci saptanmamıştır. Ülkemizden yapılmış çalışmamızla benzer direnç oranlarına sahip bir başka çalışmada ise penisilin direnci %48, ampisilin direnci %43 iken glikopeptid direnci %5 olarak bulunmuştur (21). Gazi ve ark. (22) da antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları 123 enterokok suşunda %46 penisilin ve ampisilin direnci, %41 siprofloksasin ve %22 gentamisin direnci saptamışlardır. VRE oranı bu çalışmada

%1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada izole edilen suşların, hastane kaynaklı suşlarla beraber toplum kökenli suşları da içermesi VRE oranının çalışmamızdan daha düşük saptanmasını açıklayabilir. Çünkü suşlarımızın %32'sini çocuk ve yenidoğan YBÜ kaynaklı, büyük çoğunluğunu da hastane kaynaklı suşlar oluşturmaktadır. Ülkemizde YBÜ'lerde saptanan VRE oranının %0.4-13.6 olduğu bildirilmiştir (21). Özellikle yenidoğan döneminde YBÜ'de yatan ve sağlıklı olan yenidoğanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, VRE sıklığı istatistiksel olarak yenidoğan YBÜ'deki olgularda yüksek bulunmuş; VRE saptanan bu olgularda düşük doğum ağırlığı ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, VRE kolonizasyonu için en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (23). Çalışmamızdaki yenidoğan YBÜ kaynaklı iki VRE olgusundan biri spina bifidalı ve uzun süredir vankomisin dahil geniş spektrumlu antibiyotik kullanan; diğeri de uzun süredir yatan ve yoğun antibiyotik kullanılan olgu idi.

Sonuç olarak, vankomisine dirençli enterokoklar, yenidoğan ve erişkin YBÜ başta olmak üzere, diyaliz, hematoloji klinikleri gibi özellikli ve altta yatan hastalığı bulunan hastaların izlendiği kliniklerde ciddi infeksiyon riskine yol açabilmekte ve tedavi başarısızlıkları görülebilmektedir. Enterokoklar ülkemizde olduğu gibi, hastanemizin çocuk, yenidoğan klinikleri ve YBÜ'lerinde henüz dirençli Gram negatif mikroorganizmalar kadar ciddi bir sorun oluşturmamaktadır. Ancak; bu infeksiyonların kontrol altında tutulabilmesi için; antibiyotik direnç profilinin takibi, riskli hastalarda VRE saptanması halinde sürveyans çalışmasının yapılması, hastane personelinin eğitimi, sıkı temas izolasyonu ve akılcı antibiyotik kullanımının teşviki önemli faktörlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Zhanel GG, Laing NM, Nichol KA, Palatnick LP, Noreddin A, Hisanaga T, et al. Antibiotic activity against urinary tract infection (UTI) isolates of vancomycin-resistant enterococci (VRE): results from the 2002 North American Vancomycin Resistant Enterococci Susceptibility Study (NAVRESS). *JAC* 2003; 52(3): 382-8.

2. Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infection for colonized patients. *AJIC* 2008; 36(10): S175.e5-e8.

3. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1(8575-6): 57-8.

4. LeClercq R, Perlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Eng J Med* 1988; 319(3): 157-61.

5. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32(8): 470-85.

6. Yıldırım F, Şengöz G, Kart Yaşar K, Çevik E, Nazlıcan Ö, Ataoğlu E, et al. Yenidoğanda vankomisine dirençli enterokok menenjitinin linezolid ile tedavisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2007; 38(1): 35-8.

7. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Letter* 1992; 93(2): 195-8.

8. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. *CLSI M100-S18*. p.98-101. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

9. Adhikari L. High-level aminoglycoside resistance and reduced susceptibility to vancomycin in nosocomial enterococci. *J Global Infect Dis* 2010; 2(3): 231-5.

10. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13(47): pii=19046.

11. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ver ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999; 13(1): 1-4.

12. Çetinkaya Y. Türkiye'de vankomisine dirençli enterokoklar: Hacettepe örneği. *ANKEM Derg* 2003; 17(3): 151-2.

13. Boyce JM. *Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. J Hosp Infect* 2007; 65(S2): 50-4.

14. Tacconelli E, Cataldo MA. *Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. Int J Antimicrob Agent* 2008; 31(2): 99-106.

15. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, et al. *Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. CID* 2008; 46(5): 678-85.

16. Aktaş G, Derbentli Ş. *Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. İnfeksiyon Derg* 2009; 23(4): 201-9.

17. Comert FB, Kulah C, Aktas E, Ozlu N, Celebi G. *First isolation of vancomycin-resistant enterococci and spread of a single clone in a university hospital in Northwestern Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(1): 57-61.

18. Katırcıoğlu K, Özalkanlı MY, Yurtsever S, Şanlı D, Erten H. *Yoğun bakım ünitesinde vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ve alınan önlemler. Turk Anest Der Degisi* 2009; 37(4): 249-53.

19. Gündüçüoğlu H, Aktaş E, Beğendik Cömert F, Aygül K, Özlü N, Baykal S, et al. *First isolation and detection of multiple clones of vancomycin-resistant enterococci in the pediatric unit of Van Yuzuncu Yıl University Turkey. Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4): 535-43.

20. Yıldırım M, Sencan I, Ozdemir D, Oksuz S, Yılmaz Z, Sahin I. *Vancomycin and high-level aminoglycoside resistant Enterococcus carriage and the risk factors related to resistance in hospitalized patients. Mikrobiyol Bul* 2007; 41(2): 271-7.

21. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. *Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg* 2006; 20(3): 145-7.

22. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. *Hastane kökenli Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarında antimikrobiyal direnç. ANKEM Derg* 2004; 18(1): 49-52.

23. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N. *Vancomycin-resistant enterococci in neonates. Scand J Infect Dis* 2001; 33(11): 803-5.

