



¹ Fatma AVCIOĞLU

² Asiye ALTINÖZ AYTAZ

³ Elif ÖZTÜRK

³ İdris ŞAHİN

³ Emel ÇALIŞKAN

¹ Ersin Arslan Devlet Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
GAZİANTEP.

² Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, ANKARA.

³ Keçiören Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, DÜZCE

Submitted/Başvuru tarihi:

21.05.2015

Accepted/Kabul tarihi:

14. 01. 2016

Registration/Kayıt no:

15 05 407

**Corresponding Address /
Yazışma Adresi:**

Dr. Fatma AVCIOĞLU,

Ersin Arslan Devlet Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
GAZİANTEP

e-posta:

fatmaavcioglu@yahoo.com.tr

© 2016 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİNDE VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK
KOLONİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Evaluation of vancomycin-resistant enterococcus colonization at Duzce
Universty research and training hospital

ÖZET

Amaç: Enterokoklar, normal gastrointestinal sistem florasında bulunan bakterilerdir. Geçmişte enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük iken doğal olarak dirençli oldukları sefalosporinlerin yoğun olarak kullanılmasıyla hastane enfeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde yatan bir hastanın (indeks olgu) kan kültüründe VRE üremesi sonrasında, antibiyotik kullanımının yoğun olduğu servislerde yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinde vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, Aralık 2011 – Nisan 2013 tarihleri arasında, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde, nozokomiyal enfeksiyon açısından riskli hastane bölümleri olarak kabul edilen yoğun bakım ve diyaliz ünitelerinde yürütülmüştür. İki basamakta yürütülen çalışmanın birinci basamağında haftada bir, ikinci basamağında ayda bir kez yoğun bakım ünitelerinde bulunan tüm hastalardan, rektal sürüntü örnekleri ve ortam kültürleri alınmıştır.

Bulgular: Rektal sürüntü örneklerinin 27(%6)'sinde, ortam kültürlerinin 29 (%4)'ünde VRE kolonizasyon oranı saptanmıştır. Çalışmanın birinci basamağından sonra önlem olarak, hastanede sıkı temas izolasyon programına başlanmıştır. Alınan önlemler neticesinde yapılan ikinci basamak çalışmada VRE suşu saptanmamıştır.

Sonuç: Hastanelerde VRE kolonizasyonunun önlenmesi için; periyodik surveyans çalışmalarının yapılması, sıkı temas izolasyon programına başlanması, personele el yıkaması konusunda hizmet içi eğitim verilmesi, kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının yürürlüğe konulması ve sürekliliğinin sağlanmasının büyük önem taşıdığı düşünülmüştür.

Anahtar sözcük: Vankomisine dirençli enterokok, kolonizasyon

SUMMARY

Objective: Enterococci exist in normal gastrointestinal flora. Formerly they used to have low potential of formation of infection, since 1970s due to the usage of cephalosporins which they have a natural resistance; they have an important place among the factors of nosocomial infection. The aim of this study was to evaluate the status of VRE colonization in Duzce University Research and Training Hospital, Turkey, following a VRE isolation from the blood sample of a patient (index case).

Methods: This study carried out between December 2011 – April 2013 in Düzce University Research and Training Hospital intensive care and dialysis departments which are considered as high risk of nosocomial infection. This study carried out in 2 steps. As a first step once a week and as a second step monthly rectal swaps and environmental samples were collected from all patients of intensive care unit.

Results: The rate of VRE colonization was determined in 27 rectal swap sample (6%), 29 environmental culture sample (4%). As a precaution, the hospital was close contact insulation program. As a results of measures taken, in second step there are no vancomycin-resistant enterococcus detected. With acquisitions of these precautions the rate of vancomycin-resistant enterococcus was decreased rapidly.

Conclusion: For the prevention of colonization with VRE in hospitals; the performance of periodic surveillance studies, starting with the strict contact isolation programs, in-service training of staff on hand washing, is thought to the importance of ensuring the enforcement of restricted use of antibiotics policy and sustainability.

Key words: Vancomycin resistant enterococcus, colonization.

GİRİŞ

Enterokoklar, artan oranlarda hastane enfeksiyonlarına neden olmaları ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yapısal ve kazanılmış direnç özelliklerinin bulunması nedeniyle son yıllarda sorunlu mikroorganizmalar haline gelmiştir (1,2). Vankomisine dirençli

enterokokların (VRE) direnç genlerinin stafilkok türleri gibi diğer gram pozitif mikroorganizmalara geçirilebilmesi büyük bir risk yaratmaktadır (3). VRE ilk olarak 1986 yılında Avrupa'da bildirildikten sonra bütün dünyaya yayılmıştır (4,5). VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişimindeki en önemli risk faktörü olan vankomisin, barsak ekosisteminde bulunan gram-pozitif bakterilerin üremesini inhibe ederek, VRE suşlarına üremeleri için avantaj sağlamaktadır (6). ABD'de VRE suşlarının hızla yayılmalarının en önemli nedeni aşırı vankomisin tüketimi olduğu düşünülürken, Avrupa'da hayvanlarda büyümeyi artırıcı olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsin kullanımının neden olduğu kabul edilmektedir (7,8,9). Malignite, nötrojeni, intraabdominal cerrahi, gastrointestinal kolonizasyon, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım, diyaliz, transplantasyon, hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatış, antineoplastik tedavi, vankomisin, ikinci-üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı VRE kolonizasyon ve enfeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmaktadır (10).

VRE için en önemli kaynağın endojen flora olduğu bilinmektedir (11,12). Gastrointestinal sistem (GİS)'de kolonizasyon gelişmesi, genellikle VRE enfeksiyonundan önce gerçekleşmektedir (13). VRE ile kolonize olan her hastada enfeksiyon oluşmamakta ve kolonize hastaların çoğu asemptomatik kalmaktadır. Bu asemptomatik olgular, VRE enfeksiyonları için kaynak olguyu oluşturmaktadır (11,12). Hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun erken tespiti, enfeksiyonların kontrolünde çok önemlidir. GİS, VRE kolonizasyonunun en fazla geliştiği alandır (14). Kolonizasyon tespitinde farklı örnek kültürleri (orofarenks, rektum, idrar, trakeal ve mide aspirat vb.) kullanılabilir. Fakat yapılan çalışmalarda. Rektal sürüntü kültürleri VRE kolonizasyonunu tespit etmede altın standart olarak kabul edilmektedir (15,16,17).

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yoğun bakım ve diyaliz ünitelerinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi ve önlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi toplam 350 yataklı olup, çalışmaya dahil edilen bölümlere göre dağılımı, 35 yataklı yoğun bakım [Dahiliye yoğun bakım ünitesi (DYBÜ):9, Cerrahi yoğun bakım ünitesi (CYBÜ): 9, Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ):10, Pediatri yoğun bakım ünitesi (PYBÜ): 7] ve yedi yataklı diyaliz ünitesinden oluşmuştur. Araştırma Aralık 2011–Nisan 2013 tarihleri arasında iki basamakta yürütülmüş olup, ilk basamağı Aralık 2011- Haziran 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Birinci basamakta indeks olgu olarak DYBÜ'nde yatan bir hastanın kan kültüründe VRE saptanması üzerine hastanenin VRE enfeksiyonu açısından riskli kabul edilen bölümlerinde yatan tüm hastalardan haftada bir defa rektal sürüntü örneği alınmıştır. Rektal sürüntü örnekleri taşıma besiyerinde (Citotest, China) laboratuvarımıza gönderilerek chromID VRE (bioMérieux, Fransa) besiyerine ekilmiştir. İnkübasyon sonrası kromojenik besiyerinde üreyen koloniler renklerine göre ve/veya Vitek II otomatize sistem (bioMérieux, Fransa) kullanılarak tiplendirilmiş olup vankomisin direnci Vankomisin E test (HIMEDIA, Hindistan) ile doğrulanmıştır. Kalite kontrol suşları olarak Enterococcus faecalis ATCC 29212 ve Enterococcus faecalis ATCC 51299 kullanılmıştır.

Hastalarda VRE kolonizasyonu saptanması üzerine sıkı temas izolasyonu uygulanması planlanmıştır. VRE pozitif olduğu saptanan hastalar tek kişilik odalara alınmış, bu mümkün olmazsa aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya enfekte olan hastalar aynı odaya yerleştirilmiştir. Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odasına girerken temiz, steril olmayan önlük ve eldiven giyilmesi önerilmiştir. Hastanın odasını terk etmeden hemen önce önlüğün ve eldivenlerin çıkarılması, ellerin

antimikrobiyal bir ajanla yıkanarak ya da su içermeyen alkollü el antiseptikleri kullanılarak dezenfekte edilmesi önerilmiştir. Hastane personeline el yıkama konusunda hizmet içi eğitim verilmiş olup enfeksiyon kontrol komitesi tarafından alınan kararlar doğrultusunda özellikle vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılmasının kısıtlanmasına yönelik önlemler alınmıştır. Uygulanan bütün bu önlemler ile dört hafta üst üste alınan tüm rektal sürüntü örneklerinin VRE negatif bulunması sonucunda, haftada bir kez kültür alma işlemi sonlandırılıp, tarama çalışmalarına ayda bir kez olacak şekilde (ikinci basamak) devam edilmiştir.

Ayrıca, hastaların buldukları ortamlardaki eşya ve tıbbi cihazlardan (yatak başı, kapı kolları, musluk vanaları, telefon ahizeleri, tansiyon aletleri, stetoskop...) steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlar ile ortam sürüntü örnekleri alınmıştır. Bu örnekler hasta başında seftazidim (64 µg/ml) ve vankomisin (6 µg/ml) içeren beyin-kalp infüzyon sıvı besiyerine alınarak laboratuvarımıza gönderilmiştir. Ekim yapılan sıvı besiyerleri 35°C'de 48 saat inkübe edildikten sonra 24 ve 48'inci saatlerde üreme açısından değerlendirilmiştir. Üreme saptanan örnekler chromID VRE (bioMérieux, Fransa) besiyerine ekilerek kromojenik besiyerinde üreyen koloniler renklerine göre tiplendirilmiştir.

BULGULAR

Birinci basamakta 464 rektal sürüntü, 670 ortam kültürü örneği çalışıldı. Rektal sürüntü örneklerinin 27(% 6)'sinde, ortam kültürlerinin 29(% 4)'ünde VRE kolonizasyonu belirlendi. Rektal sürüntü örneklerinden elde edilen 27 VRE izolatının 25(%93)'i Enterococcus faecium, 2(%7)'si Enterococcus faecalis iken ortam kültürlerinde üretilenlerin hepsi Enterococcus faecium olarak tiplendirildi. Çalışmanın birinci basamağında bölümlere göre üreme sonuçları tablo 1'de gösterildi. Rektal sürüntü örneklerinde VRE pozitif çıkan hastaların demografik özellikleri tablo 2'de gösterildi. Çalışmanın ikinci basamağında 361 rektal sürüntü örneği ve 715 ortam kültür örneği incelendi. Örneklerin hepsi VRE açısından negatif olarak değerlendirildi.

Tablo1. Çalışmanın birinci basamağında bölümlere göre üreme sonuçları.

	DYBÜ N (%)	CYBÜ N (%)	YDYBÜ N (%)	PYBÜ N (%)	Diyaliz N (%)	Toplam N (%)
VRE pozitif RS	9 (4.1)	8 (5.8)	5 (6.4)	3 (9.3)	2 (14.2)	27 (5.8)
Toplam RS	218	136	78	32	14	464

RS: Rektal sürüntü, DYBÜ: Dahiliye yoğun bakım ünitesi, CYBÜ: Cerrahi yoğun bakım ünitesi, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, PYBÜ: Pediatri yoğun bakım ünitesi

Tablo2. Rektal sürüntü örneklerinde VRE pozitif çıkan hastaların demografik özellikleri

Yaş	VRE pozitif RS
0-15	8
15-45	7
>45	12

TARTIŞMA

Enterokoklar, normal GİS florasında bulunan ve geçmişte enfeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük iken günümüzde hastane enfeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yer tutan mikroorganizmalardır. Enterokokların doğal olarak dirençli oldukları sefalosporinlerin yoğun olarak kullanıldığı 1970'li yıllardan bu yana, hastane enfeksiyonu etkenleri arasındaki oranı giderek artış göstermiştir (18,19). Bunun yanında, ilk kullanıma girdiği zaman, direnç gelişmeyecek antibiyotikler olarak düşünülen glikopeptidlere karşı oluşan dirençlerinden dolayı

bütün dnyada sorun teşkil eden mikroorganizmalar haline gelmiştir (7,20). Hastanelerde yaygın glikopeptid kullanımı enterokoklarda direnç oluşumuna yol açmaktadır(11). Dnyada ilk VRE 1986 yılında Avrupa'da, ülkemizde ise 1998 yılında Gültekin ve ark. tarafından Akdeniz Üniversitesinden yapılan bir araştırmada bildirilmiştir (4,6).

VRE ile enfekte ve kolonize hastaların belirlenmesi için geniş sörveyans çalışmalarına gereksinim olabilir. Sürekli yapılan sörveyans çalışmaları zaman alıcı ve pahalıdır. Periyodik sörveyans, sürekli sörveyans çalışmalarına göre daha az zaman alıcı ve daha ekonomiktir. Sörveyans amacıyla yapılan kültürler ile VRE kolonizasyonu araştırılması, riskli hastalar ve ünitelerle de sınırlı olabilmektedir (13,15). Bu çalışmada DYBÜ'de yatan bir hastanın kan kültüründe VRE üremesi sonucunda periyodik sörveyans çalışmasına başlanmıştır. Yoğun bakım ve diyaliz üniteleri VRE kolonizasyonu açısından riskli olarak değerlendirip, bu ünitelere yönelik periyodik sörveyans programı uygulanmıştır. Bu çalışmada, gastrointestinal VRE kolonizasyon oranı birinci basamakta 464 örnekte % 5.8 oranında bulunmuştur. VRE kolonizasyonunun hastanede sıkı temas izolasyon programına başlanması, personele el yıkama konusunda hizmet içi eğitim verilmesi ve kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının yürürlüğe konulmasıyla kaybolduğu görölmüştür.

VRE kolonizasyonu, İsrail'de yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda % 23, diyalize giren hastalarda % 4.3 olarak saptanmış olup, bu hastaların uzun süreli antibiyotik (özellikle vankomisin) kullandığı tespit edilmiştir(11). Bir başka çalışmada, CYBÜ' inde VRE kolonizasyonu % 12 olarak bulunmuş ve ikinci-üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, uzun süre hastanede yatış, solid organ transplantasyonu ve YBÜ'nde yatış, risk faktörleri olarak tespit edilmiştir(21). Gaziantep'de çocuklarda yapılan bir çalışmada toplam 123 rektal sürüntü örneği araştırılmış ve VRE kolonizasyon oranı % 14.6 olarak saptanmıştır(22). İzmir'de yenidoğan ünitesinde yürütölen bir çalışmada % 6 oranında gastrointestinal VRE kolonizasyonu saptandığı(23); Ankara'daki bir üniversite hastanesinde 1020 rektal sürüntü örneğinin 5 (% 0.5)' inde VRE saptandığı bildirilmiştir(24). Yapılan çalışmalarda bulunan VRE kolonizasyon oranı ile bizim çalışmamızdaki oran (% 6) arasında çok büyük farklılık görölmemiştir. Sadece Gaziantep'den bildirilen çalışmanın belirlediği oranın bizim çalışmamıza göre belirgin olarak yüksek olduğu görölmüştür. Bunun da yapılan çalışmanın özellikle uzun süreli hasta yatışlarının ve antibiyotik kullanımının yoğun olduğu onkoloji servisinde yatan çocuk hastalar olmasına bağlı olduğu düşünölmüştür. Yapılan ikinci basamak çalışma ile VRE kolonizasyon oranının kısa sürede düşmesinin sıkı temas izolasyonu, kısıtlı antibiyotik kullanımı gibi geniş çaplı önlemlerin alınmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür.

Yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastalarda, E.faecium'un E.faecalis'e oranla daha sık izole edildiği bildirilmektedir(11). Çalışmamızda da, kolonize hastalarda E.faecium 25 (% 92.6), E.faecalis 2 (% 7.4) oranlarında olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; hastanemizin aktif sörveyans çalışması esnasında bir hastanın kan kültüründe VRE saptanması, yürütölen sörveyans çalışmalarının VRE kolonizasyonu açısından yeniden gözden geçirilmesine ve düzenlenmesine neden olmuştur. Hastanelerde VRE kolonizasyonunun önlenmesinde; sörveyans çalışmalarının yapılması, sıkı temas izolasyon programına başlanması, personele el yıkaması konusunda hizmet içi eğitim verilmesi ve kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının yürürlüğe konulmasının büyük önem taşıdığı düşünölmüştür.

KAYNAKLAR

1. Facklam RR, Sahn DF. In: Manual of clinical microbiology, 6. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yoken RH, ed. Washington, DC: ASM Press, 1995; 308-314.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC., Jr . Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. In: The gram positive cocci. Part II: Streptococci, Enterococci and the Streptococcus-like bacteria, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997; 597-649.; pp.
3. Başustaoğlu A. Enterokoklarda vankomisin direnci. 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri. Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Program ve Özet Kitabı, İstanbul 2004;16-21.
4. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci, Lancet 1988;1:57-8.
5. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus, FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.
6. Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli enterokoklar, Hastane Enfeksiyonları Derg 2000; 4:195-204.
7. Boyce J.M. Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology, and control measures, Infect Dis Clin North Am 1997;11:367-84.
8. Kirst HA, Thompson DG, Nigas TI. Historical yearly usage of vancomycin, Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1303-4.
9. Basustaoğlu A, Aydoğan H. Enterokoklar, Enfeksiyon Hastalıkları Serisi, 2002; 5:45-60.
10. Mentēř Ö, Balcı İ. Kısa Bildiri:Yoğun Bakım Ve Onkoloji-Hematoloji Hastalarında Gastrointestinal Sistemde Kolonize Olan Enterokok Türleri Ve Vankomisine Direnç Profilleri, Mikrobiyol Bül 2007; 41: 585-589.
11. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci, Clin Microbiol Rev 2000;13(4): 686-707.
12. Kutlu M, Kutlu SS, şardan YÇ, et al. Nozokomiyal vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun araştırılması, Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006; 10(3): 173-177.
13. Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance, Clin Microbiol Rev 2000;13:513-522.
14. Moellering RC Jr. Clin Infect Dis 1998 May;26(5):1196-1199.
15. Hendrix CW, Hammond JM, Swoboda SM, et al. Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. Ann Surg 2001; 233(2): 259-265.
16. Weinstein JW, Tallapragada S, Farrel P, Demby LM. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci, J Clin Microbiol 1996; 34(1): 210-212.
17. De Lisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance, Chest 2003; 123:504-518.
18. Spencer RC. Bacteremia caused by multi-resistant gram-positive microorganisms, Clin Microbiol Infect 1999;5:217-228.
19. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients, J Antimicrob Chemother 1998;41(Suppl D):7-11.
20. Töreci K. Glikopeptid antibiyotikler: Dünü, ANKEM Derg 1999;13:272-277.
21. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EMC, et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units, Arch Intern Med 1999; 159: 1467-1472.

22. Yiş R, Aslan S, Cıtak C, Değirmenci S. Evaluation of vancomycin-resistant enterococcus colonization at Gaziantep Children's Hospital, Mikrobiyol Bul 2011; 45(4): 646-454.
23. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates, Scand J Infect Dis 2001;33:803-805.
24. Çetinkaya Y, Şahin H, Akdeniz S ve ark. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde vankomisin dirençli enterokok sürveyansı, Hastane İnfeksiyonları Kongresi Kitabı, s.112, 2002.