

HEMATOLOJİK MALİGNENSİLİ HASTALARDA VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK VE METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KOLONİZASYON SIKLIĞI VE ERADİKASYONU

PREVALENCE AND ERADICATION OF COLONIZATION WITH VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI AND METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCY

Gül DURMAZ¹ Vahap ASLAN² Birsen KANAN¹ Tercan US¹ Zafer GÜLBAŞ²
Yurdanur AKGÜN¹

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹ Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Anahtar Sözcükler : Vankomisine dirençli enterokok, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, hematolojik malignensi, kolonizasyon, hastane infeksiyonu, eradikasyon, mupirosin, dezenfeksiyon

Key Words: Vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, hematological malignancy, colonization, nosocomial infection, eradication, mupirocin, disinfection

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, maligniteli olgularda vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevalansını saptamak idi. Eylül 1999-Eylül 2000 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yatan malignensili hastalardan bir haftalık aralarla dışkı ve burun sürüntü örnekleri alınıp bakteriyolojik olarak incelendi. Toplam 150 hastanın % 0.3'ünde VRE, % 11.3'ünde MRSA kolonizasyonu saptandı. Soyutlanan iki VRE suşu *Enterococcus faecium* olarak tanımlandı. Enterokoklarda vankomisin direnci E-test ile doğrulandı. Kolonizasyon eradikasyonu VRE için izolasyon ve oda dezenfeksiyonu ile iki hafta, MRSA için ise izolasyon ve topikal mupirosin ile bir hafta içinde sağlandı.

SUMMARY

This study was conducted to determine the prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients hospitalized in the Hematology/Oncology Unit, Osmangazi University Hospital, between September 1999 and September 2000. Stool specimens and nasal swabs were obtained from patients at one week intervals and examined bacteriologically. Of 150 patients, 0.3% and 11.3% were colonized with VRE and MRSA, respectively. Two strains of VRE were found resistant to vancomycin. Also E test was used to verify resistance to vancomycin. Nasal colonization with MRSA was eradicated with topical mupirocin and isolation in one week and gastrointestinal colonization with VRE by isolation and room disinfection in two weeks.

GİRİŞ

Enterokoklar son on yılda önemli nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmakta, hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlar oluşturma sıklığı da artmaktadır. Entero-

koklarda sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı intrinsik direnç olduğu bilinmektedir. Vankomisine dirençli enterokoklar ilk defa 1988'de rapor edilmelerinden sonra dünyanın birçok bölgesinde hastaneden kazanılmış infek-

siyonların önemli nedeni olarak saptanmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Ulusal Nosokomial Enfeksiyon Sürveyansı (National Nosocomial Infections Surveillance) verileri enterokoklarda vankomisin direncinin 1989-1993 yılları arasında 20 kat arttığını göstermektedir. Bu oran, yoğun bakım ünitelerinde ise 34 kat olarak bildirilmektedir. Bu durum metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* arasında da vankomisin direncinin yayılma olasılığını akla getirmektedir (1).

Glikopeptide dirençli enterokok yayılımını önlemek için ABD'de Hastane Enfeksiyonları Kontrol Uygulamaları Tavsiye Komitesi (Hospital Infection Control Practices Committee) 1994'de yoğun bakım, onkoloji ve transplantasyon ünitelerinde yatan yüksek riskli hastalardan alınan dışkı veya rektal sürüntü örneklerinin periyodik olarak incelenmesini önermiştir (2). Daha önce infekte olmuş hastalarda çeşitli vücut bölgelerinden alınan örnekler (dışkı, rektal, perianal, aksiller, umbilikal veya yara sürüntüleri) bir haftalık aralarla üç kez incelenerek sonuçlar negatif olana kadar surveyansın devam ettirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Tekrarlayıcı parenteral girişimler ve çoğul antibiyotik kullanımı MRSA kazanımı için de önemli risk faktörleridir (3). Vankomisine dirençli enterokoklar ve MRSA'nın kolonize hastalardan yayılarak salgın oluşturma potansiyelleri oldukça yüksektir (3, 4).

Bu çalışmada, hematolojik malignansili hastalarda bir yıllık zaman diliminde bir haftalık aralarla surveyans kültürleri alınarak VRE ve MRSA kolonizasyon sıklığı ve uygulanan eradikasyon önlemlerinin etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YONTEM

Surveyans kültürleri: Eylül 1999 ve Eylül 2000 tarihleri arasında Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde hematolojik malignansileri nedeniyle tedavi edilen 150 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalardan kliniğe yattıkları gün ve yattıkları süre içinde bir hafta aralıklarla yinelenen dışkı ve burun sürüntü örnekleri alınarak VRE ve MRSA varlığı araştırıldı.

İdentifikasyon ve antibiyogram : Dışkı ve burun sürüntü örneklerinin koyun kanlı agara ekimleri yapıldı, 35°C'de bir gece inkübe edildi. Dışkı örneklerinde üretilen katalaz-negatif, burun kültürlerinde üreyen katalaz- ve koagülaz-pozitif, Gram-pozitif kokların Vitek otomasyon sisteminde (bioMérieux) identifikasyon ve antibiyogramları yapıldı. Vankomisin dirençli bulunan enterokok suşlarının vankomisin direnci E test (AB Biodisk) ile doğrulandı.

Eradikasyon uygulamaları: Burunda MRSA taşıyıcısı olduğu saptanan hastalara izolasyon ve beş günlük lokal mupirosin tedavisi, VRE kolonizasyonu saptananlara ise izolasyon ve oda dezenfeksiyonu uygulandı. Surveyans kültürlerinin alınma hastalar klinikte yattıkları sürece devam edildi.

BULGULAR

Hematolojik malignansili 150 hastanın 17'sinde (%11.3) MRSA burun taşıyıcılığı, ikisinde (%1.3) gastrointestinal VRE kolonizasyonu saptandı. Çalışmada MRSA burun taşıyıcılığı belirlenen olguların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Metisiline dirençli *S. aureus* ile burun kolonizasyonu saptanan olgular

Olgu no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Nötropeni	Üreme haftası	Aldığı antibiyotikler	Kateter varlığı	Kolonizasyon süresi
1	35	E	HD	-	4	trimethoprim-sülfametaksazol	-	1
2	35	K	KML	ağır	3	imipenem, amikasin	-	1
3	75	E	NHL	-	2	-	-	1
4	63	E	NHL	-	2	-	-	1
5	67	K	ALL	ağır	3	seftazidim, amikasin	-	1
6	53	E	NHL	-	2	-	-	1
7	73	K	ANLL	ağır	2	sefepim, amikasin	-	2
8	67	E	NHL	-	1	-	-	1
9	46	E	NHL	ağır	2	seftazidim, amikasin	+	2
10	49	E	MM	-	2	-	-	1
11	69	E	MDS	-	1	-	-	1
12	66	E	HD	-	2	-	-	1
13	63	K	ANLL	ağır	4	piperasilin/tazobaktam gentamisin, teikoplanin	-	1
14	20	E	ALL	orta	4	sefepim, siprofloksasin	+	1
15	71	E	ANLL	-	2	-	-	2
16	54	E	NHL	-	8	-	+	1
17	75	E	ANLL	-	2	-	-	3

E: Erkek, HD: Hodgkin lenfoma, NHL: Non- Hodgkin lenfoma, ANLL: Akut non-lenfoblastik lösemi, K: Kadın, KML: Kronik myelositer lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, MM: Multiple myeloma

Tablo 2. Vankomisine dirençli enterokoklar ile gastrointestinal kolonizasyon saptanan olgular

Olgu no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Nötropeni	Üreme haftası	Aldığı antibiyotikler	Kolonizasyon süresi (hafta)
1	61	E	MDS	ağır	5	seftazidim, amikasin, vankomisin	2
2	53	E	NHL	--	5	ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin	2

E: Erkek, MDS: Miyelodisplastik sendrom, NHL: Non-Hodgkin lenfoma

Hastalarda ortalama 15. yatış gününde (2.7 hafta) üreme saptandı. Üreme saptanan hastaların yaş ortalaması 57.7 olarak belirlendi. Burunda MRSA nasal taşıyıcılığı saptanan hastalara beş günlük lokal mupirosin tedavisi ve izolasyon uygulandı. Olguların beşinde taşıyıcılık saptandığında ağır derecede nötropeni vardı. Bu hastalar birden fazla profilaktik antibiyotik almaktaydı. Bu hastaların ikisinde Hickman kateteri bulunuyordu. Bir hastada üç hafta, üç hastada iki hafta, 13 hastada da bir hafta sonunda eradikasyon sağlandı. Taşıyıcılık süreleri boyunca hastalarda MRSA'nın etken olduğu bir infeksiyon gelişmedi.

Vankomisine dirençli enterokoklarla gastrointestinal kolonizasyon saptanan hastaların özellikleri ise Tablo 2'de görülmektedir.

Toplam 48 hastada enterokok kolonizasyonu gelişti. Hastaların birinde ağır derecede nötropeni vardı. Soyutlanan iki *E. faecium* suşu vankomisine dirençli bulundu. E-test ile vankomisin MİK değerlerinin 256 mg/L üzerinde olduğu saptandı. Ayrıca bu suşlarda disk difüzyon yöntemi ile teikoplanin direnci de belirlendi. Hastalara izolasyon uygulanıp oda dezenfeksiyonları yapıldı. Bu hastalardan ikinci hafta sonunda alınan dışkı örneklerinden VRE soyutlanmadı. Hastalarda, kolonizasyon süresince ve klinikte yattıkları dönemde VRE infeksiyonu gelişmedi.

TARTIŞMA

Vankomisine dirençli enterokoklar 1988'den beri önemli nozokomiyal patojenler olarak karşımıza çıkmakta, MRSA ise nozokomiyal patojen olarak günümüzde halen önemini korumaktadır. Geniş çaplı çevre kontaminasyonları sonucu her iki etkenin de salgınlar oluşturma potansiyelleri oldukça yüksektir. Taşıyıcı/kolonize hastalar nozokomiyal yayılımında önemli kaynak konumundadırlar (1-5).

Yoğun bakım, onkoloji ve transplantasyon ünitelerinde yatan hastalarda VRE ve MRSA gibi patojenlerin kolonizasyonunun surveyans kültürleri ile belirlenmesi infeksiyon kontrolü açısından etkin ve ekonomik bir yöntem olarak kabul edilmektedir (6, 7). Kolonizasyon, infeksiyon anlamına gelmemekte, ancak sistemik infeksiyonun habercisi ve kaynak mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilleri empirik tedavide yol gösterici olabilmekte-

dir (8). Nötropenik popülasyonda Gram-pozitif bakterilerin infeksiyon etkeni olarak soyutlanma oranları yüksektir (5). Verbist (5)'in çok merkezli Avrupa çalışma grubu, hematoloji/onkoloji ünitelerinde izolasyon sıklığını MRSA için %0.09, enterokok türlerinde ise % 5.6 olarak bildirmişlerdir. Reinert (9)'nın Almanya'da yaptıkları surveyans çalışmasında, enterokok izolatları arasında vankomisin direnci %1.5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, bu oran 2/48 (%4.1) olarak saptanmıştır. Direnç oranının yüksekliği hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Olgu sayısı artırılırsa bu oranın düşmesi olasıdır. Suşların vankomisin direnci E test ile doğrulanmıştır. E test ve tarama testlerinin van C1/C2 dahil VRE fenotiplerini belirlemede güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (10).

Hastanede yatan hastalarda VRE intestinal kolonizasyonunun saptanmasında dışkı ve rektal sürüntü örneklerinde zenginleştirme kültürlerinin direkt selektif agara ekimden daha başarılı olduğu, dışkının gramında 10^3 CFU altında enterokok saptanmasına olanak verdiği bildirilmiştir (11). Ancak kolonize hastaların çoğunun dışkılarında 10^8 CFU/gr ve üzerinde enterokok bulunmaktadır. Çalışmada dışkı örneklerinin direkt olarak koyun kanlı agara ekimleri yapılmış olup toplam 1600 dışkı örneğinin 48'inden enterokok izolasyonu yapılmıştır. Vankomisine dirençli enterokok izolasyon oranı %0.3 olarak saptanmıştır. Nourse ve ark. (4)'ları onkoloji ünitesinde bu oranı %2.9 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada VRE intestinal kolonizasyonu saptanan hastaların 2. hafta ve daha sonraki surveyans kültürlerinde VRE saptanmadı. Hastaların birinde kolonizasyon saptandıktan sonra 10 hafta, diğerinde dört hafta süresince surveyans kültürleri değerlendirildi. Bu süreler sonunda her iki hasta da taburcu edildi. Bazı hastalarda yıllarca süren persistant kolonizasyon görülebileceği bildirilmektedir. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu saptanan ve taburcu olan kanserli hastaların %61'inde ortalama ikibuçuk hafta sonra tekrar hastaneye yatırıldıklarında kolonizasyonun devam ettiği rapor edilmiştir. Uzun süreli yatan ve antibiyotik alan hastalarda spontan klerens hızı antibiyotik almayanlara oranla daha düşüktür (100 günden fazla). Bu bulgu, persistant VRE kolonizasyonu ile vankomisin veya diğer antibiyotiklerin alımı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (12). Vankomisine dirençli enterokok intestinal kolonizasyonu saptanan iki hastanın izolasyonu yapıldı. Hasta

ların yatakları, zemin ve diğer yüzeyler %0.1'lik hipoklorit solüsyonu ile dezenfekte edildi. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunda yüksek doz basitrasın uygulanmasının yayılım ve infeksiyonu önlediği konusunda çok fazla çalışma yoktur. Yeni bir ilaç olan ramoplanin ile çalışmalar devam etmektedir (12).

Çalışma grubundaki hematolojik malignensili hastaların 17/150' sinde ortalama 12. yatış gününde MRSA burun taşıyıcılığı saptanmıştır. Çalışılan popülasyona göre taşıyıcılık hızı değişkenlik göstermektedir. Özellikle tekrarlayıcı ve uzun süreli parenteral girişimler, intravasküler katater uygulanan yatan hastalarda taşıyıcılık hızları yüksektir (%16.3-52.5). Hastanın immünolojik durumu ve yaşı taşıyıcılık hızını etkileyen faktörler arasındadır. Metisiline dirençli *S. aureus* taşıyıcılığı saptanan ağır nötropenik altı hasta profilaktik olarak birden fazla antibiyotik almakta olup üç hastada da Hickman katateri vardı. Metisiline dirençli *S. aureus* taşıyıcılığında *S. aureus* infeksiyonu gelişme riski metisiline duyarlı *S. aureus* taşıyıcılığından daha yüksektir. Burun taşıyıcılığı MRSA infeksiyonu gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (3). Topikal beş günlük mupirosin uygulaması ile taşıyıcılık eliminasyonu başarılı olmakta ve hasta izolasyonu ile birlikte yapılması tavsiye önerilmektedir. Ancak MRSA suşlarında mupirosine direnç artışı da gözlenmektedir (2). Ayrıca bu suşlarda azalmış vankomisin duyarlılığı da söz konusu olabilmektedir (13). Çalışmada MRSA

burun kolonizasyonu saptanan 17 hastanın 12'sinde mupirosin ile birinci hafta sonunda eradikasyon sağlandı. Metisiline dirençli *S. aureus* kontrolünde tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, özellikle ciddi MRSA infeksiyonlarının sık görüldüğü hastanelerde taşıyıcı hastaların saptanması ve taşıyıcılığın eradikasyonu önerilmektedir. Ayrıca eradikasyon için kısa süreli topikal mupirosin uygulamalarının direnç gelişimine katkısı olmadığı yönünde raporlar da vardır (13, 14).

Metisiline dirençli *S. aureus* ve VRE ile kolonize hastalarda bu patojenlerle infeksiyon gelişme riski vardır. Bu risk özellikle çoğul antibiyotik tedavisi alan ve immün düşkün konumdaki popülasyonda daha fazladır. Kolonizasyon saptanan hastaların izolasyonu, oda dezenfeksiyonu mutlaka yapılmalı, hasta odasına girişte eldiven ve plastik önlük kullanılmalıdır. Eldiven çıkartıldıktan sonra eller antiseptiklerle yıkanmalıdır. Bu önlemler özellikle yoğun bakım ve onkoloji üniteleri gibi kısıtlı çevrelerde başarılı olmaktadır (4, 12).

Sonuç olarak, çok yönlü kontrol girişimleri ile MRSA ve VRE infekte veya kolonize hastaların sayılarının azaltılması ve kolonizasyonun eradikasyonu mümkündür. Özellikle immün düşkün hastaların yattığı kliniklerde tarama kültürleri ile kolonize hastaların saptanması ve eradikasyonunun bu girişimler içinde etkin ve ekonomik bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Toledano H, Schlesinger Y, Raveh D. Prospective surveillance of vancomycin-resistant enterococci in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 282-7.
2. Wendt C, Krause C, Floss H. Validity of screening procedures for glycopeptide-resistant enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 422-7.
3. Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
4. Nourse C, Byrne C, Murphy H. Eradication of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from a paediatric oncology unit and prevalence of colonization in hospitalized and community-based children. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 53-9.
5. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICV and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993; 91: 14-24.
6. Jarvis WR. Epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 47-52.
7. Emori TG, Culver DM, Horan TC. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991; 19: 19-35.
8. Isenberg HD. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992.
9. Reinert RR, Conrads G, Schlaeger JJ. Survey of antibiotic resistance among enterococci in North Rhine-Westphalia, Germany. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1638-41.
10. Endtz HP, Braak VD, Belkum AV. Comparison of eight methods to detect vancomycin resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 592-4.
11. Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptide resistant enterococci among hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1436-40.
12. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 9: 710-21.
13. CDC. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin - Japan 1996. *MMWR* 1997; 46: 624-6.
14. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A continuing infection control challenge. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 45-9.