



# **Bir Rehabilitasyon Merkezindeki İlk Vankomisin Dirençli Enterococcus Faecium Enfeksiyonu**

## **The First Case of Vancomycin-Resistant Enterococcus Faecium Infection in a Rehabilitation Unit**

Nurittin ARDIÇ, Abdullah KILIÇ\*, Nalan Yağmur ÇİVİCİ\*\*

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Türk Silahlı Kuvvetleri Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi,, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi,, Türk Silahlı Kuvvetleri Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi, Ankara, Türkiye

### **Özet**

Bu yazıda, spinal kord yaralanmalı bir hastada vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* nedenli üriner sistem enfeksiyonu ve rektal kolonizasyon olgusu sunulmuştur. Rehabilitasyon merkezindeki bu mikroorganizmanın neden olduğu ilk olgu olup, her iki izolatta vankomisin ve teikoplanine yüksek düzey direnç gösterirken (MİK>256 mg/L), linezolid (MİK<1 mg/L) ve kinupristin/dalfopristine (MİK=1 mg/L) duyarlı bulundu. Polimeraz zincir reaksiyonu ile izolatlarda vanA geni bulunurken, vanB ve vanC2 genleri bulunmadı. İzolatlar arasındaki genotipik ilişki pulse field gel electrophoresis yöntemi kullanılarak yapıldı. Her iki izolatın da aynı genotipik paterne sahip olduğu görüldü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013;59:264-7.*

**Anahtar Kelimeler:** Spinal kord yaralanması, vankomisin dirençli enterokok, linezolid

### **Summary**

Herein we report a case of urinary system infection and rectal colonization due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a patient with spinal cord injury. This is the first reported case of infection caused by this pathogen in this rehabilitation center. Two isolates were conferred high level vancomycin and teicoplanin resistance (MIC>256 mg/L) and were found to be susceptible to linezolid (MIC<1 mg/L) and quinupristin-dalfopristin (MIC=1 mg/L). The isolates were found to be positive for the presence of the vanA genotype; vanB and vanC2 gene products could not be amplified by using polymerase chain reaction. Genetic relationship among isolates was performed by using pulse field gel electrophoresis. *Turk J Phys Med Rehab 2013;59:264-7.*

**Key Words:** Spinal cord injury, vancomycin-resistant enterococci, linezolid

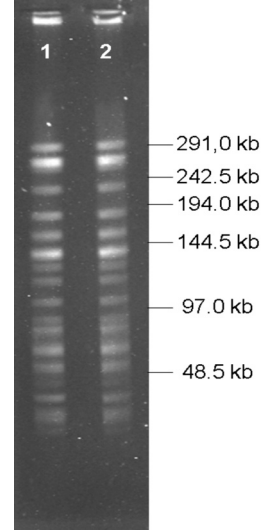
## Giriş

Enterokok türleri sağlıklı kişilerin intestinal florasında bulunmakla birlikte endokardite, üriner sistem ve kan akımı enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Vankomisin dirençli enterokok (VDE), 1980'li yılların sonunda İngiltere'de ilk izole edildiği yıllardan beri çoğu ülkede hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli nedeni haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Hastane Enfeksiyon Takip Sistemi 2003 yılında yoğun bakım ünitelerinde izole edilen enterokokların %28,5'inin vankomisine dirençli olduğunu bildirmiştir (1). ABD'de de her yıl çeşitli nedenlerle yaklaşık olarak 8000 spinal kord yaralanma vakası oluşmakta ve neredeyse 200,000 hasta bu şekilde yaşamını devam ettirmeye çalışmaktadır. Bu hasta grubunda üriner sistem, solunum sistemi enfeksiyonları, bası yaraları ve kan akımı enfeksiyonları sık olarak görülmektedir (2).

## Olgu

On dört yaşında, paraplejik erkek hasta, Ocak 2011 tarihinde hastanemiz Akut Bakım Kliniği'ne yatırıldı. Nörojenik mesane nedeniyle devamlı kateter kullanmakta olan hastanın, yattığı ilk üç aylık dönemde iki kez üriner sistem enfeksiyonu ve bir kez de A grubu beta-hemolitik streptokok nedenli kriptik tonsillit ile ateşi yükseldi (>38°C) ve antibiyotik kullandı. Üriner sistem enfeksiyonu döneminde idrar örnekleri MacConkey agar (Merck, Almanya) ve %5 koyun kanlı agar (Merck) plaklarına kantitatif olarak ekildi. Üreyen kolonilere ticari sistem kullanılarak (Phoenix, Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, ABD) tür düzeyi de tanımlandı. Üriner sistem enfeksiyonlarının ilkinde idrar kültüründe *Escherichia coli* (>100000 CFU/ml) üredi ve hasta on gün imipenem (3x0,5 g/gün) tedavisi aldı. Birinciden 45 gün sonra gelişen üriner sistem enfeksiyonunda ise *Klebsiella pneumoniae* (>100000 CFU/ml) üredi ve yine hasta 10 gün imipenem (3x0,5 g/gün) tedavisi aldı ve tedavi sonunda enfeksiyon belirtileri kayboldu. Vertebra stabilizasyonu kötü olan hasta 16 Mart 2011 tarihinde vertebra stabilizasyonunu sağlamak amacıyla opere edildi. Operasyon sonrası 11. günde hastanın ateşi 40°C'ye yükseldi. Hastanın tam idrar tahlilinde bol lökosit görüldü ve idrar kültüründe vankomisin duyarlı *Enterococcus faecium* üredi (80000 CFU/ml). Hastaya vankomisin tedavisi verildi ve kültürleri temiz gelen hastanın tedavisi 10. günde kesildi. Tedaviden beş gün sonra ateşi tekrar yükselen (>39°C) hastanın yapılan idrar kültüründe VDE üredi (100000 CFU/ml). Hastada VDE tespit edilmesini takiben kaynak belirlemek amacıyla hastanın kendisi ile aynı klinikte bulunan hasta, personel ve refakatçilerinden boğaz, burun ve rektal sürüntü örnekleri alındı. Ayrıca hastaların odalarında bulunan tıbbi cihazlar, çeşme suyu, banyo küveti, kapı kolu, çeşitli yüzeyler ve kullandığı malzemelerden sürüntü kültürü örnekleri alındı. Örnekler direkt olarak 6 mg/L vankomisin (Sigma, ABD) içeren Enterokokosel agar plaklarına (Becton Dickinson, ABD) ekildi. Plaklar 35°C'lik ısı altında, 24, 48 ve 72. saatlerde

değerlendirildi. Sadece hastanın kendi rektal kültüründe VDE tespit edildi ve diğer antibiyotikler için antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı (3) (Tablo 1). Ayrıca vankomisin ve teikoplanin için minimal inhibisyon konsantrasyonu tespiti E-test (AB-Biodisk, Solna, İsveç) yöntemi ile üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda yapıldı ve izolatlar vankomisin ve teikoplanine yüksek düzey dirençli (MİK>256 mg/L) bulundu. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile enterokok türlerinde *vanA*, *vanB* ve *vanC-2* genleri araştırıldı (4) ve hem idrar hem de rektal sürüntü örneğinden



Şekil 1. Vankomisin dirençli enterokok izolatlarının SmaI enzim kesisi ile elde edilmiş pulse field gel electrophoresis görüntüsü. 1. İdrar izolatu, 2. Rektal sürüntü izolatu.

kb: Kilobaz.

Tablo 1. İki vankomisin dirençli enterokok izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotikler	MİK* (µg/ml)	Değerlendirme
Ampisilin	>8	Dirençli
Vankomisin**	>256	Dirençli
Teikoplanin**	>256	Dirençli
Gentamisin yüksek düzey	>500	Dirençli
Moksifloksasin	1	Duyarlı
Norfloksasin	>8	Dirençli
Daptomisin	2	Duyarlı
Eritromisin	>4	Dirençli
Tetrasiklin	>8	Dirençli
Kinupristin/dalfopristin	1	Duyarlı
Linezolid	<=1	Duyarlı
Nitrofurontain	>64	Dirençli

\*Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu.

\*\* Vankomisin ve teikoplanin için E test ile çıkan MİK değerleri diğerleri için Phoenix sistemi ile alınan sonuçlar verilmiştir.

*vanA* geni tespit edildi. İzolatlar arasındaki genetik ilişkinin tespit edilmesi için pulsed field gel electrophoresis (PFGE) yöntemi Smal enzimi kullanılarak, izolatların aynı pulsotipe sahip olduğu görüldü (Şekil 1). Moleküler yöntemlerde kontrol izolatları olarak *Enterococcus faecium* B7641 (*VanA*), *Enterococcus faecalis* V583 (*VanB*), *Enterococcus casseliflavus* ATCC 25788 (*VanC2*) ve *E.faecium* ATCC 6057 (glikopeptid duyarlı izolat) kullanıldı. Hastanın VDE'si doğrulandıktan sonra linezolid tedavisi başlandı ve aynı zamanda izolasyona alındı. Hastanın birer hafta ile yapılan idrar kültürlerinde üreme olmadı ve klinikte takibine devam edildi.

## Tartışma

Spinal kord yaralanmalı hastalar, idrar akım dinamiğinin bozulmasından dolayı devamlı kateter kullanmakta ve kullanılan kateterin mesane basıncı ve rezidüel idrar miktarını arttırmamasından dolayı da üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlık göstermektedirler. Her yıl ABD'de bir milyondan fazla hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu oluşurken, bunların yarısından fazlasında üriner kateterler ve drenaj sistemleri sorumlu tutulmaktadır. Spinal kord yaralanmalı hastalar ayrıca enfeksiyon riski altında olduklarından veya sık gelişen enfeksiyonlara bağlı olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullandıklarından dolayı dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon riski taşımaktadırlar (5).

Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid grubu antibiyotiklere yüksek düzey dirençli enterokoklar Avrupa'da 1986, ABD'de 1987 yılında bildirilmiş ve daha sonra artan oranda diğer kıta ve ülkelerden izole edilmeye başlanmıştır. 1989 ile 1993 yılları arasında VDE oranı ABD'de %0,3'den %7,9'a çıkmış, 2003 yılında ise bu oran %28,5 olarak bildirilmiştir (6). ABD, İngiltere ve İtalya gibi ülkelerde VDE kaynaklı hastane enfeksiyon salgınları sık olarak meydana gelmekte ve izolatlar arasında sıklıkla klonal ilişki tespit edilmektedir (7). İleri yaş, renal ve hepatik yetmezlik, hematolojik maligniteler, invazif işlem ve cihazlar, gastrointestinal cerrahi, transplantasyon, uzun dönem hastanede yatış ve uzun dönem geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması VDE için risk oluşturmaktadır (6). Bizim hastamız da uzun dönem hastanede yatmış, kalıcı kateter kullanmış ve uzun dönem antibiyotik tedavisi almıştır.

Enterokok ailesi içinde *E. faecium* ve *E. faecalis* en sık olarak vankomisin dirençli enfeksiyonlara ve salgınlara neden olmaktadır. Diğer türlerin oluşturduğu enfeksiyonlar sporadik olarak bildirilmektedir. VDE izolatlarında şu ana kadar yüksek düzey (*VanA*, *VanB* ve *VanD*), ve düşük düzey (*VanC*, *VanE* ve *VanG*) olmak üzere altı farklı glikopeptid direnç genotipi tanımlanmıştır. Yüksek düzey dirençli *VanA* ve *VanB* genotipi önemli sorun oluşturmakta, sıklıkla diğer antibiyotiklere direnç göstermektedir. Avrupa ve ABD'de en sıklıkla izole edilen genotip *VanA* iken, Avustralya'da *VanB* en sık bildirilen genotip olmuştur (8). Türkiye'de yapılan çalışmaların çoğunda izole

edilen VDE izolatlarının *E. faecium* olduğu ve *VanA* genotip direnç gösterdikleri görülmüştür. Türkiye'de ilk VDE vakası Başustaoğlu ve ark. (9) tarafından 2001 yılında Ankara'dan bildirilmiştir. Daha sonra çeşitli hastanelerde VDE salgınları olmuştur (10-14). Çalışmamızda izole edilen VDE izolatının da ülkemizde önceki salgınlarda izole edilen enterokok türü olduğu ve *VanA* direnç genotipine sahip olduğu görülmüştür.

Oluşan VDE enfeksiyonları ya hastanın kendi florasından endojen olarak ya da eksojen olarak çevresel kontaminasyon yoluyla gelişmektedir (15). Çalışmamızda idrar örneğinden VDE tespit edilir edilmez hastane kontrol komitesi ekibi tarafından hasta izole edilmiş ve gerekli önlemler alınarak diğer hastalara yayılım önlenmiştir (16). Çalışmamızda VDE izolatının kaynağının belirlenmesi amacıyla hastanın kendisi ile aynı klinikte bulunan hasta, personel ve refakatçilerinden ve ayrıca hastaların odalarında bulunan tıbbi cihazlar, çeşme suyu, banyo küveti, kapı kolu, çeşitli yüzeyler ve kullandığı malzemelerden sürüntü kültürü örnekleri alınmıştır. Bu örnekler içinde sadece hastanın kendi rektal sürüntü örneğinden alınan kültürde aynı pulsotipe sahip VDE izole edilmiş ve izolatın endojen kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca diğer hasta, hasta yakınları ve personele hastane kontrol komitesi tarafından VDE enfeksiyonlarının önemi ve bulaş yolları hakkında eğitici bilgi verilmiştir.

Beta-laktam grubu antibiyotiklere duyarlı olan VDE izolatları ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu ile tedavi edilirken, *VanA* genotip VDE izolatları sıklıkla beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençlidirler ve yapılan hayvan modeli çalışmalarında eğer yüksek düzey aminoglikozit direnci yok ise beta-laktam, glikopeptid ve aminoglikozitten oluşan üçlü kombinasyonun etkili olduğu bildirilmiştir (17). Üriner VDE izolatları tipik olarak beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli iken nitrofurontain, kinupristin/dalfopristin ve linezolidde duyarlıdırlar (18). Linezolid ve kinupristin/dalfopristin erişkin VDE enfeksiyonlarında kullanılırken, çocuklarda sadece linezolid önerilmektedir (17). Bizim vakamızda izole edilen VDE nitrofurontaine dirençli iken, linezolid ve kinupristin/dalfopristine duyarlı bulunmuş ve linezolid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak, spinal kord yaralanmalı hastalarda VDE üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır. İzolatların moleküler yöntemler kullanılarak tiplendirilmesi, kaynağın belirlenmesi ve salgınların izlenmesinde önemlidir.

## Kaynaklar

1. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2003;51(Suppl 3):13-21.
2. Montgomerie JZ. Infections in patients with spinal cord injuries. Clin Infect Dis 1997;25:1285-90.
3. National committee for clinical laboratory standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth informational supplement. NCCLS document M100-S8, NCCLS, Villanova, PA; 2000.

4. Morrison D, Woodford N, Barrett SP, Sisson P, Cookson BD. DNA banding pattern polymorphism in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and criteria for defining strains. *J Clin Microbiol* 1999;37:1084-91.
5. Cardenas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:272-80.
6. Chlebicki MP, Kurup A. Vancomycin-resistant enterococcus: a review from a Singapore perspective. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:861-9.
7. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 3:iii5-12.
8. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
9. Basustaoglu A, Aydogan H, Beyan C, Yalcin A, Unal S. First glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolate from blood culture in Ankara, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2001;7:160-1.
10. Kilic A, Demiray T, Saracli MA, Bahar G, Aydogan H, Baysallar M, et al. Bacteriological characterization of vancomycin-resistant enterococci in a pediatric hospital in Turkey. *Ann Microbiol* 2004;54:543-51.
11. Colak D, Naas T, Gunseren F, Fortineau N, Ogunc D, Gultekin M, et al. First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:397-401.
11. Kiliç A, Bedir O, Tuñç T, Beşirbellioğlu B, Eyigün CP, Başustaoğlu AC. An outbreak of vanA genotype *Enterococcus faecium* in pediatric clinic of a training hospital. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:365-72.
12. Ergani-Ozcan A, Naas T, Baysan BO, Ogunc D, Inan D, Colak D, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric unit at a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1033-39.
13. Kilic A, Senses Z, Aydođan H, Başustaoglu A. Molecular analysis of vancomycin-resistant enterococci isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:295-9.
14. Dombradi Z, Bodnar F, Orosi P, Dombradi V, Szabo J. A case report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* colonization of a femoral wound in central Europe. *Cent Eur J Med* 2009;4:259-61.
15. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HISPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(2):105-13.
16. Bagga B, Shenep JL. Management of infections caused by vancomycin-resistant gram-positive bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:662-4.
17. Shea K, Hilburger E, Baroco A, Oldfield E. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42:722-5.