Bir Olgu Nedeniyle Vankomisin Dirençli Enterokok Bakteriyemisi

A Case Report of Vancomycin Resistant Enterococcus Bacteremia

Nurbanu SEZAK*,
Nesrin TÜRKER*,
Bahar ÖRMEN*,
İsmail YÜREKLİ**,
Ali GÜRBÜZ**

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği
**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği

Yazışma Adresi / *Correspondence*:
Nurbanu Sezak
Tel.: 0.232.244 44 44/1461 - 0.505.805 75 72
Adres: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji KliniğiKarabağlar/İZMİR
e-posta: drsezak@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Vankomisin dirençli enterokok türlerinin etken olduğu hastane kaynaklı infeksiyonlar, hastanede yatış süresinde uzamaya, tedavi maliyetlerinde ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması, mortalite üzerinde bir diğer olumsuz etkendir. Bu makalede, vankomisin dirençli enterokok türüyle gelişen kan dolaşım infeksiyonu olan bir hasta irdelenmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Materyal ve Metot: Olgunun klinik izlemi anlatıldı, olası tedavi seçenekleri literatür eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: Mitral kapak replasmanı operasyonu uygulanan 37 yaşındaki kadın hastaya kalp-damar cerrahisi yoğun bakım ünitesindeki izlemi sırasında kan dolaşımı infeksiyonu tanısı kondu. Olgunun kan kültüründe vankomisin dirençli Enterococcus fecalis (VDE) üremesi saptandı.

Sonuç: Vankomisin dirençli enterokok türlerinin etken olduğu hastane kaynaklı infeksiyon gelişen kapak cerrahisi hastalarında tedavinin yönlendirilmesi ve koruyucu önlemler konusunda en son literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

AnahtarKelimeler: Kan dolaşımı infeksiyonu, vankomisin dirençli enterokok, tedavi

SUMMARY

Objective: Nosocomial infections due to vancomycin-resistant enterococcus species causes prolonged hospital stay, increased treatment costs and mortality. Limitation of treatment option is also a negative factor for mortality. In this article, a patient of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococcus species was examined, and the literature was reviewed.

Material and Methods: Clinical follow-up of the case was described, and possible treatment options was evaluated with literature.

Results: A thirty-seven years-old female patient with mitral valve

replacement surgery was diagnosed bloodstream infection while during her cardiovascular surgery intensive care unit follow-up. Patient's blood culture revealed vancomycin-resistant Enterococcus fecalis (VRE).

Conclusion: It was aimed to review management of treatment and protective measures with recent literature in valvular surgery patients with nosocomial infections due to vancomycin-resistant enterococcus species.

Key Wrds: Blood stream infection, vancomycin resistant enterococci, treatment

GİRİŞ VE GENEL BİLGİ

Enterokok türleri, virülansı düşük mikroorganizmalar olmalarına rağmen, çeşitli antibiyotiklere doğal direnç göstermeleri ve yeni direnç geliştirme yete¬neklerinden dolayı hastane kökenli infeksiyonların önemli etkenleri arasında sayılmaktadır (1). Literatürde enterokok türlerinin vankomisin direnç oranlarının yıllar içinde artmakta olduğu vurgulanmaktadır (2). Enterokok türleri, dış ortam koşullarına direnç göstermeleri nedeniyle çalışan personelin elleri veya kirli eşyaların temasıyla hastadan hastaya bulaşabilir ve salgınlar oluşturabilirler (3). Bu makalede kalp-damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde izlenen ve vankomisin dirençli enterokok (VDE) türünün etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonu tanısı konulan bir hasta literatür eşliğinde irdelendi.

OLGU

Göğüs ağrısı yakınması ile hastaneye başvuran, yandaş bir hastalığı olmayan 37 yaşındaki kadın hasta, mitral kapak hastalığı saptanması üzerine replasman amacıyla kalp-damar cerrahisi kliniğine yatırıldı. Yatışının yedinci günü mitral kapak replasmanı operasyonu yapılan hasta, kalp-damar cerrahisi yoğun bakımına (KDC-YB) alındı. Hastanın postoperatif izleminde, mediasten insizyonu, mediasten dreni ve sağ juguler yerleşimli üç yollu santral venöz kateteri mevcuttu. Postoperatif ilk gün izleminde, idrar çıkışında azalma ve hiperpotasemi gelişti. Entübe ve mekanik ventilatör desteğinde olan hasta bu süreçte pozitif inotrop desteği almaktaydı. Bu dönemde ateş yüksekliği olmayan ve fizik bakısında infeksiyon bulgusu olmayan hastanın kan kreatinin düzeyi 4 mg/dL ve AST 5500 IU/mL olarak saptandı. Hastada hipoksik etkilenme geliştiği düşünüldü. Beyaz küre sayısı 15500 hc/mm3 (%93'ü nötrofil) olarak saptandı. Postoperatif ikinci günde, hemodiyaliz kararı alındı ve femoral hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Ateş yüksekliği olan ve beyaz küre sayısı 24000 hc/mm3 (%90'ı nötrofil) olarak saptanan hastaya ampirik olarak sefoperazon-sulbaktam antibiyoterapisi başlandı. Antibiyoterapinin 72. saati tamamlandığında, hastanın ateş yüksekliği, mekanik ventilatör, hemodiyaliz ve pozitif inotrop ihtiyacı devam ediyordu. C-Reaktif Protein (CRP) değeri 8,3 mg/dL olarak saptanan hastanın kan kültürleri alınarak antibiyoterapisi meropenem ve teikoplanin olarak yeniden düzenlendi. Bu tedavinin 72. saatinde, hastanın akciğer fonksiyonları iyileşmiş ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ortadan kalkmıştı ancak ateş yüksekliği ve hemodiyaliz ihtiyacı devam ediyordu. Hastanın üç gün önce alınmış üç kan kültüründen birinde vankomisin-dirençli enterokok (VDE) üremesi olduğu öğrenildi. Kan kültürleri üç kez olmak üzere tekrarlandı. Prokalsitonin (32 ng/ml) değerinin de yüksek olması nedeniyle, meropenem ve teikoplanin tedavileri sonlandırılarak daptomisin (6 mg/kg/48 saat) renal klirensine göre doz ayarı yapılarak başlandı. Hastanın santral venöz kateteri de çekilerek kültüre gönderildi. Bu tedavinin ikinci gününden itibaren ateş kontrol altına alındı. Daptomisin tedavisinin başlandığı gün alınan kan kültürlerinden birinde de VDE üremesi saptandı. Kateter ucu kültüründe de 15 koloniden fazla VDE üremesi saptandı. Postoperatif 12. ve daptomisin tedavisinin beşinci gününde beyaz küre, CRP ve prokalsitonin değerleri geriledi, ateş yüksekliği olmadı, inotrop ihtiyacı kalmadı. Daptomisin tedavisinin beşinci gününde alınan kontrol kan kültürlerinde üreme olmadı. Transtorasik ekokardiyografi incelemesinde vejetasyon saptanmadı. Daptomisin tedavisi 24. günde sonlandırıldı, hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Enterokok türleri, Gram pozitif kok yapısında olup insan gastrointestinal sisteminin doğal flora üyesidir. Bunun dışında, ağız, vajen, hepatobiliyer sistem ve yumuşak dokuda da kolonize olabilir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda endojen infeksiyonlara yol açar. Virülansı düşük olmasına rağmen kuruluk, yüksek ısı gibi çevresel koşullara ve bazı

antiseptiklere dayanıklı olup cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilir. Neden olduğu hastane kökenli infeksiyonlar, en sık üriner sistemde, takiben abdominopelvik sistemde görülür. Daha nadir olarak kan dolaşımı infeksiyonu ve infektif endokardite neden olabilir. Termal yanık, bası yarası ve diyabetik ayak infeksiyonlarında da etken olabilir. Pek çok antibiyotik grubuna doğal dirençli olan enterokok türlerinde vankomisin direncinin varlığı, tedavi seçeneklerini daha da kısıtlamaktadır. Hastanede kalış süresinde uzama ve tedavi maliyetinin artmasının yanı sıra, vankomisin direnci mortalitede artış için de başlıbaşına risk faktörüdür (4). VDE türleriyle gelişen bir infeksiyonda, ülkemizde ticari olarak bulunan olası antibiyoterapi seçenekleri, tigesiklin, linezolid veya daptomisindir. Tigesiklin, bakteriyostatik bir ajan olması ve doku konsantrasyonu yüksek bir antibiyotik olması nedeniyle kan dolaşımı infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmemektedir. Linezolid ise bakteriyostatik etkinliğine sahip bir ajan olmasına karşılık VDE türlerinin etken olduğu kan dolaşımı ve santral sinir sistemi infeksiyonlarında kullanılabilmektedir. Daptomisin, siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Streptomyces roseosporus tarafından üretilen doğal bir üründür. Gram-pozitif bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini bloke eder. Bu kanallar hücre içi iyonların (potasyum, magnezyum) ve ATP'nin sızmasına ve makromoleküllerin sentezinin engellenmesine neden olur. Bu şekilde Gram-pozitif mikroorganizmalar üzerine hızlı bakterisidal aktiviteye sahiptir (5). Literatürde, enterokok türlerine in-vitro etkili olduğuna dair veriler vardır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) surveyans verilerine göre de enterokok türlerinin in vitro daptomisin duyarlılığı %99-100 oranındadır (6).

Enterokok türleri, yüzey proteinleriyle medikal cihazlar üzerinde dayanıklı bir biyofilm tabakası oluşturabilir. Biyofilm tabakası antibiyotik geçişine izin vermediğinden mikroorganizma eradikasyonunu zorlaştırır. Ayrıca, biyofilm altındaki bakterinin büyüme hızı azalır. Durağan fazdaki bakteri topluluğu, normalden 10- 1000 kat daha yüksek konsantrasyondaki antibiyotiğe tolerans gösterir (7). Daptomisin, biyofilm matriksine iyi geçebilen ve durağan fazdaki bakteriye sidal etki gösterebilen bir ajandır (8, 9). Literatürde, bir in vitro biyofilm modelinde, VDE üzerine daptomisin uygulamasının kinopristin/dalfopristin ve linezolid uygulamasına üstün olduğu bildirilmiştir (10).

ABD'de yoğun bakımda sepsis tanısıyla izlenen ve daptomisin tedavisi alan hastaların değerlendirildiği geriye dönük, çok merkezli gözlemsel çalışmada, VDE ile gelişen kan dolaşımı infeksiyonunda genel tedavi başarısı %70 ve mortalite %33 olarak bildirilmiştir (11).

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), kan dolaşımı infeksiyonları kılavuzunda, vankomisin veya ampisilin dirençli enterokok türleriyle gelişmiş kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında daptomisin kullanımını önermektedir (12).

Enterokok türlerinin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonu tanısı konan hastaların geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada da daptomisin tedavisinin klinik başarısı %87 olarak bildirilmiştir (13). Tüm bu veriler VDE türleriyle gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarının tedavisinde daptomisin kullanımının yeri olduğunu desteklemektedir.

Literatürde VDE türleriyle gelişen kan dolaşımı infeksiyonu olgularında farklı ilaç tedavilerinin sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. VDE türlerinin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarında daptomisin ve linezolidin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki ilaçla da klinik ve mikrobiyolojik başarının benzer olduğu bildirilmiştir (14). Çok merkezli bir başka çalışmada da her iki grup arasında mortalite oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (15). Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada da linezolid ve daptomisin tedavilerinin klinik ve mikrobiyolojik başarı oranları benzer olarak bildirilmiştir (16). Ancak tüm bu çalışmalar geriye dönük gözlemsel çalışmalardır. Sonuçlar kullanımı destekler yönde olsa da kanıt değeri daha yüksek olan ileriye dönük, randomize-kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonunda tedavi süresi genellikle 10-14 gün olmasına rağmen, bu makalede söz edilen olguda tedavi süresi uzun olmuştur. Bunun nedeni, infektif endokarditin de ayırıcı tanıda düşünülmüş olmasıdır. Hastanın

ekokardiyografik incelemesinde vejetasyon olmadığının görülmesi üzerine tedavi sonlandırılmıştır.

Bir ünitede VDE türleriyle gelişen bir infeksiyon söz konusu olduğunda, hastanın tedavisi kadar yayılımı engelleyici izolasyon önlemleri ve çalışan personelin bilgilendirilmesi de önemlidir. Hastanede herhangi bir serviste rektal sürüntü ya da diğer kültürlerde VDE üremesi saptandığında Enfeksiyon Kontrol Komitesi toplanmalı, hızla sürveyans çalışmaları başlatılmalıdır. Hastane personelinin eğitimi, kontrol önlemlerinin uygulanması, uygun antibiyotik kullanımı ve mikrobiyoloji laboratuvarının etkili kullanımı VDE infeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesinde en önemli noktalardır. Kolonize hastalar için uygun izolasyon önlemleri alınmalı ve riskli hastalar birincil tedavi süreçleri tamamlanır tamamlanmaz taburcu edilmelidir. Yatış süresinin gereksiz uzatılmaması diğer hastalara bulaş riskini azaltmakta büyük önem taşır (17). Özelikle etkin el yıkama VDE infeksiyonlarının önlenmesi ve yayılımının engellenmesinde en önemli yöntemdir. Bu durum çok iyi bilindiği halde el hijyeni uygulamalarına uyum sağlık çalışanları arasında %20- 50 arasında değişmektedir (18). Bu çalışmada da sözü geçen olgunun saptanmasının ardından, yoğun bakım biriminde yatan tüm hastalardan rektal sürüntü kültürleri alınarak surveyans yapıldı. Kolonize iki hasta saptanarak kaynak hastayla birlikte, sıkı temas izolasyonuna alındı, çalışma ekibine el hijyeni ve sıkı temas izolasyonu konularında eğitim verildi. Yapılan el hijyeni gözlem çalışmalarında uyumun düşük saptanması nedeniyle çevreden sürüntü örnekleri alındı ve ilaç hazırlanan tezgah yüzeyinden alınan kültürde VDE üremesi saptandı. Bu bilgi çalışan ekiple paylaşıldığında el hijyeni uyum oranlarının hızla arttığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, VDE türleriyle gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında, etkin antibiyoterapinin ivedilikle başlanmasının yanısıra surveyans çalışmalarının, izolasyon önlemleri ve el yıkama eğitimlerinin birlikte uygulanması gereklidir. Bu aşamada infeksiyon kontrol komitesi ve klinikte çalışan ekibin uyum ve işbirliği içinde olması büyük önem taşır. Ayrıca, klinik-laboratuvar iletişiminin de kesintisiz olması sonuçların zamanında öğrenilip tedavi edici ve koruyucu önlemlerin hemen alınabilmesi açısından çok önemlidir.

TEŞEKKÜR

Yoğun bakımdaki surveyans ve eğitim çalışmaları konusundaki destekleri nedeniyle hastanemiz infeksiyon kontrol komitesi hemşirelerine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. McGeer AJ, Low DE. Vancomycin-resistant enterococci. Semin Respir Infect 2000;15(4):314-26.
2. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Jan;34(1):1-14.
3. Kılıç FK, Çalkavur Ş, Olukman Ö, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu yönetimi: Bir salgından çıkarılan dersler. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):148-153.
4. Diaz Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005;41:327-33.
5. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. Klimik Dergisi 2010; 23(2): 35-8.
6. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? J Antimicrob Chemother. 2010 June; 65(6): 1126–1136.
7. Mohammed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. J Med Microbiol. 2007; 56: 1581-8.
8. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationery-phase and non-dividing Staphylococcus aureus cells. Antimicrob Agents Chemother. 2007 December; 51(12): 4255–4260.
9. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin rapidly penetrates a Staphylococcus epidermidis biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 2009 August; 53(8): 3505–3507.
10. Raad II, Hanna HA, Boktour M, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium:

catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Dec;49(12):5046-50.
11. Brown JE, Fominaya C, Christensen KJ, McConnell SA, Lamp KC. Daptomycin experience in critical care patients: results from a registry. Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):495-502.
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):1-45.
13. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). Int J Antimicrob Agents. 2009 Jun; 33(6): 543- 8.
14. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? J Antimicrob Chemother. 2009 Jul;64(1):175-80.
15. Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, et al. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. Clin Ther. 2010 Sep;32(10):1713-9.
16. Twilla JD, Finch CK, Usery JB, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. J Hosp Med. 2012 Mar;7(3):243-8.
17. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342(10):710- 21.
18. Haas JP, Larson EL. Measurement of compliance with hand hygiene. J Hosp Infect 2007;66:6-14.