



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYON VE  
ENFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. DAVUT İPEK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2015**



T.C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONU VE  
ENFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. DAVUT İPEK  
TIPTA UZMALIK TEZİ

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. EMEL ASLAN

DİYARBAKIR-2015

## TEŞEKKÜR

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babama, anneme, kardeşimlerime ve zamanından çaldığım canım eşim ve biricik evlatlarım Muhammed Emir ve Şeyhmus Mirza' ma sevgilerimle.

Bana bu çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, her konuda destek olan bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Emel ASLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Saim DAYAN, değerli hocalarım Prof.Dr. Salih HOŞOĞLU, Prof. Dr. Celal AYZ, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN, Doç. Dr. Recep TEKİN, Doç.Dr. Özcan DEVECİ ve Yrd. Doç. Dr. Fatma BOZKURT'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, onlarla çalışmaktan mutlu olduğum birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik Hemşirelerine, Enfeksiyon Komite Hemşirelerine ve klinik personellerimize teşekkür ederim.

**DAVUT İPEK**

**DİYARBAKIR – 2015**

## ÖZET

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasının amacı, vankomisin dirençli enterokok rektal kolonizasyonu ve enterokokkal bakteriyeminin risk faktörlerini değerlendirmektir.

Çalışmamızda hastanemiz üçüncü düzey (toplam 85 erişkin hasta yatağına sahip) yoğun bakımlarında takip edilen ve perirektal sürüntü kültürlerinde VRE izole edilen; VRE ile kolonize 108 hasta ve VRE ile kolonize olup daha sonra kan kültüründe VRE üremesi olan 14 hasta risk faktörleri açısından değerlendirildi.

### **VRE ile kolonize hastalarda ;**

Antibiyotik kullanımında; piperasilin tazobaktam (p=0.007), sefoperazon sulbaktam (p=0.028), karbapenem (p<0.001), kolistsin (p=0.001), sulbaktam (p=0.001) ve glikopeptidler (p<0.001) risk faktörü olarak anlamlı bulunurken, invaziv girişimlerden endotrakeal entübasyon (p=0.006), nazogastrik katater (p=0.003), trakeostomi (p=0.024), hemodiyaliz (p=0.048), reentübasyon (p=0.008), SVK (p<0.001) anlamlı bulundu. VRE kolonize hastalarda altta yatan hastalıklarda immüsupresyon (p=0.041) anlamlı bulundu. VRE rektal kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü  $24,65 \pm 48,82$ , VRE rektal kolonizasyonu saptanmayanlar da ortalama yatış günü  $9,12 \pm 15,25$  dir. Yoğun bakımda uzun süre yatan hastalarda VRE kolonizasyon riski anlamlı bulunmuştur (p=0.002). Ayrıca çalışmamızda VRE kolonizasyonunda APACHE-II skorunun  $\geq 20$  değeri istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). VRE suşu olarak kolonize hastaların 82'si (%75,9) *E faecium*, 6'sı (%5,6) *E faecalis* ve 20'sinin (%18,5) *Enterococcus species* olduğu tespit edildi.

### **VRE bakteriyemi gelişen hastalarda ;**

Risk faktörleri incelendiğinde, antibiotiklerden vankomisin kullanımı (p=0.009) anlamlı bulundu. İnvaziv girişimlerden reentübasyon (p=0.006), altta yatan hastalıklardan ise Diabetes mellitus (P=0.004) ve koroner arter hastalığı (p=0.003) anlamlı bulundu. VRE kolonize hastalardan VRE bakteriyemisi gelişen hastaların tamamında *E faecium* suşu tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Vankomisin Dirençli Enterokok, Risk Faktörleri, Rektal kolonizasyon, Bakteriyemi

## **ABSTRACT:**

The aim of this retrospective case-control study is to evaluate risk factors of rectal colonization with vancomycin resistant enterococci and enterococcal bacteraemia.

In our study we included patients in whom VRE was isolated from perirectal swab culture and followed up at the tertiary intensive care units (which has 85 adult bed capacity) of our hospital. 108 patients who were colonized with VRE and 14 patients in whom VRE grew in blood cultures after colonization were evaluated for risk factors.

### **Among the patients colonized with VRE ;**

Usage of antibiotics which included piperacillin tazobactam (p=0.007) , cefoperazone sulbactam (p=0.028) , carbapenems (p<0.001) , colistin (p=0.001), sulbactam (p=0.001), glycopeptides (p=0.001) were found to be significant risk factors. Invasive procedures which included endotracheal intubation (p=0.006), nasogastric catheterization (p=0.003), tracheostomy (p=0.024), hemodialysis (p=0.048), reintubation (p=0.008), central venous catheterization (p=0.001), were found to be significant. Immunosuppression (p=0.041) was found to be a significant risk factor from amongst the patients' concomitant conditions. Mean number of days of hospitalization was 24,65 ± 48,82 for patients colonized with VRE and 9,12±15,25 for patients who had negative VRE rectal swab cultures. Prolonged hospitalization (p=0.002) was found to be a significant risk factor for VRE colonization. Also APACHE-II score ≥ 20 was found to be statistically significant. Species of colonizing VRE were *E. faecium* in 82 (75.9%), *E. faecalis* in 6 (5.6%) and *Enterococcus species* in 20 (18.5%) patients.

### **Among the patients with VRE bacteraemia;**

When we evaluated the risk factors; of the antibiotics, usage of vancomycin was found to be significant. Of invasive procedures, reintubation, of concomitant diseases, diabetes mellitus and coronary artery disease were found to be significant risk factors. *E. faecium* was detected in all VRE-colonized patients developing VRE bacteraemia.

**Key words:** Vancomycin Resistant Enterococci, Risk Factors, Rectal Colonization, Bacteraemia.

## **TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo-1:** Enterococcus cinsi içerisinde yer alan türler

**Tablo-2:** Enterokokları diğer koklardan ayırt etmede kullanılan zellikler

**Tablo-3. :** Enterokok türlerinin fenotipik zellikleri

**Tablo-4. :** Enterokoklarda antimikrobiyal direnç

**Tablo-5:** Vankomisin kullanımını ile ilgili HICPAC nerileri

**Tablo-6 .:**Hastaların Yatış Tanıları

**Tablo-7:** Altta Yatan Hastalıklar

**Tablo-8.:** İnvaziv Girişimler

**Tablo-9:** Antibiyotikler

**Tablo-10:** VRE Kolonize Hastalarda VRE Suş Dağılımı

**Tablo-11:** VRE Kolonize Hastaların Yatış Tanıları ve Dağılımı

**Tablo-12:** VRE Kolonize Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

**Tablo-13 :** VRE Kolonizasyonunun Son Altı Ayda Hastanede Yatış ile İlişkisi

**Tablo-14:** VRE Kolonizasyonunun Yoğun Bakım Yatış Günü ile İlişkisi

**Tablo- 15:** VRE kolonize Hastaların Antibiyotikler İle ilişkisi

**Tablo-16:** VRE Kolonizasyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi

**Tablo-17:** VRE kolonize hastalarda APACHE-II Skoru İlişkisi

**Tablo-18:** VRE Kolonizasyon ile Mortalite ilişkisi

**Tablo-19 :** VRE Kolonizasyonunun invaziv girişimler ile ilişkisi

**Tablo-20:** VRE Kolonizasyonunun Altta Yatan Hastalıklar ile ilişkisi

**Tablo-21:** VRE Kolonize Hastaların Yattığı Yoğun Bakımlar

**Tablo-22:** VRE kolonizasyonunda bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler

**Tablo-23:**VRE Bakteriyemi gelişen hastalarda VRE suş dağılımı

**Tablo-24:** VRE Bakteriyemi Gelişen Hastaların Yaş ve Cinsiyet Oranları

**Tablo-25:** VRE Bakteriyemisi Gelişen Hastalarda Yatış Tanılarının Dağılımı

**Tablo-26:** VRE Bakteriyemisi Gelişen Hastaların Yattığı Servislerin Dağılımı

**Tablo-27:** VRE Bakteriyemisi ile Mortalite İlişkisi

**Tablo- 28:** VRE Bakteriyemisi İle Kullanılan Antibiyotiklerin ilişkisi

**Tablo-29:** VRE Bakteriyemisi İle Altta Yatan Hastalıkların İlişkisi

**Tablo-30:** VRE Bakteriyemisi İle İnvaziv Girişimlerin İlişkisi

**Tablo-31:** VRE Bakteriyemisi ile Yoğun Bakım Yatış Günü İlişkisi

**Tablo-32:** VRE Bakteriyemisi ile APACHE II İlişkisi

**Şekil-1:** Enterokok türlerinin identifikasyon şeması

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AİDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>CDC</b>	: Center for Diseases Control and Prevention
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>UHESA</b>	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
<b>EARSS</b>	: European Antimicrobial Surveillance System
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HICPAC</b>	: Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
<b>KVS</b>	: Kardiyo Vaskuler Sistem
<b>VRE</b>	: Vancomycin-Resistant Enterococci (Vankomisin Dirençli Enterokok)
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>NNIS</b>	: National Nosocomial Infection Surveillance
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>HEK</b>	: Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi
<b>APACHE-II</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
<b>SVK</b>	: Santral Venoz Kateterler
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon
<b>MRSE</b>	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus epidermitis</i>



## İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR .....	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1Tarihçe.....	2
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler .....	3
2.2.1.Görünüm ve Boyanma özellikleri .....	4
2.2.2 Üreme özellikleri ve fizyolojik karakterleri.....	4
2.2.3Hücre duvarı yapısı ve antijenik özellikleri .....	5
2.2.4. Sınıflama ve identifikasyon.....	6
2.3. Virulans Faktörleri .....	9
2.4. Enterokoklarda antimikrobiyal direnç mekanizmaları.....	13
2.4.1. İnterensek (doğal-kromozomal) direnç .....	14
2.4.2. Eksterensek (kazanılmış) direnç .....	15
2.5. VRE Kolonizasyonu ve Risk Faktörleri.....	21
2.5.1. Demografik risk faktörleri.....	22
2.5.2. Altta yatan hastalığın ağırlığı ile ilgili risk faktörleri.....	22
2.5.3. Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri.....	23
2.6. Enterokok Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	23
2.7. Enterokokal Enfeksiyonlar.....	25
2.8. Vankomisin Dirençli Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi.....	27
2.9. Vankomisin Dirençli Enterokok'tan Korunma Ve Kontrol Önlemleri .....	28
2.9.1.Bilinçli ve Kısıtlı Vankomisin Kullanımı.....	28
2.9.2.Hastanede Çalışan Personelin Eğitimi .....	29
2.9.3.Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü.....	30
2.9.4.Enfeksiyon Kontrol Önlemlerinin Uygulanması .....	30
2.9.5.Vankomisin Dirençli Enterokok Sürveyansı .....	31

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Tür Tayini Ve Vankomisin Direncinin Tespiti .....	33
3.2.Bakteriyemi Ve Kolonizasyonda Risk Faktörlerinin Analizi .....	34
3.3.İstatistik- Analiz .....	37
4.BULGULAR:.....	38
5.TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ: .....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	68

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hastaneden hastaneye, hatta hastane içerisindeki üniteler arasında bile hastane enfeksiyon etkenleri ile bu etkenlerin antibiyotiklere direnç durumları farklılıklar göstermektedir (1). Çoklu dirençli bakterilerden VRE ilk olarak 1988 yılında İngiltere'den ve sonrasında da Fransa'dan bildirilmiştir (2,3). ABD'de 1989 yılında tespit edilmiş ve bu bildirimden sonra tüm ülkeye VRE hızla yayılmıştır (4). Hastanede yatan yoğun bakım hastalarından izole edilen enterokokların 1999 yılı NNIS verilerine göre yaklaşık %25'i VRE iken bu oran 2003 yılında %28.5'lere ulaşmıştır (5). Ülkemizde ilk VRE izolatu 1998 yılında Akdeniz Üniversite'sinden bildirilmiş olup ardından birçok merkezden bildirim yapılmaya başlanmıştır (6). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) üzerinden Türkiyede Üniversite Hastanelerinde 2014 yılında enterokok üremelerinin %24.12'sinin VRE olduğu belirtilmiştir (7).

VRE kolonizasyonu riskini arttıran faktörlerden bazıları geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süreli hastane yatışıdır. Son zamanlarda uygulanan yeni cerrahi teknikler ve kanser tedavi protokollerindeki yeni gelişmeler, hastanede yatış süresinin uzamasına ve daha fazla antibiyotik kullanılmasına sebep olmuştur (8). Bu gelişmeler son yıllarda VRE'nin sebep olduğu hastane enfeksiyonları insidansında artışa neden olmaktadır (9,10). Çoğu zaman kaynak kolonize hastalar, kontamine aletler ve sağlık personelinin elleridir.

VRE enfeksiyonlarının yatan hastalarda yayılmasının önlenmesi için kolonize hastaların saptanması ve bu hastaların izole edilmeleri gerekmektedir. Bunun için hastaların dışkı ve perirektal sürüntü kültürlerinde VRE aranması kullanılan temel sürveyans yöntemidir. VRE ile enfeksiyon sıklığı düşük olmasına rağmen gelişen enfeksiyonlarda mortalitesi daha yüksektir. VRE bakteriyemili hastalarda mortalite oranı yaklaşık %60-70 civarında olup bunların yarısında ölüm nedeni VRE enfeksiyonudur (9).

Bu çalışmanın amacı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri üçüncü düzey yoğun bakımlarında yatan VRE ile kolonize hastalar ve VRE ile kolonize olup bakteriyemi gelişen hastaların demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin saptanmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1Tarihçe

Enterokok adı ilk kez, Thiercelin (1899) tarafından Fransa'da yazılan bir makalede "insan dışkısında kısa zincirler veya çiftler halinde görülen bakterileri" tanımlamak için kullanılmıştır (11).

Andrews ve Holder 1906'da dışkıdan izole ettikleri, mannitolü ve laktozu fermente eden ancak raffinozu fermente etmeyen organizmaları tanımlamak için ilk kez tür ismi olarak *Streptococcus faecalis* adını vermişlerdir. Orla ve Jensen 1919'da *Streptococcus faecium* denilen fermentasyon özellikleri *S. faecalis*'ten farklı olan ikinci bir organizma tanımlamışlardır (2).

M.Sherman ve Helen U. Wing tarafından 1935 ve 1937'de *Streptococcus durans* tanımlanmıştır. Bu bakteri *S. faecium*'a benzemekte fakat daha az fermentasyon özelliği göstermekteydi. Daha sonra bu gruba S.S.Nowlan ve R.H.Deibel *Streptococcus avium*'u eklemiştir (12). Daha sonra, K.H. Schleifer ve R. Klipper-Baltz tarafından *S.faecalis* ve *S.faecium* türlerinin diğer streptokoklardan ayrı bir genus olduklarını belirterek bunların *Streptococcus* cinsinden ayrılıp *Enterococcus* adı altında ayrı bir genus olarak tanımlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Yakın zamana kadar yapılan çalışmalar ve analizler ile enterokokların yeni bir cins oldukları ve *Enterococcus* cinsi içerisinde en az 34 tür bulunduğu gösterilmiştir (tablo-1) (13).

**Tablo-1:** Enterococcus cinsi içerisinde yer alan türler (13).

<i>Enterococcus aquimarinus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus pseudoavium</i>
<i>Enterococcus asini</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus ratti</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Enterococcus gallinorum</i>	<i>Enterococcus pallens</i>
<i>Enterococcus caccae</i>	<i>Enterococcus gilvus</i>	<i>Enterococcus phoeniculicola</i>
<i>Enterococcus canintestini</i>	<i>Enterococcus haemoperoxidus</i>	<i>Enterococcus silesiacus</i>
<i>Enterococcus canis</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Enterococcus saccharolyticus</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Enterococcus hermanniensis</i>	<i>Enterococcus raffinosus</i>
<i>Enterococcus cecorum</i>	<i>Enterococcus italicus</i>	<i>Enterococcus termitis</i>
<i>Enterococcus columbae</i>	<i>Enterococcus mundtii</i>	<i>Enterococcus sulfureus</i>
<i>Enterococcus devriesei</i>	<i>Enterococcus malodoratus</i>	<i>Enterococcus villorum</i>
<i>Enterococcus dispar</i>	<i>Enterococcus moraviensis</i>	<i>Enterococcus thailandicus</i>
<i>Enterococcus durans</i>		

## 2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Genel olarak insanların ve bazı hayvanların gastrointestinal sisteminde (GİS), dışkı ile kirlenmiş toprak, su ve yiyeceklerde enterokok bulunur. İnsan dışkısında *E faecalis* (105-107 cfu/gr), *E faecium*'dan (104-105 cfu/gr) daha yaygın bulunur. Özellikle hastane ortamında ise *E faecium* daha baskındır. Ayrıca enterokoklar vajina, deri, oral kavite ve dental plaklarda daha az sıklıkta bulunabilmektedir (14,15).

Laboratuvarlardan izole edilen suşların %80-90'ını *E faecalis*, %5-10 kadarını *E faecium* izolatları oluşturmaktadır. Diğer enterokoklar ise (*E durans*, *E casseliflavus*, *E raffinosus*, *E gallinorum*, *E mundtii*, *E flavescens*, *E avium* ve *E hirae*) klinik örneklerden az sıklıkta izole edilmektedir (16).

### 2.2.1.Görünüm ve Boyanma özellikleri

Enterokoklar 0,5-1 mm çapında, tekli, diplokok veya kısa zincirler yapan, yuvarlak, oval veya kokobasil şeklindeki gram pozitif bakterilerdir. Katı besiyerinde üretilen bakteriler kok veya kokobasiller şeklinde görülebilirken, sıvı besiyerlerinde üreyen enterokokların daha uzun zincirler oluşturdukları gözlenmektedir. *E.gallinarum* ve *E.casseliflavus* hariç, çoğu Enterokoklar hareketsizdir (11,17).

### 2.2.2 Üreme özellikleri ve fizyolojik karakterleri

Enterokoklar fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Genel amaçlı kullanılan besiyerlerinde kolaylıkla ürerler. Bununla birlikte *Enterococcus columbae* ve *Enterococcus cecorum* üremek için CO<sub>2</sub>'den zengin besiyerine ihtiyaç duyarlar. Diğer türlerin çoğalmak için ortamda CO<sub>2</sub> varlığına ihtiyaçları olmamakla beraber, CO<sub>2</sub> varlığında daha rahat ürerler (11,18). Optimal üreme ısıları 35°C olmasına rağmen 10-45 °C'de kolay üremesiyle diğer dar ısı spektrumlu streptokoklardan ayrılırlar. En uygun üreme pH:7.2 olmakla birlikte pH:9'da, 10°C'de, %6,5 NaCl ve ya %40 safra varlığında üreyebilirler. *E.faecalis*'lerin 1/3'ü tavşan, insan ve at kanı içeren agarda β-hemoliz oluşturabilir ancak koyun kanlı agarda hemoliz yapmazlar. Ancak bazı *E.durans* türleri bütün kanlı agarlarda β-hemoliz oluştururlar. Besiyerinde oluşan yeşil renk α-toksin üretimi yoluyla değil, eritrositlerde peroksitin etkisi ile oluşmaktadır. *E.cecorum*, *E.columbae*, *E.pallens* ve *E.saccharolyticus* hariç pek çok enterokok türü, pyrolidonyl arylamidase (PYRase) üreterek pyrolidonyl-b-naftilamide (PYR)'i hidrolize ederler. Bütün suşlarda leucine aminopeptidase (LAPase) aktivitesi görülür ve leucine β-naphthylamide'i hidrolize ederler (12,18,19).

Gram negatif bakterileri de içeren karışık örneklerden enterokok izolasyonu için selektif besiyerleri kullanmak gerekir. Selektif besiyerlerinden azid içeren safra-eskülin-azid agar, Enterococcosel agar, feniletıl alkol agar (PEA) ve Columbia-Kolistin-Nalidiksik asit agar (CNA) kullanılabilir. Selektif besiyerlerinin içerdiği kimyasal maddelerin özelliklerine bağlı olarak koloni rengi değişebilir. Kontamine alanlardan

özellikle *E. faecium* izolasyonu için de sefalekssin-aztreonam-arabinoz agar kullanılabilir. Enterokokların metabolik faaliyetleri için, B1,B6 ve B12 vitaminlerine, nükleik asit bazları ve bir karbon kaynağına ihtiyaçları vardır. *E.faecalis*'in çoğalması için histidin, izolösin, metionin ve triptofan gerekli iken; diğer bazı türler arginin, glutamat, glisin, lösin ve valin'e ihtiyaç duyarlar. Vancomisin rezistan enterokok (VRE) izolatlarının tespit edilmesi için 6 µg/ml vankomisin ilave edilmiş brain-heart infüzyon agar (BHI) veya Enterococcosel sıvı besiyeri kullanılabilir (16).

### 2.2.3Hücre duvarı yapısı ve antijenik özellikleri

Enterokoklardaki hücre duvar yapısında üç ana bileşen olarak peptidoglikan, teikoik asit ve polisakkaritler bulunmaktadır. Peptidoglikan hücre duvar yapısının %40'ını oluşturur. Geri kalan kısım ramnoz içeren polisakkaritler ve ribitol içeren teikoik asitten meydana gelmektedir. Peptidoglikan polimerleri, glikan zincirler ve bunlara bağlanmış kısa peptitlerden (L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala) oluşur. Komşu peptitler, pentapeptid yan zincirler ile çapraz bağlanırlar.

Lancefield serolojik sınıflamasında; streptokokların çoğu, baskın olan hücre duvarı karbonhidratlarına göre sınıflandırılırılmasına karşın, enterokokların yer aldığı "D" grubunda lipoteikoik asitlerin (LTA) antijenik özelliklerine göre yapılır. Gruba özelliğini veren "D" antijeni, gliserol ünitelerine bağlanmış yüksek oranda glukoz içeren poligliserolfosfatın teikoik asit polimeridir. Enterokoklar D grubu antiserumlarla %80 oranında aglütinasyon verirler. Enterokoklar dışında, *S bovis*, *S equinus*, *S suis*, *Pediococcus* spp. ve *Leuconostoc* spp. gibi diğer gram pozitif bakterilerde de grup D antijeni bulunabilmektedir. Enterokokların bu türlerden ayrımı için kullanılan özellikler Tablo-2'de gösterilmiştir (11,16).

**Tablo-2:** Enterokokları diğer katalaz negatif, fakültatif anaerop, gram pozitif koklardan ayırt etmede kullanılan özellikler (11,16)

Genus	Morfoloji	Hareket	VAN	PYR	BE	NaCl	10°C'de üreme	45°C'de üreme
Enterococcus	Zincir	D	S	+	+	+	+	D
Streptococcus	Zincir	-	S	-	-	-	-	-
Lactococcus	Zincir	-	S	-	+	D	+	-
Leuconostoc	Zincir	-	S	-	D	D	+	-
Pediococcus	küme, tetrad	-	R	-	+	D	-	-

**D:** Değişken, **S:** Duyarlı, **R:** Dirençli, **VAN:** Vankomisin (30 µg disk) duyarlılığı, **PYR:** L- pyrrolydonyl-β-naphthylamide hidrolizi, **BE:** Safralı eskulin hidrolizi, **NaCl:** % 6,5 NaCl içeren besiyerinde üreme

#### 2.2.4. Sınıflama ve identifikasyon

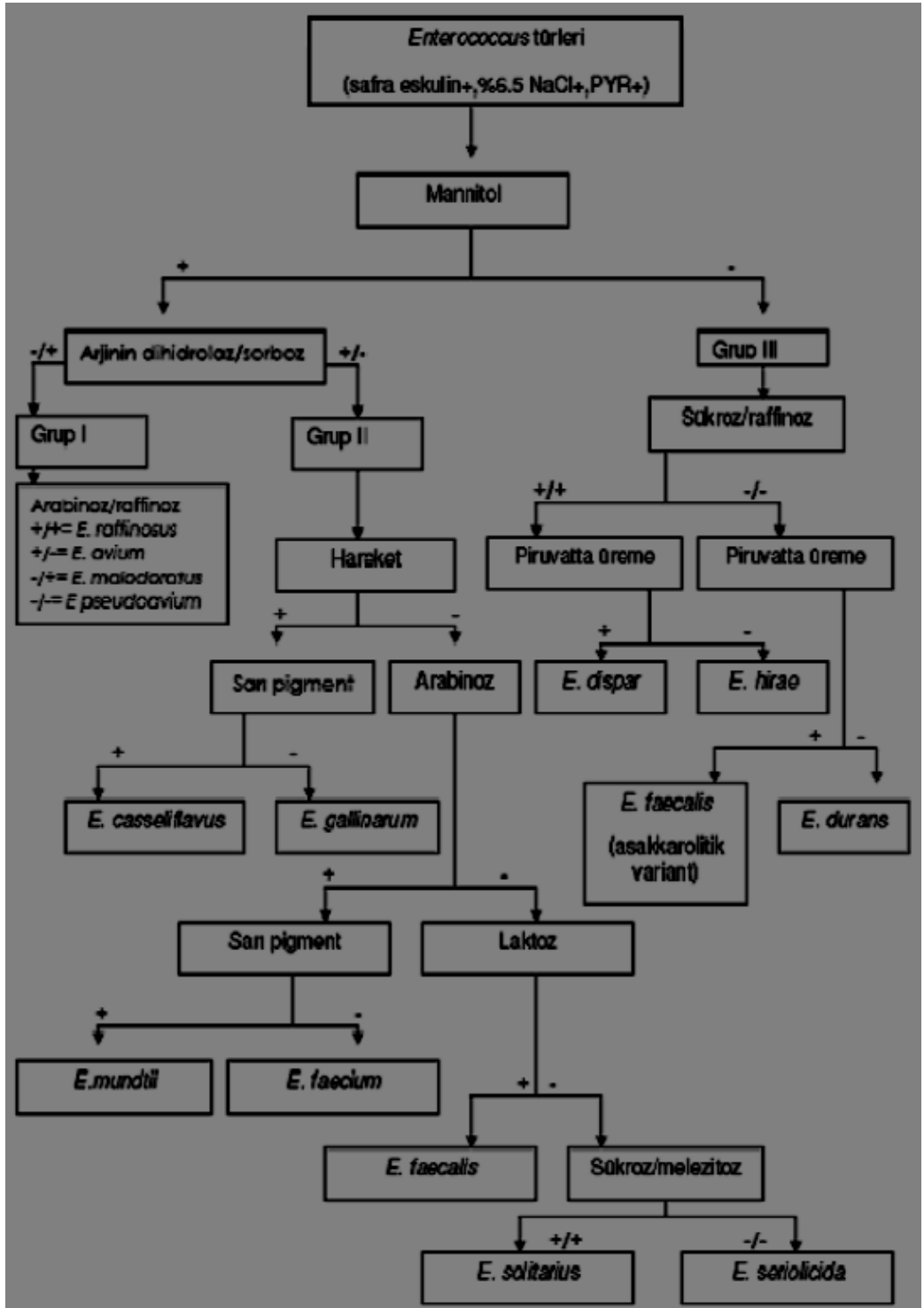
Enterokokların sınıflandırılmasında kullanılan testler; sorbitol, mannitol ve sorboz içeren besiyerlerinde asit oluşturmaları ve arginini hidrolize etmeleri temeline (Şekil-1, Tablo 3) göre enterokoklar beş gruba ayrılırlar (11).



**Tablo-3: Enterokok türlerinin fenotipik özellikleri(20)**

Grup,Tür	Grup D Antijen	Safra eshulin %6,5				Asit Üretimi														
		agarda üreme	NaCl'de üreme	10°C'de üreme	45°C'de üreme	Sarı		ADH	HIP	GLU	MNTL	SORB	ARB	SBTL	RAF	SUK	PRV	MPC		
<b>Grup I</b>																				
<i>E.avium</i>	+	+	+		+	+	+	-	-	-	D	+	+	+	+	+	-	+	+	D
<i>E.gilvus</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-
<i>E.malodorans</i>	+	+	+		-	+	+	-	-	-	D	+	+	+	-	+	+	+	+	D
<i>E.pallens</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>E.pseudoavium</i>	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
<i>E.raffinosis</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D
<i>E.saccharolyticus</i>	-		+			+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
<i>Enterococcus sp</i>	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-
<b>Grup II</b>																				
<i>E.faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
<i>E.faecium</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	D	D	+	-	-
<i>E.casseliflavus</i>	+	+	+		+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	D	+	+	D	+
<i>E.gallinarum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+
<i>E.mundtii</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	D	+	+	-	-
<i>E.haemoperoxidus</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+
<i>Enterococcus sp</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
<b>Grup III</b>																				
<i>E.dispar</i>	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>E.duans</i>	+	+	+		+	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.hirae</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
<i>E.ratti</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.villorum</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Grup IV</b>																				
<i>E.asini</i>	+	+	-	D	D	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	D
<i>E.cecorum</i>	-		-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-
<i>E.sulfurous</i>	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>E.phoeniculiicola</i>	-	-	-	-						-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>Enterococcus sp</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
<b>Grup V</b>																				
<i>E.columbae</i>	-	+	+		+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
<i>E.canis</i>		+	+		+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	D	+	+
<i>E.moraviensis</i>	+	+	+	+	-	+	D	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+

LAP: lösin aminopeptidaz; PYR: pirohidonil arilamidaz; ADH: arginin dihidrolaz; HIP: hipurat hidrolizi; GLU: glukoz; MNTL: manitol; SORB:sorboz; ARB: arabinoz; SBTL:sorbitol; RAF: rafinoz; SUK: sukroz; PRV: piruvat; MPC: metil-alfa-D-glukopirazonit; D: değişken



Şekil-1: Enterokok türlerinin identifikasyon şeması (20)

### 2.3. Virulans Faktörleri

Enterokoklar GİS'te kommensal olarak buldukları halde, birçok antibiyotiğe dirençli olması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda bile canlılıklarını sürdürmelerine ve süperenfeksiyonlara neden olmaktadır (21). Mikroorganizmanın antibiyotik direnci ve virulansla ilişkili yeni genetik materyal kazanabilme yeteneği onların daha virulan olmasına ve konakta farklı bölgelerde kolonizasyonuna neden olurken, beklenilenin dışında enfeksiyon oluşturmalarına yardım eder. Fakat kolay genetik bilgi aktarımı, mikroorganizmanın virulansından sorumlu tek faktör değildir. Yapılan birçok çalışma ile mikroorganizmaya ait farklı virulans faktörleri bulunmuştur (22).

#### Enterokokların en önemli virulans faktörleri;

1. Hemolizin veya sitolizin,
2. Jelatinaz,
3. Enterokokal surface protein,
4. Agregasyon faktörü,
5. MSCRAMM Ace (Microbial surface komponent recognizing adhesive matrix molecule adhesin of kollagen from Enterococci),
6. Kapsül, hücre duvarı polisakkaritleri
7. Lipoteikoik asit
8. Süperoksitler
9. Seks feromonları
10. Hyaluronidaz
11. Efa
12. AS-48
13. Antibiyotik direncidir.

#### 1. Hemolizin/Sitolizin:

*E faecalis* izolatlarında %60'a varan sıklıkta saptanabilen virulans faktörü olan

ve daha önceleri hemolizin olarak tanımlanan sitolizin; insan, at ve tavşan eritrositlerine karşı litik aktivite gösteren bir sitotoksik proteindir. Sitolizin eritrositler dışında, polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler, makrofajlar ve Gram pozitif organizmalar içinde litik aktivite gösterir. Sitolizin, litik aktivitesine ek olarak aynı zamanda bir bakteriosin özelliği gösterir ve bütün gram pozitif organizmalar için bakterisidal, gram negatif bakterilere karşı ise inaktif olduğu gösterilmiştir. Sitolizin kodlayan gen bölgesi plazmid üzerinde ya da bakteriyel kromozoma entegre olarak bulunabilmektedir (12,22).

## **2. Jelatinaz:**

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinden çinko içeren bir enzimdir. Jelatinaz üreten *E. faecalis* suşlarının toksik etkilerinin daha fazla olduğu ve hayvan modellerinde endokardit oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. *E. faecalis* suşlarında jelatinaz üretimini “fsr” gen lokusu regüle eder. Ayrıca bu gen bölgesi, endokardit izolatlarının %100'ünde, dışkı izolatlarının ise %53 ünde tespit edilmiştir (22). Jelatinaz enzimi üreten *E. faecalis* suşlarının jelatinaz üretmeyenlere oranla olumsuz etkilerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

## **3. Ekstraselüler surface protein (Esp):**

“Esp” geninde kodlanan bu protein, hücre duvarına tutunmayı karboksi ucuyla sağlar (12). Konjugasyonla enterokok izolatları arasında aktarılabilir. Esp, *E. faecalis* ve *E. faecium*'un neden olduğu salgın suşlarında bulunduğu için epidemik suşları gösterdiği düşünülmektedir (23, 24). Özellikle bakteriyemi ve endokardit ile ilişkili suşlarda yüksek oranda bulunur. Proteinin iç kısmında tekrarlayan ünitelerden oluşan ve moleküle uzayıp kısalma özelliği kazandıran bir bölge bulunmaktadır. Bu bölgenin bakterinin immün yanıtı kaçışını kolaylaştırdığı da düşünülmektedir (22, 25, 26).

## **4. Agregasyon faktörü:**

Bakteri yüzeyinde yer alan protein yapıda bir adhesin molekülüdür. Hücre-hücre temasını düzenleyerek plazmid transferini kolaylaştırmaktadır. Enterokokların kalp kapaklarına ve böbrek epitel hücrelerine bağlanarak, endokardit ve üriner sistem

enfeksiyonu geliştirmesine olanak sağlarken özellikle *E faecalis* suşlarına katetere tutunma yeteneği kazandırmaktadır (22, 27).

Agregasyon faktörüne sahip olan enterokoklar, kompleman reseptörü yoluyla, opsonizasyondan bağımsız olarak nötrofillere bağlanırlar. Bu tür bağlanma sonucunda nötrofiller tarafından bakterinin öldürülmesi engellenir. Fagositik yıkıma karşı direnç gösterilmesine sebep olur (12,22). Prolifere T hücrelerden TNF-β ve IFN-γ salınımı ve makrofajlardan da TNF-α salınımını agregasyon faktörünün indüklediği gösterilmiştir (25).

#### **5. MSCRAMM ACE (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule Adhesin of Kollagen from Enterococci):**

Protein yapıda bir adhezin olan MSCRAMM ACE, hücre dışı matriks proteinlerine bağlanmayı sağlayan enterokokkal enfeksiyonlarda, özellikle *E faecalis* endokarditlerinde sık olarak eksprese edilir.

#### **6. Kapsüler polisakkarid antijenleri:**

*E. faecalis* izolatlarında sıklıkla üretilen kapsül polisakkaritini kodlayan bir operon bulunur. Bunun yanında hem *E. faecalis* hem de *E. faecium* izolatlarında ikinci bir kapsül polisakkariti daha tanımlanmıştır. Bu polisakkaritler hem enterokokların virülansına katkıda bulunmakta hem de enfeksiyonlara karşı da immünitede rol oynamaktadır (12,22).

#### **7. Lipoteikoik asit-LTA:**

Glikolipit rezidülerin kovalent bağlarla poligliserol fosfat omurgasına bağlanması sonucu oluşan bir molektrdr. Trombosit, eritrosit, lenfosit, PMNL ve epitel hücresi gibi pek çok ökaryotik hücreye bu molektln lipit parçası bağlanabilmektedir. *E faecalis* suşlarında adheziv özelliği gösterilen lipoteikoik asit, donör hücre tarafından üretilen agregasyon faktörü için alıcı hücrede reseptör olarak işlev görür. Bu nedenle plazmid transferi ve agregat oluşumunu kolaylaştırıp bakteri virülansına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (25,28).

## **8. Ekstraselüler süperoksit:**

*E faecalis* izolatlarının büyük çoğunluğu ve bazı *E faecium* türleri tarafından süperoksitler sentezlenmektedir. Süperoksit üretiminin bakterinin hayat süresini uzattığı gösterilmiştir (12). Enterokokların neden olduğu bakteriyemi ve endokarditli hastalardan izole edilen klinik enterokok izolatlarının gaita kökenli izolatlardan daha yüksek oranda süperoksit radikali ürettiği gösterilmiştir (22,25,27).

## **9. Feromonlar:**

Seks feromonları *E faecalis* suşlarında bulunan kromozomda kodlanan, 7-8 amino asit uzunluğunda, küçük, hidrofobik peptitlerdir. Suşlar arasında plazmid DNA'sının konjugatif transferini bu sistem ile daha da kolaylaştırır. Seks feromon sistemi ile antibiyotik direnci ve sitolizin gibi virulans faktörleri *E.faecalis* suşları arasında yayılabilir. Ayrıca bazı feromonlar nötrofiller için kemotaktik özellikte olup süperoksit üretimini ve lizozomal enzim sekresyonunu indükleyerek doku hasarı oluşmasına sebep olur (25,29).

## **10.Hyaluronidaz:**

Hyaluronik asidi tahrip ederek doku hasarına yol açan bir enzimdir. Bağ dokusundaki mukopolisakkaritlerin bir bölümünü depolimerize ederek bakterinin yayılmasını sağlar. Hyaluronidaz diğer bakteriyel toksinlerin zararlı etkilerini de kolaylaştırabilir ve böylelikle doku hasarının şiddetini artırır. Enterokokların diş kökü kanalından periapikal lezyonlara geçişini kolaylaştırarak diş çürüklerindeki doku hasarında rol oynar (25,28).

## **11. Enterococcus faecalis antijen A Proteini (EfaA proteini) :**

İlk olarak endokarditlerden izole edilen *E.faecalis* suşlarında tanımlanmış olup endokarditlerde adhesin olarak işlev görmektedir. EfaA proteini, Mikroorganizmaların yaşaması ve çoğalması için gerekli olan mangan transport sistemi için önemli bir protein reseptörüdür.

## 12. AS-48 :

Gram pozitif ve gram negatif birçok bakteriye karşı sitolitik aktivite gösteren ve *E faecalis* S-48 suşundan izole edilen plazmid de kodlanan peptid yapılı bir bakteriyosindir. İyon geçişini indüklemesinden dolayı, sitoplazmik membran potansiyelinin hedef hücrede bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir (24).

## 13- Antibiyotik direnci :

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı sonucu intestinal florada bulunan duyarlı izolatların ortadan kalkmaları ile birlikte; antibiyotik dirençli, sitolitik toksin oluşturma gibi virülans özelliklerine sahip izolatlar sayıca artmakta ve intestinal florada hakim hale gelmektedir. Daha sonra, hastaların bir kısmında intestinal floradan kaynaklanan bu izolatlar doku invazyonuna neden olmaktadır. Ayrıca bu suşlar translokasyonla endojen kökenli çevreye yayılır ve bu şekilde duyarlı hastalarda ekzojen kökenli enfeksiyonlara neden olabilirler. Virülans faktörleri arasında sayılan antibiyotik direnci, suşların intestinal florada seçilip çoğalmasını kolaylaştırırken, sitolitik toksin ve jelatinaz gibi faktörler ise doku invazyonunu kolaylaştırmaktadır (6,22).

## 2.4. Enterokoklarda antimikrobiyal direnç mekanizmaları

Enterokoklar, son yıllarda hastane enfeksiyonu etkeni olarak daha sık karşılaşılan ve birçok antimikrobiyal ajana kısmen veya tamamen dirençli olan bakterilerdir. Dirençli enterokoklar antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı ortamlarda hızla yayılabilirler. Bu sebeple enterokok enfeksiyonlarının tedavisi klinikte karşılaşılan en önemli sorunlardan birisidir (30,31). Enterokoklarda antibiyotiklere direncin mekanizması iki ana grupta (tablo-4) incelenebilir (32).

**Tablo-4 : Enterokoklarda antimikrobiyal direnç (32)**

<b>1- İnterensek (doğal-kromozomal) direnç</b>	<b>2- Eksterensek (kazanılmış) direnç</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aminoglikozid direnci</li><li>• (düşük düzeyde direnç)</li><li>• <math>\beta</math> - laktamlar (yüksek MİK değerleri)</li><li>• Linkozamidler (düşük düzeyde direnç)</li><li>• Trimetoprim-sulfametoksazol</li><li>• (sadece in vivo direnç)</li><li>• Kinupristin/dalfopristin (<i>E. faecalis</i>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aminoglikozid direnci</li><li>• (yüksek düzeyde direnç)</li><li>• <math>\beta</math>-laktamlar (PBP' lerde değişiklik)</li><li>• Hücre duvarına etkili ajanlar (tolerans)</li><li>• Florokinolonlar</li><li>• Linkozamidler (yüksek düzeyde direnç)</li><li>• Makrolidler</li><li>• Penisilin ve ampisilin (<math>\beta</math>-laktamaz)</li><li>• Rifampisin</li><li>• Tetrasiklin</li><li>• Vankomisin</li><li>• Kinupristin/Dalfopristin</li><li>• Linezolid</li></ul>

#### **2.4.1. İnterensek (doğal-kromozomal) direnç**

İnterensek direnç enterokok türlerinin tümünde bulunan kromozomal dirençtir. Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim sulfametaksazol (TMP-SMX)'e, aminoglikozidlere (düşük düzeyde), polimiksinlere, monobaktamlara ve kinopristin/dalfopristin'e karşı kalıtsal olarak dirençlidir (33, 34).

##### **2.4.1.1. $\beta$ -laktam direnci**

Enterokoklardaki intrensek penisilin direnci  $\beta$ -laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren penisilin bağlayan protein 5 (PBP5) enziminin varlığına bağlıdır. Özellikle *E faecalis* suşlarında penisilin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri streptokoklardan 10-100 kat daha yüksektir. *E faecalis*'e oranla *E faecium*



suşlarında penisilin direnci daha yüksektir. *E faecium* PBP'lerin penisiline afinitesi son yıllarda giderek azalmıştır. Bunun sonucunda *E faecium* suşlarının %85–90'ı ampisiline dirençli duruma gelmiştir. *E faecalis* suşlarında ise ampisilin direnci %2–3 civarındadır (35,36). *E faecalis* izolatlarının çoğu 1–8 µg/ml penisilin veya ampisilin konsantrasyonları ile inhibe olurken, *E faecium* izolatlarında ise ortalama 16-64 µg/ml konsantrasyon gereklidir. Bununla birlikte bazı izolatlar daha dirençlidir (37). Fontana ve arkadaşları (38) tarafından yapılan bir çalışmada *E faecium*'un PBP5 üretme yeteneğini kaybetmesi ile yüksek penisilin dirençli bir suşun, penisiline aşırı duyarlı hale geldiği gösterilmiştir.

#### **2.4.1.2. Aminoglikozid direnci**

Enterokoklarda intrinsek olarak görülen düşük düzeyde aminoglikozid direnci, bu ilaçların bakteri içerisine girişinin düşüklüğünden kaynaklanır. Bu geçirgenliğin düşük düzeyde olması, aminoglikozidlerin bakteri hücre duvarından ancak enerji bağımlı mekanizma ile geçebilmeleri ve enterokoklarda sitokrom enzimleri olmamasından kaynaklanmaktadır. Ancak aminoglikozidler β-laktam'lar gibi hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotikler ile kombine edilirse hücre duvarından daha kolay geçebilecek ve sinerjistik etki oluşacaktır (34,35,36).

#### **2.4.1.3. Trimetoprim–Sulfametoksazol direnci**

Enterokokların eksojen kaynaklı folik asiti kullanarak TMP-SMX'e intrinsek olarak direnç gösterdikleri düşünülmektedir. Çoğu enterokok suşu TMP-SMX'e in-vitro duyarlı olduğu halde, in-vivo şartlarda etkisiz olduklarından TMP-SMX antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılmamalıdır (12,33,34,39).

#### **2.4.2. Eksterensek (kazanılmış) direnç**

Bu direnç mekanizması genellikle DNA mutasyonu veya plazmid gibi yeni bir DNA segmentinin transferi sonucu gelişir. Enterokoklarda yeni DNA segmenti

transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur (33, 34,40).

#### 2.4.2.1. $\beta$ -laktam direnci

$\beta$ -laktamaz üretimi,  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere karşı kazanılmış ikinci bir direnç mekanizmasıdır. İlk olarak 1981 yılında Murray ve arkadaşları tarafından ABD’de  $\beta$ -laktamaz üretimi tanımlanmıştır.  $\beta$ -laktamaz üretimi enterokoklarda çok az görülen bir özelliktir. *E. faecalis* suşlarında daha fazla görülmekle birlikte *E. faecium* suşlarında da  $\beta$ -laktamaz üretimi gösterilmiştir.  $\beta$ -laktamaz üreten enterokok izolatlarının çoğunda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci de tespit edilmiştir (41).

Ayrıca izole edilen enterokokların neredeyse tamamı,  $\beta$ -laktamlara, vankomisin ve teikoplanin dahil hücre duvarına etkili ajanlara karşı tolerandır. Kısa süreli maruziyet sonucu hızla tolerans gelişmektedir. Bu nedenle bu ajanlar enterokoklara karşı bakteriyostatik etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyonlarda bu antibiyotikler tek başına kullanılabilirlerse bile bakterisidal aktivitenin gerektiği enfeksiyonlarda örneğin; menenjit, endokardit gibi ciddi enfeksiyonlarda standart olarak kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır. Aminoglikozidlerle bu antibiyotiklerin kombinasyonu sinerjistik bakterisidal etki göstermektedir (42).

#### 2.4.2.2. Aminoglikozid direnci

Enterokoklarda düşük düzeyde aminoglikozid direnci genellikle düşük geçirgenlikten kaynaklanır.  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler kombine edilerek bu direnç aşılabilmektedir. Enterokoklar, aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde direnç (MİK>2000  $\mu$ g/ml) kazanabilirler. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci iki farklı mekanizma ile meydana gelebilir:

**a) Ribozomal direnç:** Ribozomlardaki aminoglikozid bağlanma bölgesinin değişmesi sonucu oluşur. Yalnızca streptomisine karşı gelişen transfer edilmeyen ve nadir görülen bir direnç türüdür.

**b) Aminoglikozidleri inaktive eden enzimlerin sentezi ile olan direnç:** Duyarlı suşlara transfer edilebildiği ve hızla yayıldığı için en sık görülen direnç mekanizmasıdır.

Bu enzimler ile ilişkili genler plazmid veya transpozonda yerleşmiştir (35).

Enterokoklarda gentamisin ve streptomisine karşı gelişen direnç farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Bu nedenle iki ajanın da duyarlılık testlerinde kullanılması önemlidir. Gentamisine yüksek düzeyde dirençten sorumlu olan enzim bir füzyon proteindir. Bu nedenle streptomisin dışındaki tüm aminoglikozidlerin sinerjistik etkisini ortadan kaldırır. Gentamisine yüksek düzeyde direnç gösteren bir suş, streptomisin dışında tüm aminoglikozidlere yüksek düzeyde dirençli kabul edilir (31, 43, 44).

#### **2.4.2.3. Kloramfenikol direnci**

Yapılan çeşitli çalışmalarda enterokokların %20–42’sinin kloramfenikole dirençli olduğu tespit edilmiştir. Plazmid üzerinde “cat” geni ile kodlanan kloramfenikol asetil transferaz üretimi, dirençten en sık sorumlu olan mekanizmadır (34).

#### **2.4.2.4. Tetrasiklin direnci**

Enterokoklarda *tetM*, *tetQ*, *tetN* ve *tetL* gibi tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençten sorumlu çok sayıda gen tanımlanmıştır. Enterokoklardaki tetrasiklin direnci konjugasyon yolu ile kazanılan direncin tipik örneğidir (18, 34, 35).

#### **2.4.2.5. Kinolon direnci**

Kinolon direnci enterokoklarda *gyrA* (giraz) ve *parC* (topoizomeraz) genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir (34).

#### **2.4.2.6. Eritromisin direnci**

Eritromisin direnci genellikle rRNA’nın metilasyonundan sorumlu *ermB* geni ile ilişkilidir. Metilasyon nedeniyle eritromisin ribozomlara bağlanamaz. Direnç asetil transferaz veya efluks mekanizması sonucu da oluşabilir (18, 34).

#### 2.4.2.7. Glikopeptit direnci

Enterokoklarda normal şartlarda peptidoglikan tabakasının sentezinde, iki molekül D-alanin bir ligaz enzimi tarafından bağlanarak “D-ala-D-ala” yı oluşturur. Oluşan D-ala-D-ala, UDP-N-asetil muramil tripeptidine eklenerek UDP-N-asetil muramil pentapeptit meydana getirir. Vankomisin ve teikoplanin, bu pentapeptidin D-ala-D-ala terminaline yüksek bir afiniteyle bağlanarak peptidoglikan sentezinin transglikozilasyon aşamasını inhibe eder ve bu prekürsörler hücre duvarı sentezinde kullanılamaz.

Peptidoglikan yan zincirinde D-ala-D-ala yerine D-ala-D-laktat veya D-ala-D-serin’in ligaz enzimi ile sentezlenmesi enterokoklarda glikopeptid direncinin temelini oluşturmaktadır. Vankomisin ve teikoplanin bu yeni terminale yüksek afiniteyle bağlanamaz ve duvar sentezini inhibe edemez. Hücre duvarı sentezi devam eder ve sonuçta glikopeptitlere karşı direnç gelişir (33, 35, 45).

##### 2.4.2.7.1. Fenotipik direnç

Altı farklı tipte fenotipik vankomisin direnci (VanA, VanB, Van C, Van D, Van E ve Van G) oluşabilir. VanA ve VanB ilk olarak *E faecium* ve *E faecalis* suşlarında tanımlanmıştır. Enterokoklarda bu direnç fenotipleri yeni kazanılmış gen dizilerinden kaynaklanır (33, 35).

Glikopeptit ve nonglikopeptit ajanlarla indüklenebilen fenotipik VanA tipi dirençte yüksek düzeyde vankomisin (MİK $\geq$ 64  $\mu$ g/ml) ve teikoplanin direnci (MİK $\geq$  16  $\mu$ g/ml) görülür. Tüm enterokok suşları arasında VanA direnci transfer edilebilir (33, 35, 46).

Fenotipik VanB tipi dirençte daha düşük düzeyde indüklenebilir vankomisin direnci [MİK $\geq$ 32-64  $\mu$ g/ml (4-1000  $\mu$ g/ml)] görülür ve teikoplanine duyarlıdır. VanB sadece *E faecalis* ve *E faecium* suşlarında tanımlanmıştır (33, 35).

Fenotipik VanC tipi direnç ise *E casseliflavus* ve *E gallinarum* suşlarında tanımlanmıştır. Düşük seviyede vankomisin direnci (MİK $\geq$ 4-32  $\mu$ g/ml) görülürken, teikoplanine duyarlıdır (33, 35, 46).

#### 2.4.2.7.2. Genotipik direnç

##### VanA tipi direnç:

Bütün glikopeptid direnç tipleri arasında en sık karşılaşılan direnç türüdür. VanA izolatlarında hem vankomisine (MİK $\geq$ 64  $\mu$ g/ml) hem de teikoplanine (MİK $\geq$ 16  $\mu$ g/ml) yüksek düzeyde direnç sözkonusudur. VanA direncinden sorumlu temel yapı Tn1546 transpozonu ve bu transpozonla ilişkili elemanlar üzerinde taşınan VanA gen kümesidir. Genelde bu genler *E.faecium*'da bir plazmid üzerinde bulunan Tn1546'da yerleşmektedir (33, 45, 46).

VanA tipi dirence sahip olan enterokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin transkripsiyonu indüklenebilir olmakla birlikte kesin sinyaller halen bilinmemektedir. VanA tek başına vankomisin direncini sağlayamaz. D-laktat sentezlemek için VanA için substrat üretiminde gerekli olan VanA operonu içindeki genleri enterokoklar kazanmalıdır (33, 45).

VanA geni esas olarak *E faecium*'da belirtilmiş ancak daha sonra başta *E faecalis* olmak üzere, *E durans*, *E gallinorum*, *E avium*, *E mundtii*, *E casseliflavus* ve *E raffinosus* gibi diğer enterokok türlerinde belirlenmiştir (47, 48).

Avrupa ve ABD'de de halen VanA daha baskın direnç tipidir. VanA ligaz geni enterokok türlerinin büyük kısmında bulunmakla birlikte bazı enterokok dışı türlerde de bulunmaktadır (33, 45, 46).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı hipersensitivite VanA direncinde yalnızca vankomisin varlığında oluşan PBP'lerin artışı sonucunda meydana gelir. Bu da vankomisin dirençli enterokokların tedavisinde vankomisin ile beta laktam kombinasyonunun başarısını açıklamaktadır (49).

##### Van B tipi direnç:

Enterokoklarda Van B tipi glikopeptid direnci VanB ligaz ile oluşur. Van A operonunda yer alan 6 gen (VanH<sub>B</sub>, VanX<sub>B</sub>, VanY<sub>B</sub>, VanR<sub>B</sub> ve VanS<sub>B</sub>)Van B'de bulunmaktadır fakat Van Z' nin karşılığı yoktur. Vankomisin direnç düzeyi ise D-D dipeptidaz (VanX<sub>B</sub>) aktivitesinin düzeyi ile ilişkilidir (33, 35).

VanB tipi direnç taşıyan suşlar teikoplanine duyarlıdır. Ancak vankomisin

tarafından indüklenmiş suşlarda teikoplanine de direnç geliştiği bildirilmiştir.

Esas olarak VanB tipi direnç *E faecalis* ve *E faecium* suşlarında tanımlanmış olmakla birlikte nadir olarak *E casseliflavus*, *E gallinorum* ve enterokok dışı bazı türlerde de bildirilmiştir (33, 47, 48).

#### **VanC tipi direnç:**

*E gallinorum*, *E casseliflavus* ve *E flavescens* suşlarında görülen intrinsek bir direnç türüdür. VanC tipi direnç indüklenemez ve transfer edilemez. Bu tip dirençte vankomisine düşük düzeyde direnç (MİK=8-16 µg/ml) varken, teikoplanine duyarlıdır.

*E. gallinorum*'un VanC ligazı, D-ala-D-ala yerine, D-ala-D-serin ile sonlanan pentapeptid oluşumunu sağlayarak vankomisine affiniteyi azaltır. D-alanin ile D-serin oranı, VanC taşıyan VRE suşları arasındaki vankomisin direnç farklılığına yol açar (33,34,46,48).

#### **VanD tipi direnç:**

İlk kez 1991 yılında bir *E faecium* izolatında VanD olarak tanımlanan yeni bir vankomisin direnç geni tanımlanmıştır. VanD geni kromozomal yerleşimlidir ve diğer enterokoklara transfer edilemez. VanD tipi direnç taşıyan suşlar hem vankomisine (MİK=64-256 µg/ml) hem de teikoplanine (MİK=4-32 µg/ml) direnç göstermektedir (33, 34, 49).

#### **VanE tipi direnç:**

VanE direnç tipi ilk olarak *E faecalis* izolatında tanımlanmıştır. Vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK=16 µg/ml) iken teikoplanine duyarlıdır (MİK=0,5 µg/ml) (49).

#### **VanG tipi direnç:**

Bu direnç tipi ilk olarak *E faecalis* suşunda tanımlanmıştır. Vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK=16 µg/ml) iken teikoplanine duyarlıdır (MİK=0,5 µg/ml) (49).

#### **2.4.2.8. Vankomisine bağımlı enterokoklar (VBE):**

Bazı VanA ve VanB tipi VRE suşlarında oluşan vankomisin bağımlılığıdır. Bu enterokoklar üremeleri için vankomisine ihtiyaç duyarlar. Vankomisin tedavisi altındaki hastalardan alınan primer kültürlerde daha çok VanB tipi dirence sahip enterokokların ürettiği rapor edilmiştir. Bu izolatların subkültürleri yapıldığında üreyememekte ancak vankomisin diski çevresinde veya vankomisin içeren besiyerlerinde üreyebilmektedir. Bu izolatlarda doğal ligaz genlerinde mutasyon sonucu D-ala-D-ala'nın normal üretimi olmaz. Vankomisin, D-ala-D-laktat oluşumunda rol alan dehidrogenaz (VanH) ve ligaz (VanA veya VanB) sentezini indükler. Oluşan D-ala-D-laktat hücre duvarı sentezinde kullanılır. Vankomisin uzaklaştırıldığında D-ala-D-laktat daha fazla sentezlenmez ve hücre duvarı sentezi gerçekleşmez dolayısıyla bakteri çoğalmaya devam edemez.

İzole edilen hastalarda pulsed field gel elektroforezi (PFGE) ile VBE'lerin VRE'ye benzer DNA paternine sahip olduğu gösterilmiştir (33,50).

#### **2.5. VRE Kolonizasyonu ve Risk Faktörleri**

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu, hastada bir enfeksiyon semptomu veya klinik bulgusu olmadan perirektal veya dışkı kültüründe VRE pozitifliği olarak tanımlanabilir. Kolonizasyon hiçbir problem olmadan uzun süre devam edebilir ve diğer hastalara VRE bulaş açısından bir kaynak oluşturabilir. VRE kolonizasyonu için risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda en önemli risk faktörlerinden biri olarak bazı antibiyotiklerin (vankomisin, 3. kuşak sefalosporinler, karbapenem) kullanımı olduğu bulunmuş ve vankomisinin bilinçli ve kısıtlı kullanılmasının VRE kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir (18,51-55). Hastanede yatış süresinin uzun olması ekzojen kökenli kolonizasyon için önemli bir risk faktörüdür. Kolonize hastaların çıkartıları ile direkt veya hastane personelinin kontamine olmuş elleri indirekt temas bir başka risk faktörüdür. İşhali olan VRE kolonize hasta odasındaki kontaminasyonun daha yoğun olduğu bilinmektedir. Hastalardaki VRE kolonizasyonu, hastaneden taburculuğundan aylar sonra da devam edebilmektedir (33,56)

VRE ile endojen kökenli enfeksiyon gelişimi ise karakteristik olarak mikroorganizmanın intestinal sistemden translokasyonu sonucu oluşur. Aktif sürveyans kültürleri ile VRE kolonizasyonunun takibi, özellikle birimlerde endojen ve ekzojen kaynaklı enfeksiyonların kontrolünde önemlidir (6,56).

VRE kolonizasyonunda hastaya ait faktörler de önemlidir. Altta yatan ciddi kronik hastalıkların olması, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, solid organ transplantasyonu yapılanlar ve hematoloji hastaları VRE kolonizasyonu için yüksek risk oluştururlar. Uzun süreli bakım ünitelerinde kalan kişiler, sağlık çalışanları ve bunların ev halkı da VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk gruplarıdır. Cerrahi reeksplorasyon yapılan, hastanede servisler arası nakil yapılan, enteral yoldan beslenen, sükralfat kullanan, VRE ile kolonize veya enfekte olan hastalara bakım hizmeti veren bir sağlık personeli tarafından bakım hizmeti alan hastalarda risk artmıştır. VRE kolonizasyonu için diğer bir risk faktörü oral vankomisin kullanımı olduğundan antibiyotik ilişkili ishal tedavisinde oral vankomisin tedavisinden kaçınılmalıdır (33, 56).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre VRE risk faktörleri aşağıda özet olarak belirtilmiştir (57,58) .

### **2.5.1. Demografik risk faktörleri**

- . Hastanın yoğun bakım ünitesinde yatması
- . VRE kolonize hastaya bakım veren sağlık personelinden bakım alma
- . Hastane içinde servisler arası nakil yapılması
- . VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlerin temizlenmemeden kullanılması

### **2.5.2. Altta yatan hastalığın ağırlığı ile ilgili risk faktörleri**

- . APACHE II skorunun yüksek olması
- . Kronik böbrek yetmezliği ve Diabet gibi altta yatan hastalığın olması



- . Geçirilmiş intraabdominal cerrahi öyküsünün olması
- . İmmünsüprese veya organ alıcısı olmak
- . Enteral beslenme, sükralfat kullanımı
- . Malignite, nötropenin olması

### **2.5.3. Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri**

- . Antibiyotik tedavisinin uzun süre vefazla miktarda kullanılması
- . Vankomisin, 3.kusak sefalosporinler ve kinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanılması
- . Operasyon öncesi barsağın selektif dekontaminasyonunun yapılması

## **2.6. Enterokok Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi**

Enterokoklar, insanlarda esas olarak gastrointestinal sistem florasında buldukları için, hem hastane, hem de hastane dışı ortamda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Tüm dünyada giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu ve salgınlarına yol açtıklarından dolayı enterokoklar son yıllarda önemli hale gelmiştir. *E faecalis* diğer enterokok türlerine göre dışkıda daha yüksek oranda bulunur (12).

Enterokoklar çevre koşullarına oldukça dayanıklı olmaları nedeniyle her çeşit ortamda canlılıklarını sürdürebilirler. Gerek cansız nesnelere aracılığıyla, gerekse sağlık personelinin kontamine olmuş elleriyle enterokoklar hastadan hastaya taşınarak hastane salgınlarına yol açabilmektedir (59).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, enterokokların barsak florasında bulunmaları, bu bakterinin hastadan hastaya ve hastaneler arası yayılmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Enterokoklar, sağlık personelinin ellerinden, hastane ve bakım evlerindeki çevresel kaynaklardan izole edilmiştir (60, 61).

Özellikle Avrupa ülkeleri ve ABD'deki hastanelerde 1989 yılından itibaren vankomisin'in yoğun olarak kullanılmaya başlanması sonucunda başta glikopeptidler olmak üzere bir çok antibiyotiğe karşı dirençli çok sayıda olgu bildirimi yapılmıştır. Özellikle Vankomisin dirençli *E faecium* suşlarının hastane enfeksiyonlarındaki

insidansının hızlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (33). Avrupa’da hayvan ürünlerinde VRE izolasyon sıklığı artmasının nedeninin bu ülkelerde kullanılan hayvan gıdalarına glikopeptid türevlerinin konması olduğu düşünülmektedir (62,63). Avrupa Birliği ülkelerinde de 1997 yılında hayvan yemlerine avoparsin eklenmesi ile toplumda oluşacak VRE rezervuarının hastaneler için bir tehdit oluşturabileceği endişesi ile yasaklanmıştır (12).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) farklı hastanelerde yapılan çalışmaların verilerine göre, 1990-1992 yılları arasında hastane enfeksiyonları içerisinde enterokokların yaklaşık %10’luk bir oran ile üçüncü sıklıkta yer aldığı bildirmiştir. Aynı bildiriye bu enfeksiyon etkenlerinden %60’tan fazlasının ekzojen kaynaklı olduğu ve yarısından fazlasının da yoğun bakım ünitelerinde görüldüğü belirtilmiştir (33,64,65).

ABD’de ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans birimi (NNIS)’nin verilerine göre; 1989 -1997 yılları arasındaki dönemde yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonlarda VRE izolasyon oranlarının %0.4’ten %23.2’ye, diğer ünitelerde ise %0.3’ten %15.4’e yükseldiği bildirilmiştir (66). Yine aynı birimin raporuna göre 2003 yılında yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane enfeksiyonlarındaki VRE insidansı ise %28,5 olarak bildirilmiştir. Bunların dışında genel olarak ABD’de 2000’li yılların başlarında hastane enfeksiyonlarında VRE insidansının %25’in üzerine çıktığı ve hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranının ise %5 - 18 arasında değiştiği bildirilmiştir (67,68).

European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) 1998 verilerine göre bakteriyemiye sebep olan *E faecium* izolatları arasında en yüksek vankomisin direnç oranı İngiltere’de %24 ve İtalya’da %10 olarak bildirilmiştir. Ancak EARSS’nin 2007 verilerine göre VRE oranının Yunanistan ve Portekiz gibi ülkelerde %45’in üzerine çıktığı belirtilmiştir. Almanya’da EARSS verilerine göre 2001 yılında vankomisin dirençli *E faecium*’larda %1 olan bu oran 2007 yılında %15’e çıkmıştır. Fransa’da 2005 yılında vankomisin dirençli *E faecium* oranı %5 olarak bildirilmiştir. İngiltere’de 2007 yılında enterokokların sebep olduğu bakteriyemilerde VRE oranı %8,5 - 12,5 arasında bulunmuştur. İtalya’da 2001 yılında vankomisin dirençli *E faecium* oranı % 15 iken, 2003 yılında %24’e çıkmış, 2007 yılında ise %11 olarak bildirilmiştir. Vankomisin

dirençli *E. faecalis* oranı ise %5'in altında kalmıştır (69).

Ülkemizde yapılan, yenidoğanlarda fekal VRE taşıyıcılık oranı ve bu taşıyıcılığın hangi faktörle etkilendiğini araştıran, 110 rektal sürüntü örneğinin incelendiği bir çalışmada %7 oranında VRE suşu izole edilmiştir. Bu çalışmada en önemli risk faktörleri uzun süreli antibiyotik kullanımı ve düşük doğum ağırlığı olarak tespit edilmiştir (70).

Türkiye'de vankomisine dirençli ilk *E faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde Vural ve arkadaşları (71) tarafından, bronkopulmoner enfeksiyonu olan bir bebekten alınan plevra sıvısından izole edilmiştir. Bunu 1999 yılında İstanbul Üniversitesi ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisinden yapılan bildirimler izlemiştir (72). Günümüzde ise bu konuda problem yaşamayan merkez neredeyse hiç kalmamıştır. Son zamanlardaki gelişmeler ve veriler enterokoklarda glikopeptid direncinin yakın bir gelecekte ülkemizde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabileceğinin habercisidir. Bu nedenle risk faktörlerinin, direnç saptama/tarama yöntemlerinin, kontrol önlemlerinin iyi bilinmesi ve uygulanması gerekmektedir (12,73).

## **2.7. Enterokokal Enfeksiyonlar**

VRE'lere bağlı enfeksiyonlar karşımıza daha çok hastane kaynaklı olarak çıkmaktadır. Hastanede yatan hastalarda, endojen kökenli veya ekzojen kökenli hastane enfeksiyonları ortaya çıkar. Kalp kapakçıkları ve böbrek epitel hücrelerine yapışabilme özelliklerinden dolayı, en sık etkilenen organlar üriner sistem organları, periton ve kalp dokusudur. Duyarlı hastalarda steril vücut bölgelerine yerleşerek, üriner sistem enfeksiyonları, endokardit, sepsis veya bakteriyemi, intraabdominal enfeksiyonlar, pelvik enfeksiyonlar, menenjit ve cerrahi yara enfeksiyonlarına yol açabildikleri gösterilmiştir (74,75,76).

### **1- Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE)**

Enterokokların ensık izole edildikleri yer idrar olup, neden oldukları en sık enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonlarıdır ve bu enfeksiyonların çoğu hastane

kökenlidir. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının en önemli risk faktörlerinin başında üriner kateterizasyon olmakla beraber, bu bölgeye uygulanan sistoskopi gibi invazif girişimler, bu bölgedeki anatomik bozukluklar, erkek cinsiyete sahip olmak ve daha önce antibiyotik kullanmak yer almaktadır (74,76,77,78). Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (79) çalışmasında hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonları etkenleri arasında enterokokları beşinci sırada görülen mikroorganizmalar olarak bildirmişlerdir.

## **2-Enfektif Endokardit**

Enfektif endokarditin daha çok hastane kökenli olmayan enterokok bakteriyemileri ile beraber görüldüğü bildirilmiştir (42,76,80). Enterokoklar *S viridans* ve *S aureus*'dan sonra en sık görülen üçüncü önemli enfektif endokardit etkenidir. Risk faktörü olarak; genitoüriner sistem yada gastrointestinal sisteme cerrahi girişim yapılmış olması, protez kapağı ya da altta yatan bir kapak hastalığı olması sayılabilir. Nozokomiyal endokarditler nadir görülmekle beraber bu durumda antibiyotik direnci tedavide önemli bir problem teşkil etmektedir (74).

## **3-Bakteriyemi**

Vankomisin dirençli enterokok bakteriyemileri nazokomiyal bakteriyemiler içerisinde giderek artan bir öneme sahip olmaya başlamıştır. Neredeyse VRE bakteriyemilerin %78'i nozokomiyaldir (81). Toplum kökenli bakteriyemi nedeni endokardit değilse lokalizasyon olarak genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem akla getirilmelidir (73,74,75). Hastane kökenli enterokokkal bakteriyemilerde; etkenin polimikrobiyal olması, altta yatan ciddi bir hastalık ve septik şok durumunun varlığı mortaliteyi yükselttiği gösterilmiştir (74,77,78,82).

## **4-Menenjit**

Enterokokların sebep olduğu menenjitler hematogen veya postoperatif olarak ventrikülo-peritoneal şant gibi santral sinir sistemine girişim uygulananlarda, SSS'de anatomik bir defekt olanlarda, beyin tümörü veya kafa travması geçirenlerde bazı

predispozan faktörlerin varlığında gelişirler. Hematolojik malignite, AIDS, splenektomi, kronik böbrek yetmezliği ve diabet gibi immüsupresif durumlarda VRE menenjit gelişebilir (74,76,78,83).

### **5-intraabdominal ve Pelvik Enfeksiyonlar**

Enterokoklar karın içi normal florasında bulduklarından bu bölgede gelişen enfeksiyonlarda sık izole edilir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immüsupresyon, karın içi perforasyonu olan ve periton diyalizi uygulanan hastarda enfeksiyon riski artmaktadır. Sirozlu veya karaciğer nakli olmuş hastalarda gelişen spontan peritonit ve periton diyalizi uygulanan hastalarda gelişen abdominal enfeksiyonda enterokok izole edilme olasılığının arttığı bildirilmiştir (74,76,78,83).

### **6-Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları**

Enterokokların nadiren neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları dekübitis ülserleri, cerrahi yara enfeksiyonları, diabetik ayak ve yanık enfeksiyonlarıdır. Mortalite, yanık enfeksiyonları sonrası bakteriyemi gelişmiş ise yüksektir (74,76,78,83).

### **7-Neonatal Enfeksiyonlar**

Yenidoğanlarda özellikle hematolojik-onkolojik hastalarda enterokoklar önemli bir rol oynamaktadır. Enterokokların daha çok bakteriyemi ve menenjit ile birlikte sepsise neden olabildiği belirtilmektedir. Pediatrik yaş grubunda enterokokkal enfeksiyonların gelişiminde düşük doğum ağırlığı, damariçi kateter uygulanması, barsak rezeksiyonu, hastanede uzun yatış ve antibiyotik kullanımı önemli risk faktörleridir (74,76,78,83).

## **2.8. Vankomisin Dirençli Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi**

VRE ile oluşan enfeksiyonlarda yapılacak tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Bunun önemli bir sebebi VRE'lerin birçok antibiyotiğe zaten doğal olarak dirençli olmalarıdır. Hastaların VRE ile kolonize ya da enfekte olmasının önlenmesi belkide

tedaviden daha ön planda tutulmalıdır. Bu da ancak "VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri" başlığı altındaki önlemlerle sağlanabilir. Antimikrobiyal tedavide kullanılacak antibiyotikler olarak daptomisin, linezolid, tigesiklin, quinupristin /daflopristin ve kloramfenikol sayılabilir. Ayrıca nitrofurantoin ve fosfomisin ÜSE'da kullanılabilir (76,84,85).

## **2.9. Vankomisin Dirençli Enterokok'tan Korunma Ve Kontrol Önlemleri**

Enterokoklar GİS ve genitoüriner sistemlerinin flora üyeleri olduklarından barsaklardan translokasyonla endojen kökenli sistemik enfeksiyona dönüşür. Enterokokların sağlık çalışanlarının ellerinde ve hastanın çevresindeki yüzeylerde uzun zaman canlılığını devam ettirebildiği gösterilmiştir. Özellikle sağlık personelinin kontamine olmuş elleriyle teması sonucu hastanın çevresinde ve hastaya kullanılan tıbbi aletlerde VRE izole edilmesine neden olmaktadır. VRE' lerin hastanelerde yayılımının önlenmesi ve kontrolü için alınması gerekli tedbirler klavuz olarak Center for Disease Control and Prevention (CDC)'ye bağlı "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)" tarafından 1995 yılında hazırlanmıştır. Bu klavuzdaki öneriler hala güncelliğini ve yeterliliğini korumaktadır. Ülkemizde bu tedbirler de "Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA)" üzerinden ulusal standart rehber haline getirilerek hastanelerin kullanımına sunulmuştur. Bu rehberlerde aşağıda yazılan önlem ve öneriler mevcuttur (9,77,83,86,87).

### **2.9.1. Bilinçli ve Kısıtlı Vankomisin Kullanımı**

Yapılan birçok çalışmada hastanelerde uygun olmayan endikasyonlarda vankomisin kullanımı VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Vankomisinin uygun endikasyonda ve kısıtlı kullanımı ile direnç gelişiminin önüne geçilmesi ve risk faktörlerinin en aza indirilmesi planlanmıştır. HICPAC önerilerinde vankomisin kullanımının uygun olduğu ve olmadığı durumlar belirtilmiştir (Tablo 5) (9,77,83,86,87,88).

**Tablo 5: Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri**

**Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar:**

1. Beta- laktam antibiyotiklere dirençli veya bu antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi olan
2. Metronidazole yanıt vermeyen veya antibiyotiğe bağlı ishallerde
3. Rehberler tarafından önerilen durumlarda infektif endokardit profilaksisinde
4. Protez cihaz implantasyonu içeren büyük cerrahi öncesinde MRSA ve MRSE enfeksiyonları oranlarının yüksek olduğu merkezlerde profilaksi amaçlı: Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz, altı saatten uzun ameliyatlarda ikinci doz yapılmalı (9,77,83,86,87).

**Vankomisin kullanımından kaçınılması gereken durumlar:**

1. Majör olmayan rutin cerrahi profilaksi	7. Antibiyotiklerin neden olduğu ishallerin primer tedavisinde
2. Hematoloji-Onkoloji hastalarında febril nötropeni durumunda ampirik tedavide	8. MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu için
3. Tek kan kültüründe MRSE üremesinin tedavisinde	9. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik kullanım
4. Kültür sonucunda beta-laktam duyarlı bakteri izole edilmiş olmasına rağmen ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine devam edilmesi durumu	10. Periton diyalizi veya hemodiyaliz programında olan hastalarda profilaksi
5. Periferik veya santral kateteri olan hastalarda profilaktik kullanımı	11. Vankomisin içeren solüsyonların irrigasyon amacıyla ya da topikal olarak (9,77,83,86,87)
6. Barsakların selektif dekontaminasyonunda	

**2.9.2.Hastanede Çalışan Personelin Eğitimi**

Hastanede çalışan hekim, hemşire, laboratuvar çalışanları, eczacı, temizlik işlerinden ve hasta bakımından sorumlu tüm personele VRE'nin neden olduğu

enfeksiyonun bulaş yolları ve korunma yöntemleri açısından düzenli aralıklarla eğitim verilmelidir (9,77,83,86,87).

### **2.9.3.Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü**

Hastane içinde VRE yayılımının önlenmesi ve gereken tedbirlerin alınabilmesi için Mikrobiyoloji laboratuvarı bir örnekten VRE tespit ettiğinde önce hastanın yattığı kliniğe ve Enfeksiyon Kontrol Ekibine bilgi vermelidir. Sonuç belli olana kadar hastanın izole edilmesi sağlanmalıdır. Daha sonra vankomisin direncini mutlaka teyit etmelidir. Enfeksiyon kontrol önlemleri açısından kolonizasyonun tespit edilmesi ve izole edilen VRE suşları arasındaki genetik ilişkinin ortaya konması çok önemlidir. (9,77,83,86,87,88).

### **2.9.4.Enfeksiyon Kontrol Önlemlerinin Uygulanması**

Hastalara VRE bulaşını önlemek için en önemli yöntem temas izolasyonu uygulanmasıdır.

#### **Temas izolasyonu uygulamaları şunlardır:**

-VRE pozitif olduğu tespit edilen hasta mümkünse tek kişilik odada izole edilmelidir. Böyle bir imkan yoksa aynı etken ile kolonize ve/veya enfekte olan hastalar aynı odaya yerleştirilmelidir.

- VRE pozitif olduğu tespit edilen hastaların odalarına girerken steril olmayan temiz eldiven giyilmelidir. Dışkı ve enfekte yaralar gibi yoğun kontaminasyona neden olabilecek işlemlerden sonra eldivenler değiştirilmelidir.

-Hasta ile veya hastanın odasındaki yüzeyler ile temasın olabileceği durumlarda hasta odasına girerken temiz, steril olmayan önlük giyilmelidir.

- Hasta odasını terk etmeden önce eldiven ve önlük çıkartılıp eller yıkanmalı ya da alkol bazlı bir el antiseptiği ile eller dezenfekte edilmelidir.



-VRE pozitifliği için izole edilen hastalarda kullanılacak olan her türlü tıbbi aletin mümkün olduğu kadarıyla ortak kullanılmamalı, ortak kullanım mecburiyeti varsa bu aletler önce temizlenip dezenfekte edildikten sonra diğer hastalar için kullanılabilir.

-Temas izolasyonu uygulanan hastaların odalarındaki tüm yüzeyler uygun dezenfektan ve temizleyiciler ile temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

-VRE ile kolonize veya enfekte olan hastaların taburculuğundan hemen sonra odadaki tüm alanlar temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

-Enfeksiyon Kontrol Ekibi tarafından bu hastaların odalarından çevre kültürleri alınmalıdır. Çevre kültürleri sonuçlanana kadar kadar bu odalara yeni hasta alınmaması önerilmektedir (9,77,83,86,87,89) .

### **2.9.5.Vankomisin Dirençli Enterokok Sürveyansı**

Standart önlemler ve bulaş yolunu egellemeye bağlı önlemlere ek olarak hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Biriminin hazırladığı "Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Sürveyans Protokolü" ile birtakım önlemler tanımlamıştır. Bu protokolün amacı; VRE ile kolonize hastaları erken dönemde tespit edebilmek ve bu hastalara uygun izolasyon önlemlerini uygulayıp hastane içi VRE yayılımını önlemek ve gelişebilecek VRE enfeksiyonları engellemektir. Bu nedenle uzun süre hastanede yatış gerektiren hastaların olduğu, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve invazif girişimleri çok olan hastaların bulunduğu riskli ünitelere sürveyans yapılması ve sürveyans yapılacak birimlerde yatan hastaların perirektal sürüntü kültürleri ile taranması önerilmektedir (86,88).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmamız toplam 1223 yatak kapasiteli, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde (DÜTFH) yapıldı. Çalışmaya Kasım 2013- Mart 2015 tarihleri arasında 85 yatak kapasiteli üçüncü düzey; Göğüs hastalıkları, Nöroloji, Anestezi-Reanimasyon, Genel Dahiliye, Genel Cerrahi ve Kardiyoloji yoğun bakımlarda yatan hastalar alındı. Hastane enfeksiyon kontrol komitesi (HEK) tarafından yürütülen rutin sürveyans kontrollerinde hastalardan perirektal sürüntü yöntemiyle alınan örneklerden pozitif olanlar VRE ile kolonize grup olarak alındı. VRE ile kolonize hastalardan kan kültüründe VRE üreyen hastalar VRE bakteriyemi grubuna dahil edildi. VRE kolonize ve bakteriyemili hastaların bilgileri hastanemizin elektronik dosya sistemi içerisinde retrospektif olarak tarandı. Çalışmamız vaka-kontrol grubu olarak planlandı. Bu çalışma için etik kurulundan onay alındı ( EK-1 ) (Etik kurul no:410 )

#### **Hasta grupları:**

##### **VRE Kolonize hastalarda dahil etme kriterleri;**

Çalışma süresi içerisinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde çalışmaya alınan yoğun bakımlarda yatan;

- 18 yaş ve üstünde olan ,
- Yatış tanıları ve cinsiyetleri göz önüne alınmayan
- Perirektal sürüntü kültüründe VRE tespit edilen olgular

##### **Kontrol gruplarının seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alındı:**

- Aynı yoğun bakım ünitesinde yatışın olması
- VRE saptanan hasta ile aynı tarihler arasında yatıyor olmak
- VRE kolonizasyonu tespit edilmemiş olması

##### **VRE Bakteriyemi olan hastalarda çalışmaya dahil etme kriterleri;**

Çalışma süresi içerisinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde çalışmaya

alınan yoğun bakımlarda yatan;

- 18 yaş ve üstünde olan ,
- Yatış tanıları ve cinsiyetleri göz önüne alınmayan
- VRE kolonizasyonu tespit edildikten sonra kan kültürlerinde VRE üreyen olgular

**Kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alındı:**

- Aynı yoğun bakım ünitesinde yatması,
- Aynı yatış tarihlerinde yatıyor olması,
- VRE kolonizasyonu gelişen hastalar arasında kan kültürlerinde VRE üremesi olmayan hastalar

Daha sonra VRE ile kolonize grup çalışmaya alınırken 1 hasta- 2 kontrol olacak şekilde çalışma planlandı. VRE ile kolonize olup kan kültürlerinde VRE üreyen hastalarda da bire iki (1 hasta-2 kontrol) olacak şekilde çalışma yapıldı.

### **3.1. Tür Tayini Ve Vankomisin Direncinin Tespiti**

Çalışmaya alınan VRE suşları Dicle Üniveristesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında rutin olarak aşağıda tanımlanan işlemler uygulanarak değerlendirilmiştir.

Rutin taramalar sonucu alınan perianal sürüntü örnekleri; 6 µg/ml vankomisin içeren Enterococcosel agar (Becton Dickinson, İngiltere) besiyerlerine seyreltme yöntemi ile ekildi. 24-48 saat, 37°C’de inkübasyon süresince besiyerinde siyah renk oluşumu gözlenen örneklerden %5 Koyun Kanlı Colombia agar (Becton Dickinson, İngiltere) besiyerine pasaj yapıldı. 24 saat 37°C’de inkübasyon sonucunda oluşan koloniler MALDI TOF (Bruker Daltonics, Almanya) kütle spektrometresi ile tür düzeyinde tanımlandı. Tanımlanan izolatlarda glikopeptid direnci Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistemle çalışıldı. Triptic Soy Broth (Oxoid, İngiltere) içinde 0.5 MacFarland bulanıklığında suspanse edilen koloniler Kanlı Mueller Hinton agar (Becton Dickinson, İngiltere) yüzeyine ekildi. Besiyerlerine vankomisin 30 µg (Oxoid, UK) ve teikoplanin 30 µg (Oxoid, İngiltere) diskleri yerleştirilerek 16-18 saat 37°C’de inkübasyon sonrası üreme önlenim zon çapları ölçüldü. İzolatlarda ayrıca

Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (BD Biosciences, ABD) ile antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) çalışılarak glikopeptid dirençleri doğrulandı.

VRE bakteriyemi için; VRE kolonize hastalardan, BD BACTEC PLUS+Aerobic/F kan kültür şişelerine alınan kan örnekleri BACTEC 9120 kan kültür sistemine bırakıldı. Negatif sinyal veren şişeler kanlı agara pasaj yapılarak yalancı negatiflik açısından değerlendirildi. Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyası yapılarak Gram pozitif zincir oluşturan koklar arandı. Şişeler %5 Koyun Kanlı Colombia agar (Becton Dickinson, İngiltere), Sabouraud-dekstroz agar (SDA) ve Eozin Metilen Mavis (EMB) besiyerlerine pasajlanarak aerop koşullarda 37° C'de 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası koyun kanlı agarda üreyen koloniler MALDI TOF (Bruker Daltonics, Almanya) kütle spektrometresi ile tür düzeyinde tanımlandı. Tanımlanan izolatlar Phoenix 100 otomatize mikrobiyoloji sistemi (BD Biosciences, ABD) ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) çalışılarak CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

### **3.2. Bakteriyemi Ve Kolonizasyonda Risk Faktörlerinin Analizi**

İncelemeye 6 farklı klinikten alınan toplam 699 rektal sürüntü örneğinden VRE pozitif olan 108 erişkin hasta alındı. Bakteriyemi ve Kolonizasyon için ayrı formlar dolduruldu. Hazırlanan kayıt formu ile dosyalar taranarak hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri kaydedildi (EK 2,3). Hasta ve kontrol grubunda hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış tanıları (Tablo-6) belirtildi. VRE suşu, fenotipik direnç, yoğun bakım yatışı ve yatış günleri, APACHE II skorları, mortalite, altta yatan hastalıklar (Tablo-7) değerlendirildi. Yapılan invaziv girişimler belirtildi (Tablo-8). VRE tespit edilmeden önce kullanılan antibiyotikler 24 grup içerisinde sınıflandırıldı (Tablo-9). Bu parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Altta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için yoğun bakım hastalarında fizyolojik durum ve kronik hastalıklar skorlaması Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ile hastalar değerlendirildi.

**Tablo-6:** Hastaların Yatış tanıları

1-Diabet ve Komplikasyonları	14-Hepatik Hastalık (KC- Siroz)
2-Solunum Yetmezliği	15-Gastrointestinal Hastalık - Pankreatit - İleus - Kolanjit - koledokolitiazis
3-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	16-Kraniyal Hastalık
4-Multitravma	17-Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu
5-Sepsis	18-GİS Kanama
6-Pnömoni	19-Abse-Kitle
7-Nörolojik Hastalıklar •Serebrovasküler Hastalık •Epilepsi	20-Fournier
8-Malignite	21-Multi Organ Yetmezlik
9-Hematolojik Hastalıklar	22-Katater Enfeksiyonu
10-Akut Böbrek Yetmezliği	23-Obstetrik ve Jinekolojik Hastalıklar
11-Kardiyak Hastalıklar -Dekompanse Kalp Yetmezliği -Koroner Arter Hastalığı	24-Pulmoner Emboli
12-Cerrahi Alan Enfeksiyonu	25. Diğer hastalıklar
13-Ateşli Silah Yaralanması	

**Tablo-7.** Altta yatan hastalıklar

1-Diabet	8-Hematolojik Malignite
2-Hipertansiyon	9-Kraniyal tümör
3-KOAH	10-Solid Organ tümör
4-Koroner Arter Hastalığı	11-Kalp Yetmezliği
5-Kronik Böbrek Yetmezliği	12-Solunum Yetmezliği
6-SVH	13-Karaciğer Siroz
7-Renal Hastalık	14-Transplantasyon

**SVH:**Serebrovasküler hastalık, **KOAH:**Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**Tablo-8.** İnvaziv Girişimler

1-İdrar sondası	6-Trakeostomi
2-Endotrakeal entübasyon	7-Ameliyat dreni
3-Mekanik ventilasyon	8-Toraks tüpü
4-SVK	9-Bronkoskopi
5-Nazogastrik katater	

**SVK:**Santral venöz katater

**Tablo-9.** Antibiyotikler

Birinci kuşak Sefalosporin	Linezolid
Üçüncü kuşak Sefalosporin	Daptomisin
Aminoglikozid	Kolistin
Ampisilin-sulbaktam	Sulbaktam
Piperasilin -Tazobaktam	Metronidazol
Sefoperazon-sulbaktam	Seftazidim
Karbapenem	Antifungaller
Glikopeptid	Asiklovir
Tigesiklin	Klaritromisin
Kinolon	Klindamisin

### **3.3.İstatistik- Analiz**

#### **VRE Kolonize hasta grubunda istatistik-analiz ;**

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında normal dağılanlarda student t testi ile analiz edilirken, normal dağılmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri ile test edilmiştir. Kategorik cevap değişkeninin ikili (diotom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep–sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

#### **VRE Bakteriyemi grubunda istatistik-analiz;**

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Bağımsız 2 grubun Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri ile test edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR:

##### VRE Kolonize Hastaların VRE Suşları Açısından Dağılımı:

Kolonize hastalarda VRE suşların incelenmesi sonucunda; çalışmaya alınan 108 hastanın 82 'si (%75,9) *E. faecium*, 6'sı (%5,6) *E. faecalis* ve 20'sinin(%18,5) *E. Spp.* olduğu tespit edildi (Tablo-10).

**Tablo-10:** VRE Kolonize Hastalarda VRE Suş Dağılımı

VRE suş	sayı( n ) ve %
<i>E faecium</i>	82 (%75,9)
<i>E faecalis</i>	6 (%5,6)
<i>E species</i>	20 (%18,5)

##### VRE Kolonize Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı:

VRE kolonize hastaların yaş ortalaması 62,95 ±20,96 yıl; kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 62,32 ±19,28 yıl olarak hesaplandı. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Vaka grubunda kadın sayısı 44 (%40,7), erkek sayısı 64 (%59,3) idi. Kontrol grubunda kadın sayısı 100 (%46,3), erkek sayısı 116 (%53,7) idi. VRE kolonizasyonunda yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (Tablo-11).

**Tablo-11:** VRE Kolonize Hastalarda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Demografik durum		Vaka grubu n:108,%	Kontrol grubu n:216,%	P değeri
Cinsiyet	Kadın	44 (%40,7)	100 (%46,3)	0,343
	Erkek	64(%59,3)	116(%53,7)	
Yaş(ortalama± SS)		62,95±20,963	62,32±19,287	0,787



### VRE Kolonize Hastalarda Yatış Tanıları Ve Dağılımları:

Hastaların yatış tanıları ve yüzde dağılımı Tablo-12’de belirtilmiştir. VRE kolonizasyon ile yatış tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo-12:** VRE Kolonize Hastaların yatış tanıları ve dağılımı

<b>Yatış tanısı</b>	<b>Hasta (n) ,%</b>	<b>Kontrol (n),%</b>
Diyabet ve komplikasyonları	2 (%1,85)	1 (%0,46)
Solunum yetmezliği	17 (%15,7)	20 (%9,25)
KOAH	3 (%2,77)	14 (%6,48)
Multitravma	7 (%6,47)	6 (%2,77)
Sepsis	9 (%8,32)	23 (%10,6)
Pnömoni	15 (%13,87)	38 (%17,5)
<b>Nörolojik hastalıklar</b>		
- SVO	15 (%13,87)	33 (%15,2)
- Epilepsi	2 (%1,85)	
Malignite	1 (%0,92)	9 (%4,1)
Hematolojik hastalıklar	1 (%0,92)	4 (%1,85)
ABY	4 (%3,7)	9 (%4,1)
<b>Kardiyak Hastalıklar</b>		
- Dekompanse Kalp Yetmezliği	2 (%1,85)	9 (%4,1)
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	1 (%0,92)	1 (%0,46)
Ateşli Silah Yaralanması	3 (%2,77)	4 (%1,85)
<b>Hepatik hastalıklar</b>		
- KC-Siroz	2 (%1,85)	25 (%11,5)
<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b>		3 (%1,38)
-Pankreatit	1 (%0,92)	
-Peritonit	1 (%0,92)	
-Kolanjit	1 (%0,92)	
-Koledokolitiazis	1 (%0,92)	
-İleus	1 (%0,92)	

Kraniyal Hastalıklar	2 (%1,85)	0 (%0)
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	2 (%1,85)	1 (%0,46)
GİS Kanaması	2 (%1,85)	6 (%2,77)
Abse-Kitle	4 (%3,7)	1 (%0,46)
Fournier	3 (%2,77)	1 (%0,46)
Multi Organ Disfonksiyon Sendrom (MODS)	1 (%0,92)	0 (%0)
Katater Enfeksiyonu	1 (%0,92)	3 (%1,38)
Obstetrik ve Jinekolojik Hastalıklar	1 (%0,92)	3 (%1,38)
Pulmoner Emboli	4 (%3,7)	2 (%0,92)
<b>TOPLAM</b>	<b>108 (%100)</b>	<b>216 (%100)</b>

#### **VRE Kolonizasyonunun son altı ayda hastanede yatış ile ilişkisi:**

Son altı ay içerisinde hastanede yatış öyküsünün olması ile VRE rektal kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.004$ ) (Tablo-13) .

**Tablo-13:** VRE Kolonizasyonunun son altı ayda hastanede yatış ile ilişkisi

<b>VRE kolonize hastalar</b>	<b>Hasta(n),(%)</b>	<b>Kontrol(n),(%)</b>
<b>Son 6 ayda hastanede yatış öyküsü olan</b>	51 (%47,2)	67 (%31,0)
<b>Son 6 ayda hastanede yatış öyküsü olmayan</b>	57 (%52,8)	149 (%69,0)

#### **VRE Kolonizasyonunun Yoğun Bakım Yatış Günü İle İlişkisi:**

VRE rektal kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü  $24,65 \pm 48,82$ , VRE rektal kolonizasyonu saptanmayanlarda ortalama yatış günü  $9,12 \pm 15,25$ 'dir. Yoğun bakımda uzun süre yatan hastalarda VRE kolonizasyon riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Ayrıca Yoğun Bakım yatış günleri 20 gün altı, 21 gün

ve üzeri olarak sınıflandırıldı. Yirmibir gün ve üzerinde yoğun bakımda yatış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo-14).

**Tablo-14:** VRE Kolonizasyonun Yoğun Bakım Yatış Günü ile İlişkisi

VRE Kolonize Hasta Yoğun Bakım Yatış günü	Hasta (n) ve %	Kontrol(n) ve %	P değeri
1-20 gün	75 (%69,4)	196 (%90,7)	<b>&lt; 0.001</b>
21 gün ve üzeri	33 (%30,6)	20 (%9,3)	

**VRE kolonize Hastaların Antibiyotikler İle ilişkisi:**

VRE kolonize hastaların VRE kolonizasyonu tespit edilmeden önce kullandığı antibiyotikler ile ilişkisi incelendiğinde; 108 hasta grubunun, 45'inin (%41,7) piperasilin+tazobaktam ( $p=0,007$ ), 61'inin (%55,5) meropenem ( $p<0.001$ ), 21'inin (%19,4) kolistin ( $p=0.001$ ), 16'sının (%14,8) sulbaktam ( $p=0.001$ ), 34'ünün (%31,4) vankomisin ( $p<0.001$ ), 15'inin (%13,9) sefoperazon-sulbaktam ( $p=0.028$ ) kullandıkları belirlenmiştir. (Tablo-15) .

**Tablo- 15:** VRE kolonize Hastaların Antibiyotikler İle ilişkisi

Antibiyotik	Hasta sayısı(n) ve (%)	Kontrol sayısı(n) ve (%)	P değeri
Piperasilin-tazobactam	45 (% 41,7)	58 (% 26,9)	0,007
Sefoperazon-sulbaktam	15 (% 13,9)	14 (% 6,5)	0,028
<b>Meropenem</b>	61 ( %55,5)	76 (%35,2)	<b>&lt; 0.001</b>
Kolistin	21 (%19,4)	15 (%6,9)	0.001
Sulbaktam	16 (% 14,8)	9 (%4,2)	0,001
<b>Vankomisin</b>	34 (%31,4)	27 (%12,5)	<b>&lt; 0.001</b>

### **VRE Kolonizasyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi:**

VRE kolonize hastalarda kontrol grubuna göre APACHE II skoru daha yüksek bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) (Tablo-16).

**Tablo-16: VRE Kolonizasyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi**

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
<b>APACHE II</b>	2,31±9,470	17,56±10,007	<b>&lt;0.001</b>

APACHE-II skoru  $< 20$  ve  $\geq 20$  olarak sınıflandırılarak tekrar istatistiksel olarak incelendiğinde APACHE II  $\geq 20$  istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ( $p = 0.001$ ) (Tablo-17).

**Tablo-17: VRE kolonize hastalarda APACHE-II Skoru İlişkisi;**

	<b>VRE kolonize olan (n) ve %</b>	<b>Kolonize olmayan (n) ve %</b>	<b>P değeri</b>
<b>APACHE &lt; 20</b>	38 (% 35,2)	120 (% 55,6)	<b>P=0.001</b>
<b>APACHE <math>\geq 20</math></b>	70 (% 64,8)	96 (% 44,4)	

### **VRE Kolonizasyonunun Mortalite İle İlişkisi:**

VRE ile kolonize olan hastalar kolonize olmayan hastalar ile mortalite açısından değerlendirildiğinde VRE kolonizasyonunun mortaliteyi arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.008$ ) (Tablo-18).

**Tablo-18: VRE Kolonizasyon ile Mortalite ilişkisi**

	<b>Hasta sayısı(n) ve (%)</b>	<b>Kontrol sayısı(n) ve (%)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Mortalite</b>	64 (% 59,3)	92( % 42,6)	<b>P= 0.008</b>

### **VRE Kolonizasyonun invaziv girişimler ile ilişkisi:**

VRE Kolonize hastaların invaziv girişimler ile ilişkisi incelendiğinde; İdrar sondası (p=0.212), ameliyat dren kateteri (p=1.000), toraks tüpü (p=0.421), bronkoskopi (p=0.151) istatistiksel olarak anlamlı değildi . Endotrakeal entübasyon (p=0.006), SVK (p< 0.001), nazogastrik kateter (p=0.003), mekanik ventilasyon (p=0.012), trakeostomi (p=0.024), reentübasyon (p=0.008), hemodiyaliz (p=0.048) parametreleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu parametrelerden SVK'nın p değeri ileri düzeyde anlamlı olarak bulundu (Tablo-19 ).

**Tablo-19 :** VRE Kolonizasyonun invaziv girişimler ile ilişkisi

<b>İnvaziv girişim</b>	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
<b>Endotrakeal Entübasyon</b>	73 ( %67,6 )	111( %51,4 )	0,006
<b>Santral venöz kateter</b>	95 ( %88 )	127(% 58,8)	< 0.001
<b>Nazogastrik kateter</b>	96 ( %88,9 )	161 (%74,5)	0.003
<b>Mekanik Ventilasyon</b>	73 (%67,6 )	114 (%53)	0,012
<b>Trakeostomi</b>	13( %12 )	11 (% 5,1 )	0,024
<b>Reentübasyon</b>	16 ( %15,1 )	13 ( % 6,1 )	0,008
<b>Hemodiyaliz</b>	25( %23,1 )	31 (% 14,4 )	0,048

### **VRE Kolonizasyonun Altta Yatan Hastalıklar ile İlişkisi :**

VRE kolonize hastalarda altta yatan hastalıklar incelendiğinde hastaların; 29'u (%26,9) DM (P=0.264), 40'ı (%37) hipertansiyon (p=0.423), 9'u (% 8,3) kronik böbrek yetmezliği(p=0.181), 30'u (%27,8) serebrovasküler hastalık (p= 0.56), 27'si (%25) kalp yetmezliği (p=0.107), 7'si (%6,5) hematolojik malignite (p=0.176), 9'u (%8,6) immüsupresyon (p=0.041), 29'u (%26,9) KOAH (p=0.129) olarak bulundu. İstatistiksel olarak yalnızca İmmüsupresyon anlamlı olarak tespit edildi (p=0.041) (Tablo-20 ).

**Tablo-20:** VRE Kolonizasyonun Altta Yatan Hastalıklar ile ilişkisi

Altta Yatan Hastalıklar	Hasta Sayısı(n) ve (%)	Kontrol sayısı(n) ve (%)	P değeri
DM	29 (% 26,9)	46 (% 21,3)	0,264
Hipertansiyon	40 (%37)	90 (%41,7)	0,423
Kronik Böbrek Yetmezliği	9(%8,3)	10 (%4,6)	0,181
Serebrovasküler Hastalık	30 (% 27,8)	40 (% 18,5)	0,56
Kalp Yetmezliği	27(%25)	34 (% 15,7)	0,107
Hematolojik Malignite	7(%6,5)	7 (%3,2)	0,176
<b>İmmüsupresyon</b>	9 (% 8,6 )	7 ( % 3,3 )	<b>0,041</b>
KOAH	29( % 26,9 )	42 ( %19,4)	0,129

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **DM:** Diabetes Mellitus

### VRE İle Kolonize Olan Hastaların Yoğun Bakım Servisleri İle İlişkisi:

VRE kolonize hastaların yattığı yoğun bakımlar incelendiğinde hastaların çoğunun Dahiliye yoğun bakım ünitesi (%38,0), Göğüs hastalıkları (%30,6), Genel Cerrahi YB (%13,0) ve Nöroloji yoğun bakımda (%11,1) yattıkları görüldü (Tablo-21).

**Tablo-21:** VRE Kolonize Hastaların Yattığı Yoğun Bakımlar

		Gruplar			
		Hasta		Kontrol	
		n	%	n	%
<b>Yoğun Bakım</b>	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi	5	4,6	10	4,65
	Göğüs Hastalıkları YB Ünitesi	33	30,6	66	30,6
	Dâhiliye Yoğun Bakım Ünitesi	41	38,0	82	37,9
	Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi	12	11,1	24	11,2
	Kardiyoloji YB Ünitesi	1	0,9	2	0,9
	Genel Cerrahi YB Ünitesi	14	13,0	28	12,9
	Enfeksiyon Hastalıkları YB	2	1,9	4	1,85

### Lojistik regresyon analizi;

Lojistik regresyon analizinde yoğun bakım yatış günü, APACHE II skoru ve santral venöz kateter VRE kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (Tablo-22) .

**Tablo-22.:** VRE kolonizasyonunda bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler:

Değişkenler	Düzeltilmiş OO	(%95) GA	P değeri
Yoğun bakım yatış günü	,981	,966-,996	0.015
APACHE II skoru	,966	,936-,996	0.026
SVK kateter	,316	,154-,646	0.002

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II.

### VRE Bakteriyemi İçin İstatistiksel Bulgular;

VRE bakteriyemisi gelişen 14 hastanın; 14'ü (%100) *E faecium* tespit edildi. Kontrol grubunda ise 28 hastanın 22'si (%78,6) *E faecium*, 1'i (%3,6) *E faecalis*, 5'i (%17,9) *E species* olarak bulundu. (Tablo-23).

**Tablo-23:** VRE bakteriyemi gelişen hastalarda VRE suş dağılımı

VRE Suş	Hasta(n)%	Kontrol(n) %
<i>E.faecium</i>	14 (%100)	22 (%78,6)
<i>E.faecalis</i>	0	1 (%3,6)
<i>E.spp</i>	0	5 (%17,9)

### VRE Bakteriyemi Geişen Hastaların Yaş ve Cinsiyet Oranları:

Vaka grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $71,71 \pm 12,20$  yıl; kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması  $66,43 \pm 16,88$  yıl olarak hesaplandı. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında bir fark saptanmadı. Vaka grubunda kadın sayısı 8 (% 57,1), erkek sayısı 6 (% 42,9); kontrol grubunda kadın sayısı 14 (% 46,4), erkek sayısı 13 (%53,6) idi (Tablo-24).

**Tablo-24:** VRE Bakteriyemi gelişen hastaların yaş ve cinsiyet oranları

Demografik durum		Hasta Grubu (n) %	Kontrol Grubu (n)%	p değeri
Cinsiyet	Kadın	8 (%57,1)	14 (%46,4)	0.513
	Erkek	6 (%42,9)	13 (%53,6)	
Yaş(Ortalama±SS)		71,71±12,200	66,43 ±16,883	

### VRE Bakteriyemisi Gelişen Hastalarda Yatış Tanılarının Dağılımı:

Kan kültüründe VRE üreyen hastaların yatış tanılarının 5'ini (%35,7) solunum yetmezliği, 2'sini (% 14,2) sepsis, 3' ünü (% 21,42) pnömoni, 2'sini (%14,2) nörolojik hastalıklar, 1'ini (% 7,14) renal hastalıklar ve 1' ini (% 7,14) kardiyak hastalıklar oluşturmakta idi (Tablo-25).

**Tablo-25:** VRE bakteriyemisi gelişen hastalarda yatış tanılarının dağılımı

Yatış Tanısı	Hasta grubu (n), %	Kontrol grubu (n), %
Solunum Yetmezliği	5 (%35,7)	4 (%14,28 )
KOAH	0 (%0)	1 (%3,57)
Multitravma	0 (%0)	1 (%3,57)
Sepsis	2 (%14,2)	1 (%3,57)
Pnömoni	3 (%21,42)	5 (%17,85)
Nörolojik Hastalıklar	2 (%14,2)	6 (%21,42)



<b>Renal Hastalıklar</b>	1 (%7,14)	0 (%0)
<b>Kardiyak Hastalıklar</b>	1 (%7,14)	3 (%10,7)
<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b>	0 (%0)	1 (%3,57)
<b>Kraniyal Hastalıklar</b>	0 (%0)	1 (%3,57)
<b>GİS Kanama</b>	0 (%0)	1 (%3,57)
<b>Abse-Kitle</b>	0 (%0)	1 (%3,57)
<b>Pulmoner Emboli</b>	0 (%0)	3 (%10,7)
<b>TOPLAM</b>	<b>14 (%100 )</b>	<b>28(%100)</b>

#### **VRE Bakteriyemisi Gelişen Hastaların Yattığı Servislerin Dağılımı:**

Kan kültürlerinde VRE üreyen hastaların yattığı yoğun bakımlar irdelendiğinde; Hastaların 7'si ( % 50 ) Göğüs hastalıklarında geriye kalan yarısının Dahiliye YB, Nöroloji YB, Genel Cerrahi YB, Kardiyoloji YB ve Enfeksiyon hastalıkları Yoğun bakımında yatmakta oldukları görüldü (Tablo-26).

**Tablo-26:** VRE Bakteriyemisi Gelişen Hastaların Yattığı Servislerin Dağılımı

<b>Yoğun Bakım</b>	<b>Hasta grubu(n) ve %</b>	<b>Kontrol grubu(n) ve %</b>
Göğüs Hastalıkları YB	7 (%50)	14 (%50)
Dahiliye Yoğun Bakım	2 (%14,2 )	4 (%14,2)
Nöroloji Yoğun Bakım	2 (%14,2)	4 (%14,2)
Kardiyoloji YB Ünitesi	1 (%7,1)	2 (%7,1)
Genel Cerrahi YB	1 (%7,1)	2 (%7,1)
Enfeksiyon Hastalıkları YB	1 (%7,1)	2 (%7,1)
<b>TOPLAM</b>	<b>14 (%100)</b>	<b>28 (%100)</b>

#### **VRE Bakteriyemisi ile Mortalite İlişkisi:**

VRE bakteriyemisi gelişen hastalar kontrol grubundaki hastalar ile mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.273) (tablo-27 )

**Tablo-27:** VRE Bakteriyemisi ile Mortalite İlişkisi

<b>Mortalite</b>	<b>Hasta grubu (n) ve %</b>	<b>Kontrol grubu (n) ve %</b>
<b>VRE Bakteriyemisinde</b>	8 (%57,1)	6 (%42,9)
<b>Bakteriyemi gelişmeyenlerde</b>	11 (%39,3)	17 (%60,7)

**VRE Bakteriyemisi İle Kullanılan Antibiyotiklerin ilişkisi:**

VRE bakteriyemisi gelişen hastaların kullandıkları antibiyotikler incelendiğinde ; Hastaların 8'inin (%57,1) piperasilin – tazobaktam (p=0.186), 6'sının (% 42,9) 3.kuşak sefalosporin (p=0.826), 8'inin (%57,1) karbapenem (p=0,513), 6'sının (%42,9) kolistin (p=0.082) ve 8'inin (%57,1) glikopeptid (p=0.009) kullandığı tespit edildi. VRE bakteriyemisi gelişen hastalar içinde sadece glikopeptid kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark görüldü (p=0.009) (Tablo-28).

**Tablo- 28:** VRE Bakteriyemisi İle Kullanılan Antibiyotiklerin ilişkisi:

<b>Antibiyotik</b>	<b>Hasta grubu (n) ve %</b>	<b>Kontrol grubu (n) ve %</b>	<b>p değeri</b>
Piperasilin-tazobactam	8 (%57,1)	10 (%35,7)	0.186
3.Kuşak Sefalosporin	6 (%42,9)	13 (%46,4)	0.826
Karbapenem	8 (% 57,1)	13 (%46,4)	0.513
<b>Vankomisin</b>	8 (% 57,1)	5 (%17,9)	<b>0.009</b>
Kolistin	6 (% 42,9)	5 (%17,9)	0.082

### **VRE Bakteriyemisi İle Altta Yatan Hastalıkların İlişkisi:**

VRE bakteriyemisi gelişen ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilen hastalıklar incelendiğinde; 8 hastanın (%57,1) DM (p=0.004) ve 4 hastanın (%64,3) koroner arter hastalığı (p= 0.003) olduğu tespit edildi (Tablo-29).

**Tablo-29:** VRE Bakteriyemisi İle Altta Yatan Hastalıkların İlişkisi:

<b>Altta Yatan Hastalıklar</b>	<b>Hasta grubu (n) %</b>	<b>Kontrol grubu (n) %</b>	<b>P değeri</b>
<b>DM</b>	8 (%57,1)	4 (%14,3)	<b>0.004</b>
Hipertansiyon	9 (%64,3)	12 (%42,9)	0.190
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	4 (%28,6)	0 (%0)	<b>0.003</b>
Kronik Böbrek Yetmezliği	2 (%14,3)	2 (%7,1)	0.457
Serebrovasküler hastalık	7 (%50,0)	8 (%28,6)	0.172
KOAH	5 (%35,7)	11 (%39,3)	0.822
Kalp Yetmezliği	3 (%21,4)	10 (%35,7)	0.345

### VRE Bakteriyemisi İle İnvaziv Girişimlerin İlişkisi:

VRE bakteriyemisi gelişen hastalarda invaziv girişimlere bakıldığında; Hastaların 11'inin (%78,6) endotrakeal entübasyon ( $p=0,469$ ), 14'ünün (%100) santral venöz kateter ( $p=0.204$ ), 13'ünün (%92,9) nazogastrik kateter ( $p=0.500$ ), 4'ünün (%28,6) trakeostomi ( $p=0.143$ ), 5'inin (%35,7) hemodiyaliz ( $p=0.321$ ) ve 7'sinin (%50) reentübasyon ( $p=0.006$ ) işlemi yapıldığı tespit edildi. Bu invaziv girişimlerden sadece reentübasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-30).

**Tablo-30:** VRE Bakteriyemisi İle İnvaziv Girişimlerin İlişkisi:

İnvaziv Girişim	Hasta grubu (n) %	Kontrol grubu (n) %	P değeri
Endotrakeal Entübasyon	11 (%78,6)	19 (%67,9)	0.469
SVK	14 (%100)	25 (%89,3)	0.204
Nazogastrik kateter	13 (%92,9)	24 (%85,7)	0.500
Toraks tüpü	0 (%0)	2 (%7,1)	0.306
Trakeostomi	4 (%28,6)	3 (%10,7)	0.143
<b>Reentübasyon</b>	7 (%50,0)	3 (%11,1)	<b>0.006</b>
Hemodiyaliz	5 (%35,7)	6 (%21,4)	0.321

### VRE Bakteriyemisi ile Yoğun Bakım Yatış Günü İlişkisi:

Hasta grubunda ortalama yoğun bakım yatış günü  $24,86 \pm 14,01$  gün , kontrol grubunda ise  $18,64 \pm 20,68$  gün olarak bulundu. Her iki grup arasında yoğun bakım yatış günü istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.082$ ) (Tablo-31).

**Tablo-31:** VRE Bakteriyemisi ile Yoğun Bakım Yatış Günü İlişkisi:

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yoğun bakım yatış günü $\pm$ SS	$24,86 \pm 14,016$	$18,64 \pm 20,680$	0.082

### VRE Bakteriyemisi İle APACHE II Skoru İlişkisi:

VRE bakteriyemisi gelişen hastalarda APACHE-II skoru ortalama  $26,64 \pm 8,07$  olurken, kontrol grubunda  $22,18 \pm 8,84$  olarak bulundu. Ayrıca APACHE-II skorunu  $<20$  ve  $\geq 20$  olarak iki gruba alıp değerlendirdiğimizde de hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-32).

**Tablo-32:** VRE Bakteriyemisi ile APACHE II İlişkisi

APACHE II	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
APACHE II (Ortalama $\pm$ SS)	$26,64 \pm 8,073$	$22,18 \pm 8,840$	0.124
APACHE II $<20$	2 (%14,3)	10 (%35,7)	0.147
APACHE II $\geq 20$	12 (85,7)	18 (%64,3)	

## 5.TARTIŞMA

### VRE Kolonizasyonu;

Hastanede yatan hastalarda Vankomisin direnci önemli bir sorundur. Sıklıkla VRE GİS'te kolonize olur. Hastada herhangi bir semptom vermeden çok uzun süre kolonizasyon devam edebilir. VRE hastane kaynaklı salgınlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Bu nedenle VRE bulaşını engellemek ve kolonize hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemek oldukça önemlidir. VRE riski olan ünitelerde periyodik olarak perianal sürüntü örneklerinin alınması VRE kolonizasyonunun tespitinde esas olarak önerilmektedir (51).

Landman ve arkadaşları (90) nozokomiyal VRE kolonizasyonu ile ilgili çalışmalarında; hastanede yatan 189 hastadan perirektal sürüntü örnekleri almışlar ve 101 (%53) hastada VRE kolonizasyonu tespit etmişlerdir. Ceryan ve ark. (91) yaptığı bir çalışmada, rektal sürüntü kültüründen elde edilen 197 enterokok suşundan, 5 (%2.5)'inde vankomisin direnci saptamışlardır. Grayson ve arkadaşlarının (92) 134 yoğun bakım hastasını içeren çalışmalarında 1 (%0.7) hastada VRE kolonizasyonu saptanmıştır.

Klinik olarak öneme sahip olan VRE'lerin tür dağılımı birçok nedene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bölgeler arasında, hastaneler arasında ve hastane içindeki birimler arasında izole edilen VRE türleri farklılıklar gösterebilmektedir. Tüm dünyada hem hastane enfeksiyonlarında hem de kolonizasyonla ilişkili olarak izole edilen VRE türleri arasında *E faecium* oranının giderek arttığı ve glikopeptit direncinin yayılmasından sorumlu olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde ise Aygün ve ark. (93) tarafından yapılan çalışmalarda 467 hasta değerlendirilmiş ve VRE kolonizasyon oranı %1,9 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada izole edilen enterokokların tamamının vankomisin ve teikoplanine dirençli *E. faecium* olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda VRE ile kolonize olan hastalara bakıldığında; Kasım 2013 ve Mart 2015 yılları arasındaki dönem içinde hastanede yatan hastalardan alınan perirektal sürüntü örneklerden toplam 108 VRE suşu izole edildi. Bu suşların türlere göre dağılımına bakıldığında 82 'si (%75,9) *E faecium*, 6'sı (%5,6) *E faecalis* ve 20'sinin (%18,5) *E*

*species* olduğu tespit edildi.

VRE kolonizasyonu ile ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda hastaya ait faktörlerin (immüsupresyon, böbrek yetmezliği gibi), hastaneye ait faktörlerin (yoğun bakım ünitesinde yatış, uzun süreli yatış öyküsü gibi) ve başta vankomisin olmak üzere antibiyotik kullanımının risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (94).

Sung-Ching Pan ve ark. (95) yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmada VRE kolonize olmayan hastaların hastane yatış sürelerini  $8.28 \pm 8.76$  bulurken, VRE kolonize hastalarda bu sürenin anlamlı şekilde uzun  $13.61 \pm 13.45$  ( $p=0.01$ ) olduğunu tespit etmişlerdir. Furtado ve ark. (96) ise yoğun bakım ünitesinde kalış gününü VRE kolonizasyonu saptamadıkları hastalarda, VRE kolonizasyonu saptadıkları hastalara göre daha kısa süreli bulmuşlardır. Arıcan ve ark. (97), yoğun bakım ünitesinde yatış günü ortalamasını VRE kolonizasyonu olan olgularda ( $36.8 \pm 45.6$ ) bulurken, VRE kolonizasyonu olmayan olgularda ise ( $12,5 \pm 17,3$ ) olarak kısa bulmuştur ( $P=0.017$ ). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak özellikle yirmibir gün ve üzerinde yoğun bakımda yatış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizinde yoğun bakımda yatış günü anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, İris ve ark. (98) 43 VRE kolonizasyonu olmayan, 21 VRE kolonizasyonu olan hastaların antibiyotik kullanımlarını araştırmışlar ve 3.ve 4. kuşak sefalosporinlerin, aminoglikozidlerin, levofloksasinin VRE kolonizasyonunda anlamlı bir şekilde risk faktörü olduğunu, buna karşılık 1.ve 2. Kuşak sefalosporinlerin, vankomisin, teikoplanin, karbapenem, piperasilin+tazobaktam, sefaperazon+sulbaktamın VRE kolonizasyonu için risk faktörü olmadığını ortaya koymuşlardır. Padiglione ve ark. (18) yaptığı prospektif bir çalışmada; karbapenem kullanımı ile VRE kolonizasyonu arasında ilişki olduğu tespit edilirken, glikopeptid, sefalosporin, metronidazol kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada 2. ve 3. kusak sefalosporin kullanımı risk faktörü olarak tespit edilirken, VRE kolonizasyonu ile vankomisin kullanımı arasında bir bağlantı kurulamamıştır (53). Yoon ve ark. (99) VRE kolonizasyonunda antibiyotikler arasında risk faktörü olarak sadece vankomisin

kullanımını bulurken, Pan ve ark. (95) 1.kuşak ve 3. Kuşak sefalosporin kullanımının VRE kolonizasyonunda anlamlı olduğunu, fakat karbapenem ve glikopeptidlerin anlamlı olmadığını bildirmiştir. Askarian ve ark. (100) ise diğer çalışmaların aksine antibiyotik kullanımının risk faktörü olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise VRE kolonize olan hastalarda piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, karbapenem, kolitsin, sulbaktam ve vankomisin istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Üçüncü kuşak sefalosporin ve metronidazol antibiyotiklerin çalışmamızda anlamlı olmamasını hastaların çoğunun üçüncü basamak olan hastanemize gelmeden önce sıkça kullanmalarına ve dolayısıyla hastanemizde amprik olarak tedavide fazla tercih edilmemiş olmasına bağlıyoruz.

VRE'nin altta yatan hastalıklar ile ilişkisine bakıldığında Pan ve ark. (95) hipertansiyon, septik şok, karaciğer sirozunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiş. Bizim çalışmamızda VRE kolonize hasta grubunda sadece immunsupresyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise altta yatan hastalıklardan anlamlı risk faktörü bulunmadı. Bu durumun hastanemiz yoğun bakımlarında yatan hastaların çoğunun altta yatan hastalıklarının benzer olmalarına bağlı olabileceğini düşündük.

İnvaziv girişimler ile VRE arasındaki ilişki irdelendiğinde; Pan ve ark.(95) nazogastrik tüp, foley katater, endotrakeal tüp kullanımı anlamlı bulunmamasına karşın, çift lümenli santral venöz kataterin ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirildi. Papadimitriou ve ark.(101) enteral beslenmenin anlamlı olduğunu fakat trakeotominin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak VRE kolonize grupta endotrakeal entübasyon, nazogastrik katater, santral venöz katater, hemodiyaliz ve trakeostomi anlamlı olarak bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise bu kateterlerden yalnızca santral venöz katater kullanımı anlamlı çıkmıştır.

APACHE-II skorunun VRE ile ilişkisine bakıldığında, Pan ve ark.(95) VRE kolonize olan hastalarda kolonize olmayan hastalara göre APACHE II skorunu anlamlı olarak bildirmiş. Papadimitriou ve ark (101) APACHE II skorunu anlamlı olarak bulmuş . Jung ve ark.(102) ise yoğun bakımda yatan VRE kolonize hastalarda APACHE II skorunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır. Bizim çalışmamızda VRE kolonize olan hasta grubunda APACHE II skoru daha yüksek bulundu. Özellikle APACHE II  $\geq 20$



değerinin üzerinde olması daha da anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

### **VRE Bakteriyemisi:**

Enterokok bakteriyemisi önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kanada'da hastane enfeksiyonları sürveyans programına göre üriner sistem enfeksiyonları ve bakteriyemilerden izole edilen VRE izolatlarının neredeyse tamamının (%98,3) *E faecium*, geriye kalan %1,7'sinin de *E faecalis* olduğu bildirilmiştir (103). Billington ve ark.(104) Kanada da Alberta bölgesinde yaptığı bir çalışmada 9 yıllık bir periyotta toplamda 710 enterokokkal bakteriyemi tespit etmiş. Tür tespiti yapılabilen 667 Enterokok izolatının 467'si (%70) *E faecalis*, 169'u (%25) *E faecium* olarak bulunmuş. Peel ve ark. (105) Avusturalya'da 2000-2009 yılları içerisinde birkaç merkezde yapılan çalışmada 440 enterokokkal bakteriyemi epizodu tespit etmiş. Bunların 80'ini (%18) VRE bakteriyemisi oluşturduğunu bildirmiştir. Ayrıca VRE bakteriyemisine neden olan izolatların 76'sının (%95) *E faecium*, 4'ünün (%5) *E faecalis* olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda VRE bakteriyemi sayısı özellikle belli bir dönemde kolonize olan hastalar arasından bakteriyemi gelişenleri aldığından kısıtlı olmuştur. VRE bakteriyemisi tespit edilen 14 hastanın tamamında *E faecium* tespit edildi ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $<0.001$ ). Son yıllarda tüm dünyada VRE izolatları arasında artan sıklıkta etken olmaya başlayan vankomisin resistan *E. faecium*'un bizim hastanemizde en sık izole edilen tür olduğu belirlendi.

Vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonları için, uzun süre hastanede yatışın en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmektedir (106,107). Bizim çalışmamızda VRE bakteriyemisi gelişen hastaların ortalama yoğun bakım yatış günü  $24,86 \pm 14.01$  gündü. Her iki grup arasında yoğun bakım yatış günü istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.082$ ). Literatürler ile uyumlu bir sonuç elde edememiz VRE bakteriyemi gelişen hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

.....

VRE bakteriyemisi ve altta yatan hastalıklar ile ilişkisi incelendiğinde Billington ve ark. (104) 2000-2008 yılları arasında 9 yıllık bir dönemde Kanada'da enterokok bakteriyemisi risk faktörlerini araştırdığı çalışmada hastaların %92'sinin altta yatan bir hastalığı olduğunu söylemiştir. Altta yatan hastalıklar incelendiğinde kronik böbrek yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, SVH, kalp yetmezliği, solid organ transplantasyonu, hematolojik malignite, gastrointestinal malignite ve ürolojik maligniteler'in anlamlı olduğunu bildirmiştir ( $< 0.0001$ ). Peel ve ark. (105) 10 yıllık bir periyotta enterokokkal bakteriyemilerde risk faktörleri ile ilgili yaptığı bir çalışmada VRE bakteriyemisi için altta yatan hastalıklar olarak allojenik kemik iliği transplantasyonu'nun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiş. Bizim çalışmamızda ise Diyabet ve Koroner arter hastalığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat çalışmaya alınan hasta sayısı az olduğundan değerlendirmemizin kısıtlı kaldığı düşüncesindeyiz.

İnvaziv girişimlerin VRE bakteriyemisi ile olan ilişkisi açısından bakıldığında Peel ve ark. (105) santral venöz katater kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ayrıca bakteriyemi gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda VRE bakteriyemi gelişiminde reentübasyon istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu ( $p=0.006$ ).

Peel ve ark. (105) çalışmalarında önceki kullanılan antibiyotiklerin VRE bakteriyemisi gelişmesinde önemli risk faktörü olduğunu bildirmiş ve bu antibiyotiklerden istatistiksel olarak anlamlı olanların vankomisin, sefepim, piperasilin-tazobactam, meropenem, siprofloksasin ve metronidazol olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda sadece vankomisin VRE bakteriyemisinde risk faktörü olarak bulunmuştur. Literatürde belirtilen diğer antibiyotiklerin bizde anlamlı bulunmamış olmasını yine hasta sayısının yetersiz olmasına bağlamaktayız.

Her iki grup için çalışmamızda VRE kolonize hastaların değerlendirilmesi açısından geniş bir hasta profilne ulaşmasına rağmen bakteriyemi grubundaki hasta sayısının az olması, çalışmamızın retrospektif yapılmış olması nedeni ile hasta verilerine ulaşmadaki zorluk çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktörlerdir.

## 6. SONUÇ:

Tüm dünyada giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu ve salgınlarına yol açtıklarından dolayı enterokoklar son yıllarda önemli hale gelmiştir Hastanede yatış süresinin uzun olması ekzojen kökenli kolonizasyon için önemli bir risk faktörüdür. Kolonize hastaların çıkartıları ile direkt veya hastane personelinin kontamine olmuş elleri indirekt temas bir başka risk faktörüdür. Hastalardaki VRE kolonizasyonu, hastaneden taburculuğundan aylar sonra da devam edebilmektedir (33, 56) Bütün bu veriler ışığında VRE kolonizasyonu ve bakteriyemisi gelişimini önlemek için rehberler ve algoritmalar oluşturulmalı, VRE saptanan hastalardan diğer hastalara bulaşı önlemek için hemen temas izolasyonuna alınmalıdır. Bu hastalara hizmet veren sağlık personelinin el hijyenine uyması gerekmekte Ayrıca sağlık personeline düzenli periyotlarla eğitim verilmelidir. VRE gelişimi için risk faktörü olan uzun yatış süresi hastaların yatış sürelerinin minimum düzeye indirilmesi ile ortadan kaldırılmış olacaktır. VRE kolonizasyonu ve bakteriyemisinde önemli bir risk faktörü olan vankomisin kullanımının kısıtlanması ve bilinçli kullanımı ile VRE gelişimi belki de azaltılabilecektir. Hastaların birimden birime veya hastaneler arasında nakillerinde, rektal kolonizasyonun erken tespiti için rutin taramalar yapılmalıdır. Taburculuk sonrası VRE kolonizasyonu aylarca devam edebildiği için hastanın tekrar hastaneye yatışı durumunda elektronik sistem üzerinden hastanın VRE ile kolonize olduğunu belirten bir uyarı olması diğer hastalara VRE bulaşını engellemek ve hastayı izole etmek adına önemli bir adım olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tabak F. Yoğun Bakım enfeksiyonları: Tanımlar ve Epidemiyoloji.Köksal İ, Çakar N,Arman D(Editörler).Yoğun Bakım Enfeksiyonları"nda.1.Baskı.Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2005.s.45-51.
2. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J. George RC. Vancomycin resistant enterococci.Lancet1988;1: 57-8.
3. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med1988; 319: 157-61
4. Frieden TR, Munsiff SS, Lowe DE, et al. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City. Lancet 1993; 342: 76-9.
5. Menagement of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings 2006, <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf>
6. Aktaş G, Derbentli Ş, Vankomisine dirençli Enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri, İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection);2009: 23: 201-9.
7. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Rapor 2014, <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/dosya/1-97084/h/2014-ulusal-ozet-rapor-1.pdf>
8. Telexira M, Carvalho G, Facklam R. Enterecoccus (Çeviri: Akan Ö.) Başustaoğlu A,Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. (Editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009.s.430-42.
9. Ulusoy S. Çoğul Dirençli Gram Pozitif Bakteriler. Doğanay M, Ünal S.(Editörler) Hastane Enfeksiyonları"nda.Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2003.s.247-67.
10. Lin M, Weinstein RA, Hayden MK. Multiply Drug Resistant Pathogens. Jarwis WR.(Editörler). Bennet @ Brachman"s Hospital İnfections. 5. Baskı. Lippincott Williams@Wilkins; 2007. p.193-222.

11. Facklam RR, Teixeria LM. *Enterococcus*. In: Collier L, Bolows A, Sussman (eds). Topley&Wilson's Microbiology and Microbial infections. Vol 2. 9th edition. London: Edvard Arnold Press; 1998. 669-82
12. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 121-140.
13. Bilström H. Molecular epidemiology of clinical *E. faecium* (Thesis). Stockholm: Carolinska Institutet; 2008.
14. Hijazi N, Elmanama AA, Al-Hindi A. Vancomycin-resistant *enterococci* in fecal samples from hospitalized patients and non-hospitalized individuals in Gaza City. J Public Health 2009; 17:243-9.
15. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology 2009;155: 1749-57.
16. Facklam RR, Sahm DF (eds). *Enterococcus*. Manual of Clinical Microbiology. 6th edition. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995. 308-14.
17. Butaye P, Devriese L, Haesenbrouck F, et al. Effects of different test conditions on MICs of food animal growth-promoting antibacterial agents for enterococci. J Clin Microbiol 1998; 36:1907-11.
18. Murray B. E. The life and times enterococcus. Clin. Microbiol. Rev. 1990;3:45-65.
19. Ruoff KL, Maza L, Murtagh MS, et al. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990; 28:435-7.
20. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2008. 2060-2
21. Moellering RC Jr. *Enterococcus* species bovis and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5th edition. London: Churchill Livingstone; 2000. 2147-53.

22. Upadhyaya PMG, Ravikumar KL, Umopathy BL. Review of virulence factors of enterococcus: An emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol* **2009**; 27:301-5.
23. Oancea C, Klare I, Witte W, Werner G. Conjugative transfer of the virulence gene, esp, among isolates of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 232-5.
24. Coque TM, Willems RJL, Fortu'n J, et al. Population Structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish University Hospital: Setting the scene for a future increase in vancomycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:2693-700.
25. Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence Factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship To Endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:308-20.
26. Tendolkar PM, Baghdayan AS, Gilmore MS, Shankar N. Enterococcal surface protein, Esp, enhances biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun* 2004; 72:6032-9.
27. Devriese L, Baele M, Butaye P. The Genus *Enterococcus*: Taxonomy. *Prokaryotes* **2006**; 4:163-74.
28. Fabretti F, Theilacker C, Baldassarri L, Kaczynski Z, Kropec A, Holst O, Huebner J. Alanine esters of enterococcal lipoteichoic acid play a role in biofilm formation and resistance to antimicrobial peptides. *Infect Immun* **2006**; 74:4164-71.
29. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Procop G, Woods G (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Co; **2005**. 700-11.
30. Herman DJ, Gerding DN. Antimicrobial resistance among enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1-4.
31. Derbentli Ş. Stafilokok ve enterokoklarda antibiyotik duyarlılık deneylerinin özellikleri. *Ankem Derg* 1996; 10:211-9.
32. Robert C, Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: **Mandell GL, Bennet JE, Dolin R** (edc). *Principles and*

Practice of Infectious Disease.Vol 2. **Sixth edition.** Elsevier Churchill Livingstone **2005:** 2411-2417.

33. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13:686-707.
34. Klare I, Konstabel Emerging Infectious Diseases C, Badstubner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. Int J Food Microbiol 2003; 88:269-90
35. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 1998; 4:37-47.
36. Marothi YA, Agrihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance—An overview. Indian J Med Microbiol 2005; 23:214-9.
37. Murray BE. Vancomycin resistant enterococci. Am J Med 1997; 101:284-93.
38. Fontana R, Grossata A, Rossi L, Cheng YR, Satta G. Transition from resistance to hypersusceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics associated with loss of a lower-affinity penicillin-binding protein in a *Streptococcus faecium* mutant highly resistant to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28:678-83.
39. Kreft B, Marre R., Schramm U., Wirth R. Aggregation substance of *E. faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. Infect. Immun. 1992;60 (1): 25-30.
40. Moellering R.C.Jr. Infections due to group D streptococci. Infect. Dis. Rew. 1981;6:1-7
41. Murray BE, Singh KV, Markowitz SM, et al. Evidence for clonal spread of a single strain of  $\beta$ -lactamase-producing *Enterococcus faecalis* to six hospitals in five states. J Infect Dis 1991; 163:780-5.
42. Maki DG, Agger WAA. Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis and management. Medicine 1988;67: 248-69
43. Kaye D. Enterococci. Biologic and epidemiologic characteristics and in vitro susceptibility. Arch Intern Med 1982;142:2006-9.
44. Söyletir G, Çerikçioğlu N. Enterokoklar ve infeksiyonları. İnfeksiyon hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 1996. 334-5.

45. French GL. Enterococci and Vancomycin Resistance. Clin Infect Dis 1998; 27:75-83.
46. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-Alanyl-D-Serine. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:21-5
47. Malathum K, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci: recent advances in genetics, epidemiology and therapeutic options. Drug Resist Updat 1999; 2:224-43.
48. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 2001;7:183-7.
49. Basustaoglu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ed:Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram Pozitif Bakteri enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004:141-158.
50. Tambyah PA, Marx JA, Maki DG. Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. Emerg Infect Dis 2004;10:1277-81.
51. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J. Antimicrob. Chemother.2003;51 (Suppl): 13-21.
52. Koneman E. W., Allen S. D., Janda W. M. Sreckenberger P. C., Winn W. C. The gram positive cocci part 2: Streptococci and streptococcus-like bacteria. Diag. Microbiol. 4th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1992:431-66.
53. Ostrowsky B. E., Venkataraman L., D'Agata E. M. C., et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 1467-72
54. Linden P. K., Miller C. B. Vancomycin-resistant enterococci: the clinical effect of a common nosocomial pathogen. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1999; 33: 113-20.
55. Schleifer K. H., Klipper B. R. Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review. Syst. Appl. Microbiol. 1987;10:1-19.



56. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:529-36
57. Boyle J. F., Soumakis S. A., Rendo A., et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31: 1280-85
58. Pest V., Tallon C. S., Sanchez A., et al. Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant enterococcus species. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2000; 19: 742-9.
59. Lawrence L, Livornese MD, Susan Dias, et al. Hospital acquired Infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992; 117:112-6
60. Zervos MJ, Terpennig MS, Schaberg DR, et al. High-level aminoglycoside resistant enterococci: Colonization of nursing home and acute care hospital patients. *Arch Intern Med* 1987; 147:1591-4
61. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: Risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986; 153:1073-83.
62. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol. *Flora Dergisi* 2000;1:24-33
63. Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000;31:586-9
64. Chou YY, Lin TY, Lin JC, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41:124-9
65. Huckabee CM, Huskins WC, Murray PR. Predicting clearance of colonization with vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by use of weekly surveillance cultures. *J Clin Microbiol* 2009;47:1229-30.
66. Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:539-45

67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR-Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42:597-9
68. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? Lancet Infect Dis 2001; 1:314-25.
69. Werner G, Coque TM, Hemmerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurveillance 2008; 13:1-11.
70. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yenidoğanlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. Ankem Dergisi 1999; 13:7-11
71. Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D, ve ark. Vankomisine dirençli *E. faecium* suşu. Ankem Dergisi 1999; 13:1-5
72. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen glikopeptid dirençli *E. faecium* suşu. Flora 2000; 5:142-7
73. Yetkin MA, Ateş Arıca N, Tülek N, Yağcı S, Tekin Koruk S. Vankomisine dirençli enterokok bakteremisi: Olgu sunumu. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2004; 8:310-4.
74. Yamazhan T, Ulusoy S. Vankomisin Dirençli Enterokoklar. Doğanay M, Ünal S, ğardan Y. Ç. (Editörler) Hastane Enfeksiyonları 2013. Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi;2013.s.343-61.
75. Catalase-negative, Gram-Positive Cocci. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology. Betty A.Forbes, Daniel F. Sahm, Alice S. Weissfeld. Twelfth Edition. Elsevier. 2007: p.265 87
76. Esen ğ. Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.245-61
77. Murray P, Rosenthal K.S, Pfaller M.A.(Çeviri: Kılıç A.)Tıbbi Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010:s.243-6

78. Çavuşlu ğ. Enterokoki nfeksiyonları. Pekcan M, Pahsa A, Görenek L, Beşirbellioğlu B.A.(Editörler) Hastane Ğnfeksiyonları. Ankara: Gata Yayınları; 2005:s.353-73.
79. Leblebicioğlu H, Esen S: Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp Infect 2003;53: 207-10
80. Shlaes DM, Levy J, Wolinsky E. Enterococcal bacteremia without endocarditis. Arch Intern Med 1981;141:578-81.
81. Taşova Y, Ğnal AS. Enterokok infeksiyonlarında klinik: ğardan YÇ (Editör). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar“ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2004:s.17-22
82. Salgado CD, FarrBM. Outcomes associated with Vancomycin-resistant enterococci: A mete-analysis. Ğnfect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(9):690-9
83. Durmaz G. Enterokoklar. **Willke A**, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi“nde. Ğstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2008.s.2057-65
84. Öztürk R. Glikopeptitlere Dirençli Enterokok ve Diğer Gram Pozitif Bakteri infeksiyonlarına Yaklaşım. Arman D, Vahapoğlu H. (Editörler). Dirençli Mikroorganizma infeksiyonlarına Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2008.s.73-95.
85. Mandel G.L,Bennett J.E., Dolin R., Infection Disease Seventh Edition p.2643-51
86. Şardan Y. Ç. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları“nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.263-80
87. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. Int J Antimicrob Agents 2008;31(2):99-106.
88. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Kontrol Birimi Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Sürveyans Protokolü <http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr/dosya/VRE.pdf>

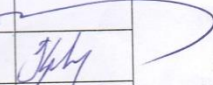


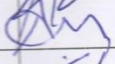
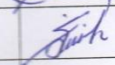
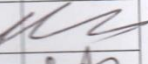
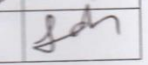
89. Usluer G. İzolasyon Yöntemleri. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi;2013.s.51-70
90. Landman D, Quale JM, Oydna E, Willey B, et al. Comparison of selective media for identifying fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34:751-752.
91. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı G, Tekeli FA, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2000: 380.
92. Grayson ML, Grabsch AE, Johnson PDR, et al. Outcome of a screening program for vancomycin-resistant enterococci in a hospital in Victoria. *MJA* 1999; 171: 133-136.
93. Aygün H, Memikoğlu OK, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun surveyansı. *Türk Anest Rean Derg* 2008; 36:168-73
94. Zaas A. K., Song X., Tucker P., Perl T. M. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 1139-46.
95. Pan S-C, Wang J-T, Chen Y-C, Chang Y-Y, Chen M-L. Incidence of and Risk Factors for Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients in the Intensive Care Unit. *PLoS ONE*. October 2012; 7(10): e47297.
96. Furtado GHC, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EAS. Prevalence and Factors Associated With Rectal Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in Two Intensive Care Units in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9(1):64-69.
97. Arıcan K. Yoğun Bakım Ünitelerinde Vankomisine Dirençli Enterokokların Değerlendirilmesi. İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydar Paşa Eğitim

Hastanesi; 2011.

98. Iris N.E, Sayiner H, Yıldırım T, ğimĒek F, Arat M.E. Vancomycin-resistant Enterococcus carrier status in the reanimation units and related risk factors. American Journal of Infection Control. 2013;41: 261-2.
99. Yoon YK, Lee SE, Lee J, Kim HJ, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant Enterococcus faecium among patients in intensive care units: a case-control study. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1831-8
100. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. International Journal of Infectious Diseases 2008; 12: 171-5.
101. Papadimitriou Olivgeris M, Drougka E, Fligou F. Infection (2014) 42:1013-1022
102. Jung E, Byun S, Lee H. American journal of Infection Control 42 (2014) 1062-6
103. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP) Surveillance for Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) in Patients Hospitalized in Canadian Acute-Care Hospitals Participating in CNISP 2006 Results.
104. Billington E, Phang S.H, Gregson D.B. International Journal of Infectious Diseases 26(2014)76-8
105. Peel T, Cheng A.C, Spelman T, Huysmans M. 2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 18, 388-394
106. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji ve Patogenez. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları"nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.189-219.
107. Durmaz G. Enterokoklar. Willke A, Söyletir G, DoĒanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi"nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.s.2057-65.

## 8. EKLER

### EK-1 : ETİK KURUL ONAY FORMU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
410					
<b>KARAR</b>					
Yrd. Doç. Dr. Emel ASLAN, Arş. Gör. Dr. Davut İPEK araştırmacılar tarafından planlanan "Vancomycin dirençli enterokok kolonizasyonu ve enfeksiyonunda risk faktörleri" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlandı yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
<b>DECISION</b>					
The project titled as "Vancomycin resistant enterococ colonization and infection risk factors" planned Emel ASLAN, Davut İPEK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
<b>Oturum No ( Meeting number ) :</b>		Tarih (Date): 25.11.2014	Saat (Hour): 13:00-15:00		
<b>KURUL BAŞKANI (CHIEF)</b>		Prof. Dr. Aydın ECE			
<b>KURUL ÜYELERİ / MEMBERS</b>					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hastalıkları	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Yrd. Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahin KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR  
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 [kuruletikdiyar@gmail.com](mailto:kuruletikdiyar@gmail.com)

**EK-2 :****D.Ü.T.F. YOĞUN BAKIMLARDA VRE ENFEKSİYONU GELİŞEN  
HASTA FORMU**

PROTOKOL :

ADI-SOYADI								
CİNSİYETİ								
YAŞ								
YATIŞ TARİHİ								
YATIŞ TANISI								
SON 6 AYDA HASTANEDE YATIŞ ÖYKÜSÜ								
DAHA ÖNCE YB. DA YATIŞ	VAR				YOK			
	D.Ü.T.F.		DIŞ MERKEZ					
VRE KOLONİZASYON TARİHİ								
VRE ENFEKSİYON GELİŞEN ÖRNEK								
VRE ENFEKSİYONU GELİŞME TARİHİ								
ÖNCESİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIM ÖYKÜSÜ								
ALTTA YATAN HASTALIKLAR	DM	KBH	SY	KC HAST.	HT	SVO	MALİGNİTE	Diğer
İNVAZİV İŞLEMLER	MEKANİK VENTİLASYON				İDRAR KATATERİ			
	NAZOGASTRİK SONDA				TPN			
	PEG				TORAX TÜPÜ			
	AMELİYAT DRENİ				CVP KATATER			
	TRAKEOSTOMİ				DİĞER			

**EK -3 :****D.Ü.T.F YOĞUN BAKIMLARINDA YATAN VRE İLE KOLONİZE HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ FORMU:**

Ad Soyad:	
Yaş:	Cinsiyet:
Protokol no:	Klinik:
Yatış tanısı:	Yatış tarihi:

Risk Faktörleri	Var		Yok
Son 6 ay içinde hastanede yatış			
Yoğun bakımda yatış			
Öncesinde antibiyotik kullanımı			
Sigara			
Gebelik			
65 Yaş üstü olmak			
Dekübit ülseri			
Altta yatan hastalık			
	Var	Yok	
• Diabetes mellitus			
• Kronik böbrek yetmezliği			
• Serebrovasküler hastalık			
• Hipertansiyon			
• KOAH			
• Kardiyak hastalıklar			
• Hematolojik malignite			
• KC Siroz			
• Solid organ maligniteleri			
• Diğer			
Öncesinde kullanılan antibiyotikler	EVET	HAYIR	GÜN
• 1.Kuşak sefalosporinler			
• 3.Kuşak sefalosporinler			
• Aminoglikozid			
• Piperasilin-tazobaktam			
• Sefoperazon-sulbaktam			
• Vankomisin			
• Karbapenem			
• Kolistin			
• Tigesiklin			
• Sulbaktam			
• Kinolonlar			
• Linezolid			
• Daptomisin			
• Makrolid			
• Klindamisin			
• Antifungaller			
İnvaziv girişimler	EVET	HAYIR	
• Endotrakeal entübasyon			
• Mekanik ventilasyon			
• Santral venöz kateter			
• Trakeostomi			
• Nazogastrik kateter			
• Hemodiyaliz			
• Ameliyat dren kateteri			
• Toraks tüpü			
• İdrar kateteri			
• Bronkoskopi			
• TPN			
• Reentübasyon			
APACHE II skoru			
Yoğun bakım yatış günü			