



**T.C  
GAZ ANTEP ÜN VERS TES  
TIP FAKÜLTES**

**2013-2014 YILLARI ARASINDA  
PED ATR KL N KLER NDE YATAN VANKOM S N REZ STAN  
ENTEROKOK LE KOLON ZE HASTALARIN  
RETROSPEKT F OLARAK DE ERLEND R LMES**

**UZMANLIK TEZ  
Dr. Ferhat ÖZKAN**

**ÇOCUK SA LI I VE HASTALIKLARI ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI  
Prof. Dr. M. Yavuz CO KUN**

**Kasım 2014**

**T.C  
GAZ ANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**2013-2014 YILLARI ARASINDA  
PEDIYATRİKLİNDE YATAN VANKOMİSİN REZİSTAN  
ENTEROKOKKLE KOLONİZEHASTALARIN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ferhat ÖZKAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Yavuz ÇOKUN**

**Kasım 2014**

**TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
2013-2014 YILLARI ARASINDA PEDIATRİ KLİNİKLERİNDE YATAN  
VANKOMİSİN REZİSTAN ENTEROKOK İLE KOLONİZE HASTALARIN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Ferhat ÖZKAN**  
13.11.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr. Levent FUBAYLI  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Metin KILINÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Prof. Dr. Yavuz COŞKUN  
Gaziantep Üniversitesi Rektörü

**Tez Danışmanı**

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Yavuz COŞKUN
2. Prof. Dr. Metin KILINÇ
3. Prof. Dr. Mehmet TURGUT

## I. ÖNSÖZ

Bu çalı ma süresince, benden yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen, her daim bana destek olan, sabrı ve de erli katkılarıyla hep yanımda olan danı man hocam Gaziantep Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. M. Yavuz CO KUN' a te ekkür ederim.

Bilgisi, deneyimi ve hastalara yakla ım tarzıyla örnek aldı ım, e itimimde büyük eme i geçen saygıde er hocam Prof. Dr. Metin KILINÇ'a ve en zor günlerimde beni yalnız bırakmayan sevgili hocam Prof. Dr. Mehmet KESK N'e te ekkür eder, saygılarımı sunarım.

Hayatımın her a masında bana her türlü deste i veren ve yeti memde çok emekleri olan sevgili anneme ve babama, her zaman yanımda olan ve her türlü keder ve mutlulu umu payla tı ım biricik e im Fatma'ya ve bir yıldır yuvamızı enlendiren canım o lum Araf'a te ekkür ederim.

Dr. Ferhat ÖZKAN

## II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	V
İÇİNDEKİLER	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
KISALTMALAR	XI
TABLO LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enterokokların Mikrobiyolojik Özellikleri	3
2.2. Virulans Faktörleri	8
2.2.1. Sitolizin	8
2.2.2. Kapsüler Polisakkarid Antijeni	8
2.2.3. Feromonlar	9
2.2.4. Agregasyon Faktörü	9
2.2.5. Jelatinaz	9
2.2.6. Ekstrasellüler Süperoksit	9
2.2.7. Ekstrasellüler Yüzey Proteini	9
2.2.8. Hyalüronidaz	9
2.2.9. Antibiyotik Direnci	10
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar	11
2.4.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	12

2.4.2. Endokardit	12
2.4.3. Bakteriyemi	12
2.4.4. Karın içi ve Pelvik Enfeksiyonlar	13
2.4.5. Yara ve Yumuşak doku Enfeksiyonları	13
2.4.6. Menenjit	13
2.4.7. Neonatal Enfeksiyonlar	13
2.5. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci	14
2.5.1. İntrensek Direnç	14
2.5.1.1. Beta-laktam Direnci	14
2.5.1.2. Aminoglikozit Direnci	14
2.5.1.3. Diğer Antibiyotiklere İntrensek Direnç	15
2.5.2. Ekstresek Direnç	15
2.5.2.1. Beta-laktam Direnci	15
2.5.2.2. Aminoglikozit Direnci	16
2.5.2.3. Kloramfenikol Direnci	17
2.5.2.4. Eritromisin Direnci	17
2.5.2.5. Tetrasiklin Direnci	17
2.5.2.6. Glikopeptit Direnci	17
2.5.3. Fenotipik Tanımlama	19
2.5.4. Genotipik Tanımlama	20
2.5.4.1. VanA Glikopeptit Direnci	20
2.5.4.2. VanB Glikopeptit Direnci	21
2.5.4.3. VanC Glikopeptit Direnci	22
2.5.4.4. VanD Glikopeptit Direnci	22
2.5.4.5. VanE Glikopeptit Direnci	23
2.5.4.6. VanG Glikopeptit Direnci	23
2.6. Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi	23
2.7. VRE Risk Faktörleri	27
2.8. Sürveyans Çalışmalarının Amacı	29
2.9. VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri	30
2.9.1. Hastane personelinin eğitimi	30
2.9.2. Kısıtlı vankomisin kullanımı	30

2.9.3. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı	31
2.9.4. Sürveyans Kültürleri	31
2.9.5. Gastrointestinal Kolonizasyonunun Eradikasyonu	31
2.9.6. Korunma ve Kontrol	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Örneklerin Alınması ve Ekimi	34
3.2. Tanımlamada Kullanılan Testler	34
3.2.1. Katalaz Testi	35
3.2.2. Safra-Eskülin Testi	35
3.2.3. %6,5' luk NaCl de üreme testi	35
3.3. Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi	35
3.4. E Test Yöntemi (AB Biodisk)	36
3.5. istatistiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	38
5. TARTI MA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNER LER	53
7. KAYNAKLAR	54

### III. ÖZET

#### 2013-2014 YILLARI ARASINDA PEDİATRİK KLİNİKLERİNDE YATAN VANKOMİSİN REZİSTAN ENTEROKOKKUSLE KOLONİZE HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ferhat Özkan

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Yavuz ÇOKUN

Kasım 2014, 75 sayfa

**Amaç:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Servis ve Yoğun Bakımları'nda 1 Haziran 2013 - 1ubat 2014 tarihleri arasında yatan hastalardan alınmış olan rektal sürüntü ile VRE taşıyıcılığı araştırılarak hastanemizdeki durumun ortaya konması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya 1 Haziran 2013 – 1ubat 2014 tarihleri arasında yatan 139 VRE pozitif hasta dahil edildi. Değerlendirmede hastalar Çocuk Servisi, Hematoloji, Yoğun Bakım ve Yenidoğan Yoğun Bakım servislerine göre ayrı ayrı ele alındı. Hastaların tanıları, kullandıkları antibiyotikler, yatı süresi, kaçınıcı gün VRE olduğu ve aldığı diğer tedaviler kaydedildi.

**Bulgular:** Yatan 1726 hastadan rektal sürüntü örneği alındı. 139 (% 8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı. Pediatri servisinde yatan 1202 hastanın 54'ünde (%4,5), Pediatrik Hematoloji servisinde yatan 257 hastadan 50'sinde (%19,5), Pediatrik Yoğun Bakım'da yatan 55 hastanın 24'ünde (%43,5) ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 212 hastanın 11'inde (%5) VRE pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda özellikle Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatrik Hematoloji ünitelerindeki VRE oranı (sırasıyla %43,5 ve %19,5) belirgin olarak yüksekti. Hastaların 71'i (%51) erkek ve 68'i (%49) kız olup ortalama yaşı 5 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama yatı süresi 55,2 gün olup belirgin olarak uzundu. Pediatrik Yoğun Bakım, Pediatrik Hematoloji servisi ve Yenidoğan Yoğun Bakım'da bu süre sırasıyla 93,5 gün, 60 gün ve 86,8 gündü. Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 1. en geç 163. gün meydana gelmiştir (ortalama 25. gün). En fazla kullanılan antibiyotikler vankomisin, amikasin ve meropenem'di. Kullanılan ortalama antibiyotik sayısı ise 4,9'du. En fazla karlı olan tanı ise Lösemi ve Kronik Böbrek Yetmezliği'ydi. 13 hastada (%9,4) takiplerinde VRE'de negatifleşme oldu. Hastalardan 14'ü (%10,1) hastanede ex olmuştur. Pediatrik Yoğun Bakım ve Hematoloji Servisleri ile Pediatri Servisi kullanılan antibiyotik sayısı ve yatı süresinin VRE kolonizasyonuna yakınlık oluşturmaları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,002$ ).

**Sonuç:** Hastaların uzun süreli tedavi gördüğü ve antibiyotik kullanımının yaygın olduğu özellikle Hematoloji ve Yoğun Bakım Ünitelerinde VRE görülme sıklığı yüksektir. Bu nedenle VRE taraması yapılmalıdır. VRE tespit edilen hastalar için kontrol ve korunma önlemleri alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nozokomiyal, Pediatri, VRE



## IV. ABSTRACT

### EVALUATION OF PATIENTS COLONIZED WITH VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI RETROSPECTIVELY HOSPITALIZED IN PEDIATRIC CLINICS DURING 2013-2014

Dr. Ferhat ÖZKAN

Resident Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Prof. Dr. M. Yavuz Co kun

November 2014, 75 pages

**Aim:** Rectal VRE carriage has been investigated to reveal the situation in our hospital between 1 June 2013 and 1 February 2014 by periodically collected perirectal swabs from the hospitalized patients of pediatric services and intensive care units.

**Material and Method:** Between 1 June 2013 and 1 February 2014, 139 children with VRE positivity were included. In our study The children were separated into four groups as Pediatric Service, Pediatric Hematology Service, Pediatric Intensive Care Unit and Newborn Intensive Care Unit. The diagnosis, the day which the patient turned into VRE positivity, how long the patient was hospitalized, the drugs that the patient used were recorded.

**Findings:** Rectal swabs were collected from all 1726 hospitalized patients. VRE colonization were determined in 139 (%8) patients. 54 (%4,5) among 1202 patients in Pediatric Service, 50 (% 19,5) among 257 patients in Pediatric Hematology, 24 (%43,5) among 55 patients in Pediatric Intensive Care Unit, 11 (%5) among 212 patients in Newborn Intensive Care Unit were VRE positive (especially high rate in Hematology and Pediatric Intensive Care Unit). 71 (%51) were male and 68 (%49) were female and average age was 5 years. Average hospitalization period was 55,2 days which is too long. It was 93,5 ,60 and 86,8 days respectively, in Pediatric Intensive Care, Hematology and in Newborn Intensive Care Unit. First Rectal VRE colonization was changing from the first day to 165. day of hospitalization (25th day on average). Mostly used antibiotics were meropenem, amikacin and vankomisin. Number of antibiotics that the patients used during hospitalization was 4.9, on average. Patients were mostly diagnosed as Leukemia and Chronic Renal Failure. 13 patients (%9,4) turned VRE negative during hospitalization. 14 patients were died (%10,1). Comparing the Pediatric Service with Hematology Service and Pediatric Intensive Care Unit, the number of antibiotics used and the hospitalization period was found statistically significant to predispose VRE colonization (respectively  $p<0,001$  and  $p=0,002$ ).

**Results:** VRE is important nosocomial pathogen in the clinics where the patients have long-term treatment and the broad spectrum antibiotic use, especially in Intensive Care Units and Hematology-Oncology services. For his reason, VRE surveillance is essential. For the patients in whom VRE has been detected, infection control and prevention must be done.

**Key Words:** Nosocomial, Pediatrics, VRE

## V. KISALTMALAR

- AIDS:** Acquired Immun Deficiency Syndrome (Edinsel İmmünyetmezlik Sendromu)
- APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
- AST:** Antibiyogram
- BHI:** Brain-Heart İnfüzyon
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi)
- CNA:** Columbia-Kolistin-Nalidiksik Asit Agar
- GIS:** Gastrointestinal Sistem
- HICPAC:** Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (Hastane Enfeksiyon Kontrol ve Tavsiye Komitesi)
- ID:** Tanımlama
- TMP-SMX:** Trimetoprim-Sulfometaksazol
- LAP:** Lösin Aminopeptidaz
- MBK:** Minimal Bakterisid Konsantrasyon
- MİK:** Minimal İnhibitör Konsantrasyon
- MMP:** Matriks Metallo Proteinaz
- NNIS:** National Nosocomial Infections Surveillance (Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyansı)
- PBP:** Penisilin Binding Protein (Penisiline Bağımlı Protein)
- PEA:** Feniletıl Alkol Agar
- PYR:** L-Pyrrolidonyl-Beta-Naphtylamide
- VRE:** Vankomisine Dirençli Enterokok

## VI. TABLOLAR

<b>Tablo 1.</b> Streptokok ve Enterokok Türlerinde Belli Başlı Fenotipik Özellikleri	4
<b>Tablo 2.</b> Enterokok ve Benzer Türlerin Belli Başlı Fenotipik Özellikleri	6
<b>Tablo 3.</b> Enterokoklarda Glikopeptid Direnci	19
<b>Tablo 4.</b> Tüm VRE Pozitif Hastaların Yattıkları Servise Göre Dağılımı	34
<b>Tablo 5.</b> VRE Pozitif Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı	39
<b>Tablo 6.</b> VRE Pozitif Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	40
<b>Tablo 7.</b> Pediatri Servisi'nde Yatan Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	42
<b>Tablo 8.</b> Pediatrik Hematoloji Servisi'nde Yatan Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	43
<b>Tablo 9.</b> Yenidogan Yoğun Bakım'da Yatan Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	44
<b>Tablo 10.</b> Pediatrik Yoğun Bakım'da Yatan Hastalarda Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	45
<b>Tablo 11.</b> VRE Pozitif Hastaların Yatmış Servisteki Tüm Hastalar İçindeki Oranı	45

## 1. G R ve AMAÇ

Antibiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımından kısa bir süre sonra ortaya çıkan direnç sorunu bugün ciddi boyutlara ulaşmıştır. Yüksek oranda antibiyotik direnci olan bakteriler daha çok hastane ortamında bulunmakta, ancak toplum kaynaklı olarak da saptanabilmektedir. Bunlardan enterokoklar, son yıllarda özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda daha fazla tespit edilmektedir (1).

Enterokok türleri doğada toprak, su ve yiyeceklerde, çeşitli hayvanların ve insanların florasında yer alabilir. İnsanlarda en çok gastrointestinal ve genitoüriner florada bulunur. Gastrointestinal floradaki enterokoklardan *Enterococcus faecalis*'in, *Enterococcus faecium*'a göre birkaç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (2).

Gram-pozitif koklardan oluşan enterokok türleri, çevre koşullarına dayanıklı olmaları, sefalosporinler, sülfometoksazol, makrolidler gibi bazı antibiyotiklere doğal direnç göstermeleri, penisilinlere azalmış duyarlılıkları ve ortamda yaygın olarak bulunmaları nedeniyle çok çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen bakterilerdir. Glikopeptid antibiyotiklere direnç kazanmaları ile birlikte tüm dünyada daha fazla önem kazanmıştır (3).

Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı dirençli bakterilerin çoğalmasına ve bu mikroorganizmalarla gelişen ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır (4,5). İnsan ve hayvanlarda gastrointestinal sistem (G S) florasının üyesi olan enterokoklar, günümüzde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasındadır (6,7). Bu enfeksiyonların çoğundan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türleri sorumlu olup, nozokomiyal üriner sistem (%16) ve yara enfeksiyonları (%12) ile nozokomiyal bakteriyemi (%9) ve endokardit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (8,9). Özellikle vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları, diğer birçok antibiyotiklere de dirençli olmaları nedeniyle, hastane ortamında kolayca

ço alıp yayılarak yatan hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Glikopeptid direnci *E. faecium*'da *E. faecalis*'e oranla daha fazladır (10). İlk kez 1988 yılında tanımlanan; ardından hızla dünyaya yayılan; ülkemizde ise ilk kez 1998 yılında bildirilen VRE'ler, günümüzde önemli bir problem haline gelmiştir (11,12). Sağlık Bakanlığının yayınladığı antimikrobiyal direnç hızları 2010 yılı verilerine göre ülkemizdeki VRE oranı %11.2'dir (13).

Kolonize ve/veya enfekte hastaların odalarındaki yüzey ve eşyalar sıklıkla kontamine olarak hastane içinde önemli bir VRE kaynağı olabilir (14). VRE dış ortam şartlarına çok dayanıklıdır; cansız yüzeylerde haftalarca canlı kalabilir. Bu yüzeylere temas eden ve el yıkama kurallarına dikkat etmeyen hastane personelinin ellerindeki geçici kolonizasyon ile diğer hastalara kolayca yayılır. VRE taşıyıcılarının erken tespiti, yayılımı önlemek için gerekli önlemlerin en kısa sürede alınması açısından önemlidir.

Riskli hastalardan sürveyans kültürleri yapılmadığında asemptomatik taşıyıcılık kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. VRE izolasyonunu takiben planlanacak sürveyans çalışmaları, enfeksiyon kontrolü açısından çok önemlidir. Hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun erken tespiti ve bu amaçla rektal sürüntü kültürlerinin yapılması önerilmektedir.

Son yıllarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan VRE'lerin rektal sürüntü kültürleri ile kolonizasyonun ortaya çıkarılması enfeksiyonun yayılımını önlemektedir. . Bu çalışmada 2013-2014 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahinbey Eritim ve Araştırma Hastanesi'nin Pediatri Servisi, Pediatrik Hematoloji Servisi, Pediatrik Yoğun Bakım ve Yenidogan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardaki rektal kolonizasyon araştırılarak hastanemizdeki durumun ortaya konulması ve bazı VRE risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. ENTEROKOKLARIN M KROB YOLOJ K ÖZELL KLER

Enterokoklar sıcak kanlı hayvanların ve insanların G S'inde, ayrıca böceklerde, bitkilerde dı kı ile kirlenmi toprak, su ve yiyeceklerde de bulunur. Bu sebeple içme ve kullanma sularındaki fekal kontaminasyonun gösterilmesi için kullanılırlar. nsan dı kısmında *E. faecalis* ( $10^5$ - $10^7$  cfu/gr), *E. faecium*'dan ( $10^4$ - $10^5$  cfu/gr) daha yaygın bulunur, fakat hastane ortamında *E. faecium* daha yaygındır (15).

1906'da F. W. Andrews ve T. J. Horder dı kıdan izole ettikleri, mannitol ve laktozu asit olu turarak fermente eden, rafinozu kullanmayan gram pozitif koklara *Streptococcus faecalis* adını vermi lerdir. 1940'lı yıllarda karbonhidrat fermantasyon reaksiyonlarında farklı ikinci bir fekal bakteri cinsi tanımlanmı ve bu mikroorganizma *Streptococcus faecium* olarak isimlendirilm tir (2). Enterokoklar 1984 yılına kadar Lancefield sınıflamasında D grubu streptokoklara dahil ediliyorken bu yıldan sonra Kilpper-Balz tarafından yapılan genetik çalı malar sonucunda *Streptococcus faecalis* ve *Streptococcus faecium* su larının bu genusun di er üyelerinden ayrı bir genus olarak de erlendirilmesi gerekti i anla ılmı ve bu genusa *Enterococcus* denilm tir (16,17).

Enterokoklar tekli, ikili, ya da kısa zincirler halinde görülebilen, fakültatif anaerob, gram pozitif koklardır. Mikroskopik olarak streptokok türlerinden ayırt edilemezler (Enterokok ve streptokok türlerinin fenotipik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir). Agarda üreyen kolonilerden yapılan gram boyamada gram pozitif kokobasil ekinde görülebilirler. deal üreme ısıları 35 °C olmakla birlikte 10 – 45 °C arasında de i en bir üreme aralı ma sahiplerdir. %6,5 NaCl' de ürer, %40 safra varlı ında eskülünü hidrolize ederler. 60°C'ye 30 dakika dayanıklıdır. Kanlı agarda 0,5 - 1,5 mm boyutunda, streptokoklardan daha büyük, kabarık, gri - beyaz renkte koloniler yaparlar. Bazen zayıf bir alfa hemoliz meydana getirebilirlerse de genellikle nonhemolitikler (2,16). *E. faecalis* ve *E. durans* su ları kanlı agarda beta-hemoliz yapabilirler. *E. faecalis*' in bazı su ları at veya tav an kanı içeren besiyerlerinde beta

hemoliz yapmalarına rağmen, koyun kanı içeren besiyerlerinde hemoliz yapmazlar (18,19). Gram negatif bakterileri de içeren örneklerden soyutlanmaları için, selektif besiyeri olarak, asit içeren safra-eskülin-asit veya Enterococcosel agar, Columbia-Kolistin-Nalidiksik asit agar (CNA) veya feniletıl alkol agar (PEA) kullanılabilir. CNA, PEA'ya göre bakterinin hemoliz özelliğini de belirlemede daha de erlidir. Kontamine alanlardan özellikle *E. faecium* izolasyonu için de sefaleksın-aztreonam-arabinoz agar kullanılabilir. Vankomisin dirençli enterokok saptanması için 6 µg/ml vankomisin ilave edilmiş brain - heart infüzyon (BHI) agar veya Enterococcosel sıvı besiyeri kullanılabilir (20).

**Tablo 1:** Streptokok ve enterokok türlerinde belli başlı fenotipik özellikleri (16).

Bakteri	Hemoliz	Basitrasın	TMP-SMZ	CAMP	Hippurat hidrolizi	PYR	Safra-eskülin NaCl	Safra Optokine duyarlılık
Grup A	β	S	R	-	-	+	-	R
Grup B	β,γ	R	R	+	+	-	D	R
Grup C	βα	D	S	-	-	-	-	R
Grup D nonenterokok	α,γ	R	S	-	-	-	+	R
Grup D enterokok	α,β,γ	R	R	-	D	+	+	R
Viridans streptokok	α,γ	D	S	-	D	-	D	R
<i>S. pneumoniae</i>	α	D	S	-	-	-	-	S

S: Duyarlı, R: Dirençli, D: Değişken, TMP-SMZ: Trimetoprim –sülfametoksazol.

Enterokokların sitokrom enzimleri olmadığından katalaz negatiftirler. Fakat bazıları (özellikle *E. faecalis*) ilk izolasyon sırasında görülüp seri pasajlarda kaybolan psödokatalaz üretir ve katalaz testinde zayıf bir pozitiflik görülebilir (19). L-pyrrolidonyl-beta-naphtylamide (PYR) ve eskülini hidrolize ederler. Enterokoklar, *E. cecorum*, *E. columbae* ve *E. saccharolyticus* dışında PYR (+)'dir (20). Glukozu gaz yapmadan fermente ederler. *E. flavescens*, *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* gibi bazıları hareketlidir. Bütün enterokokları lösin aminopeptidaz (LAP) üretir (19,20).

Enterokokların hücre duvar yapısı diğer gram pozitif koklara yakındır. Enterokokların hücre duvarının üç bileşeni peptidoglikan, teikoik asit ve polisakkaritlerdir. Hücre duvarının %40'ı peptidoglikandan oluşur, geri kalan kısım ise polisakkarit ve ribitol içeren teikoik asittir. Lancefield'in grup D antijeni, hücre duvarı ile bağlantılı bir gliserol olan teikoik asitten oluşur. Grup D antijeni, enterokoklarda *S. bovis*, *S. equinus*, *S. suis*, *Pediococcus* spp. ve *Leuconostoc* spp. gibi diğer gram pozitif bakterilerde de bulunabildiğinden, özellikle doğal olarak glikopeptid direnci bulunan *Leuconostoc* spp. ve *Pediococcus* spp.'den ayırımı için PYR hidrolizinden yararlanır.(20)

Klinik laboratuvarlardan izole edilen suşların %80-90 *E. faecalis*'tir. *E. faecium* ise izolatların %5-10 kadarını oluşturur. Son zamanlarda özellikle çoklu dirençli *E. faecium* suşlarının hastanelerde arttığı saptanmıştır. Nadir olarak da diğer enterokok suşları (*E. durans*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E. gallinorum*, *E. mundtii*, *E. flavescens*, *E. avium* ve *E. hirae*) klinik izolatlardan izole edilirken, *E. malodoratus*, *E. pseudoavium* ve *E. sulfureus* ise izole edilmemiştir. PYR testi negatif olan ve atipik enterokoklar olarak adlandırılan *E. columbae*, *E. cecorum* ve *E. saccharolyticus* da insanlardan izole edilmemiştir (20).

Enterokokların tiplendirilmesi için çeşitli moleküler teknikler kullanılmaktadır (Tablo 2)(23).



**Tablo 2:** Enterokok ve Benzer Türlerin Belli Bazı Fenotipik Özellikleri

GENUS	VAN	GAZ	PYR	LAP	ESKÜLİN	KATALAZ	0 °C'DE NaCl	10 °C'DE ÜREME	45 °C'DE ÜREME	HEMOLİZ
Enterococcus	3-R	-	+	+	+	-	-	+	+	αγ
Streptococcus	S	-	-1	+	D	-	D	-	-	αβγ
Lactococcus	S	-	+	+	+	-	D	+	-	αγ
Aerococcus	S	-	D	D	-	-	-	D	-	o
Lelococcus	R	+	-2	D	D	-	D	+	D	αγ
Pediococcus	R	-	-	-	+	-	D	-	D	o
Gemella	S	-	D	+	-	-	-	-	-	γ
Vagococcus	S	-	+	+	+	-	-	+	-	αγ
Tetragococcus	S	-	-	+	NA	-	NA	-	-	o

VAN: Vanekinolin, GAZ: Glukozdan gaz oluşumu, LAP: Lysin amino peptidaz, PYR: Pyrrolidonyl-beta-naphthylamine, D: Değişken, 1 *Spingenes pozitif*, 2 *Lactococcus garvieae pozitif*.

Enterokoklar mannitol, sorbitol ve sorboz içeren besiyerlerinde asit olu turmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre be gruba ayrılırlar. (20)

**Grup 1:** *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. gilvus*'dan olu ur. Bu türler mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit olu turur, ancak arginini hidrolize etmezler.

**Grup 2:** *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. gallinorum*'dan olu ur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize ederler, mannitollü sıvı besiyerinde asit olu tururlar, sorbozdan asit olu turmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde de i ken reaksiyon verirler.

**Grup 3:** *E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol negatif varyantları bu grubu olu turur. Bu gruptaki türler D

antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asit olu turmazlar.

**Grup 4:** *E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* bu grupta bulunmaktadır. Bu gruptaki türler mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit olu turmaz ve arginini hidrolize etmezler. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit olu tururken, *E. sulfureus* asit olu turmaz.

**Grup 5:** *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit olu tururlar, sorbozdan asit olu turmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde de i ken reaksiyon verirler.

### **Bazı Enterokok Türlerinin Özellikleri:**

**E. faecalis :** Gastrointestinal flora üyesidir. A ız, hepatobiliyer sistem ve vajinadan da izole edilmi tir. nsan kaynaklı enfeksiyonlardan en sık sorumlu tutulan türdür. Ayrıca çe itli hayvanlarda da bulunur. Üriner infeksiyon, yara, periton sıvısı, derin pelvik apse, endokardit ve kan kültürlerinden izole edilmi tir. Beta hemolitikdir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer.

**E. faecium :** nsan ve sı ırların gastrointestinal sisteminde bulunur. Yiyecek, sebze ve yemlerden de izole edilmi tir. ki biyotipi vardır. E. faecalis'e göre antimikrobiyallere daha rezistandır. Alfa hemolitikdir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer.

**E. durans :** Süt ve kuru gıdadan izole edilmi tir. nsan ve hayvanda nadiren, barsak ve üriner sistemden izole edilmi tir. Alfa hemolitikdir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer. 50°C de üremez.

**E. avium :** Ku lar, tavuk, köpek gibi hayvanlardan izole edilmi tir. nsan gastrointestinal sistem florasının da bir parçasıdır. Apendisit, otit ve beyin apselerinden izole edilmi tir. Alfa hemolitikdir. %6,5'luk NaCl'de üremesi zayıftır. H<sub>2</sub>S üretir, pigment yapmaz.

**E. casseliflavus** : Bitki ve toprakta bulunur. Vankomisine dirençlidir. Fırsatçı insan infeksiyonları yapar. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer. Hareketlidir, sarı pigment yapar.

**E. gallinorum** : Evcil kuşların gastrointestinal sisteminde bulunur. İnsanlarda hemodiyalizli bir hastadan izole edilmiştir. Vankomisine dirençlidir. Koyun kanlı agarda nonhemolitikdir. At kanlı agarda beta hemoliz yapabilir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer. Hareketlidir, pigment yapmaz.

**E. hirae** : Domuz ve tavuklarda bulunur. Hemoliz yapmaz. 10-45°C arasında üreyebilir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6 da ürer (18).

## 2.2. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Enterokoklar, düşük virülanslı bakterilerdir. Bununla birlikte toplum kaynaklı ve özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda önemli etkenlerdir. Pek çok antibiyotiklere karşı intrinsek olarak dirençli olmaları, diğer antibiyotiklere de kolaylıkla direnç geliştirebilmeleri ve çevreye adaptasyonlarının iyi olması nedeni ile diğer patojenlerden daha avantajlı olabilmektedirler (21). Çalınmalarda enterokokal bakteriyemilerde %42-68 oranında mortalite bildirilse de bu hastaların ileri derecede düşük ölmesi ve çoğunda polimikrobiyal bakteriyemi bulunması nedeniyle, enterokokların mortalitedeki rolleri tam olarak tespit edilememektedir (22).

Enterokokların bilinen virülans faktörleri:

**2.2.1. Sitolizin:** *E. faecalis* ve *E. faecium*'un suşlarında %60'a varan sıklıkta bulunur. Eritrositler için hemolitik aktivite gösterir. Toksin insan ile at kanı ile hazırlanmış agarlarda hemolitik aktiviteye sahipken, koyun eritrositlerinde etkili olmayı klinik laboratuvarlarda tanısal açıdan önemli bir özelliktir (2).

**2.2.2. Kapsüler Polisakkarid Antijeni:** Enterokok polisakkarid antijeni, hücre duvarı, beta-D glikoz-1-fosfat, teikoik asit ve tetraheteroglikan komponentlerinden

olu ur. Oponik antikor için hedef oldu undan dolayı, enterokok virülansının yanısıra enfeksiyona kar ı immünitede rolü vardır ve a ı çalı malarında ara tırılmaktadır. Tümör nekroz faktör ve interferon salınımıyla immun cevap olu masına neden olur (2).

**2.2.3. Feromonlar:** *E. faecalis*'de bulunur. Su lar arasında plazmid DNA'sının konjugatif transferini kolayla tıran ve organizma tarafından salınan küçük peptitlerdir. Nötrofiller için kimyasal olarak çekici olduklarından enfeksiyonlarda inflamatuvar cevabı arttırırlar (18).

**2.2.4. Agregasyon faktörü:** *E. faecalis* ve *E. faecium*'da bulunur. Feromonlarla sentezi ve salınımı indüklenen yüzey proteindir. Alıcı ve verici hücrelerin birle mesini sa layarak plazmid transferini kolayla tırır. Aynı zamanda bakterilerin agregasyonunu da sa layarak virülansa katkıda bulunmaktadır. Agregasyon faktörü, enterokoklara kalp kapakları ve böbrek epitel hücrelerine ba lanma ve endokardit ve üriner sistem enfeksiyonu olu turma yetene ini sa lamaktadır (2).

**2.2.5. Jelatinaz:** Enterokoklar tarafından üretilen jelatinaz, jelatin, kollajen, fibrinojen, kazein, hemoglobin, insülin ve bazı bioaktif peptitleri hidrolize edebilen, matriks metallo proteinaz (MMP) ailesinin ekstra selüler çinko içeren bir üyesidir. Jelatinaz üreten *E. faecalis* su larının akut toksik etkilerinin daha fazla oldu u ve hayvan modellerinde endokardit olu umuna katkıda bulundu u gösterilmi tir (23).

**2.2.6. Ekstraselüler Süperoksit:** *E. faecalis* su larının büyük ço unlu u ve bazı *E. faecium* türleri tarafından sentezlenmektedir. Süperoksit üretiminin bakterinin ya am süresini uzattı ı gösterilmi tir. Enterokoksik bakteriyemi ve endokarditli hastalardan izole edilen klinik su ların gaita kökenli izolatlardan daha yüksek oranda süperoksit radikali üretti i gösterilmi tir (23).

**2.2.7. Ekstraselüler Yüzey Proteini:** İlk kez *E. faecalis* türlerinde tanımlanan bu büyük yüzey proteininin kompleks bir yapılanması bulunmaktadır. Bakteriyemi ve endokardit ile ili kili su larda yüksek oranda bulunurken, gaita kökenli izolatlarında nadiren bulunur. Bu proteinin karboksi ucunun bakterinin hücre duvarına kar ı olu an immün yanıtı kaçı rını kolayla tırdı ı dü ünülmektedir (23).

**2.2.8. Hyaluronidaz:** hyaluronik asiti tahrip ederek doku hasarına yol açan bir enzimdir. Ba dokudaki mukopolisakkaritlerin bir kısmını depolimerize ederek bakterinin yayılmasını sağlar. Ayrıca hyaluronik asidin degradasyon ürünü olan disakkaritler de bakteriler için besin kaynağı olabilir. Hyaluronidaz kendi zarar verici etkilerine ek olarak, diğer bakteriyel toksinlerin zararlı etkilerini kolaylaştırabilir ve doku hasarının şiddetini artırır. Diş çürüklerindeki doku hasarında rol oynayan hyaluronidaz enzimi, enterokokların kök kanalından periapikal lezyonlara geçişini kolaylaştırır (23).

**2.2.9. Antibiyotik Direnci:** Nozokomiyal enterokokal infeksiyonların iki basamaklı bir yol izlediği söylenebilir. Öncelikle hastanın hastaneye yatmasından kısa bir süre sonra intestinal florada bulunan, antibiyotik dirençli, sitolitik toksin oluşturma gibi virülans özelliklerine sahip suşlar, antibiyotik kullanımı sonucu duyarlı suşların ortadan kalkmaları ile birlikte sayıca artmakta ve sonraki aşamada, hastaların bir kısmında gastrointestinal floradan kaynaklanan bu suşlar doku invazyonuna neden olmaktadır. Virülans faktörleri arasında bulunan antibiyotik direnci suşların intestinal florada seçilip çoğalmasında kolaylaştırırken, sitolitik toksin ve jelatinaz gibi faktörler de doku invazyonunu kolaylaştırır (2).

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Enterokoklar, insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinin üyeleridir. Doğada, toprak, su, bitki, kuşlar, böcekler ve memelilerde yaygın olarak bulunur. *E. faecalis* diğer enterokok türlerine göre dışkıda daha yüksek oranda bulunur. İnsanlarda barsak florasının bir parçası olduğundan enterokoklar toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar yapabilirler. Geleneksel olarak enterokoklarla meydana gelen enfeksiyonların çoğunda etken hastanın kendi florasından kaynaklanır (18).

Enterokoklar çevre koşullarına dayanıklı olduklarından her çeşit ortamda canlılıklarını sürdürebilirler. Hastane ortamında bulunan tıbbi alet ve malzemeler (stetoskop vb.), kapı kolu, yatak, masa, elektrik düğmeleri, komodin gibi cansız eşyalar üzerinde uzun süre yaşayabilmektedir ve bunlar önemli VRE kaynaklarıdır (24).

Bugün için en önemli VRE rezervuarı, hastanede yatan hastaların gastrointestinal sistem kolonizasyonudur. Bu kişilerin genellikle asemptomatik olduklarından ancak perineal veya rektal kültüre dayalı çalışmalar sırasında VRE taşıdıkları saptanabilir (24).

Enterokoklarda beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere 1980'li yıllarda direncin ortaya çıkması üzerine vankomisin uzun yıllar tek uygun antibiyotik olarak kullanılmıştır. VRE'ler ilk kez 1988 yılında Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'de bildirilmiştir (11). Türkiye'den de ilk olgu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde Vural ve arkadaşları (12) tarafından bildirilmiştir.

ABD' de yapılan çalışmalarda hastane dışında VRE kolonizasyonunun sık görülmediği ve bunun daha çok nozokomiyal bir problem olduğu anlaşılmıştır (25).

1993'te Belçika'da yapılan bir çalışmada hastalara ait gaita örneklerinin %3,5' unda VRE izole edilmiştir. Van der Auwera ve arkadaşları (26), sağlık personeli olmayan ve son bir yıl içinde hiç antibiyotik kullanmamış 40 yaşlı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada 11 kişide gaita kültüründe VRE izole etmişlerdir.

“Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”a bağlı NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) sistemine bildirilen nozokomiyal enterokok enfeksiyonlarında vankomisine direnç oranı 1989 yılında %0,3 iken, bu oran 2000 yılında %25' in üzerine çıkmıştır (2).

Enterokoklarda glikopeptid direncinin ülkemizde de ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle risk faktörlerinin ve kontrol önlemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (2).

## **2.4. ENTEROKOKLARIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR**

Vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonu, lokalizasyon ile ilgili semptom veya klinik bulguların belirlediği pozitif VRE kültürünün varlığı olarak tanımlanabilir. Klinik örneklerden izole edilen suşların ilk dönemlerde çoğunluğu *E.faecalis* oluyordu. Son yıllarda ise çoklu ilaç direnci gösteren *E.faecium* suşlarının hastane

enfeksiyonlarında artı gösterdi i bilinmektedir. Ayrıca nadir olarak *E.durans*, *E.casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E.gallinorum*, *E.mundtii*, *E.flavescens*, *E.avium* ve *E.hirae* gibi di er enterokok türleri hastane enfeksiyonlarda klinik materyalden izole edilirken *E.malodoratus*, *E.pseudoavium* ve *E.sulfureus* türleri ile PYR testi negatif olan ve atipik enterokoklar olarak adlandırılan *E.columbae*, *E.cecorum* ve *E.saccharolyticus* türleri henüz insanlardan izole edilmemi tir (27).

Son yıllarda enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar belirgin şekilde artmış olup, özellikle hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ön sırada yer almaya başlamıştır. Özellikle hastaneye yatırılan yaşlı, immünsuprese ve ciddi hastalığı olanlarda hastalık oluşturmaktadır (28).

#### **2.4.1. Üriner sistem enfeksiyonları**

Enterokokların sebep oldu u enfeksiyonların en sık görülen tipidir ve ço u nozokomiyal kaynaklıdır. Üriner sistemde hastane kökenli VRE enfeksiyonları; sistit, piyelonefrit, prostatit ve perinefritik apse gibi klinik tablolarla seyredebilir. Üriner kateterizasyon en sık görülen risk faktörü olmakla beraber, üriner sistem anomalileri, cerrahi giri im ve antibiyotik kullanımı da enterokokal risk faktörleri arasında yer alır.

Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında, kadınların % 5'inden azında enterokok izole edilmektedir (29).

#### **2.4.2. Endokardit**

Enterokoklar infektif endokarditlerin *S.viridans* ve *S.aureus*'dan sonra en sık rastlanılan üçüncü önemli etkenidir. Bakteriyel endokarditlerin % 5-15'inde enterokoklar etkendir ve en sık *E. faecalis* görülür. Hastalık cerrahi yolla veya çe itli manipulasyonlarla bakterinin gastro-intestinal sistemden veya ço unlukla genitoüriner sistemden translokasyonu ile endojen kaynaklı subakut endokardit ekinde ba lar (29).

#### **2.4.3. Bakteriyemi**

Enterokokal bakteriyemi, endokarditlerden daha sık görülen bir klinik tablodur. VRE bakteriyemisi için risk faktörler, hemodiyaliz, organ transplantasyonu, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi veya parenteral beslenme, cerrahi giri imler, ciddi hastalıklar, uzun süreli antibiyotik kullanımı, üriner kateterler, nötropeni ve mukozittir.

Enfeksiyonlar sıklıkla nozokomiyal kaynaklıdır. Olguların %21-45'i polimikrobiyaldir. Primer lokalizasyon sıklıkla üriner sistem veya karın içi enfeksiyonlardır (29).

Vankomisin dirençli enterokok bakteriyemisi olan hastalardaki mortalite oranı, popülasyona ba lı olarak de i ir. Otolog kök hücre transplantasyonu yapılanlarda mortalite oranı dü ük olmasına (%10) kar ın, endokarditli hastalarda mortalite oranı % 30'dan, solid organ tümörü olanlarda %50'den, ciddi hastalı ı olanlar ve karaci er transplant hastalarında %70'den fazladır (29).

#### **2.4.4. Karın içi ve pelvik enfeksiyonlar**

Enterokoklar karın içi ve pelvik enfeksiyonlarda sıklıkla aerop ve anaerop mikroorganizmalarla beraber bulunur. Ancak bu enfeksiyonlarda enterokoklar sıklıkla göz ardı edilmekte ve hastalara enterokoklara etkisi olmayan antimikrobiyal tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Enterokoklar, nefrotik sendrom veya sirozlu hastalarda geli en spontan peritonit ve periton dializi uygulanan vakalarda geli en abdominal enfeksiyon veya intraabdominal abselerde tek mikroorganizma olarak izole edilebilmektir (29).

#### **2.4.5. Yara ve yumu ak doku enfeksiyonları**

Enterokoklar nadiren selülit veya derin doku enfeksiyonlarına yol açarlar. Cerrahi yara enfeksiyonları, dekübit ülserleri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında di er bakteriler ile birlikte izole edilebilirler (29).

#### **2.4.6. Menenjit**

Enterokokal menenjit nadiren görülür ve genellikle santral sinir sisteminde anatomik bir defekt, geçirilmi beyin ameliyatları veya kafa travması veya ventrikülo-peritoneal ant gibi predispozan faktörlerin varlı ında ortaya çıkabilir. Ayrıca bakteriyemiler, A DS (Edinsel mmünyetmezlik Sendromu) ve akut lösemi gibi immünsüprese hastalarda da VRE menenjiti görülebilir. Etken di er enterokok enfeksiyonlarında oldu u gibi sıklıkla *E. faecalis* olup daha seyrek olmak üzere *E. faecium*'dur (29).

#### **2.4.7. Neonatal enfeksiyonlar**

Enterokoklar yenido an için de önemli bir patojendir. Yenido anlarda erken ve geç sepsise neden olur. Enfeksiyonların %77'den fazlası kateteri olan yenido an



bebeklerde görülür. Yeniden an yo un bakım ünitesinde VRE'nin neden oldu u enfeksiyonlara ba lı nozokomiyal salgınlar bildirilmektedir. Enterokokkal su ların %82'si *E. faecalis*, %14'ü *E. faecium* olarak tespit edilmiştir (30).

## 2.5. ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Enterokoklarda antibiyotik direnci intrinsik (kromozomal) ya da ekstrinsik (kazanılmış) olabilir. Plazmidler, transpozonlar ve kromozomlar üzerindeki direnç genlerine ba lı olan kazanılmış direnç ve mevcut direnç genlerinin farklı tür ve cinsteki bakterilere aktarılabilmesi söz konusudur. Bu bakterilerin neden oldu u enfeksiyonların tedavisi klinikte karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir (31,32).

### 2.5.1. İNTRİNSEK DİRENCİ

İntrinsik direnç (doğal) özellikleri türe özgüdür, enterokok türlerinin tümünde bulunan kromozomal direnci ifade eder. Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozomidlere, trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX)'e ve aminoglikozidlere (düşük düzeyde), kinopristin/dalfopristin'e karşı kalıtsal olarak dirençlidirler (32).

#### 2.5.1.1. Beta-Laktam Direnci

Enterokoklardaki intrinsik penisilin direnci beta-laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren PBP 5 (Penisilin Binding Protein) enziminin varlığına bağlıdır. *E. faecalis* için penisilin MİK (minimal inhibitory konsantrasyon) değeri diğer streptokoklardan 10-100 kat daha yüksektir. *E. faecium* suşları, *E. faecalis* suşlarına oranla penisiline daha dirençlidir. Yarı sentetik ve penisilinaza dirençli beta-laktam grubu antibakteriyel ilaçlara da direnç, oldukça yüksek bulunmuştur (33). Enterokoklar beta-laktam antibiyotiklere karşı karakteristik olarak tolerans gösterirler. Yani tedavi dozunda MBK/MİK (minimal bakterisid konsantrasyon/ minimal inhibitör konsantrasyon) oranı 32'nin üzerindedir. Dolayısıyla beta-laktam antibiyotikler enterokoklara karşı bakterisidal değil, bakteriyostatik etkilidir (31).

### 2.5.1.2. Aminoglikozit Direnci

Enterokoklar dü ük düzeyde aminoglikozid direnci gösterirler. Bu tip dirençte iki mekanizma söz konusudur. Birinci mekanizma bu grup ilaçların bakteri içerisine giri inin az olmasından kaynaklanır. Aminoglikozidler bakteri hücre duvarından enerji ba ımlı mekanizma ile geçtiklerinden ve enterokoklarda sitokrom enzimleri olmadı ından geçirgenlik azalmaktadır. Ancak aminoglikozid grubu ilaçlar, hücre duvarı sentezini engelleyen -laktam'lar gibi antibiyotikler ile kombine edilirse zedelenen hücre duvarından daha kolay geçeceklerinden sinerjistik etki olu acak ve M K de erleri önemli ölçüde dü ecektir (32).

İkinci mekanizma sadece *E. faecium*'da bulunur. *E. faecium* aac6'-li geni tarafından kodlanan 6' asetiltransferaz (AAC-6') enzimine sahiptir. Bu enzim aminoglikozid yapısındaki bir amino grubunun asetil CoA'ya ba ımlı olarak asetilasyonuna yol açar. Böylece sitoplazmaya geçen ilaç inaktive edilir. Enzim kanamisin, netilmisin, sisomisin, isepamisin ve tobramisinini modifiye eder. Ancak gentamisine etkisi yoktur (32).

### 2.5.1.3. Di er Antibiyotiklere ntrensek Direnç

Enterokoklar linkozamid grubu antibiyotiklere kar ı da dü ük düzeyde direnç gösterirler. Ayrıca enterokokların eksojen folatı kullanma yetenekleri oldu undan TMP-SMX'e de intrensek olarak dirençlidirler. n-vitro artlar da duyarlı görülseler de, in vivo artlarda etkisiz olduklarından antibiyotik duyarlılık testlerinde TMP-SMX kullanılmamalıdır. *E. faecalis* intrensek olarak quinupristin/dalfopristine'de dirençlidir. *E. gallinorum*, *E. casseliflavus* ve *E. flavescens*'te interrensek olarak Vankomisine dü ük düzeyde direnç gösterirler (34,35).

## 2.5.2. EKSTRENSEK (KAZANILMI ) D RENÇ

Kazanılmı direnç, genellikle bir DNA mutasyonu ya da yeni bir DNA segmentinin transferi sonucunda geli ir. Enterokoklarda yeni DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur (32).

### 2.5.2.1. Beta-laktam Direnci

Enterokokların iki ayrı direnç mekanizması ile beta-laktam antibiyotiklere direnç kazandı ı saptanmıştır. Bunlardan biri *E. faecium* su larında görülen, kromozomal olan ve penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artması ile ortaya çıkan dirençtir. İkinci direnç mekanizması ise beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamaz olu turan su ilk olarak 1981 yılında ABD'de tanımlanmıştır (36). Bu 1983 yılında Murray ve arkadaşları tarafından bir makalede yayımlanmıştır (37).

Enterokoklardaki beta-laktamazların ço u, yüksek düzeyde gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmıştır. Enterokoklardaki beta-laktamazlar penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğer üreidopenisilinleri hidrolize eder; penisilinaza dirençli penisilinleri, sefalosporinleri, imipenemi etkilemez. Beta-laktamaz olu turan su lar rutin duyarlılık deneyleri ile güvenli olarak saptanamaz. Bu amaçla nitrosefin deneyleri önerilir. Beta-laktamaz üreten enterokokların saptanamadığı bölgelerde, rutin beta-laktamaz deneylerinin yapılması tartışılabilir bir konudur (36).

### 2.5.2.2. Aminoglikozit Direnci

Enterokoklar aminoglikozidlere karşı direnç de iki farklı mekanizma ile ortaya çıkar.

1-İlımlı seviyede direnç (MIK= 62-500 µg/ml): Genellikle düşük permeabiliteden dolayı gelişir. Aminoglikozidlerin hücre duvarı sentezini inhibe eden beta-laktam grubu antibiyotiklerle kombine edilerek kullanımı ile bu tip direnç problemi a ılabilir.

2-Yüksek seviyede direnç (MIK>2000 µg/ml): Aminoglikozidlerin ribozomdaki bağlanma bölgelerindeki defektlik sonucu veya aminoglikozidleri inaktive eden enzimlerin sentezi sonucu oluşur.

Yüksek düzeyli dirence yol açan bu iki yoldan aminoglikozid modifiye eden enzim üretimi en sık görülen direnç mekanizmasıdır. Bu enzimler ile ilişkili genler plazmid veya transpozonda yerleşmiş olup, asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olmak üzere üç tip enzim kodlarlar (38).

Enterokoklarda gentamisin ve streptomisine karşı direnç farklı mekanizmalarla oluştuğundan, duyarlılık testlerinde bu ajanların ikisinin de kullanılması önemlidir.

Streptomisin hariç di er aminoglikozidlere yüksek seviyede dirençten yaygın olarak bifonksiyonel enzim olan 6'Asetil transferaz-2''fosfotransferaz -AAC(6')-APH(2'')-sorumludur. Bu enzim, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve kanamisine direnç olu umunu sa lar. Bu yüzden gentamisin direnci, streptomisin hariç di er aminoglikozitlere olan direncin iyi bir göstergesidir. Streptomisin direnci ise ribozomal mutasyonlar veya Adenil transferaz sentezlenmesi sonucu olu maktadır ve bu su lar gentamisine duyarlı kalmaktadır (38). Penisilin-aminoglikozid sinerjisi, streptomisin'in M K de erinin 2000 µg/ml, gentamisin'in M K de erinin 500 µg/ml veya daha yüksek oldu u yüksek seviyede aminoglikozid direnci olan enterokoklarda ortaya çıkmamaktadır (26).

#### **2.5.2.3. Kloramfenikol direnci**

Direnç genlerinin bir enterokoktan diğ erine transferi ilk olarak 1964 yılında gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda enterokokların %20-42' sinin kloramfenikole dirençli oldu ğ u ve dirençten en sık sorumlu mekanizmanın kloramfenikol asetil transferaz üretimi oldu ğ u bildirilmiştir (16).

#### **2.5.2.4. Eritromisin direnci**

Enterokoklarda çok sık görülen diğ er bir direnç türüdür ve genellikle ermB geni ile ilişkilidir. Bu gen, rRNA' nın metilasyonundan sorumludur. Metilasyon nedeniyle eritromisin ribozomlara bağlanamaz. Aynı mekanizma, klindamisine yüksek düzeyde dirençten de sorumludur. ErmB geni, Tn917 transpozonunun bir parçası olarak çeşitli plazmidler üzerinde taşınabilir (16).

#### **2.5.2.5. Tetrasiklin direnci**

Enterokoklarda tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençten sorumlu olan çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlardan tetM geni Tn916 transpozonu üzerinde taşınır. Enterokoklardaki diğ er tetrasiklin direnç genleri tetO ve tetN dir. Bu genler muhtemelen tetrasiklinlerin ribozomlar üzerindeki etkisini inhibe eder. TetL geni ise enterokokal bir plazmid üzerinde taşınır. Bu direnç geni mikroorganizma tetrasiklinle karşılaştığında

amplifiye olur. TetL geni tetrasiklinlerin hücre dışına pompalanmasını sağlayan aktif transport sistemini de kodlar (16).

#### **2.5.2.6. Glikopeptit Direnci**

Enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin en çok kullanılan glikopeptitlerdir. Enterokoklarda, normal artlar altında, peptidoglikan sentezinde, iki molekül D-Alanin bir ligaz enzimi ile bağlanır ve “D-Ala-D-Ala” yapı oluşturur. Daha sonra UDP-N-asetil muramil tripeptide eklenerek UDP-N-asetil muramil pentapeptit meydana getirir. Bu peptidolu yapıya bağlayan peptidoglikana bağlanır, kros bağların oluşumunu sağlar ve peptidoglikan tabakanın gücüne katkıda bulunur. Vankomisin pentapeptit prekürsör ünitesinin D-Ala-D-Ala kısmına yüksek affinite ile bağlanır ve peptidoglikan zincire bağlanmasını bloke ederek kros bağların oluşumunu önler. Ancak peptidoglikan zincirine D-Ala-D-Ala yerine ligaz enzimi ile D-Ala-D-Laktat veya D-Ala-D-Serinin sentezlenerek bağlanması sonucunda, vankomisinin buraya bağlanma yeteneği azalır, hücre duvarı sentezi devam eder ve sonuç olarak vankomisine karşı direnç gelişir. Direncin sınıflandırılması önceleri, fenotipik olarak, M K değerlerine göre yapılmıştır. Günümüzde ise sınıflandırma spesifik ligaz genlerinin varlığına göre yapılmaktadır. VanA, VanB, VanD ve VanG tipi dirençte D-Ala-D-Laktat, VanC ve VanE tipi dirençte ise, D-Ala-D-Serin sentezlenmektedir (34,38) (Tablo 3)

**Tablo 3:** Enterokoklarda glikopeptid direnci (24).

Özellik	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
Vankomisin MİK µg/ml	>64	4->1000	8-16	64-256	16	16
Teikoplanin MİK µg/ml	>16	0.25-2	0.12-2	4-32	0.5	0.5
Genin kaynağı	Akkiz	Akkiz	İntrensek	Akkiz	Akkiz	Akkiz
Prekürsör	Laktat	Laktat	Serin	Laktat	Serin	Laktat
Transfer	+	+	-	-	-	-
Mikro organizma	E.faecium E.faecalis E.casseliflavus E.gallinorum E.durans E.mundtii E.avium	E.Faecalis E.Faecium E.flavescens E.gallinorum	E.gallinorum E.flavescens E.casseliflavus	E. faecium	E. faecalis	E. faecalis

### 2.5.3. Fenotipik tanımlama

Fenotipik olarak Vankomisin direnci, VanA, VanB, Van C, Van D, VanE ve Van G olmak üzere 6 farklı tipte olabilir. VanA ve VanB direnç fenotipi, enterokoklarda önceden bulunmayan, yeni kazanılmış gen dizilerinden kaynaklanır ve ilk olarak *E.faecium* ve *E.faecalis* su larında tanımlanmıştır (34,38).

VanA tipi direnç; indüklenebilir yüksek seviyede vankomisin (MİK 64 µg/ml) ve teikoplanin direnci (MİK 16 µg/ml) görülür. Direnç vankomisin,

teikoplanin, avoparsin ve ristosetin gibi glikopeptitler ve basitrasin, polimiksin B ve robenidin gibi nonglikopeptitler ile indüklenebilir (34,38).

VanB tipi dirençte ise; vankomisine daha ılımlı seviyede indüklenebilir direnç (Vankomisin M K 32-64 µg/ml (4-1000 µg/ml)) görülürken teikoplanine duyarlılık devam etmektedir (34,38).

VanC tipi direnç ise *E. casseliflavus* ve *E. gallinorum*'da tanımlanmıştır ve intrinsik düşük seviyede vankomisin direnci (M K 4-32 µg/ml) ve teikoplanine duyarlılık görülür (34,38).

Bu sınıflandırma metotlarının bazı dezavantajları vardır. Örneğin bir VanA tipi direnç görülen *E. avium* suşunda, teikoplanine tipik seviyede direnç olmasına karşın vankomisine daha düşük seviyede direnç (M K 16 µg/ml) tespit edilmiştir. Ayrıca VanB suşlarından köken alan mutantlar, teikoplanine direnç gösterebilmekte ve bu yüzden de fenotipik olarak VanA suşlarından ayırt edilememektedir. Bu dezavantajlarına rağmen, fenotipik sınıflandırma eması, laboratuvarlarda kolay kullanımı, düşük maliyeti ve genotipik sınıflandırma ile iyi uyum göstermesi sebebi ile hala kullanılmaktadır. (34)

## 2.5.4. Genotipik tanımlama

### 2.5.4.1. VanA glikopeptit direnci

VanA tipi direnç en sık kullanılan dirençtir. Vankomisin tarafından yüksek, teikoplanin tarafından ise zayıf indüklenebilir özellikte, yüksek düzeyde bir dirençtir. *vanA* geni ve direnç ekspresyonu ile regülasyondan sorumlu *vanS*, *vanR*, *vanH*, *vanX* ve *vanZ* gibi diğer genler, *E. faecium*'da sıklıkla bir plazmid üzerinde bulunan 10581bp'lik bir transpozon (Tn 1546) da yer almaktadır. Bu genlerin ekspresyonu sonucu, peptidoglikan prekürsörlerin terminalinde D-Ala-D-Ala yerine D-Ala-D-Laktat sentezlenmekte ve vankomisin bu bileşene daha düşük affinite ile bağlanmaktadır. VanA operonunda *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY* ve *vanZ* genleri yer alır (34,39).

VanR ve VanS proteinleri, *VanHAX* gen kümesinin transkripsiyonunu düzenleyen iki komponentli bir regülatör sistem olu turur. *van S*, sensör gendir ve vankomisin varlı nı algılamada veya tanımada rol alan VanS proteinini kodlar. *vanR*, regülatör gendir ve di er direnç genlerinin transkripsiyonel aktivasyonunda görev alan VanR proteini kodlar. VanS, VanR ye sinyal verir ve dirençte yer alan VanH, VanA ve VanX gibi di er bazı proteinlerin sentezi veya aktivasyonu ile sonuçlanan regülatör cevabı olu turur. VanA tipi su larda hem vankomisin hem de teikoplanin transkripsiyonu indükleyebilir ancak kesin sinyaller hala bilinmemektedir.

VanA, VanH ve VanX proteinleri kor proteinleridir

**VanA**, D-Ala-D-laktat olu umunu sa layan bir ligaz proteini kodlar. VanA tek ba nna vankomisin direncini sa layamaz, çünkü D-Laktat gibi D-hidroksi asitler, enterokoklarda genellikle sentezlenmez ve enterokokların çevresinde do al olarak bulunmazlar. Bu yüzden D-laktat sentezlemek için enterokoklar, VanA için substrat üretiminde gerekli olan *vanA* operonu içindeki genleri kazanmalıdır. **vanH**, piruvattan D-Laktat sentezini sa layan bir dehidrogenaz enzimini kodlar ve D-laktat havuzunun olu umunu sa lar. **vanX**, bir DD-dipeptidaz enzimi olan VanX proteinini kodlar. D-AlaD-Ala havuzunu do al bir enterokokal ligaz ile azaltarak, yarı ma sureti ile normal pentapentit sentezini azaltır. D-Ala-D-Laktata kar ı aktivitesi yoktur. **vanY**, DDkarboksipeptidaz olan VanY proteinin kodlar ve peptidin sonundaki D-Ala yı ayırır ve ılımlı seviyede direnci sa lar. **vanZ**, ılımlı olarak teikoplanin M K de erini arttırır ama vankomisinin M K de erini arttırmaz. Bunun mekanizması henüz aydınlatılmamı tır.

*vanY* ve *vanZ* dirence katkıda bulunabilir ama direnç için zorunlu de ildir.

“*vanA*” geni ilk olarak *E.faecium*'da, sonraları ise *E. faecalis*, *E. durans*, *E. gallinorum*, *E. avium*, *E. mundtii*, *E.casseliflavus*, *E. raffinosus* gibi di er enterokok türlerinde de belirlenmi tir (34,39).

#### 2.5.4.2. **VanB glikopeptit direnci**

Enterokoklarda VanB glikopeptit direnci yapısal olarak VanA ligaz ile %76 amino asit benzerli i gösteren anormal bir ligaz olan VanB ile olu turulur. VanA'da



bulunan genlerden VanZ hariç altı tanesi VanB de bulunmaktadır. *vanB*, kromozomal yerle imlidir. Ancak transpozon,-Tn 1547 ve Tn 5382- veya plazmid üzerinde de taınabilir ve transfer edilebilir (34,38).

VanB proteini, D-Ala-D-Laktat ile sonlanan pentapeptit olu umuna yardımcı olur. VanA direncine benzer genler; *vanH<sub>B</sub>*, *vanX<sub>B</sub>*, *vanY<sub>B</sub>*, *vanR<sub>B</sub>* ve *vanS<sub>B</sub>* ile gösterilir. D-D dipeptidaz (VanX<sub>B</sub>) aktivitesinin seviyesi vankomisin direnç düzeyi ile ili kilidir. VanHAX ve VanH<sub>B</sub>BX<sub>B</sub> arasında yaklaşık %70 dizi benzerli i bulunurken, VanA ve VanB tipi VRE lerin RS ve Y proteinleri arasında %25-35 dizi homolojisi varır. Bu organizmalarda *vanZ*' ye benzer gen yoktur. *vanY<sub>B</sub>* bütün su larda bulunmaz ve gendeki pozisyonu Tn1546daki *vanY*' den farklıdır.

Son çalı malarda *vanB* ligaz geninin DNA dizi heterojenitesi gösterdi i ve *vanB-1*, *vanB-2* ve *vanB-3* olmak üzere 3 subtipi oldu u gösterilmi tir. VanB sınıfı su lardaki regülatör sistem teikoplanin ile indüklenmeye duyarsızdır. Teikoplanin *vanA*ili kili protein sentezini indükler fakat *vanB* ili kili protein sentezini indüklemeyebilir. Di er yandan vankomisin her iki sistemde direnç proteinleri sentezini indükler.ayet *vanB* gen kümesindeki teikoplanine duyarlı enterokoklar önceden vankomisine maruz kalırsa, teikoplanin direnci geli ebilir (34).

#### 2.5.4.3. VanC glikopeptit direnci

*E.gallinorum*'un VanC-ligazı, D-Ala-D-serin ile sonlanan pentapeptidin olu umunu sa lar. D-Ala yerine D-serin'in giri i, vankomisine affiniteyi azaltır. Peptidoglikan yapıda D-Ala-D-Serin'in D-Ala-D-Alanin'e oranındaki farklılık, VanC fenotipi ta ıyan VRE izolatları arasındaki vankomisin direnci farklılı ına yol açar. DAla-D-Ala'nın yüksek oranda olması, daha dü ük M K de erlerini, D-Ala-D-Serin oranının daha yüksek olması da daha yüksek M K de erini açıklayabilir. VanC tipi dirence sahip su lar teikoplanine duyarlıdır. VanC tipi direnç yapısaldır, indüklenemez ve transfer edilemez. *E.gallinorum*, *E.casseliflavus* ve *E.flavescens*'te vankomisine dü ük düzeyde direnç tipiktir. *E.flavescens*'in enterokokal türler arasında olup olmadığı hakkında bazı anla mazlıklar olmasına ra men; *E.gallinorum*'da *vanC-1* geni, *E.casseliflavus*'ta *vanC-2* ve *E.flavescens*'te *vanC-3* geni nükleotid dizileri bildirilmi tir (34,35,39).

#### 2.5.4.4. VanD glikopeptit direnci

İlk kez 1991 yılında New York hastanesinde bir *E. faecium* izolatında *vanD* olarak tanımlanan yeni bir vankomisin direnç geni tanımlanmıştır. Bu suşlar 64-256 µg/ml vankomisin ve 4-32 µg/ml teikoplanin ile inhibe edilmiştir. Bu genin; *vanA* ve *vanB* ligaz genlerine % 67 oranında benzerlik gösterdiği, kromozomda yerleşimi ve konjugasyonla diğer enterokoklara transfer edilemediği anlaşılmıştır. Ancak VanD suşlarında D,D dipeptidaz aktivitesi belirlenmemiştir ve karboksipeptidaz aktivitesi ise düşük düzeydedir. D,D-dipeptidaz aktivitesi bulunmamasına rağmen *vanD* gen kümesi *vanX<sub>D</sub>*, *vanR<sub>D</sub>*, *vanS<sub>D</sub>*, *vanH<sub>D</sub>* genlerini içermektedir (34,35).

#### 2.5.4.5. VanE glikopeptit direnci

*VanE* vankomisin direnç geni, vankomisine düşük seviyede dirençli (MİK 16 mg/ml) ve teikoplanine duyarlı (MİK 0.5mg/ml) *E.faecalis* BM4405 suşunda tanımlanmıştır. Bu yeni direnç fenotipi intrinsik VanC tipi dirence benzer. Aminoasit dizisi VanC'ye %55, VanA'ya %45, VanB'ye %43 ve VanD'ye %44 oranında benzemektedir. Ancak VanE tipi direncin genetik belirleyicisi farklıdır ve interensek bir direnç tipi değildir. *vanE* geni kromozomda yerleşimi ve transfer edilemez (34,35,39).

#### 2.5.4.6. VanG glikopeptit direnci

Bu direnç tipi *E. faecalis* WCH9 suşunda tanımlanmıştır. Bu suş vankomisine düşük düzeyde (MİK=16µg/ml) dirençli, teikoplanine duyarlıdır (MİK=0,5 µg/ml). Bu direnç tipi transfer edilemez. *vanG* gen kümesinin ürünü diğer *van* genlerinin ürünlerine %50 den daha az amino asit dizilim benzerliği göstermektedir (34,35,39).

## 2.6. ENTEROKOK ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisi, ilk seçenek antibiyotiklere karşı da düşük düzeyde direnç göstermeleri sebebiyle oldukça zordur. Enterokokların neden olduğu

üriner enfeksiyonlar, peritonit ve yara enfeksiyonlarının ço u ampisilin, penisilin veya vankomisin gibi tek ilaçla tedavi edilebilirken; endokardit, bakteriyemi ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar da hücre duvarına etkili bir ajanla bir aminoglikozitin birlikte uygulanması sinerjistik etki gösterir. Penisilin alerjisi olan hastalarda veya penisilin/ampisilin dirençli su larla olan enfeksiyonlarda vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonu da sinejistik etkilidir. Ancak, yüksek düzeyde aminoglikozit ve ampisilin direncine ek olarak vankomisin direncinin de hızla yayılması, ba ta *E.faecium* enfeksiyonları olmak üzere VRE ile olan enfeksiyonların tedavisini, son derece problemlile hale getirmi tir (34).

*E.faecalis* izolatlarının hemen tamamı ampisiline orta düzeyde duyarlıdır. Bu yüzden bu izolatlarda vankomisin direnci olsa dahi, tedavileri nispeten kolaydır. Ancak penisilin ve ampisiline do al olarak daha dirençli olan *E.faecium*'larda da vankomisin direnci görülmektedir (34).

Beta-laktamaz üreten enterokok enfeksiyonlarında, imipenem ve betalaktamaz inhibitörleri ile penisilinlerin kombine oldu u ampisilinsulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam gibi ilaçlar kullanılabilir. Vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar da beta-laktamaz üreten su ların etken oldu u enfeksiyonların tedavisinde yer alabilir (21,40).

Yüksek düzeyli penisilin dirençli su larda penisilin-aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjistik etkile im elde edilebilmesi için serum penisilin konsantrasyonunun, M K de erinin iki katı olması gerekmektedir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi ile bakteriyostatik veya bakterisidal etkile im elde edilmesi, penisilin direncinin derecesi ile ili kilidir. Bakterisidal etkile im M K<50 µg/mL oldu unda sa lanabilir. Ancak yüksek düzeyli aminoglikozid direncinin de birlikte olması, bakterisidal tedaviyi, penisilinlerin M K de erine bakılmaksızın olanaksız hale getirir ( 40).

Yüksek düzey penisilin direncine ( MİK 16-32 µg/mL ) sahip *E. faecium* enfeksiyonlarında vankomisin verilmelidir. Ço u vankomisin dirençli enterokoklar (özellikle *E. faecalis* ) penisilin veya ampisiline duyarlıdır (MİK:0.5-2µg/mL ). Bu tür VRE enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin veya penisilin kullanılabilir. Hem penisiline hem de vankomisine yüksek düzeyde dirençli enterokokların (genellikle *E. faecium* ) tedavisi oldukça büyük sorundur.

Vankomisin ve penisilin veya ampisilin kombinasyonunun bu mikroorganizmaların bazılarında in vitro koşullarda bakteriyostatik etki etti i bildirilmiştir (21).

Aminoglikozidlere yüksek düzeyli dirence sahip su ların neden oldu u bakterisidal tedavi gerektiren infeksiyonlarda, en iyi tedavi seçene inin ne oldu u henüz bilinmemektedir. Endokarditlerde daha uzun süreli (8-12 hafta) yüksek doz ampisilin veya penisilin, tek ba ına sürekli infüzyonu yararlı olabilir (21,40).

VRE izole edilen hastalarda tedaviye ba lamadan önce, kolonizasyon-infeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Lokal veya sistemik infeksiyon bulgusu olmayan hastada yüzeysel alanlardan, de i tirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildi inde, kolonizasyon olarak de erlendirilmelidir ve antibakteriyel tedaviye gerek yoktur (40).

Vankomisine dirençli *E.faecalis* infeksiyonları, penisilin allerjisi olmayan hastalarda, 8-12 g/gün ampisilin dozları ile etkin olarak tedavi edilebilir (40).

Vankomisine dirençli *E.faecium* ise penisilin ve ampisiline daha dirençlidir. Ampisilin için M K de eri 64 µg/mL ise yüksek dozlarda ampisilin tedavide etkili olabilir. M K de eri 100 µg/mL'nin üzerinde olan *E.faecium* su larında ise yeterli serum seviyesi sa lanamaz. Ampisilin, sulbaktam ile kombinasyonu *E.faecium*'a kar ı daha etkili bulunmu tur (40).

Penisilin G, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar, klinik olarak eri ilebilir konsantrasyonlarda enterokokların ço una bakteriyostatik etkilidir. Enterokok infeksiyonlarında bakterisidal etki klasik olarak bu hücre duvarına etkili ajanlardan biri ile streptomisin veya gentamisin kombine kullanımı ile elde edilir (21). Yüksek düzeyde gentamisin dirençli enterokoklarda streptomisin direnci ara tırılmalıdır. Her iki aminoglikozide de direnç varsa, hiçbir tedavi rejiminin güvenilir bir bakterisidal etki olu turması beklenmemelidir. Çoklu ilaç direnci gösteren enterokoklarda tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır ve optimal tedavi bilinmemektedir (34).

**Kloramfenikol:** Çoklu ilaç direnci gösteren *E.faecium*'lara in vitro etkili olabilir ancak VRE enfeksiyonları tedavisinde sınırlı ba arı gösterir, mortalitede azalmaya yol açmaz (34).

**Seftriakson:** Glikopeptit direncini indükledi inden normalde enterokoklara etkisizdir. Seftriakson, vankomisin ve gentamisin kombinasyonu, glikopeptit dirençli *E.faecium*'larda etkin olarak bildirilmiştir (34).

**Rifampin:** Enterokokal enfeksiyon tedavisinde, zayıf bakterisidal etkisi ve direnç gelişiminden dolayı kullanımı kısıtlıdır (41).

**Fosfomisin:** Enterokoklara karşı etkinlik gösterir. Fakat tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişir (34).

**Tetrasiklin:** VRE'lerin bazısına etkilidir. Doksisiklin ve minosiklin diğer ajanlar ile beraber kullanılabilir. Ancak tetrasiklin direnci oldukça yüksek oranda görülmektedir. Glisilsiklin olarak bilinen tetrasiklin deriveleri çoklu ilaç direnci gösteren enterokoklara mükemmel etkinlik göstermektedir. Bakteriyostatik etkilidir (42).

**Siprofloksasin ve diğer kinolonlar:** Enterokoklara orta derecede etkin ajanlardır ve kullanımları üriner enfeksiyonlar ile sınırlıdır. Gentamisin, ampisilin veya rifampin ile kombine kullanılırsa *E.faecium*'lara etkilidir. Yeni florokinolonlar ise Gram pozitiflere daha yüksek aktivite gösterirken enterokoklara karşı daha az etkindir. Klinofloksazin enterokoklara en etkin ajandır. Ampisilin ile kombine kullanılırsa bakterisidal etki gösterir (34,43,44).

**Teikoplanin:** VanB tipi enterokoklara etkin diğer bir glikopeptittir. Aminoglikozitlerle kombine edildiğinde endokarditlerde etkin olabilir. Ancak VanB tipi *E.faecium*'larda in vivo teikoplanin direnci geliştiği de bildirilmiştir. VRE enfeksiyonlarında yeni yaklaşımlar olarak beta laktam-beta laktam, beta laktam-glikopeptit, beta laktam-florokinolon kombinasyonları hayvanlarda incelenmiştir. Ampisilin ve vankomisine dirençli olmasına rağmen Beta laktam-glikopeptit kombinasyonunun kullanımı ile *E.faecium* inhibe olabilir. Bazı suşlarda vankomisin varlığında ampisilin MİK değeri azalmaktadır. (45)

Son yıllarda VRE enfeksiyonlarının tedavisinde yeni seçenek antibiyotikler denenmeye başlanmıştır olup bunlardan bir kısmı eski ürün olup yeni endikasyon alanı bulmuşken bazıları hala Faz III düzeyinde, bazıları da Faz IV'de klinik deneme aşamasındadır. Bunlardan en önemlileri ;

**Dalfoprstin-quinoprstin:** Streptogramin grubu antibiyotiktir ve VR *E.faecium* suşlarına karşı bakteriyostatik aktivite gösterir. Ancak *E.faecalis* suşlarına interensek

direnç sebebi ile etkin de ildir. Hayatı tehdit eden VR *E.faecium* bakteriyemilerinin tedavisinde onaylanmı tır. Protez kapak endokarditi, ventrikülit, katater ili kili peritonitlerde etkin bulunmu tur. (34)

**Daptomisin:** Asidik bir lipopeptittir ve ümit verici klinik sonuçlar alınmaktadır. Enterokokların bütün türlerinde M K de eri dü üktür, inokülüm etkisi zayıftır ve tek ba na bakterisidal etkilidir. Glikopeptitler ile çapraz direnç görülmez. (46)

**LY333328(oritavansin):** Semisentetik bir glikopeptittir, VRE ye kar ı en etkin ajanlardan birisidir ve bakterisidal etkinlik gösterir. Etki mekanizması tam bilinmemektedir. Ancak vankomisine benzer oldu u dü ünülmektedir. nsanlarda farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili çalı malara ihtiyaç vardır. (47)

**Oksazolidinonlar:** Yeni sentetik antibiyotiklerdir. Protein sentezini inhibe ederler. Enterokoklara kar ı etkinlikleri iyidir. Bu gruptan Linezolid FDA tarafından onaylanmı tır. (48)

**Nitrofurantoin:** Pek çok VRE ye kar ı etkilidir ve üriner enfeksiyonlarda bir seçenek olabilir. Çoklu ilaç direnci gösteren enterokok tedavisinde etkin bir antimikrobiyal tedavi belirlenmemi tir. (49)

## 2.7. VRE R SK FAKTÖRLER

VRE kolonizasyonundaki risk faktörlerini ara tırmak için bir çok çalı ma yapılmı ve en önemli risk faktörlerinden birinin bazı grup antibiyotiklerin kullanımı oldu u bulunmu tur.

Robin Patel' in yaptı ı bir çalı mada seftriakson ve tikarsilin klavulonik asit kullanımı VRE kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmı iken piperasilin-tazobaktam kullanımı ile VRE ba lantısı kurulamamı tır (50). Padiglione ve arkadaşlarının üç merkezde 15 ay süreyle yaptı ı prospektif bir çalı mada 1992 hastada, tikarsilin-klavulonik asit ve karbapenem kullanımı ile VRE kolonizasyonu arasında ili ki oldu u tespit edilirken, glikopeptid, sefalosporin, metronidazol kullanımları arasında bir ili ki kurulamamı tır (16). Di er bir çalı mada da immünsüpresyon, nötropeni ve vankomisin kullanımı, geni spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, enteral

beslenme, sukralfat kullanımı ile ba lantı kurulamamı tır (51). Bunun aksine di er bir çalı mada vankomisinin kontrollü kullanılmasının VRE kolonizasyonunu azalttı ı gösterilmi tir (52). Tornieport ve arkadaş larının yaptı ı bir çalı mada akut renal yetmezlik ve hemodiyalizin VRE kolonizasyonu açısından risk faktörü iken son dönem böbrek yetmezli i ile kolonizasyon arasında bir ili ki kurulamamı tır. (53)

Yapılan alı maların sonuçlarına göre VRE risk faktörlerini a a ıda özetlenmi tir. (26,54-56)

**Hastaya ait faktörler:**

1. Kronik böbrek yetmezli i,
2. Malignite,
3. Nötropeni,
4. Diabetes mellitus,
5. Geçirilmi intraabdominal cerrahi,
6. Organ transplantasyonu,
7. Yüksek APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skoru.

**Hastaneye ait faktörler:**

1. Hastanede yatı süresinin uzun olması,
2. Yo un bakım, diyaliz, transplantasyon, hematoloji - onkoloji ünitelerinde yatı ,
3. VRE ile kontamine ekipmanlara maruziyet,
4. VRE'li hastalarla temas veya VRE ile kontamine olmu tıbbi aletlere maruz kalmak,
5. Enteral beslenme,
6. Kortikosteroid kullanımı,
7. Antineoplastik tedavi uygulanması,
8. Sukralfat kullanımı.

**Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri:**

1. Antibiyotik tedavisinin süresi ve miktarı,
2. Kullanılan antibiyotikler:

Vankomisin, 2.-3. kuak sefalosporin, anti-anaerob antibiyotik, kinolon, aztreonam

### 3. Operasyon öncesi barsak hazırlı ı.

## 2.8. SÜRVEYANS ÇALI MALARININ AMACI

Gastrointestinal kolonizasyonu saptamak amacıyla sürveyans kültürlerinin alınması ba arılı bir VRE kontrol programının en önemli bölümlerinden biridir.

VRE sorunu olan merkezlerde hastaların ço unun bu mikroorganizma ile sadece kolonize olması ve VRE infeksiyonu oranlarının yüksek olmaması sevindiricidir. VRE taraması amacıyla perirektal yada rektal kültüre dayalı sürveyans uygulanan bazı hastanelerde kolonize/ infekte hasta oranının % 10'a kadar çıkt ı bildirilmi tir (57).

ABD' de bugün için en önemli VRE rezervuar ı hastanede yatan hastalardaki G S kolonizasyonudur. VRE ile kolonize hastaların hemen hepsi asemptomatik oldu u için yüksek risk grubuna giren hastalardan sürveyans kültürleri alınmad ı ı sürece, bu rezervuarın büyüklü ünün saptanması mümkün de ildir. VRE infeksiyonları genellikle gastrointestinal kolonizasyonu takiben geli en endojen infeksiyonlardır. Ancak gaita ve perirektal kültürlerin negatif oldu u bazı hastalarda farklı klinik örneklerden VRE izole edilebilmesi de mümkündür.

Bu, VRE'nin ekzojen yollarla da alınabilece inin bir göstergesidir (57).

VRE önemli bir nozokomiyal patojendir ve hastane ortamında özellikle yo un bakım ünitelerinde kolaylıkla yayılabilir. Geni spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına ba lı olarak selektif baskı nedeniyle çalı anların ellerinde ve ortamda ya ayabilir. Bu yüzden VRE rektal kolonizasyonunun prevalansı ve risk faktörlerinin saptanması önemlidir. VRE kolonizasyonunu etkileyen çe itli faktörler; hastanede yat ı süresinin uzun olması, özellikle renal yetmezlik ve nötropeni, karaci er transplantasyonu gibi altta yatan hastalık varlı ı, beslenme tüplerinin varlı ı, antibiyotik (özellikle sefalosporin, anaerob etkili antibiyotikler ve vankomisin) kullanım ıdır.

Her merkez VRE kolonizasyon oranını ve fekal ta ıyıcılık tarama programını belirlemelidir. Bu oran %20'nin üzerinde ise VRE fekal ta ıyıcılık açısından sürekli sürveyans yapılmalıdır. VRE ta ıyıcılık oran ı dü ük ya da hiç saptanmayan ünitelerde



ise risk grubunu oluşturan hastalarda nokta prevalans ile VRE taramasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (58).

## **2.9. VRE'DEN KORUNMA VE KONTROL ÖNLEMLERİ**

Enterokok enfeksiyonlarının çoğu endojen kökenli olup, barsaklardan translokasyonla endojen kökenli sistemik enfeksiyona dönüşür. Ancak, hastanelerde yatan hastalarda, kolonize hasta ve kontamine çıkartıları ile direkt temasla, personelin kontamine elleriyle kontamine yüzeylerle temasla veya kontamine tıbbi aletler yoluyla indirekt olarak hastane enfeksiyonu ekinde bulaşında mümkün olduğu gösterilmiştir. Hastane enfeksiyonlarında enterokok enfeksiyonlarının, özellikle de tedaviye cevap vermeyen VRE gibi çoklu ilaç direnci gösteren suşlarla oluşan enfeksiyonların, 1980'li yıllardan sonra artış trendine girmesi ile Center for Disease Control and Prevention (CDC) ye bağlı "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee" (HICPAC) hastanelerde VRE yayılımını kontrol altına alabilmek amacıyla alınması gereken tedbirleri içeren bir rehber yayınlamıştır. (59,60)

Bu rehberde önerilen tedbirler;

### **2.9.1. Hastane personelinin eğitimi**

Doktor, hemşire, hasta bakımından sorumlu personel, laboratuvar çalışanları, eczacılar ve öğrenciler gibi bütün hastane çalışanlarına VRE'nin önemi, epidemiyolojisi ve kontrolünün dair eğitimi verilmelidir. VRE kontrol yöntemleri ve VRE yayılımını önleyici ilkeler konusunda düzenli olarak yılda en az bir kez eğitimi yapılmalı ve VRE sıklığında artış olduğunda bilgi yenileme eğitimi ekinde tekrarlanmalıdır. (59,61)

### **2.9.2. Kısıtlı vankomisin kullanımı**

Dirençli mikroorganizmaların kontrolünde antibiyotik kullanımının kısıtlanması son derece önemlidir. Hastanelerde uygun olmayan endikasyonlarda vankomisin kullanımı VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca üçüncü kuşak sefalosporinler ve anti-anaerobik etkinliği olan antibiyotiklerin kullanımı da riski artırmaktadır. Bu sebeple özellikle VRE kontrolünde antibiyotik kullanımı konusunda eğitimi çalışanlarına önem verilmeli, HICPAC önerileri dikkate alınmalıdır. (59-61)

### 2.9.3. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı

Mikrobiyoloji laboratuvarı tüm hastane enfeksiyonlarında olduğu gibi VRE sürveyansında ve yayılımının önlenmesinde oldukça önemli bir basamaktır. VRE ile kolonize veya enfekte hastaların en kısa sürede ve doğru olarak tespit edilmesi, duyarlılık sonuçlarının belirlenmesi, kontrol önlemlerinin erken dönemde uygulanabilmesini ve yayılımın sınırlandırılmasını sağlar. Bir hastanede VRE bir kez izole edildiğinde mutlaka vankomisin duyarlılığı yönünden tekrar test edilmesi ve enfeksiyon kontrol komitesine ve hastanın izlendiği servise bildirilmesi gerekir. Böylece sonuç belli olana kadar hastanın izole edilmesi sağlanmalıdır. Rutin tarama kültürleri ile kolonizasyonun tespiti ve izole edilen VRE suşları arasındaki klonal ilişkilerin moleküler tipleme yöntemleri ile ortaya konulması da enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önemlidir. (59-61)

### 2.9.4. Sürveyans kültürleri

İntestinal kolonizasyonunun belirlenmesi amacıyla sürveyans kültürlerinin alınması VRE kontrol programının en önemli basamaklarından birisidir. Prevalans taramaları yeni bir VRE pozitif hasta tespit edildiğinde sadece aynı odada izlenmekte olan hastaların taraması ile sınırlı olabileceği gibi, aynı servisteki bütün hastaların veya yoğun bakım, transplantasyon, hematoloji onkoloji ünitesi gibi birimlerde izlenen yüksek risk grubundaki hastaların taraması ekinde daha geniş kapsamlı olabilir. Kolonizasyon tespitinde diğer bir yaklaşım ise Clostridium difficile toksini araştırılmak üzere gönderilen gaitaların VRE yönünden taranmasıdır. Ayrıca VRE'nin yaygın olduğu hastanelerden veya bakımevlerinden transfer edilen hastalardan perirektal kültür alınması da diğer bir uygulamadır. (59,60,62)

### 2.9.5. Gastrointestinal kolonizasyonun eradikasyonu

Vankomisin dirençli enterokok eradikasyonunda amaç, kolonizasyonu olanlarda enfeksiyon gelişme riskini azaltmak, hastanedeki VRE rezervuarını sınırlamak ve enfeksiyon kontrolüne yönelik harcamaları azaltmaktır. Ancak kalıcı eradikasyon sağlayacak antimikrobiyal tedavi henüz bilinmemektedir. (59)

VRE kolonizasyonunun eradikasyonu konusunda yapılan bir çalışmada, Lactobacillus rhamnosus içeren yoğunlaştırılmış ve bağırsaklı bulunmuştur. (63)

Vankomisin dirençli enterokoklar ile kolonize hastalarda spontan dekolonizasyon nadir olarak olmaktadır. Mayo Klinikte yapılan bir çalışmada;

karaci er ve böbrek transplantasyonu yapılmı hastalarda spontan dekolonizasyon oranı %34 bulunmu tur. Oral basitrasın, ramoplanin ve novobiyosin gibi antimikrobiallerin kullanımı VRE eradikasyonunda kısıtlı ba arı göstermi tir.(34,49)

### 2.9.6. Korunma ve Kontrol

Hastane içerisinde hastalar arasında enterokok yayılımında, temasın engellenmesi yani izolasyon en önemli korunma yöntemidir. Teması ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için; sa lık personeli arasında el antiseptisi, eldiven ve koruyucu önlük kullanımı gibi uygulamalar yaygınla tırılmalı ve özendirici tedbirler alınmalıdır. Yapılan çalı malarda hastane personelinin ellerinin hastalar arası bula ta önemli bir vektör oldu u gösterilmi tir. Maryland Üniversitesi'nde yo un bakım ünitelerinde aktif sürveyans uygulanmasının VRE geçi ini %39 oranında azalttı ı gösterilmi tir. Bir ba ka çalı mada önlük kullanımının 400.000 dolardan fazla yıllık tasarruf sa ladı ı bildirilmi tir. (49)

Bir VRE salgınında salgının önlenmesi amacı ile;

nfekte veya kolonize hastalar, tek ki ilik odaya alınır ya da bu olanak yok ise “cohorting” (VRE pozitif hastaların aynı odada kalması) uygulanır.

- Odaya her giri te eldiven giyilir.
- Hastanın dı kı inkontinansı, diyaresi, ileostomi, kolostomi, açık yara drenajı varsa, hasta veya çevre yüzeyleri ile temas etme durumu varsa gömlek giyilir.
- Odadaki e yalar ile gereksiz temas etmemeye çalı ılır. E er, dı kı gibi VRE yo unlu u fazla olan örnek ile temas edilirse eldiven de i tirilir.
- Odadan çıkarken, eldiven, önlük kirli sepetine atılır.
- Eldiven çıkarılırken VRE bula ı olabilece inden, eller klorheksidinli antiseptikle yıkanır. Sabunla yıkamak yeterli olmayacaktır (64). n vitro ko ullarda da enterokoklara en etkili antisepti in propanol ve klorheksidin kombinasyonu oldu u saptanmı tır (65).

VRE pozitif hastalarda kullanılan tıbbi aletler di er hastalar için kullanılmamalı, ortak kullanılacaksa dezenfekte edilmeli ve odalar arası e ya transferinden kaçınılmalı

Hasta taburcu olana de in, oda yeni hasta yatı larına kapatılır. Hasta taburcu olduktan sonra, e yalar, cihazlar temizlenir, dezenfekte edilir.

VRE pozitif hasta ile aynı odada izlenen hastalardan gaita veya rektal sürüntü kültürleri alınarak kolonizasyon yönünden ara tırılmalı ve VRE kolonizasyonu uzun süre devam edebildi i için, en az bir hafta arayla alınımı üç veya daha fazla negatif kültür sonucu elde edilene kadar ara tırmaya devam edilmelidir. Rektal sürüntü kültürlerinin duyarlı ı dı kı kültürüne e de erdir (66). VRE saptandı nda izolasyon önlemleri uygulanır.

Sa lık personelinde VRE ta ıyıcılı ı ve buna ba lı VRE yayılımı bildirilmi olmakla beraber sa lık personelindeki ta ıyıcılık VRE için tanımlanmı önemli bula yollarından biri de ildir. Ancak VRE yayılımı kontrol altına alınamıyorsa, sa lık personeli kronik cilt ve tırnak problemleri yönünden incelenmeli, epidemiyolojik olarak VRE yayılımı ile ili kili oldu u belirlenen VRE ta ıyıcısı personelin VRE negatif hastalara bakım hizmeti vermesinden kaçınılmalıdır. (59-62,67)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'nun 21.04.2014 tarihli ve 21.04.2014/155 nolu onayı ile başlanmıştır.

Haziran 2013 –ubat 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nin Pediatri Servisi, Pediatrik Hematoloji Servisi, Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda yatılı süresince haftada bir alınan perirektal sürüntülerle VRE rektal kolonizasyon araştırılmıştır. Toplam yatan hasta sayısı 1726 olup rektal kültürde VRE üreyen hastalar VRE pozitif kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı toplam 139'dur.

Tüm VRE pozitif hasta sayıları servislere göre dağılımı aşağıda belirtilmiştir. (Tablo 4)

**Tablo 4:** Tüm VRE pozitif hastaların yatıtları servise göre dağılımı

Yatılı Servis	VRE+ Hasta Sayısı
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	54 (%38,8)
Çocuk Hematoloji	50 (%36,0)
Çocuk Yoğun Bakım	24 (%17,3)
Çocuk Yenidoğan Yoğun Bakım	11 (%7,9)
<b>Toplam</b>	<b>139 (%100)</b>

VRE pozitif hastaların yaşı, cinsiyeti, yatılı klinik, tanısı, yatılı süresi, kaçınıcı gün VRE pozitif olduğu ve kullandığı antibiyotikler kaydedildi ve irdelendi.

### 3.1. Örneklerin Alınması ve Ekimi

Steril eküvyonlar ile rektal sürüntü örnekleri alındı. 6µg/ml vankomisin içeren enterokokosel agar plaklarına pasajlanarak 37°C’de 48 saat inkübe edildi.

Katalaz testi, safra eskulin testi, %6,5’luk NaCl’de üreme testi yapıldı. Katalaz negatif, safra eskulin ve tuzlu su besiyerlerinde üreyen su ların enterokok spp. oldu una karar verildi. Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi ile tiplendirme yapıldı. . Tüm suşlara vankomisin ve teikoplanin direnci E test yöntemi ile çalışıldı.

### 3.2. Tanımlamada Kullanılan Testler

#### 3.2.1. Katalaz testi:

Enterokok olduğu düşünülen koloniden lam üzerine konularak üzerine %3’lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) damlatıldı. O<sub>2</sub> üretimi sonucu hava kabarcığının oluşması pozitif test olarak kabul edilir. Katalaz testi negatif olan suşlar değerlendirmeye alındı.

#### 3.2.2. Safra eskulin testi:

Bu test belirli bazı bakterilerinin (enterokoklar ve D grubu streptokoklar) eskulini %4 safra tuzlu veya %40 safralı ortamda hidrolize etmesi temeline dayanır.

Eskulinin safralı ortamda hidrolizi glikoz ve eskuletinin açığa çıkmasına yol açar. Eskuletin zamanla besiyerindeki ferrik iyonlarla reaksiyona girerek siyah diffüz bir kompleks oluşturur.

Bu test için hazır olarak temin edilen Safra-eskulin agar kullanıldı. Bu besiyerine şüpheli koloniden ekim yapıldı. 35°C de 24-48 saatlik inkübasyon sonunda besiyerinde üreyen ve eskulini hidrolize ederek siyah renk oluşturan suşlar pozitif kabul edildi.

#### 3.2.3. %6,5’ luk NaCl de üreme testi:

Şüpheli koloniden besiyeri içerisine ekim yapılarak 35°C de 24-72 saat inkübe edildi. Besiyeri içerisinde bulanıklık oluşturan suşlar pozitif kabul edildi.

### 3.3. Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi:

Phoenix, bakteri ve mayaların tür düzeyinde tanımlamasını ve antibiyogram yapılmasını sağlayan, geniş bir veri tabanına sahip, tam otomatize bir sistemdir. Mikroorganizmaların tanımlamasında kullanılan panellerde, organizmanın kimliğini belirlemek için bir dizi geleneksel, kromojenik ve fluorojenik biyokimyasal test kullanılır. Tanımlama (ID) ve antibiyogramın (AST) aynı anda yapılabilen paneller, 136 mikro kuyucukta kurutulmuş reaktifler içeren polistiren içeren yapıdadır. Phoenix Paneli, 51 kuyucuklu ID tarafından ve 85 kuyucuklu AST tarafından oluşur. ID tarafı, kurutulmuş biyokimyasal substratlar ve 2 floresan kontrol kuyucu u bulunur. AST tarafı, liofilize antimikrobiyal madde içeren 84 kuyucuk ve 1 büyüme kontrol kuyucu u içerir. Cihazda inkübasyon 35°C'de yapılmaktadır. inkübasyon süresince cihaz, panelleri periyodik olarak test eder. Kuyucuklarda meydana gelmiş olan biyokimyasal reaksiyonlar veya bulanıklık otomatik olarak her 20 dakikada bir test ederek o etken için veriler sistemin veritabanında toplanır. Reaksiyonların tamamlanmasının ardından veri tabanındaki bilgilerle kıyaslayarak bakteri ve mayalar cins ve tür düzeyinde tanımlanmış olur.

### 3.4. E Test Yöntemi (AB Biodisk) :

Yayılmaya dayanan, ancak diskler yerine plastik stripler üzerinde bulunan antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir duyarlılık yöntemidir. Stripin bir tarafında ilaç, belirli ve sürekli bir konsantrasyon değişimi olacak şekilde ve kurutulmuş olarak bulunur. Diğer yüzünde de antimikrobiyal ajanın stripin ucundan olan uzaklığa karşılık gelen konsantrasyonları bir cetvel gibi sıralanmıştır. Standart bakteri inokulumu, katı ve test için uygun besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra stripler yerleştirilir. Inkübasyon süresi sonunda elips şeklindeki inhibisyon alanının stripi kestiği

konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir. E Test stripleri – 20°C’de saklanır. Kullanımdan 30 dk. önce çıkarılıp oda sıcaklığına ulaşması sağlanır.

Tüm suşlarda E-test yöntemi ile vankomisin, teikoplanin direnci araştırıldı ve tüm suşlar vankomisin MİK >256µg/ml, teikoplanin MİK>256µg/ml olup dirençli saptandı.

### **3.5.           statistiksel yöntem:**

Sürekli de i kenlerin normal da ılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmı tır. Normal da ılıma sahip olmayan de i kenlerin 2 ba ımsız grup kar ıla tırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmı tır. Kategorik de i kenler arasındaki ili ki ki-kare analizi ile test edilmi tır. Verilerin özetlenmesinde sayısal de i kenler için ortalama±std. sapma, sözel de i kenler için % ve frekans de erleri verilmi tır. Tanımlayıcı statistikler SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılarak hesaplanmı tır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmi tır.



## 4. BULGULAR

1 Haziran 2013 ile 1ubat 2014 tarihleri arasındaki 8 aylık dönemde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Pediatri Servisi, Pediatrik Hematoloji Servisi, Pediatrik Yoğun bakım ve Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesi'nde yatan 1726 hastadan yatışı sırasında alınan rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi olan hasta sayısı 139'dur. Hastaların 71'i (%51) erkek ve 68'i (%49) kızdır. Hastaların yaşları 0 ile 16 arasında değişmekteydi (ortalama 5 yıl). Hastaların yatış süresi 5 ile 395 gün arasında değişmekteydi (ortalama 55,2 gün). Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 1. en geç 163. gün meydana gelmiştir (ortalama 25. gün). Öncesinde dış merkezde yatan hastaların ise yatışının ortalama 11. gününde rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi olmuştur.

Hastaların ortalama yatış sayısı ise 2'dir.

13 hastada (%9,4) takiplerinde VRE'de negatifleşme oldu.

Hastalardan 14'ü (%10,1) hastanede ex olmuştur.

Bu 8 aylık dönemde yatan hastaların 43'ü (%31) Lösemi, 14'ü (%10) Kronik Böbrek Yetmezliği, 9'u (%6) Nefrotik sendrom ve geriye kalan diğer hastalar da çeşitli tanılarda kronik hastalıklara sahipti. (Tablo 5)

**Tablo 5:** VRE+ Hastaların tanılarına göre dağılımı

TANI	SAYI	YÜZDE
<b>Lösemi</b>	<b>43</b>	<b>30,9</b>
<b>Kronik Böbrek Yetmezliği</b>	<b>14</b>	<b>10,1</b>
<b>Nefrotik Sendrom</b>	<b>9</b>	<b>6,5</b>
<b>Prematurite</b>	6	4,3
<b>Akciğer Enfeksiyonu</b>	6	4,3
<b>İmmünyetmezlik</b>	6	4,3

<b>Metabolik Hastalık</b>	4	2,9
<b>Menenjit</b>	4	2,9
<b>Hipoksik skemik Ensefalopati</b>	4	2,9
<b>Meningomyelose</b>	4	2,9
<b>Hemofagositik Sendrom</b>	4	2,9
<b>Konjenital Kalp Hastalıkları</b>	3	2,2
<b>Kronik Karaciğer Yetmezliği</b>	3	2,2
<b>Hemolitik Üremik Sendrom</b>	3	2,2
<b>Tip 1 Diyabet</b>	3	2,2
<b>Kistik Fibrozis</b>	2	1,4
<b>Ülseratif Kolit</b>	2	1,4
<b>Oral Yolu Enfeksiyonu</b>	2	0,7
<b>Astım</b>	1	0,7
<b>İntestinal Lenfanjioektazi</b>	1	0,7
<b>Omfalose</b>	1	0,7
<b>Yenidoğanın Geçici Takipnesi</b>	1	0,7
<b>Konjenital Musküler Distrofi</b>	1	0,7
<b>Haftanmış Deri Sendromu</b>	1	0,7
<b>İnfektif Endokardit</b>	1	0,7
<b>Pulmoner Hipertansiyon</b>	1	0,7
<b>Aplastik Anemi</b>	1	0,7
<b>Ate</b>	1	0,7
<b>Hemofili</b>	1	0,7
<b>Epilepsi</b>	1	0,7
<b>Bilier Atrezi</b>	1	0,7
<b>Pansitopeni</b>	1	,7
<b>Spinal Musküler Atrofi</b>	1	,7
<b>Pankreatit</b>	1	,7
<b>Konjenital CMV</b>	1	,7
<b>Toplam</b>	139	30,9

Hastaların hemen hemen hepsi çoklu antibiyotik kullanmaktaydı. En az antibiyotik kullanan hasta hiç, en fazla kullanan hasta ise 13 farklı antibiyotik kullanımı olup ortalama 4,9 farklı antibiyotik kullanılmıştır. En fazla kullanılan antibiyotikler meropenem (90 hasta, %64,7), vankomisin (74 hasta, %53,2) ve amikasin'di (69 hasta, %49,6). (Tablo 6)

**Tablo 6:** VRE+ hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

<b>ANT BİYOTİKLER</b>		<b>Hasta Sayısı</b>
Glikopeptitler	<b>Vankomisin</b>	<b>74 (%53,2)</b>
	<b>Teikoplanin</b>	7 (%5)
Karbapenemler	<b>Meropenem</b>	<b>90 (%64,7)</b>
	<b>Imipenem</b>	3 (%2,2)
Makrolidler	<b>Klaritromisin</b>	26 (%18,7)
Aminoglikozitler	<b>Amikasin</b>	<b>69 (%49,6)</b>
	<b>Gentamisin</b>	9 (%6,5)
Penisilinler	<b>Ampisilin-sulbaktam</b>	40 (%28,8)
	<b>Tazosin-piperasilin</b>	33 (%23,7)
Antimetabolit	<b>Ko-metaksazol</b>	22 (%15,8)
Üçüncü Kuşak Sefalosporinler	<b>Sulbaktam-sefaperazon</b>	41 (%29,5)
	<b>Seftriakson</b>	31 (%22,3)
	<b>Sefotaksim</b>	13 (%9,4)
	<b>Seftazidim</b>	8 (%5,8)
5-Nitroimidazol	<b>Metranidazol</b>	34 (%24,5)
Kinolonlar	<b>Siprofloksasin</b>	5 (%3,6)
Oksazolidinonlar	<b>Linezolid</b>	22 (%15,8)
Polimiksinler	<b>Kolistin</b>	7 (%5,0)
Antifungaller	<b>Amfoterisin B</b>	38 (%27,3)
	<b>Flukonazol</b>	48 (%34,5)
	<b>Variconazole</b>	2 (%1,4)
	<b>Kaspofungin</b>	3 (%2,2)
Antiviraller	<b>Oseltamivir</b>	17 (%12,2)

	<b>Asiklovir</b>	11 (%7,9)
	<b>Gansiklovir</b>	6 (% 4,3)

60 hasta (%43,2) yüksek doz steroid kullanmaktaydı. Herhangi bir immunsupresif kullanan hasta sayısı ise 54'tü (%38,8).

### **PED ATR SERVİSİ**

Pediatric servisinde yatan 54 hastanın 27'si (% 50) erkek ve 27'si (% 50) kızdı. Hastaların yaşları 0 ile 16 arasında değişmekteydi (ortalama 6,1 yıl). Hastaların yatma süresi 5 ile 85 gün arasında değişmekteydi (ortalama 27,3 gün). Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 1. en geç 47. gün meydana gelmekteydi (ortalama 13. gün).

En az antibiyotik kullanan hasta hiç, en fazla kullanan hasta ise 12 farklı antibiyotik kullanımı olup ortalama 3,3 farklı antibiyotik kullanılmıdır. En fazla kullanılan antibiyotikler meropenem (26 hasta, % 48,1), amikasin (23 hasta, % 42,6), seftriakson (20 hasta, % 37,0), ampicilin sulbaktam (19 hasta, % 35,2) ve vankomisin'dir (17 hasta, % 31,5) (Tablo 7)

10 hasta (% 18,5) yüksek doz steroid kullanmaktaydı. Herhangi bir immunsupresif kullanan hasta sayısı ise 6'ydı. (% 11,1).

Bu dönemde yatan hastaların 9'u (% 16,7) Kronik Böbrek Yetmezliği, 8'i (% 14,8) Nefrotik Sendrom ve geriye kalan diğer hastalar da çeşitli tanılarda kronik hastalıklara sahipti.

**Tablo 7:** Pediatric Servisi'nde yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Meropenem</b>	26	% 48,1
<b>Amikasin</b>	23	% 42,6
<b>Seftriakson</b>	20	% 37,0
<b>Ampicilin Sulbaktam</b>	19	% 35,2
<b>Vankomisin</b>	17	% 31,5

## PEDİATRİK HEMATOLOJİ SERVİSİ

Pediyatrik Hematoloji Servisi'nde yatan 50 hastanın 30'u (% 60) erkek ve 20'si (% 40) kızdı. Hastaların yaşları 3 ay ile 16 yıl arasında değişmekteydi (ortalama 6,4 yıl). Hastaların yatış süresi 17 ile 141 gün arasında değişmekteydi (ortalama 60 gün). Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 2. en geç 105. gün meydana gelmiştir (ortalama 29. gün).

En az antibiyotik kullanan hasta 2, en fazla kullanan hasta ise 10 farklı antibiyotik kullanmış olup ortalama 5,8 farklı antibiyotik kullanılmıştır. En fazla kullanılan antibiyotikler meropenem (34 hasta, % 68), vankomisin (34 hasta, % 68), sulbaktam sefaperazon (34 hasta, % 68), flukonazol (33 hasta, % 66), piperasilin tazobaktam (29 hasta, % 58) ve amikasin (27 hasta, % 54) ve amfoterisin B'yi (24 hasta (% 48) (Tablo 8).

47 hasta (% 94) yüksek doz steroid kullanmaktaydı. Herhangi bir immünsupresif kullanan hasta sayısı ise 47'di. (% 94).

Bu dönemde yatan hastaların 43'ü (% 86) Lösemi, 4'ü (% 8) Hemofagositik Sendrom ve geriye kalan diğer hastalar da çeşitli tanılarda kronik hastalıklara sahipti.

**Tablo 8:** Pediyatrik Hematoloji Servisi'nde yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Meropenem</b>	34	% 68
<b>Vankomisin</b>	34	% 68
<b>Sulbaktam Sefaperazon</b>	34	% 68
<b>Flukonazol</b>	33	% 66
<b>Piperasilin Tazobaktam</b>	29	% 58
<b>Amikasin</b>	27	% 54
<b>Amfoterisin B</b>	24	% 48

## YENİ DOĞAN YÖNÜ BAKIM ÜNİTESİ

Yenidoğan Yönu Bakım Ünitesinde yatan 11 hastanın 6'sı (% 54,5) erkek ve 5'i (% 45,5) kızdı. Hastaların yatı süresi 7 ile 323 gün arasında de imekteydi (ortalama 86,8 gün). Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 2. en geç 80. gün meydana gelmi tir (ortalama 37. gün).

En az antibiyotik kullanan hasta 2, en fazla kullanan hasta ise 11 farklı antibiyotik kullanımı olup ortalama 5,4 farklı antibiyotik kullanılmıştır. En fazla kullanılan antibiyotikler ampisilin (10 hasta, % 90,9), meropenem (8 hasta, % 72,7), gentamisin (8 hasta, % 72,7), metranidazol (5 hasta, % 45,5), vankomisin (5 hasta, % 45,5) ve amikasin'di (4 hasta, % 36,4) (Tablo 9).

Hiçbir hasta steroid ya da immunsupresif tedavi almamıştır.

Bu dönemde yatan hastaların 6'sı (% 54,5) prematürite, 2'si (% 18,2) Kronik Böbrek Yetmezliği ve geriye kalan diğer hastalar da çe itli tanılarda kronik hastalıklara sahipti.

**Tablo 9:** Yenidoğan Yönu bakımında yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

ANTİBİYOTİKLER	Hasta Sayısı	Yüzde
Ampisilin	10	% 90,9
Meropenem	8	% 72,7
Gentamisin	8	% 72,7
Metranidazol	5	% 45,5
Vankomisin	5	% 45,5
Amikasin	4	% 36,4

## PEDİATRİK YÖNÜ BAKIM ÜNİTESİ

Pediyatrik Yönu Bakım Ünitesinde yatan 24 hastanın 8'i (% 33,3) erkek ve 16'si (% 66,7) kızdı. Hastaların yaşları 3 ay ile 12 arasında de imekteydi (ortalama 2,5 yıl). Hastaların yatı süresi 9 ile 395 gün arasında de imekteydi (ortalama 93,5 gün). Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 2. en geç 163. gün meydana gelmi tir (ortalama 36. gün).

En az antibiyotik kullanan hasta 3, en fazla kullanan hasta ise 13 farklı antibiyotik kullanımı olup ortalama 6,0 farklı antibiyotik kullanılmıştır. En fazla kullanılan antibiyotikler meropenem (22 hasta, % 91,7), vankomisin (18 hasta, % 75,0), amikasin (15 hasta, % 62,5) ve linezolid'dir (12 hasta, % 50,0) (Tablo 10).

3 hasta (% 12,5) yüksek doz steroid kullanmaktaydı. Herhangi bir immünyetmezlik kullanan hasta sayısı ise 1'dir. (% 4,2).

Hastaların 10'u (% 41,7) ex oldu.

Bu dönemde yatan hastaların 4'ü (% 16,7) Hipoksik skemik Ensefalopati, 3'ü (%12,5) Kronik Böbrek Yetmezliği, 3'ü (% 12,5) immünyetmezlik ve geriye kalan diğer hastalar da çeşitli tanımlarda kronik hastalıklara sahipti.

**Tablo 10:** Pediatrik Yo un bakım'da yatan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

<b>ANT B YOT KLER</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Meropenem</b>	22	% 91,7
<b>Vankomisin</b>	18	% 75,0
<b>Amikasin</b>	15	% 62,5
<b>Linezolid</b>	12	% 50,0

Pediatric Servisi, Pediatric Hematoloji Servisi, Pediatric Yo un bakım ve Yenido an Yo un bakım Ünitesi'nde yatan 1726 hastadan yatışı döneminde rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi olan hasta sayısı 139'dur (% 8). Pediatric servisinde yatan 1202 hastanın 54'ünde (% 4,5), Pediatric Hematoloji servisinde yatan 257 hastanın 50'sinde (%19,5), Pediatric Yo un Bakım'da yatan 55 hastanın 24'ünde (%43,5) ve Yenido an Yo un Bakım Ünitesin'nde yatan 212 hastanın 11'inde (%5) VRE pozitifliği saptanmıştır. (Tablo 11)

**Tablo 11:** VRE pozitif hastaların yatışı servisteki tüm hastalar içindeki oranı

<b>Yatışı Servis</b>	<b>Toplam Hasta Sayısı</b>	<b>VRE+ Hasta Sayısı</b>
<b>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları</b>	1202	54 (%4,5)
<b>Çocuk Hematoloji</b>	257	50 (%19,5)
<b>Çocuk Yoğun Bakım</b>	55	24 (%43,5)
<b>Yenidoğan Yoğun Bakım</b>	212	11 (%5,0)
<b>Toplam</b>	1726	139 (%8)

Pediyatrik Yoğun Bakım ve Pediyatrik Hematoloji Servisleri'nde VRE pozitiflik oranı Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediyatri Servisi'ne kıyasla bariz bir şekilde daha yüksektir. Yatış süresinin, çoklu antibiyotik kullanımının, steroid ve immünyosupresif kullanımın bu servislerde yatan hastaların rektal sürüntü kültüründe VRE üremesine katkısını incelemek için servisleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Pediyatrik Yoğun Bakım ve Pediyatri Servisi karşılaştırıldığında VRE+ hastaların Pediyatrik Yoğun Bakım'da ortalama yatış süresi 93,4 gün iken Pediyatri Servisi'nde ortalama yatış süresi 27,3 gündür. VRE+ hastaların Pediyatrik Yoğun Bakım'da kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 6,1 iken Pediyatri Servisi'nde kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 3,3'tür. P değeri sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p<0,001$  olup anlamlı fark bulunmuştur.

Pediyatrik Yoğun Bakım ve Yenidoğan Yoğun Bakım Servisleri karşılaştırıldığında VRE+ hastaların Pediyatrik Yoğun Bakım'da ortalama yatış süresi 93,4 gün iken Yenidoğan Yoğun Bakım'da ortalama yatış süresi 86,8 gündür. VRE+ hastaların Pediyatrik Yoğun Bakım'da kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 6,1 iken Pediyatri Servisi'nde kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 5,4'tür. P değeri sırasıyla  $p=0,84$  ve  $p=0,50$  olup anlamlı fark saptanmamıştır.

Pediyatrik Hematoloji Servisi ve Pediyatri Servisi karşılaştırıldığında VRE+ hastaların Pediyatrik Hematoloji Servisi'nde ortalama yatış süresi 60,1 gün iken Pediyatri Servisi'nde ortalama yatış süresi 27,3 gündür. VRE+ hastaların Pediyatrik Hematoloji Servisi'nde kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 5,8 iken Pediyatri Servisi'nde kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 3,3'tür. P değeri her iki durumda da  $p<0,001$  olup anlamlı fark bulunmuştur. Pediyatrik Hematoloji Servisi'nde steroid kullanan hasta sayısı 47 (%94) ve immünyosupresif kullanan hasta sayısı 47 (%94) iken Pediyatri Servisi'nde



steroid kullanan hasta sayısı 10 (% 18,5) ve immunsupresif kullanan hasta sayısı 6'ydi. (% 11,1). P de eri her iki durumda da  $p<0,001$  olup anlamlı fark bulunmu tur.

Pediatric Yo un Bakım, Pediatric Hematoloji Servisi, Yenido an Yo un Bakım ve Pediatri Servisi vankomisin kullanımını açısından kar ıla tırıldı ında VRE+ hastalarda vankomisin kullanımını sırasıyla % 75,5, % 68, % 45,5 ve % 31,5'dir. Pediatric Yo un Bakım ve Pediatric Hematoloji Servisi, Pediatri Servisi ile kar ıla tırıldı ında p de eri her iki durumda da  $p<0,01$  olup anlamlı fark bulunmu tur. Fakat Pediatric Yo un Bakım ve Pediatric Hematoloji Servisi, Yenido an Yo un Bakım servisi ile kar ıla tırıldı ında p de eri sırasıyla  $p=182$  ve  $p=0,130$  olup anlamlı fark bulunamamı tır.

Vankomisin kullanan hastalar, vankomisin kullanmayan hastalarla kar ıla tırıldı ında vankomisin kullanan hastaların ortalama yatı süresi 68 gün, VRE'nin ilk üredi i gün 28. gün iken; vankomisin kullanmayan hastalarda ortalama yatı süresi 40 gün, VRE'nin ilk üredi i gün 20. gündür. P de eri sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.025$  olup anlamlı fark saptanmı tır.

## 5. TARTI MA

Günümüzde uygunsuz ve çoklu antibiyotik kullanımı ve hastaların uzun süreli hospitalizasyonu bazı enfeksiyonların giderek daha dirençli olmasına yol açmaktadır. Bu da enfeksiyonların kontrol altına alınmasını ve tedavisini zorla tırmaktadır.

İnsan bağırsak florasının doğal üyeleri olan enterokoklar, düşük virulanslarına rağmen, antibiyotiklerin uzun süreli ve gereksiz kullanımı sonucu bir çok antimikrobiyale karşı direnç kazanarak önemli nozokomiyal patojenlerden biri haline gelmiştir. İnsanlarda VRE sıklıkla GIS'te kolonize olur. Bu kolonizasyon semptom vermeden uzun süre devam eder ve diğer hastalara geçi te rezervuar olarak rol oynar. Enterokok türlerinde vankomisine duyarlı ve dirençli suşlar arasında virulans farkı saptanmamıştır. Ancak vankomisine duyarlı suşlarla olan bakteriyemilerde mortalite oranı %13.6-27 arasında iken, VRE bakteriyemisinde bu oranın %36.6-52 arasında olduğu saptanmıştır (68).

İlk VRE suşu 1988 yılında Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'den bildirilmiştir. Hemen ardından Fransa, Belçika, Almanya gibi diğer Avrupa ülkelerinden bildirilmiş, ABD'de daha sonra saptanmış ve çok hızlı bir yayılım göstermiştir (11). Yurdumuzda ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiş ve bunu diğer olgular izlemiştir (12).

VRE kolonizasyonunun yayılmasını engellemek ve kolonize hastalarda enfeksiyonu önlemek önemlidir. Bu nedenle periyodik rektal ve perirektal sürüntü örneklerinin alınması VRE kolonizasyonunu tespit etmede altın standarttır.

Ceryan ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir çalışmada, üç gün ya da daha uzun süre hastanede yatan hastalardan rektal sürüntü örnekleri alınmış ve izole edilen 197 enterokok suşundan 5 (%2.5)' inde vankomisin direnci saptanmıştır. İstanbul'da tüm

departmanları içine alan bir çalı mada 250 hastanın 38'inde (% 15) VRE izole edilmi tir (70). Bizim Çalı mamızda ise 1726 hastadan rektal sürüntü örne i alındı. 139 (% 8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı. Söz konusu çalı malarda elde edilen VRE kolonizasyon oranlarının çalı mamızda elde edilen orana yakın oldu u söylenebilir. Singapur'da yapılan bir çalı mada 299 hastanın dı kı örne inden 35'inde (% 12,3) VRE saptanmı tir (71). VRE kolonizasyonunu saptamaya yönelik yapılan di er çalı malarda ise VRE oranı Hollanda'da %2 (72), Belçika'da ise %3,5 (73) olarak bildirilmi tir. ABD'de Teksas'ta (74) yapılan bir çalı mada ise VRE ta ıyıcılık oranı %16 olarak bildirilmi tir. Avrupada'ki VRE kolonizasyonu ABD ve ÷lkemize kıyasla daha dü ÷k görünmektedir.

Vankomisine dirençli enterokoklar için risk grubunu oluşturan hastalarda daha yüksek oranda VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonuna rastlanmaktadır. Zaas ve arkadaş larının (75) yaptı ı bir çalı mada 197 kanser hastası 4 yıllık bir süreçte takip edilmi tir. 24 hastada (% 13,4) VRE kolonizasyonu saptanmı tir. Risk faktörleri olarak immunsupresyon, nötropeni, akut böbrek yetmezli i, diabetes mellitus birlikteli i, gastrointestinal giri imler ve vankomisin kullanımı oldu u bildirilmi tir. Nourse ve arkadaş larının (76) bir çocuk onkoloji hastanesinde yaptı ı bir çalı mada hastaların 14'ünde (% 19) VRE saptanmı . Bu hastalar 41 ki ilik bir kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında nötropeni süresinin, alınan antibiyotik sayısı ve süresinin yanında özellikle teikoplanin, seftazidim ve amikasin kullanımının VRE kolonizasyonu için risk faktörü oldu u belirlenmi tir. Bizim çalı mamızda ise pediatrik hematoloji ünitesinde VRE oranı % 19,5 olarak saptanmı olup çoklu antibiyotik kullanımı, vankomisin kullanımı, uzun süreli yatı , steroid ve immunsupresyon kullanımının VRE riskini arttıran etkenler arasında oldu u saptanmı tir. Bizim çalı mamızda hastalardan teikoplanin kullanan hasta sayısı yalnızca 2 (% 4) iken, seftazidim kullanan hiç hasta yoktur. Hastalarda nötropeni varlı ı verileri taranmamakla birlikte klinikte yatan 43 hasta (% 86) ALL olup yattıkları dönemde nötropeniye girmi olma ihtimalleri yüksek görünmektedir. VRE oranı ve risk faktörleri nispeten benzerdir.

srail'de yapılan bir çalı mada VRE rektal ta ıyıcılı ı prevalansı iki farklı risk grubunda, yo un bakım ünitesinden 61 hastada ve diyalize giren 92 hastada 6 aylık bir süreçte ara tırılmı tir. Yo un bakım ünitesindeki hastaların 14' ünde ( %23), diyalize giren hastaların 4' ünde (%4,3) VRE ta ıyıcılı ı saptanmı tir. Bu iki grupta da yatı

süresinin uzun olması (ortalama 39 gün) ve uzun süre antibiyotik kullanımı (özellikle vankomisin) önemli risk faktörü olarak tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki 55 hastanın 24'ünde (% 43) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da uzun yatış süresi ve çoklu antibiyotik kullanımının VRE risk faktörü olduğu belirlenmiştir. VRE oranının hastanemizde daha fazla olması yatış sürelerinin nispeten farklı olması ile açıklanabilir (Ortalama 93,5 gün).

Christenson ve arkadaşlarının (78) Utah'taki bir çocuk hastanesinde yaptığı çalışmada 112 hastadan 6'sında (% 5) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Tüm hastalarda sefalosporinler ve vankomisinden oluşan geniş spektrumlu antibiyotik kullanıma öyküsü mevcuttu. Nolan ve arkadaşlarının (79) pediatrik onkoloji hastalarında yaptığı bir çalışmada 16 VRE pozitif hasta 62 kontrol hasta ile karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmada temas kurallarına uyulmaması ve gastrointestinal tıbbi alet varlığı VRE için birer risk faktörü olarak saptanmıştır. Bizim ünitelerimizde de temas ve enfeksiyon kontrol kurallarına uyulmakla birlikte VRE kolonizasyon oranı daha yüksektir (% 8).

Gaziantep Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada onkoloji, yanık, çocuk cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada VRE kolonizasyon oranı % 14,6 (18/123) olarak saptanmıştır. Sıkı temas izolasyonunun uygulanmasıyla kolonizasyonun % 3,3'e gerilediği görülmüştür (80). Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle temas izolasyonunda tüm personelin tekrarlayan şekilde bilinçlendirilmesi yoluna gidilmemesi ve hastanemizin 3. basamak bir hastane olması sebebiyle VRE oranının kliniğimizde nispeten daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde Byers ve arkadaşları (81) ise yoğun bakım ünitesinde VRE kolonizasyonunu %6 olarak bulmuş ve VRE'li hasta ile teması önemli bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir.

İstanbul'da çocuk onkoloji hastanesinde yapılan bir çalışmada 311 hastanın 32'sinde (% 10) VRE üremesi tespit edilmiştir. 20 hasta ALL (% 62)'ydi. En sık rastlanan risk faktörleri santral kateter uygulaması, kemoterapi tedavisi ve immunsupresyon tedavisi varlığı, steroid kullanımı, vankomisin, teikoplanin, seftazidim, amikasin, sefalosporin grubu antibiyotiklerin sık ve uzun süre kullanılması ve refakatçide % 25 VRE kolonizasyonu olarak kaydedilmiştir (82). Bizim çalışmamızda Hematoloji Ünitesi'nde VRE oranı % 19,5 olup daha yüksektir. Steroid ve immunsupresyon kullanımı benzer görünmektedir. VRE oranının bizim çalışmamızda

daha yüksek olması hastaların yatışı süresince başta vankomisin ve meropenem olmak üzere ortalama 5,8 farklı antibiyotik kullanımının olması olabilir.

Grayson ve arkadaşlarının (83) 134 yenidoğan bakım hastasını içeren çalışmasında 1 (% 0.7) hastada VRE kolonizasyonu saptanmıştır. VRE oranının belirgin şekilde düşük olması VRE + hastaların ortalama yatışı süresinin (17.5 gün) kısa olması ile açıklanabilir. Nitekim bizim çalışmamızda yenidoğan bakımında ortalama yatışı süresi 93,5 gün olup hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi ortalama 36. Gün gerçekleşmiştir.

Elizaga (84) uzun dönem bakım merkezlerinde kalan 100 kişide VRE kolonizasyonu açısından risk faktörlerini inceledi ve 45 hastada (% 45) VRE saptanmıştır. Uzun dönem hastanede yatışı, uzun antibiyotik kullanım öyküsü ve bası yarası varlığının anlamlı risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da antibiyotikler özellikle vankomisin ve sefalosporinler olmak üzere her birinin VRE açısından risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Uzun dönem bakım merkezlerinin riski çok artırıp VRE için major rezervuar yerleri olarak görülmektedir. Kronik hastalıkların ve uzun süre antibiyotik kullanımının VRE için majör risk faktörleri olduğunu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızdaki % 31 hasta ALL, % 10 hasta kronik böbrek yetmezliği ve geriye kalan hastalıkların hemen hemen tümü kronik hastalıklara sahiptir.

Ostrowski ve arkadaşları (85) cerrahi yenidoğan bakım ünitesinde VRE kolonizasyonunu %12 olarak bulmuş ve risk faktörleri olarak ise ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, uzun süre hastanede yatışı, solid organ transplantasyonu ve daha önceden yenidoğan bakım ünitesinde yatışı tespit etmişlerdir. Çalışmada vankomisin kullanımı risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu vankomisin kullanımı ve uzun süreli yatışı arasındaki kuvvetli korelasyona bağlı olarak uzun süre yatan hastalarda kullanılan tek antibiyotik vankomisin olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da vankomisin kullananlar ile kullanmayanlar kıyaslandığında vankomisin kullananların yatışı süresi (68 vs 40 gün) ve VRE üreme zamanı (29. vs 20. gün) belirgin şekilde daha uzun görülmektedir. Fakat vankomisin kullanma oranı anlamlı şekilde yüksek olan Hematoloji ve Yenidoğan bakım üniteleri'nde VRE oranı artmaktadır. Vankomisinin etkisini araştırmak için kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada hematoloji ve onkoloji kliniğinde yatan hastalarda 1998 yılında VRE oranı %15.1 iken glikopeptit ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının yaklaşık % 70 oranında kısıtlanması ile bu oran 2000 yılında %6.1'e düşmüştür (86). Bizim çalışmamızda 3. kuşak sefalosporin kullanım oranı VRE oranının en fazla görüldüğü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Hematoloji Servisinde düşük oranda kullanılmaktaydı.

Edmond ve arkadaşlarının (87) onkoloji hastanesinde yaptıkları bir çalışmada anaerob ajanların (metronidazol, klindamisin ve imipenem) kullanımının, nütropenin ve çoklu antibiyotik kullanımının VRE bakteremisi ve mortalite (% 73) gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. DiazGranadoz'un (88) yaptığı kontrollü bir çalışmada Hematoloji ve Onkoloji hastalarında VRE+ hastalarda VSE hastalara oranla bakteriyemisinin çok daha hızlı gelişimi ve mortaliteyi belirgin olarak arttırdığını saptanmıştır. Haas'ın (89) çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise VRE ve VSE arasında mortalite bakımından anlamlı fark bulunamamış fakat uzun dönem ventilatörde kalma, immünyosüpresif kullanımı, öncesinde vankomisin kullanımının VRE insidansını arttırdığını belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda VRE bakteriyemisi araştırılmamıştır. Anaerob kullanımı ise diğer antibiyotiklere nispeten belirgin düşüktür (% 24,5). İmmünyosüpresif kullanımı ve vankomisin kullanımı ise bizim çalışmamızda da risk faktörü olarak bulunmuştur.

Fridkin ve arkadaşları (90) yoğun bakım ünitesinde yaptıkları 3 yıllık bir çalışmada, 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımının, diğer faktörlerden bağımsız olarak VRE insidansında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yapılan kontrollü bir çalışmada VRE oranı % 14 olarak saptanmıştır. VRE risk faktörleri, son basamak hastane olmak, son 6 ay içinde hospitalizasyon, çoklu antibiyotik kullanımı ve son 6 ayda vankomisin, kinolon ve sefalosporin kullanımı olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza kıyasla VRE oranı yüksektir. Çalışmamız 3. basamak bir hastanede gerçekleştirilmiştir. Hastaların hemen hemen tamamı hastaneye birden fazla yatış gerçekleştirilmiş olup ortalama 2 defa hastanede yatmıştır. Çalışmamız pediatrik hastalarda yapıldığından kinolon türü antibiyotikler bariz şekilde az kullanılmıştır (% 3,6) (91).

Song ve arkadaşlarının (92) yaptığı bir çalışmada Yoğun Bakım'a alınmadan önce serviste veya başka bir hastanede yatış öyküsü ve uzun antibiyotik kullanımının

VRE riskinde artışa sebep oldu u bildirilmi . Çalı mamızda hastaların % 22,3'ü dı merkezden sevkle hastanemize yatırılmı olup yalnızca dı merkezden gelen hastaların ortalama 11. gün rektal kolonizasyonunda VRE üremesi olmu olup ortalama 25. gün VRE pozitif olan genel hasta ortalamasına göre anlamlı derecede kısadır.

Falk ve arkadaşlarının (93) yaptığı ı bir çalı mada ishalin ve antiasit kullanımın VRE için ba ımsız bir risk faktörü oldu u tespit edilmi tir. Çalı mamızda bu risk faktörleri ara tılmamı tır.

Pediyatrik Yenido an'da VRE ile ilgili henüz çalı ma yoktur. Pediyatrik Yo un bakım ve Yenido an Yo un Bakım Üniteleri kar ıla tırıldı nda yatı süreleri, çoklu antibiyotik kullanımı ve vankomisin kullanımı arasında anlamlı fark saptanmadı ı halde Pediyatrik Yo un Bakım hastalarındaki VRE pozitiflik oranının Yenido an Yo un Bakım hastalarına kıyasla bariz bir eilde yüksek olmasında, Pediyatrik Yo un Bakım'a servislerden gelen hasta sayısının fazla olması, VRE kontrol önlemlerinin Yenido an Yo un bakım'da daha sıkı olması ve yenido anın kendi fizyolojik özelliklerinin katkısının etkisi olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNER LER

1. Çalı mamızda 1726 hastadan rektal sürüntü örne i alındı. 139 (% 8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı.
2. Çalı mamızda özellikle Pediatrik Yo un Bakım ve Pediatrik Hematoloji Ünitelerindeki VRE oranı ( sırasıyla % 43,5 ve % 19,5) belirgin olarak yüksekti.
3. Ortalama yatı süresi 55,2 gün olup belirgin olarak uzundu.
4. En fazla kullnılan antibiyotiklerin vankomisin, meropenem ve amikasin oldu u tespit edildi.
5. Ortalama kullanılan antibiyotik sayısı 4,9'du.
6. En fazla kar ıla ılan tanı ise Lösemi ve Kronik böbrek yetmezli iydi.
7. Ülkemizde VRE infeksiyonları ve bu infeksiyonların yayılımının kontrolü için ampirik antibiyotik tedavisinin rasyonel olması ve hastane infeksiyon sürveyanslarının yapılması önemlidir.
8. Yatı sürelerinin genellikle uzun oldu u dikkate alındı ında hastaların hospitalizasyonu gereksiz yere uzatılmamalıdır.
9. nfeksiyon risk faktörlerinin, hazırlayıcı etkenlerin, direnç saptama ve tarama yöntemleri ile korunma yollarının iyi bilinmesi gerekmektedir.
10. Bula ın azaltılması için VRE'li hastalar izole edilmeli, her hasta için ayrı malzeme kullanılmalı, çevre ve tıbbi malzeme uygun dezenfektanlar ile dezenfekte edilmeli, personel el yıkama, eldiven giyme ve önlük takma gibi önlemlere hassasiyetle uyulmalıdır.



## 7. KAYNAKLAR:

1. Huycke M, Sahm D, Gilmore M. Multiple drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239-49.
2. Gültekin M. Enterokoklar: Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenez. Gram Pozitif Bakteri enfeksiyonları. Ankara 2004:121-140.
3. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
4. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3):128-40.
5. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309-32.
6. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(4): 851-65.
7. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4): 760-6.
8. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(3B): 72S-5S.
9. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2): 183-7.

10. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 585-615.
11. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1: 57-8.
12. Vural T, ekercio lu AO, Ö ünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* su u, ANKEM 1998;12(2): 113.
13. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Ba kanlı ı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans a ı (UHESA) raporu. Özet veri, 2010.
14. Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(2): 367-84.
15. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009;155:1749-1757.
16. Murray B. E. The life and times enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3: 45 – 65.
17. 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.
18. 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.* 6th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 2005: 66-431.
19. Ruoff K. L. Maza L., Murtagh M. S., et al. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 435 – 7.
20. Facklam R. R., Sahn F. D. *Enterococcus*. *Manual of Clin. Microbiol.* 9th edition. Washington D.C. American Society for Microbiology;1998: 14-308

21. Robert C., Moellering J. R. Enterococcus species bovis and Leuconostoc species. Principles and Practise of Infectious Disease 6th edition. Churchill – Livingstone; 2005: 2147-2417.
22. Edmond M. B., Ober J. F., Weinbaum D. L., et al. Vancomycin-resistant E. faecium bacteriemia: Risk factors for infection. Clin. Infect. Dis. 1995; 20:1120 - 26.
23. Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence Factors of Enterococcus faecalis: Relationship To Endodontic disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15:308-320.
24. Wilke AT, Söyletir Güner, Doğanay M. In: Korten V. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, eds. Cilt 2 2002:1497-1506
25. Chow J. W. Aminoglycoside resistance in enterococci. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 586 – 9.
26. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora Dergisi, 2000; 1 (5): 24 – 33.
27. Sood S, Malhotra M, Das-Arti Kapil BK. Enterococcal infections - antimicrobial resistance. Indian J Med Res. 2008;128:111-112.
28. Centers for Disease Control and Prevention Hospital Infection Program. (On-line) <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/nnis> 14 November 2000, date last accessed).
29. Yıldırım M. Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen İnfeksiyonlar. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 2: 46-52.
30. Ta ova Y, nal AS. Enterokok infeksiyonlarında klinik. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen nfeksiyonlar. BilimselTıp Yayınevi. 2004; 17-22.
31. Ba ustao lu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram Pozitif Bakteri nfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2004: 141-158.

32. ardan YÇ. Enterokoklarda direnç sorunu. Ed: ardan YÇ. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004:10-16.
33. Baustao lu A, Aydo an H. Enterokoklar. Ed: Uzun Ö. enfeksiyon Hastalıkları Serisi. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2002;5(2):45-60.
34. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000; 13: 686-707.
35. Klare I, Konstabel C, Badstubner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *International Journal of Food Microbiology* . 2003; 88: 269–290.
36. Derbentli . Nozokomiyal enterokok enfeksiyonları. *Galenos*. 1998;23: 14-17
37. Murray BE, Mederski-Samoraj B. Transferable beta-lactamase a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest* 1983; 72: 1168-1171.
38. Murray BE. Diversity among Multidrug-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases*. 1998; 4:37-47.
39. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin Resistance in Enterococci Due to Synthesis of Precursors Terminating in D-Alanyl-D-Serine. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2005; 49:21–25.
40. Kutlu SS, Dokuzo uz B. Enterokok enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. Ed: Ünal S,Vahapo lu H. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004: 23-32.
41. Lefort A, Mainandi JL, Tod M, Lortholory O. Antienterococcal antibiotics. *Med Clin North Ame* 2000; 6:1471-1495.

42. Testa RT, Peterson PF, Jacobus NV, Sum P, Lee VJ, Tally F. In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycylcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37:2770–2777.
43. Burney S, Landman D, Quale JM. Activity of clinafloxacin against multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38:68–70.
44. Piddock LJV. New quinolones and gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:163–169.
45. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahn DF.. In vivo development of teicoplanin resistance in VanB *Enterococcus faecium* isolate. *J. Infect. Dis.* 1993; 167:1224–1227.
46. Sabol K, Patterson JE, Lewis JS. Emergence of Daptomycin Resistance in *Enterococcus faecium* during Daptomycin Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005; 49:1664-1665.
47. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, Johnson JA, Johnson RJ, Farness KM, Holloway WJ, Steele-Moore L.. In vitro activity of LY333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. *Antmicrob. Agents. Chemother.* 1996; 40:2416–2419.
48. Bostic G D, Peri LA, Thal LA, Zervos MJ. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*1998; 30:109–112.
49. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:529-536.
50. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51 (Suppl): 13-21.

51. Kreft B., Marre R., Schramm U., Wirth R. Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infect. Immun.* 1992; 60 (1): 25 – 30.
52. 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.
53. Tornieporth N. G., Roberts R. B., John J., Hafner A., Riley L. W. Risk factors associated with vancomycin-resistant *E. faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 767-72.
54. 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.
55. Perl T. M. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999; 3; 106 (5A): 26-37.
56. 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.
57. Çetinkaya Y. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004:171-85.
58. Delisle S., Perl T. M. Vancomycin-resistant enterococci: A road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest.* 2003; 123: 504-18.
59. Guidelines For The Prevention And Control Of Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) In Long Term Care Facilities; Maryland Department of Health and Mental Hygiene Epidemiology and Disease Control Program. March 1996.

60. Centers for Disease Control and Prevention's Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) special report. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16:105-113.
61. Alp , ardan YÇ.Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2008; 39:89-95.
62. Kim M, Lee S, Lim J, Seo KS, Kim Y, Han K, Choi JH, Yoo JH, Choi SM, Shin WS, Lee DG, Kim KM. Rectal Surveillance Culture of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospitalized Patients at Hematology-Oncology Unit. *Infect Chemother.* 2003; 35:123-129.
63. Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, Power DA. Probiotic treatment of vancomycin resistant enterococci: a randomised controlled trial. *MJA.* 2007; 186: 454-457.
64. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992;327:88-93.
65. Kampf G, Hofer M, Wendt C. Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *J Hosp Infect* 1999;42:143-50.1.
66. Weinstein JW, Tallapraga S, Farrel P, Dembry LM. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1996;34:210-2.
67. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *Int J. AntiMicrob. Agent.* 2008; 31:99-106.
68. Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli enterokoklar. *Hastane infeksiyonları Dergisi* 2000; 4: 195-204.

69. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 2000: 380.
70. Sayiner HS, Hastanemizde sürveyansla saptanan VRE'lerin da ılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin de erlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, stanbul, 2008.
71. Chiew YF, Oon LLE, Ling ML. Gastrointestinal colonisation of vancomycin-resistant enterococcus in a Singapore hospital. *Pathology* 2000; 33: 216-21.
72. Endtz H. P., van den Braak N., van Belkum A., et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35 (12): 302631.
73. Gordts B., Van Landuyt H., Ieven M., et al. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33 (11): 2842-6.
74. Coque T. M., Tomayko J. F., Ricke S. C., et al. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40 (11): 2605-9.
75. 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.



76. Nourse C, Murphy H, Byrne C, et al, Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a pediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (1):20-7.
77. Dan M., Poch F., Leibson L., et al. Rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci among high-risk patients in an Israeli hospital. *J. Hosp. Infect.* 1999; 43 (3): 231-8.
78. Christenson JC, Korgenski EK, Jenkins E et al, DEtection of vancomycin resistant enterococci in a children's hospital. *Am J Infect Control.* 1998; 26(6):569-71.
79. Nolan SM, Gerber JS, Zaoutis T et al. Outbreak of vancomycin resistant enterococcus colonization among pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(4):338-45.
80. Yi R, Aslan S, Çıtak Ç, De ırmenci S. Gaziantep Çocuk Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun de erlendirilmesi. Poster. XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 07-11 Kasım 2010, Kıbrıs.
81. Byers K.E., Anglim A.M., Anneski C.J., et al. The hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors and control. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001; 22: 140 - 7.
82. Kalkandelen S, Ozturk G, Devcioglu O et al. Çocuk Hematoloji/Onkoloji hastalarında vankomisin dirençli enterokokların nfeksiyon/kolonizasyon sıklı ı, risk faktörleri ve klinik sonuçlar. *Çocuk dergisi.* 2012; 12(3);117-122.
83. 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.
84. Elizaga M. L., Weinstein R. A., Hayden M. K. Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (4): 441-6.

85. 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.
86. Kolar M, Vagnerova I, Pantucek R, Cermak P. Impact of rational antibiotic usage on occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hematological patients [Abstract]. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; 7(Suppl 1):91.
87. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-1133.
88. DiazGranadoz CA, Jernigan JA Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J infect Dis.* 2005;191:588-595.
89. Haas EJ et al. Risk Factors and Outcomes for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Bloodstream Infection in Children. 2010 31:1038-1042.
90. Fridkin SK, Edwards JR, Couval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135: 175-178.
91. Askarian M et al. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis.* 2008 12:171-175.
92. Song JY et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: a clinico-epidemiologic analysis. *Am J Infect Control.* 2009 37:734-740.
93. Falk PS et al. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 21:575-582.