



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN ALINAN HASTA VE  
ORTAM ÖRNEKLERİNDE VANKOMİSİN DİRENÇLİ  
ENTEREKOK (VRE) VARLIĞININ SAPTANMASINDA  
SMART-CYCLE I-CORE YÖNTEMİNİN GÜVENİLİRLİĞİ VE  
MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

Dr. Mustafa UĞUZ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Gülden ERSÖZ

MERSİN – 2011



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN ALINAN HASTA VE  
ORTAM ÖRNEKLERİNDE VANKOMİSİN DİRENÇLİ  
ENTEREKOK (VRE) VARLIĞININ SAPTANMASINDA  
SMART-CYCLE I-CORE YÖNTEMİNİN GÜVENİLİRLİĞİ VE  
MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

Dr. Mustafa UĞUZ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Gülden ERSÖZ

Bu tez, BAP-TF DTB (MU) 2009–10 TU protokol no' lu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir.

MERSİN – 2011

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve sabıryla bana her konuda yol gösteren hocam Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı baŐkanı Sayın Prof. Dr. Ali Kaya'ya; eğitimim süresince bilgilerini aktararak yetiŐmemde emeği geçen ve tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Gülden Ersöz'e ve hocalarım sayın Prof. Dr. Özlem Kandemir'e ve Yrd. Doç.Dr. Elif Őahin'e rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıları dolayısıyla İç Hastalıkları Anabilim Dalı baŐkanı Sayın Prof. Dr. Kamuran Konca ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma ve diğer asistan arkadaşlarıma; desteklerinden dolayı Dr. Emre Yengel'e, Dr. Mehtap Yılmaz'a teŐekkr ederim.

Dr. Mustafa UğUZ

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Enterokokların mikrobiyolojik özellikleri	9
Sınıflama ve identifikasyon	12
Virulans faktörleri	13
Glikopeptit antibiyotikler	18
Glikopeptid direnci	20
Laboratuvar tanısı	25
Kolonizasyon ve risk faktörleri	27
Enterokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisi	30
Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar	33
Enterok enfeksiyonlarının tedavisi	38
VRE enfeksiyonlarında tedavi	41
Enterokok enfeksiyonlarında korunma ve kontrol önlemleri	42
GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
BULGULAR	50
TARTIŞMA	55
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	81
TABLolar DİZİNİ	83
GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ	83
EKLER	84

## ÖZET

Vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyon ve enfeksiyon oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Enfeksiyon kontrolü amacı ile kolonizasyon ve kolonize/enfekte hastaların sıkı temas izolasyonu ile enfeksiyonun yayılması önlenmeye çalışılmaktadır. Uzun süre yüzeyle varlığını devam ettiren VRE'nin ortam örneklerinde varlığının saptanması yayılımının kontrolü için önemlidir.

Hastanemiz yoğun bakımlarında yatmakta olan hastalardan VRE kolonizasyonunu araştırmak amacı ile perianal sürüntü örnekleri ayrıca hasta ortamlarından alınan örneklerde klasik kültür yönteminin yanı sıra kromojenik agar yöntemi ve hızlı tanı sağlayan real time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemlerinin VRE'yi saptamadaki başarısı araştırıldı.

Yoğun bakım ünitelerinde 48 saatten uzun süre yatan hastalardan perianal örneklerde VRE varlığı klasik kültür yöntemi, kromojenik agar yöntemi ve real time PZR yöntemleri ile değerlendirildi. VRE pozitifliği saptanan hastalardan haftalık perianal ve ortam örnekleri alınarak her üç yöntem ile çalışılarak takipleri yapıldı.

Hastaların perianal örnkelerinin değerlendirilmesi sonucundan PZR yönteminin duyarlılığı %100 özgüllüğü %100, kromojenik agar yönteminini duyarlılığı %100 özgüllüğü %80, klasik kültür yönteminin duyarlılığı %95,2 ve özgüllüğü %86,4 olarak tespit edilir iken ortam örneklerinin değerlendirilmesinde ise PZR yönteminin duyarlılığı %100 özgüllüğü %100, kromojenik agar yönteminini duyarlılığı %100 özgüllüğü %92, klasik kültür yönteminin duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %100 olarak tespit edildi.

Hastane taramalarında hasta ve ortam örneklerinde VRE varlığının tespiti için kromojenik agar yöntemi güvenilir ve maliyet etkin bulunur iken PZR yöntemi güvenilir bir yöntem olarak ortaya konuldu ancak maliyet etkin bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** VRE, PZR, enfeksiyon

## ABSTRACT

Vancomycin resistant enterococci (VRE) colonization and infection rates are being reported increasingly in our country as well as all around the world. In order to control the spread of the infection, strict rules regarding the isolation of infected and/or colonised patients are being applied. Surface controls where VRE can long-lastingly exist are important in prevention of the spread as well.

To investigate the VRE colonisation in patients who were hospitalised in our hospital's intensive care units, the success of perianal and medium samplings along with classical culture, chromogenic agar and real time PCR methods were assessed in detecting the VRE.

The VRE existence in perianal samplings of the patients who were hospitalized for more than 48 hours in the intensive care units was evaluated with the traditional culture methods, chromogenic agar and real time PCR methods. For the subjects that were detected as positive, perianal and medium samplings with these three methods were performed per week and their follows were made.

While the sensitivity and specificity percentages of the real time PCR, chromogenic agar and traditional culture methods after the assessment of perianal samplings were 100/100, 100/80, 95,2/86,4 respectively, the numbers for the medium sampling evaluation with the same methods were as follows: 100/100, 100/92 and 94/100, respectively.

While Chromogenic agar method was found to be cost-effective and safe for the samplings of possible VRE existence both in perianal and medium samplings, the PCR method was only safe enough, but was not cost-effective.

Key Words: VRE, PCR, Infection

## GİRİŞ VE AMAÇ

Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) ilk olarak bildirilmeye başlandığı 1980'li yıllardan günümüze kadar giderek artan oranlarda hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Vankomisin dirençli enterokoklar; uygulanan "sıkı temas izolasyonu" ve koruyucu diğer önlemlere rağmen hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında halen üçüncü sırada yer almaktadır. Türkiye'de ilk VRE suşu 1998'de Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilmiştir. Bu gün VRE sorunu ile karşılaşan merkezlerin sayısı gün geçtikçe artmakta ve pekçok merkezden VRE'nin etken olduğu klinik enfeksiyonlar bildirilmektedir. Başlangıçta bildirimler sadece vaka raporları şeklinde iken günümüzde VRE hastanelerde endemik bir etken olarak bulunmasının yanı sıra zaman zaman epidemilere yol açmaktadır. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2007 yılında yapılan bir tez çalışmasında yoğun bakımdan alınan 1190 hasta ve ortam örneğinde sadece bir VRE saptanmasına karşın yıllar içinde giderek artan oranlarda hem enfeksiyon etkeni hem de kolonizasyon olarak görülmeye başlanmıştır<sup>1</sup>. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde VRE sürveyansı yapılmaktadır. Bu çalışmada prospektif sürveyans çalışması sırasında hastalardan ve ortamdaki örneklerde klasik kültür yönteminin yanısıra kromojenik agar besiyeri kullanılarak VRE tespiti ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile Van A geni taşıyan enterokokların varlıkları araştırılmıştır.

Bu çalışmada; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Dahili yoğun bakım (DYB), Cerrahi yoğun bakım (CYB) ve Genel yoğun bakım (GYB) Ünitelerine kabul edilen hastalarda Vankomisin dirençli enterokok varlığının geleneksel kültür yöntemleri, Chrom ID VRE kromojenik Agar ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi (Smart cycle I-CORE moleküler yöntemi) ile tespitini amaçladık. Ayrıca pozitif olguları tespit etmede her üç yöntemde etkinliğini ve güvenilirliğini kıyaslamayı hedefledik. Pozitiflik saptanan olguların ortam kültürleri alınarak VRE'nin dış ortamı ne oranda kontamine ettiği ve bunu tespit etmekte moleküler yöntemin daha etkili ve maliyet etkin olup olmadığını saptadık. Böylece pozitif hastaların daha erken izole edilmesi, ortamın ne oranda ve hangi alanların enfekte olduğunu, gerektiği durumlarda ortam temizliği ve izolasyonun daha etkin yapılması hedeflendi. Erken tanı konulması ile alınacak tedbirler sayesinde hastanede diğer hastalara bulaş ve olası bir salgının önlenmesi için bu çalışma planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Enterokok cinsine ait mikroorganizmalar ilk olarak streptokoklar içerisinde “fekal orijinli streptokoklar” olarak gruplandırılmıştır. Enterokok terimi, ilk kez Thiercelin (1899) tarafından Fransa’da yayımlanan bir makalede “insan gaitasında kısa zincirler veya çiftler halinde görülen bakterileri” tanımlamak için kullanılmıştır<sup>2</sup>. Birkaç yıl sonra Alexander Gordon, muhtemelen hayvan gaitası ile havadan kontamine olmuş sıvı besiyerinde fekal streptokok izole ettiğini bildirmiş ve S.Houston lağım suyunda bol miktarda streptokok bulunduğunu bildirmiş ve suların insan gaitası ile kontaminasyonunu göstermede yararlı olabileceğini ileri sürmüştür. *Streptococcus faecalis* tür ismi ilk olarak F.W.Andrews ve T.J.Horder (1906) tarafından, mannitolü ve laktozu fermente eden ancak rafinozu fermente etmeyen ve sütün kesilmesine yol açan gaita kökenli organizmaları tanımlamak için kullanılmıştır<sup>3</sup>. Orla-Jensen (1919) bu grupta fermentasyon özellikleri *S.faecalis*’ten farklılık gösteren *Streptococcus faecium* denilen ikinci bir organizma tanımlamışlar<sup>4</sup>. M.Sherman ve Helen U. Wing tarafından (1935 ve 1937) *S. faecium*’a benzeyen ancak daha az fermentasyon özelliği gösteren üçüncü bir tür olan *Streptococcus durans* tanımlanmıştır. J.M.Sherman, 1937 ve 1938 yıllarında, 9,6 pH’da, 10-45°C arasındaki sıcaklıklarda ve %6,5 NaCl içeren sıvı besiyerinde üreyebilen ve 60°C’de yarım saat canlılığını sürdürebilen streptokoklar için “Enterococcal grup” terimini kullanmıştır<sup>5</sup>. S.S.Nowlan ve R.H.Deibel (1967) bu gruba *S.avium*’u eklemiştir. A.P.Kalina (1970) enterokokal streptokoklar için bir cins oluşturulmasını ve hücresel dizilim ve fenotipik özelliklerine göre *S.faecalis* ve *S.faecium*’un *Enterococcus* olarak isimlendirilmesini önermiştir. Bu öneri fazla dikkate alınmamış ve uzun bir süre Enterokoklar, Lancefield sınıflamasına göre serolojik olarak Grup D Streptokoklar olarak *Streptococcus* cinsi içerisinde kalmıştır<sup>6</sup>. 1937’de Sherman’ın sınıflamasıyla streptokoklar piyojenik, viridans, laktik ve enterokoklar olarak 4 gruba ayrılmıştır. K.H. Schleifer ve R. Klipper-Baltz (1984) ise *S.faecalis* ve *S.faecium* türlerinin diğer streptokoklardan farklı olduklarını ileri sürerek bunların *Streptococcus* cinsinden ayrılıp *Enterococcus* adı altında cinsi olarak tanımlanması gerektiğini söylemişlerdir<sup>7</sup>. Daha sonra DNA-DNA reasosiyasyon çalışmaları, 16S rRNA dizi analizi ve total hücre protein profil analizi ile enterokokların yeni bir cins oldukları gösterilmiştir. Bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda enterokok cinsi içerisinde en az 34 tür bulunduğu gösterilmiştir<sup>8</sup> (Tablo 2).



## ENTEROKOKLARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Enterokoklar sıcakkanlı hayvanların ve insanların GİS'inde, ayrıca böceklerde, bitkilerde dışkı ile kirlenmiş toprak, su ve yiyeceklerde de bulunur. Bu sebeple içme ve kullanma sularındaki fekal kontaminasyonun gösterilmesi için indikatör mikroorganizma olarak kullanılırlar. İnsan dışkısında *E.faecalis* ( $10^5$ - $10^7$  cfu/gr), *E.faecium*'dan ( $10^4$ - $10^5$  cfu/gr) daha yaygın bulunur, fakat özellikle hastane ortamında *E.faecium* daha baskındır<sup>9</sup>. Enterokoklar vajina, deri, oral kavite ve dental plaklarda daha az sıklıkta bulunmaktadır.

### Görünüm ve boyanma özellikleri

Enterokoklar 0,5-1 µm çapında, tek tek, diplokoklar veya kısa zincirler şeklinde görülebilen, yuvarlak, oval veya kokobasil şeklindeki bakterilerdir<sup>9</sup>. Katı besiyerinde üretilen bakteriler kok veya kokobasiller şeklinde görülürken, sıvı besiyerlerinde üretilen enterokokların daha uzun zincirler oluşturdukları gözlenir<sup>10</sup>. Anilin boyalarla kolay boyanırlar ve Gram pozitifler. *E.gallinarum* ve *E.casseliflavus* hariç, çoğu hareketsizdir<sup>2,11</sup>.

### Üreme özellikleri ve fizyolojik karakterleri

Enterokoklar fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Optimal üreme ısıları 35°C (10-45°C) optimal üreme pH'ları da 7,2 ±0,2 dir. Koyun kanlı besiyerinde 24 saatlik inkübasyon periyodu sonunda, 1-2 mm çapta, streptokoklardan daha büyük, kabarık, gribeyaz renkli S tipi koloniler oluştururlar. *E.faecalis*'lerin 1/3'ü tavşan, insan ve at kanı içeren agarda β-hemoliz oluşturabilir ancak koyun kanlı agarda hemoliz oluşturmaz<sup>12</sup>. Ancak bazı *E.durans* türleri bütün kanlı agarlarda β-hemoliz oluştururlar. Diğer türlerin tamamı genellikle α- hemolitik veya nonhemolitikdir. α- hemolitik görünen suşlar gerçekte peroksit üreten nonhemolitik suşlardır. Besiyerindeki yeşil renk α-toksin üretimi ile değil, eritrositlerde peroksitin etkisi ile oluşmaktadır. *E.casseliflavus*, *E.gilvus*, *E.mundtii*, *E.pallens* ve *E.sulfureus* kanlı agarda sarı pigment oluşturur. Yüksek ısının yanı sıra yüksek oranda tuz ve safra tuzlarını tolere ederler ve %6,5 NaCl ile %40 safra tuzu varlığında üremeye devam ederler. Eskulini hidrolize eder, Safra-Eskülin (SE) agarda rahatlıkla ürerler. *E.cecorum*, *E.columbae*, *E.pallens* ve *E.saccharolyticus* hariç pek çok enterokok türü, pyrolidonyl arylamidase (PYRase) üreterek pyrolidonyl-b-naftilamide (PYR)'i hidrolize ederler<sup>5</sup>. Bütün suşlarda lösin aminopeptidaz (LAPase) aktivitesi görülür ve leucine β-naphthylamide'i hidrolize ederler. Gram negatif bakterileri de içeren karışık örneklerden izole edilmeleri için

selektif besiyeri olarak azid içeren safra-eskulin azid agar veya Enterokokkosel agar, Columbia-Kolistin-Nalidiksik asit agar (CNA) veya fenil etil alkol agar (FEA) kullanılabilir<sup>13</sup>. Selektif besiyerlerinin içerdikleri kimyasal maddelere bağlı olarak koloni rengi değişebilir. Örneğin Safra-Eskulin-Azid agar gibi eskulin içeren agarda koloniler siyah halo ile çevrelenmiş, gri-beyaz koloniler olarak görülebilirken; tetrazolium tuzları içeren agarda kolonilerin ortasında tuğla kırmızısı renk oluşur<sup>14</sup>. Enterokokların bazal metabolik faaliyetleri için, B1, B6 ve B12 vitaminlerine, nükleik asit bazları ve bir karbon kaynağına ihtiyaçları vardır. *E.faecalis*'in çoğalması için histidin, izolösin, metionin ve triptofan gerekli iken, diğer bazı türler arginin, glutamat, glisin, lösin ve valin'e ihtiyaç duyarlar. Vankomisin bağımlı suşlarda olduğu gibi yoğun antimikrobiyal baskı, metabolik ihtiyaçları etkileyebilir. Bu da farklı enterokokların türlerinin metabolik ihtiyaçlarının suştan suşa bile farklılık gösterdiği anlamına gelmektedir<sup>15</sup>. Enterokoklar porfirin prekürsörleri sentezleyemez ve bu yüzden sitokrom enzimleri eksprese olmaz ve katalaz negatiftir<sup>16</sup>. Bazı *E.faecalis*'ler kanlı besiyerinde üretildiğinde sitokrom aktivitesi gösterebilir ve zayıf olarak katalaz pozitifliğine yol açabilir. Ayrıca *E.haemoperoxidus* türlerinde de katalaz pozitifliği bildirilmiştir. Bütün suşlar homofermentiftir, gaz oluşturmazlar ve glukoz fermentasyonun son ürünü laktik asittir.

### **Hücre duvarı yapısı ve antijenik özellikleri**

Enterokokların hücre duvarının üç bileşeni peptidoglikan, teikoik asit ve polisakkaritlerdir. Hücre duvarının %40'ı peptidoglikandan oluşur, geri kalan kısım ise ramnoz içeren polisakkarit ve ribitol içeren teikoik asittir. Peptidoglikan polimerleri glikan zincirler ve bunlara bağlanmış kısa peptitler L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala'dan oluşur. Komşu peptitler, pentapeptid yan zincirler ile çapraz bağlanırlar. Peptidoglikan dışı yardımcı polimerlerin yapısal bileşimi kesin olarak bilinmemektedir<sup>17</sup>. Lancefield'in serolojik tiplendirmesinde; streptokokların çoğunun, baskın olan hücre duvarı karbonhidratlarına göre sınıflanmasına karşın, enterokokların yer aldığı "D" grubunda serolojik tiplendirme lipoteikoik asitlerin (LTA) antijenik özelliklerine göre yapılır. Gruba özelliğini veren "D" antijeni, gliserol ünitelerine bağlanmış yüksek oranda glukoz içeren poligliserolfosfatın teikoik asit polimeridir. LTA in lipit kısmı 1-kojibiosyl digliseriddir. Bu glikolipit membranın bir parçası olarak bulunur. Streptokokal grup-D antijenleri enterokok türleri ile

*Streptococcus bovis* kompleksi, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Vagococcus*'larda bulunmaktadır<sup>18-20</sup>.

Tablo 1. Enterokok türlerinin fenotipik özellikleri

Grup tür	Grup d an tiji	Safra eskilin agarda üreme	%6.5 NaCl de üreme	10 derecede üreme	45 derecede üreme	LAP	PYR	Hareket	Sarı pigment	ADH	HIP	Glu	MNTL	SOR	ARB	SBTL	RAF	SUK	PRV	MPG
Grup 1																				
E.avium	+	+	+		+	+	+	-	-	-	D	+	+	+	+	+	-	+	+	D
E.gilvus	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-
E.malodoratus	+	+	+		-	+	+	-	-	-	D	+	+	+	-	+	+	+	+	D
E.pallens	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
E.pseudosium	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
E.raffinosis	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D
E.saccharalyticus	-		+			+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Enterococcus spp.	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-
Grup 2																				
E.faecalis			+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
E.faecium	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	D	D	+	-	-
E.casselifavus	+	+	+		+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	D	+	+	D	+
E.gallinarum	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+
E.mundtii	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	D	+	+	-	-
E.haemoperoxidus	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+
Enterococcus spp.	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Grup 3																				
E.dispar	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	+	+	+	+
E.durans			+		+	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	-	-	-	-
E.hirae			+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
E.ratti	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	D	+	-	-	-	-	-	-	-	-
E.villorum	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Grup 4																				
E.asini	+	+	-	D	D	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	D
E.ceconum	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-
E.sulfurous	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
E.phoenicolicola	-		-	-	-			-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Enterococcus spp.	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Grup 5																				
E.columbae			+			+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
E.canis	+	+	+			+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	D	+	+
E.moravensis	+	+	+	+	-	+	D	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+

LAP:lösin amöinopeptidaz, PYR: pirolidonil arilamidaz, ADH: arginin dihidrolaz, HIP: hipurat hidrolizi, GLU: glukoz, MNTL: manntiol, SORB: sorbitol, ARB: arabinoz, SBTL: sorbitol, RAF: rafinoz, SUK: sukroz PRV: piruvat, MPG: metil alfa D glukopirazonit, D:değişken

## Sınıflama ve identifikasyon

Schleifer ve Kilpper-Balz (1984) tarafından *Enterococcus* cinsinin kabulünden sonra, streptokoklardan ayrılan enterokoklar içerisinde *E.faecalis* ve *E.faecium* türleri dahil edilmişken, günümüzde enterococcus cinsinde en az 34 farklı tür tanımlanmıştır<sup>7</sup> (Tablo2). Fenotipik farklılıkların yanı sıra 16SrRNA gen dizi analizi yöntemi ile yapılan katalaz negatif Gram pozitif kok cinslerinin filogenetik analizi sonuçlarına göre de, enterokoklar, streptokoklar ve laktokoklar'dan çok *Vagococcus*, *Tetragenococcus* ve *Carnobacterium* cinsleri ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. Önceleri, katalaz negatif, Gram pozitif koklardan; BE besiyerinde üreyebilen, PYR ve LAP testi pozitif olan, %6,5 NaCl'ü ve 45°C'yi tolere eden suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Enterokoklar bu sınıflandırma ile, kendilerine çok benzerlik gösteren *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Vagococcus*'dan sadece BE reaksiyonu ve %6,5 NaCl içeren besiyerinde üreme yetenekleri ile ayırt edilebilmiş, ancak sıklıkla hatalı sonuçlar alınarak sınıflandırmada yanlışlıklar yapılmıştır<sup>5</sup>.

Diğer taraftan enterokokların %80'inde tespit edilebilen Grup-D antijenininde taksonomi için yetersiz olduğu görülmüştür. Ayrıca *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve bazı *Vagococcus*'larda grup-D antijeni taşıyabilir. Yine GenProbe tarafından üretilen AccuProbe *Enterococcus* genetik prob, enterokokal rRNA segmentine komplementerdir ve Enterokok tanımlanmasında kullanılabilir. Ancak *Vagococcus*'larda bu prob ile reaksiyon verebilir<sup>9</sup>. Geleneksel testler ile tanımlama hızlı değildir. Enterokoklar mannitol, sorbitol ve sorboz içeren besiyerlerinde asit oluşturmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre beş gruba ayrılırlar<sup>2</sup>.

Tablo 2. Enterokok ailesinde yer alan türler

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
<i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. villorum</i>	<i>E. sulfurens</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. asini</i>	<i>E. canis</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. moraviensis</i>
<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>	<i>E. hiraе</i>	<i>E. cecorum</i>	
<i>E. saccharolyticus</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. ratti</i>		
<i>E. pallens</i>	<i>E. gallinorum</i>	<i>E. faecalis*</i>		
<i>E. gilvus</i>		<i>E. faecium *</i>		

\*mannitol negatif varyantları

### Virulans Faktörleri:

Genel olarak enterokoklar, *S. aureus*, *S. pyogenes* gibi mikroorganizmalar kadar intrinsik virulansa sahip değildir ve gastro-intestinal sistemde kommensal olarak bulunmalarına rağmen, belirli predispozan durumlarda barsak dışı bölgelere yayılarak hastalıklara sebep olurlar. Klasik bir virulans faktörü olmamasına rağmen mikroorganizmanın antibiyotik direnci ve virulansla ilişkili yeni genetik materyal kazanabilme özelliği onu daha virulan yapar ve konakta farklı bölgelere kolonizasyonuna alışılmışın dışında enfeksiyon oluşturmaya yardım eder. Ancak kolay genetik bilgi transferi, mikroorganizmanın virulansından sorumlu tek faktör değildir. Yapılan çok sayıdaki çalışma ile mikroorganizmaya ait farklı virulans faktörleri bulunmuştur<sup>21-22</sup>.

Sitolizin: Salgınlardan izole edilen *E. faecalis* suşlarında %60'a varan sıklıkta saptanabilen bir virulans faktörüdür. Hemolitik özellik taşımaktadır. Toksik aktivitesi ile birlikte, çok sayıda Gram pozitif bakteriyi etkileyebilen bakteriyosin olarakta işlev gördüğü gösterilmiştir. Toksin insan ile at kanlı agarlarda hemolitik aktiviteye sahipken, koyun eritrositlerinde etkili olmayışı klinik laboratuvarlarda tanısal açıdan önemli bir özelliktir<sup>23</sup>. İnsanlarda patojen olan enterokok suşları

arasında, sitolizin üretenlerin oranının, non patojen olduğu düşünölen suşlardan fazla olduğu gösterilmiştir<sup>24</sup>.

**Agregasyon Faktörü:** Bir yüzey proteindir. Etkin alıcı ve verici hücre birleşmesini sağlayarak plazmid transferini kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda bakterilerin agregasyonunu da sağlayarak virülansa katkıda bulunmaktadır. Agregasyon faktörü, enterokoklara kalp kapakları ve böbrek epitel hücrelerine bağlanma ve endokardit ve üriner sistem enfeksiyonu oluşturma yeteneğini sağlamaktadır. Özellikle kateter enfeksiyonlarında, *E.Faecalis* izolasyonu *E.faecium*'a göre daha fazladır. *E.faecalis* suşlarına katetere tutunma yeteneğini agregasyon faktörü sağlamaktadır<sup>24</sup>.

**Jelatinaz:** Jelatin, kollajen, fibrinojen, kasein, hemoglobin, insülin ve bazı bioaktif peptitleri hidrolize edebilen, matriks metallo proteinaz (MMP) ailesinin ekstra selüler çinko içeren bir üyesidir<sup>25</sup>. Jelatinaz enzimi olan ve olmayan izojenik *E.faecalis* suşları ile yapılan çalışmalarda, jelatinaz üreten suşların akut toksik etkilerinin üretmeyen suşlara kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>23</sup>.

**Ekstraselüler Süperoksit:** Enterokoksik bakteriyemi ve endokarditli hastalardan izole edilen klinik suşların gaita kökenli izolatlardan daha yüksek oranda süperoksid radikali ürettiği gösterilerek, süperoksid üretiminin virulansla ilişkili olabileceği ileri sürölmüştür<sup>22</sup>.

**Ekstraselüler Yüzey Proteini:** İlk kez *E.faecalis* türlerinde tanımlanan bu büyük yüzey proteininin kompleks bir yaplanması bulunmaktadır. Karboksi ucu hücre duvarına tutunmayı sağlarken, proteinin iç kısmında tekrarlayan ünitelerden oluşan ve moleküle uzayıp kısalabilme özelliği kazandıran bölge bulunmaktadır. Bu proteinin bakterinin immün yanıtıdan kaçışını kolaylaştırdığı düşünölmektedir<sup>26</sup>.

**Kapsüler Polisakkarid Antijeni:** Opsonik antikor için hedef olduğundan dolayı, enterokok virülansının yanısıra enfeksiyona karşı immünitede rolü vardır ve aşı çalışmalarda araştırılmaktadır<sup>26</sup>.

**Antibiyotik Direnci:** Nozokomiyal enterokokal enfeksiyonlar, hastanın antibiyotik kullanımı sonucu intestinal florasında bulunan duyarlı suşların ortadan kalkmaları, antibiyotik dirençli, sitolitik toksin oluşturma gibi virülans özelliklerine sahip suşların intestinal floraya hakim olması ile başlar. Bu suşlar translokasyonla endojen kökenli enfeksiyonlara, çevreye yayılma ve cansız yüzeylerde uyum süre yaşamlarını sürdürme özellikleri ile de özellikle enfeksiyonlara duyarlı hasta popölasyonunda ekzojen kökenli enfeksiyonlara yol açarlar. Bu suşlarda görölen

antibiyotik direnci suşların intestinal florada seçilip çoğalmasını kolaylaştırırken, sitolitik toksin ve jelatinaz gibi faktörler de doku invazyonunu kolaylaştırmaktadır<sup>27-28</sup>.

Enterokoklar diğer Gram pozitif bakterilerin duyarlı olduğu birçok antibiyotiğe kısmen veya tamamen dirençlidir. Bu sebeple enterokok enfeksiyonlarının tedavisi klinikte karşılaşılan en önemli sorunlardan birisidir. Enterokoklar da antibiyotiklere direncin mekanizması iki ana grupta incelenebilir.

1-İnterensek (doğal-kromozomal) Direnç

2-Eksterensek (kazanılmış) Direnç

**İnterensek Direnç:** İnterensek direnç türe/cinse özgüdür. Enterokok türlerinin tamamında görülen kromozomal direnci ifade eder. Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX)'e, aminoglikozidlere (düşük düzeyde), polimiksinlere, monobaktamlara ve kinopristin/dalfopristin'e karşı kalıtsal olarak dirençlidir<sup>27</sup>.

**$\beta$ -Laktam direnci:** Enterokoklar  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı karakteristik olarak tolerans gösterirler, yani tedavi dozunda Minimum bakterisidal konsantrasyon/minimuminhibitör konsantrasyon (MBK/MİK) oranı 1/32'nin üzerindedir. Bu nedenle  $\beta$ -laktam antibiyotikler enterokoklara karşı bakterisidal değil, bakteriyostatik etkilidir<sup>28</sup>. Enterokoklarda interensek penisilin direnci,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren penisilin bağlayan protein 5 (PBP-5) enziminin varlığına bağlıdır. *E.faecalis* suşlarında penisilin MİK değeri streptokoklardan 10-100 kat daha yüksektir. Diğer taraftan da *E.faecium* suşlarında penisilin direnci *E.faecalis*'e oranla daha sık görülmektedir. Enterokoklarda yarı sentetik ve penisilinaza dirençli  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşıda intrensek direnç oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Ampisilin direnci *E.faecium* suslarının %85–90'ında, *E.faecalis* suşlarının ise %2-3'ünde görülmektedir<sup>30-31</sup>.

### **Aminoglikozid direnci**

Enterokoklarda görülen düşük düzeyde aminoglikozid direnci, bu grup ilaçların bakteri içerisine girişinin az olmasından kaynaklanır. Aminoglikozidler bakteri hücre duvarından enerji bağımlı mekanizma ile geçtiklerinden ve enterokoklarda sitokrom enzimleri olmadığından geçirgenlik azalmaktadır. Ancak aminoglikozid grubu ilaçlar, hücre duvarı sentezini engelleyen  $\beta$ -laktam'lar gibi antibiyotikler ile kombine edilirse zedelenen hücre duvarından daha kolay

gececeklerinden sinerjistik etki oluşacak ve MİK değerleri önemli ölçüde düşecektir<sup>27</sup>.

### **Diğer antibiyotikler**

Enterokoklar linkozamid grubu antibiyotiklere karşı da düşük düzeyde direnç gösterirler. Ayrıca enterokokların eksojen folatı kullanma yetenekleri olduğundan trimetoprin sülfametaksazol (TMP-SMX)'e de interensek olarak dirençlidirler. İn-vitro şartlar da duyarlı görülseler de, invivo şartlarda etkisiz olduklarından antibiyotik duyarlılık testlerinde TMP-SMX kullanılmamalıdır. *E.faecalis* intrensek olarak quinupristin/dalfopristine'de dirençlidir. *E.gallinorum*, *E.casseliflavus* ve *E.flavescens*'te interensek olarak vankomisine düşük düzeyde direnç gösterirler<sup>32</sup>.

### **Eksterensek Direnç**

Kazanılmış direnç genellikle DNA mutasyonları veya transpozon, plazmid veya patojenite adaları gibi yeni bir DNA segmentinin genoma transferi sonucu gelişir. En sık görülen mekanizma konjugasyondur.

### **$\beta$ -laktam Direnci**

$\beta$ -laktam direnci Enterokok cinsi bakterilerin tipik özelliğidir. Enterokoklar iki ayrı direnç mekanizması ile  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç kazanır. Direncin major mekanizması, kromozomal olarak düşük afiniteli PBP5 miktarının artması sonucu penisilin hücre içine girişinin azalmasıdır. Penisilin direnci, enterokoklarda bulunan PBP5 miktarı ile doğru orantılıdır ve sıklıkla *E.faecium* suşlarında görülür. PBP5 sentez yeteneğinin kaybının, penisiline oldukça dirençli suşların hiper duyarlı olmasına neden olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>.  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere karşı direncin diğer mekanizması ise  $\beta$ -laktamaz üretimidir.  $\beta$ -laktamaz üreten enterokoklar nadir olarak izole edilmektedir.  $\beta$ -laktamaz üreten ilk suş 1981 yılında Murray ve arkadaşları tarafından ABD'de tanımlanmıştır.  $\beta$ -laktamazların çoğu 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 ve imipenemi etkilemez. Stafilokoklardan farklı olarak, enterokoklarda  $\beta$ -laktamaz üretimi konstitüf, düşük seviyede ve inokülüm bağımlıdır.



## **Aminoglikozid Direnci**

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

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

b-Yüksek seviyede direnç (MIK>2000 µg/ml): Aminoglikozidlerin ribozomdaki bağlanma bölgelerindeki değişiklik 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, asetil transferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olmak üzere üç tip enzim kodlarlar. Enterokoklarda gentamisin ve streptomisine karşı direnç farklı mekanizmalarla oluştuğundan, duyarlılık testlerinde bu ajanların ikisinin de kullanılması önemlidir. Streptomisin hariç diğer aminoglikozidlere yüksek seviyede dirençten yaygın olarak bifonksiyonel enzim olan 6'Asetil transferaz-2'fosfotransferaz sorumludur. Bu enzim, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve kanamisine direnç oluşumunu sağlar. Bu yüzden gentamisin direnci, streptomisin hariç diğer aminoglikozitlere olan direncin iyi bir göstergesidir. Streptomisin direnci ise ribozomal mutasyonlar veya Adenil transferaz sentezlenmesi sonucu oluşmaktadır ve bu suşlar gentamisine duyarlı kalmaktadır. Penisilin-aminoglikozid sinerjisi, streptomisin'in MIK değerinin 2000 µg/ml, gentamisin'in MIK değerinin 500 µg/ml veya daha yüksek olduğu yüksek seviyede aminoglikozid direnci olan enterokoklarda ortaya çıkmamaktadır<sup>30</sup>.

## **MLSB (Makrolid, Linkozamid ve B tipi StreptoGramin) direnci**

Genellikle 23S rRNA'nın metilasyonundan sorumlu *ermB* geni ile ilişkilidir ve metilasyon sonucu eritromisin ribozomlara bağlanamaz. *ermB* geni *Tn917* transpozonu ile çeşitli plazmidler üzerinde taşınabilmektedir. Ayrıca asetil transferaz veya efluks mekanizması sonucu da oluşabilir<sup>27</sup>.

## **Oksazolidinon direnci**

Çoklu ilaç direnci gösteren enterokoklar ile oluşan enfeksiyonlarda oksazolidinon grubu antibiyotik olan linezolid iyi bir seçenektir. Ancak 2002 yılında

linezolid direnç bildirilmiştir ve bu dirençten 23S rRNA V domainindeki mutasyonlar (G-2576- T) sorumlu tutulmaktadır<sup>33</sup>.

### **GLİKOPEPTİT ANTİBİYOTİKLER**

Bu grupta vankomisin, teikoplanin, daptomisin, ramoplanin, ristosetin ve aktinoidin bulunur.

**Vankomisin:** Yaklaşık 1500 dalton molekül ağırlığında trisiklik polipeptiddir. Çözünürlüğü pH 3-5 arasında en iyidir. Sodyum bikarbonat, heparin, penisilinler, sulfonamidler, kloromfenikol, kortikosteroidler, aminofilin, vitamin preparatları, warfarin, barbituratlarla karıştırılıp uygulanmamalıdır. Çünkü çözünmez bileşikler oluşturur.

Bakterisidal bir antibiyotik olan vankomisin bakteri hücre duvarı sentezi ikinci aşamasında peptidoglikan polimerlerini oluşturarak öncül maddelerden D-alanil-D-alanin içeren peptitlerle kompleks oluşturur ve transglikozilasyon reaksiyonunu inhibe ederek peptidoglikan sentezine katılmasını engeller. Ayrıca sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirerek protoplast hasarına yol açabilmekte ve RNA sentezini seçici olarak önleyebilmektedir<sup>34</sup>. Postantibiyotik etkiye sahiptir.

Gram pozitif kok ve basillerin büyük çoğunluğu vankomisine duyarlıdır. Hem *S.aureus* ve hem de *S.epidermidis*, metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere vankomisinin 1-5 mg/L gibi düşük konsantrasyonlarda inhibe olurlar. Yakın zamanda Vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) suşları Japonya'dan sonra Amerika ve Avrupa'da da klinik izolatlar arasında tanımlanmıştır<sup>35</sup>. Vankomisin için MIK 8-16 mg/L'dir. Heterojen karakter gösteren suşlarla meydana gelen enfeksiyonlarda glikopeptidlerle tedavi başarısızlığı oluşabilir<sup>14</sup>.

Vankomisin serumda ulaşılabilen konsantrasyonlarda streptokoklar için bakterisidal etki gösterirken enterokoklar için bakteriyostatiktir. Enterokok suşlarının %90'ını üremesi 6 mg/L ve altındaki vankomisin konsantrasyonlarında inhibe olur. Vankomisin dirençli *E.faecium* izolatlarında direncin plazmide bağlı olduğu ve bunun diğer Gram pozitif bakteriler aktarılabildiği gösterilmiştir<sup>36</sup>.

Sistemik enfeksiyonlar için kullanımı IV uygulama ile sınırlıdır. Normal renal fonksiyonlu bir erişkinde 12 saat ara ile 1 gr (15 mg/kg) veya 6 saat ara ile 500 mg (6,5-8 mg/kg) dozda kullanılır. Altı saat aralarla tekrarlanan 500 mg'lık dozlardan sonra serum düzeyi ortalama 8 mg/L'dir. Atılımı esas olarak böbreklere olur.

İdrarda 100-300 mg/L konsantrasyona ulaşmaktadır. Serum vankomisin klerensi ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır ve birbirlerine oranı %70'dir. Göz dokularına ve normal kişilerdeki meninkslere geçişi iyi değildir. Ancak inflamasyon durumunda ise serum düzeyinin %1-37'si oranında beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanabilir ve terapötik düzeylere ulaşabilir. Asit, perikard ve eklem sıvısında serum düzeyinin %75'ine; plevrada ise %50'sine ulaşır. Apseye penetrasyonu iyi kemiğe penetrasyonu orta düzeydedir<sup>37</sup>. Oral alındığında absorbe olmaz. Sekiz saat ara ile 500 mg oral verildiğinde barsak lümeninde 1000-9000 mg/L; 6 saat ara ile verildiğinde ise 100-800 mg/L konsantrasyona ulaşır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekir. Nedeni bilinmemekle birlikte karaciğerde yıkılmamasına rağmen karaciğer yetmezliğinde de doz ayarı gerekmektedir. Yanıklı hastalarda, gebelerde ve obes hastalarda ise vankomisin serum yarılanma ömrü kısaltıldığından daha yüksek dozlar gerekir<sup>34</sup>.

Vankomisin ile tedavi endikasyonları ise;

1.Parantral vankomisin kullanımı ciddi metisilin rezistan *staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarında veya  $\beta$ -laktam allerjisi gelişen stafilokok enfeksiyonlarında ilk seçilecek tedavidir. Tedaviye cevabın yeterli olmadığı veya etkenin toleran bir suş olduğu *in vitro* saptandığı durumlarda bir aminoglikozid veya rifampisin ile veya her ikisi ile birlikte tedaviye devam edilebilir (Farmakokinetik özellikleri nedeni ile BOS'ta tedavi edici düzeye ulaşamayabileceğinden BOS düzeyi takibi (25 mg/L konsantrasyon yeterlidir) ve gerekirse intratekal 3-5 mg/gün vankomisin uygulanır. Düzey takibi yapılamadığı durumlarda 48 saat tedaviye rağmen cevap alınamadığında intratekal uygulamanın eklenmesi önerilmektedir).

2.Toksijenik *C.difficile* suşlarının neden olduğu psödomembranöz enterokolitte 6 saat ara ile 125 mg oral Vankomisin 5-10 gün verildiğinde tedavi sağlanır. Bakteri sporlara etkisiz olduğu için taşıyıcılığı önlemez<sup>38</sup>.

3.Çoğul antibiyotik dirençli difteroidlerle oluşan enfeksiyonlarda vankomisin ilk seçilecek ilaçtır.

4.Penisiline allerjik hastalarda gelişen viridans streptokok ve *S.bovis* endokarditinde vankomisin güvenle kullanılabilir. Ancak enterokok enfeksiyonlarında bakteriyostatik olduğundan bir aminoglikozid ile kombine edilerek kullanılmalıdır.<sup>39</sup>

Vankomisinin en sık görülen yan etkisi IV verildiğinde görülen kırmızı adam sendromudur. İnfüzyon hızına bağlı olarak gelişen baş, yüz, ense ve göğsün üst kısmında eritematöz flaş ile birlikte nadiren tehlikeli olabilen hipotansiyondur<sup>40</sup>. İnfüzyon öncesi verilen antihistaminiklerle önlenabilmektedir. İntravenöz olarak hızlı verilirse kardiyak arrest gelişebilir. Şimik flebit (%5-13), cilt döküntüleri, lökopeni (2. haftadan sonra) görülebilir<sup>41</sup>. Vankomisin diğer önemli yan etkileri ototoksisite (başlangıç belirtisi tinnitus) ve nefrotoksisitedir.

**Teikoplanin:** 1970'li yılların sonlarında *Actinoplanes teichomyceticus*'un fermentasyon ürünlerinden elde edilmiş, 1984 yılında Avrupa'da ilk kullanıma girmiştir<sup>42</sup>. İki bin dalton molekül ağırlığındadır. Diğer glikopeptitlerden ayıran en önemli özelliği yapısındaki yağ asidi nedeni ile vankomisinden daha lipofiliktir<sup>42</sup>. Genellikle stafilokoklara vankomisin kadar, streptokok ve klostridiuma en az 4-8 kat daha etkilidir. Enterokok suşları için vankomisinden daha aktif olmakla birlikte bu suşlara teikoplanin de bakteriyostatik etkilidir. Aminoglikozid ve rifampisin ile sinerjik olabilir<sup>43</sup>. Fizyolojik pH'da çözünabilirliği nedeni ile intramusküler uygulanabilir. Lipofilik yapısı nedeni ile doku ve hücrelere penetrasyonu çok iyidir. Ancak kemik dokusu, periton sıvısı ve BOS'ta ulaştığı düzeyle ilgili henüz fazla bilgi yoktur. Muhtemelen yüksek proteine bağlanma oranları ve doku penetrasyonu özellikleri eliminasyon yarı ömrünün çok uzun olmasına yol açmaktadır (33–48 saat). Sabit kan düzeyini sağlamak için 5 tedavi gününün geçmesi gerekir. Başta MRSA ve *S.epidermidis* olmak üzere dirençli Gram pozitif bakterilerin etken olduğu sepsis, endokardit, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelit gibi ağır enfeksiyonlarda kullanılır. Özellikle ağır enfeksiyonlarda 12'şer saat ara ile 3 kez 6-7 mg/kg dozdan sonra aynı dozun 24 saat ara ile sürdürülmesi önerilmektedir<sup>44</sup>. Bakteriemi ve endokarditte 2x2 gr/gün yükleme dozu sonrası 2 gr/gün idame dozu uygulanır<sup>44</sup>.

### **GLİKOPEPTİD DİRENCİ**

Enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin en çok kullanılan glikopeptitlerdir. Enterokoklarda, normal şartlar altında, peptidoglikan sentezinde, iki molekül D-Alanin bir ligaz enzimi ile bağlanır ve "D-Ala-D-Ala" yı oluşturur. Daha sonra UDP-N-asetil muramil tripeptide eklenerek UDP-N-asetil muramil pentapeptit meydana getirir. Bu peptid oluşmaya başlayan 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 yan zincirine D-Ala-D-Ala yerine ligaz enzimi ile D-Ala-D-Laktat veya D-Ala-D-Serin sentezlenerek bağlanması sonucunda, vankomisin buraya bağlanma yeteneği azalır, hücre duvarı sentezi devam eder ve sonuç olarak vankomisine karşı direnç gelişir. Direncin sınıflandırılması önceleri, fenotipik olarak, MİK değerlerine göre yapılmıştır. Günümüzde ise sınıflandırma spesifik ligaz genlerinin varlığına göre yapılmaktadır. Van A, Van B, VanD ve VanG tipi dirençte D-Ala-D-Laktat, VanC ve VanE tipi dirençte ise, D-Ala-D-Serin sentezlenmektedir<sup>46</sup>.

### **Van A tipi direnç:**

Vankomisin tarafından yüksek, teikoplanin tarafından ise zayıf indüklenebilir özellikte hem vankomisine (MİK $\geq$ 64  $\mu$ g/ml) hemde teikoplanine (MİK $\geq$ 16  $\mu$ g/ml) yüksek düzeyde dirençlidir. Bu dirençten esas olarak Tn1546 transpozonu ve bu transpozonla ilişkili elemanlar üzerinde taşınan Van A gen kümesi sorumludur. Van A gen kümesinin hem transfer edilebilen hemde transfer edilemeyen plazmidler ve bakteriyel kromozomlar üzerinde bulunabildiği bildirilmiştir. Van A geni esas olarak *E.faecium*'da tanımlanmıştır. Ancak başta *E.faecalis* olmak üzere, *E.durans*, *E.gallinarum*, *E.avium*, *E.mundtii*, *E.casseliflavus*, *E.raffinosis* ve enterokok dışı bazı türlerde bulunduğu gösterilmiştir<sup>32,47,48</sup>. Klinik anlamı en önemli olan direnç fenotipidir. Bu genlerin ekspresyonu sonucu, peptidoglikan prekürsörlerin terminalinde D-Ala-D-Ala yerine D-Ala-D-Laktat sentezlenmekte ve vankomisin bu bileşiğe daha düşük affinite ile bağlanmaktadır<sup>46,49</sup>. İndüklenebilir Van A direncinde yalnızca Vankomisin varlığında oluşan PBP lerin artışı sonucunda beta-laktam antibiyotiklere karşı hiperduyarlılık meydana gelir. Bu da vankomisin dirençli enterokokların tedavisinde vankomisin–beta-laktam kombinasyonunun başarısını açıklamaktadır<sup>50</sup>. Direnç vankomisin, teikoplanin, avoparsin ve ristosetin gibi glikopeptitler ve basitrasin, polimiksin B ve robenidin gibi nonglikopeptitler ile indüklenebilir.

### **Van B tipi direnç**

Enterokoklarda Van B tipi glikopeptid direnci Van A ligaza yapısal benzerlik gösteren Van B ligaz ile oluşur. Van B proteini yine D-ala-D-ala-lac pentapeptidinin oluşumuna neden olur. Kromozomal yerleşimlidir. Ancak Tn1547, Tn5382 transpozonu ve plazmidler üzerinde de taşınarak transfer edilebildiği de bildirilmiştir. Van B tipi direnç taşıyan enterokok izolatları vankomisine değişken

düzeyde direnç gösterirken (MIK=4->1000 µg/ml) teikoplanine duyarlıdır. Van B tipi direnç esas olarak *E.faecalis* ve *E.faecium* da tanımlanmıştır. Buna ek olarak nadiren *E.casseliflavus* ve *E.gallinarum* ve enterokok dışı bazı türlerin de Van B gen kümesi taşıdığı bildirilmiştir. Van B gen kümesinde bulunan 6 gen Van A kümesindeki genlerle homoloji gösterir. Van A gen kümesinden farklı olarak Van B gen kümesinde VanZ nin karşılığı yoktur. Van B gen kümesinde görevi tam olarak anlaşılamayan VanW geni mevcuttur. VanRB-VanSB sistemi Vankomisin tarafından indüklenir ancak teikoplanin tarafından indüklenmez. Bu nedenle Van B tipi direnç taşıyan suşlar teikoplanine duyarlıdır. Van B izolatlarının Vankomisin tarafından indüklenmesi sonucunda teikoplanine de direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca bu suşlarda glikopeptid tedavisi altında teikoplanin direnci geliştiği de gösterilmiştir<sup>47</sup>.

### **Van C tipi direnç:**

VanC direnç fenotipinin özelliği Vankomisine düşük düzeyde dirençli teikoplanine ise duyarlı olmasıdır. VanC tipi direnç, *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* ve *E.flavescens* suşlarında görülen intrensek bir direnç türüdür. Bu suşlarda hemen her zaman VanC geni bulunmasına rağmen Vankomisin için MIK değeri genellikle 8-16 µg/ml arasındadır (intermediate). Bu direnç fenotipinin VanC-1, VanC-2 ve VanC-3 olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır ve genlerin türe spesifik olduğu düşünülmektedir. VanC-1 *E.gallinarum*'da, VanC-2 *E.casseliflavus*'ta, VanC-3 ise *E.flavescens*'te daha sıktır. *E.casseliflavus* ile *E.flavescens* in yüksek olasılıkla aynı türü temsil ettiği kabul edilmektedir ve VanC-2 ile VanC-3 ün %98 oranında benzer olduğu gösterilmiştir. VanC-1, VanC-2 / VanC-3 ile %73, Van A veya Van B ile %37-39 oranında benzerlik gösterir. Kromozom üzerinde lokalize olan VanC operonu beş genden oluşmaktadır. VanH ve VanHB nin homoloğu olan VanT hücre zarına bağlı bir serin rasemaz enziminin kodlanmasından ve D-Ser sentezinden sorumludur. VanC gen kümesinde VanXYC, dipeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerini kodlar. VanRC ve VanSC nin aminoasit dizileri VanR ve VanS ye sırasıyla %50 ve %42 oranında benzerlik gösterir. Fonksiyonları ise aynıdır. VanC gen kümesi D-ala-D-ser ile sonlanan peptidoglikan prekürsörlerinin sentezinden sorumludur. Buna ek olarak *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* da D-ala-D-ala sentezleyen bir sistemde bulunmaktadır. VanC fenotipinde Vankomisine düşük düzeyde ve değişken direnç görülmesinin nedeni her iki sistemin birlikte

bulunmasıdır. Daha fazla miktarda D-ala-D-ala üreten suşlar Vankomisine daha duyarlıdır<sup>47-48</sup>.

### **Van D tipi direnç**

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; *Van A* ve *Van B* ligaz genlerine %67 oranında benzerlik gösterdiği, kromozomda yerleştiği ve konjugasyonla diğer enterokoklara transfer edilemediği anlaşılmıştır. Ancak *VanD* suslarında D,D dipeptidaz aktivitesi belirlenmemiştir ve karboksipeptidaz aktivitesi ise düşük düzeydedir. D,D-dipeptidaz aktivitesi bulunmamasına rağmen *VanD* gen kümesi *VanXD*, *VanRD*, *VanSD*, *VanHD* genlerini içermektedir<sup>27</sup>.

### **Van E tipi direnç**

*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, *Van A*'ya %45, *Van B*'ye %43 ve *VanD*'ye %44 oranında benzemektedir. Ancak *VanE* tipi direncin genetik belirleyicisi farklıdır ve interensek bir bir direnç tipi değildir. *VanE* geni kromozomda yerleşmiştir ve transfer edilemez<sup>49</sup>.

### **Van G tipi direnç**

Bu direnç tipi *E. faecalis* WCH9 susunda 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 aminoasit dizilim benzerliği göstermektedir<sup>46</sup>.

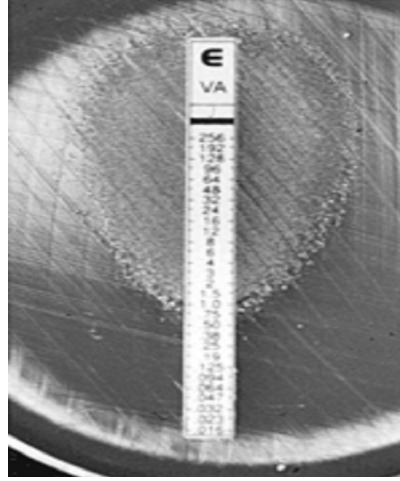
Tablo 3. Enterokoklarda direnç fenotiplerinin özellikleri

	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
Peptidoglikan prekürsör	D-ala D-laktat	D-ala D-laktat	D-ala D-serin	D-ala D-laktat	D-ala D-serin	D-ala D-laktat
Ligaz geni	VanA	VanB	VanC1-2-3	VanD	VanE	VanG
Direnç gen kaynağı	Kazanılmış	Kazanılmış	Yapısal	Kazanılmış	Kazanılmış	Kazanılmış
Vankomisin MIK $\mu$ g/ml	64->1000	4->1000	2-32	64-256	16	16
Teikoplanin MIK $\mu$ g/ml	16-512	0,5->32	0,5-1	4->32	0,5	0,5
Direnç geninin bulunduğu türler	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i> <i>E.casseliflavus</i> <i>E.gallinorum</i> <i>E.durans</i> <i>E.mundtii</i> <i>E.avium</i>	<i>E.faecalis</i> <i>E.casseliflavus</i> <i>E.gallinorum</i> <i>E.faecium</i> ,	<i>E.gallinorum</i> <i>E.casseliflavus</i> <i>E.flavescens</i>	<i>E.faecium</i> ,	<i>E.faecalis</i>	<i>E.faecalis</i>
Transfer edilebilirlik	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

#### Vankomisine bağımlı enterokoklar (VBE):

Vankomisin tedavisi altındaki hastalardan alınan primer kültürlerde çoğunlukla Van B tipi dirence sahip enterokokların ürediği rapor edilmiştir. Bu izolatlar subkültürleri yapıldığında üreyememekte ancak Vankomisin diski çevresinde veya Vankomisin içeren besiyerlerinde üreyebilmektedirler. Vankomisin bağımlı *E.faecalis* ve *E faecium* kan, idrar ve dışkıdan izole edilmiştir. İzole edilen hastalarda Vankomisin veya geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisi ve daha önce izole edilmiş bir VRE hikayesi mevcuttur. Bu VRE ile VDE “pulsed field gel” elektroforezi ile benzer DNA paterni göstermişlerdir. Van A ve Van B tarafından sentezlenen D-ala-D-lac Vankomisin indüksiyonu sonucunda üretilmektedir. Diğer bir deyişle Vankomisin eksikliğinde hücre yaşamı için ve hücre duvarı sentezi için gerekli olan komponentleri üretememektedir<sup>32</sup>.





Resim 1.Vankomisin bağımlı enterokok.

### LABORATUAR TANISI

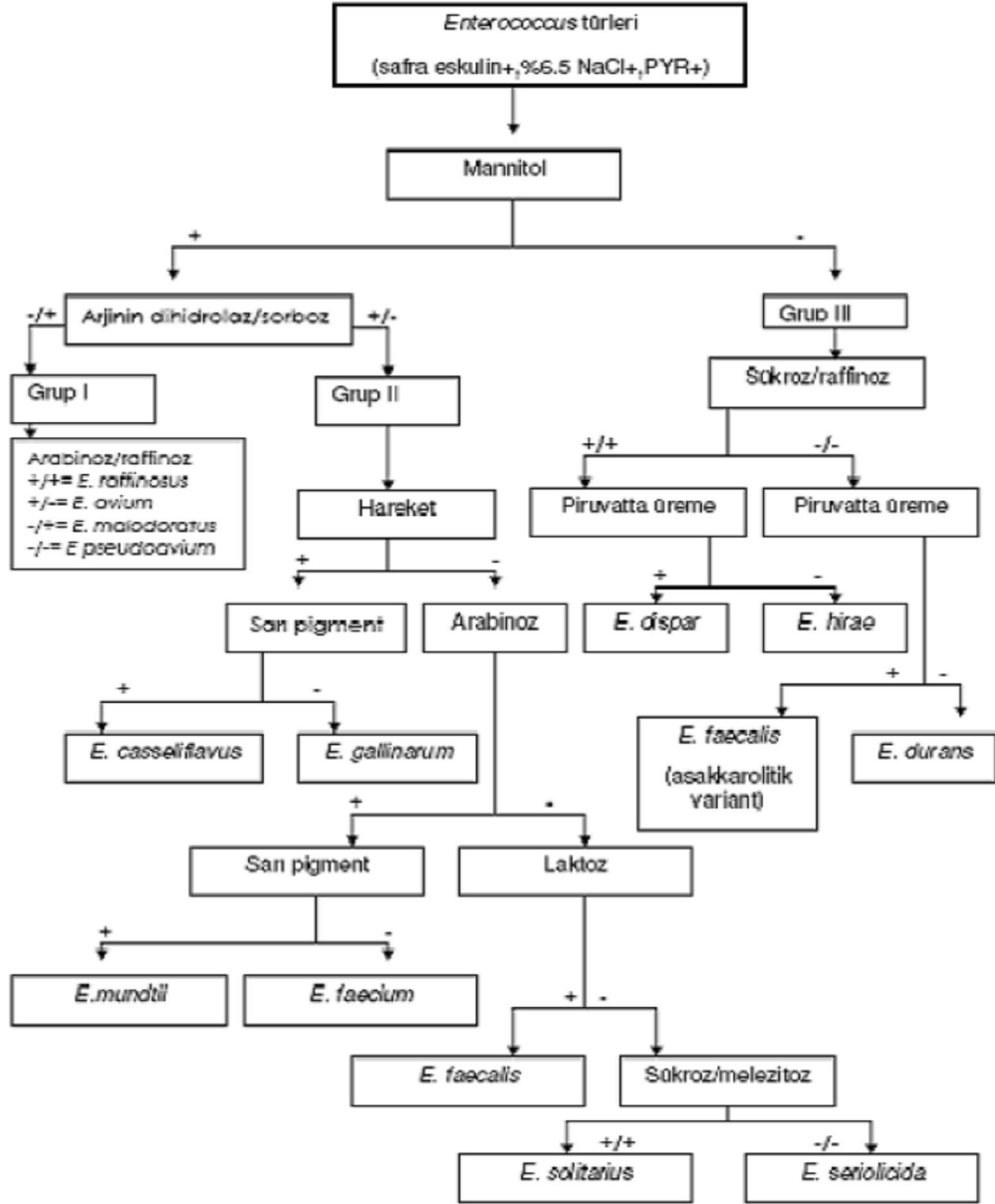
Etkenin İzolasyonu: Enterokok üretmek için herhangi bir kanlı agar kullanılabilir. Bazı *E.faecalis* türleri tavşan, at veya insan kanı içeren agarlarda  $\beta$  hemolitik iken, koyun kanlı agarda non hemolitik olabilir. Bazı *E.durans* suşları kullanılan kan tipine bakılmaksızın  $\beta$  hemolitikdir. Diğer tüm türler ise genellikle  $\alpha$  veya non-hemolitikdir<sup>51</sup>. Gram negatif bakteri içeren karışık klinik örneklerden enterokok izolasyonu için selektif besi yerleri kullanılabilir. Bu amaçla en sık azid içeren safra-eskülin-azid veya Enterokokkosel agar kullanılır. Kolombiya kolistin-nalidiksik asit agar (CNA) veya feniletıl alkol agar (FEA) da kullanılabilir. Kontamine alanlardan özellikle *E.faecium* izolasyonu için sefaleksın-aztreonam-arabinoz agar kullanılabilir<sup>52</sup>. VRE'un ortaya çıkışı ile birlikte bu bakterilerin erken tespiti için tarama yöntemleri geliştirilmesi gerekmiştir. Bu amaçla kesin kabul görmemiş olmakla beraber sıklıkla Vankomisin katılmış Entrokokkosel sıvı besiyeri veya beyin kalp infüzyon (BHI) agar kullanılmaktadır. Bu besi yerlerinde genellikle kullanılan Vankomisin konsantrasyonu 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir<sup>53</sup>.

Enterokok türlerinin tanımlanması: Klinikte izole edilen enterokokların büyük çoğunluğu *E.faecalis* ve *E.faecium* olmakla birlikte nadiren diğer türlere de rastlanmaktadır. Non-feacalis enterokokları ayırımı ciddi enfeksiyonlarda veya hastanelerde epidemiyolojik amaçlarda yararlı olmaktadır. Katalaz negatif Gram pozitif bir kokun ön tanısı enterokok veya yakın bir cinstir (Lactococcus veya Vagococcus)<sup>52</sup>.

*E.faecalis* suşları genellikle %0,04 potasyum tellürite tolerandır ve agarda siyah koloniler yapar. Bazı *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* ve *E.mundtii* suşları da tellürite tolerandır. Motilite ve sarı pigment oluşumu Grup II'deki *E. faecalis* ve *E. faecium* dışındaki türleri ayırmada yardımcıdır.

Tipleme: Enterokoları tiplerede kullanılan metodlar arasında en başarılı olanları pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), multilokus enzim elektroforezi, ribozom tiplemesi ve polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı metodlardır. En güvenli olanı PFGE'dir. Yeni geliştirilen bu yöntemler özellikle VRE sürveyans çalışmalarında kullanılmakta ve etken ile kolonize hastaların erken tanısını sağlamaktadır.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Enterokokların intrinsek olarak dirençli olduğu ilaçlar (sefalosporinler, oksasilin, TMP-SMX, klindamisin) ve standart konsantrasyonlarda aminoglikozidler test edilmemelidir. Penisilin veya ampisilin ve Vankomisin rutin olarak kullanılmalıdır. İdrar izolatları için florokinolonlar, eritromisin, nitrofurantoin ve tetrasiklin ilave edilebilir. Disk difüzyon metoduyla 10µg ampisilin etrafında ≤16 mm, penisilin etrafında ≤14 mm zon dirençli olarak kabul edilmektedir<sup>54</sup>. Vankomisin için düşük düzeyde direnci ortaya koyabilmek amacı ile ≤ 14 mm altındaki zon dirençli, 15-16 orta duyarlı, ≥17 mm ise duyarlı kabul edilmektedir<sup>54</sup>. Teikoplanin için bu değerler sırasıyla ≤10, 11-13 ve ≥ 17 mm olarak belirlenmiştir. Vankomisin orta duyarlı suşların tedavisinde Vankomisin kullanılması düşünülüyorsa MİK değerleri çalışılmalıdır. Ampisilin ve penisilin için MİK değeri ≥16 µg/mL dirençli kabul edilmesine rağmen, çok yüksek ampisilin dozları ile MİK değeri ≤ 64 µg/mL olan izolatları tedavi etmek mümkün olabilmektedir. Vankomisin MİK değeri ≥32 µg/mL olan enterokoklar dirençli kabul edilmektedir. Gentamisine yüksek direnç, streptomisin dışındaki tüm aminoglikozidlerle de sinerjistik etkinliğin olmayacağı direnci gösterir. Yüksek düzeyde direnç agar veya tek tüp sıvı besiyerinde 500 µg/mL gentamisin ve 2000 µg/mL streptomisin kullanılarak tespit edilebilir. Bu amaçla E testi kullanılabildiği gibi yüksek düzeyde gentamisin (120 µg) ve streptomisin (300 µg) içeren diskler de kullanılabilmektedir<sup>54</sup>. Yüksek düzey aminoglikozid direnci saptamada otomatik sistemlerin güvenliği henüz tartışmalıdır.



ile indirekt olarak kontamine olmuş; hastaya direkt uygulanan elektrokardiyografik monitor, ventilatör tüpü, pompalar, glukometre, termometre, tansiyon aleti, steteskop gibi non-invazif, intravenöz kateterler, fleksible skoplar gibi invazif enstrumanlarla, telefon, anahtar, kapı, kapı kolu, pencere, yer döşemesi, yatak başlıkları, hasta yatağı, çarşaf, karyola demiri ve komidin gibi hasta ile indirekt ilişkili olan malzemeler ile temasa bağlı olarak kolonizasyon riski artar. Nitekim bu malzemelerin üzerinde VRE'nin 3-15 gün enfeksiyon yeteneğini sürdürdüğü gösterilmiştir<sup>55</sup>. İshalli kolonize hastaların bulunduğu hasta odasındaki kontaminasyonun daha yoğun olduğu belirtilmektedir. Hastalardaki ekzojen kökenli VRE kolonizasyonu, hastaneden çıkıştan sonraki aylar içinde de devam edebilir<sup>32-56</sup>.

Ekzojen temasın prognozu ve kolonizasyon risk oranı, VRE ile maruziyete, maruziyetin süresine, konağın duyarlılığına ve maruz kalınan VRE miktarı ile virulans ve kolonizasyon faktörlerinin mevcudiyetine bağlı olarak değişir. VRE ile endojen kökenli enfeksiyonlar karakteristik olarak mikroorganizmanın intestinal sistemden translokasyonu sonucu oluşur. Bu sebeple yüksek riskli birimlerde aktif sürveyans kültürleri ile VRE kolonizasyonunun takibi endojen ve eksojen kaynaklı enfeksiyonların kontrolü için önemlidir<sup>57</sup>. Bir serviste yatan hastalar arasında VRE ile kolonizasyon oranı %50'den yüksekse, kolonizasyon ve enfeksiyon için diğer risk faktörleri daha az önemli olmaktadır<sup>28,56</sup>.

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunda hastaya ait faktörler de önemlidir. Altta yatan ciddi kronik hastalığı olan ve uzun süreli ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaç kullananlar, solid organ transplantasyonu yapılanlar veya hematoloji hastaları, VRE kolonizasyonu için yüksek risk oluşturur<sup>58</sup>.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intestinal florada duyarlı bakterilerin eliminasyonuna yol açarak VRE gibi dirençli bakterilerin kolonizasyonuna ve aşırı çoğalmasına yol açar. Flora bakterilerinin bakteriosinlerin yanı sıra, yabancı bakterilerin yaşamını kısıtlayan buna karşılık salgısa IgA gibi savunma faktörlerinin ömrünü uzatan polyamınler gibi proteinlerin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bakteriyel flajellinler, barsak epitel hücreleri ve Paneth hücrelerince salgılanan ve Gram pozitif bakterilere bakterisid etki gösteren bir lektin olan RegIIIy ekspresyonunu stimüle ederler. RegIIIy ekspresyonu, intestinal epitelde Toll like reseptör-Myeloid diferansiyasyon faktör 88 (TLR-MyD88) yolağının flora bakterilerince direkt veya indirekt olarak uyarılması ile gerçekleşir. RegIIIy

indüksiyonu hemopoetik hücrelerde TLR-5 ekspresyonunu gerektirir ve bu da IL-22 ekspresyonuna bağlıdır<sup>63,64</sup>. Metronidazol, neomisin ve Vankomisin kombinasyonu ile tedavi edilmiş farelerin barsaklarında RegIIIy seviyesinin azaldığı ve bunun da VRE kolonizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Metronidazol, neomisin ve Vankomisin alan fareler oral olarak VRE ile enfekte edildiğinde, 24 saat sonrasında kan dolaşımına geçtiği de bildirilmiştir. Bu farelerde sistemik flajellin uygulaması sonrası VRE kolonizasyonu dramatik olarak azalmıştır<sup>59</sup>.

Genellikle uzun süreli bakım ünitelerinde kalan hastalar, sağlık çalışanları ve bunların ev halkı da VRE enfeksiyonları için riskli gruplardır. Cerrahi reeksplorasyon ihtiyacı, servisler arası nakil, enteral beslenme, sükralfat kullanımı, VRE ile kontamine tıbbi aletlerle maruziyet, VRE vakasının yakınında izleniyor olmak ve VRE vakasına bakım hizmeti veren aynı sağlık personeli tarafından bakım hizmeti almak VRE ile kolonizasyon veya enfeksiyon için tanımlanmış risk faktörlerdir. Oral Vankomisin kullanımı da VRE kolonizasyonu için risk faktörü olduğundan antibiyotik ilişkili ishal tedavisinde oral Vankomisinden kaçınılması önerilmektedir<sup>58-59</sup>.

Enterokokal enfeksiyonlar her iki cinste eşit olarak görülmektedir. Üriner enfeksiyonlar kadınlarda daha sık olmasına rağmen, enterokoklar komplike olmayan sistitlerin nadir nedenidir. Enterokokal endokarditler ise erkeklerde daha fazla görülür<sup>34</sup>. Yaşlı hastalarda enterokokal enfeksiyonlar ve kolonizasyon, bu grupta diyabet, romatizmal hastalıklar, barsak florasında bozukluklar gibi kronik hastalıkların yanı sıra, üriner kateterizasyon, divertikülit veya safra yolları hastalıkları nedeniyle batin cerrahisi gibi hastalıklar daha sık görüldüğü için, daha yüksek sıklıkta görülür<sup>59</sup>.

Yenidoğanda ise enterokoklar, bakteriyemi ve menenjitte sebep olurlar. Enterokok salgınları daha çok, yenidoğan, yoğun bakım, çocuk yoğun bakım ve hematoloji-onkoloji ünitelerinde ortaya çıkmaktadır. Ancak her şeye rağmen VRE enfeksiyonları pediatrik hastalarda daha az görülmektedir<sup>61</sup>.

Özetle VRE ile oluşan hastane kaynaklı enfeksiyonları için risk faktörleri:

#### **1. Demografik risk faktörleri:**

- Hastanede veya Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi,
- VRE ile kolonize ya da enfekte hastanın yakınında bulunulması ve VRE ile kolonize hastaya bakım veren bir hemşireden bakım alınması,
- Hastane içinde bir servisten diğerine transfer edilmesi,

· VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlere maruz kalınması,

### **2. Altta yatan hastalığın ağırlığı ile ilgili risk faktörleri:**

· Yüksek APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system) skoru,

· Böbrek yetmezliği,

· Yakın zamanda ameliyat geçirme,

· *C.difficile*'e bağlı kolit,

· Hepatobiliyer hastalık,

· İmmüsupresyon veya organ alıcısı olmak,

· Enteral beslenme,

### **3. Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri:**

· Antibiyotik tedavisinin süresi ve miktarı

· Vankomisin, 3.kuşak sefalosporin, anti-anaerob antibiyotik, kinolon, aztreonam gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı

· Operasyon öncesi barsak boşaltılması hazırlığı şeklinde sınıflandırılabilir.

### **Enterokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisi**

Enterokoklar son yıllarda tüm dünyada giderek artan sıklıkta yol açtıkları hastane enfeksiyonu salgınları ile dikkatleri üzerilerine çekmişlerdir. İlk yapılan epidemiyolojik izlem çalışmaları, enterokokların hastadan hastaya ve hatta hastaneler arası yayılabilmesinde bu bakterilerin normal barsak florasında bulunmasının temel risk faktörü olduğunu, bu sebeple de insan dışkısından en çok izole edilen tip olan *E.faecalis*'in hastane enfeksiyonlarında %85-95'lik oran ile en yüksek insidansa sahip olan tür olduğunu, bunu barsak florasında ikinci sıklıkta görülen *E.faecium*'un %5-10 oranı ile izlediğini göstermiştir<sup>56</sup>. Ancak İngiltere'den Uttley ve arkadaşları ile Fransa'dan Leclercq R arkadaşları tarafından 1986 yılında eş zamanlı olarak VRE'lerin sebep oldukları enfeksiyonların direnç özellikleri tespit edildikten sonra 1988 yılında yayınlamalarından sonra enterokoklara bağlı hastane enfeksiyonları epidemiyolojisinde 2 önemli değişiklik yaşanmıştır<sup>62</sup>. Bunlar insidandaki hızlı artış ve tür dağılımındaki değişimdir. Özellikle vankomisin'in hastanelerde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1989 yılından itibaren, Avrupa ülkeleri ve ABD'den başta glikopeptid grubu antibiyotikler olmak üzere beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı dirençli çok sayıda klinik izolat ve vaka bildirimi yapılmış, VRE'lerin özellikle *E.faecium*'un klonal seleksiyona uğrayarak

hastane ortamına hakim olduğu, ya tek başlarına veya stafilokoklarla birlikte hastane enfeksiyonlarındaki insidanslarını hızla artırdıkları tespit edilmiştir<sup>32,63</sup>. 1990-1992 yılları arasında, hastane enfeksiyonları içerisinde enterokokların, *E.coli* ve stafilokoklardan sonra yaklaşık olarak %10'luk bir insidans ile üçüncü sıklık da yer aldığını bildirilmiştir. Farklı hastanelerde yapılan çalışmaların sonuçlarının yer aldığı bir bildiriye, enterokokların hastane kökenli bakteriyemilerin %9'u, cerrahi yara enfeksiyonlarının %13'ü, üriner sistem enfeksiyonlarının %12-16 sından sorumlu olduklarını, enfeksiyonların %60'dan fazlasının da ekzojen kaynaklı olduğunu ve yarısından fazlasının yoğun bakım ünitelerinde görüldüğünü belirtmiştir<sup>64</sup>. Diğer taraftan ABD'den Ulusal Hastane enfeksiyonları Sürveyans Birimi-NNIS'nin verilerinde; hastanelerde 1989-1997 yılları arasındaki periyotta VRE izolasyon oranlarının; yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane enfeksiyonlarında %0,4 ten %23,2'ye, diğer ünitelerde ise %0,3'ten %15,4'e yükseldiği bildirilmiştir<sup>65</sup>. Aynı birimin 1998 yılı raporunda ise, yoğun bakım servislerinde görülen hastane enfeksiyonlarında %22,6 olan VRE insidansının, 1999 yılında %25'e ve 2003 yılında da %28,5'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu bildirimler dışında genel olarak ABD'de 2000'li yılların başlarında hastane enfeksiyonlarında VRE insidansının %25'in üzerine çıktığı, hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranının da % 5-18 arasında değiştiği, ancak hastane dışındaki popülasyonda intestinal kolonizasyon olmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Kanada'dan bildirilen 7 yıllık VRE sürveyans raporuna göre; 2001-2003 yıllarında %0,5 olan enterokok izolatları arasında VRE sıklığı, 2006 yılında %3,3'e çıkmıştır<sup>66</sup>.

Avrupa'da da hastane enfeksiyonlarında, VRE epidemiyolojisinde, ABD'den küçük farklar olmakla beraber benzer artış trendi yaşanmıştır. European Antimicrobial Surveillance System (EARSS)'inin 1998 verilerine göre bakteriyemiye sebep olan *E.faecium* izolatları arasında en yüksek Vankomisin direnç oranı İngiltere'de %24 ve İtalya'da ise %10 olarak belirlenmiştir. Ancak aynı sistemin 2007 verilerine göre en düşük VRE insidansı İskandinav ülkelerinde %1 olarak verilirken, Yunanistan ve Portekiz gibi Güney Avrupa ülkelerinde VRE oranının %45'in üzerine çıktığı belirtilmiştir<sup>67</sup>. Almanya'da EARSS verilerine göre 2001'de VR *E.faecium* oranı %1 iken, 2007 yılında bu oran %15'e çıkmış ancak VR *E.faecalis*'lerde bu oran %1'in altında kalmıştır. Fransa'da 2005 yılında GR *E. faecium* oranı %5 olarak bildirilmiştir. İngiltere'de ise 2007 yılında enterokokların

sebepler olduğu bakteriyemilerde VRE oranı %8,5-12,5 arasında bulunmuştur. Bu oran *E.faecium* için %20-25, *E.faecalis* için %1,6-2,5'tir. İrlanda'da VR *E.faecium* oranı 2005 yılında %30-35 olarak bildirilmekteyken, VR *E.faecalis*'lerde ise bu oran %5'in altında bulunmuştur. İtalya'da ise 1995 yılında VR *E.faecium* oranı %9 iken, 2001'de %15'e, 2003'de %24'e çıkmış, 2007 yılında ise %11 olarak bildirilmiştir. *E.faecalis* 'lerde ise %5'in altındadır<sup>68</sup>.2009 yılı verileri gözden geçirildiğinde ise vankomisin dirençli *E. Faecium* oranları Yunanistan'da %26,9, Lüksemburg'da %35,7 Portekiz de %22,6 İrlanda da %37,8 olarak bildirilmiştir. Rapor da Bulgaristan, Estonya, Finlandiya, Fransa, Romanya, ve İsveçte oranlar %1'in altında bildirilmiştir. 2006 yılı ile kıyaslandığında sadece Avusturyada belirgin artış saptanmıştır<sup>69</sup>

VRE veya glikopeptid resistan enterokok (GRE) insidansındaki artışın bir diğer önemli sebebi, Avrupa'da kümes hayvanlarının yemlerine gelişim faktörü olarak eklenen avoparcin gibi glikopeptit türü antibiyotiklerdir. Avrupa ülkelerinin çoğunda çiftlik hayvanları, tavuk ölüleri, diğer et ürünleri ve bunların atık suları enfekte etmesi Van A tipi VRE'yi ciddi problem haline gelmiştir. Bu zengin rezervuar çeşitliliği gıda zinciri ile insanlara da yansımış ve toplumda VRE kolonizasyon oranı %2-12 olarak bulunmuştur. Ancak 1994 yılından itibaren birçok ülkede avoparcin kullanımının yasaklanması ve hastalarda glikopeptit grubu antibiyotiklerin kısıtlı kullanımı sonucu bu ülkelere bildirilen VRE oranlarında azalma tespit edildiği bildirilmiştir<sup>70</sup>.

Türkiye'de ilk Vankomisin dirençli *E.faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden Vural ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu suş malign histiyositozis tanısı almış, bronkopulmoner enfeksiyonu olan bir bebekte plevra sıvısından izole edilmiştir. Bunu aynı yıl içerisinde diğer merkezlerden yapılan bildirimler takip etmiştir<sup>69</sup>. Türkiye hastane enfeksiyonları sürveyans raporunda 52 birimden alınan veriler doğrultusunda 2008 yılında VRE oranları %0 ile %19 aralığında tespit edilir iken bu oran 2009 yılında 66 merkez verileri gözden geçirildiğinde %27,4'e kadar yükselmiştir.

Center for Disease Control and Prevention (CDC)'nin alt komitesi olan "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)" 1995 yılı ortalarında VRE'lerin hızlı yükselişini önlemek ve kontrol altına almak üzere bir ek rehber yayınlamak zorunda kalmıştır<sup>69</sup>. Buna rağmen VRE'lerde artış trendi



sürmüş, insidans oranındaki artış mortalite oranlarına da yansımış ve VRE'ye bağlı enfeksiyonların mortalitesi vankomisin duyarlı enterokok'lara (VSE) bağlı enfeksiyonlara göre 2 kat artarak %36'lara kadar yükselmiştir<sup>28</sup>. Enterokok kökenli hastane enfeksiyonlarının insidansında görülen dramatik artışlarda, hastanelerde üretilen hizmetin kalitesi ve bağlı olarak yatış endikasyonu alan hastaların özelliklerinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Altta yatan ciddi bir hastalığı olan veya immunsuprese hastalar, kanser kemoterapisi alanlar veya transplantasyon hastaları, intra abdominal veya kardiyotorasik cerrahi uygulanan hastalar veya Vankomisin, III. Kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve 5-nitroimidazol türevleri gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanım zorunluluğu olan hastaların kabul edildiği, komplike tanı ve tedavi girişimlerinin uygulandığı hastanelerde enterokok enfeksiyonlarının insidansı küçük ve orta ölçekli şehir hastanelerine oranla oldukça yüksektir. Transplantasyon için bekleyen hastalarda endojen florada VRE taşıyıcılık oranı %3,4 iken; transplantasyon sonrası hastalardaki VRE oranının %44'e çıktığı bildirilmiştir<sup>71</sup>.

Hastanelerde el yıkama alışkanlığının ve diğer enfeksiyon kontrol önlemlerinin istenen seviyeye çıkarılamaması, kolonizasyon ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının kontrol altına alınamaması glikopeptid dirençli enterokokların hastane enfeksiyonlarındaki artışını sürdürmesine yol açacaktır.

### **ENTEROKOKLARIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR**

Son yıllarda enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar oldukça artmış olup, özellikle hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ön sıralarda yer almaktadır. Enfeksiyon etkeni olan tüm enterokokların % 80-90'ından *E.faecalis*, %5-15'inden ise *E.faecium* sorumludur. *E.gallinarum*, *E.casseliflavus*, *E.avium* ve *E.raffinosis* gibi diğer enterokok türleri klinik örneklerin %5'inden izole edilmiştir<sup>73</sup>. Enterokoklar üriner sistem ve yara enfeksiyonlarının yanı sıra endokardit, salpenjit, endometrit, peritonit, safra yolu enfeksiyonları, karın içi abseleri, bakteremi bazen menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler<sup>74-75</sup>.

Enterokokların neden olduğu başlıca enfeksiyonlar;

1. Bakteriyemi
2. Üriner sistem enfeksiyonları
3. Endokardit
4. İntraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar

5. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları
6. Santral sinir sistemi enfeksiyonları
7. Solunum sistemi enfeksiyonları
8. Neonatal enfeksiyonlar

Bu enfeksiyonlar içinde en çok problem yaratan enterokok bakteriyemisi<sup>76</sup>.

## **ENTEROKOK BAKTERİYEMİSİ**

Enterokokların doku faktörünü uyararak fibrin üretimi ve trombosit agregasyonunu arttırması, agregasyon maddesi salgılayarak endotel başta olmak üzere hücrelere bağlanması, zedelenmiş kalp kapakçıklarındaki fibrinonektine direkt adhere olabilmesi ve serotonin salınımını etkileyerek trombosit agregasyonunu arttırması bakteriyemi gelişimine zemin hazırlayan faktörlerdir<sup>37</sup>. Yapılan çalışmalarda enterokoklar yoğun bakım ünitelerinde dolaşım enfeksiyonları etkenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Enterokokal bakteriyemide genellikle mortalite yüksektir. Oranın yüksek olmasının nedeni çoğunlukla altta yatan faktörlere bağlıdır. Shlaes ve arkadaşları çalışmalarında mortaliteyi %34 olarak bildirmiştir<sup>77</sup>. Yanıklar, altta yatan ciddi hastalık ve hastanede kazanılmış enfeksiyon olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında cinsiyet veya polimikrobiyal oluşu mortaliteyi etkilememiştir. Malone ve arkadaşları ölüm oranını %44 olarak bildirmişlerdir<sup>80</sup>. Önceki çalışmalardaki faktörler irdelenmemiş, sadece altta yatan hastalığın veya cinsiyetin mortaliteyi etkilemediği rapor edilmiştir ve ölüm oranını %46 bulmuşlardır<sup>78-79</sup>. Hastanın yaşının 56'nın üzerinde olması, hastanede kazanılmış olması, polimikrobiyal bakteriyemi, altta yatan ciddi hastalık, daha önce antibiyotik tedavisi almak, intraabdominal orjinli olması ve lokal enfeksiyonun çok sayıda olması mortalite artışı ile birliktelik göstermektedir. Görüldüğü gibi enterokokal bakteriyeminin hastanede kazanılmış olması ve altta yatan ciddi hastalığı olması mortalite artışını etkilemektedir. Altta yatan hastalığın hematolojik bir hastalık olması, enterokokal bakteriyemi oluşumunu ve mortaliteyi arttırmaktadır<sup>76</sup>. Garrison ve arkadaşları enterokokal bakteriyemili erişkinlerin %37'sinin nötropenik olduğunu bildirmişlerdir<sup>81</sup>. Hematolojik malignitesi bulunan olgularda enterokokal bakteriyeminin ortaya çıkması, invaziv bir enfeksiyondan çok sitostatik ilaçların intestinal mukoza üzerinde yaptığı hasara bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>76</sup>. Gulberg ve Norris ise olaya tersinden bakarak enterokokal bakteriyeminin hızlı

ölüm nedeni olmaktan çok altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olabileceği görüşünde birleşmektedir<sup>83</sup>.

Bazı çalışmalarda ise enterokok bakteriyemisi gelişimi ile bakteriyemi öncesi antimikrobik kullanımı ilişkisi de araştırılmıştır. Montecalve ve arkadaşları onkoloji hastalarında görülen VRE bakteriyemilerinin anlamlı bir şekilde antibiyotik kullanım süresiyle ilişkili olduğunu saptamıştır. Pallares ve arkadaşları geniş spektrumlu sefalosporin kullanımının *E.faecalis* bakteriyemisi için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Kullanılan antibiyotikler özellikle gastrointestinal sistemde, enterokoklar dışında bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılayarak, enterokokların artışına ve diğer faktörlerle bakteriyemi gelişimine zemin hazırlamaktadır<sup>84-85</sup>.

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda, enterokok bakteriyemisi sıklığının son yıllarda arttığı, bu artışa yol açabilecek faktörlerin araştırılması için çok merkezli ve çok sayıda olgudan oluşacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Enterokok bakteriyemisinin artışı ile beraber karşımıza, bu tür olguların tedavi edilme problemi çıkmaktadır.

Ülkemizde enterokokal bakteriyemide izole edilen enterokokların duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmalarda şu sonuçlar rapor edilmiştir: Yücesoy ve arkadaşları sunduğu 9 enterokokal bakteriyemili olguların tamamının monomikrobiyal ve Vankomisine duyarlı olduğunu bildirmiştir<sup>76</sup>. Öztürk ve arkadaşları değişik klinik örneklerden izole edilen 124 enterokok suşunun, 2'sini kan kültüründen izole ettiklerini bildirmişlerdir. Enterokokal bakteriyemiye neden olan suşlarla ilgili ayrıntı bilgi verilmemiştir<sup>86</sup>. Karabiber ve arkadaşları izole ettikleri 100 enterokok suşunun, 10'unu bakteriyemili olguların kan kültüründen olduğunu rapor etmişlerdir<sup>87</sup>. Bu suşların 4'ü (%40) streptomisin ve gentamisine birlikte dirençli, 4'ü ise sadece gentamisine dirençli bulunmuştur<sup>87</sup>. Bakır ve arkadaşları üç yıllık dönemde nozokomiyal etkenler içinde enterokokların ortalama %8-21'lik bir orana sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kan kültüründe izolasyon bildirmemişlerdir<sup>88</sup>. Eroğlu ve arkadaşları değişik kültürlerden izole edilen 124 enterokok suşunun sadece 2'sini kan kültüründen izole etmişlerdir. Enterokokların 14'ünde yüksek düzeyde aminoglikozid direnci bulmuşlardır. Diğer antibiyotiklere direnç durumu verilmemiştir<sup>89</sup>. Hasçelik ve arkadaşları klinik örneklerden izole edilen 20 enterokok suşunun ampisilin, gentamisin, streptomisin ve Vankomisine direnç durumuna bakmıştır. Çalıştıkları antibiyotikleri içinde sadece Vankomisine direnç

görülmemiştir<sup>90</sup>. Kocabeyoğlu ve arkadaşları idrar kültüründe üreyen 80 *E. faecalis* suşunun değişik antibiyotiklere direnç oranlarını vermiştir. Yüksek düzeyde aminoglikozid direncine rastlanmış, Vankomisin çalışılmamıştır<sup>91</sup>. Kocagöz ve arkadaşları 126 enterokok türünün (30'u kan, 72'si pü, 24'ü idrar) değişik antibiyotiklere duyarlılık oranlarına bakmış, Vankomisin ve teikoplanine dirençli suşa rastlanmamıştır<sup>92</sup>.

### **ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI**

Üriner enfeksiyonlar enterokokların en sık sebep olduğu enfeksiyondur. Enterokokal üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu hastane kaynaklıdır. Üriner sistemde hastane kökenli enfeksiyonlar; sistit, piyelonefrit, prostatit ve perinefritik apse gibi klinik tablolarla seyredebilir<sup>93</sup>. Enterokoklar özellikle invaziv girişim yapılan, yapısal anormalliği olan ve antibiyotik kullanan hastalarda enfeksiyona yol açar. Bazı enterokok türleri tarafından üretilen agregasyon maddesi renal tübüler hücre kültürlerinde organizmanın adhezyonunu sağlar. Bu faktörün üriner enterokok enfeksiyonu gelişiminde rol oynayacağı düşünülmektedir<sup>94</sup>. Yaşlı erkeklerde en sık görülen patojenlerden olmasına rağmen, genç kadın hastalarda komplike olmayan üriner enfeksiyonların %5'inden azını oluşturur<sup>56</sup>. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları çalışmasında enterokoklar beşinci sırada en sık izole edilen etken olarak rapor edilmiştir<sup>95</sup>.

### **ENDOKARDİT**

Viridas sterptokoklar ve *S. aureus*'dan sonra üçüncü en sık rastlanan enfektif endokardit etkeni olup, vakaların %5-20'sinden sorumludur. Enterokokal bakteremili olguların çoğunda endokardit bulunmamaktadır. Enterokokal endokardit, hastane kaynaklı bakteremilerden çok toplum kökenli bakteremilerde görülmektedir. En sık genitoüriner sorunların ve dejeneratif kalp hastalığının arttığı 50 yaş üzeri popülasyonda rastlanır<sup>96</sup>. Prostetik kapak endokarditlerinin de %6-7'sinden sorumlu olup çalışmalarda giderek artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır<sup>97</sup>. Enterokoklara daha önce kalp kapaklarında hastalık olanlarda rastlandığı gibi, normal kapağa da yerleşebilir. Hastalık daha çok subakut başlangıç göstermekle birlikte, akut olarak da gelişebilmektedir. Sağ kalp endokarditi nadir olup, en sık mitral ve aort kapak tutulur. Aortik kapak tutulumunun daha çok cerrahi gerektirdiği ve 3 aydan daha fazla semptomları olan hastalarda relapsın daha sık görüldüğü belirtilmektedir<sup>98</sup>.

## **DIĞER ENFEKSİYONLAR**

**Intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar:** Miks abdominal ve pelvik enfeksiyonlarda enterokokların rolü açık olmamakla birlikte nefrotik sendromlu veya sirozlu olgularda spontan bakteriyel peritonite neden olabilmektedir. Enterokoklara bağlı peritonit cerrahi girişim ve travmalardan sonra oluşabilmektedir. Enterokoklar endometrit, sezereyan veya akut salpenjitin bir komplikasyonu olarak apse veya bakteremiye yol açabilmektedir<sup>99</sup>.

**Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları:** Enterokoklar sellülit veya diğer derin doku enfeksiyonlarına nadiren neden olabilirler bu mikroorganizma daha çok cerrahi yara enfeksiyonu, dekübit ülseri, diyabetik ayak enfeksiyonu gibi miks enfeksiyonlarda etkenlerden biri olabilir. Kronik osteomyelitlerde süperenfeksiyonlara neden olabilmektedir<sup>99</sup>.

**Santral sinir sistemi enfeksiyonları:** Enterokokal menenjit nadiren görülür ve genellikle santral sinir sisteminde anatomik bir defekt, geçirilmiş beyin ameliyatları veya kafa travması veya ventrikülo-peritoneal şant gibi predispozan faktörlerin varlığında ortaya çıkabilir. Ayrıca bakteriyemiler, AIDS ve akut lösemi gibi immünsüprese hastalarda da VRE menenjiti görülebilir. Etken diğer enterokok enfeksiyonlarında olduğu gibi sıklıkla *E.faecalis* olup daha seyrek olmak üzere *E.faecium*'dur<sup>93</sup>.

**Solunum sistemi enfeksiyonları:** Enterokoklara bağlı solunum yolu enfeksiyonları oldukça nadirdir. Enterokokların neden olduğu pnömoni ve akciğer apsesi olguları genellikle şiddetli hastalığı olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan olgulardır.

**Neonatal enfeksiyonlar:** Enterokoklar, menenjit veya baktereminin eşlik ettiği ateş, letarji ve solunum güçlüğü ile karakterize yenidoğan sepsisine neden olabilir. Prematürite düşük doğum ağırlığı, enteral beslenme ve intravasküler kateterizasyon enfeksiyon riskini artırmaktadır<sup>100</sup>.

## **ENTEROKOKAL ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ**

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisi, ilginç antibiyotik duyarlılık özellikleri göstermeleri ve bu bakterilerin duyarlılıklarının mikrobiyoloji laboratuvarınca doğru olarak tespit edilememesi nedeniyle, oldukça zor ve karmaşıktır<sup>101</sup>.

İmmun sistemi baskılanmamış konakta oluşan üriner sistem, peritonit, yumuşak doku enfeksiyonu gibi derin yerleşimli ve intravasküler olmayan enfeksiyonlarda bakterisid etki gerektirmeyen tek antibiyotik ile tedavi yeterlidir. Bu

enfeksiyonlarda penisilin, ampisilin veya amoksisilinden herhangi biri kullanılabilir<sup>102</sup>. Önerilen tedavi süresi 7-14 gündür. Üreidopenisilinler ise karışık enfeksiyonların tedavisinde daha geniş bir spektrum elde etmek için kullanılabilir. Penisiline alerjik hastalarda veya penisilin direnci olan türlerde (*E.faecium*) glikopeptid antibiyotikler kullanılabilir. Nitrofurantoin enterokok suşlarının çoğunda etkili olduğundan (%90-96) üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılabilir. Fosfomisin de *in vitro* enterokoklara oldukça etkili olduğundan üriner enfeksiyonların tedavisinde diğer bir seçenektir<sup>74,101</sup>. Kinolonlar da nitrofurantoin gibi üriner sistem enfeksiyonlarında tek başına kullanılabilir. Ancak üriner sistem enfeksiyonu dışında başka enfeksiyon varsa kullanılmamalıdır. Levafloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin; siprofloksasine ve ofloksasine göre enterokoklara karşı *in vitro* daha etkilidirler. Ancak kinolonların çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde etkinliği sınırlıdır<sup>101</sup>. Dirençli suşların gelişimine neden olacağından tek başına rifampin kullanımından kaçınılmalıdır.

Enterokoklarla gelişen endokardit ve menenjit gibi diğer ciddi sistemik enfeksiyonların tedavisi sorun yaratmaktadır. Enterokokkal endokarditli hastaların çoğunda tek başına penisilin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu tür enfeksiyonların tedavisi, enterokokların duyarlı oldukları hücre duvarına etkili bir antibiyotik ile yüksek düzeyde direnç göstermedikleri bir aminoglikozid antibiyotiği içeren bakterisidal bir kombinasyonlar ile sağlanır. Endokardit tedavisinde günlük gentamisin dozunun iki veya üçe ve streptomisin dozunun ikiye bölünerek verilmesi önerilmektedir. Enterokokların neden olduğu endokarditlerin tedavisinde dört haftalık süre genellikle yeterlidir. Ancak semptom süresi üç aydan daha uzun hastalarda, relapslarda, mitral ve prostetik kapak tutulumunda altı hafta süreli tedavi önerilmektedir. Menenjitlerde ise iki-üç hafta süren tedavilere yanıt alınmaktadır<sup>103</sup>. VRE etkinliği olan ve BOS içine penetrasyonu oldukça iyi olan Linezolid enterokoklara karşı bakteriyostatik olmasına rağmen VRE menenjitinde kullanılabilir<sup>105</sup>.

Endokarditin eşlik etmediği enterokok bakteremilerinde, kombinasyon tedavisinin gerekliliği konusunda fikir birliği yoktur. Böyle olguların çoğu geçicidir ve kendi kendini sınırlar. Ancak enterokok bakteremili ciddi hastalarda veya monoterapiye yanıt alınamayanlarda kombine tedavi uygulanabilir<sup>104</sup>. Beta laktamaz üreten enterokok enfeksiyonlarında, imipenem ve betalaktamaz inhibitörleri ile penisilinlerin kombine olduğu ampisilin sulbaktam, amoksisilin-

klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam gibi ilaçlar kullanılabilir. Vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar da beta-laktamaz üreten suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde yer alabilir<sup>105</sup>. Yüksek düzeyli penisilin dirençli suşlarda penisilin-aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjistik etkileşim elde edilebilmesi için serum penisilin konsantrasyonunun, MİK değerinin iki katı olması gerekmektedir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi ile bakteriyostatik veya bakterisidal etkileşim elde edilmesi, penisilin direncinin derecesi ile ilişkilidir. Bakterisidal etkinlik MİK<50 mg/mL olduğunda sağlanabilir. Ancak yüksek düzeyli aminoglikozid direncinin de birlikte olması, bakterisidal tedaviyi, penisilinlerin MİK değerine bakılmaksızın olanaksız hale getirir<sup>105</sup>.

Yüksek düzey penisilin direncine (MİK >16-32 µg/mL) sahip *E.faecium* enfeksiyonlarında Vankomisin verilmelidir. Çoğu VRE'ler (özellikle *E.faecalis*) penisilin veya ampisiline duyarlıdır (MİK:0,5-2 µg/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 ettiği bildirilmiştir<sup>94</sup>.

Vankomisine dirençli *E.faecalis* enfeksiyonları, penisilin alerjisi olmayan hastalarda, 8-12 g/gün ampisilin dozları ile etkin olarak tedavi edilebilir<sup>33</sup>. Vankomisine dirençli *E.faecium* ise penisilin ve ampisiline daha dirençlidir. Ampisilin için MİK değeri >64 µg /mL ise yüksek dozlarda ampisilin tedavide etkili olabilir. MİK değeri 100 µg /mL'nin üzerinde olan *E.faecium* suşlarında ise yeterli serum seviyesi sağlanamaz. Ampisilinin, sulbaktam ile kombinasyonu *E.faecium*'a karşı daha etkili bulunmuştur.

Aminoglikozidlere yüksek düzeyli dirence sahip suşların neden olduğu bakterisidal tedavi gerektiren enfeksiyonlarda, en iyi tedavi seçeneğinin ne olduğu henüz bilinmemektedir. Endokarditlerde daha uzun süreli (8-12 hafta) yüksek doz ampisilinin veya penisilinin, tek başına sürekli infüzyonu yararlı olabilir<sup>105</sup>.

Teikoplanin, Van B tipi direnç taşıyan VRE suşlarının çoğuna etkilidir. Eğer yüksek düzey aminoglikozid direnci yoksa bir aminoglikozid ile birlikte kullanılarak bakterisidal etki elde edilebilir. Ancak teikoplanin tedavisi sırasında direnç gelişebileceği de bildirilmiştir. Van B tipi VRE'lerin etken olduğu endokarditlerin

tedavisinde teikoplanin ve diğerbir aktif ajan (örn: aminoglikozid) kombinasyonu başarılı bulunmuştur<sup>99</sup>.

Yeni geliştirilen antibiyotiklerden bazıları (kinopristin-dalfopristin, linezolid, everninomisin, LY3328 (yeni bir glikopeptid türevi) çoğul dirençli enterokokların tedavisi için çok olmasa da umut vericidir. En fazla klinik veri kinopristin-dalfopristin (streptoGramin B-streptoGramin A) için vardır. Bu antibakteriyel, *E.faecalis* için etkili değil, *E. Faecium* üzerine ise bakteriyostatik etkilidir.

Linezolid, oksazolidinon sınıfından sentetik bir antibiyotiktir. Vankomisine dirençli *E.faecalis* ve *E.faecium*'a karşı bakteriyostatik etki göstermektedir. Klinik kullanımdaki antibiyotikleri etkileyen direnç mekanizmaları oksazolidinonları etkilememektedir. Ancak linezolid tedavisi sırasında dirençli enterokok suşlarının geliştiğini bildiren yayınlar vardır<sup>106</sup>.

Kloramfenikol, çoklu ilaç direnci gösteren *E.faecium*'a karşı in vitro aktivitesini korumaktadır. Ancak bazı VRE suşlarında kloramfenikole karşı da direnç gösterilmiştir. Kloramfenikol enterokoklara karşı bakteriyostatik etkilidir.

Yeni kinolonlar, özellikle klinafloksasin ve sitafloksasin VRE'lere karşı, eski kinolonlara göre daha etkilidir. VRE ile oluşturulan deneysel endokarditlerde klinafloksasin tek başına veya penisilinle birlikte etkili bulunmuştur<sup>105</sup>.

İndüklenebilir Van A direncinde yalnızca vankomisin varlığında oluşan PBP'lerin artışı sonucunda, beta-laktam antibiyotiklere karşı duyarlılık meydana gelir. Bu durumda vankomisin dirençli enterokokların tedavisinde beta-laktam ve Vankomisin kombinasyonu başarılı olabilir<sup>106</sup>.

### **VRE ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ**

Ciddi enterokokal enfeksiyonların geleneksel tedavisi hücre duvarı sentezini inhibe eden bir ajanla bir aminoglikozidin kombinasyonudur<sup>108-109</sup>. Ancak başta *E.faecium* olmak üzere VRE'lere özellikle de hem ampisilin hem de YDAD'li kökenlere bağlı enfeksiyonların tedavisi büyük bir sorun oluşturmaktadır. Üstelik VRE'lere bağlı enfeksiyonların tedavisini tam anlamıyla değerlendirebilecek kontrollü *in vivo* çalışmalar da yoktur. Bu konudaki bilgiler daha çok in vitro çalışmalar ve hayvan modelleri ile kısıtlıdır<sup>108</sup>. Mesela Fraimow ve Venuti, hem Van A hem de Van B fenotipine sahip Vankomisine dirençli, ampisiline yüksek düzeyde dirençli *E.faecium* kökenlerine incelemişler ve ampisilin, Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun, aminoglikozid duyarlı kökenlere karşı bakterisidal olmadığını göstermişler<sup>109</sup>. Leclercq ve arkadaşları ise daptomisin ve



gentamisin kombinasyonunun VRE'lere karşı bakterisidal olduğunu kanıtlamışlardır<sup>111</sup>. Ancak daptomisin ileri düzeydeki toksisitesi bu kombinasyonun *in vivo* çalışmaları engellemiştir. Çok merkezli bir çalışmada, 42 çoğul dirençli enterokok kökeninin tümü kloromfenikol, novobiyosin ve trospektomisine, %93'ü ise doksisisikline duyarlı bulunmuştur. Novobiyosin ile kinolon kombinasyonu additif etki gösterirken, doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonunun antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir. Siprofloksasin, rifampisin ve gentamisin kombinasyonunun da *in vitro* bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni bir semisentetik streptogramin olan kinupristin/ dalfopristin VRE'lere *in vitro* olarak etkili bulunmuş olup *in vivo* çalışmaları devam etmekte, ancak çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Vankomisin ve siprofloksasin kombinasyonunun bazı VRE'lere sinerjik etkili olduğu bildirilmiştir<sup>108</sup>.

Tavşan endokardit modeli oluşturularak teikoplanin ve daptomisin tek başlarına ve gentamisinle kombinasyonlarının yüksek düzeyde glikopeptit dirençli *E.faecium* kökenlerine karşı etkinliği değerlendirilmiş ve tedavi için gereken serum düzeylerinin çok yüksek olduğu anlaşılmıştır. Flokinolonların tek başına etkinliklerinin düşük olmasına karşın, siprofloksasinin, rifampisin ve gentamisin ile kombinasyonu deneysel VRE endokarditi tedavisinde etkili bulunmuştur<sup>112</sup>. Fakat şunu unutmamak gerekmektedir birçok VRE kökeni rifampisin ve gentamisine dirençlidir. Ayrıca siprofloksasin ve novobiyosin kombinasyonu VRE endokarditli tavşanlarda baktereminin temizlenmesinde belirgin etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir<sup>112</sup>. Yapılan başka deneysel endokardit çalışmalarında ise vankomisin ve gentamisin kombinasyonu; orta düzey penisilin, yüksek düzey vankomisin ve düşük düzey aminoglikozid dirençli *E.faecium* kökenlerinde başarısız kalmıştır<sup>112-113-114</sup>.

Halen VRE enfeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda yeni yaklaşımlar hayvan modellerinde denenmektedir.  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktam,  $\beta$ -laktam/glikopeptit ve  $\beta$ -laktam/florokinolon kombinasyonları bunlar arasındadır. Ancak hiçbirinin şu ana kadar etkinliği ve diğer tedavilere göre üstünlüğü saptanmamıştır.

VRE'lere *in vitro* etkili, araştırma aşamasındaki diğer ajanlar arasında oksazolidinon, glisilsiklinler ve ketolidler vardır. Tetrasiklinlere benzeyen yeni bir grup olan glisilsiklinler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle oksazolidinonlar grubundan linezolid VRE enfeksiyonlarında iyi bir seçenek gibi

gözükmektedir. Glisilsiklinlerin enterokoklara in vitro etkinliği oldukça iyi olduğu bildirilmektedir<sup>115\_116</sup>.

Dalfopristin-kinupristin, streptograminler grubundan bakteriyostatik etkili olan ve vankomisin dirençli *E.faecium*'un birçok kökenine etkili bir antibakteriyel ilaçtır. Ancak *E.faecalis*'e karşı etkisizdir. Hatta *E.faecium* enfeksiyonu tedavisi sırasında bile *E.faecalis* süperenfeksiyonu bildirilmiştir<sup>117</sup>. Tedaviden sonra relapsla birlikte ilacın MİK değerlerinde yükselmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte vankomisin dirençli *E.faecium*'a bağlı çok değişik enfeksiyonlarda çok sayıda hastada belirgin başarı oranları bildirilmiştir<sup>118</sup>.

Tedaviye pozitif kan kültürü olan hastalarda, *in vitro* duyarlılık sonuçlarına göre başlanmalıdır. Tek pozitif kan kültürüne daima tereddütle bakılmalıdır. Çünkü derideki VRE kolonizasyonuna bağlı olma ihtimalinden dolayı riskli hastalarda birden fazla kan kültürü alma alışkanlığı edinilmeli ve tedavi klinik bulgulara dayandırılmalıdır.

VRE izole edilen hastalarda tedaviye başlamadan önce, kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan hastada yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibakteriyel tedaviye gerek yoktur.

### **ENTEROKOK ENFEKSİYONLARINDA 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 önce hastaların gastrointestinal sisteminde kolonize olması ile risk gruplarında ciddi hastane enfeksiyonuna neden olur. VRE yayılımını kontrol altına alabilmek amacı ile alınması gereken tedbirleri içeren bir rehber yayınlamıştır<sup>119</sup>. Kolonizasyonun farkına varmadan yayılması ve sonrasında VRE'nin etken olduğu hastane enfeksiyonlarının insidansında 1980'li yıllarda artması nedeni ile CDC önerileri ile enfeksiyon kontrol önerileri uygulanmaya başlanmıştır<sup>63</sup>

Bu rehberde önerilen tedbirler;

### **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 eğitim verilmelidir. VRE kontrol yöntemleri ve VRE yayılımını önleyici ilkeler konusunda düzenli olarak yılda en az bir kez eğitim yapılmalı ve VRE sıklığında artış olduğunda bilgi yenileme eğitimi şeklinde tekrarlanmalıdır<sup>119-120</sup>. Eğitimin yanısıra kontrol önlemlerine uyumun gözlenmesi ve belli aralıklar ile geri bildirimler yapılarak düzenleyici faaliyetlerle uyumun artırılması eğitim çalışmalarının önemli parçalarıdır.

### **2-Kısıtlı Vankomisin kullanımı**

Dirençli mikroorganizmaların kontrolünde antibiyotik kullanımının kısıtlanması son derece önemlidir. Hastanelerde uygun olmayan endikasyonlarda vankomisin kullanımı VRE kolonizasyonu ve enfeksiyon gelişmesi 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 eğitim çalışmalarına önem verilmeli, HICPAC önerileri dikkate alınmalıdır<sup>120</sup>.

### **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 yayılımını 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 ilişkinin moleküler tipleme yöntemleri ile ortaya konulması da enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önem taşımaktadır<sup>120</sup>.

### **4-Sürveyans kültürleri**

İntestinal kolonizasyonunun belirlenmesi amacıyla sürveyans kültürlerinin alınması VRE kontrol programının en önemli basamaklarından birisidir<sup>121</sup>. 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 şeklinde daha geniş kapsamlı olabilir<sup>122</sup>. Kolonizasyon tespitinde diğer bir yaklaşım ise *C.difficile* toksini araştırılmak üzere gönderilen gaitaların VRE yönünden taramasıdır. Ayrıca VRE'nin yaygın olduğu hastanelerden veya bakımevlerinden transfer edilen hastalardan perirektal kültür alınması da diğer bir uygulamadır<sup>63,123</sup>.

### **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. VRE kolonizasyonunun eradikasyonunda, *Lactobacillus rhamnosus* içeren yoğurt kullanılmış ve başarılı bulunmuştur<sup>123</sup>. Vankomisin dirençli enterokoklar ile kolonize hastalarda spontan dekolonizasyon döneminde nadir olur. Hastaneden taburcu edildikten sonra bir yıla kadar uzayabileceği saptanmıştır. Mayo Klinikte yapılan bir çalışmada; karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda spontan dekolonizasyon oranı %34 bulunmuştur. Oral basitrasin, ramoplanin ve novobiyosin gibi antimikrobiyallerin kullanımı VRE eradikasyonunda kısıtlı başarı göstermiştir<sup>32-56</sup>.

### **6-Korunma ve Kontrol**

Hastane içerisinde hastalar arasında enterokok yayılımında, temasın engellenmesi için izolasyon en önemli korunma yöntemidir. Teması ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için; sağlık personeli arasında el antiseptisi, eldiven ve koruyucu önlük kullanımı gibi uygulamalar yaygınlaştırılmalı ve özendirici tedbirler alınmalıdır<sup>126-127</sup>. Yapılan çalışmalarda hastane personelinin ellerinin hastalar arası bulaşta önemli bir vektör olduğu gösterilmiştir. Maryland Üniversitesi'nde yoğun bakım ünitelerinde aktif sürveyans uygulanmasının VRE geçişini %39 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada önlük kullanımının 400.000 dolardan fazla yıllık tasarruf sağladığı bildirilmiştir<sup>56</sup>.

VRE yayılımını önlemek amacı ile yapılması gerekenler;  
a-VRE ile enfekte veya kolonize hastalar tek kişilik odalara veya VRE pozitif diğer hastalarla aynı odaya yerleştirilmeli,

b-VRE pozitif hasta odasına girerken eldiven ve önlük giyilmeli; hasta odasından ayrılmadan önce eldiven ve önlük çıkarılıp eller antiseptik ajanlarla el hijyeni sağlanmalı ve sonra hasta odasındaki yüzeylerle temas edilmemeli,

c-VRE pozitif hastalarda kullanılan tıbbi aletler diğer hastalar için kullanılmamalı, ortak kullanılacaksa dezenfekte edilmeli ve odalar arası eşya transferinden kaçınılmalı,

d-VRE pozitif hasta ile aynı odada izlenen hastalardan gaita veya rektal sürüntü kültürleri alınarak kolonizasyon yönünden araştırılmalı ve VRE kolonizasyonu uzun süre devam edebildiği için, en az bir hafta arayla alınmış üç veya daha fazla negatif kültür sonucu elde edilene kadar araştırmaya devam edilmelidir.

e-VRE yayılım şekillerini ve rezervuarı belirlemek amacıyla uygun moleküler yöntemler kullanılarak klonal ilişki yönünden değerlendirilmelidir.

f-Sağlık personelinde VRE taşıyıcılığı ve buna bağlı VRE yayılımı bildirilmiş olmakla beraber sağlık personelindeki gastrointestinal taşıyıcılık VRE için tanımlanmış önemli bulaş yollarından biri değildir. Ancak VRE yayılımı kontrol altına alınamıyorsa, sağlık personeli kronik cilt ve tırnak problemleri yönünden incelenmeli, epidemiyolojik olarak VRE yayılımı ile ilişkili olduğu belirlenen VRE taşıyıcısı personelin VRE negatif hastalara bakım hizmeti vermesinden kaçınılmalıdır<sup>119,122</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın yapıldığı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi 300 yataklıdır. Cerrahi Yoğun Bakım ünitesinde 10, Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinde 10, Genel Youn Bakım Ünitesinde ise 11 yatak bulunmaktadır.

Çalışmaya hastanemiz yoğun bakım ünitelerine yeni yatan (0.gün) hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamında Dahiliye Yoğun Bakım, Cerrahi Yoğun Bakım, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ünitelerinde yatan hastalardan yatışlarının 48. saati ve yattıkları sürece her hafta örnek alındı ve bu hastalarla ilgili bilgi formu dolduruldu.

### Örneklerin Alınması:

Klasik kültür yöntemi için perianal kültürler, steril non-bakteriyostatik serum fizyolojikle ıslatılmış steril eküvyonlar kullanılarak alındı. Steril eküvyonlar perianal bölgede tam bir daire işareti yapılacak şekilde örnekleme yapıldı Eküvyonlar hasta başında 6µg/mL Vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim içeren Mueller-Hinton Broth (Merck KGaA 64271 Darmstadt Germany) içine kırılarak yerleştirildi. Mikrobiyoloji laboratuvarında 37<sup>0</sup>C'da 72 saat süreyle inkübe edildi. 24, 48 ve 72 saatlerde yapılan değerlendirmelerde bulanıklık saptananlar ve 72. saatin sonunda bulanıklık saptanmayan tüplerden 6µg/mL Vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim içeren D-Coccosel agara (bioMérieux® Sa 69280 Marcy l'Etoile- France) pasaj yapıldı. Yapılan kontrollerde üreme olmaması durumunda inkübasyona son verildi. Selektif besiyerinde üreyen siyah renkli kolonilerden kanlı agara pasaj yapılarak ve esculin agar kullanılarak üreyen mikroorganizmanın enterokok olduğu doğrulandı. Enterokok tür tayini VITEK2 sistemi (VITEK2 Compact, Biomerieux Fransa) kullanılarak yapıldı.

Kromojenik agar yöntemi için perianal kültürler, steril non-bakteriyostatik serum fizyolojikle ıslatılmış steril eküvyonlar kullanılarak alındı. Eküvyonlar hasta başında 6µg/mL Vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim içeren Mueller-Hinton Broth (Merck KGaA 64271 Darmstadt Germany) içine kırılarak yerleştirildi. Alınan örnekler etüvde inkübe edilmeden direk olarak VRE kromojenik agar (Chrom ID VRE agar; bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) besiyerine pasaj yapıldı. Örnekler laboratuvar ortamında 37<sup>0</sup>C'da 24 saat süre ile inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda Kromojenik agarda renk oluşumuna göre identifikasyon tamamlandı.

Koloni rengine göre yapılan incelemede kırmızı- leylak veya mavi renk oluşturan koloniler enterokok olarak değerlendirildi.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile tanı için örnekler liquid stuart kültür swapları (Citoswab Citotest Labware manufacturing Co. Ltd. China) kullanılarak alındı. Örneklem esnasında swap perianal bölgede tam bir daire işareti yapılacak şekilde örneklem yapıldı. Swaplar şayet 36 saat lik süre içerisinde işleme tabi tutulacak ise 15–25<sup>0</sup>C muhafaza edildi, daha uzun süreli bekletilecek örnekler ise 2–8<sup>0</sup>C arasında muhafaza edildi. Alınan örnekler BD GeneOhm VAN R (Becton Dickinson diagnostic, Canada) değerlendirme protokolüne uygun olarak çalışıldı.

Ekstraksiyon ve real-time PZR aşaması: Sıvı stuart kültür swabı sterilizasyon yöntemlerine dikkat edilerek örnek tampon tüpü içerisine kırılarak yerleştirildi. Tüpler 60 saniye boyunca yüksek hızda santrifüj işlemine tabi tutuldu. İşlem sonrasında mavi kapaklı numune tüpünden 50 µl hücre süspansiyonu alınarak lizis tüpüne aktarıldı. Lizis tüpü 5 dakika boyunca yüksek hızda vortekslendi ve 10 saniye süresince santrifüj işlemine tabi tutuldu. Örnekler 95 <sup>0</sup>C 2 dakika ısıtarak 2-8 <sup>0</sup>C arasında soğutucu bloklara alındı. Smartcycler tüplerine 25 µl master mix (<math>0,0005</math> DNA polimeraz kompleksi, <math>0,001</math> dahili kontrol, <math>0,002</math> primerler, <math>0,002</math> moleküler proplar, <math>0,05</math> dATP, dCTP, dGTP, dTTP, sığır serum albümini, karbonhidrat, MgCl<sub>2</sub> ) ve 3 µl elde edilen lizat eklendi ve tüpler (nerede ve hangi santrifüj ile-ısı hız) santrifüj edildikten sonra smart-cycler (Smart Cycler Processing Block 402670; 900–0330) cihazına transfer edildi. Pozitif kontrol için kontrol DNA kullanılırken negatif kontrol tüpüne sample buffer solusyonu eklendi. Reaksiyon başlatılarak 64 dakika sonra reaksiyon sonuçları Smart cycler veri tabanı doğrultusunda bilgisayar ortamında değerlendirildi. Sonuçların yorumlanmasında; negatif sonuçlar Van A veya Van B direnç genlerinin saptanmadığı pozitif sonuçlar ise Van A ve/veya Van B direnç genlerinin saptandığı şeklinde yorumlanırken diğer olası sonuçlarda test tekrarı yapıldı

Perianal sürüntü kültüründe üremesi saptanan hastaların bulunduğu servisten ortam sürüntü örnekleri alındı. Özellikle elle teması sık olan yüzeylerden (kapı kolu, komodinler, yemek masaları, ventilatör, monitörler gibi) örnek alınması tercih edildi. Ortam örnekleri alınırken steril non-bakteriyostatik serum fizyolojikle ıslatılmış eküvyonlar ve liquid stuart kültür swapları kullanıldı. Eküvyon ve kültür swapları kendi etrafında en az bir kez tam dönecek şekilde yüzeyle teması sağlandı. Eküvyonlar hasta başında 6µg/mL Vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim

içeren Mueller-Hinton Broth içine kırılarak yerleştirildi. Mikrobiyoloji laboratuvarında 37°C'de 72 saat süreyle inkübe edildi. 24, 48 ve 72 saatlerde yapılan değerlendirmelerde bulanıklık saptananlar ve 72. saatin sonunda bulanıklık saptanmayan tüplerden 6µg/mL Vankomisin ve 64 µg/mL seftazidim içeren D-Coccosel agara (bioMérieux® Sa 69280 Marcy l'Etoile- France) ve kromojenik agar besiyerine pasaj yapıldı . Selektif besiyerinde üreyen siyah renkli kolonilerden kanlı agara pasaj yapılarak ve esculin agar kullanılarak üreyen mikroorganizmanın enterokok olduğu doğrulandı. Kromojenik besiyerinde üreyen koloniler renklerine göre değerlendirildi. Liquid stuart kültür swapları ise 15-25°C arasında muhafaza edilerek laboratuara transfer edildi ve daha önce de belirtilen BD GeneOhm VAN R değerlendirme protokolüne uygun olarak çalışıldı.

Ortam kültürlerinde VRE üremesi saptanması durumunda o odadaki tüm yüzeylerin dezenfeksiyonunu takiben tüm kültürlerin tekrarlanması planlandı. Ayrıca VRE üremesi olan hastalar için risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak bilgi formu dolduruldu (ek 1).

VRE ile enfekte veya kolonize olduğu gösterilen ya da şüphesi bulunan hastalar için Sağlık Bakanlığının 11 Ağustos 2005 tarihli ve 25903 sayılı yataklı tedavi kurumları Enfeksiyon Kontrol yönetmeliği önerileri doğrultusunda aşağıdaki önlemler planlandı:

1. Hastalar tek kişilik odalara yerleştirildi. Bu mümkün olmuyorsa aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya enfekte olan hastaların aynı odaya toplanması sağlandı.

2. Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odasına girerken temiz, steril olmayan önlük ve eldiven giyilmesi. Hastanın odasını terk etmeden önce önlüğün ve eldivenin çıkarılması, ellerin antimikrobiyal bir ajanla yıkanarak ya da su içermeyen alkollü el antiseptikleri kullanılarak dezenfekte edilmesi. Hasta bakımı sırasında yoğun kontaminasyona sebep olabilecek işlemleri takiben (gaita ve enfekte yaraların drenajı ile direkt temas) eldivenler değiştirilmesi.

3. Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastalar için kullanılan her türlü tıbbi cihazın diğer hastalarla ortak kullanımından kaçınılması, ortak kullanım gerekiyorsa bu aletlerin diğer hastalar için kullanılmadan önce temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi.



4. Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odalarındaki tüm yüzeyler her gün enfeksiyon kontrol komitesi önerilerine uygun olarak temizlenmesi.

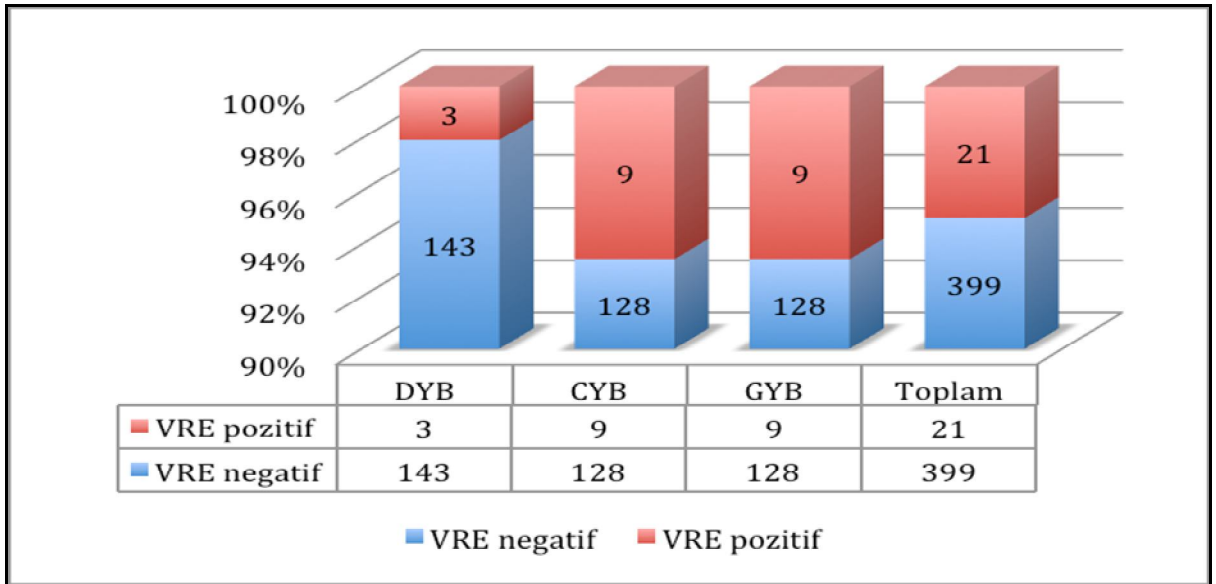
5. VRE ile kolonize veya enfekte olan hastaların taburculuğunu takiben hasta odalarındaki tüm yüzeylerin dezenfekte edilmesi ve enfeksiyon kontrol ekibi tarafından bu odalardan ortam kültürlerinin alınması. Ortam kültürlerinin sonuçları belli olana kadar bu odalara yeni hasta yatırılmaması ve odadaki malzemelerin başka hastalar için kullanılmaması. Eğer yeni hasta yatış zorunlu ise dezenfeksiyon işleminin (ortam yüzeyleri ve aletler) enfeksiyon kontrol hemşirelerinden biri veya servis sorumlusu hemşirenin denetiminde iki kez uygulanması.

## BULGULAR

Mayıs- Ekim 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmamıza dahil etme kriterlerine uyan toplam 420 hastadan perianal örnek alınarak VRE varlığı araştırıldı. Hastalardan 268'i erkek (%63,8) ve 152'si (%36,2) kadındı. Taramalar sonucunda pozitiflik elde edilen 21 hastanın 11'i erkek (%52,4) ve 10'u kadındı (%47,6). Hastaların yaş aralığı 30-80 (ortalama:  $56,1 \pm 5,07$ ) idi. Pozitif kabul edilen erkek hastaların yaş ortalaması  $61,8 \pm 12,3$  ve kadın hastaların yaş ortalaması ise  $49,0 \pm 30,8$  idi.

Çalışma süresince örnek alınan hastaların 146'sı DYB ünitesinde (%34,7), 137'si CYB ünitesinde (%32,6) ve 137'si GYB ünitesinde (%32,6) yatmakta idi. Hastaların 21'inde (%5) VRE saptandı. Pozitif saptan olgulardan 3'ü (% 14,3) DYB da 9'u (%42,9 ) CYB da ve 9'u (%42,9) GYB da takip edilmekte idi (Grafik 1).

VRE açısından pozitiflik elde edilen olguların demografik verileri incelendiğinde; 3'ünde (%14,3) kronik hastalık varlığı saptanmazken 7 hastada (%33,3) iki veya daha kronik hastalık varlığı mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık diabetes mellitus %33,3 (n=7) iken bunu %23 (n=5) ile solid organ malignitesi ve %19 (n=5) ile kardiyovasküler hastalık takip etti.



Grafik 1. Hastaların yoğun bakım ünitesine göre dağılımları

Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan total parenteral beslenme (TPB) desteğini 21 olgunun 18'i (%85,7) alıyordu. Hastalardan 14'ü (%66,7) aynı zamanda enteral beslenme ile de desteklenmekte idi.

Hastalardan 16'sı (%76,4) VRE için pozitiflik tespit edilmeden önce geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcuttu. Sadece 5 hastada (%23,8) cerrahi öyküsü yoktu. Hastaların 9'unda (%42,8) gastrointestinal sistemi ile ilgili bir girişim mevcut iken 4 hastaya (%19) genitoüriner sistem ile ilişkili cerrahi, 2 hastaya kranial cerrahi (%9,5) ve 1 hastaya da (%4) torakal cerrahi yapılmıştı.

Hastaların 20'sinde (%95,2) pozitiflik tespit edildiği sırada santral venöz kateteri (SVK) vardı. SVK olan hastalar TPB desteği almayan veya cerrahi öyküsü olan hastalardı. Klinik durumları sorgulandığında VRE açısından pozitif saptanan 21 hastanın 6'sında (%28,6) diyare tespit edilirken, 15 hastada (%71,4) yatışları boyunca diyare görülmedi. Hastaların 9'unda (%42,9) yoğun bakım yatışları esnasında mevcut olan immünsüpresyon durumu saptandı.

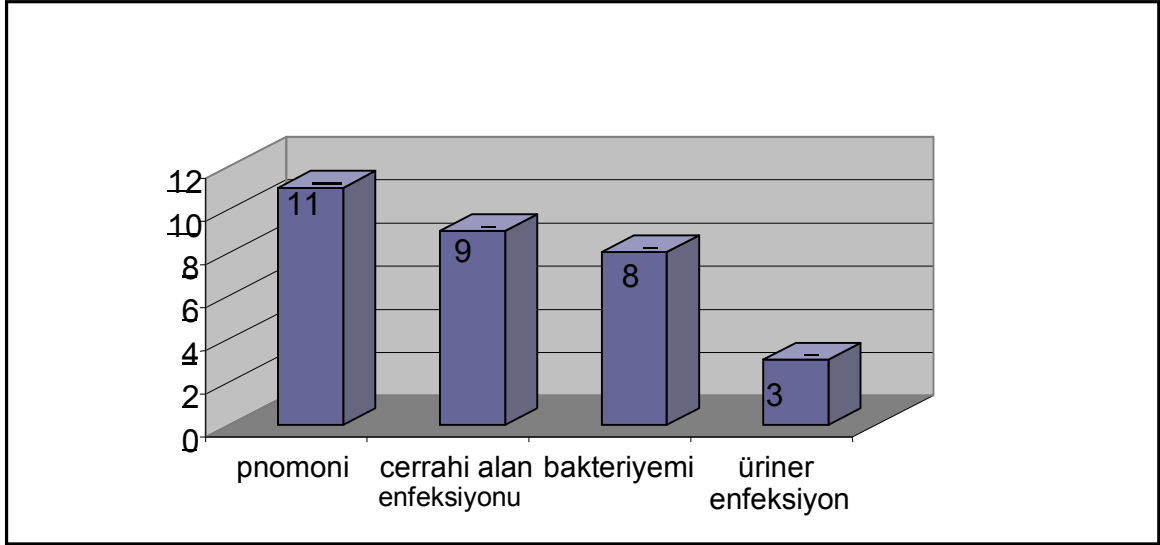
VRE pozitiflik saptanan hastaların 10'unda (%47,6) risk faktörü oluşturabilecek yakın zamanda hastanede yatış öyküsü tespit edildi. Ancak bu hastalardan sadece 4'ü (%19) daha önceki yatışları esnasında yoğun bakım şartlarında takip edilmişti. VRE tespit edilen olguların yoğun bakımda takip edildikleri günler sorgulandığında ise ortalama yoğun bakım yatış günü  $17,4 \pm 11,0$  (6-50) gün olarak saptandı.

Hastaların tamamı yoğun bakımda yattıkları ve pozitiflik tespit edildiği anda parenteral antibiyotik tedavisi almaktaydı. Antibiyotik kullanımları incelendiğinde; 4 hasta (%19) tek başına karbapenem tedavisi almakta iken, 5 hasta (%23,8) karbapenem ve glikopeptid kombinasyonu, 2 hasta (%9,5) ampisilin sulbaktam, 2 hasta (%9,5) karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonu, 2 hasta (%9,5) ampisilin sulbaktam ve metranidazol kombinasyonu, 2 hasta (%9,5) tek başına glikopeptid tedavisi almaktaydı. Glikopeptid kullanım açısından 7 hastadan 6'sı (%85) teikoplanin, 1'i (%15) Vankomisin tedavisi almakta idi. Hastaların antibiyoterapi kullanım endikasyonları göz önüne alındığında 8 hastada bakteriyemi, üç hastada üriner sistem enfeksiyonu, 11 hastada pnömoni ve 9 hastada cerrahi alan enfeksiyon kliniği mevcuttu (Grafik 2).

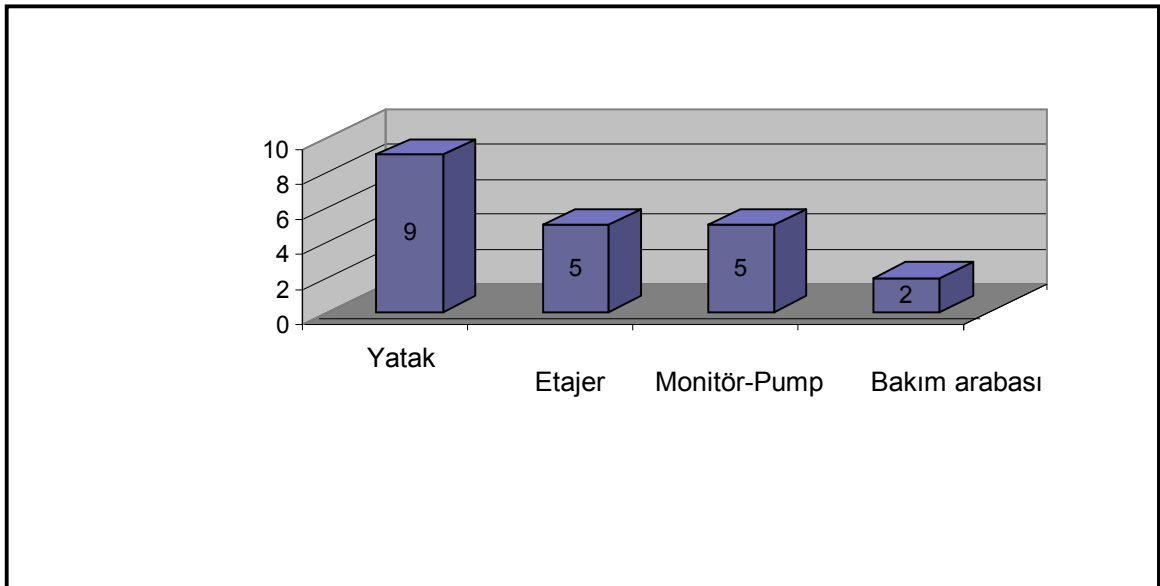
Çalışmada tespit edilen enterokok suşlarına antibiyotik duyarlılıklarının E test ölçümlerinde bütün suşlarda Vankomisin MİK değeri  $>256 \mu\text{g/mL}$  olarak tespit edildi. Teikoplanin direnci göz önüne alındığında izole edilen VRE suşlarından %75'inin teikoplanin dirençli olduğu görüldü (MİK $>16 \mu\text{g/mL}$ ).

Pozitif hasta örneklerini takiben sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odalarından yattıkları süre boyunca 113 adet çevre örneği alındı. Ortam

örneklerinin incelenmesi sonucunda 21 örnekte pozitiflik elde edildi (%18,3). Pozitif sonuç veren hastaların takibinde 21 hastanın 14 tanesinde ortam pozitifliği devam etti. Ortam pozitifliği  $7\pm 5,4$  gün (7-21 gün) süresinde devam etti. Çalışma sonlandırıldığında ortam örneklerinde pozitiflik mevcut değildi. En fazla pozitif saptanan yerler sırasıyla; yatak (n=9), etajer (n=5), monitör- pumb (n=5), bakım arabası (n=2) şeklinde sıralandı (Grafik 3).



Grafik 2. VRE pozitif hastaların enfeksiyon dağılımları



Grafik 3. VRE pozitifliği saptanan ortam örneklerinin dağılımı

Çalışma kapsamında VRE için perianal örneklerden pozitiflik tespit edilen hastalardan sadece birinde VRE'ye bağlı enfeksiyon gelişti. Tek olgu istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmadığı için çalışmamız sonuçlarında enfekte ve kolonize hastalar için risk faktörleri ortaya konulamadı. Yine çalışma verileri değerlendirildiğinde ortam pozitifliğinin hastaların kolonizasyon süresi üzerine etkili bulunmadı ( $p=0,6$ ) ve kolonizasyon süresi için risk faktörü olarak değerlendirilmedi.

Elde edilen 21 suşun tür tayini sonucunda *E.faecium* %81 ile en sık karşılan tür olurken %19 ile *E.faecalis* tespit edilen diğer tür oldu (Tablo 4). Suşların tamamında yüksek düzey gentamisin direnci tespit edildi.

Tablo 4. VRE 'lerin tür dağılımı

Mikroorganizma	n	%
<i>E. faecalis</i>	4	19,0
<i>E. faecium</i>	17	81,0
Toplam	21	100,0

PZR, klasik kültür yöntemi ve kromojenik agar besiyerinin ortam örneklerinde sonuçları göz önüne alındığında; PZR ortam örneklerinde 65 dakikada sonuç verirken enterokokkosel agara ekilen örneklerde üreme tespit edilmesi için geçen süre  $38.8\pm 6,6$  saat, kromojenik besiyerinde üreme için geçen süre  $24,5\pm 5,9$  saat olarak tespit edildi. Enterokokkosel agar yöntemi ile kromojenik agar yöntemi arasında üreme süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,5$ ) Hasta örnekleri değerlendirildiğinde ise enterokokkosel agar için geçen üreme zamanı  $60\pm 4,0$  saat olarak ve kromojenik agar için geçen üreme zamanı ise  $26,8\pm 3,2$  saat olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,038$ ).

Her üç metodun da hasta örneklerinde VRE tesptinde etkinlik araştırması sonucunda; PZR'nun altın standar olarak alındığında (duyarlılık %100, özgüllük %100, pozitif prediktif değeri (PPV) %100 ve negatif prediktif değeri (NPV) %100 olarak tespit edildi); enterokokkosel agar için ise duyarlılık %95,2, özgüllük %84,6, PPV %92 ve NPV %96 olarak tespit edildi. Kromojenik agar için ise duyarlılık %100, özgüllük %80, PPV %94, NPV %100 olarak tespit edildi (Tablo5 ).

Tablo 5. Hasta örneklerinde üç farklı yöntemin güvenilirlik ve maliyet dağılımı

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Maliyet/örnek
PZR	%100	%100	%100	%100	181 TL
Enterokokkosel	%95,2	%86,4	%98	%96	182,4 TL
Kromojenik agar	%100	%80	%94	%100	113,15 TL

Ortam kültürlerinde testlerin etkinliği değerlendirildiğinde ise PZR'a göre enterokokkosel agar için ise duyarlılık %94, özgüllük %100, PPV %100 ve NPV %80 olarak tespit edildi. Kromojenik agar için ise duyarlılık %100, özgüllük %92, PPV %87, NPV %100 olarak tespit edildi. (Tablo 6)

Tablo 6. Ortam örneklerinde üç farklı yöntemin güvenilirlik ve maliyet dağılımı

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Maliyet/örnek
PZR	%100	%100	%100	%100	181 TL
Enterokokkosel	%94	%100	%100	%80	182,4 TL
Kromojenik agar	%100	%92	%87	%100	113,15 TL

Yöntemlerin maliyetleri araştırdığında PZR'nun maliyeti uygulanan test başına 181 TL (kit maliyeti 77 TL, yatak maliyeti 104 TL) TL olarak hesaplanırken kromojenik agar için maliyet 113,15 TL (kromojenik agar besiyeri 6,5 TL, cam tüp 0,90 TL, kültür çubuğu 1,1 TL, triptik soy broth 0,65 TL, yatak maliyeti 104 TL ) olarak hesaplandı. Klasik kültür yöntemi için ise maliyet 182,4TL (petri 0,35 TL, agar 2,5 TL, E test 15 TL, kanlı agar 7 TL, triptik soy broth 0,65 TL, cam tüp 0,90 TL, yatak maliyeti 156 TL) olarak hesaplandı. Çalışılan her üç testin de maliyet etkinliğinin ortaya konulması amacı ile klasik kültür yöntemi altın standart yöntem olarak kabul edilerek PZR ve kromojenik agar yöntemlerinin maliyet etkin olup olmadıkları araştırıldı. Maliyet etkinlik analizi sonucunda kromojenik agar için maliyet etkinlik oranı -11,54 ve PZR yöntemi için maliyet etkinlik oranı -0,175 olarak hesaplandı. Kromojenik agar yöntemi ve PZR yöntemi maliyet etkin bir yöntem olarak kabul edildi.

## TARTIŞMA

Enterokoklar insan gastrointestinal sistemini ve kadın genital sisteminin doğal üyeleridir. Normalde düşük virülansa sahip olan enterokok suşları son dekatda giderek artan oranda enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmektedir. Bu enfeksiyonların birçoğu endojen flora kaynaklı enfeksiyonlardır. Artan enfeksiyon oranının yanı sıra intrensek ve kazanılmış direnç ile birçok antibiyotiğe direnç nedeni ile tedavi seçenekleri giderek kısıtlanmaktadır. Mevcut direnç genlerini transpozonlar yardımı ile aktarabilme yetenekleri, ortam koşullarına gösterdikleri yüksek düzey direnç ve enterokokların hastadan hastaya direkt ve personelin elleri, kontamine hasta bakım ekipmanları ve çevre ile de indirekt olarak geçişinin mümkün olması enterokok enfeksiyonlarını daha da önemli hale getirmektedir.

“National Nosocomial Infections Surveillance Infections System (NNIS)” 1990-1998 verilerine göre en sık nosokomial enfeksiyonlar ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP) %29, idrar yolu enfeksiyonları (İYE) %23, kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) %17 ve cerrahi yara enfeksiyonlarıdır (CYE) %7. Patojenlerin sıralanması ise tablo 7’deki gibi farklılık gösterilmiştir.

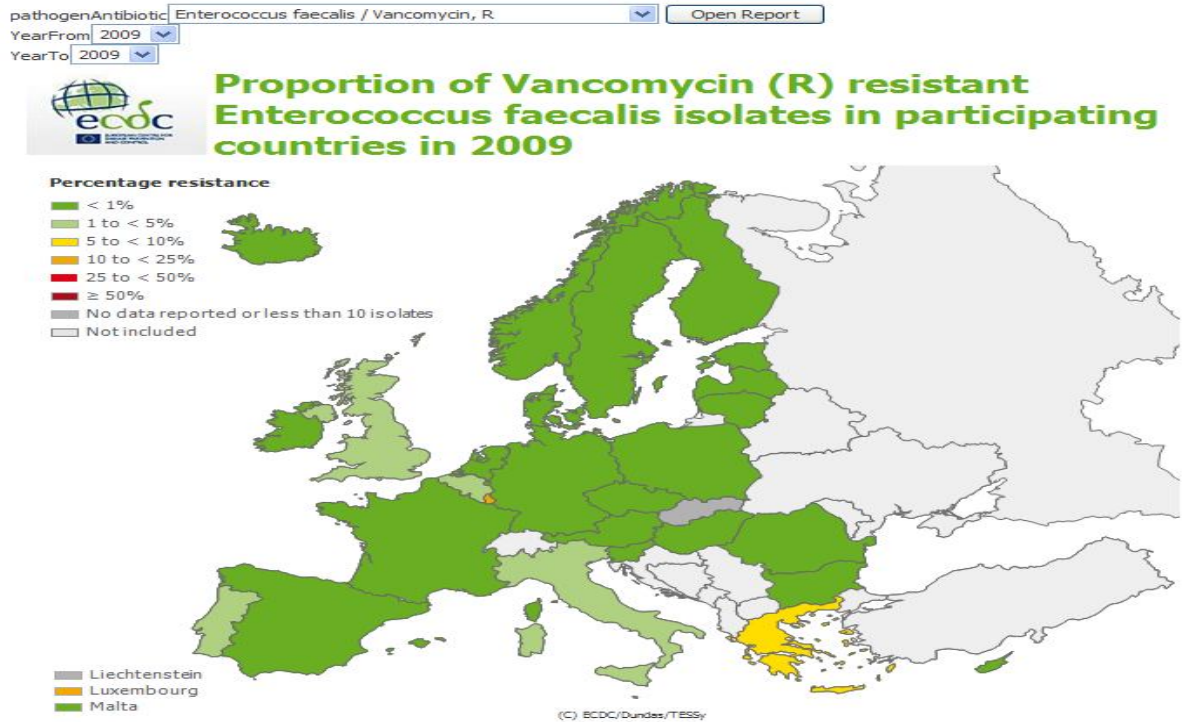
Tablo 7.Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

VİP		İYE		KDE		CYE	
<i>S.aureus</i>	18	<i>E.coli</i>	18	<i>KNS</i>	37	<i>Enterokok</i>	16
<i>P.aeruginosa</i>	17	<i>C.albicans</i>	16	<i>Enterokok</i>	14	<i>KNS</i>	13
<i>Enterbacter spp</i>	11	<i>Enterokok</i>	14	<i>S.aureus</i>	13	<i>S.aureus</i>	12
<i>K.pneumoniae</i>	7	<i>P.aeruginosa</i>	11	<i>C.albicans</i>	5	<i>P.aeruginosa</i>	10
<i>Acinetobacter</i>	5	<i>K.pneumoniae</i>	6	<i>Enterobacter spp</i>	5	<i>Enterobacter spp</i>	9
Diğer	42	Diğer	38	Diğer	26	Diğer	60

Giderek karmaşık, invazif ve uzun süreli gerçekleşen hastanede yatış süreci hastaları enfeksiyonlara açık hale getirmekte ve bu süreçte uzun süre, yüksek doz ve bazen de endikasyon dışı antibiyotik kullanımı ise bu enfeksiyonların giderek daha dirençli olmasına yol açmaktadır. Enterokok enfeksiyonları da bu süreçte kendisine ciddi bir yer edinmiş ve karşımıza vankomisin direnci ile çıkmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk büyük VRE salgını, Cleveland'da 1992-1994 yılları arasında meydana gelmiştir. Bu salgında 13 hastaneden izole edilen 300'den fazla VRE suşunun pulsed-field gel elektroforez (PFGE) ile yapılan analizi sonucunda 30 farklı suş belirlenmiştir. Bunlardan bir suş (PFGE TipA), bütün hastanelerde saptanırken, yedi suş en az üç veya daha fazla hastanede saptanmıştır. Amerikada tespit edilen VRE olgularının kaynağı hastaneler ve hastaneler arası salgınlardır<sup>128</sup>.

2003 yılında, VRE suşlarında antibiyotik duyarlılık modellerini, direncin coğrafik dağılımını ve klonal yayılımı izlemek için yapılan SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı çalışmasında, Kuzey Amerika'da 26 ayrı bölgeden 839 ve Avrupa'dan 10 ayrı bölgeden 56 VRE suşu izole edilmiştir. Suşların %91'i *E.faecium*, %7,8'i *E.faecalis* olarak tanımlanmıştır. Van A fenotipi Kuzey Amerika'da (%76) Avrupa'ya (%40) göre daha yaygın bulunmuştur. Ayrıca benzer direnç profili gösteren 155 suş PFGE ile tiplendirilmiştir. Her iki kıtada da çoğul antibiyotik direnci gösteren VRE'nin yayılmasında klonal yayılımın en önemli faktör olduğu ve bu yayılımın izlenmesinin dirençli suşların kontrolünde yararlı olacağı sonucuna varılmıştır<sup>129-130-131-132</sup>. 2009 yılı verilerine göre avrupadaki VRE oranları şekil 2 de belirtilmiştir.



Şekil 2. 2009 yılı Avrupa da VRE dağılımı



1998 yılında ülkemizden ilk VRE olgu bildirimini Antalya'dan yapılmıştır. Bu bildirim ile etkenin turizm nedeni ile ülkemize giriş yaptığı fikri ortaya atılmış, takipeden dönemde ülkemizden bildirilen ilk salgın 2002 yılında yine Antalya'dan olmuştur<sup>133</sup>. Daha sonra Ankara, İstanbul ve Bursa'daki merkezlerden bildirimler yapılmıştır. VRE olgularının kolonizasyon dışında enfeksiyon etkeni olarak da bildirilmesi üzerine konunun önemi daha anlaşılabilir bir hal almış ve hastane taramaları, süveyans çalışmaları ve etkenin yayılımının önlenmesi adına daha ileri çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çalışmalar sonucunda enterokok kolonizasyon oranlarının ülkemizde tahmin edilenden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastanemizde 2005 yılında VRE süveyansını belirlemek için yapılan çalışma kapsamında hastanemiz yoğun bakımlarında takip edilen hastaların perianal sürüntü kültürlerinin incelenmesi ile 12 enterokok suşu izole edilmiş ve bu suşlardan sadece bir tanesi vankomisin dirençli kabul edilmiştir. Bu suş *E.faecium* olarak adlandırılmıştır. Tespit edilen VRE suşu enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmemiştir. Aradan geçen 5 yıllık süreçten sonra tekrarlanan bu çalışmada taranan 420 olgudan toplam 21 VRE izolasyonu gerçekleştirmiştir. İlk çalışmada VRE' ların hastane enfeksiyonlarında epidemiyolojik açıdan bir sorun olmadığı düşünülmüş olmasına karşın bu çalışma sonunda VRE'lar artık hastanemiz için giderek artan bir sorun haline gelmektedir. Ülkemiz verileri incelendiğinde de benzer sonuçlar ile karşılaşmak mümkündür. Gelişken ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladıkları çalışma kapsamında hasta örneklerinden izole ettikleri toplam 126 enterokok suşunda Vankomisin direnci saptamamışlardır<sup>134</sup>. 2001 yılında Ertek ve arkadaşların Atatürk Üniversitesinde VRE kolonizasyonunu araştırmak amacı ile toplamda 100 hastadan perianal sürüntü örnekleri almışlar ve 68 hastada enterokok izole etmişlerdir. Elde edilen suşlardan 13 suş (%19,1) vankomisin dirençli bulunmuş. Elde edilen vankomisin dirençli suşlardan 10'u *E.faecium* ve 3'ü *E.faecalis* olarak tanımlanmıştır<sup>135</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde bu oran yıllar içinde artış göstermiş, ülkemizde VRE süveyansının ilk başladığı merkezlerden biri olan Hacettepe Üniversitesinde %0,4'den %13,6'ya, 2000'de ise %26'ya yükselmiştir<sup>136</sup>.

Yine Hacettepe Üniversitesinde 2000 yılında başlayan ve 9 yıl süren bir çalışmada yoğun bakım takibi gereken, nötropeni nedeni ile takip edilen hastalar ve hemodiyaliz hastaları gibi yüksek risk gruplarının takibinde 13832 perirektal kültür ile 20000 ortam kültürü alınmıştır. 2000 yılında Vankomisi dirençli enterokok

saptanmaz iken 2007 yılında 114 VRE tespit edilmiştir. Bu tarihte VRE yayılımının engellenmesi için kontrol önlemleri tekrar gözden geçirilmiş ve 2008 yılında 77, 2009 yılında ise 49 VRE saptanmıştır. Dokuz yıllık süreçte 307 VRE saptanmıştır ve VRE pozitiflik oranı %6 olarak tespit edilmiştir<sup>137</sup>. 2008 yılında Sayiner'in Hacettepe Üniversitesinde 2004 Aralık ile 2005 Temmuz ayları arasında yaptığı çalışmada toplam da 250 hastadan rektal sürüntü kültürleri almışlar ve 38 hastada (%15) VRE saptanmıştır<sup>138</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hem tespit edilen VRE sayı ve oranları giderek artmakta hem de enfeksiyon etkeni olarak VRE nin tespit edildiği olgular ortaya çıkmaktadır. Ancak halen ülkemizde bildirilen enfeksiyon etkenlerinin hastane kaynaklı olması toplumda VRE taşıyıcılık oranının halen düşük olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da tespit edilen VRE oranları (%5) literatür verileri ile örtüşür düzeydedir.

Ülkemizde bu konu ile ilişkili literatürde yer alan çalışmalar tablo 8 de özetlenmiştir.

*Enterococcus faecium* hastanelerde en sıklıkla izole edilen türdür<sup>139</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk Vankomisine dirençli *E. faecium* suşu olarak 1990'da izole edilmiş, 1990, 1991 ve 1992'de izole edilen *E. faecium* suşlarının sırasıyla %9, %14 ve %53'ü Vankomisine dirençli bulunmuştur<sup>140</sup>. Schouten ve arkadaşlarının Avrupa'da VRE prevalansının belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmada 27 ülkeden toplam 49 laboratuvar verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta örneklerinden elde edilen 4208 enterokok suşu değerlendirilmiş ve *E. faecalis* %83 (n:3493) ile en sık tespit edilen tür olur iken ikinci sıklıkla %13,6 (n:574) ile *E. faecium* ve %1,2 (n:49) *E.gallinarum* üçüncü sırada yer almıştır. VanA tipi direnç (n:18) en sık görülen direnç tipi iken bunu VanB tipi direnç (n:5) takip etmiştir. VanC tipi direnç ise çalışma kapsamında en sık Türkiye ve Litvanya'dan izole edilmiştir<sup>141</sup>. Elde edilen suşların tamamı hastane de yatan hastalardan izole edilmiş ve nozokomial kabul edilmiştir. Yüksek düzey gentamisin direnci en sık olarak Türkiye ve Yunanistan'dan elde edilen suşlarda ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz VRE suşlarının tamamı yüksek düzey gentamisin direnci göstermekteydiler ve elde ettiğimiz suşlar Schouten ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olduğu gibi hastane kaynaklı suşlardı. Ancak daha önceki çalışmada belirtildiği gibi VanC tipi dirence rastlamadık. VanA tipi direnç elde ettiğimiz suşlarda ön planda idi (%75). Van B tipi direnç ise %25 oranında ikinci sıklıkla tespit edilen direnç paterni idi.

Tablo 8. Türkiyede VRE epidemiyolojisi için yapılmış çalışmalar

Araştırmacı (kaynak)	Alınan örnekler (n)	İzole edilen Enterokok (n)	Enterokokların tipleri			VRE
			<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>	Diğer	
Gelişken	B	126	B	B	B	0
Taşyaran	100	68	37	29	2	13
Kaçmaz	B	62	5	51	6	0
Çetinkaya	1295	B*	9	B	B*	9
Usataoğlu	B	45	6	27	12	0
Aktepe	B	37	9	22	6	0
Erol	B	65	14	45	6	0
Tatman Otkun	B	215	64	151	-	0
Yenişehirli	B	48	14	34	-	0
Muratoğlu	B	88	33	55	-	5
Gazi	B	123	57	66	-	1
Yüce	110	-	-	-	-	8
Bayındır <sup>1</sup>	1190	12	4	8	-	1
Çalışmamız	420	-	17	4	-	21

B:Belirtilmemiş

VRE suşlarının avrupada ve diğer bölgelerde bu denli yaygınlık göstermesi ile kontrol önlemleri ön plana çıkmış ve daha hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Sürveyans kültürleri, hastane personelinin eğitimi izolasyon yöntemleri sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada 700 yataklı 3. basamak hizmeti veren üniversite hastanesinin 21 yataklı dahili yoğun bakımında yapılan bir çalışmada Mart 2001 yılları ile Şubat 2002 yılları arasında personel eğitimi ve el temizliği sağlanması ile 33,4/1000 olan VRE insidiansı çalışma sonunda 10,4/1000'e gerilemiştir<sup>142</sup>. Jose ve arkadaşlarının 1994–1998 yılları arasında 350 yataklı üniversite hastanesinin 10 yataklı dahili yoğun bakımına yürüttükleri ve VRE gelişimi için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada; vankomisin kullanımı, kinolon kullanımı, yedi günün üzerinde yoğun bakım yatışı ve VRE ile ortam kontaminasyonu bulunan bir odada takip risk faktörleri olarak kabul edilmiştir<sup>143</sup>. Yine yayınlanan birçok çalışmada vankomisin

kullanımın kısıtlanması ile VRE oranlarında belirgin azalmalar olduğu belirtilmiştir. Vankomisin kullanımının kısıtlanması ile elde edilen VRE değişiklikleri hakkında literatür verileri tablo 9 da özetlenmiştir.

Tablo 9. Vankomisin kullanımı kontrolü ile VRE epidemiyolojisinde değişiklikler

Araştırmacı	Yayın tarihi	Merkez	Uygulama	Sonuç
Rubin ve ark.	1992	Onkoloji merkezi	İv vankomisin kısıtlama	VRE kolonizasyonunda azalma
Lam ve ark.	1995	Hastane	Oral vankomisin kısıtlama	Klinik izolatlarda VRE tespitinde azalma
Morris ve ark.	1995	Hastane	Vankomisin kısıtlama	Değişiklik yok
Belliveau ve ark.	1996	Hastane	Vankomisin kısıtlama	Yeni VRE salgını saptanmadı
Quale ve ark.	1996	Hastane	Vankomisin sefalosporin, klindamisin kısıtlama	VRE kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde azalma
Anglim ve ark.	1997	Hastane	Vankomisin kısıtlama	VRE tespitinde belirgin azalma
Lai ve ark.	1998	Hastane	Vankomisin kısıtlama	Belirgin değişiklik yok
Bradley ve ark.	1999	Onkoloji merkezi	Seftazidim yerine Piperasilin tazobaktam kullanımı	VRE oranında belirgin azalma
Montecalvo ve ark.	1999	Onkoloji merkezi	Birçok antibiyotik kısıtlanması	VRE kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde azalma
Smith ve ark.	2000	Hastane	Seftazidim yerine Piperasilin tazobaktam kullanımı	VRE prevalansında azalma
Manzella ve ark.	2000	Hastane	Seftriakson yerine levofloksasin kullanımı	VRE kolonizasyonunda azalma

Çalışmamızda VRE pozitifliği tespit edilen 21 hastanın antibiyotik kullanımları değerlendirildiğinde sadece bir hastanın önceden vankomisin tedavisi aldığı görüldü ve vankomisin kullanımının risk teşkil edip etmediği istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Vankomisin duyarlı enterokok suşları hastane ortamlarında ortalama 58 gün boyunca yaşamlarını sürdürebilmekte iken vankomisin direnci söz konusu olduğunda bu süre 9 aya kadar uzayabilmektedir<sup>144</sup>. Çalışmamızda VRE pozitif

olgular hastane kontrol komitesi tarafından sıkı temas izolasyonuna alındı ve perianal sürüntü örneklerinin yanında hastaların ortam kültürleri alınarak kolonizasyon takip edildi. Yapılan değerlendirme sonunda ortam pozitifliğinin  $7 \pm 5,85$  gün boyunca devam ettiği tespit edildi. Bu konuda literatür verileri incelendiğinde ise; Noskin ve arkadaşlarının hastane malzemeleri ve ortam örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada *E.faecalis*'in ortalama olarak 5 gün ve *E.faecium*'un ise ortalama 7 gün boyunca hastane ortamında canlılığını sürdürebildiğini ve hastane personeli ve hastaları kolonize edebildiklerini ortaya koymuşlardır<sup>145</sup>. Hastane de kullanılan telefonlarda bu süre 60 dakika olarak belirlenir iken steteskop çanlarında ise enterokokların 30 dakika boyunca canlı kalabildikleri ortaya konulmuştur<sup>145</sup>. Bu çalışmada vankomisin direncinin ortam pozitiflik süresi üzerine etkisi hakkında bilgi verilmemiştir. Neely ve arkadaşlarının çalışmasında ise enterokok türlerinin hastane ortamında yaşam süreleri ve vankomisin direncinin bu süre üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda enterokok türlerinin kullanılan pamukta ortalama 62 gün; kumaşlarda 80 gün, poliester yüzeylerde ortalama 80 gün ve polietilen yüzeylerde ortalama 90 gün boyunca canlılığını sürdürebildiği ortaya konulmuştur<sup>146</sup>. Livornese ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada ise enterokok türlerinin hastanede mevcut olan kutu yüzeylerde ortalama iki ay süresince canlılıklarını sürdürebildikleri ortaya konulmuştur<sup>147</sup>. Yine aynı çalışmada ortam pozitifliği için en büyük risk faktörünün hastaların dışkı ile temas olduğu belirtilmiştir<sup>147</sup>.

Literatür de VRE'lerin ortam kontaminasyon oranları ve kontamine ettikleri yüzeyler tablo 10 da özetlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da en sık pozitiflik saptanan ortamlar hastaların gaytaları ile temas eden yüzeyler (yatak, bakım arabası) şeklinde idi. Taramalarımızda tespit ettiğimiz ortam pozitifliği süresi de literatür verileri ile örtüşür düzeyde idi (7-21 gün). Bizim çalışmamızda ise ortam pozitifliği hastaların kolonizasyonu için bir risk faktörü olarak tespit edilmedi ( $p=0,6$ ).

Tablo 10. VRE'lerin ortam kontaminasyon oranları

Araştırmacı	Hasta grubu	Kontaminasyon oranı	Yüzeyler
Karanfil ve ark.	Yoğun bakım hastaları	%12	Yatakörtüsü, EKG, monitör
Boyce ve ark.	Diarezi olan hastalar	%46	Yatak örtüsü, pumb, EKG cihazı
Montecalve ve ark.	VRE izolasyonu olan hastalar	%29	belirtilmemiş
Morri e ark.	Belirtilmemiş	%19	EKG kablosu, ventilatör cihazı, yatak örtüsü
Edmon ve ark.	Belirtilmemiş	%7	Tansiyon aleti, glukometri, lavabolar
Slaughter ve ark.	Belirtilmemiş	%7	Yatak örtüleri, etajer, tansiyon alei

Enfeksiyon kontrol önlemlerinin başarı ile alınabilmesi için VRE tanısının hızlı ve güvenilir olarak tespit edilmesi gerekmektedir<sup>53</sup>. Klasik kültür yöntemleri her ne kadar en güvenilir testler olarak kabul edilse de sonuç alınabilmesi için 72–96 saat aralığında bir süre ye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle daha hızlı sonuçlar veren kromojenik agar ve PCR testleri VRE tanısında kullanılmıştır. Kromojenik agar yöntemlerinin temelini enzimatik aktivite oluşturmaktadır<sup>53</sup>. Enzimatik aktivite sonrasında oluşan renge göre VRE tespitinin hızlandırılması amaçlanmıştır. Delmas ve arkadaşlarının kromojenik agar yöntemi ile klasik kültür yöntemini (safra eskülin agar) kıyaslamayı amaçladıkları çalışmalarında 846 rektal sürüntü örneği ve 146 gayta örneği olmak üzere toplam 992 örnek değerlendirilmiş. 22 VRE suşu saptanmış ve çalışma sonunda kromojenik agar ile klasik kültür yöntemi arasında VRE tespiti açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Kromojenik agar yönteminin duyarlılığı %100 ve özgüllük %95,3 olarak tespit edilir iken klasik kültür yönteminin duyarlılık %100 ve özgüllük %80 olarak belirtilmiştir<sup>53</sup>. Çalışmada ayrıca kromojenik agar ile inkübasyon sonrası değerlendirme için en uygun sürenin inkübasyondan 24 saat sonra olduğu ve 48 saatten sonraki değerlendirmelerde gram pozitif ve negatif basiller ve mayalar ile kontaminasyon nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir.

Kromojenik agar yönteminin PPV %100 ve NPV %97 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda maliyet etkinlik değerlendirmesinde, başlangıç maliyeti olarak kromojenik agar kullanımı pahalı olarak tespit edilse de, klasik kültür yöntemlerinde gerekli olan ek kültür gereksimleri, yanlış pozitiflikler ve harcanan personel zamanı gibi faktörler göz önüne alındığında, hastane VRE prevalansı %2,2'nin üzerinde ise kromojenik agar yönteminin maliyet etkin olduğu sonucuna varılmıştır<sup>53</sup>. Ledebøer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise chromID VRE kromojenik agar (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) yöntemi ile klasik kültür yöntemi'nin (safra eskülin agar) etkinliği kıyaslanmıştır. Çalışmada hastanede takip edilen 120 hastanın gayta örnekleri eş zamanlı olarak safra eskülin agar ve chromID VRE kromojenik agar besiyerine ekilmiş ve 24 saat sonra üremeler değerlendirilmiştir. Safra eskülin agar besiyeri için duyarlılık %90,2 ve özgüllük %73 olarak tespit edilir iken kromojenik agar besiyeri için duyarlılık %86,3 ve özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Kromojenik agar besiyeri için PPV %100 ve NPV %90,8 ve eskülin agar yöntemi için PPV %71,9 ve NPV %91,1 olarak tespit edilmiş. Safra eskülin agar yöntemi ile kromojenik yöntem arasında sonuçlar açısından istatistiksel fark tespit edilmemiş ve hastane sürveyans çalışmalarında kullanılabileceği belirtilmiştir<sup>145</sup>. Kuch ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları ve kromojenik agar yönteminin güvenilirliğini hedef alan çalışmada Vankomisin direnci bilinen 90 enterokok suşu (30 *E.faecalis*, 30 *E.faecium*, 11 *E.raffinosis*, 12 *E.casseliflavus* ve 13 *E.gallinarum*) eskülin agar yöntemi ve kromojenik agar yöntemi ile test edilmiştir. Çalışmada besiyerlerine inokule edilen suşlar 24. saatte değerlendirilmiş ve çalışma sonunda kromojenik besiyerleri VRE tespitinde hızlı güvenilir ve maliyet etkin olarak bulunmuştur ve kromojenik agar ile elde edilen sonuçlarda doğrulayıcı ek teste gerek olmadığı belirtilmiştir<sup>146</sup>. Asir ve arkadaşları çalışmalarında ise safra eskülin agar ile kromojenik agar besiyerlerinin VRE tespitinde etkinliğinin kıyaslanması amacı ile üç farklı bölge hastanesinde takip edilmekte olan hastalardan alınan gayta örneklerini değerlendirmişlerdir. 18 örnekten VRE izole etmişler ve 17 örnekte VanA ve bir örnekte VanB tipi direnç varlığını göstermişler. Veriler incelendiğinde klasik kültür yönteminin duyarlılık %66,7 ve özgüllük %66,7 olarak bulunurken kromojenik besiyerinin duyarlılık %77,8 ve özgüllük %83,3 olarak bulunmuştur. Sonuçta kromojenik besiyerlerinin gayta örneklerinden VRE tespitinde güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır<sup>147</sup>. Bizim çalışmamızda ise hastanemizde yatan hastalardan

alınan perianal sürüntü kültürleri ve ortam kültürleri Chrom ID VRE agar kullanılarak test edilmiştir. Çalışma sonunda; hasta örneklerinde kromojenik agar yönteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %80, PPV %94 ve NPV %100 olarak belirlendi. Ortam örneklerinde ise kromojenik agar yöntemi irdelendiğinde; duyarlılık %100, özgüllük %92, PPV%87 ve NPV %100 olarak tespit edilmiştir. Çalışma verilerimiz literatür ile kıyaslandığında literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Kromojenik agar yönteminin hasta ve ortam örneklerinden VRE tespitinde başarılı bir yöntem olduğu çalışmamız da da ortaya konulmuştur. Ayrıca maliyet etkinlik analizi sonucunda kromojenik agar yönteminin hastane sürveyans taramaları için hem güvenilir hem de maliyet etkin bir yöntem olduğu çalışmamızda ortaya konulmuştur.

VRE tespitinde daha kısa çalışma süresi ile ön plana çıkan bir diğer yöntem de PZR'dur. Benadof ve arkadaşlarının VRE tespitinde kültür yöntemi ile PZR yönteminin kıyaslanmasını amaçladıkları çalışmada 2007-2008 yılları arasında 3 farklı hastanede yatmakta olan ve VRE kolonizasyonu için riskli olarak kabul edilen 187 hastadan rektal sürüntü örnekleri alarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada klasik kültür yöntemi altın standart olarak kabul edilmiş ve PZR yöntemini etkinliğinin tespiti amaçlanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde PZR yönteminin VRE tespiti için duyarlılık % 97,8, özgüllük % 96,9, PPV % 96,7 ve NPV % 97,9 olarak tespit edilmiş ve PZR yöntemi VRE tespitinde klasik kültür yöntemi ile kıyaslandığında kullanışı bir yöntem olarak belirtilmiştir<sup>148</sup>.

Konu ile ilişkili bir diğer çalışmada ise Mak ve arkadaşları Kanada da 2004-2007 yılları arasında hastanede yatarak takip edilen ve VRE kolonizasyonu için risk teşkil eden hastalardan 30835 rektal sürüntü örneği incelemişlerdir. Klasik kültür yöntemi ile 330 örnek VRE için pozitif bulunurken PZR yöntemi ile 353 örnekte pozitiflik tespti edilmiştir (VAN A prevelansı %1,07 ve Van B prevelansı %0,27). PZR yöntemi ile VAN A tespiti için duyarlılık %73,3 ve özgüllük %99,6 ve PPV %68,5 ve NPV %99,7, Van B tespiti için ise duyarlılık %85,4 ve özgüllük %83,9 ve PPV %1,42 ve NPV %99,9 olarak hesaplanmıştır. Van B tipi direnç tespiti için düşük özgüllük değeri ve risk grubu hastalarda mevcut olan ve enteokok dışı mikroorganizmlarda tespit edilen Van B tipi direnç taşıyıcılığı ile ilişkilendirilmiştir (*Clostridium* spp, *Eggerthella lenta*, *Ruminococcus* spp). Çalışma sonunda PZR yöntemi ile Van B tetkiki ile VRE prevelansında sağlıklı veriler elde edilemeyeceği ve sürveyans çalışmalarında yanlış pozitif sonuçlar nedeni ile



kullanılmasının faydalı olmayacağı belirtilmiştir<sup>149</sup>. Ayrıca Paule ve arkadaşları da 2000–2001 yılları arasında en az 24 saat hastanede takibi bulunan hastalardan 104 örnek (58 perianal sürüntü, 46 rektal sürüntü) klasik kültür yöntemi ve PZR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 58 perianal örnekten 11 örnek hem PZR hem de kültür yöntemi ile pozitif sonuç verirken 40 örnek her iki test ile de negatif sonuçlanmıştır. 1 örnek sadece kültür yöntemi ile pozitif sonuçlanmış ve 6 örnekte sadece PZR yöntemi ile pozitiflik elde edilmiştir ( $p=0,059$ ). Rektal örneklerde ise 8 örnek her iki test ile pozitif, 26 örnek her iki test ile negatif sonuçlanmış ve 12 örnek sadece PZR yöntemi ile pozitif sonuç vermiştir ( $p<0,001$ ). Çalışma sonuçlarında kültür yöntemi ile kıyaslandığında PZR'nun gastrointestinal VRE kolonizasyonunun tespitinde kullanışlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir<sup>150</sup>.

Satake ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanede takip edilen hastalardan 333 rektal sürüntü örnekleri alınmış ve kültür yöntemi ile PZR kullanılarak VRE tespiti amaçlanmıştır. PZR ile VAN A, Van B, VANC ve VAND tip direnç taranmış ve kültür yöntemi ile kıyaslandığında PZR yönteminin duyarlılık %85,1 ve özgüllük %100 olarak tespit edilmiştir. Maliyet etkinlik göz önüne alındığında PZR yönteminde hasta başı maliyet 10,12 \$ iken kültür yönteminde VRE tespiti için gereken maliyet 15,77 \$ (1,8 \$ besiyeri, 2,3 \$ biyokimyasal identifikasyon, 7,42 \$ antimikrobiyal duyarlılık testleri, 4,25 \$ laboratuvar personeli) olarak bulunmuş ve çalışma sonuçlarında VRE tespitinde PZR'nin hem zaman hem de maliyet açısından etkin olduğu belirtilmiştir<sup>151</sup>.

Bourdon ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanede takip edilen ve VRE kolonizasyonu için risk teşkil eden hastalardan 804 rektal sürüntü örneği alınmış ve örnekler kültür yöntemi ile PZR yöntemi ile çalışılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. PZR yönteminin duyarlılık %100 ve özgüllük %99,5 PPV %8,7 ve NPV %100 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada PZR yöntemini maliyet etkinliği hakkında bir veri belirtilmemiştir<sup>152</sup>.

Literatürde PZR'nun kültür yöntemine üstün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sloan ve arkadaşlarının çalışmasında kültür yöntemi ile PZR kıyaslanmış ve çalışmada hastanede takip edilen hastalardan 894 perianal sürüntü örneği alınmıştır. Çalışma da kültür yöntemi ile 421 PZR yöntemi ile ise 473 örnekte pozitiflik elde edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda kültür yöntemi için duyarlılık %100, özgüllük %97, PPV %42, NPV %100 iken PZR

yöntemi için duyarlılık %100, özgüllük %95 PPV %32 NPV %100 olarak bulunmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde PZR yöntemi kültür yöntemine kıyasla VRE taramasında daha sensitif bir yöntem olarak ortaya konulmuştur<sup>153,154,155</sup>.

Bizim çalışmamızda ise hastanemizde hasta ve ortam örneklerinden VRE tespiti için PZR yönteminin değerlendirilmesi sonucunda hasta örneklerinde ve ortam örneklerinde PZR yöntemi klasik kültür yöntemi ile kıyaslandığında güvenilir bir yöntem olarak ortaya konuldu. Ayrıca klasik kültür yöntemine göre çok daha kısa sürede sonuç vermesi yöntemin üstünlüğü olarak göze çarptı. Ayrıca PZR yöntemi çalışmamızda hastane taramaları için maliyet etkin bir yöntem olarak bulundu.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki VRE prevalansını ve VRE pozitifliğini tespit etmede klasik kültür yöntemi ile kromojenik agar yöntemi ve PZR yönteminin güvenilirliği ve maliyet etkinliğini araştırmayı amaçlayan çalışmamızda taranan 420 olgudan 21'inde VRE açısından pozitiflik tespit edilmiş ve takiplerde hastalardan 113 adet ortam pozitifliği tespit edilmiştir. Hastane prevalansı literatür verileri ile benzerlik göstermekle beraber 6 yıl önce hastanemizde uygulanan çalışma sonuçları ile kıyaslandığında VRE'lerin hastane enfeksiyonları için epidemiyolojik olarak giderek artan bir sorun olduğu ve gerekli önlemler alınmaz ise problemin daha ciddi boyutlara ulaşacağı kanaatine varılmıştır.

VRE tespitinde kromojenik agar besiyeri hem güvenilir hem de maliyet etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak sonuçların değerlendirilmesi için gereken 24-48 saatlik süre halen yöntemin kullanılabilirliğini kısıtlayan bir faktördür. Buna karşın VRE tespitinde 3 saat gibi bir sürede sonuç elde edilen PZR yöntemi çalışmamızda ve maliyet etkin bir yöntem olarak bulunmuştur. Yöntemin hızlı ve güvenilir sonuçlar vermesi ve maliyet etkin bulunması hastane taramalarında kullanılabilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

1. Bayındır İ, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Vankomisin Dirençli Enterokok Prevalansının Belirlenmesi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları A.D. Mersin, 2005
2. Facklam RR, Teixeria LM. Enterococcus. In: Collier L, Bolows A, Sussman (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial infections. Vol 2 (Systematic Bacteriology). Ed: Edvard Arnold, 9th edition. London 1998; 669-682.
3. Andrews F, Horder T. A Study of Streptococci Pathogenic for Man. Lancet. 1906; 2:708-713.
4. Kandler O, Schleifer KH, Dandl R. Differentiation of Streptococcus faecalis Andrewes and Horder and Streptococcus faecium Orla-Jensen based on the Amino acid composition of their murein. Journal of Bacteriology. 1968; 96:1935-1939.
5. Graham NC, Bartley EO. Some observations on the classification of Enterococci. Journal of Hygiene. 1939; 39:538-552.
6. Albert M, Anicet RB. Identification of Enterococcus spp. with a Biochemical Key. Applied And Environmental Microbiology. Barcelona, 1999;65: 4425–4430.
7. Klipper-Baltz R, Schleifer KH. Transfer of Streptococcus morbillorum to the genus Gemella as Gemella morbillorum comp.nov. Int J Syst Bacteriol 1988; 38: 442-443.
8. Bilström H. Molecular epidemiology of clinical *E.faecium*. Carolinska Institutet. Thesis 2008.
9. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. Microbiology. 2009; 155:1749-1757.
10. Wade JJ. Enterococcus faecium in hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:113.
11. Murray BE. The life and times enterococcus. Clin. Microbiol. Rev. 1990; 3: 45-65.

- 12.** Vankerckhoven V, Autgaerden TV, Vael C et al. Development of a Multiplex PCR for the Detection of *asa1*, *gelE*, *cylA*, *esp*, and *hyl* Genes in Enterococci and Survey for Virulence Determinants among European Hospital Isolates of *Enterococcus faecium*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 4473–4479.
- 13.** Facklam RR, Washington JA. Streptococcus and related catalase negative Gram positive cocci. In: Ballows A, Hausler WJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th edition, Washington DC: American Society for Microbiology Published, 1991; 238-257.
- 14.** Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogenously resistant to Vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670.
- 15.** Murray BE, Singh KV, Ross RP et al. Generation of Restriction Map of *Enterococcus Faecalis* OG1 and Investigation of Growth requirements of Growth requirements and regions encoding biosynthetic function. *Journal of Bacteriology*. 1993; 175:5216-5223.
- 16.** Frankenberg L, Brugna M, Hederstedt L. *Enterococcus faecalis* Heme-Dependent Catalase. *J Bacteriol*. 2002; 184: 6351–6356.
- 17.** Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al. Vancomycin-resistant *E. faecium* bacteriemia: Risk factors for infection. *Clin. Infect. Dis*. 1995; 20:1120 - 26.
- 18.** Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009;155:1749-1757.
- 19.** Kaufhold A, Ferrieri P. The microbiologic aspects, including diagnosis, of beta-hemolytic streptococcal and enterococcal infections. *Infect Dis Clin Nort Amer* 1993; 7: 235-256.
- 20.** Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. And *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1984; 34:31.
- 21.** Moellering RC Jr. *Enterococcus species bovis* and *Leuconostoc species*. *Principles and Practise of Infectious Disease* 5th edition. Churchill – Livingstone; 2000; 2147–53.
- 22.** Upadhyaya PMG, Ravikumar KL, Umapathy BL. Review of virulence factors of enterococcus: An emerging nosocomial pathogen. *Indian Journal of Medical Microbiology*.2009; 27:301- 305.

23. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004:121–40.
24. Taylor ANS, Bailey E, Rybak MJ. Enterococcus, an emerging pathogen. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27:1231–41.
25. Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence Factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship To Endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:308-320.
26. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect. Dis.* 1997; 24 (4): 545 – 56.
27. Klare I, Konstabel C, Badstubner D et al. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *International Journal of Food Microbiology* . 2003; 88: 269–290.
28. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli Enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2009; 23 (4): 201-209.
29. Landman D, Mobarakai NK, Quale JM. Novel Antibiotic Regimens against *Enterococcus faecium* Resistant to Ampicillin, Vancomycin, and Gentamicin *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 September; 37(9): 1904–1908.
30. Murray BE. Diversity among Multidrug-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases.* 1998; 4:37-47
31. Marothi YA, Agrihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance –An overview. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2005; 23:214-219.
32. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Microbiology Reviews.* 2000; 13: 686-707.
33. Gómez-Gila R, Romero-Gómez MP, García-Ariasa A. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2009; 65:175–179.
34. Glew R. Vancomycin. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases.* Pennsylvania:W.B. Saunders Company; 1992:231.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to Vancomycin-United States, 1997. *MMWR* 1997;46:765.
36. Shlaes DM. Vancomycin-resistant bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:193.
37. Johnson AP. Reviews: The pathogenicity of enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:1083-1089.

- 38.** Fekety R. Vancomycin and teicoplanin. In: Mandell GL, Tenet JE, Dolin R, eds. Principles and of Infectious Diseases. 4th ed. New York. Churchill Livingstone Inc.; 1995:3469.
- 39.** Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-751.
- 40.** Wallace M, Idfield EC III. Prospective evaluation of Red Man Syndrome. J Infect Dis 1994;169:700.
- 41.** Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of Vancomycin from 1974 to 1981. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:138.
- 42.** Trutmann M, Wiedeck H, Ruhnke M et al. Teicoplanin. 10 years of clinical experience. Infection 1994;22:430.
- 43.** Öztürk R, Midilli K, Ergin S et al. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kliniklerinde Yatan Hastaların Klinik Materyallerinde İzole Edilen Stafilokokların Antimikrobik Maddelere Duyarlılıkları. Ankem Dergisi 1995;9(2):105.
- 44.** Bibler MR, Fame P, Hagler DN. Clinical evaluation of efficacy, pharmacokinetics, and safety of teicoplanin for serious Gram positive infections. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31:207.
- 45.** Foldes M, Munro R, Sorrel TC et al. In vitro effects of Vancomycin rifampisin and fusidic acid, alone and in combination, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1983;11:21.
- 46.** French GL. Enterococci and Vancomycin Resistance. Clinical Infectious Diseases 1998;27: 75–83.
- 47.** Malathum K, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci, drug resistance updates. 1999; 2: 224–43,
- 48.** Rice LB. Emergence of Vancomycin-resistant enterococci. Emerging Infectious Diseases 2001;7:183-7.
- 49.** 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,
- 50.** Başustaoğlu A. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Glikopeptidlere direnç. Hastane İnfeksiyonları, 2001; 5(3): 202–9.
- 51.** Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practise of Infestious disease 7th ed. USA: Enterococcus spesies, 2010:201:2643-2655

- 52.** Faclam RR, SahmDF, Teixeira LM. Enterococcus. In: Murray R, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th edition. Washington, D.C: American Society for Microbiology.1999; 297-305.
- 53.** Julien D, Frédéric R, Cédric S. Evaluation of a New Chromogenic Medium, chromID VRE, for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool Samples and Rectal Swabs. *Olivier Lesens journal of clinical microbiology*, Aug. 2007, p. 2731–2733.
- 54.** Wayne P. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard M2-A6, National committee for clinical laboratory standards 1997
- 55.** Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for Vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 199;20:318–323.
- 56.** Zırakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci:Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:529-536.
- 57.** Diaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of Vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005;191:588-95.
- 58.** Huang SS, Rifas-Shiman SL, Pottinger JM et al. Improving the assessment of Vancomycin-resistant enterococci by routine screening; *J Infect Dis*\_ 2007 Feb 1;195(3):339-46.
- 59.** Akcimen B, Hastane Enfeksiyonlarından İzole edilen Vankomisin Dirençli Enterokokların Pulsed Field Jel Elektroforez Yöntemiyle Genotip Tayini, Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D. Adana, 2010
- 60.** Devriese L, Baele M, Butaye P. The Genus Enterococcus: Taxonomy. *Prokaryotes*. 2006;4:163-174.
- 61.** Butler KM. Enterococcal infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:128-139.
- 62.** Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to Vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*.1988; 319: 157-161.
- 63.** 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.

**64.** Chou YY, Lin TY, Lin JC et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 41:124-129.

**65.** Martone WJ. Spread of Vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998; 19: 539– 545.

**66.** D'azevedo PA, Furtado GHC. Molecular characterization of Vancomycin Resistant Enterococci strains eight years apart from its first isolation in Sao Paulo, Brazil. *Rev. Inst Med.trop.S.Paulo.* 2008;50: 195-198.

**67.** Tok NÇ, Engin DÖ, Tok B ve arkadaşları. Anestezi ve reanimasyon kliniği'nde yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinde Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Taraması. *Haydarpaşa Numune Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2007; 48; 38-41.

**68.** Werner G, Coque TM, Hemmerum AM et al. Emergence and spread of Vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance.* 2008;13:1-11.

**69.** European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010

**70.** Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999; 13: 1-4.

**71.** Bakir M, Bova JL, Newell KA et al. Epidemiology and clinical consequences of Vancomycin-resistant enterococci in liver transplant patients. *Transplantation.* 2001; 72:1032-1037.

**72.** McDonald LC, KuehnertMJ, Tenover FC et al. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg. Infect. Dis.*1997; 3:311-317.

**73.** Başustaoğlu A, Aydoğan H. Enterokoklar. Ed: Uzun Ö. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Bilimsel Tıp Yayınevi.* Ankara 2002;5(2):45-60.

**74.** Facklam RR, Sahm DF. *Enterococcus*. In:Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manuel of Clinical Microbiology.* Sixth edition. ASM Press. Washington 1995: 308-315.

75. Amy N, Duckro DO, Donald W et al. Transfer of Vancomycin-Resistant Enterococci via Health Care Worker Hands. *Intern Med*. 2005;165:302-307.
76. Yücesoy M, Yüce A, Yuluğ N. Enterokok Bakteriyemili Dokuz Olgunun Sunumu. *İnfeksiyon Dergisi* 1996;10:339-342.
77. Shlaes DM, Levy J, Wolinsky E. Enterococcal bacteremia without endocarditis. *Arch Intern Med* 1981;141:578-581.
78. Maki DG, Agger WAA. Enterococcal bacteremia. Clinical features, the risk of endocarditis and management. *Medicine* 1988;67:248-269.
79. Eskitürk A, Ekti M, Çulha G et al. Hastanede Yatan Hastalarda ve Kanalizasyon Örneklerinde Vankomisin ve Yüksek Düzey Aminoglikozid Dirençli Enterokok Suşlarının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1997;31:219-229.
80. Malone DA, Wagner RA, Myers JP et al. Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospital. *Am J Med* 1986;81:601-604.
81. Garrison RV, Fry DE, Berberich S et al. Enterococcal bacteremia. Clinical implications and determinants of death. *Ann Surg* 1982;196:43-47.
82. Watanakunakorn C, Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high level resistance to gentamycin. *Clin Infect Dis* 1993;17:74-78.
83. Norris H, Reilly JP, Edelstein PH et al. Chloramphenicol for the treatment of Vancomycin resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:1137-1141.
84. Pallares R, Pujol M, Pena C et al. Cephalosporins as risk factor nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. *Arch Intern Med* 1993;153:1381-1386.
85. Montecalve MA, Horovitz H, Gedris C. Outbreak of Vancomycin, ampicillin and aminoglycoside resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agent Chemother* 1994;38:1363-1369.
86. Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F ve arkadaşları. Enterokoklarda Antibiyotiklere Direnç ve Yüksek Düzeyde Gentamisin Direnci. *Ankem Derg* 1995;9:351-354.
87. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarında Yüksek Düzeyde Streptomisin ve Gentamisin Direnci. *Ankem Dergisi* 1995;9:1-7.
88. Bakır M, Yalçın AN. Nozokomiyal Enterokok İnfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi* 1996;10:139-141.

- 89.** Eroğlu C, Öztürk R, Köksal F ve arkadaşları. Klinik Örneklerden Üretilen Enterokok Cinsi Bakterilerde Antimikrobik Maddelere Duyarlılık ve Yüksek Düzeyde Aminoglikozid Direncinin Araştırılması. *Ankem Derg* 1995;9:112.
- 90.** Hasçelik G, Gür D, Özkuyumcu C ve arkadaşları. Enterokoklarda Aminoglikozid, Glikopepdit ve Beta- laktam Direncinin Araştırılması. *Ankem Derg* 1993;7:51.
- 91.** Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Kanmaz M ve arkadaşları. İmipenem ve Diğer Bazı Antibiyotiklerin İdrarda İzole Edilen Enterococcus faecalis Suşlarına Etkinliği. *Ankem Dergisi* 1995;9:8-11.
- 92.** Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö ve ark. Hastane İnfeksiyonlarında İzole Edilmiş Stafilokok ve Enterokok Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıkları. *Flora* 1997;4:284-287.
- 93.** Yıldırım M. Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelişen Enfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007; 2: 46-52.
- 94.** Moellering RC Jr. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14:1173-1178.
- 95.** Leblebicioğlu H, Esen S. Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003; 53: 207-210.
- 96.** Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1992;15:63-71.
- 97.** Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27:887–92.
- 98.** Rice LB, Calderwood SB, Elliopoulos GM et al. Enterococcal endocarditis: A comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis*. 1991;13:1-7.
- 99.** Robert C, Moellering JR. Enterococcus speciec, Streptococcus bovis and Leuconostoc species. In: Gerald L, Mandell E, Bennett RD eds. Principles and practice of infectious diseases 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2000;2147-2417.
- 100.** Taşova Y, İnal AS. Enterokok enfeksiyonlarında klinik. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar*. BilimselTıp Yayınevi. 2004; 17-22.
- 101.** Robert C, Moellering RC. Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc spesies. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (edc). Principles and Practice of Infectious Disease. Vol 2. sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone 2005: 2411-2417.

- 102.** Purva M, Arti K, Rachna C et al. Antimicrobial resistance in *Enterococcus faecalis* at a tertiary care centre of northern India; *Indian J Med Res* 118, July 2003: 25-28.
- 103.** Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J et al. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-58.
- 104.** Boyce JM, Mermel LA, Zerves MJ et al. Controlling Vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 634- 637.
- 105.** Kutlu SS, Dokuzoğuz B. Enterokok enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. Ed: Ünal S, Vahapoğlu H. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar*. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004: 23-32.
- 106.** Balık İ, Birengel S. Oksazolidinonlar: Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. *Linezolid-eperezolid. Antibiyotikler*. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2003: 365-374.
- 107.** Lefort A, Mainandi JL, Tod M et al. Antienterococcal antibiotics. *Med. Clin. North Ame.* 2000;6:1471-1495.
- 108.** Stosor V, Noskin GA, Peterson LR. The management and prevention of Vancomycin-resistant enterococci. *Infect Med* 1998;13:24-31.
- 109.** Herman DJ, Gerding DN. Antimicrobial resistance among enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1-4.
- 110.** Fraimow HS, Venuti E. Inconsistent bactericidal activity of triple-combination with Vancomycin, ampicillin and gentamicin against Vancomycin-resistant, highly ampicillin-resistant *E. faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1563-1566.
- 111.** Leclercq R, Bingen E, Su QH. Effects of combinations of beta-lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:92-98.
- 112.** Brandt CM, Rouse MS, Laue VW, et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall active agents. *J Infect Dis.* 1996;173:909-913.
- 113.** Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:851-865,
- 114.** Caron F, Pestel M, Kitzis MD et al. Comparison of different beta-lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly glycopeptide resistant isolate of *E. faecium*. *J Infect Dis* 1994;171:106-112.

- 115.** Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, et al. In vitro activity of LY - 333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. *Antimicrobial Agents Chemother* 1996;40:2416-2419.
- 116.** Ulusoy S. Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Pozitif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(2):118-128.
- 117.** Mekonen ET, Noskin GA, Hacek DM, et al. Successful treatment of persistent bacteremia due to Vancomycin-resistant, ampicillin-resistant *E. faecium*. *Microbial Drug Resis* 1995;319:1:1249-1253.
- 118.** Chow JW, Davidson A, Sanford E, et al. Superinfection with *E. faecalis* during quinupristin/dalfopristin therapy. *Clin Infect Dis* 1997;24:91-92.
- 119.** 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.
- 120.** Alp Ş, Şardan YÇ. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2008; 39:89-95.
- 121.** Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ et al. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling Vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:429–35.
- 122.** Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control; *International Journal of Antimicrobial Agents* 31; 2008: 99–106.
- 123.** Kim M, Lee S, Lim J et al. Rectal Surveillance Culture of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hospitalized Patients at Hematology-Oncology Unit. *Infect Chemother*. 2003; 35:123-129.
- 124.** Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC et al. Probiotic treatment of Vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *MJA*. 2007; 186: 454-457.
- 125.** Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J et al. Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of Vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:437–42.
- 126.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to Vancomycin-United States, 1989-1993.

- 127.** Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin- United States 1989-1993. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1993; 42: 597-9.
- 128.** Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1996; 335: 1445-53.
- 129.** Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable Van B class Vancomycin resistance. J Clin Microbiol 1994; 32: 1148-53.
- 130.** Klare I, Badstübner D, Konstabel C et al. Decreased incidence of Van A-type Vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb Drug Resist 1999; 5: 45-52.
- 131.** Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH et al. Transmission of Van A-type Vancomycin-resistant enterococci and Van A resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. Microb Drug Resist 1998; 4: 313-8.
- 132.** Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ ety al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of Vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 163-70.
- 133.** Colak D, Naas T, Gunseren F ve ark. First outbreak of Vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2002 ;50(3):397-401.
- 134.** Gelişken AS, Sümerkan B. Enterokok Türlerinde Vankomisin ve Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci. İnfeksiyon Dergisi 1999 ;13 (1) : 67-70.
- 135.** Ertek M, Yazgı H, Aktaş Esin A ve ark. Vankomisine Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Araştırılması ve Diğer Antimikrobiyallere Duyarlılıkları. İnfeksiyon Dergisi 2003; 17(4):447-451.
- 136.** Çetinkaya Y. Türkiye’de Vankomisine dirençli enterokoklar: Hacettepe örneği. Ankem Derg 2003; 17: 151-2.
- 137.** Siehnaz A, Yeşim Çetinkaya S. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü, Hacettepe Tıp Dergisi 2008; 39:89-95
- 138.** Çetinkaya Y, Zarakolu P, Altun B, Kaya G, Yıldırım A, Ünal S. Hacettepe Üniversitesi Eriskin Hastanesi’nde sürveyans programı kapsamında izole edilen

VRE'lerin epidemiyolojik özellikleri. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı 2004, s.263

**139.** Mato R, de Lencastre H, Roberts RB et al. Multiplicity of genetic backgrounds among Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates recovered from an outbreak in a New York City hospital. *Microb Drug Resist* 1996; 2: 309-17.

**140.** MA Schouten, JAA Hoogkamp-Korstanje JFG. Meis et al. Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19 :816–822.

**141.** JM Boyce; Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection; *Journal of Hospital Infection* (2007) 65(S2) 50–54.

**142.** Jose´ A. Marti´nez, MD, Robin Ruthazer, Karen Hansjosten. Role of Environmental Contamination as a Risk Factor for Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients Treated in a Medical Intensive Care Unit *Arch Intern Med*. 2003;163:1905–1912.

**143.** Robert A. Weinstein. Contamination, Disinfection, and Cross-Colonization: Are Hospital Surfaces Reservoirs for Nosocomial Infection? *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1182–9.

**144.** Gary A Noskin, Valentina S, Isabell C. Recovery of Vancomycin-Resistant Enterococci on Fingertips and Environmental Surfaces; *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 16, No. 10 (Oct., 1995), pp. 577-581).

**145.** Alice N, Matthew P. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic; *journal of clinical microbiology*, feb. 2000, p. 724–726

**146.** Livornese LL, Dias S, Samel C. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;177:112-116

**147.** Nathan A. Ledebøer, Robert J. Tibbetts, William M. Dunne. A new chromogenic agar medium, chromID VRE, to screen for Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 59 (2007) 477–479.

**148.** Alicja Kuch, Elżbieta Stefaniuk, Tomasz Ozorowski. New selective and differential chromogenic agar medium, chromID VRE, for screening Vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Journal of Microbiological Methods* 77 (2009) 124–126.

- 149.** K. Asir, K. Wilkinson, J.D. Perry. Evaluation of chromogenic media for the isolation of Vancomycin-resistant enterococci from stool samples. *Journal compilation 2009 The Society for Applied Microbiology, Letters in Applied Microbiology* 48 2009:230–233.
- 150.** Dona Benadof a, Marcela San Marti'n b, Judith Aguirre. A new multiplex PCR assay for the simultaneous detection of Vancomycin-resistant enterococci from rectal swabs. *Journal of Infection*, 2010;60:354-359
- 151.** Mark A. Miller, George Chong. Comparison of PCR and Culture for Screening of Vancomycin-Resistant Enterococci: Highly Disparate Results for Van A and Van B. *Journal of clinical microbiology*, 2009: 4136–4137.
- 152.** Suzanne M. Paule, William E. Trick, Fred C. Tenover Comparison of PCR Assay to Culture for Surveillance Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Journal of clinical microbiology*, 2003:4805–4807.
- 153.** Sachiko S, Nancye C, David R et al. Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples by PCR. *Journal of clinical microbiology*, 1997:2325–2330.
- 154.** Nancy Bourdon, Raphaël Bérenger, Romain Lepoultier. Rapid detection of Vancomycin-resistant enterococci from rectal swabs by the Cepheid Xpert Van A/Van B assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 67, 2010:291–293.
- 155.** Sloan LM, Uhl JR, Vetter EA. Comparison of the Roche LightCycler Van A/Van B Detection Assay and Culture for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci from Perianal Swabs. *Schleck; journal of clinical microbiology*, June 2004:2636–2643.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADH</b>	Arginin dihidrolaz
<b>APACHE II</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system
<b>ARB</b>	Arabinoz
<b>BHI</b>	Beyin kalp infüzyon agar
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısında
<b>CDC</b>	Center for Disease Control and Prevention
<b>CNA</b>	Columbia-Kolistin-Nalidiksik asit agar
<b>CNA</b>	Kolombiya kolistin-nalidiksik asit agar
<b>CYB</b>	Cerrahi yoğun bakım
<b>CYE</b>	Cerrahi yara enfeksiyonlarıdır
<b>DYB</b>	Dahili yoğun bakım
<b>EARSS</b>	European Antimicrobial Surveillance System
<b>FEA</b>	Fenil etil alkol agar
<b>GLU</b>	Glukoz
<b>GRE</b>	Glikopeptid rezistan enterokok
<b>GYB</b>	Genel Yoğun Bakım
<b>HICPAC</b>	Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
<b>HIP</b>	Hipurat
<b>İYE</b>	İdrar yolu enfeksiyonları
<b>KDE</b>	Kan dolaşımı enfeksiyonları
<b>LAPase</b>	Lösin aminopeptidaz
<b>LTA</b>	Lipoteikoik asitlerin
<b>MBK/MİK</b>	Minimum bakterisidal konsantrasyon/minimuminhibitör konsantrasyon
<b>MMP</b>	Matriks metallo proteinaz
<b>MNTL</b>	Manntiol
<b>MPG</b>	Metil alfa D glukopirazonit
<b>MRSA</b>	Metisilin rezistan stafilokokkus aureus
<b>NNIS</b>	National Nosocomial Infections Surveillance Infections System
<b>PBP-5</b>	Penisilin bağlayan protein 5
<b>PFGE</b>	Pulsed-field gel electrophoresis
<b>PRV</b>	Piruvat
<b>PYR</b>	Pyrolidonyl-b-naftilamide
<b>PYRase</b>	Pirolidonil arilamidaz
<b>PZR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RAF</b>	Raffinoz
<b>SBTL</b>	Sorbitol
<b>SE</b>	Safra-Eskülin agar
<b>SORB</b>	Sorbitol
<b>SUK</b>	Sukroz
<b>TLR-MyD88</b>	Toll like reseptör-Myeloid diferansiyasyon faktör 88
<b>TMP-SMX</b>	Trimetoprim sülfametaksazol
<b>VBE</b>	Vankomisine bağımlı enterokoklar

**VİP**  
**VRE**  
**VSE**  
**YBÜ**

ventilatör ile ilişkili pnömoni  
Vankomisin dirençli Enterokok  
vankomisin duyarlı enterokok  
Yoğun bakım ünitesinde

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Enterokok türlerinin fenotipik özellikleri	11
<b>Tablo 2</b> Enterokok ailesinde yer alan türler	13
<b>Tablo 3</b> Enterokoklarda direnç fenotiplerinin özellikleri	24
<b>Tablo 4</b> VRE 'lerin tür dağılımı	53
<b>Tablo 5</b> Hasta örneklerinde üç farklı yöntemin güvenilirlik ve maliyet dağılımı	54
<b>Tablo 6</b> Ortam örneklerinde üç farklı yöntemin güvenilirlik ve maliyet dağılımı	54
<b>Tablo 7</b> Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı	55
<b>Tablo 8</b> Türkiyede VRE epidemiyolojisi için yapılmış çalışmalar	59
<b>Tablo 9</b> Vankomisin kullanımı kontrolü ile VRE epidemiyolojisinde değişiklikler	60
<b>Tablo 10</b> VRE'lerin ortam kontaminasyon oranları	62

## GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekiller</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> Enterokok türleri identifikasyon şeması	27
<b>Şekil 2</b> 2009 yılı Avrupa da VRE dağılımı	56

<b>Grafikler</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik 1</b> Hastaların yoğun bakım ünitesine göre dağılımları	50
<b>Grafik 2</b> VRE pozitif hastaların enfeksiyon dağılımları	52
<b>Grafik 3</b> VRE pozitifliği saptanan ortam örneklerinin dağılımı	52

## EKLER

### Ek 1. VRE pozitif hasta izlem formu

#### DEMOGRAFİK VERİLER

Adı-soyadı:	Yatış tarihi:
Cinsiyet:	Çıkış tarihi:
Doğum tarihi:	İlk pozitif kültür tarihi:
Dosya no:	Klinik enfeksiyon / kolonizasyon:
Servis/oda no.	Sonuç:

1.Kronik hastalık ;	var	yok
DM	var	yok
KVS a) Kardiak	var	yok
b) SSS	var	yok
Renal yetmezlik	var	yok
a)Hemodializ	var	yok
2.Hematolojik malignite	var	yok
3.Solid organ malignitesi	var	yok

4.Cerrahi öyküsü	var	yok
4a.Gastrointestinal cerrahi	var	yok
4b.Travma	var	yok
5a.İleostomi/Kolostomi	var	yok
5b.Nazogastrik sonda	var	yok

6.Enfeksiyon varlığı	var	yok
6a. Enfeksiyon yeri		
7.Hastane Enfeksiyonu	var	yok
7a.Kateter ilişkili Bakteriyemi	var	yok
7b.Üriner enfeksiyon	var	yok
7c.Pnomoni (VIPdahil)	var	yok
7d.Cerrahi alan enfeksiyonu	var	Yok
7e. Diğer		

8.Parenteral beslenme var yok (.....gün)

9.Santral venöz kateter var yok (.....gün)

10.Ventilatör var yok (.....gün)

11.Antibiyotik kullanımı	var	yok
11a.Karbapenem	(.....gün)	
11b.Penisilin	(.....gün)	
11c.kinolon	(.....gün)	
11d.Glikopeptid	Teikoplanin (.....gün)	Vankomisin (.....gün)
11e.Metranidazol		
11eI Oral	(.....gün)	
11eII.Parenteral	(.....gün)	

14.Yoğun bakım yatış günü (.....gün)

15.Ortamda Başka pozitif hasta var yok

16.Hasta dış merkezde takip edilmiş mi? var yok

17.Endoskopi var yok  
18.Entübasyon var yok  
19.Enteral beslenme nazogastrik gastrotomi  
20.TPN var yok  
21.İmmünesüpresif tedavi var yok  
22.H<sub>2</sub> reseptör blokörü/PPI/Antiasid var yok  
23.Laksatifler var yok

### POZİTİFLİK SONRASI

1.Kolonizasyon	evet	hayır
2.Enfeksiyon	evet	hayır
2a.Bakteriyemi	evet	hayır
2b.Üriner enfeksiyon	evet	hayır
2c.Pnomoni	evet	hayır
2d.Cerrahi alan enfeksiyonu	evet	hayır

3.Kolonizasyon-→ enfeksiyon	evet	hayır
3b.kolonizasyonun	(..... gününde )	

4.Ortam pozitifliği mevcut mu?	evet	hayır
4a.Kaç ortam pozitifliği mevcut?	(.....)	
4b.Pozitif tespit edilen ortamlar	(.....)	
5. Ortam Kokosel Agar pozitifliği	evet	hayır
5a.Ortam Kokosel agar pozitifliği kaçınıcı saatte	(.....)	
6.Ortam PCR pozitifliği	evet	hayır

7.Hasta kokosel agar pozitifliği	evet	hayır
7a.Hasta kokosel agar pozitifliği kaçınıcı saatte	(.....)	
8.Hasta PCR pozitifliği	evet	hayır
9. Ortam Ktom Agar pozitifliği	evet	hayır
9a. Ortam Krom agar pozitifliği kaçınıcı saatte	(.....)	
10. Hasta krom agar pozitifliği	evet	hayır
10a. Hasta kokosel agar pozitifliği kaçınıcı saatte	(.....)	

Nazogastrik Tüp

Dobhoff Tüpü

Takıldığı Tarih	Çıkarıldığı Tarih	Takıldığı Tarih	Çıkarıldığı Tarih

Gastrostomiden Beslenme

Rektal Tüp

Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Takıldığı Tarih	Çıkarıldığı Tarih

Enteral beslenme (NGT veya DHT ile)

Preparat Adı	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

İshal (≥ şekilsiz gaita/gün)

*Clostridium difficile* Toksini

Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Tarih	Sonuç

Santral Venöz veya Arteriyel Kateterler

Kateterin Türü	Takıldığı Tarih	Çıkarıldığı Tarih

Total Parenteral Nutrisyon

Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Endoskopi

Girişim	Yapıldığı Tarih	Yer

Intraabdominal Cerrahi Girişimler (Elektif, Acil ve Laparoskopik)

Tarih	Girişim	Tarih	Girişim

Diğer majör Cerrahi Girişimler

Tarih	Girişim	Tarih	Girişim

Endotrakeal İntübasyon

İntübasyon Tarihi	Ekstübasyon Tarihi	İntübasyon Tarihi	Ekstübasyon Tarihi

İmmünespresif Tedavi

İlaç	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

H <sub>2</sub> Reseptör Blokörleri/Proton Pompa İnhibitörleri/Antasidler/Sukralfat		
İlaç	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Laksatifler

İlaç	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Gastrointestinal Motiliteyi Azaltan İlaçlar

İlaç	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Motiliteyi Düzenleyici İlaçlar

İlaç	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Gastrostomi: Açıldı  Açılmadı   
Enterostomi: Açıldı  Açılmadı

Parenteral Antibiyotik Tedavisi

İlaç	Doz	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi

Enteral Antibiyotik Tedavisi

İlaç	Doz	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi