

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİNDE, HASTANEDE YATAN
HASTALARDA VANKOMİSİN DİRENÇLİ
ENTEROKOK (VRE) TAŞIYICILIĞININ GENİŞ
SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE
HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Serap KESKİN

Referans no: 10042466

EDİRNE-2014

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİNDE, HASTANEDE YATAN
HASTALARDA VANKOMİSİN DİRENÇLİ
ENTEROKOK (VRE) TAŞIYICILIĞININ GENİŞ
SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE
HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ İLE İLİŞKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Serap KESKİN

Tez no:

EDİRNE-2014

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde ve Prof. Dr. H. Murat Tuğrul' un danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Serap KESKİN tarafından tez başlığı 'Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Hastanede Yatan Hastalarda Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Taşıyıcılığının Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı ve Hastanede Yatış Süresi ile İlişkisi' olarak teslim edilen bu tezin savunma sınavı 24/06/2014 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 'Yüksek Lisans Tezi' olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

JÜRİ BAŞKANI



Prof. Dr. Şaban GÜRCAN

ÜYE



Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Tez konumu belirleyen, çalışmayı planlayan, tezimin Őekillenmesinde emeği geçen ancak Kasım 2013'te emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Şaban ÇAVUŞLU'ya, tez danıŐmanlıĐımı ũstlenen, emeklerini esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL'a, kıymetli hocam Prof. Dr. Şaban GÜR CAN'a, bilgi ve desteklerini esirgemeyen Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL'a, değerli hocalarım Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz AKATA ve Prof. Dr. Figen KULOĐLU'na, istatistik çalıŐmalarımda destek olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı oğretim ũyesi Prof. Dr. Galip EKUKLU'ya, laboratuvar çalıŐmalarım sũresince deneyimlerinden yararlandığım Metin ALKAN'a teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ENTEROKOKLARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	3
ENTEROKOKLARIN PATOGENEZİ VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ	5
ENTEROKOKLARDA DİRENÇ MEKANİZMALARI	7
VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK EPİDEMİYOLOJİSİ	11
ENTEROKOK ENFEKSİYONLARI	12
VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKTAN KORUNMA VE KONTROL ÖNLEMLERİ	15
HASTANE ENFEKSİYONLARI VE VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK SÜRVEYANSI	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	26
TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	48
ÖZET	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
RESİMLEMELER LİSTESİ	62
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BE	: Bile Esculin
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute
COL	: Colistin
CYBÜ	: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
DM	: Diabetes Mellitus
DYBÜ	: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi
Esp	: Enterococcal surface protein
E-test	: Epsilon Test
FEP	: Sefepim
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HT	: Hipertansiyon
HICPAC	: Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
MEM	: Meropenem
MRSE	: Metisilin Dirençli <i>Stafilococcus epidermitis</i>
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Stafilococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>Stafilococcus aureus</i>
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System

PYR	:Pyrolidonly-beta naphilamide
PBP-5	:Penisilin Bağlayan Protein-5
SAM	: Ampisilin+sulbactam
SS	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SVK	: Santral Venöz Kateter
TEC	: Teikoplanin
TRR	: Tahmini Rölatif Risk
TZP	: Piperasilin+ Tazobaktam
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VRE	: Vancomycin-Resistant Enterococci (Vankomisin Dirençli Enterokok)
VSE	: Vancomycin-Sensitive Enterococci (Vankomisin Duyarlı Enterokok)

GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyon etkenleri ile bu etkenlerin antibiyotiklere direnç durumları hastaneden hastaneye ve hastane içerisindeki üniteler arasında farklılıklar gösterebilmektedir(1). İlk VRE suşları 1988 yılında İngiltere'den(2)ve hemen arkasından Fransa'dan bildirilmiştir(3). ABD'de ise 1989'da New York kentinde saptanmış ve bu bildirimden sonra VRE hızla tüm ülkeye yayılmıştır(4). National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre, 1989'da izole edilen nozokomial etkenler arasında VRE oranı % 0.3 iken, 1993'de % 7.9'a, 1995'de % >10'a ulaşmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %0.4'ten 34 kat artarak %13.6'ya ulaşmıştır. İngiltere'de yapılan 1971-1985 yılları arasındaki kan kültür izolatları arasında görülme sıklığı %3 iken, 1986-1995 yılları arasında bu oran %12'ye yükselmiştir. 2000 yılında ise hem yoğun bakım ünitelerinde hem de diğer servislerde nozokomial enfeksiyon etkeni olan VRE görülme sıklığı %25'in üzerine çıkmıştır(5,6). Hastanede yatan yoğun bakım hastalarından izole edilen enterokokların 1999 NNIS verilerine göre yaklaşık %25'i VRE iken bu oran 2003 yılında %28.5'lere ulaşmıştır(7).Yurdumuzda ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversite'sinden, 1999'da İstanbul Tıp Fakültesi'nden ardından birçok merkezden bildirilmiştir(5). Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı(UHESA) üzerinden Türkiye Üniversite Hastanelerinde 2012 yılında Enterokok üremelerinin %18.5'inin VRE olduğu görülmektedir(8). Ayrıca Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi), hastane enfeksiyon etkenleri arasında enterokoklar 2007 yılında %6.6 ile beşinci, 2011 yılında %5.2 ile sekizinci, 2013 yılında %8 ile dördüncü sırada yer almaktadır.(Yayınlanmamış veri).

Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki ve kanser tedavisindeki gelişmeler, yaşam süresinin uzamasına, hastanede yatış süresinin artmasına ve yoğun antibiyotik kullanılmasına sebep olmaktadır(9). Bu durum özellikle son yirmi yılda VRE'nin sebep olduğu hastane enfeksiyonları insidansında artışa neden olmaktadır(10,11).

Vankomisin Dirençli Enterokoklar hastane enfeksiyon etkeni olarak ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Kaynak çoğu zaman kolonize hastalar, kontamine aletler, çevre ve sağlık personelinin elleri olabilmektedir. Yatan hastaların VRE enfeksiyonlarının yayılmasının önlenmesi için kolonize hastaların saptanması ve izole edilmeleri hastalar arası bulaşı engellemektedir. Bunun için hastaların dışkı ve perirektal sürüntü kültürlerinde VRE aranması kullanılan başlıca sürveyans yöntemidir.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süreli hastane yatışı VRE kolonizasyonu riskini arttırmaktadır. VRE ile enfeksiyon oranları kolonizasyon oranlarından daha azdır. VRE ile enfeksiyon sıklığı düşük olmasına rağmen gelişen enfeksiyonlarda mortalite yüksektir. VRE bakteremili hastalarda mortalite oranı %60-70 civarındadır ve bunların yarısında ölüm nedeni VRE enfeksiyonudur (10). Enterokoklarda vankomisin direnci ile birlikte aminoglikozidlere yüksek düzey direnç varlığı tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır(10-12).

Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında, Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, VRE ile rektal kolonizasyon sıklığının belirlenmesi, bu sıklığın hastanedeyatış süresi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi, VRE ile rektal kolonizasyon saptanan hastaların demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tıp alanındaki gelişmeler, tıbbi tanı ve tedavi seçeneklerini arttırmış, insanların yaşam sürelerinde uzama ve yaşam kalitesinde artışa sebep olmuştur. Diğer yandan bu gelişmeler ile birlikte uygulanan invazif girişimler ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ile hastane enfeksiyonları ve bazı mikroorganizmalar önem kazanmıştır. Enterokoklar, sık izole edilmeleri, cansız ortamlarda uzun süre canlılıklarını koruyabilmeleri ve çoklu antibiyotik direnci özelliklerinden dolayı sorun mikroorganizmalar arasında önemli payı sahiplenmiştir (12).

Günümüzde enterokoklar olarak adlandırılan bu grup eskiden dışkı kaynaklı streptokoklar olarak isimlendirilmiştir. 1889'da Thiercelli bakterinin barsak kaynaklı olduğunu belirtmek için enterokok ismini kullanılmıştır. Andrews ve Holder dışkıdan izole ettikleri, mannitol ve laktozu asit oluşturarak fermente eden, rafinoz kullanmayan gram pozitif koklara 1906 yılında *Streptococcus faecalis* adını vermişlerdir. Jensen, farklı fermantasyon özellikleri olan farklı ikinci bir fekal bakteri cinsi tanımlamış ve 1919 yılında *Streptococcus faecium* olarak adlandırılmış ve 1980'li yıllarda moleküler tanı ve tiplendirme yöntemlerinin kullanımı ile *Enterococcus* cinsi olarak tanımlanmıştır (13,14).

ENTEROKOKLARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Enterokok türleri gram pozitif tekli, çiftler halinde ya da kısaca zincirler oluşturan koklardır. Sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerob, 0.6-2.0 x 0.6-2.5 µ boyutlarında sferik veya oval şekillerde görülen bakterilerdir. Gram boyama katı besiyerinde üreyen kolonilerden yapılmışsa kokobasil, tiyoglukolat içeren sıvı besiyerinden yapılmışsa oval veya zincir şeklinde görülebilir. Ayrıca pH 9.6'da ve 10- 45°C arasında ürerler. En iyi üreme ısıları

35°C'dir(9,13,15-19).Enterokoklar katalaz negatif, hareketsiz bakterilerdir(20,21). Genel olarak sadece *Enterococcus gallinarum* ve *Enterococcus casseliflavus*türleri hareketlidir. Ayrıca bu iki tür insanların intestinal sisteminde kolonizedir ve yapısal olarak vankomisine dirençlidir(9,21).*E. cecorum*, *E. columbae* ve *E.saccharolyticus* dışında tüm enterokoklar, PYR (L-pyronidonyl-betanaphthylamide) pozitif reaksiyon gösterirler. Bu test enterokoklar ile A grubu dışı streptokokları ayırt etmede kullanılmaktadır(9,13,16-18,22).

Laboratuvar şartlarında üretilmesi kolaydır. Her türlü besiyerinde üretilebilir. Enterokok türlerinin tanımlanmasında özellikle kültürü yapılacak örnek gram negatif bakteride içeriyorsa seçici besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir. Enterokokların belirlenmesinde BE (bile esculin) test kullanılması %100 duyarlı, %95 özgülüdür. %40 safra-tuz ortamında (BE besiyeri) eskulinin hidrolizinden yararlanılarak enterokokizasyonu yapılabilmektedir. BE besiyerinde bulunan safra enterokok dışı gram pozitif bakterilerin üremesini inhibe eder. Enterokoklar ise bu besiyerinde çok iyi ürer. Besiyerinde bulunan eskülin hidrolize olur eskületin ve dektroz oluşur. Siyah-kahve renkli pigment oluşumu ise ferrik (üç değerli demir)iyonlarının çökmesi ile oluşur. Enterokokların saf olarak ayrılmasında gram negatif bakterilerin üremesini inhibe eden eskülinli safralı azidli agar veya broth (Enterococcosel agar veya broth) gibi besiyerleri kullanılabilir. VRE enfeksiyonlarının önlenmesinde en önemli adım VRE'lerin hızlı ve doğru tanımlanması ve uygun önlemlerin alınmasıdır. Vankomisin dirençli enterokokların daha hızlı saptanması için besiyerine vankomisin ilave edilmesi ayrıca gram negatif bakterileri inhibe edici ek antibiyotikler kullanılması önerilmektedir(13,17,23,24).

Facklam ve Collins enterokok türlerini mannitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit yapımına ve arjinin hidrolizine göre beş gruba ayırmıştır (25):

Grup I: Mannitol, sorbitol, sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturur, arjinini hidrolize etmez. *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*,*E. pallens*, *E. gilvus*'dan oluşur.

Grup II: Mannitol sıvı besiyerinde asit oluşturur, arjinini hidrolize eder ancak sorbozda asit yapmaz, sorbitolde ise değişken reaksiyon verirler. *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E.mundtii* ve *E. gallinorum*'dan oluşur.

Grup III:*E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. ratti* ve *E.faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol negatif varyantları bu grubu oluşturur. Bu gruptaki türler D antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asit oluşturmazlar.

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

Grup V:*E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler(25).

ENTEROKOKLARIN PATOGENEZİ VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Düşük virülanslı bakteriler olarak bilinen enterokoklar, son yıllarda özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Sorun mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmalarındaki en önemli nedenlerpek çok antibiyotiğe intrensek dirençli olmaları, bu direnç nedeni ile antibiyotik tedavisi altında bile çoğalıp, canlı kalabilmeleri ve çevre koşullarına çabuk uyum sağlayabilmeleridir. İntestinalflorada bulunan enterokoklar arasından virülan özellik kazanan kökenler, özellikle uzun süre hastanede yatan, immün sistemi bozulmuş ve antibiyotik tedavisi gören hastalarda hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterokok virülans faktörleri, enterokokların enfeksiyon oluşturma kabiliyetlerini etkilemekte ve oluşan enfeksiyonlarının seyrini belirlemektedir (13,15,20,26). Enterokokların bilinen başlıca virülans faktörleri:

Hemolizin ya da Sitolizin

E. faecalis suşlarında %60'a varan sıklıkta saptanabilen virülans faktörüdür. İnsan, at eritrositlerinin erimesine veya parçalanmasına neden olan proteindir. Toksik aktivitesi vardır. Gram pozitif bakterilerin üremesini engelleyen bakteriyosin olarak işlev görebilir(13,21).

Jelatinaz

Jelatin, *E. faecalis* suşları için bir virülans faktörüdür. Kazein, kollajen, hemoglobin ve diğer peptidleri hidroliz eder. Jelatinaz aktivitesinin biyofilm oluşumunda gerekli olduğu gösterilmiştir. İzojenik *E. faecalis* suşları ile yapılan çalışmalarda, jelatinaz enzimi olan suşların akut toksik etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir(13,21).

Enterokokal Yüzey Proteini (Esp):

E. faecalis enterokokal yüzey proteini tümkökenlerde yaygın bulunur. Hastane kökenli izolatlarda daha sık *E. faecium* enterokokal yüzey proteini görülmektedir. *E. faecium* enterokokal yüzey proteini biyofilm oluşumu ile etkisini göstermektedir(13,27).

Agregasyon Faktörü (Kümeleşme maddesi)

E. faecalis izolatlarına özel, alıcı ve verici hücre birleşmesini indükleyen ve plazmidler tarafından kodlanan yüzey proteindir. Bakterilerin kümeleşmesini ve böylece plazmid aktarımının artmasını sağlamaktadır. Bu yapı bakterinin intestinal ve üriner sistem epitel hücrelerine aderansının gerçekleşmesinde rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda bu maddenin enterokokların nötrofillere ve intestinal epitel hücrelerine bağlanma, hücre içine girme ve hücre içinde yaşamlarını sürdürme ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. İntestinal epitelden translokasyonla sistemik enfeksiyon oluşumu kolaylaşmıştır (13,27). Hastane kaynaklı enterokok enfeksiyonları için santral venöz kateterler ve idrar yollarına uygulanan kateterler önemli risk faktörlerindedir. Özellikle kateter enfeksiyonlarında, *E. faecalis* izolasyonunun *E. faecium*'a oranla daha fazla olmasının nedeni, *E. faecalis* kökenlerinin kümeleşme faktörleri sayesinde katetere tutunma özelliğine sahip olmasıdır(13,28,29).

Ekstrasellüler Yüzey Proteini

İlk kez *E. faecalis* türlerinde tanımlanmış olup büyük kompleks bir yüzey proteindir. Bakterinin bağışıklık sisteminden kaçmasına yardım etmektedir(13,27).

Lipoteikoik Asit

Enterokokların D grubu antijenini oluşturur. Tümör nekroz faktör ve interferonsalınmasına yol açarak immün cevabın düzenlenmesini sağlar(13,27).

Feromonlar

Bakteri tarafından sentezlenen küçük peptidlerdir. Nötrofiller için kimyasal olarak çekici olduklarından enterokok enfeksiyonunu kolaylaştırdıkları düşünülmektedir(13,27)

ENTEROKOKLARDA DİRENÇ MEKANİZMALARI

Enterokoklar yıllarca masum bakteriler olarak kabul edilmiştir. Vankomisin direnci kazanmaları ve hastane enfeksiyonu etkenleri arasında sık izole edilmelerisorunlu bakteriler olarak önem kazanmasına sebep olmuştur. Nozokomiyal enfeksiyonlardaki enterokok türleri arasında vankomisine direnç gösteren suşların sayısında giderek artış görülmesi bu suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ciddi güçlükler yaşanmasına yol açmaktadır(14,30-32)

Antibakteriyel direnç iki ana başlıkta incelenebilir;

Doğal (İntrensek) Direnç

Bu direnç *Enterococcus* türlerinin tümünde bulunan kromozomal(yapısal) dirençtir. Bu direnç ile enterokoklar sefalosporinlere, penisilinaza dirençli penisilinlere, monobaktamlara, aminoglikozidlere ve klindamisine düşük düzeyde, florokinolonlara orta düzeyde yapısal direnç gösterir(14,30-32).

β -Laktam direnci: Enterokoklardaki doğal direncin nedeni, β -laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren Penisilin Bağlayan Protein-5 (PBP-5) enziminin bulunmasıdır. Özellikle *E. faecium* kökenlerinde penisilin dirençli köken oranında artış görülmüştür ve *E. faecium* kökenlerinin %85-90'ı ampisiline dirençli duruma gelmiştir(33).Streptokoklara kıyasla *E. faecalis* kökenlerinin çoğu penisilinlere 10-100 kat az duyarlılık göstermektedir. *E. faecium* penisilinlere *E. faecalis*' ten en az 4-16 kat daha az duyarlıdır (34,35). Çoğu *E. faecalis* kökeni penisilin ya da ampisilinin 1-8 μ g/ml düzeyindeki konsantrasyonları ile inhibe olur. *E. faecium*'da ise ortalama 16-64 μ g/ml düzeyindeki konsantrasyonlarçoğalmayı engellemektedir(36). Tüm enterokoklar, β – laktamlara, vankomisin veteikoplaninde dahil diğer hücre duvarına etkili ajanlara karşı direnç gösterir. Kısa süreli kullanım ile hızla dirençgelişebilmektedir. Bu nedenle antibiyotikler enterokoklara karşı bakteriyostatik etkilidir. Bazı enfeksiyonlarda tek başınakullanılabilirler de, menenjit, endokardit gibi bakterisidal aktivite gerektiren enfeksiyonlarda standart kombinasyon tedavisi kullanmak gereklidir. Bu antibiyotiklerin aminoglikozidlerlekombinasyonu sinerji yaratarak bakterisidal etki göstermektedir(37).

Klindamisin direnci: Enterokokların düşük düzeyde linkozamid ve klindamisine karşı yapısal dirençleri başlıca özellikleridir(13).

Aminoglikozid direnci: Aminoglikozidlere düşük düzeyde direnç doğal dirençtir. İki yolla meydana gelmektedir. Birincisi, enterokokların hücre duvarının aminoglikozid türü antibiyotiklere karşı geçirgenliğinin az olmasıdır. İkinci yol ise sadece *E. faecium*'da görülen aminoglikozid modifiye edici enzim olarak bilinen 6'asetiltransferaz tarafından aminoglikozidin etkisinin yok edilmesidir(13).

Trimetoprim-sülfometoksazol direnci: Enterokoklar, ekzojen kaynaklı timidin ve folatı kullanarak bu antibiyotikten etkilenmemektedirler. Ayrıca in vitro duyarlılık testlerinde timidin ve folat içeren besiyerleri kullanılmadığından duyarlı gözükmeyle birlikte in vivo olarak etkinliğe sahip değildir(24).

Kazanılmış Direnç

Enterokoklar birçok antibiyotiğe karşı kazanılmış direnç mekanizmalarına sahiptir. Kazanılmış direnç, genellikle bir DNA mutasyonu ya da yeni bir DNA segmentinin transferi sonucunda gelişir. Bu mutasyon sonucu oluşan dirençli genler enterokoklar arasında veya başka bakterilere transfer edilebilir. Bu da yeni direnç determinantlarının kazanılmasını kolaylaştırır. Enterokoklarda yeni DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur(13,38).

β -Laktam direnci: Direnç mekanizması iki yolla saptanmıştır. İlk yol doğal direnç mekanizmasında kullanılan yoldur. İkincisi ise β -laktamaz üretimidir. β -laktamazların çoğu yüksek düzeyde gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmıştır. Enterokoklardaki β -laktamazlar penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğer penisilinleri hidrolize eder. Penisilinaza dirençli penisilinleri, sefalosporinleri ve imipenemi etkilemez(31).

Aminoglikozid direnci: Enterokoklar aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde direnç kazanabilirler. Yüksek düzey aminoglikozit direnci olduğundan β -laktamlarla sinerji oluşturulamaz. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci iki yolla meydana gelebilir:

Birinci yol ribozomal dirençtir. Ribozomlarda aminoglikozid bağlanma yerinin değişmesi ile oluşur. Yalnız streptomisine karşı gelişen ve transfer edilemeyen bu tür direnç nadirdir.

İkinci yolaminoglikozid modifiye eden enzimlerin sentezi ile oluşan dirençtir. Duyarlısuşlara transfer edilebildiğinden hızlı yayılabilir. Bu dirençte adeniltrasferaz, fosfotransferaz ve asetiltransferaz enzimleri rol oynar(35).

Kloramfenikol direnci: Yapılan çeşitli çalışmalarda enterokokların %20–42' sinin kloramfenikole dirençli olduğu ve dirençten en sık sorumlu mekanizmanın kloramfenikol asetil transferaz üretimi olduğu bildirilmiştir(35).

Tetrasiklin direnci: EnterokoklardatetM, tetQ ve tetN, tetL gibi çok sayıda gen tetrasiklin direncinden sorumlu tutulmuştur. Bu genlerden tetL geni bir plazmid üzerinde taşınır. Tetrasiklin ile temas sonucu, tetrasiklinlerin hücre dışına pompalanmasını sağlayan gen indüklenir. Böylece enterokoklarda oluşan tetrasiklin direnci konjugasyon yolu ile kazanılmış olur(39).

Kinolon direnci: Direnç DNA giraz mutasyonlarına bağlı gelişir. Enterokok suşların çoğunluğu kinolonlara azalmış duyarlılık veya direnç gösterir(40).

Makrolid, Linkozamid ve B tipi Streptogramin direnci: Enterokoklarda bu direnç ribozomal değişiklikler ile açıklanmaktadır(32).

Oksazolidinon direnci: Çoklu ilaç direnci gösteren enterokoklar ile oluşan enfeksiyonlarda en iyi tedavi seçeneği linezolid olarak düşünülmüştür. Ancak 2002 yılında bu antibiyotiğe de direnç bildirilmiş ve bundan sorumlu G-2576- T geninde meydana gelen nokta mutasyon olduğu belirtilmiştir (32,40).

Glikopeptid Direnci

Glikopeptit grubu antibiyotikler yani vankomisin ve teikoplanin enterokokların tedavisinde en çok kullanılan hücre duvar sentezine etkili antibiyotiklerdir. Enterokokların hücre duvarı sentez edilirken ligaz enzimi ile 2 molekül D-alanin birbirine bağlanarak D-alanin-D-alanin oluşur. Bu arada transglukolizasyon, transpeptidasyon ve peptidoglikan tabaka sentezi gerçekleşir. Vankomisin ve teikoplanin D-ala-D-ala molekülünün ucuna bağlanarak hücre duvarı sentezine engeller. Vankomisin dirençli enterokok kökenlerinde D-ala-D-ala ligaz enzimi, peptidoglikan öncül molekülünün D-ala-D-ala uç yapısını değiştirir ve bu uca

vankomisin bağlanma yeteneği azalır ve vankomisine karşı direnç gelişir. Böylece ortamda vankomisin olmasına rağmen, hücre duvarı sentezi ve enterokokların üremesi devam eder. Glikopeptid direncini kodlayan genlere göre VRE'ler 6 fenotip şeklinde kendini gösterir(31,32,41).

Van A tipi direnç: VanA tipi dirençte hem vankomisine ($MIC \geq 64 \mu\text{g/ml}$) hem de teikoplanine ($MIC \geq 16 \mu\text{g/ml}$) yüksek düzeyde direnç görülmektedir. Vankomisin ve teikoplanine indüklenebilir yüksek düzey direnç söz konusudur. Bu direnç tipi sonradan kazanılmış ve transfer edilebilme özelliğine sahiptir. Tn1546 ve Tn5482 geni üzerindedir. Bu direnç tipine *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. raffinosus* gibi enterokok türlerinde rastlanır. VanA tipi direnç ile birlikte muhtemelen PBP5 üzerinde de değişiklikler meydana gelir. Bu da β -laktamlara aşırı duyarlılık ile sonuçlanmaktadır. Bu durum vankomisin ile β -laktam kombinasyonunun sinerjik etkisini açıklamaktadır(31,32,41).

Van B tipi direnç: Van B tipi direnç taşıyan enterokok izolatları vankomisine değişken düzeyde direnç gösterirken ($MIC=4->1000 \mu\text{g/ml}$) teikoplanine duyarlıdır. Vankomisin tarafından indüklenir ancak teikoplanin tarafından indüklenmez. Bu nedenle Van B tipi direnç taşıyan suşlar teikoplanine duyarlıdır. Kromozomal yerleşimlidir. Ancak Tn1547, Tn5382 transpozonu ve plazmidler üzerinde de taşınarak transfer edilebildiği de bildirilmiştir. Bu direnç tipine *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* gibi enterokok türlerinde rastlanmaktadır(31,32,41).

Van C tipi direnç: VanC tipi dirence sahip suşlar teikoplanine duyarlıdır. Vankomisin MIC 2-32 $\mu\text{g/ml}$ arasındadır. VanC tipi direnç kromozomaldır, yapısal olarak indüklenemez ve transfer edilemez bir direnç tipidir. Bu direnç tipine *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* gibi enterokok türlerinde rastlanmaktadır(31,32,41).

Van D tipi direnç: Van D tipi direnç taşıyan suşlar hem vankomisine ($MIC=64-256 \mu\text{g/ml}$) hem de teikoplanine ($MIC=4-32 \mu\text{g/ml}$) dirençlidir. Kromozomal yerleşimlidir ve konjugasyonla diğer enterokoklara transfer edilemez. Bu direnç tipine *E. faecium* suşlarında rastlanmaktadır(31,32,41).

Van E tipi direnç: Tipik olarak vankomisine (MİK=16 µg/ml) düşük düzeyde dirençli, teikoplanine (MİK=0,5 µg/ml) ise duyarlıdır. Van C tipine benzerlik göstermektedir. Kromozomal yerleşimlidir ve yapısal olarak indüklenebilir. Bu direnç tipine *E.faecalis* suşlarında rastlanmaktadır (31,32,41).

Van G tipi direnç: Tipik olarak vankomisine (MİK=16µg/ml) düşük düzeyde direnç gözlenirken, teikoplanine (MİK=0,5 µg/ml) duyarlıdır.İndüklenebilir vankomisin direnci bulunmaktadır.Nadir görülen bir direnç tipi olup transfer edilemez.Bu direnç tipine *E.faecalis* suşlarında rastlanmaktadır(31).

VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKEPIDEMİYOLOJİSİ

Enterokoklar zor koşullar altında bile üreme ve canlılıklarını sürdürebilme özelliğine sahip bakterilerdir. Toprak, su ve yiyeceklerde bulunabildikleri gibi esas konakları insan ve hayvanların gastrointestinal sistemleridir. Az miktarlarda orafarangial ve vajinal sekresyonlar ile ciltte özellikle perineal bölgede bulunabilirler. Özellikle insan dışkısının gramında 10^5 - 10^7 cfu enterokok cinsi bakteriler bulunabilmektedir(15,24,27).

Enterokoklarüçüncü kuşak sefalosporinler gibi birçok antibiyotiğe intrensek dirençlidir. Ayrıca birçok antibiyotiklere de direnç geliştirebilme özelliğine sahiptir.Enterokoklara karşı, beta- laktam ve glikopeptid türevi antibiyotikler ile aminoglikozid türevi antibiyotikler kombine kullanılarak bakterisidal sinerji elde edilmektedir. Bu durumda çoklu ilaç direnci olan enterokokların tedavisinde en güvenilir antibiyotikler vankomisin ve teikoplanin olarak karşımıza çıkmıştır(42). Ama1988 yılından bu yana VRE suşlarının çeşitli ülkelerden bildirilmesiyle vankomisin ve teikoplanin kullanarak tedavi şansı ortadan kalkmıştır. VRE'nin epidemiyolojisi açısından Avrupa ülkeleri ile ABD arasında dikkat çekici farklılıklar bulunmaktadır. Avrupa ülkelerinde VRE rezervuarı olarak sıklıkla hayvanlar ve kanalizasyon sistemi sorumlu tutulurken, ABD'de VRE kolonizasyonu hastane dışında sık görülmemekte ve nozokomiyal bir sorun olarak kabul edilmektedir. Avrupa ülkeleri ve ABD arasındaki bu epidemiyolojik farklılığın, Avrupa ülkelerinde hayvan yemlerine kümes hayvanlarının büyüme ve gelişimini hızlandıran bir glikopeptid antibiyotik olan avoparsin katılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(43-46). Danimarka da 1995 de avoparsin kullanımının yasaklanmasından sonra toplumda gastrointestinal sistemin VRE ile kolonizasyon oranları %12'den, %3'e düşmüştür(47). Klare ve arkadaşlarıavoparsin kullanan tavuk çiftliklerinde tavuk dışkılarında Van A tipi VRE izole

ettikleri halde, avoparsin kullanmayan tavuk çiftliklerindeki tavuk dışkılarında VRE tespit etmemiş olmaları avoparsin ile VRE kolonizasyonu ilişkisini güçlendirmektedir(44). ABD’de ise avoparsin, hayvan yemleri için lisans almış bir katkı maddesi olmadığı için kullanılmamaktadır. Yapılmış olan sürveyans çalışmalarında ABD’deki çiftlik hayvanlarında VRE saptanmamıştır (42-48).

Ülkemizde ilk VRE suşu 1998 yılında Vural ve ark. (49) tarafından Akdeniz Üniversitesi’nden bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda genelde *E. faecium* suşlarına rastlandığı ve genellikle Van B geni taşıdıkları bildirilmiştir(50-59).

ENTEROKOK ENFEKSİYONLARI

Enterokoklar, düşük virülans faktörlerine sahip olmasına rağmen önemli patojenlerdir. VRE’lere bağlı enfeksiyonlar en çok hastane kaynaklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalp kapakçıkları ve böbrek epitel hücrelerine yapışabilme özelliklerinden dolayı, en sık etkilenen organlar üriner sistem organları, periton ve kalp dokusudur(14,17,60). Sık karşımıza çıkan enfeksiyonları şunlardır:

Bakteriyemi

Toplumdan gelebildiği gibi son yıllarda nozokomiyal bakteriyemilerde sık rastlanan etkenlerden biride enterokoklardır. Hatta enterokok bakteriyemilerin %78’i hastane kökenlidir(61). Hastane kökenli olmayan bakteriyemi nedeni endokardit değilse kaynak olarak gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem düşünülmelidir(17,21,60). Nozokomiyal bakteriyemilerde altta yatan ağır bir hastalık, septik şok varsa ve etken polimikrobiyal ise mortalitenin arttığı bildirilmiştir(14,21,62). Salgado ve ark. (63) yaptığı çalışmada, enterokok bakteriyemili hastaları incelenmiş ve VRE bakteriyemili hastalarda mortalite oranı %39.1 iken, VSE bakteriyemili hastalarda bu oran %21,8 olarak bildirilmiştir. VRE bakteriyemisindeki mortalite oranının yüksekliğini ise bu hastaların ağır hastalık tablosuna ve VRE enfeksiyonlarının tedavilerindeki zorluklara bağlamışlardır.

Enterokok bakteriyemisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, Shlaes ve ark.’nın (64) kan kültüründe sadece enterokok üremesi olan hastaları baz alındığı 4 yıllık çalışmasında 13 olgu incelenmiş ve bu olguların 6’sında (%32) endokardit bulunmuştur. Malone ve ark. (65) enterokok bakteriyemisi olan 55 olgunun 5’inde (%9.3) endokardit saptamışlardır. Maki ve Agger’s (66) 153 enterokok bakteriyemili olgunun 13’ünün (%8) endokarditli olduğunu

bildirmişlerdir. Enterokok bakteriyemisi olan olgularının %8-32'sinde endokardit gelişebildiği bildirilmiştir (64-66).

Enfektif Endokardit

Sıklıkla toplum kökenli enterokok bakteriyemileri ile beraber enfektif endokardit görüldüğü bildirilmiştir(60,64,66). Endokardit etkenlerinin yaklaşık 1/3'i enterokoklardır. *E. faecalis* en sık izole edilen etkidir. 50 yaş üzerinde, genitoüriner sistem yada gastrointestinal sisteme girişim yapılan, protez kapağı yada kapak hastalığı olan hastalar endokardit için riskli hastalardır. Hastane kökenli endokarditler nadir görülmektedir. Fakat hastane kökenli endokarditlerde antibiyotik direnci tedavide önemli bir sorundur(14).

Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE)

Enterokoklar en sık idrardan izole edilir ve en sık üriner sistem enfeksiyonlarına neden olurlar. Enterokokların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının önemli bir kısmı hastane kökenlidir. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında en önemli risk faktörleri arasında, üriner kateter uygulaması, bu bölgeye uygulanan sistoskopi gibi invazif girişimler, bu bölgedeki anatomik bozukluklar, erkek cinsiyet ve daha önce sefalosporin gibi bir antibiyotik kullanmak yer almaktadır(14,21,60,62). Leblebicioğlu ve ark. (67)yaptıkları çok merkezli bir çalışmada hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonları etkenleri arasında enterokokları beşinci sıklıkta görülen mikroorganizmalar olarak bildirmişlerdir.

Menenjit

Enterokokların neden olduğu menenjit vakaları nadir görülmektedir. Menenjitler hematojen yolla vepostoperatif olarak gelişirler. Şant gibi santral sinir sistemine (SSS) yabancı cisim yerleştirilen girişim uygulananlarda, SSS'de anatomik bozukluk olanlarda, beyin tümörü veya kafa travması geçiren erişkinlerde postoperatif olarak gelişmektedir. Hematojen yol ile gelişen menenjitler daha çok toplum kökenli olup, maligniteli, immünsüpresif tedavili, splenektomili, kardiyovasküler veya konjenital kalp hastalıkları olanlarda ayrıca diabetli ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülmektedir(14,15,60,62).

İntraabdominal ve Pelvik Enfeksiyonlar

Enterokoklar batın içinin normal florasında bulduklarından bu bölgede gelişen enfeksiyonlarda sık izole edilir. Fakat tek başlarına bu enfeksiyonların etkeni olup olmadıkları bilinmemektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyonu, batın içi perforasyonu olan ve periton diyalizi uygulanan hastarda enfeksiyon riski artmaktadır. Karaciğer nakli olmuş ve periton diyalizi uygulanan hastalarda ise VRE ile enfeksiyon gelişme olasılığının arttığı bildirilmiştir(14,15,60,62).

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar dekübitis ülserleri, cerrahi yara enfeksiyonları, diabetik ayak ve yanık enfeksiyonları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Genellikle saf üreme olmayıp karışık gram negatiflerle birlikte üremeler gözlenmiştir. En sık rastlanan cerrahi yara enfeksiyonlarıdır. Yanık enfeksiyonları sonrası bakteriyemi gelişmiş ise mortalite yüksektir(14,15,60,62).

Yenidoğan ve Pediatrik Enfeksiyonlar

Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, nazogastrik tüp, damar içi kateter uygulanması, barsak rezeksiyonu, hastanede uzun yatış ve sefalosporin kullanımı bu enfeksiyonlar için önemli risk faktörleridir. Yenidoğanlarda daha sık sarılık, solunum güçlüğü, letarji ile eşlik eden bakteriyemi ve menenjit ile birlikte sepsis geliştiği bildirilmiştir. Özellikle VRE etkenlerinin hematolojik-onkolojik pediatrik hasta grubunda rol oynadığı bildirilmektedir(14,15,60,62).

Vankomisin Dirençli Enterokoklara Bağlı Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

Vankomisin dirençli enterokoklara bağlı enfeksiyonların gelişiminde çeşitli sebepler risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunlar arasında en önemli olanları şunlardır:

- Uzun süreli hastanede yatış
- Yoğun bakım ünitesinde yatış,
- Hastane içinde klinikler arasında hasta nakli,
- Enteral beslenme tüpü veya sükralfat kullanımı,
- İmmün yetmezlik ve nötropeni,
- Karaciğer naklini takiben cerrahi reeksplorasyon ihtiyacı,

- Özellikle sefalosporin ve vankomisin olmak üzere önceden antimikrobiyal tedavi uygulanması,
- Batın cerrahisi,
- Gastrointestinal kolonizasyon,
- Böbrek yetmezliği,
- Üriner veya damar içi kateter varlığı,
- VRE ile kontamine olmuş aletlere maruz kalmak,
- Bilinen VRE’li hastanın odasına yakın odada yatmak,
- VRE’li hasta ile aynı sağlık personelinden bakım almak,
- VRE’li hasta sıklığı (10,14,42)

VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKTAN KORUNMA VE KONTROL ÖNLEMLERİ

Enterokoklar GİS ve ürogenital sistemlerinin normal flora üyeleri olduklarından enfeksiyonlarının önceleri endojen kaynaktan yayıldığı düşünülmüştür. Ancak son yıllarda özellikle VRE’lerin nozokomiyal yayılım gösterdikleri bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarının ellerinde, çevrede, hasta çevresindeki yüzeylerde uzun süre canlı kalabildikleri gösterilmiştir. Özellikle hastanın yatağı ve çevresindeki masa, dolap, monitör, infüzyon pompalarında, hastaya kullanılan tansiyon aleti, stetoskoplarda VRE izole edilmesi, antibiyotik direnç durumu da düşünüldüğünde önemli bir sorun olmuştur. Bu sorun sadece hastayı ilgilendirmemekte, klinisyeni tedavideki zorluklar, sağlık kuruluşunu da uzun yatış, maliyet ve diğer hastalara bulaş açısından ilgilendirmektedir. Enterokoklardaki vankomisin direncindeki artış sebebiyle, VRE’lerin nozokomiyal yayılımının önlenmesi ve kontrolü için ‘Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)’ tarafından 1995 yılında bir kılavuz hazırlanmış ve yayınlanmıştır. Bu kılavuz güncelliğini korumakta ve hala aynı önlemlerin alınmasının yeterli olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca bu önlemler ülkemizde de ‘Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA)’ üzerinden ulusal standart rehber haline getirilerek hastanelerin kullanımı için kaynak olmuştur. Bu rehberlerde dört ana nokta üzerinde durulmuştur:

1. Bilinçli vankomisin kullanımı,
2. Hastanede çalışan personelin eğitimi,
3. Mikrobiyoloji laboratuvarının rolü,
4. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması (10,15,21,42,68).

Bilinçli Vankomisin Kullanımı

Yapılan birçok çalışmada VRE enfeksiyonları için vankomisin kullanımı risk faktörü olarak gösterilmiştir. Vankomisinin uygunsuz kullanımının önüne geçilmesi ile risk faktörlerinin en aza indirilmesi planlanmıştır. Bu nedenle HICPAC önerilerinde vankomisin kullanımının uygun olduğu ve olmadığı durumlar belirtilmiştir(Tablo 1)(10,15,21,42,68,69).

Tablo 1. Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri

Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar

1. Beta- laktam antibiyotiklere dirençli gram pozitif etkenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar,
2. Beta- laktam antibiyotiklere karşı ciddi allerjisi olan kişilerde gram pozitif etkenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar,
3. Metronidazole yanıt vermeyen veya çok ağır seyreden antibiyotiğe bağlı ishallerde,
4. ‘American Heart Association’ önerileri doğrultusunda infektif endokardit profilaksisinde,
5. MRSA ve MRSE enfeksiyonları oranlarının yüksek olduğu merkezlerde protez cihaz implantasyonu içeren majör cerrahi öncesinde profilaksi: Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz, altı saatten uzun ameliyatlarda ikinci doz yapılmalı(10,15,21,42,68)

Vankomisin kullanımından kaçınılması uygun gereken durumlar

1. Rutin cerrahi profilaksi,
 2. Febril nötropenik hastalarda ampirik tedavi,
 3. Diğer tüm kan kültürleri negatif tek kan kültüründe MRSE(Metisilin Dirençli *Staphylococcus epidermitis*) üremesinin tedavisi,
 4. Ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine kültürde beta-laktam duyarlı bakteri izole edilmiş olmasına rağmen devam edilmesi,
 5. Periferik veya santral kateteri olan hastalarda profilaksi,
 6. Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonu,
 7. Antibiyotiğe bağlı ishaller de primer tedavi,
 8. MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu,
 9. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde rutin profilaksi,
 10. Devamlı periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda profilaksi,
 11. Böbrek yetmezliği olan hastalarda beta-laktam duyarlı enfeksiyonların tedavisi,
 12. Vankomisin içeren solüsyonların irrigasyon amacıyla ya da topikal olarak uygulanması (10,15,21,42,68)
-

Hastanede Çalışan Personelin Eğitimi

Hastanede çalışan hekim, hemşire, laboratuvar personeli, eczacı, temizlik işlerinden sorumlu personel ve hasta bakımında çalışan tüm personele VRE'nin neden olduğu enfeksiyonun bulaşma yolları, maliyeti, tedavi güçlüğü ve korunma stratejileri yönünde eğitim verilmelidir. Bu eğitimler periyodik olarak tekrarlanmalıdır(10,15,21,42,68).

Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü

Nozokomiyal yayılımın önlenmesi, gerekli kontrol önlemlerinin alınabilmesi için VRE üremesi olan hastaların en kısa sürede tespit edilmesi gerekmektedir. VRE ile mücadelenin ilk ayağı mikrobiyoloji laboratuvarıdır. Kontrol önlemleri laboratuvardan gelen sonuçlara göre planlanmaktadır. Hızlı ve doğru tespit ile önlemler alınarak hastalar arası ve hasta çevresindeki yüzeylere bulaş en aza indirilebilir. Mikrobiyoloji laboratuvarı bir örnekten VRE tespit ettiğinde, gerekli kontrol önlemleri uygulamak amacıyla hastanın yattığı kliniğe ve Enfeksiyon Kontrol Ekibine bilgi vermelidir. Bu arada örneğin ikinci kültürü yapılmalıdır. Ayrıca salgın gibi durumlarda bakterilerin tek bir kökenden gelip gelmediği araştırılmalıdır (10,15,21,42,68,69).

Enfeksiyon Kontrol Önlemlerinin Uygulanması

Hastadan hastaya VRE bulaşını engellemek için temas izolasyonu uygulanmalıdır. Temasizolasyonu uygulamaları şunlardır:

Vankomisin dirençli enterokokpozitif olduğu saptanan hasta tek kişilik odada izole edilmelidir. Bu mümkün olmuyorsa aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya enfekte olan hastalar aynı odayayerleştirilmelidir (cohorting).

Vankomisin dirençli enterokokpozitif olduğu saptanan hastaların odalarına girerken steril olmayan temiz eldiven giyilmelidir. Hasta bakımı sırasında yoğun kontaminasyona neden olabilecek işlemleri takiben (Dışkı ve enfekte yaraların drenajı ile direkt temas) eldivenler değiştirilmelidir.

Hasta ile veya hastanın odasındaki yüzeyler ile temasın çok olabileceği durumlarda, hastada idrar ve dışkı inkontinansı olması, ileostomi, kolostomi veya açık yara drenajı varlığında odaya girerken temiz, steril olmayan önlük giyilmelidir.

Eldiven ve önlük hasta odasını terk etmeden önce çıkartılıp eller yıkanmalı ya da ellerde görünen kirlenme yok ise alkol bazlı bir el antiseptiği ile ovalanmalıdır.

İzolasyon uygulanan hastalar için kullanılan her türlü tıbbi cihazın diğer hastalarla ortak kullanımından kaçınılmalı, ortak kullanım gerekiyorsa bu aletler diğer hastalar için kullanılmadan önce temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

İzolasyon uygulanan hastaların odalarındaki tüm yüzeyler Enfeksiyon Kontrol Komitesi önerilerine uygun olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

Vankomisin dirençli enterokok ile kolonize veya enfekte olan hastaların taburculuğunu takiben hasta odalarındaki tüm yüzeyler temizlenmeli ve dezenfekte edilmeli, bu odalardan Enfeksiyon Kontrol Ekibi tarafından çevre kültürleri alınmalıdır. Çevre kültürlerinin sonuçları belli olana kadar bu odalara yeni hasta yatırılmaması ve odadaki malzemelerin başka hastalar için kullanılmaması önerilmektedir(10,15,21,42,68-72).

HASTANE ENFEKSİYONLARI VE VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK SÜRVEYANSI

Hastane enfeksiyonu, hasta hastaneye yattığında herhangi bir hastalığın inkübasyon döneminde değilse, hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ortaya çıkan ve hastanın asıl yatış tanısı ile ilişkisi olmayan enfeksiyonlara denir. Bu süre hasta taburcu olduktan sonra 10 gün, cerrahi işlem sonrası bir ay, cerrahi işlemde implant yerleştirilmişse bir yıla kadar uzayabilmektedir(14,73-76).

Hastane enfeksiyonlarının sonuçları değerlendirilirken en çok üzerinde durulan konular ek maliyet, uzun yatış süresi ve mortalite sorunlarını içermektedir. Hastane enfeksiyonu gelişen hastaların daha uzun süre yattığı, yattıkları süre içerisinde yatış ücretine ek olarak antibiyotik kullanımının ek maliyet getirdiği ve mortaliteye sebep olduğu bildirilmiştir(77-79).

Hastane enfeksiyonları etkenleri içerisinde en sık karşılaşılan sorun mikroorganizmalar arasında, gram negatif mikroorganizmalar olan karbapenem direnci ile karşımıza çıkan *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz yapan *E. coli* ve *K. pneumoniae* bulunmaktadır. Gram pozitif mikroorganizmalar arasında ise metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz negatif stafilokoklar ile VRE'ler yer almaktadır.

Vankomisin Dirençli Enterokok Sürveyansı

Hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde, standart önlemler ve bulaş yoluna bağlı önlemlere ek olarak bakteriye özel protokoller ile bulaşın engellenmesi amaçlanmıştır. Bu protokoller içerisinde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Biriminin hazırladığı '**Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Sürveyans Protokolü**' ile bakteriye özel önlemler tanımlanmıştır. Bu protokolün amacı VRE ile kolonize hastaları erken dönemde saptayabilmek ve saptanan hastaları uygun şekilde izole edip hastane içi yayılımını önlemek ve klinik enfeksiyonları engellemektir. Bu amaçla riskli birimlerde örneğin uzun süre hastanede yatan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve invazif girişimleri çok olan hastaların bulunduğu birimlerin sürveyansa dahil edilmesi ve sürveyans yapılacak kliniklerde yatan hastaların perirektal sürüntü kültürleri ile taranması önerilmektedir(42,69).

Vankomisin Dirençli Enterokokta Tedavi

Vankomisin dirençli enterokoklar ile oluşan enfeksiyonlarda uygulanacak tedavi seçenekleri çok fazla değildir. Zaten VRE'lar birçok antibiyotiğe intrinsek olarak dirençlidir. Bu sebeple tedaviden daha önemli olan kısım hastaların VRE ile kolonize/enfekte olmasının önlenmesidir. Bu da ancak '**VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri**' başlığı altında uygulanacak olan önlemlerle gerçekleştirilebilir. Tedavi de daptomisin, linezolid, tigesiklin, quinupristin/daflopristin, kloramfenikol kullanılacak antibiyotiklerdir. Ayrıca ÜSE'da nitrofurantoin ve fosfomisin de kullanılabilir(32,60,80).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışma, 15 Nisan 2013-15 Temmuz 2013 döneminde 1000 yataklı Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)'nde Dahili Yoğun Bakım (DYBÜ), Cerrahi Yoğun Bakım(CYBÜ), Reanimasyon Yoğun Bakım, Hematoloji, Onkoloji, Romatoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) ve Endokrinoloji servislerinde yatan hastalar çalışmaya dahil edilerek prospektif olarak yürütüldü. Çalışmada vaka grubunu; DYBÜ, CYBÜ, Reanimasyon Yoğun Bakım, Hematoloji, Onkoloji servislerinde yatan hastalar oluştururken, kontrol grubunu Romatoloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Endokrinoloji servislerinde yatan hastalar oluşturdu.

Araştırma Grubuna Dahil Olma Kriterleri

Çalışma süresi içinde, Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışmaya alınması planlanan bölümlerde yatan,

- a) 18 yaş ve üstünde olan,
- b) Cinsiyet ve yatış tanısı fark etmeksizin,
- c) Kendisi ya da yakınlarından onam formu alınmış uzun süre hastane yatışı olan, geniş spektrumlu antibiyotik alan/almayan olgular çalışma kapsamına alındı.

Araştırma Grubundan Çıkarılma Kriterleri

Belirtilen bölümlerde yatışı 48 saatini doldurmayan ve 18 yaşından küçük hastalar ile onam formu alınamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

HastaBilgilerinin Toplanması

Hastaların hastaneye yatışın ilk gününde ‘**Aydınlatılmış Onam Formu**’ (Ek-1) ile izinleri alınıp bilgileri ‘**Tez Bilgi Formu**’na(Ek-2) kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen bölümlerde yatan hastalardan, yatışlarının ilk günü, yatışlarını takip eden 3. günde ve yatışları süresince haftada bir alınan dışkı veya perirektal sürüntü örneklerinde VRE rektal taşıyıcılığı araştırıldı.

ETİK KURUL ONAYI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 02.01.2013 tarih, 01/05 karar numarası ve TÜTF-GOKAEK 2013/04 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek-3).

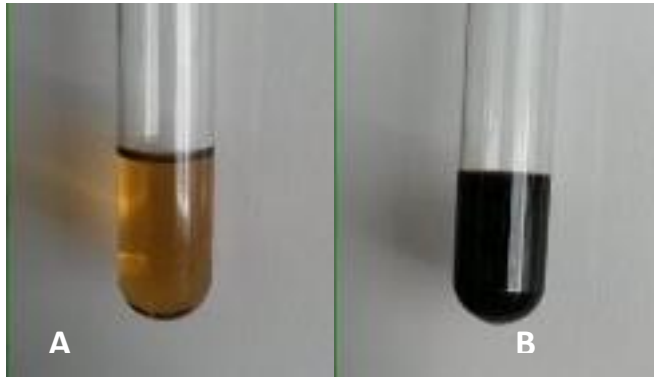
DIŞKI VEYA PERİREKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNİN ALINMASI, TAŞINMASI VE KÜLTÜRÜ

Hastalardan örnekler dışkı veya perirektal sürüntü şeklinde alındı. Dışkı verebilecek hastalardan dışkı kabına örnek vermeleri istendi. Alınan dışkı örneği 6µg/ml vankomisin ve 64 µg/ml seftazidim içeren enterokokosel agara(Histo-med) azaltma yöntemi ile ekim yapıldı ve 35 °C’de 24-48 saat inkübe edildi. 24saat inkübasyon sonunda kahve-siyah renkli pigment oluşumu (Şekil 1) değerlendirildi. Kahve-siyah renkli pigment oluşmamış ise inkübasyon 48 saate uzatıldı (13).



Şekil 1. Vankomisinliseftazidimli enterokokosel agarda kahve-siyah pigmentli enterokok kolonileri

Dışkı veremeyen veya bilinci kapalı hastalardan ise %0.9 NaCl ile ıslatılmış steril silgiç kullanılarak perirektal sürüntü örnekleri alındı ve hasta başında enterokokosel brotha(Plasmatec) ekim yapıldı ve örnekler 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. 24saat inkübasyon sonunda broth'ta kahve-siyah renkli pigment oluşup oluşmadığı (Şekil 2) gözlemlendi. Oluşmamış ise inkübasyon 48 saate uzatıldı Siyah pigment oluşmuş ise 6µg/ml vankomisin ve 64 µg/ml seftazidim içeren enterokokosel agara ekildi ve 35 °C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası konvansiyonel yöntemler ile tür tayini yapıldı.



Şekil 2.A. Enterokokosel broth'un yeni ekim yapılmış hali

B. Enterokokosel broth'ta 24-48 saat sonrakahve-siyah renkli pigment oluşumu

Gram Boyama

Oluşan kolonilerden lam üzerine yayma yapıldı. Isı ile tespit edildi. Preparatın üzerine kristal viyole damlatılıp 1 dakika beklendi ve su ile yıkandı, lugol çözeltisi damlatılarak 1 dakika bekletilip, su ile yıkandı, üzerine %96 'lık etil alkol ilerenk giderimi yapıldı, su ile yıkayıp sulu fuksin damlatıldı ve 7-15saniye bekletildi. Su ile yıkanarak kurutmakacağı ile kurutuldu. Mor renkli bakteriler Gram pozitif olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak tek tek, çiftler halinde ya da kısa zincirler oluşturabilen sferik veya oval $0.6-2.0 \times 0.6-2.5 \mu$ boyutlarında koklar enterokok olarak değerlendirildi(81).

İDENTİFİKASYONDA KULLANILAN KONVANSİYONEL YÖNTEMLER

Katalaz Testi

Enterokok olduğu düşünülen bakteri kolonilerinden öze ile alınıp lam üzerine bırakıldı. Üzerine 1-2 damla %3 luk H₂O₂ damlatıldı. Hava kabarcığı oluşumu izlendi. Hava kabarcığı oluşturmayan yani katalaz testi olumsuz olan kökenler değerlendirilmeye alındı(20).

Tuz Tolerans Testi

%6.5 NaCl içeren Brain Heart İnfüzyon Broth (Hi-media) prospektüs bilgilerine göre hazırlandı. Hazırlanan bir litrelik broth için 100 ml %95 etanol içerisine 1.6 gr bromcresol moru indikatör olarak hazırlanan stok solüsyonundan 1 ml eklendi. Cam tüplere hazırlanan karışımdan üçer cc eklendi. 121°C’de 15 dakika otoklavlandı. Enterokok olduğu düşünülen, 2-3 koloni hazırlanan broth içerisine ekildi. 35°C de 24 saat inkübe edildi. Broth’da üreme sonucu mor renkten sarı renge dönüştüren kökenler olumlu olarak değerlendirildi.

Pyrrolidonyl-beta Naphtilamide(PYR)Testi

Pyrrolidonyl-beta Naphtilamide testi, enterokoklar ve A grubu beta hemolitik streptokokların identifikasyonunda kullanılan önemli bir testtir. Bu testte kullanılan PYR substratı *L-pyrrolidonyl betanaphtilamid*’dir. Kağıt şerit yöntemi ile hazır olarak sağlanan PYR emdirilmiş süzgeç(Liofilchem) kağıt şeritler steril distile su ile ıslandı. Enterokok olduğu düşünülen kolonilerden öze ile alınan bakteriler, şeritin üzerine yayıldı. Üzerlerine bir damla PYR ayırıcı damlatıldı. 35°C de 10 dakika inkübe edildi. Kırmızı renk oluşması olumlu sonuç olarak kabul edildi. Sarı, pembe veya portakal rengi olumsuz sonuç olarak değerlendirildi(82).

BAKTERİ TANIMLANMASI

VITEK 2 Otomatik İdentifikasyon Sistemi

0.5Mc Farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları VITEC 2 (Bio-merieux, Fransa) yardımı ile tanımlandı.

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

Katalaz olumsuz, PYR ve tuz tolerans testi olumlu kökenler *Enterococcus* spp. olarak kabul edildi. Enterokok olarak kabul edilen suşlara antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

Disk Difüzyon Duyarlılık Testi

Enterokok cinsi olarak tespit edilen suşların CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi kullanılarak duyarlılıklarına bakıldı. CLSI önerisiyle disk difüzyon yönteminde vankomisin (30 µg), ampisilin (10 µg), teikoplanin (30 µg), linezolid (30 µg), penisilin (10 µg), streptomisin (300 µg), gentamisin (120µg), siprofloksasin (5µg) diskleri(Himedia)kullanıldı. Bakterilerin 18-24 saatlik taze kültürlerinden Mueller-Hinton Agar besiyerine, 0.5 Mc Farland bulanıklığında ($1-2 \times 10^8$ cfu/ml) inokulum hazırlandı ve pamuklu sterilsilgiç ile 0.01 ml inokulum Mueller-Hinton agarın tüm yüzeyini kaplayacak şekilde yayıldı. Hazırlanmış besiyeri üzerineantibiyotik içeren diskler yerleştirildi. Sonrasında besiyeri 35°C’de 24 saat inkübe edilip, CLSI standartlarına göre duyarlılık zonları ölçüldü (Tablo 2). Kontrol suşu olarak duyarlılar için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu, dirençliler için *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 standart suşu kullanıldı (9).

Tablo 2.“Clinical Laboratory Standards Institute”kriterlerine göre disk difüzyon testinde antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotikler	Antibiyotik Konsantrasyonu(µg)	Duyarlılık Zonu (mm)		
		Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampisilin	10	≤16	-	≥17
Vankomisin	30	≤14	15-16	≥17
Teikoplanin	30	≤10	11-13	≥14
Linezolid	30	≤20	21-22	≥23
Penisilin	10	≤14	-	≥15
Siprofloksasin	5	≤15	16-20	≥21
Gentamisin	120	≤6	7-9	≥10
Streptomisin	300	≤6	7-9	≥10

µg:Mikrogram, mm: Milimetre.

Epsilon Test Yöntemi (E-test)

Disk difüzyon yöntemi ile vankomisin direnci tespit edilen kolonilerden 0.5 Mc Farland bulanıklığında inokulum hazırlanıp, steril silgiç ile Mueller-Hinton agarın tüm yüzeylerine yayıldıktan sonra üzerine vankomisin E-test sribi(Himedia)yerleştirildi. 35°C 24 saat inkübe edildi. E-test üretici firmasının önerileri doğrultusunda inhibisyon zonunun

antibiyotikli şeridi kestiği nokta antibiyotik minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak değerlendirildi. Vankomisin E-testi inhibisyon zonu CLSI'nin önerileri doğrultusunda $MİK \geq 32$ µg/ml olması durumunda enterokok suşları vankomisine dirençli olarak kabul edildi(Tablo 3) (9).

Tablo 3. “Clinical Laboratory Standards Institute”kriterlerine göre vankomisin E-test minimal inhibitör konsantrasyon(µg/ml) düzeyleri

Antibiyotikler	MİK (µg/ml)		
	Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Vankomisin	≥ 32	8-16	≤ 4

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon, **µg/ml:** mikrogram/mililitre.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma süresince çalışmaya dahil edilen servislerde hasta yatışları cinsiyet gözetmeden yapıldığından vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların cinsiyet özellikleri birbirine benzememektedir. Ayrıca vaka ve kontrol gruplarındaki hasta sayılarının çalışma süresinde en az eşit olması planlanmıştır ama çalışmaya katılım gönüllülük ilkesine dayandığından kontrol grubu hedeflenen sayıya ulaşamamıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı (Lisans No:10240642) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Prevalans, İnsidans, Yüzde, Ortalama, Tahmini Rölatif Risk) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde tanımlamayla değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna dahil edilen 271 hastadan 873 adet perirektal sürüntü alındı. Bu hastalar içerisinde 14 hastada VRE perirektal kolonizasyonu tespit edilirken, bazı hastaların tekrarlayan kültürlerinde de pozitiflik tespit edildi. Toplam 44 adet VRE kolonizasyonu saptandı.

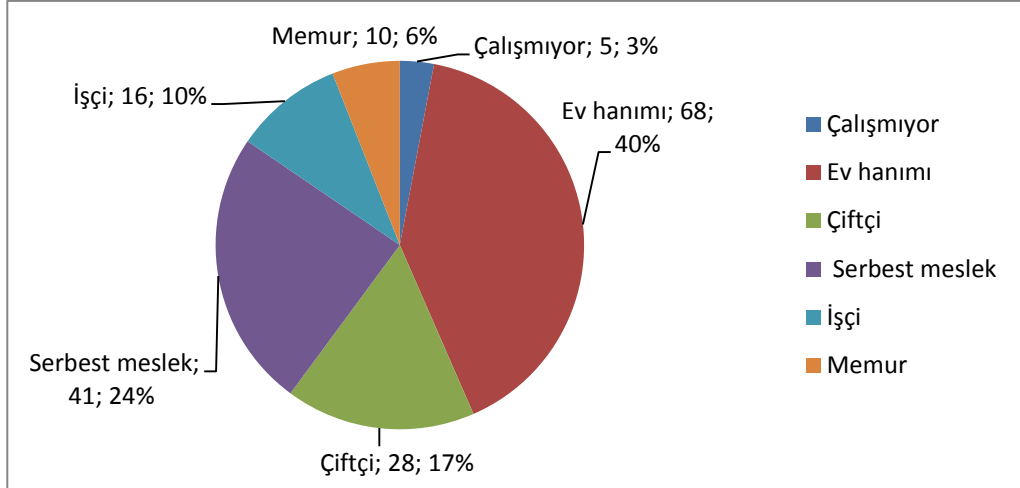
Vaka grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 59.9 ± 14.7 yıl; kontrol grubunu oluşturan hastaların yaş ortalaması 56.7 ± 15.0 yıl olarak hesaplandı. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları benzerdi. Vaka grubunda kadın sayısı 71 (%42.3), erkek sayısı 97 (%57.7); kontrol grubunda kadın sayısı 63 (%61.2), erkek sayısı 40 (%38.8) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Demografik durum		Vaka grubu n:168		Kontrol grubu n:103		*p
			%		%	
Cinsiyet	Kadın	71	42.3	63	61.2	0.003
	Erkek	97	57.7	40	38.8	
Yaş (ortalama \pm SS)		59.9 ± 14.7		56.7 ± 15.0		0.083

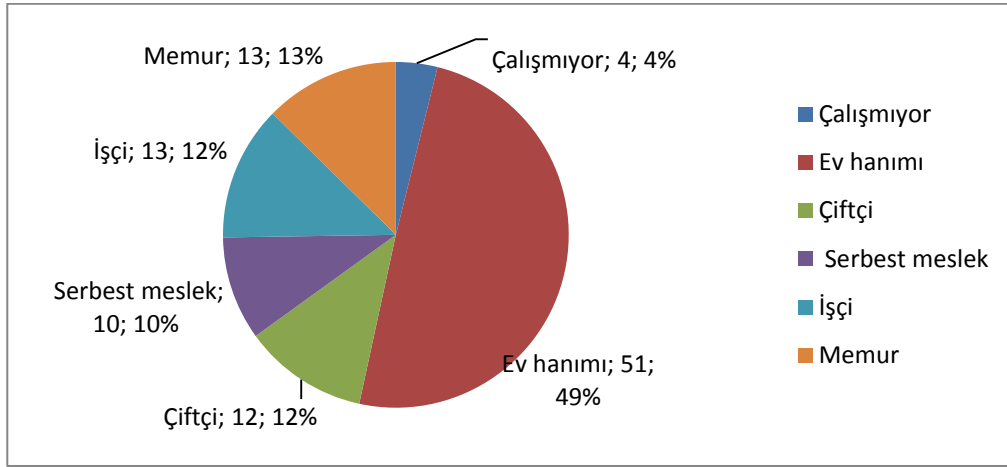
*Ki-kare test/Mann-Whitney u test.

Vaka grubunu oluşturan hastaların 68'i (%40) ev hanımı, 41'i (%24) serbest meslek, 28'i (%17) çiftçi, 16'sı (%10) işçi, 10'u (%6) memur ve 5'i (%3) herhangi bir işte çalışmadığını belirlendi (Şekil 3).



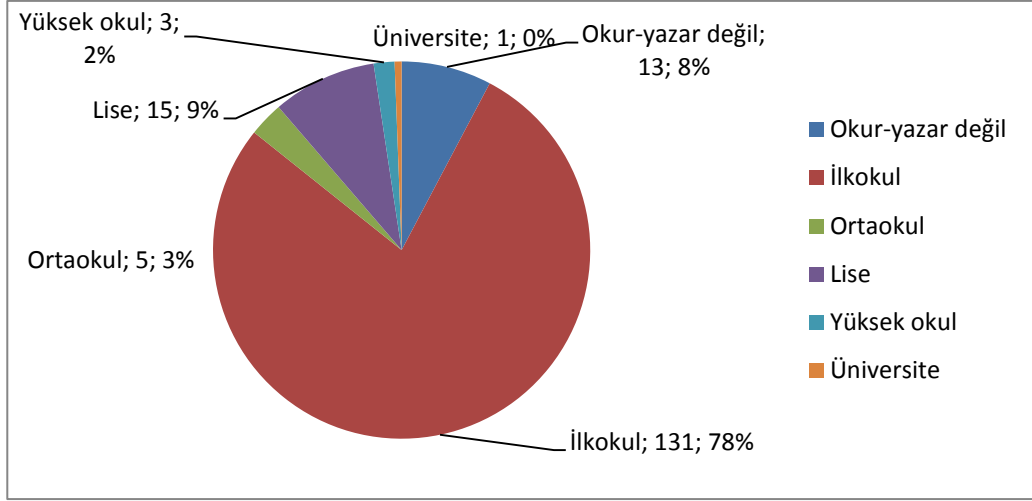
Şekil 3. Vaka grubundaki hastaların mesleklerinin dağılımı

Kontrol grubunu oluşturan hastaların 51'i (%49) ev hanımı, 13'ü (%12) işçi, 13'ü (%13) memur, 12'si (%12) çiftçi, 10'u (%10) serbest meslek, ve 4'ü (%4) herhangi bir işte çalışmadığını belirlendi (Şekil 4)



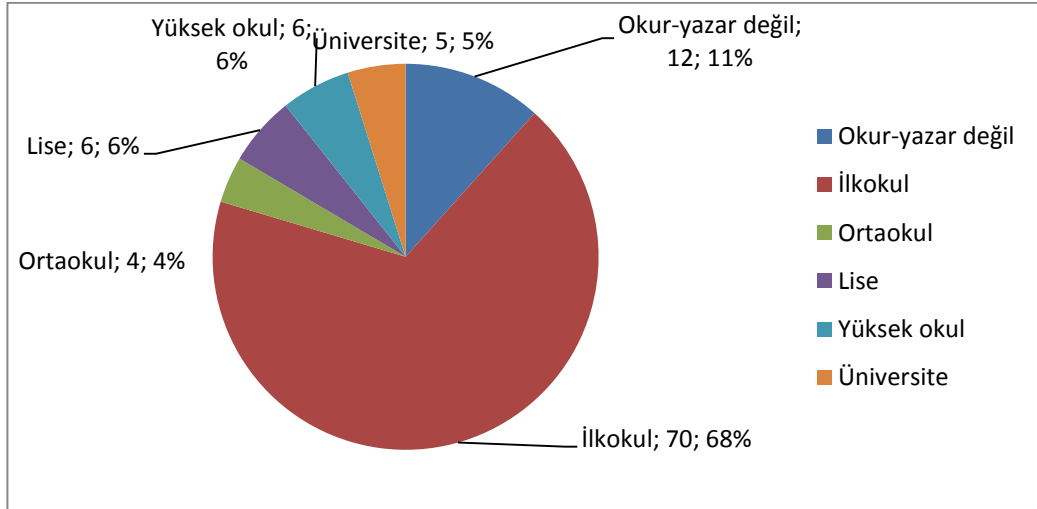
Şekil 4. Kontrol grubundaki hastaların mesleklerinin dağılımı

Vaka grubunda bulunan hastaların eğitim durumları incelendiğinde 131'inin (%78) ilkokul mezunu, 15'inin (%9) lise, 13'ünün (%8) okur-yazar değil, 5'inin (%3) ortaokul, 3'ünün (%2) yüksekokul ve 1'inin (%0) üniversite mezunu olduğu belirlendi (Şekil 5).



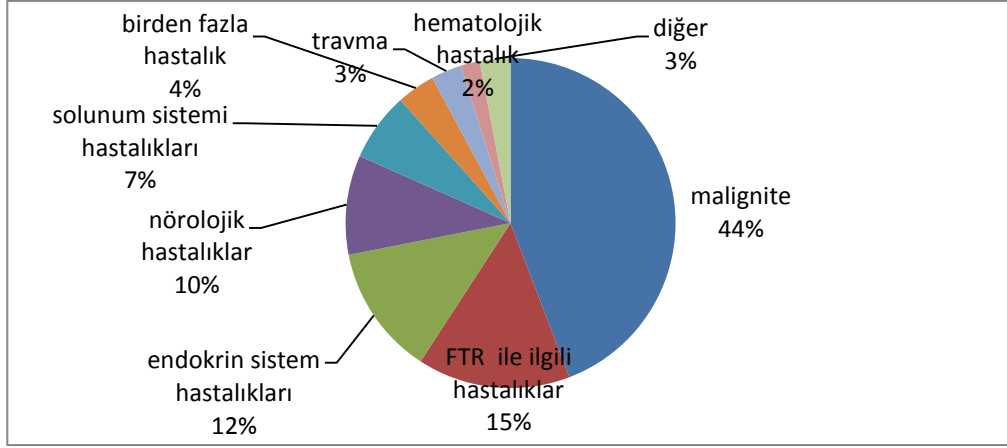
Şekil 5. Vaka grubundaki hastaların eğitim durumlarının dağılımı

Kontrol grubunda bulunan hastaların eğitim durumları incelendiğinde 70'inin (%68) ilkokul mezunu, 12'sinin (%11) okur-yazar olmadığı, 6'sının (%6) lise, 6'sının (%6) yüksek okul, 4'ünün (%4) ortaokul ve 5'inin (%5) üniversite mezunu olduğu belirlendi (Şekil 6).



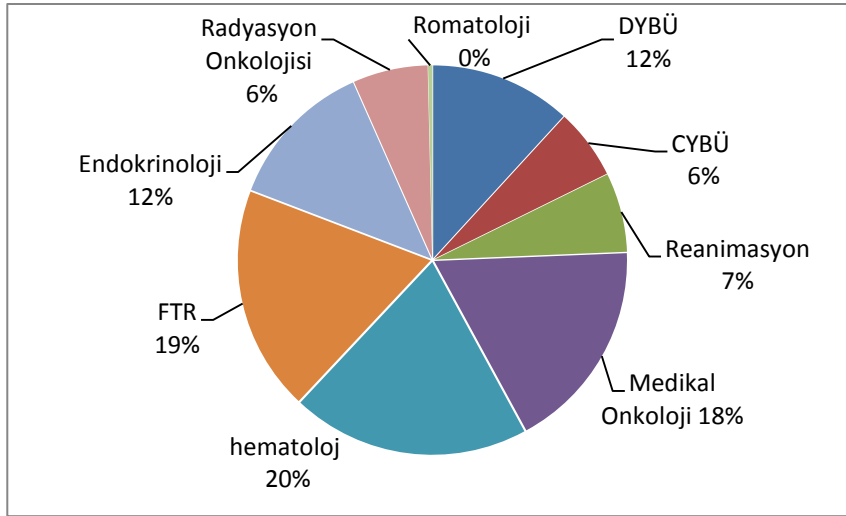
Şekil 6. Kontrol grubundaki hastaların eğitim durumlarının dağılımı

Hastaların yatış tanılarının 118'inin (%44) malignite, 40'ını (%15) FTR kliniği ile ilgili hastalıkları, 34'ünün (%12) endokrin sistem hastalıkları, 26'sının (%10) nörolojik hastalıklar, 18'inin (%7) solunum sistemi hastalıkları, 10'unun (%4) birden fazla hastalık, 8'inin (%3) travmalar, 5'inin (%2) hematolojik hastalıklar, 8'inin (%5) ile diğer hastalıklar olduğu belirlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların tanılarının dağılımı

Hastaların servislere göre dağılımı: Hematoloji 54 (%20), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon 51 (%19), Medikal Onkoloji 48 (%18), Endokrinoloji 34 (%12), DYBÜ 32 (%12), Reanimasyon Yoğun Bakım 18 (%7), Radyasyon Onkolojisi 17 (%6), CYBÜ 16 (%6), Romatoloji 1 ile (%0)'dır(Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların servislere göre dağılımı

Vaka ve kontrol gruplarındaki örnek sayıları ve saptanan VRE'li olguların haftalara göre dağılımı

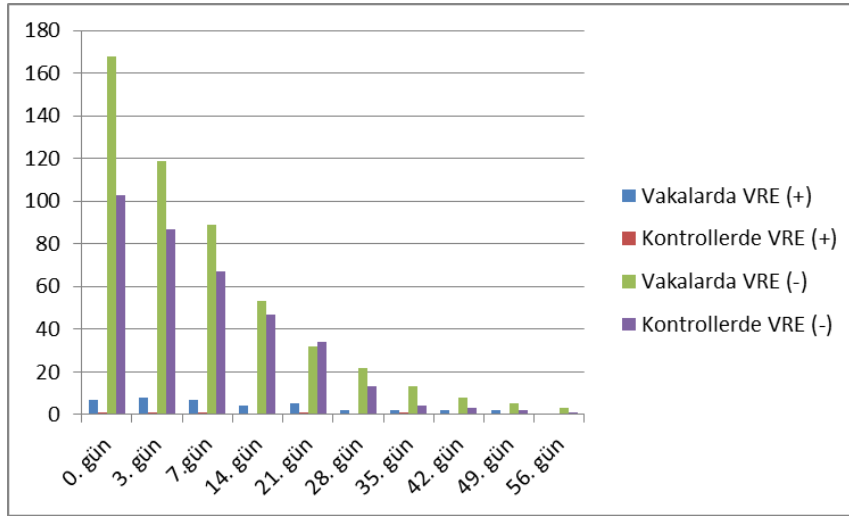
Vaka grubunda ilk gün kültürlerinde 7 hastada, 3. gün kültürlerinde bir yeni hasta eklenerek 8 hastada, 7. gün kültürlerinde iki yeni hasta eklenerek 7 hastada, 14. gün kültürlerinde daha önceden VRE kolonizasyonu olduğu belirlenen 4 hastada, 21. gün kültürlerinde iki yeni hasta eklenerek 5 hastada, 28. gün kültürlerinde daha önceden VRE

kolonizasyonu olan 2 hastada, 35. gün kültürlerinde bir yeni bir eski hastada, 42. gün kültürlerinde bir yeni bir eski hastada, 49. gün kültürlerinde isedaha önceden VRE kolonizasyonu olan 2 eski rektal pozitif hastada üreme tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda ilk gün alınan kültürlerde 1 hastada VRE rektal kolonizasyonu saptanmıştır, daha sonraki kültürlerde aynı hastada pozitiflik devam etmiştir. Yeni VRE rektal kolonizasyonu saptanmamıştır(Tablo 5)(Şekil 9).

Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarındaki örnek sayıları ve saptanan vankomisin dirençli enterokoklu olguların haftalara göre dağılımı

	Haftalar										Toplam
	1		2	3	4	5	6	7	8	9	
	0.gün	3.gün									
Vaka	7/168	8/119	7/89	4/53	5/32	2/22	2/13	2/8	2/5	0/3	39/512
Kontrol	1/103	1/87	1/67	0/47	1/34	0/13	1/4	0/3	0/2	0/1	5/361
Toplam	8/271	9/206	8/156	4/100	6/66	2/35	3/17	2/11	2/7	0/4	44/873



Şekil 9. Vaka ve kontrol gruplarındaki örnek sayıları ve saptanan vankomisin dirençli enterokoklu olguların günlere göre dağılımı

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu Oranı

Örnek bazlı kolonizasyon sıklığı değerlendirildiğinde 873 adet rektal sürüntü içerisinde 44 örnek VRE saptanmıştır. Bu durumda örnek bazlı kolonizasyon prevalansı %5.0 olarak bulunmuştur (Tablo 6) (Tablo 7).

Tablo 6. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu saptanan hastaların dağılımı

Sıra No	Protokol No	Adı ve Soyadı	Servis	Alındığı Gün	İzole edilen Bakteri
1	532172	Ü.K.	Hematoloji	0	<i>E. faecium</i>
2	532172	Ü.K.	Hematoloji	3	<i>E. faecium</i>
3	532172	Ü.K.	Hematoloji	7	<i>E. faecium</i>
4	532172	Ü.K.	Hematoloji	14	<i>E. faecium</i>
5	532172	Ü.K.	Hematoloji	21	<i>E. faecium</i>
6	531289	G.S.	Hematoloji	21	<i>E. faecium</i>
7	515003	N.M.	Hematoloji	35	<i>E. faecium</i>
8	515003	N.M.	Hematoloji	42	<i>E. faecium</i>
9	515003	N.M.	Hematoloji	49	<i>E. faecium</i>
10	561751	S.G.	Hematoloji	0	<i>E. faecium</i>
11	561751	S.G.	Hematoloji	3	<i>E. faecium</i>
12	441432	R.K.	Hematoloji	0	<i>E. faecium</i>
13	441432	R.K.	Hematoloji	3	<i>E. faecium</i>
14	441432	R.K.	Hematoloji	21	<i>E. faecium</i>
15	441432	R.K.	Hematoloji	28	<i>E. faecium</i>
16	39094	S.Ü.	Hematoloji	7	<i>E. faecium</i>
17	554584	H.İ.	DYBÜ	3	<i>E. faecium</i>
18	554584	H.İ.	DYBÜ	7	<i>E. faecium</i>
19	565991	E.O.	DYBÜ	0	<i>E. faecium</i>
20	565991	E.O.	DYBÜ	3	<i>E. faecium</i>
21	565991	E.O.	DYBÜ	7	<i>E. faecium</i>
22	39247	Ş.K.	DYBÜ	0	<i>E. faecium</i>
23	39247	Ş.K.	DYBÜ	3	<i>E. faecium</i>
24	39247	Ş.K.	DYBÜ	7	<i>E. faecium</i>
25	39247	Ş.K.	DYBÜ	14	<i>E. faecium</i>
26	39247	Ş.K.	DYBÜ	21	<i>E. faecium</i>
27	39247	Ş.K.	DYBÜ	28	<i>E. faecium</i>
28	39247	Ş.K.	DYBÜ	35	<i>E. faecium</i>
29	570232	N.T.	DYBÜ	42	<i>E. faecium</i>
30	570232	N.T.	DYBÜ	49	<i>E. faecium</i>
31	532172	A.B.	CYBÜ	0	<i>E. faecium</i>
32	532172	A.B.	CYBÜ	3	<i>E. faecium</i>
33	532172	A.B.	CYBÜ	7	<i>E. faecium</i>
34	532172	A.B.	CYBÜ	14	<i>E. faecium</i>
35	532172	A.B.	CYBÜ	21	<i>E. faecium</i>
36	426899	N.T.	Medikal Onkoloji	0	<i>E. faecium</i>
37	426899	N.T.	Medikal Onkoloji	3	<i>E. faecium</i>
38	467541	B.G.	Reanimasyon	7	<i>E. faecium</i>
39	467541	B.G.	Reanimasyon	14	<i>E. faecium</i>
40	564390	N.G.	FTR	0	<i>E. faecium</i>
41	564390	N.G.	FTR	3	<i>E. faecium</i>
42	564390	N.G.	FTR	7	<i>E. faecium</i>
43	564390	N.G.	FTR	21	<i>E. faecium</i>
44	564390	N.G.	FTR	35	<i>E. faecium</i>

E. faecium: *Enterococcus faecium*, **CYBÜ**: Cerrahi yoğun bakım ünitesi, **DYBÜ**: Dahili yoğun bakım ünitesi, **FTR**: Fizik tedavi ve rehabilitasyon servisi.

Hasta bazlı kolonizasyon sıklığı değerlendirildiğinde çalışmaya katılan 271 hastanın 14'ü VRE'li olarak bulunmuştur. Hasta bazlı kolonizasyon prevalansı da %5.2 olarak bulunmuştur. VRE olarak tespit edilen 14 hastanın 8'sinin (%3) hastaneye başvurduğu gün alınan rektal sürüntü örneklerinde VRE belirlenmiştir. Dolayısı ile hastanemizde kazanılan VRE insidansına bakıldığında %2.2 olarak bulunmuştur.

Çalışmamız süresince çalışmaya dahiledilen kliniklerdeki hastalardan yattıkları gün veya sonraki günlerde aldığımız örnekler değerlendirildiğinde hastaneye yatan hastaların %5.2'inde VRE kolonizasyonu saptanmış, bu hastaların %2.2'sinin hastaneye yattıktan sonra kolonize olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7. Örnek bazlı vankomisin dirençli enterokok kolonizasyon oranlarının dağılımı

Kolonizasyon	Vaka grubu		Kontrol grubu		Toplam
	n	%	n	%	
VRE kolonizasyon (+)	39	88.6	5	11.4	44
VRE kolonizasyon (-)	473	56.9	356	43.1	829
Toplam	512		361		873

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

Örnek bazlı Tahmini Rölatif Risk (TRR) değerlendirildiğinde vaka grubunda kolonizasyon riski kontrol grubuna göre 5.9 kat daha fazladır.

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Yatış Süresi İle İlişkisi

Vankomisin dirençli enterokok rektal kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü $23,1 \pm 17,8$, VRE rektal kolonizasyonu saptanmayanlar da ortalama yatış günü $11,3 \pm 11,2$ 'dir. Uzun süre yatan hastalarda VRE kolonizasyon riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 8).

Tablo 8. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun yatış süresi ile ilişkisi

VRE	Ortalama yatış günü
VRE rektal kolonize hastalarda	$23,1 \pm 17,8$
VRE rektal kolonize olmayan hastalarda	$11,3 \pm 11,2$

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

*Mann-Whitney u test ($P=0.003$)

İnvazif Vankomisin Dirençli Enterokok Enfeksiyonu Oranı

Çalışmanın yapıldığı dönemde çalışmaya dahil edilen bölümlerde yatan VRE kolonizasyonu saptanan veya saptanmayan hastalar da invazif VRE enfeksiyonu saptanmamıştır.

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Hasta Risk Faktörleri İle İlişkisi

Hasta risk faktörü olarak intraabdominal cerrahi, organ transplantasyonu, enteral beslenme, kemik iliği transplantasyonu, diyare, kortikosteroid kullanımı, sukralfat kullanımı, immün yetmezlik gibi faktörler de sorgunlanmasına rağmen vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun hasta risk faktörleri ile ilişkisi

Risk Faktörleri	Vaka grubu (n:168) %		Kontrol grubu (n:103) %	
İntraabdominal Cerrahi	10	6.0	5	4.9
Organ Transplantasyonu	0	0.0	0	0.0
Enteral Beslenme	41	24.4	0	0.0
Kemik iliği Transplantasyonu	0	0.0	0	0.0
Diyare	3	1.0	1	1.8
Kortikosteroid kullanımı	5	3.0	1	1.0
Sukralfat Kullanımı	4	2.4	2	1.9
İmmün Yetmezlik	5	3.0	0	0.0

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Antibiyotik ve Antifungaller İle İlişkisi

Vankomisin dirençli enterokok rektal kolonizasyonu saptanan hasta sayısı az olduğundan bu hastaların antibiyotik ve antifungal ilaç kullanımları istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Ancak 14 hastanın 4'ünün antibiyotik kullanmadığı, 5'inin piperasilin+tazobaktam, 4'ünün meropenem, 4'ünün antifungal, 3'ünün colistin, 3'ünün ampisilin+sulbaktam, 2'sinin üçüncü kuşak sefalosporin, 1'inin birinci kuşak sefalosporin, 1'inin kinolon, 1'inin daptomisin, 1'inin teikoplanin, 1'inin sefepim kullandıkları belirlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun kullanılan antibiyotik ve antifungaller ile ilişkisi

VRE rektal kolonize hastalar	Servis						Antibiyotikler											
	Medikal Onkoloji	FTR	Hematoloji	CYBÜ	DYBÜ	Reaminasyon	SAM	TZP	MEM	COL	3. Kuşak. Sefalosporin	1. Kuşak. Sefalosporin	Kinolon	Antifungal	Daptomisin	TEC	FEP	Antibiyotik Yok
N.T.	×																	×
N.G.		×																×
S.Ü			×															×
R.K.			×															×
S.G.			×								×							
N.M			×				×	×						×				
G.S.			×													×	×	
Ü.K.			×					×	×	×			×	×				
H.İ.					×		×	×										
E.O.					×				×					×				
Ş.K.					×				×	×								
N.T					×				×	×	×			×	×			
A.B.				×			×	×				×						
B.G.						×		×										
Toplam	1	1	6	1	4	1	3	5	4	3	2	1	1	4	1	1	1	4

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, **FTR:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi, **CYBÜ:** Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, **DYBÜ:** Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, **SAM:** Ampisilin+sulbactam, **TZP:** Piperasilin+ Tazobaktam, **MEM:** Meropenem, **COL:** Colistin, **TEC:** Teikoplanin, **FEP:** Sefepim.

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış ile İlişkisi

Yoğun Bakımda yatan 57 hastanın 6'sında (%10.5), yoğun bakımda yatmayan 214 hastanın 8'inde (%3.7) VRE rektal kolonizasyonu saptanmıştır. VRE rektal kolonizasyonu yoğun bakımda yatan hastalarda yatmayanlara göre anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p=0.040) (Tablo 11). İstatistiksel hesaplamalara göre yoğun bakımda yatış VRE rektal kolonizasyonu riskini arttırmaktadır.

Tablo 11. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun yoğun bakım ünitesinde yatış ile ilişkisi

	Yoğun bakımda yatış		Yoğun bakım dışı yatış	
	n:57	%	n:214	%
VRE(+) oranı	6	10.5	8	3.7

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.040

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Servisler Arası Nakil İle İlişkisi

Servisler arası nakil olan 47 hastanın 6'sında (%12.8), servisler arası nakil olmayan 224 hastanın 8'inde (%3.6) VRE rektal kolonizasyonu tespit edilmiştir. VRE rektal kolonizasyonu servisler arası nakil olan hastalarda nakil olmayanlara göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur(p=0.010) (Tablo 12).

Tablo 12. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun servisler arası nakil ile ilişkisi

	Hastalar			
	Hastane içi nakil olan		Hastane içi nakil olmayan	
	n:47	%	n:224	%
VRE(+) Oranı	6	12.8	8	3.6

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.010

Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun İnvazif Girişimler İle İlişkisi

Çalışmamıza katılan hastalar arasında, 14 hastadan alınan toplam 44 rektal sürüntü örneği VRE olarak tespit edilmiştir. Hasta sayısı az olduğundan invazif girişimler ile VRE kolonizasyonu arasında kıyaslama yapmak mümkün olmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun invazif girişimler ile ilişkisi

VRE rektal kolonize hastalar	SERVİS	İnvazif girişimler								
		Entübasyon	SVK	Nazogastrik tüp	İdrar sondası	Trakeostomi	Kolostomi	Transfüzyon	Toraks tüpü	Girişim Yok
S.Ü:	Hematoloji							×		
R.K.	Hematoloji							×		
S.G.	Hematoloji				×					
N.M.	Hematoloji									×
G.S.	Hematoloji								×	
Ü.K.	Hematoloji		×							
H.İ.	DYBÜ	×	×		×					
E.O.	DYBÜ	×	×		×			×		
Ş.K.	DYBÜ	×	×		×	×				
N.T	DYBÜ	×	×	×	×			×	×	
A.B.	CYBÜ	×	×	×						
B.G.	Reanimasyon	×	×	×	×					
N.T.	Medikal Onkoloji						×			
N.G.	FTR									×
Toplam		6	7	3	6	1	1	4	2	2

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, **FTR:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi, **CYBÜ:** Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, **DYBÜ:** Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, **SVK:** Santral Venöz Kateter.

Altta Yatan Hastalıklar ile Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu İlişkisi

VRE kolonizasyonu tespit edilen 14 hastanın altta yatan hastalıkları arasında malignite (7), hipertansiyon (5), diabetes mellitus (4), böbrek yetmezliği (2) saptanırken, 3 hastanın da altta yatan hastalığının olmadığı tespit edilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. Altta yatan hastalıklar ile vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ilişkisi

VRE rektal kolonize hastalar	SERVİS	Altta Yatan Hastalıklar				
		DM	HT	Malignite	Böbrek yetmezliği	Hastalık yok
G.S.	Hematoloji			×		
Ü.K.	Hematoloji			×		
S.Ü:	Hematoloji		×	×	×	
R.K.	Hematoloji			×		
S.G.	Hematoloji					×
N.M.	Hematoloji			×		
H.İ.	DYBÜ	×	×			
E.O.	DYBÜ					×
Ş.K.	DYBÜ	×	×			
N.T	DYBÜ				×	
N.T.	DYBÜ	×	×	×		
B.G.	Reanimasyon	×	×			
A.B.	CYBÜ			×		
N.G.	FTR					×
Toplam		4	5	7	2	3

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, **FTR:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi, **CYBÜ:** Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, **DYBÜ:** Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, **DM:** Diabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon.

Son Bir Yılda Hastanede Yatışın Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu İle İlişkisi

Son bir yıl içinde bir hastaneye yatmış olan 159 hastanın 12'sinde (%7.5), son bir yılda hastaneye yatmayan 112 hastanın 2'sinde (%1.8) VRE rektal kolonizasyonu tespit edilmiştir. VRE rektal kolonizasyonu son bir yıl içerisinde herhangi bir hastaneye yatmış olanlarda son bir yıl içerisinde hastaneye yatmamış olanlara göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur (p=0.029)(Tablo 15).

Tablo15. Son bir yılda hastanede yatışın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi

Hastanede yatış	VRE(+)		VRE(-)		Toplam
	n	%	n	%	
Son bir yılda hastanede yatma	12	7.5	147	92.5	159
Son bir yılda hastanede yatmama	2	1.8	110	98.2	112
Toplam	14		257		271

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.029.

Son Altı Ayda Yoğun Bakımda Yatışın Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu ile İlişkisi

Son altı ay içerisinde yoğun bakımda yatmış olmak VRE rektal kolonizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0.583)(Tablo 16).

Tablo 16. Son altı ayda yoğun bakımda yatışın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi

Yoğun bakımda yatış	VRE(+)		VRE(-)		Toplam
	n	%	n	%	
Son 6 ayda yoğunbakımda yatma	1	6.2	15	93.8	16
Son 6 ayda yoğunbakımda yatmama	13	5.1	242	94.9	255
Toplam	14		257		271

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.583

Kemoterapi ve Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu İlişkisi

Son bir ay içerisinde kemoterapi olan 34 hastanın 3'ünde (%8.8), kemoterapi almayan 237 hastanın 11'inde (%4.6)'sında VRE rektal kolonizasyonu saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir(p=0.250)(Tablo 17).

Tablo 17. Kemoterapi ve vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ilişkisi

Kemoterapi	VRE(+)		VRE(-)		Toplam
	n	%	n	%	
Son bir ayda kemoterapi alma	3	8.8	31	91.2	34
Son bir ayda kemoterapi almama	11	4.6	226	95.4	237
Toplam	14		257		271

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.250

Hastane Enfeksiyonu Gelişiminin Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu İle İlişkisi

Hastane enfeksiyonu gelişen 30 hastanın 6'sında(%20), hastane enfeksiyonu gelişmeyen 241 hastanın 8'inde (%3.3) VRE rektal kolonizasyonu saptanmıştır. VRE rektal kolonizasyonu hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (p=0.002)(Tablo18)

Tablo 18. Hastane enfeksiyonu gelişiminin VRE kolonizasyonu ile ilişkisi

Hastane enfeksiyonu	VRE(+)		VRE(-)		Toplam
	n	%	n	%	
Hastane enfeksiyonu gelişen	6	20	240	96.7	30
Hastane enfeksiyonu gelişmeyen	8	3.3	233	96.7	241
Toplam	14		257		271

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.002

Diğer Hastane Enfeksiyonu Etkenlerinin Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu ile İlişkisi

Çalışmamıza katılan hastalar arasında, 14 hastadan alınan toplam 44 rektal sürüntü örneğinde VRE tespit edilmiştir. Hasta sayısı az olduğundan hastane enfeksiyonu etkenleri ile VRE kolonizasyonu arasında kıyaslama yapmak mümkün olmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Diğer hastane enfeksiyonu etkenlerinin vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi

VRE rektal kolonize hastalar	SERVİS	Hastane enfeksiyonu		Etkenler						
		Yok	Var	<i>S. aureus</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>E. cloacae</i>	KNS
N.T.	DYBÜ	×								
N.G.	FTR	×								
S.Ü:	Hematoloji		×	×						
R.K.	Hematoloji	×								
A.B.	CYBÜ	×								
H.İ.	DYBÜ	×								
E.O.	DYBÜ		×		×	×				
Ş.K.	DYBÜ		×			×	×	×		
S.G.	Hematoloji	×								
N.M.	Hematoloji	×								
B.G.	Reanimasyon		×		×	×	×			
G.S.	Hematoloji	×								
N.T	DYBÜ		×		×	×			×	×
Ü.K.	Hematoloji		×			×				
Toplam:		8	6	1	3	5	2	1	1	1

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, **FTR:** Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi, **CYBÜ:** Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, **DYBÜ:** Dahili Yoğun Bakım Ünitesi, **KNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok.

Vankomisin Dirençli Enterokok Rektal Kolonize Hasta ile Aynı Serviste Bulunmanın Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu ile İlişkisi

Vankomisin dirençli enterokokrektal kolonize hastalar ile aynı serviste yatan 32 hastanın 8'i(%25), VRE rektal kolonize hastalar ile aynı serviste yatmayan 239 hastanın 6'sı (%2.5) VRE ile rektal kolonize olmuştur. Bu hastalar arasındaki kolonizasyon karşılaştırıldığında,VRE rektal kolonize hastalar ile aynı serviste yatan hastalarda yatmayanlara göreVRE rektal kolonizasyonuistatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0.001). Ayrıca TRR hesaplandığında VRE rektal kolonize hasta ile aynı serviste yatan hastaların 12.9 kat daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır(Tablo 20).

Tablo 20. Vankomisin dirençli enterokok rektal kolonize hasta ile aynı serviste bulunmanın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi

Aynı serviste bulunma	VRE(+) n%	VRE(-) n %	Toplam
VRE rektal kolonize hasta ile aynı serviste bulunma	8 25	2475	32
VRE rektal kolonize hasta ile aynı serviste bulunmama	62.5	23397.5	239
Toplam	14	257	271

VRE: Vankomisin dirençli enterokok.

* Ki-kare testi, P=0.001.

TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları maliyet, hastanede uzun yatış, mortalitede artış gibi sonuçlar nedeniyle üzerinde çok durulan bir konudur ve son yıllarda önlenebilir olduğu üzerinde çokça durulmaktadır(76). Hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde, standart önlemler ve bulaş yoluna bağlı önlemlere ek olarak mikroorganizmaya özel protokoller ile bulaşın engellenmesi amaçlanmaktadır(69). VRE kolonizasyonunu tespit etmede altın standart, periyodik, dışkı ve perirektal sürüntü örneklerinin alınmasıdır(69). Dışkı ve perirektal sürüntü kültürü ile VRE tespitinde bu örneklerin birbirine üstünlüğü bulunmadığı bildirilmiştir(83). Gambarotto (84) ve ark ise, hematoloji yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada 4 mg/L vankomisin içeren zenginleştirilmiş bile eskulin broth ve 6 mg/L vankomisin içeren agar kullanmış ve VRE pozitif suşların %75' inin brotha ürerken, agar besiyerlerinde üremediğini saptamışlardır. Zenginleştirilmiş broth kullanımının VRE saptanmasında daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır. Dışkı ve perirektal sürüntü kültürü ile VRE tespitinde selektif besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir. Optimal bir tarama besiyeri tanımlanmamakla beraber direkt ekim yerine enterokokosal broth ile çoğaltma yapıp daha sonra 6µg/ml vankomisin ve 64 µg/ml seftazidim içeren enterokokosal agar kullanımını önerilmektedir(69). Bu çalışmada da, enterokokosal broth ile çoğaltma yapıp daha sonra 6µg/ml vankomisin ve 64 µg/ml seftazidim içeren agar kullanılmıştır.

Bu çalışma 1000 yataklı üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde YBÜ'leri ve yatan hasta servislerinde 3 ay süre ile VRE sürveyansı yapılarak prospektif olarak yürütülmüş, VRE'nin kolonizasyon sıklığı örnek bazlı ve hasta bazlı olarak hesaplanmıştır. Örnek bazlı kolonizasyon sıklığı değerlendirildiğinde alınan 873 adet perirektal sürüntü kültürü örneğinden 44'ü VRE olarak saptanmıştır. Bu durumda örnek bazlı kolonizasyon prevalansı

%5.0 olarak bulunmuştur. Morgan ve ark(85) MRSA ve VRE kolonizasyonunu araştırdığı çalışmada 239 perirektal sürüntü kültüründen 15'inde VRE tespit edilmiş ve VRE prevalansı % 6.3 olarak bulunmuştur. Yine Furuno ve ark(86) 2440 hastadan perirektal sürüntü alınarak yaptığı çalışmada 247 hastada VRE tespit edilmiş ve VRE prevalansı %10.1 olarak bildirilmiştir. Sayiner'in (87) 2008 yılında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 250 hastadan alınan rektal sürüntü ile yaptığı çalışmada, %15 VRE pozitifliği saptanmıştır ancak bu sonucun diğer çalışmalarından yüksek olmasının invazif VRE enfeksiyonu ortaya çıktıktan sonra süreyans çalışmalarına başlanmasına bağlanabilir.

Hasta bazlı kolonizasyon sıklığı değerlendirilme yapıldığında 271 hastanın 14'ünde VRE saptanmıştır. Hasta bazlı kolonizasyon prevalansı da %5.2 olarak bulunmuştur. VRE belirlenen 14 hastanın 8'inde hastaneye başvurduğu gün alınan rektal sürüntülerinde VRE bulunmuştur. Dolayısı ile bu çalışmada hastanede kazanılan VRE insidansı %2 olarak bulunmuştur. Çalışmada kliniklerde yatan hastalardan yattıkları gün veya daha sonraki günlerde alınan örneklerde hastaların %5.2'inde VRE kolonizasyonu saptanmış olup bu hastaların %2'sinin yattıktan sonra kolonize olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak uzun süre hastanede yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ilişkisinin boyutunu göstermek amacıyla Tahmini Rölatif Risk hesaplanmıştır. Vaka grubu olarak kabul edilen, uzun süreli hastane yatışı olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastaların bulunduğu servislerde yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranı, kontrol grubu olarak kabul edilen daha kısa süreli yatışı olan ve antibiyotik kullanımının olmadığı hastaların bulunduğu servislerde yatan hastalara göre 5.9 kat daha fazla bulunmuştur.

Vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonları için, uzun süre hastanede yatış en sık karşılaşılan risk faktörü olduğu bildirilmektedir(13-15). Askarian ve ark. (55) VRE rektal kolonize olan ve olmayan hastaların hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak fark bulamamışlardır. Suntharam ve ark(88) hematoloji ve onkoloji birimlerinde, VRE kolonizasyonu saptadıkları hastalar da ortalama yatış gününü 9 olarak bulurlarken, VRE kolonizasyonu saptamadıkları hastalarda bu süreyi 6 gün olarak bulmuşlardır. Uzun süre yatan hastalarda VRE rektal taşıyıcılığının anlamlı şekilde yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Sung-Ching Pan ve ark(89) yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmada VRE kolonize olmayan hastaların hastane yatış sürelerini 8.28 ± 8.76 bulurken, VRE kolonize hastalarda bu sürenin anlamlı şekilde uzun 13.61 ± 13.45 ($p=0.01$) olduğunu tespit etmişlerdir. Furtado ve ark.(90) ise YBÜ'nde kalış gününü VRE kolonizasyonu saptamadıkları hastalarda 11.0 (1-68)

bulurken, VRE kolonizasyonu saptadıkları hastalarda 19.0 (4-124) ($p < 0.05$) olarak bulmuşlardır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydar Paşa Eğitim Hastanesinde Arıcan (91), YBÜ'nde yatış günü ortalamasını VRE kolonizasyonu olan olgularda (36.8 ± 45.6) bulurken, VRE kolonizasyonu olmayan olgulara ise (12.5 ± 17.3) olarak kısa bulmuştur ($P=0.017$). Çalışmamızda, VRE kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü 23.1 ± 17.8 bulunurken, VRE kolonizasyonu saptanmayan hastaların ortalama yatış günü 11.3 ± 11.2 bulunmuştur ($p=0.003$). Yatış süreleri Furtado ve ark. (90)'nın verileri ile benzerlik gösterirken, Arıcan'ın (91) verileriyle benzerlik göstermemektedir. VRE kolonizasyonu için uzun süre hastanede yatış risk faktörü olarak bulunmuştur.

1997 yılında CDC yoğun bakım hastalarındaki VRE kolonizasyon oranlarını, %23,3 olarak bildirmiştir (92). Karagöz (93) ise yoğun bakım ünitesinde takip ettiği 226 hastanın 2'sinde (%0,9) VRE kolonizasyonu saptamıştır. Warren ve ark. (94) yoğun bakım ünitesinde VRE kolonizasyonunu % 25 saptarken bu hastalarda invazif VRE enfeksiyonu gelişme oranını ise %2,5 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada Yoğun Bakımda yatan 57 hastanın 6'sında (%10.5), yoğun bakımda yatmayan 214 hastanın 8'inde (%3.7) VRE kolonizasyonu saptanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.040$). Bu sonuç Karagöz'ün sonuçlarına göre oldukça yüksek, Warren ve ark.'larının sonucundan düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma döneminde yatan hastalarda invazif VRE enfeksiyonu gelişmemiştir. Yoğun Bakım Ünitesinde yatmanın VRE ile rektal kolonizasyonda risk faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır.

Vankomisin dirençli enterokok taşıyıcılığı hastaneden taburcu olduktan sonra bile uzun süre devam edebilmektedir. Sohn ve ark. (95) 127 VRE kolonize hastanın 58'inin (%45.7) başka bir kuruluştan nakil geldiğini ve geldiklerinde VRE kolonizasyonlarının olduğunu bildirmişlerdir. Karki (96) ve ark. ise hastaların dışkı kültürleri ile yaptıkları takiplerde VRE kolonizasyonunu 46,5 ay devam ettiğini saptamışlardır. Böyle uzun süre taşıyıcılık olması, bu hastaların tekrar hastaneye başvurmaları durumunda VRE taşıyıcıları olmaları açısından önem taşımaktadır. Warren ve ark. (94) yoğun bakım ünitesinde VRE kolonizasyonu risk faktörleri arasında, yoğun bakım ünitesine giriş yapmadan 3 veya daha fazla gün hastanede kalmış olmayı, hastaneye yatmadan önceki 1 yıl içinde iki ya da daha fazla sayıda hastane başvurusu yapmış olmayı saymışlardır. Bu çalışmada da son bir yıl içinde herhangi bir hastaneye yatmış olan 159 hastanın 12'sinde (%7.5), son bir yılda herhangi bir hastaneye yatmayan 112 hastanın 2'sinde (%1.8) VRE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.029$). Bu sonuçlar ile taburculuk sonrası VRE

kolonizasyonunun devam edebileceği ve bu hastaların tekrar hastaneye başvurdıklarında diğer hastalar için riskoloşturabileceği vebaşka bir kuruluştan gelen hastaların hastaneler için kaynak olabileceğibelirlenmiştir.

Vankomisin dirençli enterokok taşıyıcısı olan hastalarda ve hastalara ait kullanılmış tıbbi malzemelerde uzun süre VRE tespit edilmesi bu hastaların veya bu hastalara kullanılan malzemelerin hastane içerisinde yer değıştirebildiğiniakla getirmektedir. Arıcan(91)farklı birimlerde yatan hastalardan izole ettiğı vankomisin dirençli *E.faecium* suşlarını PFGE ile tiplendirmiş ve bu suşları klonal olarak ilişkili bulmuştur. Bu çalışmada ise servisler arası nakil olan 47 hastanın 6'sında (%12.8), servisler arası nakil olmayan 224 hastanın 8'inde (%3.6) VRE kolonizasyonu tespit edilmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur(p=0.010). Bu durumda hastaların diğer servislerden VRE kolonizasyonu elde edebileceği veya diğer servislerdeki hastalara VRE taşıyabilecekleri de düşünölmektedir.

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu için risk faktörlerinden biri de, hastanın hastane içinde katlar ya da klinikler arasında nakil edilmesidir. Sohn ve Ark.(95)izole olmamış VRE kolonize hastalara yakın olmanın, hastanın önceki hastaneye yatışının ve hastanın katlar arası hastane içi nakil olmasının risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Zhou ve ark.(97) takip ettikleri indeks VRE kolonize hastalarla aynı odayı paylaşan 8 hastanın VRE ile kolonize olduklarını, aynı odayı paylaşan 30 hastanın ise VRE kolonize olmadığını saptamışlardır. Bu hastaların indeks VRE kolonize vaka ile temas sürelerinin VRE ile kolonize olanlarda ortalama 8.5 gün, buna karşılık VRE kolonize olmayanların da 4 günden az olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada VRE kolonize hastalar ile aynı serviste yatan 32 hastanın 8'inde (%25), VRE kolonize olmayan hastalar ile aynı serviste yatan 239 hastanın 6'sında (%2.5) kolonizasyon tespit edilmiştir. Bu hastalar arasındaki kolonizasyon karşılaştırıldığındaVRE kolonize hastalar ile aynı serviste yatmakVRE kolonizasyonu için risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001) Ayrıca TRR hesaplandığında VRE kolonize hastalar ile aynı serviste yatan hastaların 12.9 kat daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır. Bu konu ile ilgili araştırabildiğimiz kadarıyla benzer bir çalışma bulunamamıştır.

Kemoterapi alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki VRE kolonizasyon sıklığını araştırmak için yapılan çalışmada, Warren ve ark.(94) VRE kolonizasyonu saptamadıkları 392 hastanın 8'inde (%2), VRE kolonizasyonu saptadıkları 127 hastanın 3'ünde (%2) kemoterapi uygulandığını bildirmişler ve kemoterapi alan, almayan hastalar arasında VRE kolonizasyon oranlarının benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmadaise son bir ay içerisinde kemoterapi

olan 34 hastanın 3'ünde (%8.8), kemoterapi almayan 237 hastanın 11'inde (%4.6)'sında VRE kolonizasyonu saptanmış, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur(p=0.250). Benzer şekilde Warren ve ark.'larının belirttiği gibi bu çalışmada da kemoterapi almanın VRE kolonizasyonu açısından risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur.

Hastane enfeksiyonları gelişen hastalar, uzun süre hastanede yatmakta ve birçok antibiyotik tedavisi almaktadırlar. Hastane enfeksiyonları gelişiminde yoğun antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresietkili olmaktadır. Bu şekilde uzun süre hastanede yatışta VRE kolonizasyonu riskini arttırmaktadır. Furtado ve ark. (90) 99 VRE kolonize olmayan hastanın 48'inde, 48 VRE kolonize hastanın 34'ünde hastane enfeksiyonu geliştiğini, aralarındaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada dahastane enfeksiyonu gelişen 30 hastanın 6'sında(%20), hastane enfeksiyonu gelişmeyen 241 hastanın 8'inde (%3.3) VRE kolonizasyonu saptanmış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p=0.002)

Çalışmamızda toplam VRE kolonizasyonu tespit edilen 14 hastanın 8'inde hastane enfeksiyonu gelişmemiş, ancak 6'sında hastane enfeksiyonu gelişmiştir. Hastane enfeksiyonuetkenleri olarak, 6 hastanın 5'inde *Klebsiella pneumoniae*, 3'ünde *Acinetobacter baumannii*, 2'sinde *Pseudomonas aeruginosa*, 1'inde *Enterobacter cloacae* gibi gram(-) basiller ayrılmıştır. Buna karşılık bir hastada KNS, bir hastada MSSA gibi gram(+) koklar ile *Candida spp.* etken olarak belirlenmiştir. VRE kolonizasyonu tespit edilen hasta sayısı az olduğundan, bu hastane enfeksiyonuetkenlerinin VRE kolonizasyonuna etkili olup olmadığını söylemek mümkün değildir.

Warren ve ark. (94) VRE kolonizasyonu saptadıkları 127 hastanın %50'sinde gram negatiflere etkin, %48'inde gram pozitiflere etkin, %29'unda anaerob bakterilere etkin, %20'sinde antifungal ilaçlar kullanıldığını buna karşılık VRE kolonizasyonu olmayan 392 hastanın %25'inde gram negatiflere etkin, %25'inde gram pozitiflere etkin, %11'inde anaerob bakterilere etkin, %6'sında antifungal ilaç kullandığını bildirmişlerdir ve VRE kolonizasyonun da antimikrobik ilaç kullanımının anlamlı şekilde risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, İris ve ark. (98) 43 VRE kolonizasyonu olmayan, 21 VRE kolonizasyonu olan hastaların antibiyotik kullanımlarını araştırmışlar ve 3. ve 4. kuşak sefalosporinlerin, aminoglikozidlerin, levofloksasinin VRE kolonizasyonunda anlamlı bir şekilde risk faktörü olduğunu, buna karşılık 1.ve 2. Kuşak sefalosporinlerin, vankomisin, teikoplanin, karbapenem, piperasilin+tazobaktam, sefaperazon+sulbaktamın VRE kolonizasyonu için risk faktörü olmadığını ortaya

koymuşlardır. Yoon ve ark.(99) sadece vankomisin kullanımını VRE kolonizasyonunda risk faktörü olarak bulurken, Pan ve ark. (89), Askarian ve ark. (100) antibiyotik kullanımını risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada VRE kolonizasyonu tespit edilen 14 hastanın 4'ünün antibiyotik kullanmadığı, 5'inin Piperasilin+tazobaktam, 4'ünün meropenem, 4'ünün antifungal, 3'ünün colistin, 3'ünün SAM, 2'sinin 3. kuşak sefalosporin, 1'inin kinolon, 1'inin daptomisin, 1'inin teikoplanin, 1'inin sefepim, 1'inin 1. kuşak sefalosporin kullandıkları belirlenmiştir. Antimikrobik kullanan ve VRE kolonizasyonu olan hastaların sayısı az olduğundan yukarıda bildirilen çalışma sonuçları ile karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Bu çalışmada VRE kolonizasyonu olan hasta sayısı az olduğundan, antibiyotik kullanımının VRE kolonizasyonuna etkisinin olup olmadığını ortaya koymak mümkün değildir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)'nde 15 Nisan 2013-15 Temmuz 2013 tarihleri arasında yatan hastalarda VRE rektal kolonizasyon oranının belirlenmesi, VRE rektal kolonize olguların demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin saptanması, VRE rektal kolonizasyonunun hastanede yatış süresi ve antibiyotik kullanımı ile ilişkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen başlıca veriler şunlardır:

1. Çalışmaya katılan 271 hastadan yatışının ilk günü, üçüncü günü ve yattığı süre boyunca haftada bir olmak üzere toplam 873 adet perirektal sürüntü örneği alındı. 271 hastanın 14'ünde VRE rektal kolonizasyonu saptandı. 14 kolonize hastadan toplam 44 üreme tespit edildi. Bu hastaların 8'inin hastaneye geldiği ilk günde VRE üremesi saptandı.
2. Örnek bazlı kolonizasyon prevalansı %5.0, hasta bazlı kolonizasyon prevalansı da %5.2 olarak bulundu. VRE kolonizasyonu tespit edilen 14 hastanın 8'sinde hastaneye başvurduğu gün alınan rektal sürüntü kültürlerinde VRE kolonizasyonu olduğundan hastanemizde kazanılan VRE insidansı %2 olarak tespit edildi. Ayrıca vaka grubunda kolonizasyon riski, kontrol grubuna göre 5.9 kat daha fazla bulundu.
3. Tespit edilen tüm VRE'ler *E. faecium* olarak tanımlandı.
4. Aynı çalışma döneminde invazif VRE enfeksiyonu saptanmadı.
5. VRE rektal kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü $23,1 \pm 17.8$ bulunurken, saptanmayan hastaların ortalama yatış günü 11.3 ± 11.2 bulundu. Uzun süre yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun daha sık görüldüğü tespit edildi.

6. Yoğun bakımda yatan 57 hastanın 6'sında (%10.5), yatmayan 214 hastanın 8'inde (%3.7) VRE kolonizasyonu saptandı ve yoğun bakımda yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun daha sık görüldüğü belirlendi.
7. Servisler arası nakil olan 47 hastanın 6'sında (%12.8), olmayan 224 hastanın 8'inde (%3.6) VRE kolonizasyonu tespit edildi. Hastaların hastane içinde, servisler arasında transferinin VRE kolonizasyonu için risk olduğu belirlendi.
8. Son bir yıl içinde herhangi bir hastaneye yatmış olan 159 hastanın 12'sinde (%7.5), yatmayan 112 hastanın 2'sinde (%1.8) VRE kolonizasyonu saptandı ve son bir yıl içinde hastanede yatmış olmanın VRE kolonizasyonu için risk faktörü olduğu görüldü.
9. Hastane enfeksiyonu gelişen 30 hastanın 6'sında (%20), gelişmeyen 241 hastanın 8'inde (%3.3) VRE kolonizasyonu saptandı ve VRE kolonizasyonu için hastane enfeksiyonu gelişmesinin risk faktörü olduğu tespit edildi.
10. VRE kolonize hastalar ile aynı serviste yatan 32 hastanın 8'i (%25), olmayan hastalar ile aynı serviste yatan 239 hastanın 6'sı (%2.5) VRE kolonizasyonunun ortaya çıktığı belirlendi. VRE kolonize hastalar ile aynı serviste yatmayan diğer hastalar için 12.9 kat fazla risk olduğu saptandı.
11. Antibiyotik kullanımı ile VRE kolonizasyonu arasında vaka sayısı az olduğundan ilişki bulunamadı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde;

1. Hastane enfeksiyonu etkenleri arasında VRE sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu hastaların önceden tespit edilebilmeleri için vankomisin ve seftazidim içeren besiyerlerinin kullanılmasının bu bakterilerin izolasyonunda kolaylık sağlayacağı,
2. VRE saptanan hastaların temas izolasyonuna alınması yanında diğer hastalara bulaşmanın ve çevresel kirlenmenin önlenmesi için doğru teknikle, doğru zamanda el yıkanması uygulamasının yerinde olacağı,
3. Hastaların hastanede yatış sürelerinin minimum düzeye indirilmesinin faydalı olacağı,
4. Hastane enfeksiyonu etkenlerinin, antibiyotiklere direnç geliştirebilme özelliği olduğundan, akılcı antibiyotik kullanımının gerekli ve yerinde olacağı,

5. Hastaların kurum içi veya kurum dışı nakillerin de, rektal kolonizasyonun erken tespiti için tarama yapılmasının faydalı olacağı,
6. VRE kolonizasyonu olan hastalar ile aynı serviste veya odada yatan hastaların kolonizasyon riskinin daha yüksek olduğundan, kolonizasyon veya enfeksiyon saptanan hastaların izolasyonunun, diğer hastalara bulaş olmaması için de uygun temizlik prosedürlerinin oluşturulmasının gerektiği,
7. Tespit edilen VRE suşlarının aynı kaynaktan yayılıp yayılmadığını tespit etmek amacıyla klonal ilişkilerinin ortaya çıkarılması için ileri laboratuvar uygulamalarının yapılmasının uygun olacağı söylenebilir.

ÖZET

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasının amacı, vankomisin dirençli enterokok rektal taşıyıcılığı sıklığını, vankomisin dirençli enterokok rektal kolonizasyonunun hastanede yatış süresi ve antibiyotik kullanımı ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızda 271 hastadantoplam 873 adet perirektal sürüntü kültürü alındı.271 hastanın 14'ünde vankomisin dirençli enterokok rektal kolonizasyonu saptandı. 14 kolonize hastadan toplam 44 üreme tespit edildi. Örnek bazlı kolonizasyon prevalansı %5.0, hasta bazlı kolonizasyon prevalansı da %5.2 olarak bulundu. Ayrıca vaka grubunda kolonizasyon riski, kontrol grubuna göre 5.9 kat daha fazla bulundu.

Tespit edilen tüm vankomisin dirençli enterokoklar *E. faecium* olarak tanımlanırken, çalışma döneminde invazif vankomisin dirençli enterokokenfeksiyonu ile karşılaşılmadı.

Vankomisin dirençli enterokokrektal kolonizasyonu saptanan hastaların ortalama yatış günü $23,1 \pm 17.8$ bulunurken, saptanmayan hastaların ortalama yatış günü 11.3 ± 11.2 bulundu. Uzun süre yatan hastalarda vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun daha sık görüldüğü tespit edildi.

Yoğun bakımda yatma($p=0.040$), servisler arası nakil olma($p=0.010$), son bir yıl içinde herhangi bir hastaneye yatma($p=0.029$), hastane enfeksiyonu tedavisi alma($p=0.002$)risk faktörü olarak tespit edildi. Ayrıca vankomisin dirençli enterokok kolonize hastalar ile aynı serviste yatmanın diğer hastalar için 12.9 kat fazla risk olduğu saptandı.

Antibiyotik kullanımı ile vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu arasında vankomisin dirençli enterokokvaka sayısı az olduğundan ilişki bulunamadı.

Anahtar kelimeler: Hastane Enfeksiyonları, Vankomisin Dirençli Enterokok, sürveyans, rektal kolonizasyon, risk faktörleri

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE HOSPITALSTAY AND THE
USE OF BROAD-SPECTRUM ANTIBOTIC AND VANCOMYCIN
RESISTANT ENTEROCOCCI (VRE) CARRIAGE AMONG
INPATIENDS IN RESEARCH ANDPRACTICE CENTER OF TRAKYA
UNIVERSITY**

SUMMARY

This prospective case – control study aimed at assessing the prevalence of rectal carriage of VRE and the relationship between rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci and the length of hospital stay as well as antibiotic use.

In our study a total of 873 perirectal swap cultures were taken from 271 patients. Rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci was determined in 14 out of 271 patients. A total of 44 growths were determined in the cultures of these 14 colonized patients. Sample based colonization prevalence was found as 5.0%, while patient based prevalence was 5.2%. In addition the colonization risk in the case group was found to be 5,9 times higher than the control group.

While all isolated vancomycin-resistant enterococci's were *E. faecium*, any case of invasive vancomycin-resistant enterococciinfection was not encountered.

The mean length of hospital stay in patients with rectal colonization of vancomycin-resistant enterococciwas 23,1±17.8, the mean length of stay in the patients without rectal colonization of vancomycin-resistant enterococciwas 11.3±11.2. Longer durations of hospital stay were associated with higher rates of vancomycin-resistant enterococciinfection.

Intensive Care Unit admission ($p=0.040$), inpatient transfer between wards ($p=0.010$), any hospital admission during the last year ($p=0.029$) and being treated for hospital acquired infections ($p=0.002$) were determined to be risk factors for rectal carriage of vancomycin-resistant enterococci. In addition, patients hospitalized in the same ward with VRE colonized patients were 12.9 times more likely to be at risk

No relationship was found between antibiotic use and vancomycin-resistant enterococccolonization consequently to the small size of the study sample.

Keywords: Nosocomial Infections, Vancomycin-Resistant Enterococci, surveillance, rectalcolonization, risk factors

KAYNAKLAR

1. Tabak F. Yoğun Bakım İnfeksiyonları: Tanımlar ve Epidemiyoloji. Köksal İ, Çakar N, Arman D(Editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları'nda.1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2005.s.45-51.
2. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J. George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet1988;1: 57-8.
3. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med1988; 319: 157-61.
4. Frieden TR, Munsiff SS, Lowe DE, et al. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City. Lancet 1993; 342: 76-9.
5. Aktaş G, Derbentli Ş, Vankomisine dirençli Enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri, İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection);2009: 23: 201-9.
6. Reese R.E, Betts R.F (Çeviri: Yılmaz M). İnfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.1088-1100.
7. Menagement of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings 2006, <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf>
8. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu Özet Veri 2012, <http://uhes.saglik.gov.tr/public/indir/UHESA%20ANAL%C4%B0Z-2012.pdf>
9. Teixera M, Carvalho G, Facklam R. Enterococcus (Çeviri: Akan Ö.) Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. (Editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009.s.430-42.
10. Ulusoy S. Çoğul Dirençli Gram Pozitif Bakteriler. Doğanay M, Ünal S.(Editörler) Hastane Enfeksiyonları'nda.Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2003.s.247-67.

11. Lin M, Weinstein RA, Hayden MK. Multiply Drug Resistant Pathogens. Jarvis WR. (Editörler). Bennet @ Brachman's Hospital Infections. 5. Baskı. Lippincott Williams@Wilkins; 2007. p.193-222.
12. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Kökenlerinin Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2004; 34:24-8.
13. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji ve Patogenez. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.189-219.
14. Yamazhan T, Ulusoy S. Vankomisin Dirençli Enterokoklar. Doğanay M, Ünal S, Şardan Y. Ç. (Editörler) Hastane Enfeksiyonları 2013. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi;2013.s.343-61.
15. Durmaz G. Enterokoklar. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2008.s.2057-65.
16. Basic Medical Microbiology. Robert F. Boyd, Bryan G. Hoerl. The Gram-positive Cocci. Fourty Edition. USA:1991;p.393-418
17. Catalase-negative, Gram-Positive Cocci. Bailey&Scett's Diagnostic Microbiology. Betty A. Forbes, Daniel F. Sahm, Alice S. Weissfeld. Twelfth Edition. Elsevier. 2007: p.265-87.
18. Müzeyyen Mamal Torun. Gram Pozitif Koklar. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Notları. Nuri Kiraz, Mustafa Samastı, Gökhan Aygün (Editörler). İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2011.s.787-832
19. Streptokoklar (çeviri: Deniz Gür) Lange, Tıbbi Mikrobiyoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi.2010:s.233-48.
20. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Beşinci Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2009.s. 649-712
21. Murray P, Rosenthal K.S, Pfaller M.A.(Çeviri: Kılıç A.)Tıbbi Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010:s.243-6.
22. Garcia L.S, Isenberg H.D. Third Edition Clinical Microbiology Prosedures Handbook volüme. PYR(L- pyrrolidonyl-β- Naphthylamide) Test. USA. 2007.3.17.41
23. Garcia L.S, Isenberg H.D. Third Edition Clinical Microbiology Prosedures Handbook volüme. Identification of Gram-positive Bacteria.2007.USA. 3.18.1
24. Facklam RR, Sahm DF. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds). Manuel of Clinical Microbiology. Sixth edition. ASM Press. Washington1995:p.308-15.
25. Facklam RR, Teixeira LM. Enterococcus. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2 (SystematicBacteriology). 9th ed. London: Edward Arnold; 1998:p.669-82.

26. Glikopeptide dirençli enterokoklar: virülans, direnç ve epidemiyolojiye ait özellikler
Current opinion in infectious diseases 2007, 20:s.384-90.
27. Sommers MH, Dowell VR. The gram positive cocci. In: Winn W, Allen S, Janda W, Konemann EW, Procop P (Eds.). Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Philadelphia: W&W Lippincott company; 2006: p.700-4.
28. Varman M, Chatterjee A, Abuhammour W. Enterococcal infection. Emedicine.com. <http://emedicine.medscape.com/article/971259-overview> last edited 12 Nov 2009.
29. Schlievert PM, Gahr PJ, Assimacopoulos AP. Aggregation and binding substances enhance pathogenicity in rabbit models of Enterococcus faecalis endocarditis. Infect Immun 1998;66: 218–23.
30. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Woods G et al. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Co, 2005:700-11.
31. Başustaoğlu A, Kılıç A. Enterokoklarda Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları ve Direnç Sorunu. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.222-43.
32. Öztürk R. Glikopeptitlere Dirençli Enterokok ve Diğer Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonlarına Yaklaşım. Arman D, Vahapoğlu H. (Editörler). Dirençli Mikroorganizma Enfeksiyonlarına Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2008.s.73-95.
33. Jones R, Marshall S, Pfaller M. Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE program: antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results and laboratory testing accuracy. Diagn Microbiol Infect Dis. 1997;29: 95-102.
34. Korten V. Enterokoklar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2002.s.1497-506.
35. Murray B. E. The life and times enterococcus. Clin. Microbiol. Rev. 1990; 3: 45–65.
36. Murray B. E. Vancomycin-resistant enterococci. Am. J. Med. 1997; 101: 284– 93.
37. Robert C, Moellering J. R. Enterococcus species bovis and Leuconostoc species. Principles and Practise of Infectious Disease 5th edition. Churchill –Livingstone;2000: 2147 – 53.
38. Akan ÖA. Enterokok türlerinin mikrobiyolojisi: Ünal S, Vahapoğlu H (Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar'ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.5-9.
39. Marothi Y.A., Agnihotri H., Dubey D., Enterokokal Resistance-An Overview, Indian Journal of Medical Microbiology,2005;p:214-219.
40. Tran J.H, Jacoby G.A, Mechanism of plasmid-mediated quinolone Resistance, Proc Natl Acad Sci U S A,2002;16;99,(8)p:5638-42.
41. Şardan Y.Ç, Aksoy D.Y, Ünal S. Glikopeptidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörler). Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008.s.331-51.

42. Şardan Y. Ç. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.263-80.
43. Murray BE. What can we do about vancomycin-resistant enterococci? Clin Infect Dis 1995; 20: 1134-6.
44. Klare I, Heier H, Claus H, et al. Enterococcus faecium strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from foodstuffs and fecal samples of humans in the community. Microb Drug Resist 1995; 1: 265-72.
45. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 507-14.
46. Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among Enterococcus faecium isolates from conventional and ecological poultry farms. Microb Drug Resist 1995; 1: 255-7.
47. Borgen K, Simonsen GS, Sundsfjord A, Wasteson Y, Olsvik O, Kruse H. Continuing high prevalence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms three years after avoparcin was banned. Microb Drug Resist 1999; 5: 135-9.
48. Şardan Y.Ç, Alp Ş. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. Hacettepe Tıp Dergisi.2008;2: 89-95.
49. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suşu. ANKEM Derg 1999; 13: 1-4.
50. Akıncı E, Kılıç H, Karabiber M ve ark. İki hastanın kan kültüründen izole edilen vankomisin dirençli Enterococcus faecium suşları. Flora 2002; 7: 126.
51. Aydoğan H, Beşirbellioğlu B, Alaca R, Başustaoğlu A, Dizer U, Özyurt M. GATA'da izole edilen ikinci glikopeptid dirençli Enterococcus faecium. Gülhane Tıp Derg 2002; 44: 82.
52. Tuncer İ, Altun B, Reisli İ, Köksal Y, Kaya M, Arslan U. Meram Tıp Fakültesi hastanesinde izole edilen ilk glikopeptid dirençli Enterococcus faecium suşu. ANKEM Derg 2003; 17: 405-8.
53. Ertek M, Yazgı H, Aktaş AE, Erol S. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. İnfek Derg 2003; 4: 447-51.
54. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarında antimikrobiyal direnç. ANKEM Derg 2004; 18: 49-52.
55. Celkan T, Apak H, Özkan A, Özer Y, Diren Ş, Yıldız İ. Bir hematoloji servisinde vankomisine dirençli enterokok sepsisi ve kolonizasyonu. ANKEM Derg 2004; 18: 176-9.
56. Mamal Torun M, Altınkum SM, Bahar H, Kocagöz S, Biçer P, Demirci M. Vankomisine dirençli Enterococcus faecium kökenlerinde genotipik ve fenotipik özelliklerin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 153-8.

57. Mete B, Saraçlı MA, Aygün G ve ark. Vankomisine dirençli enterokok salgınının epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik olarak irdelenmesi. ANKEM Derg 2005; 19 (Ek 1): 29.
58. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2006; 20: 145-7.
59. Cömert FB, Kulah C, Aktas E, Ozlu N, Celebi G. First isolation of vancomycin-resistant enterococci and spread of a single clone in a university hospital in Northwestern Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 57-61.
60. Esen Ş. Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2012.s.245-61.
61. Taşova Y, İnal AS. Enterokok enfeksiyonlarında klinik: Şardan YÇ (Editör). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar'ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2004:s.17-22.
62. Çavuşlu Ş. Enterokokİnfeksiyonları. Pekcan M, Pahsa A, Görenek L, Beşirbellioğlu B.A.(Editörler) Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Gata Yayınları; 2005:s.353-73.
63. Salgado CD, FarrBM. Outcomes associated with Vancomycin-resistant enterococci: A mete-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(9):690-9.
64. Shlaes DM, Levy J, Wolinsky E. Enterococcal bacteremia without endocarditis. Arch Intern Med 1981;141:578-81.
65. Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakunakorn C. Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospital. Am J Med 1986;81: 601-4.
66. Maki DG, Agger WAA. Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis and management. Medicine 1988;67: 248-69.
67. Leblebicioğlu H, Esen S: Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp Infect 2003;53: 207-10.
68. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. Int J Antimicrob Agents 2008;31(2):99-106.
69. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Kontrol Birimi Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Sürveyans Protokolü <http://hastaneenfeksiyonlari.saglik.gov.tr/dosya/VRE.pdf>
70. Usluer G. İzolasyon Yöntemleri. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi;2003.s.77-90.
71. Şahin H, Akıncı G. İzolasyon Yöntemleri. Türkyılmaz R, Dokuzoğuz B, Çokça F, Akdeniz S (Editörler). Hastane Enfeksiyonları Kontrolü El Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi;2004.s.309-16.
72. Usluer G. İzolasyon Yöntemleri. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi;2013.s.51-70.

73. Daniel J. Diekema ve Michael A. Pfaller (Çeviri: Beşirbellioğlu B.) Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. (editörler). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. s.118-28.
74. Uzun Ö. Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar. Doğanay M, Serhat Ü.(Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:s. 35-57.
75. Türkyılmaz R. Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar. Türkyılmaz R, Dokuzoğuz B, Çokça F, Akdeniz S. Hastane Enfeksiyonları El Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: s. 127-52.
76. Şardan Y.Ç. Hastane Enfeksiyonları Tanı Kriterleri. Doğanay M, Serhat Ü. Şardan Y.Ç.(Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2013: s.215-55
77. Öztürk R, Tayran N. Hastane Enfeksiyonları Ve Yönetimi. Altındiş M. (Editör). Hemşireler İçin Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2010:s.125-48.
78. Gürsoy B. Hastane Enfeksiyonlarında Maliyet Analizi: Olgu-Kontrol Çalışması Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;5(1):15-21.
79. Yalçın A.N, Enfeksiyon Kontrolünde Maliyet Analizi. Doğanay M, Serhat Ü. Şardan Y.Ç.(Editörler). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2013: s. 113-23.
80. Mandel G.L,Bennett J.E., Dolin R., Infection Disease Seventh Edition p.2643-51.
81. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Beşinci Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2009.s. 71-96.
82. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Beşinci Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2009.s. 495-523.
83. J W Weinstein, S Tallapragada, P Farrel and L M Dembry. Comparison of Rectal and Perirectal Swabs for Detection of Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci Journal Of Clinical Microbiology. Jan. 1996, p. 210–2.
84. Gambarotto K, Ploy M. C, Turlure P.et al. Prevalance of vancomycinresistantenterococci in fecal samples from hospitalized patients and nonhospitalized controls in a Cattle-Rearing area of France. J. Clin. Microbiol. 2000; 38 (2): 620 – 4.
85. Morgan D.J, Day H.R, Furuno J.P, Young A, Johnson K, Bradham D, Perencevich E.N. Improving Efficiency in Active Surveillance for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus or Vancomycin-Resistant Enterococcus at Hospital Admission. Infect Control Hosp Epidemiol. Dec 2010; 31(12): 1230–5.
86. Furuno J,P, Perencevich E.N, Johnson J.A, Wright M, McGregor J.C,Morris J.G et al.Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Vancomycin-resistant Enterococci Co-colonization. Emerging Infectious Diseases. 2005;11(10):1539–44.
87. Saymer HS. Hastanemizde Sürveyansla Saptanan VRE'lerin Dağılımı, Antibiyotik Duyarlılıkları Ve Kolonize Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2008.

88. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jul 2002; 43(3):183-8.
89. Pan S-C, Wang J-T, Chen Y-C, Chang Y-Y, Chen M-L. Incidence of and Risk Factors for Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients in the Intensive Care Unit. *PLoS ONE*. October 2012; 7(10): e47297.
90. Furtado GHC, Martins ST, Coutinho AP, Wey SB, Medeiros EAS. Prevalence and Factors Associated With Rectal Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization in Two Intensive Care Units in São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9(1):64-69.
91. Arıcan K. Yoğun Bakım Ünitelerinde Vankomisine Dirençli Enterokokların Değerlendirilmesi. İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydar Paşa Eğitim Hastanesi; 2011.
92. Martone W. J. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 1998; 19: 539 – 45.
93. Karagöz G. Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisin Dirençli Enterokok Taşıyıcılığının Araştırılması. İstanbul: Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;2005.
94. Warren D.K, Kollef M.H, Seiler S.M, et al. The epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in the medical intensivecare unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2003; 24: 257 - 63.
95. Sohn KM, Peck KR, Joo E, Eun Ha Y, Kang C, Chung DR, Lee NY, Song J. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17 s:240-6.
96. Karki S, Land G, Aitchison S, Kennon J, Johnson PD, Ballard SA, Leder K, Cheng AC. Long-term carriage of vancomycin-resistant enterococci in patients discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3374-9.
97. Zhou Q, Moore C, Eden S, Tong A, McGeer A. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommate contacts of patients colonized or infected with VRE in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29: 398–403.
98. Iris N.E, Sayiner H, Yıldırım T, Şimşek F, Arat M.E. Vancomycin-resistant *Enterococcus* carrier status in the reanimation units and related risk factors. *American Journal of Infection Control*. 2013;41: 261-2.
99. Yoon YK, Lee SE, Lee J, Kim HJ, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among patients in intensive care units: a case–control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1831–8.

100. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *International Journal of Infectious Diseases* 2008; 12: 171-5.

RESİMLEMELER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Vankomisinli seftazidimli enterokokosel agarda kahve-siyah pigmentli enterokok kolonileri.....	21
Şekil 2. A. Enterokokosel broth'un yeni ekim yapılmış hali B. Enterokokosel broth'ta 24-48 saat sonra kahve-siyah renkli pigment oluşumu	22
Şekil 3. Vaka grubundaki hastaların mesleklerinin dağılımı	27
Şekil 4. Kontrol grubundaki hastaların mesleklerinin dağılımı	27
Şekil 5. Vaka grubundaki hastaların eğitim durumlarının dağılımı	28
Şekil 6. Kontrol grubundaki hastaların eğitim durumlarının dağılımı	28
Şekil 7. Hastaların tanılarının dağılımı	29
Şekil 8. Hastaların servislere göre dağılımı.....	29
Şekil 9. Vaka ve kontrol gruplarındaki örnek sayıları ve saptanan vankomisin dirençli enterokoklu olguların günlere göre dağılımı	30

TABLolar

Tablo 1. Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri	16
Tablo 2. "Clinical Laboratory Standards Institute" Kriterlerine göre disk difüzyon testinde antibiyotik duyarlılıkları.....	24
Tablo 3. "Clinical Laboratory Standards Institute" kriterlerine göre vankomisin E-test minimal inhibitör konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) düzeyleri	25

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarındaki örnek sayıları ve saptanan vankomisin dirençli enterokoklu olguların haftalara göre dağılımı	30
Tablo 6. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu saptanan hastaların dağılımı	31
Tablo 7. Örnek bazlı vankomisin dirençli enterokok kolonizasyon oranlarının dağılımı	32
Tablo 8. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun yatış süresi ile ilişkisi	
Tablo 9. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun hasta risk faktörleri ile ilişkisi	32
Tablo 10. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun kullanılan antibiyotik ve antifungaller ile ilişkisi	34
Tablo 11. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun yoğun bakım ünitesinde yatış ile ilişkisi	35
Tablo 12. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun servisler arası nakil ile ilişkisi	35
Tablo 13. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun invazif girişimler ile ilişkisi	36
Tablo 14. Altta yatan hastalıklar ile vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ilişkisi	37
Tablo 15. Son bir yılda hastanede yatışın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi	38
Tablo 16. Son altı ayda yoğun bakımda yatışın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi	38
Tablo 17. Kemoterapi ve vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ilişkisi	39
Tablo 18. Hastane enfeksiyonu gelişiminin VRE kolonizasyonu ile ilişkisi	39
Tablo 19. Diğer hastane enfeksiyonu etkenlerinin vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi	40
Tablo 20. Vankomisin dirençli enterokok rektal kolonize hasta ile aynı serviste bulunmanın vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilişkisi	41

EKLER

EK-1

Aydınlatılmış Onam Formu

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.01.2013 tarih ve 01/05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Merkezi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0-284-2357641 (dahili 4048) veya numaralı telefonlardan Hemşire Serap Keskin'e başvurabilirsiniz.

- 1. Araştırmanın bilimsel adı:** Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Hastanede Yatan Hastalarda Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Taşıyıcılığının Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı ve Hastanede Yatış Süresi ile İlişkisi
- 2. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Hastanede yatan hastalarda antibiyotiklere dirençli bakteri taşıyıcılığının, antibiyotik kullanımı ve hastanede uzun yatış süresi ile ilişkisi
- 3. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Şaban Çavuşlu, Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- 4. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Hastane tabanlı laboratuvara dayalı yüksek lisans tez çalışması
- 5. Araştırmanın amacı:** Uzun süre hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı barsaklarda bulunan bazı bakterilerin dirençli hale gelmesine yol açar. Hastanede uzun süre yatışın ve antibiyotik kullanımının, hastane enfeksiyon etkeni olan enterokok cinsi bakterilerde, vankomisin içeren antibiyotiğe direnç durumu araştırmaktır.
- 6. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** Çalışmanın yapılabilmesi için yapılacak tüm prosedürler tamamlandıktan sonraki ilk ayın birinci gününden itibaren 6 ay süre ile örnekler toplanacaktır. Sonuçlar değerlendirilip istatistikleri yapıp tez yazılmasından sonra çalışmanın sonlanması planlanmaktadır.
- 7. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**
 - Uzun süreli yatışı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan 120 20 hasta
 - Uzun süreli yatışı olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olmayan 120 20 hastadan örnek alınması planlanmaktadır.
- 8. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Uzun süre hastane yatışı olan, geniş spektrumlu antibiyotik alan/almayan, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar veya bilinci kapalı hastalarda ailesinden izin alınan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.
- 9. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Sizden dışkı örneğiniz alınacak. Dışkı veremiyorsanız makattan sürüntü kültürü alınabilir. Bu örnekler Mikrobiyoloji laboratuvarında mikroskopik bazı incelemelere alınacak ve kültürde üretilen bakterilerde vankomisin içeren antibiyotiğe direnç araştırılacaktır. Çalışma sırasında toplanan kişisel bilgileriniz kesinlikle kullanılmayacak ve gizli kalacaktır.
- 10. Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Bu çalışma sizin için risk taşımamaktadır.
- 11. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Sizin için doğrudan bir fayda yok ama bilime katkı sağlamış olacaksınız. Böylece diğer hastalar veya sizin daha sonraki yatışlarınızda gereğinden uzun yatırılmamanız ve antibiyotiklerin akılcı kullanılması için bu çalışmanın örnek olması planlanmaktadır.
- 12. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:** Hemşire Serap Keskin,Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, 0-284-2357641-(4048 dahili) veyatelefon numaralarından ulaşabilirsiniz.

- 13. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırma giderleri ve bütçesi Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Merkezi tarafından karşılanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizden hiçbir mali gider talep edilmeyecektir.
- 14. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Çalışmaya katılmak için gönüllülük esastır. Karar değiştirirseniz kendi isteğiniz ile çalışmadan çekilebilirsiniz.
- 15. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak:** Size ait tüm kişisel bilgiler ve laboratuvar verileri hiçbir şekilde kimseye verilmeyecektir. Sadece sorumlu araştırmacıda bulunacaktır.
- 16. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonunda elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilecek, tez yazımında kullanılacaktır. Laboratuvar sonuçları sizlere bildirilmeyecektir

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmedigimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

EK-3

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI						
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TÜTF-GOKAEK 2013/04			
	PROTOKOL ADI		Trakya Üniversitesi Sağlık, Araştırma ve Uygulama Merkezinde Hastanede Yatan Hastalarda Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) Taşıyıcılığının Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı ve Hastanede Yatış Süresi ile İlişkisi			
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI		Prof. Dr. Şaban ÇAVUŞLU			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal		Çok Merkez Uluslararası		
Tarih:02.01.2013						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01/05		Universitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şaban ÇAVUŞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Serap KESKİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, başvuru değerlendirme formunda bildirilen eksiklikler giderildikten sonra yeniden görüşülmesine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
	ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	izimli
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıklar	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıklar	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	izimli
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cengiz TUĞLU Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıklar	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	izimli
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı