

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKLARIN
KOLONİZASYON/İNFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR.NİHAT ÇANDIR**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.NURİYE TAŞDELEN FIŞGIN**

SAMSUN/ 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile beni beni yetiştiren Prof.Dr. Necla TÜLEK, Prof.Dr. Hakan LEBLEBİCİOğLU, Prof.Dr. Mustafa Sünbül, Prof.Dr. Levent DOđANCI, Prof.Dr. Cafer EROđLU, Doç.Dr. şaban ESEN, Yrd.Doç.Dr. Esra TANYEL, Yrd.Doç.Dr. Özlem ACİCBE, Yrd.Doç.Dr. Aydın DEVECİ' ye, tez çalışmamı yöneten Yrd.Doç.Dr. Nuriye TAŞDELEN FIŞGIN ' a, ilgi ve katkıları ile tez çalışmamda emeği geçen Prof.Dr. Belma DURUPINAR ve Yrd.Doç.Dr. Çađatay Acuner'e, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesinden Prof.Dr. Deniz GÜR'e, birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarıma, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen İnfeksiyon Hastalıkları Kliniđi personeli ve hemşirelerine, İnfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine, Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini daima yanımda hissettiğim aileme ve sevgili eřim Ayře ÇANDIR'a teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	33
BULGULAR	37
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	57
EK-1	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Lancefield' in Streptokok Sınıflaması

Tablo 2 : Gram Pozitif Katalaz Negatif Kokların Fenotipik Özellikleri

Tablo 3 : Bazı Enterokok Türlerinin Ayırt Edici Fenotipik Özellikleri

Tablo 4 : Enterokoklarda Vankomisine Direnç Tipleri ve Özellikleri

Tablo 5 : Sürveyans Verileri

Tablo 6 : Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kültürlerin Kliniklere Göre Dağılımı

Tablo 7 : Dahiliye-1 Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 8 : Dahiliye- 2 Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 9 : Genel Cerrahi Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 10 : Pediatri İnfeksiyon Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 11 : Süt Çocuğu Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 12 : Pediatri Yoğun Bakım Kliniğine Ait Sonuçlar

Tablo 13 : VRE İnfeksiyonu Saptanan Hastaların Özellikleri

KISALTMALAR

VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok

KRY: Kronik Renal Yetmezlik

APACHE: Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation

PCR: Polimerase Chain Reaction

PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

NNISS: National Nosocomial Infections Surveillance System

HICPAC: Hospital İnfection Control Practices Advisory Committee

CDC: Centers for Disease Control of Prevention

TPN: Total Parenteral Nutrition

CLSI: Clinical Laboratory Standards Instutie

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada farklı kliniklerde vankomisin dirençli enterokoklara(VRE) bağlı gelişen infeksiyonların saptanmasının ardından, bu kliniklerde VRE kolonizasyonunun tespiti ve VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında 9 Eylül 2007- 31 Mart 2008 tarihleri arasında yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2007 tarihinde Pediatri İnfeksiyon kliniğinde bir hastanın beyin omurilik sıvısında VRE izolasyonunu takiben hastanın bulunduğu klinik ve daha önce yattığı klinikler olan süt çocuğu ve pediatri yoğun bakımda ünitesinde sürveyans çalışması başlatıldı. Bu tarihler arasında Dahiliye 1 ve 2 ile Genel Cerrahi kliniklerinde etken olarak VRE saptanması üzerine sürveyans çalışması bu kliniklerde de yapıldı. Olası risk faktörleri hasta takip formlarına retrospektif olarak kaydedildi. Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji laboratuvarında bakteriler tanımlandı. Tanımlanan bakteriler PCR yöntemi ile genotip tayini için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1394 hastadan, toplam 2840 rektal sürüntü örneği alındı. Toplam 141 hastada VRE kolonizasyonu (% 10.1) saptandı. VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için belirlenen risk faktörleri: Hastanede yatış süresi tüm kliniklerde, kadın cinsiyet Genel Cerrahi, hemodializ Dahiliye-1, antibiyotik kullanımı Dahiliye-1, Dahiliye-2 , Genel Cerrahi, Nazogastrik tüp kullanımı Dahiliye-2 ve Pediatri İnfeksiyon, Vankomisin kullanımı Dahiliye-2, Pediatri İnfeksiyon ve Süt Çocuğu kliniklerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Vankomisin dirençli enterokokların tamamı *E.faecium* idi ve VanA fenotipine sahipti. PCR ile DNA analizi yapılan 57 suş *E.faecium* olarak saptandı.

Sonuç: Uzun süre hastanede yatan ve antibiyotik tedavisi alan hastalar VRE kolonizasyonu/infeksiyonu açısından risk altındadırlar. Vankomisin dirençli

enterokok kolonizasyonu/infeksiyonu saptanan hastane birimlerinde aktif sürveyans çalışması yapılması önerilmektedir. Yayılımın önlenebilmesi içinde temas ve izolasyon yöntemlerinin uygulanması önemlidir.

Yeni dirençli suşların önlenmesinde antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesi önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: VRE, Sürveyans, *E.faecium*, PCR, Fenotip

ABSTRACT

Aim: The purpose of this research was to determine the VRE colonization and establish the risk factors for VRE colonization/infection in different clinics after determination of VRE related infections in same clinics.

Materials and Methods: The study was performed at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of the Ondokuz Mayıs University during 9 September 2007 – 31 March 11 2008. In September 2007, after isolation of the VRE from cerebrospinal fluid of the patient at pediatric infectious clinic, a surveillance study was started at pediatric intensive care unit and infant care service where the patient was treated. After detection of the VRE at internal medicine clinics 1 and 2 and general surgery clinic a surveillance study was started at those clinics also between these dates. Possible risk factors were entered to follow up forms retrospectively. Bacteria were defined at Microbiology and Clinical Microbiology laboratories. Defined bacteria were sent to Microbiology and Clinical Microbiology laboratories of the Hacettepe University for genotypic determination with PCR method.

Findings: The total number of rectal smears taken from patients (n=1394) were 2840. VRE colonization was detected in 141 patients (%10.1). Specified risk factors for colonization/infection: length of hospital stay –all clinics; female gender – General Surgery; haemodialysis –Internal Medicine 1; antibiotic use –Internal Medicine 1-2 and General Surgery; nasogastric tube use – Internal Medicine 2 and Pediatric Infectious Disease and Infant Care Unit were found statistically significant ($p<0.05$). All of vancomicine resistant enterococci were *E.faecium* and possessed VanA phenotype. DNA analyses with PCR of 57 strains determined *E.faecium*.

Conclusion: Long time hospitalized and antibiotic using patients are at high risk for VRE colonization/infection. A surveillance study is recommended at vancomicine resistant enterococcus colonization/infection detected clinics. To prohibit spread it is important to perform contact and isolation techniques. Reviewing of antibiotic use policy will be crucial to predict incoming resistant strains.

Key Words: VRE, Surveillance, *E.faecium*, PCR, Phenotype

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enterokoklar, hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilen mikroorganizmalardır. Uzun süreli hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, altta yatan ciddi hastalıklar (hematolojik malignensi ve solid tümör hastaları, nötropeni, immunsupresyon, kronik renal yetmezlik ve hemodializ, organ transplantasyonu yapılanlar), invaziv girişim uygulananlar vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ve infeksiyonu için risk faktörleri olarak sayılabilir (1,2).

Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yapısal ve kazanılmış direnç özelliklerinin olması ve hastane kökenli infeksiyonlara giderek artan oranlarda neden olmaları, enterokokları sorunlu mikroorganizmalar haline getirmiştir (3). Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) ilk kez 1988 yılında İngiltere ve Fransadan bildirilmişlerdir (1). Ülkemizde ise ilk VRE izolasyonu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde olmuştur (4). Daha sonra ülkemizden birçok merkez VRE bildiriminde bulunmuştur.

Vankomisin dirençli enterokokların en yaygın klinik görünümü herhangi bir semptomla sonuçlanmayan intestinal kolonizasyondur. Ancak intestinal kolonizasyon VRE'nin diğer hastalara geçişinde rezervuar görevi yapabilir (2). Ayrıca enterokokal infeksiyonların kaynağı hastane cansız ortamında ve hastane personelinde kolonize olmuş suşlar olabilir (5).

Bu çalışmanın amacı farklı kliniklerde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

ENTEROKOKLAR

Günümüze kadar streptokokların sınıflandırılmasında çeşitli yöntemler uygulanmıştır. 1930 yılında Rebecca Lancefield hücre duvarındaki karbonhidrat antijenlerine göre streptokokları serolojik gruplara ayırmıştır (Tablo. 1) Sherman ise hemoliz, üreme sıcaklıkları (10°C- 45°C), biyokimyasal özellikleri ve antijenik yapılarına göre streptokokları gruplandırmıştır. Enterokoklar 1984 yılına kadar Lancefield sınıflamasında D grubu streptokoklara dahil edilmiş ve bu yıldan sonra Schleifer ve Kilpper-Balz tarafından yapılan genetik çalışmalar sonucunda *Streptococcus faecalis* ve *Streptococcus faecium* suşlarının ayrı bir genus olarak ele alınmasına karar verilmiştir. Bu genus *Enterococcus* olarak isimlendirilmiştir (6,1).

Tablo.1: Lancefield' in Streptokok Sınıflaması

Lancefield	TÜRLER	Hemoliz
Grup		
A	<i>Streptococcus pyogenes</i>	B
B	<i>Streptococcus agalactiae</i>	β,
C	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	B
	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	B
D	Enterococci	Γ
	<i>Enterococcus faecalis</i>	
	<i>Enterococcus faecium</i>	
	Nonenterococcal	
	<i>Streptococcus bovis</i>	
G	<i>Streptococcus canis</i>	B

MİKROBİYOLOJİK, ÜREME VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Enterokoklar oval biçimde, tekli, ikili veya kısa zincirler halinde bulunan, fakültatif anaerob, gram pozitif koklardır (6). Sitokrom enzimleri olmadığından katalaz negatiftirler (9). L-pirolidonil- β -naftilamidi (PYR) hidroliz ederler. Enterokoklar *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus columbae*, *Enterococcus saccharolyticus* hariç PYR (+) dir. Enterokoklar, karbonhidrat metabolizmaları bakımından fermentatif mikroorganizmalardır. Glikoz fermentasyonu sonucu son ürün olarak laktik asit oluştururlar. Glikozdan gaz oluşturmamaları *Leuconostoc* cinsi bakterilerden ayrımında önemli bir özelliktir (7).

Lactococcus, *Aerococcus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi bazı gram pozitif, katalaz negatif koklarda da benzer özellikler bulunur (Tablo. 2) *Lactococcus* ve *Aerococcus* türleri grup D antiserumu ile reaksiyon vermemeleri; *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri de PYR negatif olmaları ile enterokoklardan ayrılırlar (8). Enterokokların bazı türleri (*E.casseliflavus*, *E.gallinorum*) hareketli diğerleri hareketsizdir.

Tablo. 2: Gram Pozitif Katalaz Negatif Kokların Fenotipik Özellikleri (7)

GENUS	Vankomisin	Glikozdan gaz oluşturma	PYR	LAP	%6.5 NaCl	10°C'de üreme	45°C'de üreme	Eskülin hidrolizi	Hareket
Enterococcus	S-R	-	+	+	+	+	+	+	D
Streptococcus	S	-	-,**	+	-*	-	D	D	-
Lactococcus	S	-	+	+	D	+	D	+	-
Leuconostoc	R	+	-	-	D	+	D	D	-
Pediococcus	R	-	-	+	D	-	D	-	-
Gemella	S	-	D	+	-	-	-	-	-
Vagococcus	S	-	+	+	+	+	D	+	+

PYR: L-pyrrolidonyl- β -naphthylamide, LAP: Lösün aminopeptidaz yapımı, D: Değişken, S:Duyarlı, R: Dirençli

*Bazı beta-hemolitik streptokoklar %6.5 NaCl' de ürerler. ** Grup A streptokoklarda görülebilir

Enterokoklar koyun kanlı agarda kolaylıkla üreyebilirler. Kanlı agarda gri renkli, parlak büyükçe koloniler yaparlar. Bazı *E.faecalis* suşları koyun kanlı agarda hemoliz oluşturmazken; tavşan, at ya da insan kanı içeren besiyerinde beta-hemoliz oluştururlar. Bazı *E.durans* suşları da besiyerinde bulunan kanın özelliği ile ilişkili olmaksızın beta-hemoliz oluştururlar. Diğer enterokoklar kanlı agarda ya alfa-hemoliz oluştururlar ya da hemolitik özellik göstermezler (7).

Enterokoklar dış ortam koşullarına, fiziksel ve kimyasal etkenlere oldukça dayanıklı bakterilerdir. 10-45°C ısı aralığında, P^H 9.6' da ve ortamda % 6.5 NaCl varlığında üreyebilirler (9). % 40 safralı ortamda ürerler. Eskülünü hidrolize ederler. Bu ise enterokok ve D grubu streptokokların ayırımında yararlanılan bir özelliktir. Enterokoklarda çeşitli fizyolojik testler uygulanarak tür ayırımına gidilir (Tablo. 3)

Tablo. 3: Bazı Enterokok Türlerinin Ayırt Edici Fenotipik Özellikleri (7)

TEST	<i>E.faecalis</i>	<i>E.faecium</i>	<i>E.hirae</i>	<i>E.durans</i>	<i>E.gallinarum</i>
L- arabinoz	-	+	-	-	+
Mannitol	+	+	-	-	+
Sorbitol	+	D	-	-	+
Raffinoz	-	D	D	-	+
Sükroz	+	+	+	-	+
Sorboz	-	-	-	-	-
Hareket	-	-	-	-	+
Pigment	-	-	-	-	-
% 6.5 NaCL	+	+	+	+	+
PYR	+	+	+	+	+

D: değişken

Enterokok türleri, mannitol ve sorbozdan asit fermantasyonu ve arjinini hidroliz edebilme özelliklerine göre beş grupta incelenmektedirler (7).

Grup 1: Bu gruptaki türler, sorboz içeren sıvı besiyerinde asit oluşturmaları ve arjinini hidroliz edememeleri ile diğer gruplardan ayrılır. *Enterococcus*

malodoratus, *Enterococcus pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus raffinosus* bu grupta yer alırlar.

Grup 2: Mannitol sıvı besiyerinde asit oluştururken, sorbozu fermente etmezler, arjinini hidroliz ederler. *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Enterococcus caselliflavus*, *E. gallinarum*, *Enterococcus mundtii* bu grupta bulunurlar.

Grup 3: Mannitolü fermente etmezler, arjinini hidrolize ederler. *E. durans*, *E. hirae* ve *Enterococcus dispar* bu gruptadır.

Grup 4: Bu gruptaki türler mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmaz. *Enterococcus sulfurens* ve *Enterococcus cecorum* bu gruptadır.

Grup 5: Bu gruptaki türler ise arjinini hidroliz etmezler, mannitolü sıvı yerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar. *Enterococcus columbae* bu gruptadır.

ENTEROKOK TÜRLERİNİN İZOLASYONU VE İDENTİFİKASYONU

Enterokoklar, koyun kanlı triptikaz soy, % 5 koyun kanlı, beyin-kalp infüzyon agar ya da herhangi bir kanlı agarda kolaylıkla ürerler. Enterokok içermesi olası örneklerin transportunda özel bir yaklaşıma gerek olmayıp her türlü transport besiyeri kullanılabilir. Ancak bir saati geçmeyecek sürede ekim yapılmalıdır. Kültürü yapılacak örnek gram negatif bakteri de içeriyorsa enterokok izolasyonu için seçici özellikte besiyeri kullanılması önerilir. Bu amaçla enterococcosel agar, kolombia kolistin nalidiksik asit agar besiyerleri kullanılabilir. Vankomisin dirençli enterokok yayılımının önlenmesinde ilk adım, VRE' nin mümkün olduğunca çabuk saptanması ve tanımlanmasıdır. Bu amaçla, enterokok izolasyonu ve tanımlanmasında kullanılan besiyerlerine vankomisin ilave edilir. Optimal vankomisin yoğunluğu 6 µg/mL'dir .

Katalaz negatif gram pozitif kokun ön tanısı enterokok olarak yapıldıktan sonra fizyolojik testler ya da yarı/tam otomatize identifikasyon sistemleri kullanılarak tür ayırımına gidilir. Konvansiyonel fizyolojik testler hızlı değildir ve inkubasyon için uzun süre ister. Bu yüzden otomatize veya yarı otomatize sistemler tercih edilir. APİ 20S, APİ Rapid ID 32Strep, Vitek 1-2 örnek verilebilir.

Ayrıca tür tayini için daha çok toksonomik amaçla değil de, hastane kaynaklı enterokok epidemilerinde kaynak ve bulaş yollarını saptamaya yönelik

moleküler yöntemlerde vardır. Bunların en önemlileri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) dir (7).

VİRÜLANS FAKTÖRLERİ VE PATOJENİTE

Enterokoklar düşük virülanslı bakterilerdir. Buna rağmen toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı infeksiyonlarda önemli etkenlerdir. Pek çok antibiyotiğe karşı intrinsek olarak dirençli olmaları, diğer antibiyotiklerde kolaylıkla direnç geliştirebilmeleri ve çevreye adaptasyonlarının iyi olması nedeni ile diğer patojenlerden daha avantajlı hale gelmektedirler. Nozokomiyal enterokok infeksiyonları başlıca iki yol izler. İlki hastanın hastaneye yatışından kısa bir süre sonra intestinal florasında bulunan ve antibiyotik direnci, sitolitik toksin oluşturma gibi virülans özelliklerine sahip suşlar, antibiyotik kullanımı sonucu, duyarlı suşların ortadan kalkmasıyla birlikte sayıca artarlar. Daha sonra gastrointestinal floradan kaynaklanan bu suşlar doku invazyonuna neden olur. Enterokok türleri arasındaki farklılıklar ve antibiyotik direnci özellikleri, infeksiyonun seyrini ve mortalite oranını etkilemektedir (7).

1. Sitolizin: *E.faecalis* suşlarında % 60'a varan sıklıkta saptanan bir virülans faktörüdür. Sitolizin kodlayan gen bölgesi plazmid üzerinde ya da bakteriyel kromozoma integre olarak bulunur. Bu toksin insan ve at kanlı agarda β -hemolize neden olurken koyun kanlı agarda hemolize yol açmaz. Bu özellik klinik laboratuvarında tanısal açıdan önemlidir. Yapılan çalışmalar enterokok infeksiyonlarında sitolizinin toksik rolü olduğunu bulmuştur (7). Toksik etkisine ek olarak birçok gram pozitif bakteriye karşı da bakteriosin aktivitesi vardır. *E.faecalis'* in neden olduğu infeksiyonlarda etkili antibiyotik tedavisine rağmen önemli inflamatuvar sekellerin eşlik ettiği ortaya konmuştur (10).

2. Agregasyon Faktörü: *E.faecalis* izolatlarında feromonlarla sentezi ve salınımı indüklenen yüzey proteindir. Alıcı ve verici hücre birleşmesini sağlayarak plazmid transferini kolaylaştırır. Agregasyonu sağlayarak enterokokların kalp kapaklarına ve böbrek epitel hücrelerine bağlanma yeteneğini artırarak bakterinin endokardit ve üriner sistem infeksiyonu oluşturmaya katkıda bulunur (7). Enterokokal yüzeyin hidrofobitesini artırarak fagozomlara kolesterolün birleşmesini indükler sonuçta lizozomal

veziküllerle birleşmeyi önler veya geciktirir. Nötrofillere *E.faecalis*' in direkt opsoninden bağımsız olarak bağlanmasını artırır ve nötrofil içinde yaşam süresini uzatır (10).

3. Jelatinaz (Proteaz) : Bu enzim jelatin, kollajen, kazein, hemoglobin, insülin, fibrinojen gibi biyolojik olarak aktif peptidleri parçalayabilen bir ekstrasellüler çinko-endopeptidazdır. Hastanede yatanlarla toplumdaki bireyler arasında feçesten izole edilen enterokoklar arasında jelatinaz üretiminin farklı olduğu düşünülmektedir (11). *E.faecalis* suşlarının neden olduğu endokardit ve nozokomial infeksiyonlarda proteaz üretiminin daha fazla olduğu bulunmuştur (12).

4. Ekstrasellüler Süperoksit: *E.faecalis* suşlarının çoğu ve bazı *E.faecium* suşları tarafından sentezlenmektedir (7). Süperoksitlerin proteinler, nükleik asid ve lipidler gibi biyolojik yapılar üzerinde tahrip edici etkileri vardır. Bakteriyemi ve endokardit ile ilişkili suşlardaki üretiminin sağlıklı kişilerdekinden fazla olduğu bulunmuştur (13).

5. Biofilm Oluşturma: Biofilm oluşturma enterokok infeksiyonlarının patogeneğinde de önemlidir. *E.faecalis*, *E.faecium*'dan daha fazla biofilm oluşturur. Biofilm oluşumu ile bakteri fagositoza karşı direnç, antibiyotiklerin etkisinden korunma ve yabancı cisimlere kolay yapışma özellikleri kazanır (14).

6. Seks Feromonleri: Kromozomal olarak kodlanan, 7-8 aminoasid uzunluğunda, hidrofobik peptidlerdir. *E.faecalis*'te sinyal peptidi olarak fonksiyon görürler. Ayrıca nötrofiller için kemotaktik etkili olup süperoksit üretimini ve lizozomal enzim salınımını uyarır (13).

ENTEROKOKLARIN NEDEN OLDUĞU İNFEKSİYONLAR

Enterokoklar hospitalize hastalar arasında üçüncü en sık görülen patojen olup, hastane infeksiyonlarının yaklaşık % 12' sinden sorumludur. *E.faecalis* % 85-89 oranı ile ilk sırada , % 10-15 ile *E.faecium* ikinci sırada izler (15). Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonlarının yüksek mortalite ve sınırlı tedavi seçenekleri vardır. Bu yüzden tüm dünya da ciddi bir sağlık sorunu olarak ele alınmalıdır (16).

Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonu genellikle bu bakteri ile kolonize hastalarda gelişir. Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonunun en sık görüldüğü hasta grupları hematolojik malignensili hastalar, organ transplantasyonu yapılanlar ve immünsüpresif hastalardır (17).

Üriner Sistem İnfeksiyonları

Enterokokların neden olduğu en sık infeksiyondur. Vankomisin dirençli enterokokların neden olduğu üriner sistem infeksiyonları sistit, pyelonefrit, prostatit ve perinefritik abse şeklindedir (2). Bu infeksiyon şekli çoğunlukla nozokomiyaldir ve üriner kateterizasyon, üriner alet uygulama, üriner sistem patolojisi ve önceden antibiyotik alımı ile ilişkilidir. Çalışmalar etkenin çoğunlukla hastanın kendi GİS florasına ait olduğunu desteklemiştir (18). Enterokoka bağlı üriner sistem infeksiyonlarında nadir bir komplikasyon olarak bakteriyemi gelişebilir. Çocuklarda ise altta yatan bir anatomik anomali daha olasıdır (8).

Bakteriyemi

Son iki dekad boyunca enterokoklar önemli hastane ve toplum kaynaklı patojenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterokoklar toplum kaynaklı bakteriyeminin % 5 ve hastane kaynaklı bakteriyeminin ise % 10' undan sorumludur (19).

Enterokok bakteriyemilerinin çoğu endokardit ile ilişkili değildir. Enterokok bakteriyemisi için risk faktörleri; üriner sistem, intraabdominal veya pelvik sepsis, dekübit ülserleri, diabetik ayak infeksiyonları, intravenöz ve intraarteriyel kateterler ve kolanjittir. Bakteriyemiler %19-24 üriner sistem kaynaklıdır. Enterokokkal bakteremiler, %40'a varan oranlarda polimikrobiyaldir ve mortaliteleri yüksektir (8).

Enterokok bakteriyemisinin klinik özelliklerini enterokokların tek başına mı yoksa polimikrobiyal mi olmasında belirler. Enterokokların tek başına neden olduğu bakteriyemide klinik tipik olarak yavaştır ve sıklıkla yalnızca ateş ile karakterizedir. Ve bakteriyemi nadiren yaygın damarıçi koagülasyon veya şokla birlikte. Polimikrobiyal ve VRE bakteriyemisi çoğunlukla şok, trombositopeni veya yaygın damarıçi koagülasyon ile ilişkilidir. Önceden antibiyotik kullanımında

enterokok bakteriyemisi ile ilişkili olup özellikle sefalosporin, aztreonam, imipenem ve ciprofloksasin kullanımı vardır (18).

Vankomisin dirençli enterokok neden olduğu bakteriyemi; hematolojik malignensi, HIV enfeksiyonu, karaciğer transplantasyonu, uzun süre hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı, böbrek yetmezliği, santral venöz katater, hiperalimentasyon, VRE GİS kolonizasyonu ile ilişkilidir (18).

Endokardit

Enterokoklar enfektif endokarditlerin (İE) 3. en sık nedeni olup tüm İE vakalarının % 5-20' sinden sorumludurlar (20).

Endokardit, toplum kökenli bakteriyemisi olan hastalarda nozokomiyal bakteriyemisi olanlara kıyasla daha sık görülmektedir. En sık görülen tür *E.faecalis*'tir. Olguların çoğunda altta yatan kalp kapağı hastalığı veya protez kapak öyküsü vardır. Ancak normal kapaklarda da hastalık oluşturabilir (8). Enterokokkal enfeksiyonu olan infant veya çocuklarda, eğer altta yatan konjenital kalp hastalığı varsa veya uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen bakteriyemi devam ediyorsa endokarditten şüphelenilmelidir (21). Enterokok endokarditli hastalar genellikle erkek ve ortalama yaş 56-59 'dur.(18). Vankomisin dirençli enterokoklar endokardite nadiren neden olurlar. Klinik sonuçları vankomisin duyarlı enterokok endokarditine benzerdir (22).

İntraabdominal ve Pelvik İnfeksiyonlar

İntraabdominal ve pelvik bölgede enterokoklar sıklıkla aerob ve anaerob polimikrobiyal enfeksiyon etkenlerinin bir üyesi olarak bulunurlar. Ancak bu enfeksiyonlarda enterokokların katkısının olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Buna rağmen siroz ve nefrotik sendromlu hastalarda spontan peritonit etkeni olarak izole edilirler. Abdominal cerrahi veya travma komplikasyonu olarak sıklıkla enterokok peritoniti oluşmaktadır. Ayrıca sezeryan, akut salfenjit ve endometrit komplikasyonu olarak da enterokok apse ve bakteriyemisi gelişebilir (8). Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalardaki intraabdominal enfeksiyonlarda özellikle VRE etken olarak karşımıza çıkabilir (18). Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda VRE kolonizasyonu olması hem enfeksiyon hemde mortalite riskini kolonize olmayanlara göre artırır (23).

Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Enterokoklar nadiren sellülit ve diğer derin doku infeksiyonlarına yol açarlar. Cerrahi yara infeksiyonları, dekübit ülserleri ve diyabetik ayak infeksiyonlarında sıklıkla anaeroblar ve gram negatif basillerle birlikte izole edilirler (8).

Menenjit

Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren santral sinir sistemi infeksiyonu oluştururlar. Olguların çoğu santral sinir sisteminde anatomik defekti, geçirilmiş beyin cerrahisi (özellikle ventriküloperitoneal şant) veya kafa travması olan hastalardır. Menenjit enterokok endokarditli hastalarda gelişen bakteriyeminin nadir bir komplikasyonu olarak da gelişebilir. AIDS ve akut lösemi dahil ciddi immün yetmezlikli hastalarda enterokok bakteriyemisi sonrası menenjit gelişebilir (8).

Solunum Yolu İnfeksiyonları

Enterokoklar çok nadiren solunum yolu infeksiyonlarına neden olurlar. Ancak özellikle ciddi ve immün sistemi zayıflatan hastalığı olan kişilerde pnömoni ve akciğer absesi oluşturdukları bildirilmektedir. Geniş spektrumlu antibiotik tedavisi ve enteral beslenme uygulanan ağır hastalarda da nadiren enterokok pnömonisi gelişebilmektedir (8).

VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONUNUN VE İNFEKSİYONUNUN ÖNEMİ

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu sağlıklı kişiler arasında oldukça nadir görülür. Kolonize kişiler ise altta yatan ciddi hastalıkların varlığında hayatı tehdit eden infeksiyonların riski altındadır. Vankomisin dirençli enterokok sıklıkla gastrointestinal sistemde ve deride kolonize olup, cansız ortamlarda da yaşamını sürdürebilir. Vankomisin dirençli enterokok kuru yüzeylerde 7 günden- 4 aya kadar canlı kalabilir ve kontaminasyonda rol oynayabilir (24). Gastrointestinal kolonizasyonun süresi ise 7 hafta ile 3 yıl arasında değişebilir (25). Uzamış kolonizasyon hastanede uzun süre yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış ve antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir (18). Vankomisin dirençli enterokok taraması amacıyla perirektal ya da rektal

kültürlere dayalı sürveyans uygulanan bazı hastanelerde kolonize/infekte hasta oranının 10/1'e kadar çıktığı bildirilmiştir (1).

Enterokoklar hastane personelinin gastrointestinal sisteminde de kolonize olabilirler. Diğer önemli kolonizasyon bölgeleri ise yara ve kronik dekübit ülserleridir (26).

Hastaların giysileri ve çarşafı, yataklar, döşemeler, kapı tokmakları, lavobalar ve tıbbi cihazlar (glukometreler, tansiyon aletleri, elektronik termometreler, EKG cihazı) dirençli enterokoklarla kontamine olabilir ve bu mikroorganizmalar için ciddi rezervuardırlar (27).

Vankomisin dirençli enterokok ile kolonize olan hastalar veya cansız yüzeylerden diğer hastalara bulaş nedenleri; VRE ile kontamine olmuş sağlık çalışanlarının elleri en sık neden olup, kıyafetleri, kontamine olmuş tıbbi cihazların kullanımı ve kontamine olmuş hastane ortamıdır (7,24).

Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonlarının, vankomisine duyarlı enterokok infeksiyonlarından daha yüksek mortalite, morbidite, sınırlı tedavi seçenekleri, artmış maliyet, hastanede yatış süresinde artış nedenleriyle önemi artmıştır. Bu nedenlerden ötürü VRE'lerin yayılımının ve ortaya çıkışının epidemiyolojik olarak araştırılması gerekmektedir (28,29).

Vankomisin dirençli enterokok için ana giriş kapıları üriner sistem, batin içi (özellikle safra sistemi), yaralar (cerrahi yaralar ve dekübit ülserleri), intravasküler kataterlerdir. Deride VRE kolonizasyonu olan hastalarda intravasküler katater ilişkili sepsis riski artar. Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda ise VRE bakteriyemisinin en sık kaynağı batındır. Barsaklardan translokasyon, santral venöz kataterler ve üriner sistem nötropenik hastalarda VRE bakteriyemisinin kaynağı olabilir (2).

Vankomisin dirençli enterokok bakteriyemisi için risk faktörleri hemodializ, organ transplantasyonu, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi, parenteral beslenme, uzun süre antibiyotik kullanımı, üriner kataterler, uzamış nötropeni ve mukoziti içerir. VRE bakteriyemisinde mortalite oranları risk faktörlerine göre değişiklik gösterir. Otolog periferik kan kök hücre transplantasyonunda mortalite % 10 dur. Endokarditli hastalarda bu oran % 30, solid tümör olanlarda % 50, karaciğer transplant hastalarında ise % 70' dir (17).

ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Enterokoklar, virulansı düşük düzeyde olmalarına karşın nozokomiyal patojenler olarak önem kazanmışlardır. Birçok merkezde nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarında üçüncü, üriner sistem infeksiyonlarında ikinci en sık izole edilen patojenlerdir (30). Bu bakterinin hastane ortamında yaşamasının nedenleri yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençli olmaları, ayrıca kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır. Ayrıca plazmidler, transpozonlar ve kromozomlar üzerindeki direnç genlerine bağlı edinsel direnç ve mevcut direnç genlerinin farklı türdeki bakterilere aktarabilme özellikleri vardır.

Enterokoklarda antibiyotik direnci iki tiptir:

1. Yapısal(İntrensek) direnç
2. Kazanılmış(edinsel) direnç

Yapısal (intrensek) direnç

Tüm türlerde olup kromozomal kaynaklıdır. Enterokoklar penisilinaz duyarlı penisilinlere, penisilinaz dirençli penisilinlere, sefalosporinlere, nalidiksik aside, düşük düzeyde aminoglikozidlere ve klindamisine intrensek direnç gösterir. Enterokokların çoğu invitro trimetoprim/sulfometaksazole duyarlı olmasına rağmen invivo etkisizdir. Bunun folik asidi kullanmalarına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Beta-laktam Direnci

Beta-laktamlara karşı tam veya rölatif direnç enterokokların karakteristik bir özelliğidir. Penisilinaz üretmeden penisiline dirençli olanlar içinde en sıklıkla karşılaşılan *E.faecium*' dur. *E.faecium* ve *E.faecalis*'in penisilin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri 8-64 µg/mL arasındadır. Bu tip dirençte altta yatan temel mekanizma penisiline karşı düşük afiniteli penisilin bağlayan proteinler (PBP) ' in özellikle de PBP-5 üretimidir. *E.faecium*' da ampisilin ve vankomisin direnci birbiriyle ilişkilidir. Ampisilin direnci genellikle vankomisin direncinden önce gelir.

Enterokoklarda ilk kez 1983 yılında tespit edilen bir diğer penisiline direnç mekanizması ise oldukça ender görülen beta-laktamaz sentezidir. Beta-

laktamaz sentezi düşük düzeyde, kazanılmış ve inokulum miktarına bağlıdır (1,7,30,31).

Düşük Düzeyde Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozidler aerobik gram negatif basil ve gram pozitif kokların 30S ribozomuna irreversibl olarak bağlanıp protein sentezi inhibisyonu ile etkili olan antibiyotiklerdir. Aminoglikozidlere düşük düzeyde direnç enterokokların yapısal bir özelliğidir. Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyon ile membran permeabilitesi azalır ve düşük düzeyde aminoglikozid direnci meydana gelir. Bu tip direnç hücre duvarına etkili penisilin veya glikopeptidlerin (bakterinin dış membran ve sitoplazmik membranından geçişini artırarak) kullanımı ile aşılabilir. Bu durum ciddi enterokok infeksiyonlarının tedavisinde sinerjik etki elde etmek için penisilin veya glikopeptidlerin bir aminoglikozidle kombine edilmesini açıklar (32). Bu direncin gerçek düzeyi farklı aminoglikozidler arasında değişir. *E.faecalis* için, streptomisin ve kanamisin ortalama MİK değeri 250 µg/mL iken gentamisin ve tobramisinde MİK 8-64 µg/mL dir (6).

Kazanılmış direnç

DNA 'da mutasyon ya da kazanılmış yeni bir DNA'ya bağlıdır (6). Bu tip dirence β-laktamaza bağlı penisilin direnci, yüksek düzey aminoglikozid direnci, vankomisin, teikoplanin, kloramfenikol, rifampisin, eritromisin, yüksek düzey klindamisin, tetrasiklin ve kinolon direnci örnek verilebilir (31).

Yüksek Düzeyde Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozidlerdeki en sık gözlenen yüksek düzeydeki (MİK ≥ 2000 µg/mL) edinsel direnç; plazmid veya transpozon kaynaklı asetiltransferaz, adeniltransferaz, fosfotransferaz gibi modifiye edici enzimlerle antibiyotiğin inaktive edilmesidir. Yüksek düzey gentamisin direncine neden olan enzim 6'asetiltransferaz-2''fosfotransferaz enzim kompleksi olup streptomisin hariç klinik kullanımda olan tüm aminoglikozidlere (gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin) yüksek düzeyde direncin ortaya çıkmasında etkilidir. Streptomisine enzimatik yoldan kazanılan yüksek düzey direnç ise 6-adeniltransferaz enzimi ile olmaktadır (32). Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci olan suşlar; aminoglikozidlerin penisilin veya glikopeptid ile kombinasyonuna duyarlı değildir (33).

Vankomisin Direnci

İlk vankomisine dirençli enterokok türleri 1988'de Avrupa'da bildirildi (34). Daha sonra ABD'nin doğu sahillerindeki hastanelerde benzer türler tespit edildi. O zamandan beri vankomisine dirençli enterokoklar beklenmeyen bir hızla yayıldı ve günümüzde çoğu ülkenin hastanelerinde karşılaşılmaktadır.

Vankomisinin Etki Mekanizması

Bakteriyel hücre duvarının üretiminde peptidoglikan sentezi birçok aşama gerektirir. Sitoplazma da L-alanin D-alanine (D-ala) dönüşür, sonra bir ligaz yardımıyla 2 D-ala molekülü birleşir ve D-ala-D-Ala dipeptidi oluşur, bu molekülde urasil difosfat-N-asetil-muramil-pentapeptidini oluşturmak üzere urasil difosfat-N-asetil-muramil-tripeptidine eklenir. N-asetil-muramil-pentapeptit daha sonra transglikozilasyon yoluyla immatür peptidoglikanla birleşir ve transpeptidasyon yoluyla çapraz köprülerin oluşmasına olanak tanır (35).

Vankomisin, pentapeptidin D-ala-D-ala C-terminaline yüksek afinite ile bağlanır, böylece transglikozilasyon yoluyla geç prekürsörlerin immatür peptidoglikan zincirine eklenmesini engeller ve transpeptidasyon yoluyla oluşacak çapraz bağların önüne geçmiş olur (35).

Vankomisin Direncinin Mekanizması

Enterokoklarda hem fenotipik hem de genotipik temelde vankomisine altı farklı direnç tipi bulunmuştur. Bu tiplerden beşi (Van A, Van B, Van D, Van E, ve Van G) kazanılmış dirençle uyumludur; biri ise (Van C) *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* ve *E.flavescens*'in intrensek bir özelliğidir. Glikopeptid direncinin sınıflandırılması glikopeptidlere karşı gösterilen direnç düzeylerinden çok direnç ligazlarındaki yapısal genlerin primer sekansına dayanmaktadır, çünkü birçok tipe karşı vankomisin ve teikoplaninin MİK aralıkları üst üste binmektedir (35).

Tablo. 4: Enterokoklarda Vankomisine Direnç Tipleri ve Özellikleri (35)

Özellikler	Kazanılmış Direnç, tipi					İntrensik direnç
	Yüksek, VanA	Değişken VanB	Orta VanD	Düşük		Düşük düzey VanC1/C2/C3
				VanG	VanE	
MİK, mg/L						
Vankomisin	64-100	4-1000	64-128	16	8-32	2-32
Teikoplanin	16-512	0.5-1	4-64	0.5	0.5	0.5-1
Konjugasyon	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
Hareketli yapı	Tn1546	Tn1547
Expression	İndüklenebilir	İndüklenebilir	Konstitütif	İndüklenebilir	İndüklenebilir	İndüklenebilir
Lokalizasyon	Plazmid,kromozom	Plazmid,kromozom	Kromozom	Kromozom	Kromozom	Kromozom
Hedef yapı	D-ala-D-lac	D-ala-D-lac	D-ala-D-lac	D-ala-D-Ser	D-ala-D-Ser	D-ala-D-Ser

1. Van A tipi, hem vankomisin hem de teikoplanine karşı yüksek düzeylerde indüklenebilir direnç gösterir.
2. Van B tipi, sadece vankomisine karşı değişen düzeylerde direnci vardır.
3. Van D tipi, iki glikopeptidin orta dereceli düzeylerine karşı dirençle karakterizedir.
4. VanC, Van E ve Van G tipi türler düşük vankomisin düzeylerine dirençlidir ancak teikoplanine duyarlıdır.
5. Van A ve Van B operonları plazmidlerin üzerinde veya kromozomda yerleşik olurken, şimdiye kadar Van D, C, E ve G operonları sadece kromozomda saptanmıştır (35).

Van A tipi direnç: Vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde direncin (Vankomisin için MİK, $\geq 64 \mu\text{g/mL}$, teikoplanin için MİK, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) olduğu direnç tipidir. Orijinal olarak *E.faecium* 'un bir klinik izolatında plazmid üzerinde tespit edilen Van A tipi direnç elementi olan Tn1546 11 kb'lık bir transpozondur (35). Vankomisin direncinin regülasyonu ve oluşumunda yer alan VanA geni Tn1546 da diğerleri (Van R, Van S, Van H, Van X, Van Y, Van Z) Tn5482 transpozonu üzerinde yer alır (7). Bu genlerin yardımıyla D-ala- D-ala yerine D-

ala-D-lac ile sonlanan anormal peptidoglikan öncülleri sentez edilir. Vankomisin D-ala-D-lac'a belirgin olarak düşük düzeyde bağlanır. Van H, Van A ve Van X'in transkripsiyonunu Van R ve Van S'in oluşturduğu sistem regüle eder. Van S vankomisin varlığı veya etkisini algılar ve Van H, Van A ve Van X promotorlarını aktive eden Van R'ye aktarır. Bir dehidrogenaz olan Van H D-lac oluşumunu sağlar. Bir Ligaz olan Van A bunu D-ala-D-lac sentezinde substrat olarak kullanır. Van Z' nin görevi ise henüz bilinmemektedir (7).

Van A gen kümesi çoğunlukla *E.faecium* ve *E.faecalis*'te bulunurken, *E.avium*, *E.durans*, *E.raffinosis* ve hem vankomisin hem de teikoplanine yüksek düzeylerde direnç gösteren *E.gallinarum* ve *E.casseliflavus*' un atipik izolatlarında da saptanmıştır (35).

Van B tipi direnç: VanA tipi türlerde olduğu gibi kazanılmış vanB tipi direnç, d-ala-d-ala dipeptidi yerine D-ala-D-lac oluşumuyla sonuçlanan peptidoglikan prekürsör sentezine bağlıdır. vanB kümesinin organizasyonu ve fonksiyonelliği Van A dakine benzerdir ancak regülasyonu farklıdır (35). Van R ve Van S vankomisin ile indüklenebilirken, teikoplaninden etkilenmez bu durumda teikoplanine duyarlılığı açıklar. Vankomisine değişik düzeylerde direnç gösterir (MİK 4-1024 µg/mL), ancak teikoplanine duyarlıdır (MİK 0.25-2 µg/mL). VanB sadece *E.faecium* ve *E.faecalis*' te saptanmıştır (7). Van A ile Van B tipi direnç arasındaki diğer fark Van A tipi direncin daha yaygın olmasıdır (1).

Van C tipi direnç: *E.gallinarum*, *E.casseliflavus* ve *E.flavescens* düşük vankomisin düzeylerine karşı intrinsek dirence sahiptir fakat teikoplanine duyarlıdırlar. Van C fenotipi D-ser'le sonuçlanan peptidoglikan prekürsör üretiminin bir sonucu olarak konstitütif veya indüklenebilir dirence neden olur. D-ala: D-ser ligazlarını kodlayan üç Van C geni tanımlanmıştır: *E.gallinarum*'da Van C-1, *E.casseliflavus*'da Van C-2, *E.flavescens*'te Van C-3. Kromozom yerleşimli olan ve transfer edilemeyen Van C operonunun organizasyonu VanA, VanB ve Van D'dekinden farklıdır.

Van C tipi direnç için üç protein gereklidir: D-ser'i üreten bir membrana bağlı serin racemase olan Van T; D-ala-D-ser sentezini katalizleyen bir ligaz olan Van C; ve hem D,D-dipeptidaz hem de D,D-karboksipeptidaz aktivitesine

sahip olan ve D-ala ile sonlanan prekürsörlerin hidrolizine olanak tanıyan VanXYc (35).

Van D tipi direnç: Kazanılmış Van D tipi direnç D-ala-D-lac'la sonuçlanan ardışık peptidoglikan prekürsör üretimine bağlıdır. Sadece kromozomda saptanan Van D operonunun organizasyonu VanA ve VanB tiplerine benzerdir. Direnç konstitutiftir ve diğer enterokoklara konjugasyonla transfer edilemez (35). Vankomisin (MİK 16-256 µg/mL) ve teikoplanin (MİK 2-64 µg/mL) dirençlidir.

Van E tipi direnç: İntrensek olarak dirençli enterokok türlerinde olduğu gibi, Van E fenotipi de D-ala-D-ser ile sonlanan peptidoglikan prekürsör sentezine bağlı olarak vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK 16 µg/mL) ve teikoplanine (MİK 0.5 µg/mL) duyarlıdır. Van E gen kümesi Van C operonundakiyle özdeş bir organizasyona sahiptir (35).

Van G tipi direnç: Kazanılmış Van G tipi de düşük düzeyde (MİK, 16 µg/mL) vankomisin direnci ve teikoplanin duyarlılığı (MİK, 0.5 mg/mL) ile ve d D-ala-D-ser ile sonlanan indüklenebilir peptidoglikan prekürsör senteziyle karakterizedir. Kromozomal Van G kümesi çeşitli Van operonlarından elde edilen 7 genden oluşur. Diğer Van operonlarına benzemeyen bir şekilde gen kümesi, varsayılan düzenleyici sistemini kodlayan 3 geni içerir (Van U_G, Van R_G, Van S_G). Bu direnç tipi nadir görülür ve transfer edilemez. (1,7,35).

Glikopeptid-bağımlı türler: Bazı Van A ve Van B tipi enterokoklarda gelişen ilgi çekici ve klinik açıdan önemli bir olgu da vankomisin bağımlılığıdır. Bu türler, hem vankomisine hem de teikoplanine dirençli değildir fakat büyümek için bunların varlığına da ihtiyaç duyarlar. Sadece glikopeptid varlığında büyüyen glikopeptid dirençli *E.faecalis* ve *E.faecium* varyantları; in vitro olarak, hayvan modellerinde ve uzun dönem vankomisin tedavisi alan hastalardan izole edilmiştir. ddl genindeki çeşitli mutasyonları takiben oluşan Ddl (D-ala-D-ala ligaz) eksikliği D-ala-D-ala ile sonlanan peptidoglikan prekürsör sentezinde defekt meydana getirir. Vankomisinin indüklediği Van A ve Van B genlerince sentezlenen d-ala-d-lac üretilerek bakterinin büyümesine olanak tanınır. Bu türler özel büyüme koşulu gerektirdiğinden, prevalansları muhtemelen olması

gerekenin altında hesaplanmaktadır ve rutin laboratuvar testlerinde kolaylıkla saptanamamaktadırlar (35).

Vankomisin Dirençli Enterokok Saptama Yöntemleri

Sürveyans çalışmalarında hastalardan ve çevreden alınan kültürler için 6 µg/mL vankomisin ve 4 µg/mL seftazidim içeren coccosele agara ekim yapılarak 37°C'de 24-72 saat süreyle inkübe edilmelidir. Selektif besiyerinde üreyen siyah renkli kolonilerden kanlı agara pasaj yaparak tür düzeyinde tanımlanmalıdır (7).

VRE enfeksiyonu/Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu ve/veya enfeksiyonu için risk faktörlerini araştıran pek çok çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre risk faktörleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (1,18,36)

Hastaya ait faktörler:

1. Kronik böbrek yetmezliği, hemodializ
2. Malignite; hematolojik ve solid
3. Nötropeni
4. Diabetes mellitus
5. Geçirilmiş intraabdominal cerrahi,
6. Organ transplantasyonu
7. Yüksek APACHE- II skoru

Hastaneye ait faktörler:

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

Antimikrobiklerle ilgili risk faktörleri:

1. Antibiyotik tedavisinin süresi ve miktarı
2. Kullanılan antibiyotikler: Vankomisin, 2.-3. kusak sefalosporinler, anti-anaerob antibiyotik, kinolon, aztreonam
3. Operasyon öncesi barsak hazırlığı

Vankomisin Dirençli Enterokoklarda Tedavi Seçenekleri

Dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisi klinisyenler için halen büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Glikopeptid ve beta laktam direnci *E. faecium*'un hastane kökenlerinde artık yaygın bir özelliktir, ve aminoglikozid, kinopristin-dalfopristin, linezolid, ve daptomisine direnç de sorunu daha komplike hale getirmektedir. Ampisilin, kloramfenikol, doksisiklin, minosiklin ve nitrofurantoin gibi daha eski antibiyotikler gibi tigesiklin, lipoglikopeptidler (dalbavansin, oritavansin ve telavansin), *E. Faecalis*'e karşı etki gösteren sefalosporinler (seftobiprol ve seftarolin) gibi yeni antibiyotikler de bazı spesifik klinik koşullarda belirli dirençli enterokok türlerine karşı potansiyel aktiviteye sahip olabilir. Ancak, dirençli enterokokların neden olduğu endovasküler enfeksiyonların (özellikle bakterisidal tedavinin optimal kür oranları için önem taşıdığı endokarditler) yeni ajanların mevcut olmasına rağmen halen güçlü bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu enfeksiyonların optimal tedavisi iyi anlaşılammıştır ve klinik veriler genel olarak tartışmalı sonuçları olan vaka raporlarıyla sınırlıdır. Bu nedenle, tedavi seçeneklerinin hayvan modellerine ve sporadik tecrübelerle dayandırılması gerekebilir. Hekim için en iyi yaklaşım, her bir hastayı dikkatli bir şekilde vakadan vakaya değerlendirmek ve türlerin tanımlanması ve duyarlılıkları açısından tüm klinik ve mikrobiyolojik bilgileri bir araya getirmektir (37).

Tedaviye başlamadan önce, kolonizasyon-infeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu gelişmeyen bir hastada; yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibakteriyel tedaviye gerek yoktur (44).

Yüksek seviyede vankomisin dirençli enterokok türlerinin artmış sıklığına rağmen tedavisinde kontrollü karşılaştırmalı çalışmalar dikkate değer derecede

azdır. Günümüzde VRE infeksiyonu tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onaylı iki ilaç vardır: quinupristin-dalfopristin ve linezolid. Ayrıca VRE'ye karşı invitro etkili olan ancak VRE infeksiyonu için onay almayan: daptomisin ve tigesiklin (23-39).

Streptograminler: quinupristin-dalfopristin

Streptograminler *Streptomyces* spp. tarafından üretilen doğal antibiyotiklerdir. Quinupristin-dalfopristin 30:70 oranında quinupristin ve dalfopristin' den oluşan yarısentetik streptogramin derivativesidir. Bu iki yapı bakteriyel ribozomun farklı kısımlarına bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Kombinasyon *E.faecalis*, *E.avium*, *E.casseliflavus* ve *E.gallinarum*'a karşı etkili olmayıp yalnızca *E.faecium*'a bakteriyostatik etkilidir. *E.faecium*'a karşı doksisisiklin, rifampisin ve yüksek doz ampisilin ile quinupristin-dalfopristin arasında sinerjik etki bildirilmiştir. Sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilir. Artralji, myalji, bulantı ve konjuge bilirubin artışı başlıca yan etkileridir. İki prospektif acil-kullanım çalışmasında ciddi hastalığı olanlarda % 70'in üzerinde başarı sağlanmıştır. Streptograminlere karşı kazanılmış direnç başlıca üç yol ile meydana gelir.

Hedef ribozomdaki mutasyona bağlı ortaya çıkan değişiklikler, enzimatik inaktivasyon ve aktif (efflux) pompa sistemleri.

Oksazolidinonlar: Linezolid

Linezolid 2000 yılında vankomisine dirençli *E.faecium* infeksiyonları ve ek olarak toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı pnömoniler ile komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları için FDA onayı almıştır. 70S protein sentez başlatıcı kompleksin oluşmasına engel olarak protein sentezini inhibe eder. Linezolid *E.faecalis* ve *E.faecium*'a karşı bakteriyostatik etkilidir. Bir çalışma, VRE infeksiyonu olan ve Linezolid tedavisi alan bakteriyemili hastalarda % 59, üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda % 63 tedavi başarısı bildirmiştir. Son yıllarda Linezolid ciddi VRE infeksiyonlarının tedavisi için ana ilaç olmuştur. Enterokoklarda linezolid direnci bildirilmiştir (24-40).

Glikolipodepsipeptid: ramoplanin

Ramonplanin klinik çalışmaları tamamlanan ilk glikolipodepsipeptiddir. Ramonplanin hücre duvar sentezini glikopeptidlerin kullandığı D-ala-D-ala

kısmına bağlanmadan inhibe eder. Çok merkezli bir faz II denemesinde, ramoplaninin hastaların %80-90'ında gastrointestinal VRE taşıyıcılığını geçici olarak tespit edilemeyen düzeylere baskılayabilmesinde etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir. Fakat tedavi sonrası 7. günde, 400 mg günde iki kez tedavi alanların sadece %41'i, 14. günde de sadece %29'u VRE'siz kalmıştır. Bunu takiben yapılan bir çalışma, 400 mg ramoplaninle tedavi edilen hastaların %53'ünde gastrointestinal sistemde yeniden saptandığını ortaya koymuştur. Farelerde VRE ile intestinal kolonizasyonun inhibisyonu açısından ramoplaninin etkinliğine dair yapılan bir çalışma vakaların %25'inde negatif gaita kültürü olmasına rağmen çekal dokularda organizmayı tespit etmeyi başarmıştır. Bu, ramoplanin tedavisinden sonra oluşan bazı VRE kolonizasyon rekürrenslerine kolonda hayatta kalan küçük sayıda organizmanın yeniden çoğalmasının neden olabileceğine işaret etmektedir (24-40).

Lipopeptides: daptomycin

Daptomisin lipopeptidler olarak bilinen yeni bir grup antibiyotiğin ilkidir. Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisi için 2003 yılında FDA onayı aldı. Birçok gram pozitif bakteriye karşı hızlı in-vitro bakterisidal etkiye sahiptir. Gram negatif bakterilere karşı etkisizdir. Daptomisin gram pozitif bakterinin sitoplazmik membranına bağlanır, potasyum iyonunun dışarı atılmasına izin veren bir kanal oluşturur ve makromolekül sentez disfonksiyonuyla birlikte membran depolarizasyonuna ve bakteride lizis yapmadan ölümüne neden olur. Bu mekanizma serbest kalsiyum iyonunun varlığına bağlıdır. İnvitro ve klinik çalışmalar daptomisine direncin nadiren olduğunu göstermiştir. Daptomisin VRE'ye karşı invitro ripampisin ve ampisilinle sinerjik olduğu bildirilmiştir. Faz 3 çalışmalar daptomisinin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında etkinliğinin % 73 olduğunu göstermiştir. Vankomisin duyarlılığına bakılmaksızın enterokoklara karşı iyi in vitro bakterisidal aktivitesiyle daptomisin umut veren bir ilaçtır; bununla beraber, bu organizmanın neden olduğu çoğu yaygın infeksiyona özgü klinik verileri eksiktir (24-40).

Yeni glikopeptidler: oritavancin and dalbavancin

Oritavancin ve dalbavancin, klinik değerlendirmeye alınan iki yeni glikopeptiddir. Etki mekanizması vankomisine benzerdir ancak her ikisinde VRE'ye karşı etkilidir. Oritavancin, VRE'ye karşı bakterisit etkisini konsantrasyon bağımlı olarak gösterir. Aminoglikozidler ya da ampisilin ile kombinasyonu, *E.faecium*'un suşlarının çoğuna karşı sinerjik bakterisit etki gösterir. Ne yazık ki, monoterapi boyunca direncin seğimi ve oritavancine kendiliğinden sürekli direnç tarif edilmiştir. Daha kaygı verici olarak, oritavancin van A ve van B direnci içeren enterokoklarda tek basamaklı mutasyon geliştirebilir (24-40).

Glisilsiklin: tigesiklin

Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili geniş spektrumlu bir ilaç olan tigesiklin sentetik bir tetrasiklin analogudur. VRE'ye karşı bakteriyostatik etkilidir.

Klinik bilgiler sınırlıdır. Faz 2 klinik çalışmalar yayınlanmıştır; (enterokok infeksiyonu içeren yedi vakada) biri komplike deri infeksiyonu, ikincisi komplike batin içi infeksiyonu olan hastalarda tigesiklinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. VRE'ye karşı bakterisit etkisinin eksikliği, şiddetli VRE infeksiyonlarında kullanımına imkan vermeyebilir (24-40).

VRE'den Korunma Ve Kontrol Önlemleri

Enterokoklarda vankomisin direncinin artması üzerine CDC'ye bağlı ' Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) 1995 yılında nozokomiyal VRE yayılmasını kontrol önlemlerine ilişkin bir öneri paketi yayınlamıştır (41).

Bu önerilerde özellikle dört noktanın önemi vurgulanmaktadır:

1. Uygun vankomisin kullanımı
2. Hastane personelinin eğitimi
3. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı
4. Kontrol önlemlerinin uygulanması

Nozokomiyal VRE yayılımının minimale indirilebilmesi için çok sayıda bölümün ve personelin işbirliğini gerektiren multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

1. Uygun vankomisin kullanımı

Vankomisin kullanımının VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu için bir risk faktörü olduğu bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle HICPAC önerilerinde uygunsuz vankomisin kullanımının önemi özellikle vurgulanmış, vankomisin kullanımının uygun olduğu ve olmadığı durumlar belirtilmiştir.

Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri

Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar

1. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi infeksiyonlar
2. Beta-laktam antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi (hayati tehlike yaratan) olan kişilerde gram-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar
3. Metranidazole yanıt vermeyen veya çok ağır seyreden antibiyotiğe bağlı ishal olguları
4. "American Heart Association" önerilerine uygun olarak infektif endokardit profilaksisi
5. MRSA veya MRSE infeksiyonlarının oranının yüksek olduğu merkezlerde protez cihaz implantasyonu içeren majör cerrahi girişimler öncesinde ki profilaksi: (Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz yapılmalı, altı saatten uzun süren operasyonlarda ikinci bir doz verilmelidir. Maksimum iki dozdan sonra profilaksi sonlandırılmalıdır).

Vankomisin kullanımından kaçınılması gereken durumlar

1. Rutin cerrahi profilaksi
2. Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisi: Sadece MRSA prevalansının yüksek olduğu hastanelerde ve febril nötropeni epizodunun başlangıcında, gram-pozitif infeksiyon şüphesinin yüksek olduğu durumlarda ampirik vankomisin kullanımı önerilebilir.
3. Diğer kan kültürlerinin negatif olduğu durumlarda kan kültüründeki tek bir MRSE üremesinin tedavisi
4. Ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine kültürde beta-laktam dirençli mikroorganizma izole edilmemiş olmasına rağmen devam edilmesi
5. Periferik veya santral vasküler kateteri olan hastalarda kolonizasyon veya infeksiyon gelişimini önlemek amacıyla profilaktik kullanım
6. Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonu
7. Antibiyotiğe bağlı ishal olgularının primer tedavisi
8. MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu
9. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde rutin profilaksi
10. Devamlı ambulator periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda rutin profilaksi
11. Böbrek yetmezliği olan hastalarda beta-laktam antibiyotiklere duyarlı infeksiyonların tedavisi
12. Vankomisin içeren solüsyonların irrigasyon amacıyla ya da topikal olarak uygulanması

Özellikle 1980' li yıllarda vankomisin kullanımı önemli ölçüde artmıştır ve uygunsuz kullanımın önüne geçilmesinin VRE salgınlarının önlenmesine yardımcı olacağını gösteren çalışmalar vardır. Ancak VRE vankomisin dışında diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olduğu için sadece vankomisin kullanımının kontrol altına alınması yeterli değildir. Özellikle 3. kuşak sefalosporinlerin ve antianaerobik etkinliği olan antibiyotiklerin VRE kolonizasyonu veya infeksiyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

2. Eğitim programı

Vankomisin dirençli enterokok yayılımının önlenmesinde devamlı eğitim büyük önem taşır. Devamlı eğitimin hemşire, laboratuvar personeli, eczacı, konsültan ve asistan doktorlar, öğrenciler, temizlik işlerinden sorumlu personel ve hasta bakımı ile ilgili diğer tüm personeli kapsayacak şekilde yürütülmesi gereklidir. Eğitim programında öncelikle VRE' nin neden önemli olduğu (maliyet, tedavi güçlüğü vb) açıklanmalı, ayrıca VRE epidemiyolojisi ve kontrol yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir.

3. Mikrobiyoloji laboratuvarının rolü

Vankomisin dirençli enterokokların nozokomiyal yayılımının önlenmesi için VRE ile kolonize veya infekte olan hastaların vakit kaybetmeden tespit edilmesi gerekir. Mikrobiyoloji laboratuvarı VRE'ye karşı mücadelede ilk basamak olarak kabul edilir. Çünkü tüm kontrol çalışmaları laboratuvardan gelen sonuçlara göre yönlendirilir. Hem mikroorganizma identifikasyon, hemde duyarlılık paterni sonuçlarının hızlı ve doğru bir şekilde verilmesi, kontrol önlemlerinin erken dönemde uygulanabilmesini ve yayılımın sınırlanmasını sağlar. Hızlı ve doğru sonuç vermenin yanı sıra laboratuvar ve infeksiyon kontrol bölümü arasındaki iletişimin de iyi olması bu konuda büyük önem taşır.

Literatürdeki VRE salgınları gözden geçirildiğinde VRE suşlarının sadece %45–50' sinin idrar veya kan örneklerinden izole edildiği görülmektedir. Bu nedenle VRE'nin bir kez izole edildiği her hastanede tüm örneklerde üreyen enterokokların vankomisin duyarlılığı yönünden test edilmesi gereklidir.

Vankomisin için MİK değerleri agar dilüsyon, agar gradiyent dilüsyon, broth makrodilüsyon veya manuel broth mikrodilüsyon yöntemlerinden biriyle

saptanmalı ve inkübasyon süresi 24 saat olmalıdır. Disk difüzyon yöntemini kullanan laboratuvarlarda da plakların 24 saat süreyle inkübe edilmesi ve inhibisyon zonlarının ışık altında okunması önerilir. Klinik bir örnekten VRE izole edilmesi durumunda duyarlılık testinin bu yöntemlerden herhangi biri kullanılarak tekrarlanması, ikinci testin sonucu beklenmeden hemen infeksiyon kontrol ekibine ve hastanın yattığı servise haber verilmesi gereklidir. Böylece kesin sonuç belli olana kadar hastanın izole edilmesi mümkün olur. İzolasyona devam edilip edilmeyeceğine kesin sonuca göre karar verilir.

Vankomisin direncinin (özellikle Van B) saptanmasında tam otomatize yöntemlerin hepsi aynı ölçüde güvenilir değildir. Van A tipi direncin saptanmasında ise tüm yöntemler aynı güvenilirliğe sahiptir. Enterokoklardaki vankomisin direnci polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak da saptanabilir. PCR özellikle düşük düzeyde vankomisin direnci taşıyan enterokok suşlarındaki (Van C veya Van B) direncin saptanması için yararlı bir yöntemdir. VRE için rutin tarama kültürlerinin yapılması hem çok fazla iş gücü ve zaman gerektirmekte hemde çok pahalıya mal olmaktadır. Gaitada PCR ile vankomisin direnci taranmasının bazı hastanelerde rutin VRE sürveyans kültürlerine alternatif oluşturabilecek “maliyet etkin” bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Ancak bu tür bir yöntemin tercih edilmesi durumunda suşların izolasyonu ve tiplendirilmesi mümkün olmayacağı için tarama yönteminin dikkatle seçilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Hastane içindeki VRE yayılımının tek bir klondan mı ya da birden fazla sayıda klondan mı kaynaklandığının saptanması, infeksiyon kontrol önlemleri açısından önem taşır (7).

4. Kontrol Önlemleri:

a. Sıkı temas önlemlerinin alınması: İnfekte veya kolonize hastalar, mutlaka tek kişilik odaya alınır. Bu imkan yok ise VRE pozitif hastalar aynı odaya yerleştirilebilir. Odaya her girişte temiz steril olmayan eldiven giyilir. Hastanın dışkı inkontinansı, diyaresi, ileostomi, kolostomi, açık yara drenajı varsa, hastayla veya çevre yüzeyleri ile temas etme durumu varsa disposable önlük giyilir. Önlükler sıvılara geçirgen olmamalı, bacakları örtmelidir. Odadaki eşyalar ile gereksiz temas etmemeye çalışılır. Eğer dışkı gibi VRE yoğunluğu fazla olan örnek ile temas edilirse eldiven değiştirilir. Hasta odasını terk

etmeden hemen önce önlük, eldiven kirli sepetine atılır. Hasta ve hasta çevresindeki her türlü yüzeyle temas öncesi ve sonrası; başka bir hastaya bakım vermeden önce eller yıkanmalıdır veya alkollü el dezenfektanları kullanılmalıdır. Her türlü tıbbi cihazın ortak kullanımından kaçınılmalıdır (Stetoskop, termometre, monitör vb her hasta için ayrı olmalıdır). Tıbbi malzeme oda dışına çıkarılmamalıdır.

b. VRE saptanan hastadan haftada bir dışkı, rektal, perineal bölge, aksiller bölgelerden ve varsa infeksiyon saptanan bölgelerinden kültür alınmalıdır. 3 hafta üst üste VRE saptanmaz ise sürveyans kültürlerinin aralığı uzatılır, 4 haftada bir sürveyans kültürleri değerlendirilerek olası VRE kolonizasyonu saptanmaya çalışılır.

c. Kolonize ve infekte hastaların verileri düzenli olarak dosyalarına işlenir ve başka bir sağlık merkezine bu bilgi ile hasta gittiğinde hemen İnfeksiyon Kontrol Komitesi'ne haber verilir. VRE hastaneler arasında yayılabileceğinden bu özenin gösterilmesi önemli ve gereklidir (7,41).

HASTANE İNFEKSİYONLARININ SÜRVEYANSI

Sürveyans belirli bir amaca yönelik olarak veri toplanması, toplanan verilerin biraraya getirilerek yorumlanması ve sonuçların ilgili birimlere bildirilmesiyle oluşan bir süreçtir. Sürveyans çalışmaları, hastane infeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturur. Sürveyans kapsamında toplanan verilerle, hastane infeksiyonu hızlarının ve zaman içinde meydana gelen değişikliklerin saptanması, infeksiyon hızlarındaki anlamlı artışların fark edilmesi, kontrol önlemlerinin alınması ve bu önlemlerin etkinliğinin araştırılması mümkün olur (8). Sürekli sürveyans uygulanan hastane birimlerinde, belli bir zaman dilimi içinde belli bir hastane infeksiyonunun veya belli bir mikroorganizma ile oluşan infeksiyonların artış gösterdiği kolayca fark edilebilir (42).

Aktif ve Pasif Sürveyans:

Pasif sürveyansta infeksiyon kontrol ekibi dışındaki kişiler (hastayı takip eden doktor veya hemşire) infeksiyonu tanımlar. Güvenilir ve tercih edilen bir yöntem değildir. Aktif sürveyansta ise veri kaynakları kullanılarak infeksiyon tanısını koyan ve izlem formlarını kaydeden kişiler infeksiyon kontrol ekibidir. Daha güvenilir ve tercih edilen yöntemdir(18).

Hastaya veya Laboratuvara Dayalı Sürveyans:

Hastaya dayalı sürveyans hastane infeksiyonlarının hesaplanması, risk faktörlerinin değerlendirilmesi, hastaya yapılan uygulamaların takibini ve bunların infeksiyon kontrol prensiplerine uygunluğunu içerir (18). Hastaya dayalı sürveyansta infeksiyon kontrol hemşiresi günlük klinik ziyaretleri yaparak hastayla ilgili kayıtları infeksiyon açısından gözden geçirir. Gerekliğinde hastayı izleyen hekim ve hemşirenin görüşünü alır. İnfeksiyonları belirlemede en duyarlı yöntemdir ancak çok zaman alıcıdır (43). Laboratuvara dayalı sürveyansta ise klinik örneklerin laboratuvar çalışmalarının sonuçlarına göre hastane infeksiyonu tanısı konur(18). Kolonize olabilecek kimi durumlarda pozitif kültür sonuçları klinik olarak doğrulanmazsa, yanlışlıkla infeksiyon tanısı konabilir. Ayrıca mikroorganizmaların antibiyotik direnç paternlerindeki değişiklikleri izlemek içinde etkilidir (43).

Retrospektif ve Prospektif Sürveyans

Retrospektif sürveyansta hasta kayıtları taburculuk sonrası infeksiyon kontrol hemşiresi tarafından incelenir. Prospektif sürveyansta ise veriler hasta yatarken toplanır. Prospektif sürveyansın avantajı verilerin zamanında incelenmesi ve sonuçların kliniklere bildirilmesidir (8).

Eğer bilgiler hasta dosyalarına eksiksiz işleniyorsa, retrospektif ve prospektif sürveyans duyarlılığı birbirine yakındır. Centers for Disease Control of Prevention (CDC) verilerine göre prospektif sürveyans, infeksiyonların % 76' sını belirlerken, bu oran retrospektif sürveyansta % 74 bulunmuştur (43).

Hastane Genelinde Sürveyans

İnfeksiyon kontrol hemşiresi hastane infeksiyonu gelişen hastaları bulmayı hedefler. Bu yöntemle tüm infeksiyon tipleri hakkında ayrıntılı veri

toplanır. Salgınları erken dönemde fark etmek mümkün olur. Ancak pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir.

Periyodik Sürveyans

Farklı şekillerde yürütülebilir. Yılın belli aylarında hastane genelinde sürveyans yapılıp diğer aylarda hedefe yönelik sürveyans yapılabilir ya da yılın belirli bir döneminde seçilmiş ünitelerde sürveyans çalışması yürütülüp bu süre dolduktan sonra başka bölümlerde sürveyansa başlanabilir. Daha az zaman alır ancak sadece sürveyansın yapıldığı dönemlere ait veri sağlar. Çalışmanın dışındaki dönemlerde ortaya çıkabilecek salgınları gözden kaçırabilir.

Prevalans Çalışması

Belirli bir zaman diliminde mevcut olan aktif infeksiyonlar sayılır. Aktif infeksiyon, belirlenen zaman diliminde yeni tanı alan ve tedavi edilmekte olan infeksiyonlardır. Prevalans çalışmalarında özel hasta grupları üzerinde yoğunlaşmak mümkündür (santral venöz kateteri olan hastalar gibi). Ayrıca dirençli mikroorganizmalarla kolonize veya infekte hastaların izlenmesi içinde yararlıdır.

Hedefe Yönelik Sürveyans

Bu yöntemde infeksiyon kontrol ekibi hastane infeksiyonları yönünden öncelikli bölümleri veya hastaları belirler. Örnek olarak invaziv araç kullanımı ile ilişkili hastane infeksiyonları gösterilebilir (8).

SALGIN ANALİZİ

Salgın (epidemi) bir hastalığın bir yerde, belirli bir zaman diliminde beklenenden fazla görülmesi ya da belirli ortak özellikleri nedeniyle kümeleşme göstermesi olarak tanımlanır. Hastane salgınları en sık yoğun bakım üniteleri, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların yattığı birimler, organ nakli ve hemodializ üniteleridir. Hastane salgınları genellikle sık tekrarlanan bazı işlemler veya alet kullanımı ile ilgili teknik hatalar sonucunda ortaya çıkar. Salgın incelemesinde en önemli amaçlar; salgına konu olan hastalığı ya da infeksiyon etkenini daha fazla yayılmadan kontrol altına alabilmek ve benzer durumların tekrarlamasını önleyebilmektir.

Salgınların saptanabilmesi için her hastanenin güvenilir ve duyarlı bir sürveyans sisteminin olması, sürveyans çalışmalarının kesintisiz sürdürülmesi

gereklidir. Nadiren görölmesi beklenen bir infeksiyonun tek bir epizodu bile salgın olarak kabul edilmeli ve incelenmelidir. Ayrıca belirli ünitelerde belirli infeksiyon tiplerinin insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanması bir salgın göstergesidir (8).

Salgın Analizinin Basamakları

Salgın analizi iki basamakta yapılır.

Ön İnceleme ve Tanımlayıcı Çalışma

Burada esas inceleme ve karşılaştırmalı çalışmanın temeli için tanımlayıcı veriler toplanır. Ön incelemede toplanan verilerin ikinci basamakta değerlendirilmesi ile salgının kaynağı ve risk faktörleri saptanır. Bir hastane salgınından şüphe ediliyorsa ilk yapılacak bunun bir salgın olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu nedenle işe muhtemel vakaların dosyalarının taranmasıyla başlanmalıdır. Ve kesin bir vaka tanımı oluşturulmalıdır. Vaka tanımı oluşturulurken klinik, laboratuvar, radyolojik veya patolojik bulgular esas alınır.

Her salgın incelemesinde konu ile ilgili literatür incelemesi yapılmalıdır. Literatür bilgileri ışığında muhtemel risk faktörleri saptanır. Vaka tanımına uyan tüm hastaların dosyaları ayrıntılı bir şekilde taranır. Vakalar belirlendikten sonra salgın dönemini, salgın öncesi dönemle karşılaştırabilmek amacıyla salgın eğrisi çizilir. İki dönemdeki (salgın öncesi/salgın) atak hızlarının (hastalık sayısı/risk altındaki kişi sayısı) istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda bunun gerçek bir salgın olup olmadığına karar verilir. Bu dönemin sağlıklı bir şekilde temsil edilebilmesi için en az altı aylık veri incelenmelidir.

Esas İnceleme ve Karşılaştırmalı Çalışma

Daha önceden yapılmış olan literatür taraması kaynak ve bulaş yolları hakkında bilgi verir. Toplanan tüm verilerin ve literatür bilgilerinin ışığında salgının nasıl geliştiğini açıklamayı hedefleyen bir hipotez geliştirilir. Çalışmalar sürdürülürken bir yandan da yayılımın önlenmesi için gerekli kontrol önlemleri alınır. Salgınla ilgisi olabilecek hasta izolatlarının saklanması konusunda laboratuvar bilgilendirilmelidir. Salgın kaynağı olabilecek aletlerin kullanımdan kaldırılması gereklidir. Demografik verilerin ve risk faktör verilerinin standart bir şekilde toplanmasını sağlamak amacıyla veri toplama formları hazırlanır (8).

Salgın İncelemesinde Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü

Salgın şüphesi varlığında mikrobiyoloji laboratuvarı pozitif kültürlerin saklanması konusunda uyarılmalıdır. Tiplendirmesi yapılan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paternleri belirlenmelidir. Klonal bir ilişkiyi saptamak için moleküler tiplendirme yöntemlerine başvurulabilir ya da izolatlar bir referans laboratuvarına gönderilebilir (8).

VRE Bulaş Yolları

Birçok çalışma infeksiyon bölgelerinden izole edilen enterokokların konağın kendi gastrointestinal sistemi olduğunu desteklemiştir (18). Diğer nozokomiyal infeksiyonlarda olduğu gibi VRE içinde en önemli bulaş yolu sağlık personelinin elleridir. VRE pozitif hastalara eldiven kullanmadan bakım verilmesi, hastadan hastaya geçerken ellerin uygun biçimde yıkanmaması veya eldiven değiştirilmemesi sonucunda ellerde kolonize olan VRE kolaylıkla diğer hastalara bulaşır. Daha az oranda kontamine olmuş tıbbi cihazların dezenfekte edilmeden kullanılması ile de bulaş olabilir. Ayrıca enterokokların uzun süre yüzeylerde canlı kalabilme özelliğine sahip olduklarından, bu yüzeyler personelin elleri ve kıyafetleri için bulaş kaynağı olabilir (7).

VRE Sürveyansı

Vankomisin dirençli enterokokların birçok antibiyotiğe dirençli olması hastane ortamında kolayca çoğalarak yayılmasına neden olmaktadır. Bu yüzden VRE izolasyonunu takiben planlanacak sürveyans çalışmaları, infeksiyon kontrolü açısından son derece önemlidir. Bu amaçla yapılacak rektal sürüntü kültürlerinin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek bulunmuştur (21). Ayrıca VRE' nin gastrointestinal kolonizasyonunun aktif sürveyansı için rektal sürüntü kültürünün etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ancak düşük yoğunluklu kolonize hastalarda yanlış negatiflik görülebilir (18). Gastrointestinal kolonizasyonu saptamaya yönelik *Clostridium difficile* toksini bakılmak için gönderilen gaita örneklerinin VRE yönünden araştırılmasında önerilmektedir (7).

Her merkez VRE kolonizasyon oranını ve fekal taşıyıcılık tarama programını belirlemelidir. Bu oran % 20' nin üzerinde ise VRE taşıyıcılık açısından sürekli sürveyans yapılmalı, VRE taşıyıcılık oranı düşük ya da hiç

saptanamayan ünitelerde ise risk grubunu oluşturan hastalarda nokta prevalans ile VRE taramasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (44).

Epidemiyoloji

Enterokoklar zor şartlar altında canlılıklarını sürdürebilir ve üreyebilirler. Bu mikroorganizmaların esas konakları insan ve hayvanların gastrointestinal sistemidir. Normal barsak florasının önemli bir kısmını oluştururlar. Dışkıının gramında 10^5 - 10^7 kob (koloni oluşturan birim)'dan daha fazla miktarlarda bulunurlar. İnsan dışkisından en sık soyutlanan tür *E.faecalis*, ikinci sıklıkta görülen tür *E.faecium'* dur (8).Vankomisin dirençli enterokokların nozokomiyal geçişinin tam olarak kanıtlanmasının zor olmasına rağmen, moleküler, mikrobiyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar hastalar arasındaki yayılım ile kolonize veya enfekte olanlar arasında fark olmadığını güçlü bir şekilde destekler. Yayılım kolonize veya enfekte hasta ile direkt temas, sağlık çalışanlarının elleriyle indirekt temas, kontamine cihaz veya çevre aracılığıyla meydana gelebilir (25).

Hastaların odalarındaki yüzeyler ve eşyalar sıklıkla kontamine olur ve hastane içinde önemli bir VRE kaynağı oluşturur. Hasta çamaşırları, karyola kenarları, kapı tokmakları, telefon, stetoskop, tansiyon aleti, termometre, EKG elektrotları, masalar ve klozetler gibi tüm eşya ve yüzeylerden VRE izole edilebilir (45,46). Vankomisin dirençli enterokokların gastrointestinal kolonizasyonu hasta eve çıktıktan sonra da haftalarca, hatta aylarca devam edebilir. Bu nedenle VRE ile kolonize veya enfekte olduğu saptanan hastanın çıkış epikrizinde bu durum belirtilmeli ve tekrar hastaneye yatışı gerekirse sürveyans kültürleri alınıp sonuçlanıncaya kadar hasta izole edilmelidir (42).

Antimikrobial direnç gelişimi evrensel bir problem haline gelmiştir. NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) analizi vankomisin dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarında 20 kat artış olduğunu göstermiştir (47).

Nozokomiyal VRE infeksiyonu veya kolonizasyonu için risk faktörleri: Hastanede kalış süresi, hastane içinde diğer bölümler arasında hasta transferi, enteral tüp ile besleme, sükralfat kullanımı, önceden antibiyotik kullanımı, nötropeni, hematolojik malignensi, anaeroblara etkili antibiotik kullanımı (metronidazol, klindamisin), kronik böbrek yetmezliği, vankomisin ve 2./3.kuşak

sefalosporin kullanımı, intraabdominal veya kardiyotorasik cerrahi, üriner veya santral venöz kateter olarak sayılabilir (1,12).

Glikopeptid direnci özellikle *E.faecium*'da yaygındır. ABD' de kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E.faecium* izolatlarında vankomisin direnç prevalansı 2004 yılında % 30 olarak bildirilmiştir. Avrupadaki durum ise ABD ' den farklıdır. Avrupada VRE izolatları hayvancılıkta kullanılan bir glikopeptid olan Avoparsinin seçici etkisi ile önce hayvanlarda başlamış, sonra besin zinciri yolu ile insanlara geçmiştir. 2005 yılındaki SENTRY çalışmasında Fransa, İsveç ve İsviçre'de VRE oranı % 0 iken, İngiltere'de % 66.7, İrlanda'da % 71.4' e ulaşmıştır. Aynı çalışmada Türkiye'den giden sonuçlara göre *E.faecalis*'teki oran % 0, *E.faecium*'da ise % 8.6' dır. Ülkemizde salgın dışı dönemlerde rektal sürüntü ile yapılan taramalarda bildirilen oranlar genellikle % 1'in altındadır (48).

3. MATERYAL – METOD

Bu çalışmada Ondokuzmayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde saptanan VRE infeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörleri retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışma aralığı 9 Eylül 2007- 31 Mart 2008 tarihlerini kapsamaktaydı. Çalışmaya o dönemde VRE pozitif olgu saptanan Dahiliye, Genel Cerrahi, Çocuk İnfeksiyon, Çocuk Yoğun Bakım ve Süt Çocuğu klinikleri dahil edildi. Sürveyans çalışmasına vankomisin dirençli enterokok pozitifliği saptanan beş olgu ve aynı dönemde ilgili kliniklerde yatan diğer hastalar alındı. Toplam 1394 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca o kliniklerde çalışan tüm personelden de rektal sürüntü örnekleri alındı.

Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonu saptanan hastalar CDC önerileri doğrultusunda tek kişilik odalara alındı ve sıkı temas izolasyonu uygulandı. VRE için klinikte sürveyans çalışması başlatıldı. Bu amaçla CDC önerileri doğrultusunda klinikteki her hastadan haftada bir kez olmak üzere, üç hafta üst üste VRE saptanmayana kadar rektal sürüntü kültürleri alındı. Yine öneriler doğrultusunda haftada bir kez alınan üç veya daha fazla negatif kültür sonucu elde edildikten sonra izolasyona son verildi (41,49). Taburcu edildiğinde VRE pozitifliği devam eden hastaların tekrar hastaneye başvurduklarında fark edilebilmeleri için bir uyarı sistemi bilgisayara eklendi. Bu işlemler VRE infeksiyonu saptanan tüm kliniklerde tekrarlandı. Ayrıca bu süre içinde antibiyotik kullanım politikaları gözden geçirildi. Kısıtlı antibiyotik kullanımı uygulandı. Yine sağlık çalışanlarına VRE kolonizasyonu/infeksiyonunun önemi ve yayılım, el yıkama ile ilgili periyodik eğitim çalışmaları infeksiyon kontrol komitesi tarafından yapıldı.

Verilerin Toplanması

Tüm hasta verilerini içeren ve İnfeksiyon Kontrol Komitesi (İKK) tarafından oluşturulan hasta takip formu, İKK hemşireleri tarafından dolduruldu. Bu doldurulan formlardan ve hastane Nucleus bilgisayar programı aracılığı ile hasta bilgilerine ulaşıldı. Bu ulaşım için İKK ve Başhekimlikten izin alındı.

Bu amaçla hazırlanan formlardan; hastaların demografik özelliklerini (yaş ve cinsiyet), hastanede yatış süresini, daha önce yatış öyküsü, altta yatan hastalıkları (KRY ve hemodializ, DM, hematolojik malignensi, solid tümör, immunsupresyon), hastalara uygulanan invaziv işlemleri (nazogastrik tüp, entübasyon), kullanılan cerrahi girişimin özelliklerini (tipi, süresi, kirli-kontamine, acil-elektif, safra-kolon cerrahisi), medikal tedavileri (TPN, antiasid ve H2 reseptör antagonist kullanımı), kullanılan antibiyotiklerin süresini, adını, hangi tanı ile verildiğini bilgileri değerlendirmeye alındı (Form EK-1).

Tanımlamalar

a. Önceden Hastanede Yatış: Son altı ay içinde hastanede yatış öyküsü

b. Önceki Antibiyotik Kullanımı: Son altı ay içinde parenteral antibiyotik kullanımı öyküsü

c. Antibiyotik Kullanımı: Yattığı süre içinde parenteral kullanılan herhangi bir antibiyotik

d. Kolonizasyon: Perirektal sürüntü örneğinden en az bir kere VRE' nin izole edilmesi ve VRE için infeksiyon bulgularının olmaması ve herhangi bir tedavinin verilmemesi

e. İmmunsupresif: Kemoterapi alan ve/veya nötropenik hastalar

f. Nötropeni: Nötrofil sayısı $500 \leq \text{mm}^3$ olarak tanımlandı.

g. Malignensi: Hematolojik malignensi ve/veya solid tümörü olan hastalar

h. Sefalosporin kullanımı: Parenteral 3. kuşak sefalosporin kullanımı

ı. Antiasid kullanımı: H2 blokörleri ve/veya proton pompa inhibitörleri

Örneklerin Laboratuvara Taşınması

Steril eküvyonlarla rektal sürüntü örnekleri alındı ve Carry-Blair transport besiyeri ile mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Bakterilerin Tanımlanması

Enterokok tanımlaması ve duyarlılık testleri Merkez Laboratuvarı Bakteriyoloji SDL'de yapıldı.

1. Basamak: Vankomisin dirençli *Enterococcus spp.* kökenleri ile oluşan kolonizasyon varlığının araştırılması için yapılan sürveyans araştırması testi. Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri 4 µg/ mL vankomisin ve 64 µg/ mL

seftazidim içeren %5 koyun kanlı agara ekimleri yapıldı ve plaklar 35°C ' de 24 saat inkübe edildi (50).

2. Basamak: Üreyen şüpheli koloniler standard VRE tarama testine alındı. Bu amaçla 6 µg/ mL vankomisin içeren Brain-Heart infusion agara ekimleri yapıldı ve plaklar 35°C ' de 24 saat inkübe edildi (51). >1 sayıda koloni sayısı ile üreyen kökenler(n=146) VRE olarak kabul edildi (51).

3.Basamak: VRE olarak kabul edilen kökenlere tür düzeyinde bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılması. Bu amaçla:

a. Konvansiyonel identifikasyon için hareket testi, pigment testi, mannitol testi, sükroz ve laktoz testi yapıldı (52).

b. Yarı Otomatize sistemler ile identifikasyon için API, RAPID-STREP paneli, Biomerieux kullanıldı.

c. Tam otomatize sistem ile identifikasyon ve antibiyotik duyarlılığı için VITEK-2, Gram-pozitif identifikasyon ve duyarlılık testleri panelleri, Biomerieux kullanıldı. Değerlendirme ölçütleri olarak CLSI M100-S18 standardı kullanıldı.

4.Basamak: Vankomisin direnç fenotipinin saptanması: Bu amaçla vankomisin MİK düzeyi E-Test ve VITEK-2 ile, teikoplanin MİK düzeyi ise VITEK-2 ile belirlendi.(53)

VRE İzolatlarının Genotiplendirilmesi

Tür düzeyinde tanımlanan, antibiogram ve E-test sonuçlarına göre dirençli olarak bulunan 57 adet VRE suşu genotiplendirme amacı ile Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji bölümüne gönderildi. Genotiplendirme AP-PCR yöntemi ile yapıldı.

İSTATİSTİK

Tüm veriler SPSS 13.0 versiyonu paket programına kaydedildi. Risk faktörleri kategorik veriler için, Logistic Regresyon analizi ile yapıldı. Kategorik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 versiyonu paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen süreçte toplam altı klinikte 1394 hastadan rektal sürüntü kültürleri alınmıştı. Hastaların 146 (%10.4)'sında VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanırken, 1248 hasta VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. Ayrıca çocuk kliniklerinde 11 refakatçi annde VRE kolonizasyonu saptandı. Sürveyans yapılan klinikler, yatak sayıları, sürveyans süresi ve toplam alınan kültür sayıları Tablo.5'de verilmiştir. VRE pozitif hastaların % 43'ü (n=64) kadın, % 57'si (n=82) erkek, VRE negatif hastaların ise % 52'si (n=639) kadın ve % 48'i (n=609) erkek olarak tespit edildi. Çocuk kliniklerinde yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 6.4 ± 5.8 ve 6.0 ± 5.0 olarak bulundu. Yetişkin kliniklerinde ise yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 56 ± 16.6 ve 53 ± 17.1 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ve kültürlerin kliniklere göre dağılımı Tablo.6'da verilmiştir.

Tablo. 5: Sürveyans Verileri

Sürveyans yapılan klinikler	Yatak sayıları (n)	Sürveyans süreleri (ay)	Kültür sayısı (n)
Dahiliye-1	41	5	702
Dahiliye-2	45	5	804
Genel Cerrahi	58	3	469
ÇocukInfeksiyon	28	6	465
Çocuk Yoğun Bakım	16	2	126
Süt Çocuğu	28	3	274
TOPLAM	216		2840

Tablo. 6: Çalışmaya Alınan Hastaların ve Kültürlerin Kliniklere Göre Dağılımı

Klinikler	Tarama yapılan hasta sayısı (n) (%)	VRE pozitif kültür sayısı (n) (%)	VRE negatif kültür sayısı (n) (%)
Dahiliye-1	285(20.4)	30(10.5)	254(89.1)
Dahiliye-2	303(21.7)	20(6.6)	282(93.0)
Genel Cerrahi	333(23.8)	11(3.39)	320(96.0)
Çocuk İnfeksiyon	257(18.4)	62(24.1)	194(75.4)
Süt Çocuğu	167(11.9)	9(5.3)	158(94.6)
Çocuk Yoğun Bakım	49(3.5)	9(18.3)	40(81.6)
TOPLAM	1394	141	1248

Dahiliye-1 kliniğinde bir hastada VRE' ye bağlı nozokomial pnömoni saptanmasının ardından toplam 285 hastadan 702 rektal sürüntü örneği alındı. Hastaların 31 (%10.8)'inde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanırken 254 (%89.2)'ü VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 58'si (n=18) kadın, % 42'si (n=13) erkek olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 55±17.2 ve 53.2±16.5 olarak bulundu.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastanede yatma süresi (VRE pozitif hastalar: 29.4 gün±10.9, VRE negatif hastalar: 14.2 gün±14.1; p<0.05), hemodializ hastaları (VRE pozitif hastalar n:16, %51.6, VRE negatif hastalar n: 65, %25.5; p<0.05), antibiyotik kullanımı (VRE pozitif hastalar: n: 28, %90.3, VRE negatif hastalar n: 76, %29.9; p<0.05) VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo.7).

Tablo. 7: Dahiliye-1 Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=285	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 31	VRE negatif n= 254		
Cinsiyet				0.226	0.32-4.58
Erkek	145(50.8)	13(42.0)	132(52.0)	-	-
Kadın	140(49.2)	18(58.0)	122(48.0)	-	-
Yaş	53.4(±16.62)	55.0(±17.27)	53.2(±16.57)	0.499	-
Yatış Süresi	15.8(±14.6)	29.4(±10.9)	14.2(±14.1)	0.000	-
Malignensi	77(27.0)	8(25.8)	69(27.1)	0.726	0.23-2.72
Diabetes Mellitus	63(22.1)	12(38.7)	51(20.0)	0.076	0.12-1.10
İmmunsupresyon	70(24.5)	7(22.5)	63(24.8)	0.799	0.24-2.56
Hemodializ	81(28.4)	16(51.6)	65(25.5)	0.003	0.05-0.54
Entübasyon	9(3.1)	1(3.2)	8(3.1)	0.199	0.43-54.6
Antiasid	146(51.2)	23(74.1)	123(48.4)	0.067	0.13-1.06
Total Parenteral Nutrisyon	25(8.7)	5(16.1)	20(7.8)	0.971	0.25-3.70
Nazogastrik Tüp	9(3.0)	2(6.4)	7(2.7)	0.591	0.07-4.23
Antibiyotik Kullanımı	104(36.4)	28(90.3)	76(29.9)	0.000	0.00-0.14
Son 6 Ay Hastanede Yatış	71(25.0)	10(32.2)	61(24.0)	0.051	0.09-1.00
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	15(5.2)	3(9.6)	12(4.7)	0.577	0.25-11.74
Antibiyotikler					
Vankomisin	15(5.2)	6(19.3)	9(3.5)	0.560	0.16-2.70
Kinolonlar	17(6.0)	6(19.3)	11(4.3)	0.595	0.17-2.72
Metronidazol	9(3.0)	3(9.6)	6(2.3)	0.128	0.02-1.59
Sefalosporin	29(10.0)	7(22.5)	22(8.6)	0.442	0.46-5.68

Dahiliye-2 kliniğinde bir hastada VRE' ye bağlı üriner sistem infeksiyonu saptanması üzerine toplam 303 hastadan 804 rektal sürüntü örneği alındı. Hastaların 21'inde (%6.9) VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanırken 282 (%93.1)'si VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 48'i (n=10) kadın, %52'si(n=11) erkek olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 50.3 ± 18.0 ve 52.8 ± 17.3 olarak bulundu.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastanede yatma süresi (VRE pozitif hastalar: $49.2 \text{ gün} \pm 30.8$, VRE negatif hastalar: $18.3 \text{ gün} \pm 20.5$; $p=0.000$), nazogastrik tüp kullanımı (VRE pozitif hastalar n:1,% 4.7, VRE negatif hastalar n:10, %3.5; $p<0.05$), antibiyotik kullanımı (VRE pozitif hastalar n:19, %90.4, VRE negatif hastalar n:92 %32.6; $p<0.05$), vankomisin kullanımı (VRE pozitif hastalar: n:9, %42., VRE negatif hastalar n:3, %1; $p<0.05$) VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 8).

Tablo. 8: Dahiliye- 2 Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=303	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 21	VRE negatif n= 282		
Cinsiyet				0.766	0.32-4.58
Erkek	166(54.7)	11(52.3)	155(54.9)	-	-
Kadın	137(45.2)	10(47.6)	127(45.1)	-	-
Yaş	52.6(±17.41)	50.3(±18.0)	52.8(±17.38)	0.577	-
Yatış Süresi	20.4(±22.7)	49.2(±30.8)	18.3(±20.5)	0.000	-
Malignensi	144(47.5)	15(71.4)	129(45.7)	0.523	0.10-3.20
Diabetes Mellitus	50(16.5)	0(0)	50(17.7)	0.997	0.00-
İmmünyüpresyon	131(43.2)	13(61.9)	118(41.8)	0.390	0.42-9.22
Hemodializ	45(14.8)	3(14.2)	42(14.8)	0.462	0.05-3.88
Entübasyon	16(5.2)	4(19.0)	12(4.2)	0.299	0.02-3.26
Antiasid	173(57.0)	15(71.4)	158(56.0)	0.854	0.27-4.79
Total Parenteral Nutrisyon	16(5.2)	3(14.2)	13(4.6)	0.466	0.06-3.50
Nazogastrik Tüp	11(3.6)	1(4.7)	10(3.5)	0.025	1.96-30016
Antibiyotik Kullanımı	111(36.6)	19(90.4)	92(32.6)	0.001	0.00-0.18
Son 6 Ay Hastanede Yatış	77(25.4)	6(28.5)	71(25.1)	0.387	0.35-14.35
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	25(8.2)	3(14.2)	22(7.8)	0.673	0.14-20.41
Antibiyotikler					
Vankomisin	12(3.9)	9(42.8)	3(1.0)	0.000	0.00-0.74
Kinolonlar	14(4.6)	1(4.7)	13(4.6)	0.569	0.02-6.94
Metronidazol	9(2.9)	2(9.5)	7(2.4)	0.450	0.01-7.65
Sefalosporin	26(8.5)	2(9.5)	24(8.5)	0.759	0.22-7.89

Genel Cerrahi kliniğinde, mide ca ve İkter etyoloji tanıları ile izlenen iki hastada VRE' ye bağlı cerrahi alan infeksiyonu saptanmasının ardından toplam 333 hastadan 469 rektal sürüntü örneği alındı. Hastaların 13 (%3.9)'ünde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanırken 320(%96.1)'si VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 23'ü (n=3) kadın, %77'si (n=10) erkek olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 62.9±14.6 ve 54.0±17.6 olarak bulundu.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastanede yatma süresi (VRE pozitif hastalar: 33.3 gün±37.0, VRE negatif hastalar: 10.6 gün±11.8; p<0.05), antibiyotik kullanımı (VRE pozitif hastalar n:11, %84.6, VRE negatif hastalar n:88, %27.5; p<0.05), VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo. 9).

Tablo. 9: Genel Cerrahi Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=333	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 13	VRE negatif n= 320		
Cinsiyet				0.026	1.24-29.34
Erkek	129(38.7)	10(76.9)	119(37.1)	-	-
Kadın	204(61.2)	3(23.0)	201(62.8)	-	-
Yaş	54.3(±17.6)	62.9(±14.6)	54.0(±17.6)	0.080	-
Yatış Süresi	11.5(±14.3)	33.3(±37.0)	10.6(±11.8)	0.000	-
Operasyon Süresi	1.2(±1.1)	1.3(±1.1)	1.1(±1.2)	0.760	-
Nazogastrik Tüp	68(20.4)	2(15.3)	66(20.6)	0.647	0.26-8.46
Kolon Cerrahisi	29(8.7)	3(23.0)	26(8.1)	0.860	0.18-7.37
Safra Cerrahisi	44(13.2)	3(23.09)	41(12.8)	0.207	0.06-1.80
Kontamine-Kirli	15(4.5)	2(15.3)	13(4.0)	0.442	0.03-4.57
Acil Cerrahi	32(9.6)	1(7.6)	31(9.6)	0.477	0.23-21.76
Antibiyotik Kullanımı	99(29.7)	11(84.6)	88(27.5)	0.004	0.01-0.45
Son 6 Ay Hastanede Yatış	38(11.4)	3(23.0)	35(10.9)	0.244	0.05-2.12
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	4(1.2)	1(7.6)	3(0.9)	0.389	0.00-9.19
Antibiyotikler					
Vankomisin	1(0.3)	1(7.6)	0(0)	0.999	0.00-
Kinolonlar	7(2.1)	1(7.6)	6(1.8)	0.999	0.00-
Metronidazol	13(3.9)	2(15.3)	11(3.4)	0.307	0.05-2.54
Sefalosporin	42(12.6)	4(30.7)	38(11.8)	0.582	0.28-9.30

Çocuk İnfeksiyon kliniğinde bir hastada VRE' ye bağlı beyin şant infeksiyonu saptanması üzerine toplam 257 hastadan 465 rektal sürüntü örneği alındı. Hastaların 63 (%24.5)'ünde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanırken 194 (%75.5)'ü VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 39.6'sı (n=25) kız çocuğu, %60.3'ü (n=38) erkek çocuğu olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 5.1(±5.0) ve 4.9(±4.6) olarak bulundu.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastanede yatma süresi (VRE pozitif hastalar: 21.8 gün±19.0, VRE negatif hastalar: 11.9 gün±12.5; p<0.05), nazogastrik tüp kullanımı (VRE pozitif hastalar n:9, %14.2 , VRE negatif hastalar n:11, %5.6; p<0.05), vankomisin kullanımı (VRE pozitif hastalar n:22, %34.9, VRE negatif hastalar n=17, %8.7; p<0.05) VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo. 10).

Tablo. 10: Çocuk İnfeksiyon Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=257	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 63	VRE negatif n= 194		
Cinsiyet				0.529	-
Erkek	145(56.4)	38(60.3)	107(55.1)	-	-
Kadın	112(43.6)	25(39.6)	87(44.8)	-	-
Yaş	4.9(±4.7)	5.1(±5.0)	4.9(±4.6)	0.897	-
Yatış Süresi	14.3(±14.9)	21.8(±19.0)	11.9(±12.5)	0.000	-
Malignensi	3(1.1)	1(1.5)	4(2.0)	0.400	0.02-4.58
İmmünyüpresyon	3(1.1)	1(1.5)	2(1.0)	0.320	0.29-40.09
Hemodializ	2(0.7)	1(1.5)	1(0.5)	0.540	0.01-9.21
Antiasid	8(3.1)	2(3.1)	6(3.0)	0.928	0.14-5.82
Total Parenteral Nutrisyon	23(8.9)	9(14.2)	14(7.2)	0.052	0.09-1.01
Nazogastrik Tüp	20(7.7)	9(14.2)	11(5.6)	0.045	0.05-0.97
Antibiyotik Kullanımı	220(85.6)?	59(93.6)	161(82.9)	0.424	0.16-2.13
Son 6 Ay Hastanede Yatış	79(30.7)	27(42.8)	52(26.8)	0.758	0.44-3.01
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	36(14.0)	16(25.3)	20(10.3)	0.087	0.11-1.15
Antibiyotikler					
Vankomisin	39(15.1)	22(34.9)	17(8.7)	0.000	0.08-0.45
Kinolonlar	2(0.7)	1(1.5)	1(1.5)	0.496	0.01-7.50
Metronidazol	17(6.6)	5(7.9)	12(6.1)	0.740	0.24-2.72
Sefalosporin	154(60.0)	45(71.4)	109(56.1)	0.779	0.39-1.99

Süt çocuđu kliniđinde toplam 167 hastadan 274 rektal sűrűntű rneđi alındı. Hastaların 9 (%5.0)'unda VRE kolonizasyonu saptanırken 158 (%95.0)'i VRE ađısından negatif olarak deđerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 66.6'sı (n=6) kız çocuđu, %33.3'ű (n=3) erkek çocuđu olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 10.1±6.5 ve 6.3±5.3 olarak bulundu.

Risk faktörleri deđerlendirildiđinde; hastanede yatma sűresi (VRE pozitif hastalar: 27.2 gűn±23.7, VRE negatif hastalar: 8.5 gűn±8.9; p<0.05), vankomisin kullanımı (VRE pozitif hastalar n:4, %44.4, VRE negatif hastalar n=2, %1.2; p<0.05) VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diđer risk faktörleri ise anlamlı bulunmadı (Tablo 11).

Tablo. 11: Süt Çocuğu Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=167	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 9	VRE negatif n= 158		
Cinsiyet				0.222	-
Erkek	80(47.9)	3(33.3)	77(48.7)	-	-
Kadın	87(52.1)	6(66.6)	81(51.2)	-	-
Yaş	6.5(±5.4)	10.1(±6.5)	6.3(±5.3)	0.086	-
Yatış Süresi	9.5(±11.0)	27.2(±23.7)	8.5(±8.9)	0.001	-
Malignensi	1(0.5)	0(0)	1(0.6)	1.000	0.00-4.15
Diabetes Mellitus	11(6.5)	0(0)	11(6.9)	0.996	0.00-
İmmünyüpresyon	5(2.9)	1(11.1)	4(2.50)	0.993	0.00-
Hemodializ	12(7.1)	2(22.2)	10(6.3)	0.122	0.00-2.91
Entübasyon	9(5.3)	0(0)	9(5.6)	0.996	0.00-
Antiasid	30(17.9)	2(22.2)	28(17.7)	0.367	0.07-1000.1
Total Parenteral Nutrisyon	16(9.59)	2(22.2)	14(8.8)	0.999	0.01-67.70
Nazogastrik Tüp	7(4.1)	1(11.1)	6(3.7)	0.995	0.00-
Antibiyotik Kullanımı	76(45.5)	8(88.8)	68(43.0)	0.993	0.00-
Son 6 Ay Hastanede Yatış	38(22.7)	5(55.5)	33(20.8)	0.995	0.00-
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	17(10.1)	4(44.4)	13(8.2)	0.994	0.00
Antibiyotikler					
Vankomisin	6(3.5)	4(44.4)	2(1.2)	0.010	0.00-0.21
Metronidazol	6(3.5)	1(11.1)	5(3.1)	0.491	0.00-13.56
Sefalosporin	49(29.3)	5(55.5)	44(27.8)	0.550	0.08-97.13

Çocuk yoğun bakım kliniğinde toplam 49 hastadan 126 rektal sürüntü örneği alındı. Hastaların 9 (%18.0)'unda VRE kolonizasyonu saptanırken 40 (%82.0)'ı VRE açısından negatif olarak değerlendirildi. VRE pozitif hastaların % 22.2'si (n=2) kız çocuğu, %77.8'i (n=7) erkek çocuğu olarak tespit edildi. Yaş ortalaması VRE pozitif ve VRE negatif hastalarda sırası ile 4.0 ± 5.9 ve 6.8 ± 5.3 olarak bulundu.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastanede yatma süresi (VRE pozitif hastalar: $36.4 \text{ gün}\pm 33.6$, VRE negatif hastalar: $12.3 \text{ gün}\pm 16.9$; $p<0.05$), VRE pozitif hastalarda VRE negatif hastalara göre anlamlı olarak saptandı. Diğer risk faktörleri ise anlamlı bulunmadı (Tablo 12)

Tablo. 12: Çocuk Yoğun Bakım Kliniğinde VRE Kolonizasyonu/İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	n=49	VRE		P	%95CI
		Kolonize/ enfekte n= 9	VRE negatif n= 40		
Cinsiyet				0.764	0.13-16.14
Erkek	26(53.0)	7(77.7)	19(47.5)	-	-
Kadın	23(47.0)	2(22.2)	21(52.5)	-	-
Yaş	6.3(±5.48)	4.0(±5.9)	6.8(±5.3)	0.115	-
Yatış Süresi	16.7(±22.6)	36.4(±33.6)	12.3(±16.9)	0.006	-
Entubasyon	22(44.8)	8(88.8)	14(35.0)	0.617	0.017-79
Antiasid	4(8.1)	3(33.3)	1(2.5)	0.998	0.00-
Total Parenteral Nutrisyon	29(59.1)	8(88.8)	21(52.5)	0.668	0.04-124-86
Nazogastrik Tüp	24(48.9)	9(1.0)	15(37.5)	0.997	0.00-
Antibiyotik Kullanımı	32(65.3)	8(88.8)	24(60.0)	0.999	0.00-
Son 6 Ay Hastanede Yatış	12(24.4)	3(33.39)	9(22.5)	0.885	0.05-13.19
Son 6 Ay Antibiyotik Kullanımı	4(8.1)	2(22.2)	2(5.0)	0.463	0.00-15.56
Antibiyotikler					
Vankomisin	4(8.1)	3(33.3)	1(2.5)	0.998	0.00-
Metronidazol	3(6.1)	2(22.2)	1(2.5)	0.999	0.00-
Sefalosporin	26(53.0)	8(88.8)	18(45.0)	0.998	0.00-

VRE İnfeksiyonu Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi

Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonu saptanan beş hastanın özellikleri Tablo. 13' de verilmiştir.

Tablo. 13: VRE İnfeksiyonu Saptanan Hastaların Özellikleri

Vaka	İnfeksiyon Alanı	Cinsiyet	Yaş	Altta Yatan Hastalık	Yatış süresi	Sonuç	Klinik	Tedavi
1	Akciğer	Kadın	73	DM+KRY	40	Sağ	Dah-1	Linezolid
2	İdrar	Kadın	62	AML	80	Sağ	Dah-2	Linezolid
3	CAİ	Erkek	69	Mide Ca	53	Exitus	G.Cerrahi	—
4	CAİ	Erkek	59	İkter	35	Sağ	G.Cerrahi	—
5	BOS	Erkek	7	Beyin şant infeksiyonu	132	Sağ	Çocuk İnfeksiyon	Linezolid

CAİ: Cerrahi Alan İnfeksiyonu, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

VRE İzolatlarının Genotipik Özelliği

AP-PCR ile DNA analizi yapılan 57 VRE suğu Van A genotipi olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Vankomisin dirençli *E.faecalis* ve *E.faecium* ilk kez 1988 yılında İngilterede ardından diğer Avrupa ülkeleri ve A.B.D' de tanımlandı (34). Bu tarihten sonra VRE hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli nedenlerinden biri olarak ortaya çıktı (34). Gastrointestinal kolonizasyon VRE yayılımı için en sık kaynaktır (34). Ayrıca dirençli enterokoklar, VRE ile kolonize/infekte hastalardan ve kolonize olan hastane personeli tarafından hastalara bulaştırılabilir (25,36,54,55). Bu yüzden dirençli enterokok kolonizasyonunun erken tespiti için tarama kültürlerinin yapılması önerilmektedir (56,57,58,59,60). Askarian ve arkadaşları hastane kaynaklı VRE kolonizasyonu ile ilgili çalışmalarında 700 hastadan perirektal sürüntü örnekleri almışlar ve 99 (%14.1) hastada VRE kolonizasyonu saptamışlardır (34). Simeon ve arkadaşları ise bir üniversite hastanesinde 128 hastanın 39 (%30.5)' unda VRE kolonizasyonu saptamışlardır(61). Goossens ve arkadaşlarının sekiz Avrupa ülkesinde 13 hastanede yaptıkları çalışmada 1314 klinik izolatta 38 VRE tespit etmişler, bunların 27 (%71)'si *E.faecium*, 11 (%29)'i *E.faecalis* ve % 92'sini Van A fenotipi olarak saptamışlardır (62). Oh ve arkadaşları Güney Korede, hematoloji/onkoloji kliniğinde VRE salgını olması üzerine 2002 yılında VRE risk faktörlerini saptamak için yaptıkları çalışmada 82 hastanın 17 (%20.7)'sinde vankomisin dirençli *E.faecium*, Van A genotipi saptamışlardır (63).

Ülkemizde Torun ve ark.nın klinik örneklerden ve rektal sürüntülerden izole ettikleri beş VRE suşu incelendiğinde hepsinin *E.faecium* ve Van A tipi direnç taşıdıkları görülmüştür (64).

Türkiyede VRE sürveyansı yapılan merkezlere bakıldığında, Ertek ve arkadaşları 2001 yılında Atatürk Üniversitesi hastanesinde yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun saptanması için 100 hastadan aldıkları perirektal sürüntü kültürünün 13'(%13) ünde VRE saptamışlardır. Bunlarında tamamını *E.faecium* ve Van A fenotipi olarak tanımlamışlardır (65). Çelebi ve ark. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı kliniğinde bir hastada VRE kolonizasyonu saptanması üzerine aynı klinikte sürveyans çalışması yapmışlar 200 hastadan 18'inde (%9) VRE kolonizasyonu ve tüm suşları *E.faecium* olarak saptamışlardır (44). Cömert ve ark. 2007 yılında Zonguldak Karaelmas

Üniversitesi Hastanesi yoğunbakım ünitesinde bir hastanın yara kültüründe VRE saptamışlar ve burada sürveyans çalışması yapmışlardır (66). Taşdelen Fışgın ve ark. 2005 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde idrar örneğinde VRE saptamaları üzerine aynı klinikte yaptıkları nokta prevalans çalışmasında bir hastadan da vankomisin dirençli *E.faecium* izole etmişlerdir (67).

Hastanemizde çalışmanın olduğu dönemde VRE için rutin sürveyans yapılmamaktaydı. Daha önce iki farklı zamanda VRE infeksiyonu saptanması üzerine ilgili ve hastanın ilişkili olduğu kliniklerde VRE için rektal sürüntü örnekleri alınarak kolonizasyon araştırılmıştır. (67,68) Bu çalışmanın yapıldığı dönemde Çocuk İnfeksiyon, Genel cerrahi ve Dahiliye kliniklerinde ilk olguların saptanması üzerine VRE sürveyansı yapılmıştır. Yaklaşık yedi aylık süreçte 1394 perirektal sürüntü örneğinde 141(%10.1) VRE kolonizasyonu, beş hastada ise klinik örneklerde VRE infeksiyonu saptanmıştır. Saptanan suşların tamamı *E.faecium* olarak tanımlanmış ve tamamının VanA genotipine sahip olduğu görülmüştür. VRE sürveyansı ile ilgili bilimsel çalışmalarda, özellikle yoğun bakım, hematoloji-onkoloji ve transplantasyon birimlerinde ve yüksek risk taşıyan hastalar için ise hastaneye yatışta sürveyans kültürlerinin alınması ve sonuçlanıncaya kadar temas izolasyonunun uygulanması önerilmektedir (24,41).

Enterokoklara bağlı infeksiyonlar ve bunlardaki vankomisin direncinin artışı araştırmacıları enterokok kolonizasyonu/infeksiyonu konusunda risk faktörlerinin araştırılmasına yöneltmiştir. Bu amaçla yapılan birçok araştırma VRE kolonizasyonu/infeksiyonu risk faktörlerini hastaya ait faktörler (hematolojik malignensi, hemodializ, nötropeni gibi), hastaneye ait faktörler (uzun süre hastanede yatış, hastane içi transfer, hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım ünitesinde yatış gibi) ve antibiyotik kullanımı (vankomisin, 3.kuşak sefalosporinler, antianaeroblar gibi) olarak ortaya koymuştur (36,47,69,70,71, 72). Risk faktörlerinin bilinmesi bunlara yönelik alınacak infeksiyon kontrol önlemleri ile VRE' ye bağlı kolonizasyonu ve infeksiyonları sınırlayabilir.

Genel Cerrahi kliniğinde kadın cinsiyet VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yang ve ark. kadın cinsiyetin

VRE kolonizasyonu için anlamlı olduğunu bildiren çalışmaları vardır. Bunun bayan hastalar arasında sık bez kullanımına ve bayan koğuşlarında çapraz kontaminasyonu kolaylaştırdığını savunmuşlardır (73). Ancak çalışmamızda böyle bir yorum yapacak gözlemsel bir veriye sahip olmadığımız için, genel cerrahide saptanan cinsiyetteki anlamlılığı açıklayamadık.

Hastanede ortalama yatış süresi tüm kliniklerde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Uzun süreli hastanede yatış VRE'nin hastalara direkt ve çapraz kontaminasyon ile bulaşması için potansiyel risk faktörüdür (73). Sağlık çalışanlarının ve refakatçilerin elleri çapraz bulaş için en önemli nedendir (74,75). Çocuk bölümleri arasında özellikle de uzun süreli yatan hastalarda hasta transferinin sık olması VRE kolonizasyonunun yayılmasında etkili olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca uzun süreli sağlık hizmeti verilen hastalara sağlık çalışanlarının daha uzun süreli teması nedeniyle de çapraz kontaminasyon söz konusu olabilir. Tornieporth ve ark. hastane içinde hasta transferinin VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olduğunu açıklamışlardır (76). Çocuk infeksiyon kliniğinde 63 (%24) hastada VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptandı. Bu yüksek oran klinik içinde ciddi bir bulaşın olduğunu düşündürmektedir. Bunun her ne kadar sağlık çalışanlarının hiçbirinde rektal kolonizasyon tespit edilmemişse olsa, sağlık çalışanlarının çapraz kontaminasyonu yanında refakatçi annelerin bulunması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Sürveyans döneminde 11 refakatçi annede VRE taşıyıcılığı tespit edildi. Bu refakatçilerinde hastalara VRE taşınmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Malignensi; Dahiliye, Çocuk İnfeksiyon ve Süt Çocuğu kliniklerinde değerlendirildiğinde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmadı ($p > 0.05$). Suntharam ve ark. hemato-onkoloji hastaları arasında VRE kolonizasyonu/infeksiyonu riskinin belirgin olarak arttığını bulmuşlardır (69). Matar, hematolojik malignensili hastalarda solid tümörlü hastalara göre VRE kolonizasyonunu daha sık olduğunu bildirmiştir (77). Malignensili hastalarda VRE kolonizasyonu/infeksiyonu uzun süre hastanede yatma ve antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (61).

Hemodializ kronik renal yetmezliği bulunan hastaların takip ve tedavi edildiği Dahiliye-1 servisinde risk faktörü olarak ($p < 0.05$) anlamlı bulundu. Hadley ve ark. 198 hemodializ hastasının %3.14'ünde VRE kolonizasyonu saptamışlardır (78). Assadian ve ark. ise 146 hemodializ hastasının % 6.2'sinde VRE kolonizasyonu bildirmişlerdir (79). Barbosa ve ark. 320 hemodializ hastasının % 14.4'ünde VRE kolonizasyonu olduğunu tespit etmişlerdir (80). Kalocheritis ve ark.da 334 hemodializ hastasının %3.9'unda VRE kolonizasyonu saptamışlardır (81).

Hemodialize giren kronik böbrek yetmezliği hastaları artmış VRE kazanımı riski altındadır. Bu durum, diğer VRE taşıyıcı hastalar ile aynı ortamın sık olarak paylaşılması, sıklıkla diğer ko-morbid durumlara sahip olunması, vankomisin dahil tekrarlayan uzun süre antibiyotik kullanımı, kontamine eller ile etkenin sağlık çalışanları tarafından taşınması ile açıklanabilir (81,79).

Nazogastrik tüp kullanımı, ocuk infeksiyon ve Dahiliye-2 kliniklerinde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak saptandı ($p < 0.05$). Nazogastrik tüp; dekompresyon, ilaç tedavisinin sürdürülmesi ve beslenme amacıyla kullanılmaktadır. Nazogastrik tüpler ile dirençli patojenler arasındaki ilişki, kısmen de olsa, bu müdahalelerin gastrik asit bariyerini bypass etmesi veya tamponlamasına bağlı olduğu sanılmaktadır (83).

Antibiyotik kullanımı, Dahiliye-1, Dahiliye- 2 ve Genel Cerrahi kliniklerinde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü ($p < 0.05$) olarak anlamlıydı. Bu konuda yapılan birçok çalışma bizim çalışmamızı desteklemektedir. Boyle ve ark. 1990' da bir hastanedeki VRE salgınında, 32 VRE infeksiyonu vakası için vankomisin ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını ilişkili bulmuşlardır (84). Rubin ve ark. da vankomisin ve parenteral antibiyotik kullanımının VRE kolonizasyonu için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (85). Moreno ve ark. antibiyotik kullanımının VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (86). Dahms ve ark. ise antibiyotik kullanımının cerrahi hastalarında VRE infeksiyonu ile ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (87).

Dahiliye kliniklerinde onkoloji hastaları ve diğer kronik hastalığı olan hastaların uzun süre hastanede yatarak antibiyotik tedavisi almaları bunlarda VRE kolonizasyonu/infeksiyonu saptanması riskini artırdığı kanısındayız.

Vankomisin kullanımı ise Dahiliye-2, Çocuk İnfeksiyon ve Süt Çocuğu kliniklerinde VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak saptandı ($p<0.05$). Furtado ve ark.vankomisin kullanımının VRE bakteriyemisi için risk faktörü olduğunu açıklamışlardır (88). Bu durumun, vankomisinin lümen içindeki VRE' lerin çoğalması için uygun bir ortam sağlamasına buradan da kan dolaşımına geçiş olasılığının artışına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Webb, Singh-naz, Sakka vankomisin kullanımının VRE kolonizasyonu/infeksiyonu riskini artırdığını bildirmişlerdir (47,89,90). Lautenbach ve ark. vankomisin kullanımı ile VRE infeksiyonu arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (91). Quale ve ark. vankomisin kullanımının kısıtlanması ile VRE kolonizasyonu/infeksiyonunda bir azalma olduğunu göstermişlerdir (92).

Son altı ayda hastanede yatış, bizim çalışmamızda VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0.05$). Dan ve ark. çalışmaya alınmadan önceki son altı ayda hastanede yatış öyküsünün olmasını VRE kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptamışlardır (71). Ostrowsky ve ark. da benzer olarak altı ay içinde hastanede yatışı kolonizasyon için risk faktörü olarak tanımlamışlardır (93). VRE ile kolonize olan hastaların taburcu olduktan sonrada kolonizasyonun devam ettiği belirtilmektedir. Bu nedenle daha önceden VRE kolonizasyonu saptanan hastaları takip etmek için, hastanemizin Nucleus bilgisayar sistemine uyarı eklenmiştir. Böylece hasta tekrar yattığında rektal sürüntü örneği alınmakta ve kültür sonuçlanıncaya kadar hastaya temas izolasyonu uygulanmaktadır.

Günümüzde enterokoklar hastane kaynaklı üriner sistem, cerrahi alan ve bakteriyemi infeksiyonlarının etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastanenin farklı kliniklerinde beş hastada VRE infeksiyonu saptandı. Tüm infeksiyon gelişen hastaların ortak özelliği, uzun süreli hastanede yatış, vankomisin ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak tespit edildi.

Ayrıca VRE infeksiyonu gelişenlerde altta yatan ciddi bir hastalık olması da risk faktörü olarak bildirilmektedir (94). İnfeksiyon gelişen hastalarımızın birinde DM ve KRY, diğer ikisinde AML ve mide kanseri olup altta yatan kronik hastalıkları mevcuttu.

Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunda, risk faktörlerinin bilinmesi, korunma ve sürveyans yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemlidir.

Bu çalışmada, kliniklere göre değişmekle birlikte, hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz uygulanması ve bazı invaziv girişimler risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Günümüzde her hastanenin riskli bölgelere rutin sürveyans ve korunma politikalarını belirlemesi önemlidir. Akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının da desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Toplam hasta sayısı 1394 olup 146 VRE kolonizasyon/infeksiyon (%10.4) saptandı. Bu hastaların 141'inde kolonizasyon, 5'inde infeksiyon tanımlandı.
- 2- Vankomisin dirençli enterokokların tamamı *E.faecium* idi.
- 3- AP-PCR ile DNA analizi yapılan 57 VRE suşu Van A genotipi olarak saptandı.
- 4- Cinsiyet, Genel Cerrahi servisinde kadın cinsiyet olarak istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 5- Yatış süresi, tüm servislerde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 6- Hemodializ, Dahiliye-1 servisinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 7- Antibiyotik kullanımı, Dahiliye 1 ve 2, Genel Cerrahi servislerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 8- Nazogastrik tüp kullanımı, Dahiliye-2 ve Çocuk İnfeksiyon servislerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 9- Vankomisin kullanımı, Dahiliye-2, Çocuk İnfeksiyon ve Süt Çocuğu servislerinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyada birçok merkezden VRE kolonizasyonu ve infeksiyonunu bildiren çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda bunlarla benzer özellikler gösterdi. VRE kolonizasyon/infeksiyonu risk faktörlerinin bilinmesi alınacak önlemler açısından önemlidir. Günümüzde VRE'lere gerçekten etkinliği kanıtlanmış uygun bir tedavi seçeneği bulunmaması nedeniyle çalışmalar daha çok bu bakterilerin hastane ortamında yayılımının engellenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Hastane infeksiyon kontrolü önlemleri, laboratuvar desteği ve personel eğitimi oldukça önemlidir. Gastrointestinal sistem VRE'ler için önemli bir rezervuardır ve hospitalize hastalar arasında yayılımın önlenmesinde VRE'lerin erken tespiti gereklidir. Bu yüzden riskli bölgelerde sürveyans kültürlerinin alınması son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Y. Cetinkaya, Falk P, and Mayhall C.G. Vancomycin-Resistant Enterococci Clinical Microbiology. 2000; 686–707.
2. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51:13–21.
3. Kutlu S, Kutlu M, Çetinkaya Ş. Y. Nozokomiyal Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonunun Araştırılması. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2006; 10: 173-177.
4. Colak D, Naas T, Gunseren F, Fortineau N, Ogunc D, Gultekin M. First outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Turkey Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002; 50: 397–401.
5. Moaddab S, Töreci K. Enterokok Suşlarında Tür Tayini, Vankomisin ve Diğer Bazı Antibiyotiklere Direnç Aranması Türk Mikrobiyol Cem Derg. 30:77- 84.
6. Murray B. The Life and Times of the Enterococcus Clinical Microbiology. 1990; 46-65.
7. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji ve Patogenez. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004: 121-185.
8. Durmaz G. Enterokoklar. Topçu A.W, Söyletir G ve Doğanay M (ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 2057-2065.
9. Robert C, Moellering RC. Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (ed). Principles and Practice of Infectious Disease. Elsevier Churchill Livingstone. 2005:2411-2417.
10. Mundy L. M., Sahm D.F., and Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and AntiMİKrobial Resistance Clinical Microbiology 2000; 513–522.
11. Kanemitsu K. Quantitative determination of gelatinase activity among enterococci. Journal of microbiological Methods. 2001;47:11–16.
12. Jett B.D. Virulence of Enterococci. Clinical Microbiology. 1994; 462-478.
13. Kayaoğlu G. Virulence Factors Of Enterococcus Faecalis: Relationship To Endodontic Disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15(5):308-320.

14. Mohamed J, Huang D. Biofilm formation by enterococci. *Journal of Medical Microbiology*. 2007; 56:1581–1588.
15. Linden P.K. and Miller C.B. Vancomycin-Resistant Enterococci: The Clinical Effect of a Common Nosocomial Pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:113–120.
16. Joels C. Clinical Characteristics and Outcomes of Surgical Patients with Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *Am Surg*. 2003 ;69:514-519.
17. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):529-536.
18. Burke JP, Yeo TW. Nosocomial Urinary Tract Infections. Mayhall C G (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Third edition. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. 2004: 267-286.
19. Perio M, Yarnold P and Warren J. Risk Factors and Outcomes Associated With Non-Enterococcus faecalis, Non-Enterococcus faecium Enterococcal Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:28-33.
20. Anderson D.J. Risk Factors for Infective Endocarditis in Patients with Enterococcal Bacteremia: A Case-Control Study. *Infection*. 2004 ;32:72-77.
21. Gündeş S.G, Willke A, Karadenizli A, Ateş B. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde İlk Vankomisine Dirençli Enterokok İzolasyonunu Takiben Yapılan Nokta Prevalansı Çalışması Sonuçları. *Klimik Dergisi*. 2002; 15:78-81.
22. Stevens M.P. and Edmond M.B. Endocarditis Due to Vancomycin-Resistant Enterococci: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1134–1142.
23. Russell DL. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8:1737-43.
24. Muto C.A, Jernigan J.A. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.
25. Tacconelli E. , M Cataldo M. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31: 2008 99–106.

26. Elizaga M, Weinstein R and Hayden M. Patients in Long-Term Care Facilities: A Reservoir for Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:441–446.
27. Sood S. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res.* 2008;128: 111-121.
28. Özcan A, Naas T, Baysan B. Nosocomial Outbreak of Vancomycin Resistance *E.faecium* in a Çocukc Unit at a Turkish University Hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008; 61:1033-1039.
29. Song J.H.Clinical implications of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) with VanD phenotype and vanA genotype. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008; 61:838–844.
30. Yazgı H. , Ertek M , Uslu H, Kadanalı A. Enterokoklarda Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci ile Beta Laktamaz Üretimi İlişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2003; 33:333-336.
31. Marothi YA., Agnihotri H., Dubey D. Enterococcal Resistance-An Overview. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2005; 23:214-219.
32. Yıldırım M .Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2007; 2: 46-52.
33. Kaçmaz B, Aksoy A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2005; 25: 535–538.
34. Askarian M. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *International Journal of Infectious Diseases* 2008; 12, 171—175.
35. Courvalin P. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. *Clinical Infectious Diseases.* 2006; 42: 25–34.
36. Hayden M.K. Insights into the Epidemiology and Control of Infection with Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Infectious Diseases* 2000;1058-1065.
37. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 ;6:637-655.
38. Joels C. Clinical Characteristics and Outcomes of Surgical Patients with Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *Am Surg.* 2003 ;69:514-519.

39. Michael P. Stevens and Michael B. Edmond. Endocarditis Due to Vancomycin-Resistant Enterococci: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1134–1142.
40. Mellmann A, Dierich MP, Allerberger F, Klare I, Witte W. Nosocomial cross transmission as a primary cause of vancomycin-resistant enterococci in Austria. *J Hosp Infect.* 2000;44:281-287.
41. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Recomm. and Rep.* 1995; 44:1-13.
42. Çalangu S. : Hastane Epidemilerinin Önlenmesi ve Kontrolü: ANKEM Dergi. 2004;18 :104-108.
43. Karabey S. Hastane İnfeksiyonlarının Sürveyansı. Doğanay M, Ünal S. Hastane Enfeksiyonları Kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 165-193.
44. Çelebi S. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. Çocuklarda Vankomisin Dirençli Enterokok Kolonizasyonu. 2008; 12:80-83.
45. Boyce JM: Vancomycin-resistant Enterococcus: Detection, epidemiology, and control measures, *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:367-384.
46. Eliopoulos GM: Vancomycin-resistant enterococci: Mechanism and clinical relevance, *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:851-865.
47. Singh N, Sleemı A, Pıkıs A.. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Colonization in Children. *Journal Of Clinical microbiology.* 1999;413-416.
48. Gülay Z. : Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları: Direnç ve Epidemiyoloji, ANKEM Derg 2008;22:276-286.
49. Siegel JD., Rhinehart E., Jackson M. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. *Am J Infect Control.* 2007;35:165-193.
50. Isenberg H.D. Differentiation of Streptococci and Enterococci. *Clinical Microbiology Procedures Handbook Vol1.* 2004; 125.
51. Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Bilgi Eki. M100-S18.CLSI.Ocak 2008; 116-118.
52. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Identification of enterococci. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (ed). *Color Atlas and Textbook of*

- Diagnostic Microbiology. Sixth edition. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. 2006; 672-73.
53. Chenoweth CE. Enterococcus Species. Mayhall G.C (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Third edition. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia. 2004; 529-544.
54. Perl T.M. The Threat of Vancomycin Resistance. Am J Med. 1999;106:26-37.
55. Hayden M.K. Transfer of Vancomycin-Resistant Enterococci via Health Care Worker Hands. Arch Intern Med. 2005;165:302-307.
56. Aumeran C. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. Eur J Clin Mikrobiol Infect Dis.2008; 27:1061-1064.
57. Shadel B.N, Puzniak L.A. Surveillance for Vancomycin-Resistant Enterococci: Type, Rates, Costs, and Implications. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:1068-1075.
58. Lee T.A, Peterson L.R. Three Surveillance Strategies for Vancomycin Resistant Enterococci in Hospitalized Patients:Detection of Colonization Efficiency and a Cost-Effectiveness Model. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:39-46.
59. Leber A.L. Laboratory-based Surveillance for Vancomycin Resistant Enterococci: Utility of Screening Stool Specimens Submitted for Clostridium Difficile Toxin Assay. Pegues. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:160-164.
60. Warren D.K, Kollef M.H, Seiler S.M., Fridkin S.K. Victoria J. Fraser. The Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization in a Medical Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:257-263.
61. Simeon M. Vancomycin-Resistant Enterococci, Colonizing the Intestinal Tract of Patients in a University Hospital in Greece. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10:179-184.
62. Goossens H. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51:5–12.

63. Oh et al. Outbreak of vancomycin resistant enterococcus in a hematology/oncology unit in a Korean university hospital, and risk factors related to patients, staff, hospital care and facilities. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2004;790 – 794.
64. Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium* Kökenlerinde Genotipik ve Fenotipik Özelliklerin Araştırılması. Torun ve ark. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2005; 35:153-158.
65. Ertek M. Vankomisine Dirençli Enterokok Kolonizasyonu Araştırılması ve Diğer Antimikrobiyallere Duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 447-451.
66. Comert FB, Kulah C, Aktas E. 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;57-61.
67. Taşdelen Fışgın ve ark. Olgu Sunumu: Vankomisine Dirençli Enterokoka Bağlı Bir Hastane İnfeksiyonu. *Mikrobiyol Bült*. 2005; 39: 351-355.
68. Gold HS. Vancomycin-Resistant Enterococci: Mechanism and Clinical Observations. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33:210-219.
69. Suntharam N. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagnostic microbiology and Infectious Disease* .2002;43: 183-188.
70. Donskey C.J. Effect of Antibiotic Therapy on The Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in The Stool of Colonized Patients. *N Engl J Med*. 2000;343:1925-32.
71. Dan M. Rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci among high-risk patients in an Israeli hospital. *Journal of Infection*.1999;43:231-238.
72. Tokars J. I. Vancomycin-resistant enterococci colonization in patients at seven hemodialysis centers. *Kidney International*. 2001;60:1511–1516.
73. Yang et al. Predictors of Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) Carriage in the First Major VRE Outbreak in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:379-383.
74. Cohen M.J. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci in internal medicine wards. *Am J Infect Control*. 2009; 37:111-116.
75. Hayden MK et al. Risk of Hand or Glove Contamination After Contact With

- Patients Colonized With Vancomycin-Resistant Enterococcus or the Colonized Patients' Environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:149-154
76. Tornieporth NG. Risk factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis.* 1996 ;23:767-772.
77. Matar M.J., Tarrand J. , Raad I. and Kenneth V.I. Colonization and infection with vancomycin-resistant enterococcus among patients with cancer. *American Journal of Infection Control.* 2006; 534-536.
78. Erika M.C. Vancomycin Resistant Enterococci among Chronic Hemodialysis Patients: A Prospective Study of Acquisition. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:23-29.
79. Assadian O.et al. Prevalance of Vancomycin- Resistant Enterococci colonization and its risk factors in chronic hemodialysis patients in Shiraz, Iran. *BMC Infectious Disaases.* 2007; 7:52.
80. Barbosa D. Evaluation of the prevalence and risk factors for colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients on dialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2004; 44:337-343.
81. Kalocheretis P. Dissemination of vancomycin-resistant enterococci among haemodialysis patients in Athens, Greece. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004; 54:1031–1034.
82. Bhorade S.M. The Incidence of and Clinical Variables Associated With Vancomycin-Resistant Enterococcal Colonization in Mechanically Ventilated Patients. *CHEST* 1999; 115:1085–1091.
83. Donskey C.J. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:219–226.
84. Boyle J.F. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin microbiol.* 1993 ;31(5):1280-1285.
85. Rubin LG. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol.*1992 ;13:700-705.

86. Moreno F. Clinical and molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during its emergence in a city in southern Texas. *Clin Infect Dis.* 1995 ;21:1234-1237.
87. Dahms R.A. Third-Generation Cephalosporins and Vancomycin as Risk Factors for Postoperative Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Infection. *Arch Surg.* 1998;133:1343-134.
88. Furtado G. Risk factors for vancomycin- resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: An analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control.* 2006; 34: 447-451.
89. Sakka V. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin microbiol Infect.* 2008; 14:14-21.
90. Webb M., Riley L.W and Roberts R.B. Cost of Hospitalization for and Risk Factors Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection and Colonization. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33:445-52.
91. Lautenbach E. Enterococcal Bacteremia: Risk Factors for Vancomycin Resistance and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:318-323.
92. Quale J, Landman D, Saurina G. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:1020–5.
93. Ostrowsky B.E. Control of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in Health Care Facilities in a Region. *N Engl J Med.* 2001;344:1427-33.



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

ENFEKSİYON KONTROL KOMİTESİ HASTANE ENFEKSİYONLARI TAKİP FORMU

Adı Soyadı : _____ Yatığı servis: _____ Dosya no: _____
Yaş : _____ Asıl yatış nedeni : _____ Hasta no: _____
Cinsiyet: _____ Form doldurulma tarihi: _____ Yatış tarihi: _____
Yatış anda enfeksiyon varlığı: Yok Var Çıkış tarihi : _____

İntrensek risk faktörleri:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Malignensi | <input type="checkbox"/> Diyabetes mellitus | <input type="checkbox"/> İmmunosüpresyon | <input type="checkbox"/> Nötropeni |
| <input type="checkbox"/> HIV / AIDS | <input type="checkbox"/> Transplantasyon | <input type="checkbox"/> Böbrek yetm | <input type="checkbox"/> Karaciğer yetmezliği |
| <input type="checkbox"/> Bilinç kapalılığı | <input type="checkbox"/> Solunum yetmezliği | <input type="checkbox"/> Transfüzyon | <input type="checkbox"/> Genel vücut travması |
| <input type="checkbox"/> Alkolizm | <input type="checkbox"/> Yanık | <input type="checkbox"/> Doğum ağırlığı | <input type="checkbox"/> Diğer..... |

Ekstrensek risk faktörleri:

- | | | | |
|---|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Entübasyon | <input type="checkbox"/> H2 reseptör blokleri / antiasit | <input type="checkbox"/> İdrar sondası | <input type="checkbox"/> Periton dializi |
| <input type="checkbox"/> Hemodializ | <input type="checkbox"/> Mekanik ventilasyon | <input type="checkbox"/> Trakeostomi | <input type="checkbox"/> Periferik kateter |
| <input type="checkbox"/> Santral kateter | <input type="checkbox"/> Endoskopik Girişim | <input type="checkbox"/> Drenaj kateteri | <input type="checkbox"/> TPN |
| <input type="checkbox"/> Protez / yabancı cisim | <input type="checkbox"/> Umbilikal kateter | <input type="checkbox"/> Diğer..... | |

Bu bölüm ameliyat yapıldıysa doldurulacaktır

Operasyon Tarihi : _____ Operasyon Süresi (saat / dakika) : _____
Operasyon Adı : _____
Ameliyat öncesi hastanede kalış süresi: _____
Ameliyat sonrası yatış süresi: _____
Yara sınıflaması: Temiz Temiz- kontamine Kontamine Kirlil
Operasyon türü: Elektif Acil
ASA skoru 1 2 3 4 5
Genel anestezi: Uygulandı Uygulanmadı

Bu bölüm hastane enfeksiyonu varsa doldurulacaktır

Hastane enfeksiyonunun belirlendiği tarih: _____
 Alt üriner sistem enfeksiyonu Kateter enfeksiyonu Primer bakteriyemi /sepsis
 Üst üriner sistem enfeksiyonu Gastroenterit Postoperatif menenjit
 Alt solunum yolu enfeksiyonu Peritonit Deri ve derialtı enfeksiyonu
 Cerrahi alan enfeksiyonu Kadın genital Diğer
 Yüzeysel CAI Derin CAI Organ- boşluk CAI

Tanı nasıl kondu: Klinik bulgular Klinik + mikrobiyolojik inceleme
 Mikrobiyolojik inceleme Diğer

Kullanılan antibiyotikler:

Tanı öncesi profilaktik Uygulanmadı
Tarih: _____ 1) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
2) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
3) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
Tanı öncesi tedavi amacıyla Uygulanmadı
Tarih: _____ 1) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
Tani: _____ 2) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
3) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
Hastane enfeksiyonuna yönelik tedavi: Uygulanmadı
Uygulandı ise 1) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
2) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
3) _____ Dozu: _____ Süresi: _____
4) _____ Dozu: _____ Süresi: _____

Sonuç: Hastane enfeksiyonu şifa ile taburcu Başka servise nakil Başka nedenle exitus
 Enfeksiyon devam ederken taburcu Hastane enfeksiyonu nedeniyle exitus
Notlar: _____

ÖRNEK					
ÜREME					
MİKROSKOPI					
LAB.NO					
TARİH					
	<i>Duyarlı Dirençli</i>	<i>Duyarlı Dirençli</i>	<i>Duyarlı Dirençli</i>	<i>Duyarlı Dirençli</i>	<i>Duyarlı Dirençli</i>
Amikasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ampisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aztreonam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enoksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eritromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fusidik Asit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gentamisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İmipenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klindamisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levofloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koloramfenikol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meropenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metranidazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mezlosilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minosilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nalidikitasit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Netilmisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nitrofurantion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norfloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ofloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oksasilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piperasilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pip/tazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rifampisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefaklor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefalotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefazolin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefepim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefoksitin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefotaksim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftazidim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftizoksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftriakson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefoperezon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefuroksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siproflaksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spektinomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Streptomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sulperazon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tetrasiklin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teikoplanin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tikarsilin/klav	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TMP-SMX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tobramisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yankomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>