

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012-2015 Yılları Arasında Görülen Vankomisine Dirençli Enterokokların Dağılımı ve İrdelenmesi

Distribution and Evaluation of Vancomycin Resistant Enterococci Seen in Selçuk University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2015

Ayşe TORUN¹, Şua SÜMER², Onur URAL², Nazlım AKTUĞ DEMİR²

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Giriş: Son yıllarda hastane infeksiyonu etkeni olarak giderek artan oranda görülen vankomisine dirençli enterokok (VRE) infeksiyonları ülkemizde ve tüm dünyada ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada hastanemizdeki VRE sorununun gözden geçirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, 01 Ocak 2012-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi servisi ve yoğun bakımlarında takip edilen, çeşitli kültürlerinde VRE üreyen 112 olgunun verileri retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak değerlendirildi.

Bulgular: Yıllara göre VRE olgularının dağılımına bakıldığında; 2013 yılında 13 (%11.6) olgu, 2014 yılında 23 (%20.5) olgu, 2015 yılında ise 76 (%67.9) olgu saptandı. Olguların 71 (%63.4)'i kolonize, 15 (%13.4)'i infekte, 26 (%23.2)'si ise hem kolonize hem de infekte olarak belirlendi. 2013 yılındaki infekte olguların oranının daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). VRE saptanan 112 olgunun 36 (%32.1)'si kliniklerde, 76 (%67.9)'sı yoğun bakımlarda izlendi. Kliniklerde yatan olguların 30 (%83.3)'ü dahili, 6 (%16.7)'si cerrahi bölümlerde takip edildi. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen olgularda kolonizasyon oranı serviste takip edilen olgulara göre daha fazla tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.015$). VRE saptanan 112 olgunun 109 (%97.3)'ünde altta yatan bir veya daha fazla hastalık, 102 (%91.1)'sinde antibiyotik kullanım öyküsü, 102 (%91.1)'sinde üriner kateter varlığı, 86 (%76.7)'sinde hastanede yatış öyküsü vardı. Buna göre; hastanede yatış öyküsü varlığı, altta yatan hastalık varlığı, antibiyotik kullanım öyküsü olması ve üriner kateter varlığı VRE infeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanan risk faktörleri olarak belirlendi (p değerleri sırasıyla 0.01, 0.02, 0.01, 0.01). VRE tespit edilen 141 izolatin 137'sinde *Enterococcus faecium* saptandı. Antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında linezolid duyarlılığı %95.5, tigesiklin duyarlılığı %99.2 olarak tespit edildi. Ampisilin ve siprofloksasin direnci %100, teikoplanin direnci %95.7, trimetoprim-sülfametoksazol direnci %89.2, yüksek düzey gentamisin direnci %87.5 ve tetrasiklin direnci %80.4 olarak saptandı.

Sonuç: Yaptığımız çalışma sonucunda hastanemizde yıllar içinde gittikçe büyüyen bir problem haline gelen VRE infeksiyonlarına yönelik olarak risk faktörlerimiz belirlendi. Önlem olarak risk faktörleri saptanan hastalardan rutin dışı kültürü alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vankomisine dirençli enterokok; Hastane infeksiyonu

SUMMARY

Distribution and Evaluation of Vancomycin Resistant Enterococci Seen in Selcuk University Medical Faculty Hospital between 2012 and 2015Ayşe TORUN¹, Şua SÜMER², Onur URAL², Nazlım AKTUĞ DEMİR²¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, Turkey² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Selcuk, Konya, Turkey

Introduction: Prevailing at increasing rates as a cause of hospital infections in recent years, vancomycin resistant enterococcus (VRE) infections pose a serious problem in our country and across the world. This study aims at providing an overview of the VRE problem in our hospital.

Materials and Methods: The data of 112 patients monitored in the clinics and intensive care units of Selcuk University Medical School Hospital between 1 January 2012 and 31 December 2015 and who had growth of VRE in their various cultures were reviewed retrospectively by going through patient files.

Results: Looking at the distribution of VRE cases by years, it was seen that there were 13 cases in 2013 (11.6%), 23 cases in 2014 (20.5%) and 76 cases in 2015 (67.9%). Of these cases, 71 (63.4%) were colonized, 15 (13.4%) infected and 26 (23.2%) were both colonized and infected. The rate of infected cases was observed to be more in 2013, which was statistically significant ($p < 0.001$). From the 112 cases involving VRE, 36 (32.1%) were monitored in the clinics and 76 (67.9%) in the intensive care units. Thirty (83.3%) of the patients hospitalized in clinics were followed in the internal medicine clinics and 6 (16.7%) in surgical departments. The rate of colonization in patients treated in the intensive care units was higher than in those treated in clinics, which was statistically significant ($p = 0.015$). There was one or more underlying diseases in 109 (97.3%) of the 112 patients found to have VRE, a history of antibiotic use in 102 of them (91.1%), presence of urinary catheter in 102 (91.1%), and a history of hospitalization in 86 (76.7%). Therefore, history of hospitalization, history of underlying disease, history of antibiotic use, and presence of a urinary catheter were considered statistically significant risk factors for VRE infections (p values 0.01, 0.02, 0.01 and 0.01, respectively). *E. faecium* was found in 137 of the 141 isolates with VRE. Their susceptibility to antibiotics was 95.5% for linezolid and 99.2% for tigecycline. Their resistance to ampicillin and ciprofloxacin were 100%, to teicoplanin 95.7%, to trimethoprim sulfamethoxazole 89.2%, to high levels of gentamicin 87.5% and of tetracycline 80.4%.

Conclusion: As a result of our study, risk factors for VRE infections were identified, which had become a growing problem in years in our hospital. It is to our belief that it would be useful, as a precaution, to take routine stool cultures from patients found to carry these risk factors.

Key words: Vancomycin resistant enterococcus; Hospital infection

GİRİŞ

Enterokoklar direnç sorunu nedeniyle son yıllarda hastane infeksiyonu etkeni olarak giderek artan oranlarda görülmektedir. Enterokok infeksiyonlarındaki risk faktörleri arasında; tıbbi tanı ve tedavi amacıyla uygulanan invaziv girişimlerin artması, bilinçsiz antibiyotik tüketimi sonucu direnç oranlarının artması, mikroorganizmanın cansız yüzeylerde uzun süre varlığını sürdürebilmesi ve uzun süre hastanede yatış gibi birçok etken sayılabilir^[1].

İnsan ve hayvan florası elemanları arasında bulunan enterokoklar sıklıkla intraabdominal infeksiyonlara, idrar yolu infeksiyonlarına, endokardit ve bakteremiye neden olur. Uzun yıllar önemli bir endokardit etkeni olarak bilinen enterokoklar 1970'li yılların ortalarında vankomisin direncinin artmasıyla birlikte hastane infeksiyonu etkeni olarak görülmeye başlamıştır^[2].

Günümüzde vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'in hastane infeksiyonlarında karşımıza daha sık çıkması ülkemizde ve tüm dünyada ciddi bir sorundur. VRE'lerin neden olduğu hastane infeksiyonları sonucunda tedavi maliyetleri, hastanede yatış süresi, mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. VRE epidemiyolojisi, bulaş yolları, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. VRE infeksiyon ve kolonizasyon oranlarının azaltılması için her ülkenin hatta her hastanenin kendi içinde VRE açısından durum tespiti yapması ve yayılımın engellenmesi için önlem alması gerekmektedir.

Hastanemizde yıllar içinde giderek artan VRE infeksiyon ve kolonizasyon oranları önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hastanemizdeki VRE epidemiyolojisi, risk faktörleri ve antibiyotik duyarlılıkları gözden geçiri-

lererek VRE oranlarını azaltmak için dikkat edilmesi gereken konular ve alınması gereken önlemler belirlenmeye çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 01 Ocak 2012-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi servis ve yoğun bakımlarında takip edilen, çeşitli kültürlerinde VRE üreyen 112 olgunun verileri retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak değerlendirildi. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine (2000) uygun şekilde yapıldı ve çalışmanın etik kurul onayı (2013/248) alındı.

Çalışmaya 18 yaşın üzerinde olup 01 Ocak 2012-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen herhangi bir kültüründe VRE üremesi olan olgular dahil edildi.

Hasta dosyalarından; hastaların yaşları, cinsiyetleri, takip edildikleri servis ve yoğun bakımlar, hastanede yatış öyküleri, altta yatan hastalıkları, antibiyotik kullanım öyküleri, VRE için risk faktörü olabilecek durumların varlığı (cerrahi geçmiş olmak, üriner kateter veya nefrostomi varlığı, santral kateter varlığı, mekanik ventilasyon, total parenteral nütrisyon kullanımı vs.), üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıklarıyla ilgili veriler toplandı.

Veriler bilgisayar ortamında PASW (SPSS 18.0) istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Veriler, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değer olarak, kategorik değişkenlerde ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki ve ikiden fazla gruptaki kategorik değişkenlerin dağılımı arasındaki farkın incelenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Tüm hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemizde 2012-2015 yılları arasında izlenen 112 olgunun 71 (%63.4)'i kolonize, 15 (%13.4)'i infekte, 26 (%23.2)'si ise hem kolonize hem de infekte olarak belirlendi. Olguların ($n=112$) cinsiyetlere göre dağılımında 58 (%51.8)'inin kadın, 54 (%48.2)'ünün erkek olduğu tespit edildi. Olguların VRE durumlarının yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde 2012 yılında hiç olgu olmadığı görüldü. 2013 yılında ise 13 olgunun 8 (%61.5)'i infekte, 1 (%7.7)'i kolonize, 4 (%30.8)'ü hem kolonize hem de infekte olarak saptandı. 2014 yılında 23 olgunun 2 (%8.7)'si infekte, 16 (%69.6)'sı kolonize ve 5 (%21.7)'i hem kolonize hem de infekte idi. 2015 yılında ise 76 olgunun 5 (%6.6)'i infekte, 54 (%71.1)'ü kolonize ve 17 (%22.4)'si hem kolonize hem de infekte idi (Tablo 1). Yıllara göre VRE ile infekte olguların oranı değerlendirildiğinde 2013 yılında infekte olguların oranının daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$).

2012-2015 yılları arasında hastanemizde VRE saptanan 112 olgunun 36 (%32.1)'sı kliniklerde, 76 (%67.9)'sı yoğun bakımlarda izlendi. Kliniklerde yatan olguların 30 (%83.3)'ü dahili, 6 (%16.7)'sı cerrahi bölümlerde takip edildi. Yoğun bakımlarda yatan olguların ise 58 (%76.3)'i dahili, 18 (%23.7)'i cerrahi yoğun bakımlarda izlendi. Serviste takip edilen 36 olgunun 16 (%44.4)'sının kolonize, 8 (%22.2)'inin infekte ve 12 (%33.3)'sinin hem kolonize hem de infekte olduğu tespit edildi. Yoğun bakımda takip edilen 76 olgunun ise 55 (%72.4)'inin kolonize, 7 (%9.2)'sinin infekte ve 14 (%18.4)'ünün hem kolonize hem de infekte olduğu görüldü (Tablo 2). Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen olgularda kolonizasyon oranı serviste takip edilen olgulara göre daha fazla tespit edildi, bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.015$).

Tablo 1. Olguların vankomisine dirençli enterokok durumlarının yıllara ve cinsiyetlere göre dağılımı

Yıllara göre dağılım	Kolonize	İnfekte	Kolonize + İnfekte	Cinsiyet dağılımı	
				Kadın	Erkek
2012	0	0	0	0	0
2013	1 (%7.7)	8 (%61.5)	4 (%30.8)	6	7
2014	16 (%69.6)	2 (%8.7)	5 (%21.7)	10	13
2015	54 (%71.1)	5 (%6.6)	17 (%22.4)	42	34
Toplam (2012-2015)	71 (%63.4)	15 (%13.4)	26 (%23.2)	58	54

Tablo 2. Olguların izlendikleri kliniklere göre dağılımı

Olguların izlendiği klinikler	Olgu sayısı (n= 112)	Klinik alt gruplarına göre olgu dağılımı	Kolonize (n= 71)	İnfekte (n= 15)	Kolonize + İnfekte (n= 26)
Servis	36 (%32.1)	Dahili	30 (%83.3)	16 (%44.4)	8 (%22.2)
		Cerrahi	6 (%16.7)		12 (%33.3)
Yoğun bakım	76 (%67.9)	Dahili	58 (%76.3)	55 (%72.4)	7 (%9.2)
		Cerrahi	18 (%23.7)		14 (%18.4)

Tablo 3. Olgularla ilgili genel bilgiler

Olgu ile ilgili genel bilgiler	Toplam olgu sayısı (n= 112)		p
	Var (%)	Yok (%)	
Altta yatan hastalık varlığı	109 (%97.3)	3 (%2.7)	0.02
Antibiyotik kullanım öyküsü	102 (%91.1)	10 (%8.9)	0.01
Üriner kateter varlığı	102 (%91.1)	10 (%8.9)	0.01
Hastanede yatış öyküsü	86 (%76.7)	26 (%23.3)	0.01
TPN kullanım öyküsü	79 (%70.5)	33 (%29.5)	> 0.05
Santral kateter varlığı	70 (%62.5)	42 (%37.5)	> 0.05
Nefrostomi kateteri varlığı	7 (%6.3)	105 (%93.7)	> 0.05
Periton kateteri varlığı	3 (%2.7)	109 (%97.3)	> 0.05

TNP: Total parenteral nütrisyon.

Tablo 4. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) üremesi saptanan bölgeler

VRE üremesi saptanan bölgeler	Kültür sayısı (n= 141)
Dışkı	96
İdrar	26
Kan	11
Yara	5
Derin trakeal aspirat	1
Plevral sıvı	1
Drenaj sıvısı	1

VRE gelişimi açısından saptanabilecek risk faktörleri irdelendiğinde 112 olgunun 109 (%97.3)'ünde altta yatan bir veya daha fazla hastalık, 102 (%91.1)'inde antibiyotik kullanım öyküsü, 102

(%91.1)'inde üriner kateter varlığı, 86 (%76.7)'sında hastanede yatış öyküsü, 79 (%70.5)'ünde total parenteral nütrisyon kullanımı, 70 (%62.5)'inde santral kateter, 7 (%6.3)'sinde nefrostomi ve 3 (%2.7)'ünde periton kateteri varlığı tespit edildi (Tablo 3). Bu sonuçlara göre olgularda hastanede yatış öyküsü varlığı, altta yatan hastalık varlığı, antibiyotik kullanım öyküsü olması ve üriner kateter varlığı VRE enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanan risk faktörleri olarak belirlendi (p değerleri sırasıyla 0.01, 0.02, 0.01, 0.01).

VRE üreyen örnekler değerlendirildiğinde 112 olgudan alınan 141 ayrı kültürde VRE saptandı. Olguların 26'sında birden fazla kültürde üreme vardı. Kültürlerin 96'sında dışkıdan, 26'sında idrardan, 11'inde kandan, beşinde yaradan, birinden drenaj kültüründen, birinden derin trakeal aspirat kültüründen, birinden de plevra sıvısından VRE izole edildi (Tablo 4).

Tablo 5. 2012-2015 yılları arasında üreyen vankomisine dirençli enterokokların antibiyotik direnç durumları (%)

Duyarlılık	AMP	CIP	TMP-SMZ	TEC	YDG	TE	LZD	TGC
Duyarlı	0	0	0	5.3	12.5	19.6	95.5	99.2
Orta duyarlı	-	-	%10.8	-	-	-	1.8	-
Dirençli	100	100	%89.2	95.7	87.5	80.4	2.7	0.8

AMP: Ampisilin, CIP: Siprofloksasin, TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, TEC: Teikoplanin, YDG: Yüksek düzey gentamisin, TE: Tetrasiklin, LZD: Linezolid, TGC: Tigesiklin.

VRE'lerin antibiyotik duyarlılıkları hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında VİTEK yöntemi kullanılarak değerlendirildi. VRE'lerin duyarlılıkları değerlendirildiğinde; linezolid duyarlılığı %95.5 (107 duyarlı, 2 orta duyarlı, 3 dirençli izolat), tigesiklin duyarlılığı %99.2 (111 duyarlı, 1 dirençli izolat) olarak tespit edildi. Diğer taraftan ampisilin ve siprofloksasin direnci %100, teikoplanin direnci %95.7 (106 dirençli, 6 duyarlı izolat), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) direnci %89.2 (0 duyarlı, 12 orta duyarlı, 100 dirençli izolat), yüksek düzey gentamisin direnci %87.5 (14 duyarlı, 98 dirençli izolat) ve tetrasiklin direnci %80.4 (22 duyarlı, 90 dirençli izolat) olarak saptandı (Tablo 5). 2012-2015 yılları arasında üreyen VRE'lerin antibiyogramlarında ortak daptomisin duyarlılığı bakılmadığı için daptomisin tabloya eklenmedi.

Üreyen etkenler değerlendirildiğinde VRE tespit edilen 141 izolatın 137'sinde *Enterococcus faecium*, birinde hem *E. faecium* hem de *Enterococcus faecalis* saptanırken, üçünde tiplendirme yapılamamıştır. Diğer taraftan 2012-2015 yılları arasında VRE tespit edilen 112 olgunun 52 (%46.4)'sinin taburcu, 60 (%53.6)'ının ise eksitus olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

VRE enfeksiyonları, hem tedavide yaşanan zorluklar hem de gastrointestinal sistem taşıyıcılığı oluşturması açısından farklı bir öneme sahiptir. Ayrıca VRE ile oluşan hastane enfeksiyonlarında diğer hastalara infekte ve/veya kolonize kişilerden olan bulaşlar da önemli bir sorundur.

VRE enfeksiyonları son yıllarda artan oranda görülmektedir. NHSN 2013 yılı ülke verilerine göre hastane kaynaklı VRE enfeksiyonu oranı ise %35.5 olarak bildirilmiştir^[3]. Diğer taraftan Kanada, Fransa, İspanya, İsveç, Yunanistan, İrlanda, Portekiz, Asya'da birçok ülkede ve Birleşik Krallık'ta da VRE

enfeksiyonu oranlarında artışlar bildirilmektedir^[4-7].

Ülkemiz verilerine bakıldığında; Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) verilerine göre hastane enfeksiyonu etkeni olan enterokok izolatlarında vankomisin direnci 2010 yılında %11.2, 2011 ve 2012 yılında %17.1, 2013 yılında %21.3, 2014 yılında %20.6, 2015 yılında ise %14.3 olarak bildirilmiştir^[8]. Bizim çalışmamızda ise hastanemizde enterokoklarda vankomisin direnci infekte hastalarda 2013 yılında %10.7 (12 hasta), 2014 yılında %6.3 (7 hasta), 2015 yılında ise %19.6 (22 hasta) olarak saptandı. Verilerimiz 2013 ve 2014 yıllarında ulusal verilerden daha düşük oranlarda görülmekle birlikte 2015 yılında ulusal verilerin üzerinde bir değere ulaşmıştır. Bu hızlı artış VRE ile ilgili verilerin gözden geçirilerek gerekli önlemleri almamız gerektiğini ortaya koymaktadır.

VRE ile ilgili en önemli konulardan biri de kolonizasyondur. VRE ile kolonize olgular hem endojen olarak enfeksiyon gelişimi açısından hem de diğer hastalara yayılım açısından risk oluşturur. Bu nedenle kolonize olguların belirlenmesi ve sıkı temas izolasyonu önlemlerinin alınması ayrı bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda genellikle kolonizasyon oranlarının, enfeksiyon oranlarından fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu oran bazı çalışmalarda 1/10'a kadar yükselmektedir. Yayılımın engellenmesi için riskli hastalardan perirektal ve rektal sürüntü örneği alınması önerilmektedir^[9]. Hollanda'da dokuz hastanenin hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım ünitelerinde yatan 624 hastanın rektal sürüntü örneklerinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada VRE kolonizasyonu %2, Belçika'da 800 yataklı bir hastanede yapılan nokta prevalans çalışmasında %3.5, Fransa'da 24 hastanede 647 yoğun bakım hastasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise %4.9 olarak bildirilmiştir^[10-12]. Gambarotto ve

arkadaşlarının Fransa'da hematoloji yoğun bakım ünitesinde VRE'de fekal kolonizasyonu araştırmaya yönelik yaptığı bir çalışmada VRE kolonizasyon oranı %37 olarak bildirilmiştir^[13]. VRE'nin Türkiye'deki epidemiyolojisine bakıldığında fekal kolonizasyon oranlarının araştırıldığı çalışma az olmakla birlikte Ceryan ve arkadaşları 167 hastanın rektal sürüntü örneğinin 5 (%2.5)'inde, Ertek ve arkadaşlarının çalışmasında ise 100 hastanın rektal sürüntü örneğinin 68'inde enterekok izole edilmiş olup bunların 13 (%19.1)'ü vankomisine dirençli bulunmuştur^[14,15]. Hastanemizde yatan hastalardan rutin rektal sürüntü örneği alınmamaktadır. Ancak VRE ile infekte veya kolonize hastalarla temas riski olan hastalardan rektal sürüntü örneği gönderilmektedir. Çalışmamızda VRE saptanan 112 hastanın 71 (%63.4)'i kolonize, 26 (%23.2)'si ise hem kolonize hem de infekte olarak saptandı. Ayrıca yıllara göre hastalar değerlendirildiğinde kolonize hasta sayısının yıllar içinde anlamlı düzeyde arttığı (2013 yılında %7.7, 2014 yılında %69.6, 2015 yılında %71.1) tespit edildi. Fakat hastalardan hastaneye kabul sırasında rektal sürüntü örneği rutin olarak alınmadığı için hastaların kolonize olarak mı geldikleri veya hastanede mi kolonize olduklarına yönelik bir ayırım yapılamadı. Bu sonuçlara göre kolonizasyon hastanemiz için de giderek artan bir problem haline gelmektedir. Kolonizasyon oranlarındaki artış infeksiyon oranlarında da artışa neden olabileceğinden kolonizasyonları sınırlamak ve bu hastaların önceden belirlenmesi için önlem almamız gerekmektedir.

VRE olgularının hastanelerdeki dağılımının klinikler arasında farklılıklar gösterebileceği bilinmektedir. Bu konu ile ilgili olarak İtalya'da yapılmış bir çalışmada yoğun bakım servisleri dışında yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranı %0-4, yoğun bakım, onkoloji ve diyaliz hastalarında ise %14-18 arasında saptanmıştır^[16]. Birçok çalışmada yoğun bakımda yatış VRE kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Yapılan literatür taramasında yoğun bakımda yatan hastalarda VRE sık görülmekle birlikte özellikle hematoloji-onkoloji bölümleri, diyaliz üniteleri ve transplantasyon merkezlerinde VRE kolonizasyonuna giderek artan oranlarda rastlanmakta olduğu bildirilmektedir^[9,11,17-20]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yoğun bakımda yatan hastalarımızda kliniklere göre kolonizasyon oranlarımız daha fazlaydı. Özellikle da-

hili yoğun bakımlarda, cerrahi yoğun bakımlara göre VRE kolonizasyonu daha fazla tespit edildi. Bu durum dahili yoğun bakımlarda yatan hastalarımızın altta yatan hastalıklarına bağlı olarak daha uzun süre yoğun bakımda kalmaları ve daha uzun süreli antibiyotik kullanımlarıyla ilişkilendirildi. Diğer taraftan klinikler değerlendirildiğinde dahili kliniklerde (%83.3), cerrahi kliniklere (%16.7) göre VRE'li olguların fazla olduğu izlendi. Bu durumun özellikle onkoloji, hematoloji ve nefroloji gibi dahili kliniklerde hastaların cerrahi kliniklere göre daha uzun süreyle takip edilmesi ve daha sık antibiyotik kullanımlarıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu ile ilgili risk faktörlerine bakıldığında öne çıkan belli başlı risk faktörleri; yoğun bakım ünitesinde yatış, hematoloji-onkoloji ünitesinde yatış, hastanede yatış süresinin uzunluğu, immünsüpresyon, nötropeni, böbrek yetmezliği gibi altta yatan hastalıklar, özellikle vankomisin ve sefalosporinler başta olmak üzere antibiyotik kullanım öyküsüdür^[21]. VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu ile ilgili risk faktörleri üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Askarian ve arkadaşlarının İran'da 750 yataklı bir hastanede, beş günden uzun yatan 700 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, VRE kolonizasyonu %14 olarak saptanmıştır^[22]. Aynı çalışmada VRE risk faktörleri; üçüncü basamak bir hastanede olmak, son altı ay içerisinde hastanede yatış öyküsü, çoklu antibiyotik kullanımı ve son altı ay içinde vankomisin, kinolon ve sefalosporin kullanımı olarak belirlenmiştir^[22]. Elizaga ve arkadaşları ise bakım merkezlerinde kalan 100 kişide VRE kolonizasyonunu ve risk faktörlerini araştırmışlar ve 45 kişide VRE saptamışlardır^[23]. Bu çalışmada uzun dönem hastanede yatış, antibiyotik kullanım öyküsü ve bası yarası varlığı risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bizim hastanemizde üçüncü basamak bir hastane olup, literatürle uyumlu olarak altta yatan ek hastalıkları olan, önceden antibiyotik kullanım öyküsü olan, üriner kateteri ve hastanede yatış öyküsü bulunan olgularda VRE infeksiyonu ve/veya kolonizasyonu anlamlı olarak daha fazla saptandı (p değerleri sırasıyla 0.02, 0.01, 0.01, 0.01). Bu sonuçlara göre risk faktörleri bulunan hastalarda VRE infeksiyonu/kolonizasyonu açısından dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

Önemli bir hastane infeksiyonu etkeni olan VRE'lerin hastanede salgınlara neden olabileceği ve

gerekli önlemler alınmazsa infekte, kolonize veya hem infekte hem de kolonize olan kişilerden hızla diğer kişilere yayılabildiği bilinmektedir. VRE sistemik ve lokalize enfeksiyonlara neden olabilir. VRE enfeksiyonlarında tüm organ ve sistemler etkilenebilir. VRE'lerin genellikle üriner sistem, kan dolaşımı, intraabdominal cerrahi alan ya da vasküler kateeterle ilişkili enfeksiyonlara yol açtıkları görülmektedir^[24]. Yaptığımız literatür taramasında en sık üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden oldukları görülmüştür. Buna paralel olarak VRE salgınları incelendiğinde izole edilen hastalık etkeni kökenlerinin sıklıkla idrar veya kan örneklerinden izole edildiği bildirilmektedir^[9]. Bizim çalışmamızda da VRE ile infekte olan olgular değerlendirildiğinde en sık üremenin idrar ve kan kültürlerinde olduğu görüldü. Dışkı kültürlerindeki pozitiflikler özellikle kolonize olan olgulara aitti. Toplam 112 olgunun 41 (%36)'inde enfeksiyon mevcuttu. Bunların 26'sı idrar yolu enfeksiyonu, 11'i kan dolaşımı enfeksiyonu olarak saptandı. Hastalara yapılan invaziv girişimler (sonda ve/veya nefrostomi takılması, santral kateter varlığı gibi) nedeniyle VRE'lerin sıklıkla üriner sistem ve/veya kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olduğu düşünüldü.

VRE enfeksiyonlarında birçok antibiyotiğe karşı direnç gözlemlendiği için tedavi seçenekleri çok sınırlıdır. Duyarlılık durumlarına göre tercih edilen antibiyotikler arasında ampisilin, aminoglikozidler, kinolonlar, teikoplanin, linezolid, tigesiklin ve daptomisin bulunur. İran'dan enterokokların antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada, ampisilin direnci %68 (*E. faecalis* için %57, *E. faecium* için %100), gentamisin direnci %93 (*E. faecalis* için %94, *E. faecium* için %100) olarak bildirilmiştir^[25]. Chavers ve arkadaşları çalışmalarında, 185 vankomisine dirençli *E. faecium* izolatında 17 antimikrobiyalin direnç durumunu değerlendirmişlerdir^[26]. Sonuç olarak imipenem, tikarsilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, penisilin ve eritromisine %100 direnç varlığı bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, tetrasiklin direnci %78.8, siprofloksasin direnci %98.4, yüksek düzey gentamisin direnci %85 olarak bulunurken, linezolide direnç saptanmamıştır. Sayiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise VRE suşları arasında ampisilin direnci %100, yüksek düzey gentamisin direnci %92, siprofloksasin direnci %45 olarak bildirilmiştir^[27]. Tedavi seçenekleri arasında bulunan bir diğer an-

tibiyotik ise linezolidir. Linezolid bütün enterokok türleri dahil gram-pozitif mikroorganizmalara etkili VRE enfeksiyonlarının tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylı, bakteriyostatik antimikrobiyaldir. Linezolide direnç gelişimi nadirdir^[28]. Etki mekanizmasındaki farklılıktan dolayı benzer etkiye sahip diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç gelişmediği bildirilmektedir^[29]. Brezilya'da yapılan bir çalışmada 33 VRE (17 *E. faecium* ve 16 *E. faecalis*) suşunda linezolid direnci saptanmamıştır^[30]. Literatür taramalarında geniş serili birçok çalışmada linezolidin VRE suşlarına en etkili antimikrobiyallerden olduğu bildirilmiştir. Ancak nadiren olsa linezolid tedavisi sırasında ya da spontan mutasyonlarla (23S RNA'yı kodlayan gende mutasyonla) linezolide direnç geliştiği bildirilmiştir^[31-33]. Tedavide kullanılabilen alternatiflerden biri olan tigesiklin, tetrasiklin türevi yeni bir glisil siklinidir. Souli ve arkadaşları çalışmalarında değerlendirdikleri 60 *E. faecium* suşunun hepsini tigesikline duyarlı olarak bulmuşlardır^[34]. Gales ve arkadaşları da vankomisine dirençli 40 *E. faecium* ve 20 *E. faecalis* suşunun hepsinin tigesikline duyarlı olduğunu bildirmişlerdir^[35]. Ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları da benzerdir. Aktepe ve arkadaşları ile Karaoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da tigesikline karşı direnç bildirilmemiştir^[36,37]. Ancak Ediz ve arkadaşlarının yaptıkları idrar kültürlerinden elde edilen enterokok türlerindeki antibiyotik direnç profillerinin değerlendirildiği çalışmada, 536 enterokok suşunun 79 (%14.7)'unda vankomisin direnci saptanmış olup, 2 (%0.3)'ünde tigesiklin direnci gözlenmiştir^[38]. Bu iki suşun aynı zamanda vankomisine de direnç olduğu bildirilmiştir. Parlak ve arkadaşlarının VRE suşlarında linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında bu üç antibiyotiğe dirençli suş tespit edilmemiştir^[39]. Çalışmamıza bakıldığında ampisilin, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı suş yoktu. Yüksek düzey gentamisin direnci %87.5, tetrasiklin direnci %80.4, teikoplanin direnci ise %95.7 olarak saptandı. Diğer taraftan linezolid duyarlılığı %95.5, tigesiklin duyarlılığı ise %99.2 olarak belirlendi. Daptomisin çalışmamız döneminde antibiyogramda değerlendirilmediği için duyarlılık sonuçları bilinmemektedir. Bu durumda hastanemiz duyarlılık sonuçları göz önüne alındığında VRE enfeksiyonlarında linezolid ve tigesiklin tedavi seçenekleri arasında en etkin antibiyotikler olarak görülmektedir.

Enterokok türleri içinde *E. faecalis* infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen türdür. Ancak *E. faecium*, *E. faecalis*'e göre daha hızlı direnç geliştirir. Yapılan çalışmalarda VRE infeksiyonlarından sıklıkla *E. faecium*'un etken olarak daha çok izole edildiği gösterilmiştir. Daha nadir olarak dirençli kökenlerde *Enterococcus casseliflavus* ve *Enterococcus gallinarum* da saptanan etkenler arasındadır^[11,12,16,40]. Nispeten daha az olsa da *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum*'un da en sık etken olarak bildirildiği çalışmalar da vardır^[13]. Ülkemizde VRE sürveyansı ile ilgili yapılan çalışmalarda etkenlerin dağılımına bakıldığında *E. faecium*'un %73.6-%100 oranlarında en sık etken olduğu görülmüştür. *E. faecalis* oranları %2.4-%7 arasında değişirken, *E. gallinarum*'da bu oranlar %1.3-%7.9 olarak saptanmıştır. Ülkemizde VRE suşları arasında nadiren *E. casseliflavus* (%15) ve *Enterococcus durans* (%0.1) bildirilen etkenler arasındadır^[15,27]. Bizim çalışmamızda ülkemiz verileriyle uyumlu olarak VRE tespit edilen 141 izolatin 137'sinde *E. faecium*, birinde hem *E. faecium* hem de *E. faecalis* saptanırken, üçünde tiplendirme yapılamadı. Ayrıca izolatların fenotipik direnç durumları da çalışılmadı. Bu durumda hastanemizde hastane kökenli enterokok infeksiyonu varlığında etkenin sıklıkla hızla direnç geliştirebilen *E. faecium* olabileceği öngörülmesi ve duruma uygun antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

Çalışmamız retrospektif bir durum değerlendirme çalışması olduğu için bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan en önemlisi hastaların hastaneye kabul sırasındaki VRE kolonizasyon durumlarının bilinmemesidir. Diğer kısıtlılıklarımız arasında, direnç genlerine bakılamaması ve hastaların kolonizasyon durumlarının taburculuk sonrası takip edilememesi sayılabilir.

Sonuç olarak; VRE infeksiyonu ve kolonizasyon oranlarında tüm dünyada izlenen artış ülkemizde de önemli bir sorundur. Yaptığımız çalışma sonucunda hastanemizde yıllar içinde gittikçe büyüyen bir problem haline gelen VRE infeksiyonlarına yönelik olarak özellikle yoğun bakıma kabul edilen hastalarda; altta yatan hastalığı olan, antibiyotik kullanım öyküsü bulunan, üriner kateteri olan ve hastanede yatış öyküsü bulunan hastalarda riskin anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Önlem olarak yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalardan yatış sırasında, kliniklere yatan hastalardan ise

risk faktörleri varsa rutin dışkı kültürü alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012:189-219.
2. Alp Ş, Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. Hacettepe Tıp Dergisi 2008;39:89-95.
3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34:1-14.
4. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, Fuller J, Nichol KA, Denisuk AJ, et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. J Antimicrob Chemother 2013;68:i7-i22.
5. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System EARS-Net Results. 2015. [Accessed January 1, 2015]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx.
6. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? J Antimicrob Chemother 2013;68:731-42.
7. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. Infect Drug Res 2015;8:217.
8. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu, Özet veri (2011-2015).<http://uhes.saglik.gov.tr/UHESA>
9. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall C. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707.
10. Endtz HP, van den Braak N, van Belkum A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands. J Clin Microbiol 1997;35:3026-31.
11. Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. J Clin Microbiol 1995;33:2842-6.
12. Boisvion A, Thibault M, Leclercq R. Colonization by vancomycin-resistant enterococci of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals. Clin Microbiol Infect 1997;3:175-9.
13. Gambarotto K, Ploy MC, Turlure P, Grelaud C, Martin C, Bordessoule D, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in fecal samples from hospitalized patients and nonhospitalized controls in a cattle-rearing area of France. J Clin Microbiol 2000;38:620-4.

14. Ceryan N, Ülkar G, Gürbüz O, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci [Özet]. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti&Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Demeği 2000;380.
15. Ertek M, Yazgı H, Aktaş A, Erol S, Taşyaran M. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:447-51.
16. Scagnelli M, Pellizer G, Lalla F, D'Emilio A, Rassa M, Bragagnolo L, et al. Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:609-16.
17. Bucheli E, Kralidis G, Boggian K, Cusini A, Garzoni C, Manuel O, et al. Impact of enterococcal colonization and infection in solid organ transplantation recipients from the Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant Infect Dis* 2014;16:26-36.
18. Livornese LL, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;117:112-6.
19. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2492-8.
20. Green M, Barbadora K, Michaels M. Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from pediatric liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1991;29:2503-6.
21. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135:175-83.
22. Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Intern J Infect Dis* 2008;12:171-5.
23. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;34:441-6.
24. Özaras R, Tabak F. Derleme/Review 35. *Klinik Dergisi* 2010;23:35-8.
25. Yadegarynia D, Gachkar L, Karimi J, Fazal AM, Fatemi A, Naeini ZA. The pattern of antimicrobial resistance of enterococci: a hospital-based study in Iran.
26. Chavers L, Moser S, Benjamin WH, Banks SE, Stainhauer JR, Smith AM, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-71.
27. Sayiner H. Hastanemizde sürveyansla saptanan VRE'lerin dağılımı, antibiyotiklere duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi: Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2008.
28. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Res* 2015;8:217.
29. Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:77-81.
30. Reis AO, Cordeiro JC, Machado AM, Sader HS. In vitro antimicrobial activity of linezolid tested against vancomycin-resistant enterococci isolated in Brazilian hospitals. *Braz J Infect Dis* 2001;5:243-51.
31. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2256-9.
32. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:137-9.
33. Auckland C, Teare L, Cooke F, Kaufmann ME, Warner M, Jones G, et al. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:743-6.
34. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3166-9.
35. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcylcline, GAR-936 tested against 1203 recent clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:19-36.
36. Cem AO, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:86-90.
37. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıdurdu M. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2008;22:153-5.
38. Etiz P, Kibar F, Ekenenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi.
39. Parlak M, Binici İ, Çıkman A, Karahocagil MK, Bayram Y, Berktaş M. Vankomisine dirençli enterokoklarda linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılığının E-Test yöntemiyle araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41.
40. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:iii13-iii21.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ayşe TORUN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Şanlıurfa-Türkiye

E-posta: dr.aysetorun@hotmail.com