

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) Kolonizasyonu Olan Hastalarda,
Primer VRE Bakteriyemisi Gelişmesinde Etkili Risk Faktörlerinin
İncelenmesi**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep MEMİŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serap ŞİMŞEK YAVUZ

İstanbul

2014

II

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) Kolonizasyonu Olan Hastalarda,
Primer VRE Bakteriyemisi Gelişmesinde Etkili Risk Faktörlerinin
İncelenmesi**

Uzmanlık Tezi
Dr. Zeynep MEMİŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serap ŞİMŞEK YAVUZ

İstanbul

2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile mesleki hayatımı şekillendiren değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Eraksoy, Prof. Dr. Halit Özsüt, Prof. Dr. Atahan Çağatay, Uzm. Dr. Seniha Başaran'a,

Tezimin başından sonuna her aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Doç.Dr.Serap Şimsek Yavuz'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine, personel ve sekreterlerimize, tüm laboratuvar ekibimize ,

Bütün hayatım boyunca varlıklarını ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme, teşekkürü borç bilirim.

Dün, bugün, yarın.....

Zeynep Memiş, 2014

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

ÖNSÖZ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	35
EKLER.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	44

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Enterokok ve diğer katalaz-negatif, Gram-pozitif kokların ayırt edici özellikleri	10
Tablo 2. Fenotipik özelliklerine göre enterokok türlerinin sınıflaması.....	11
Tablo 3. Enterokoklardaki glikopeptid direnci fenotipleri ve özellikleri.....	16
Tablo 4. Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antimikrobikler	20
Tablo 5. Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi (yaş eklenmiş hali)	23
Tablo 6. Pitt bakteriyemi skoru.....	24
Tablo 7. CLSI standartlarına göre MIC sınır değerleri.....	25
Tablo 8. CLSI standartlarına göre zon çapı sınır değerleri.....	25
Tablo 9. VRE ile rektal kolonizasyonu olan hastalarda, primer VRE bakteriyemisi gelişen ve gelişmeyenlerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	28
Tablo 10. VRE ile rektal kolonizasyonu olan hastalarda, primer VRE bakteriyemisi gelişmesine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları.....	29
Tablo 11. VRE bakteriyemisi gelişmiş hastaların epidemiyolojik, klinik özellikleri..	30

RESİM ve GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. 2010-2013 yılları arasında, Avrupa ve Türkiye’den izole edilmiş enterok
suşlarında vankomisin direnci oranları.....7

VIII

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

VRE : Vankomisine Dirençli Enterokok

YBB : Yoğun Bakım Birimi

NHSN : National Healthcare Safety Network

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

UHESA : Ulusal Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Ağı

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon

SCOPE : Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

AML: Akut Myeloid Lösemi

ALL: Akut Lenfositik Lösemi

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik Myeloid Lösemi

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MM: Multipl Myelom

IDSA : Infectious Diseases Society of America

ÖZET

Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) Kolonizasyonu Olan Hastalarda, Primer VRE Bakteriyemisi Gelişmesinde Etkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Amaç: Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), gerek dünyada, gerekse ülkemizde son yıllarda gittikçe artan oranlarda sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon etkeni olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde son yıllarda birçok hastanede, riskli ünitelerde yapılmakta olan rektal VRE taramaları ve pozitif çıkan hastaların izolasyonu uygulamaları, VRE oranlarını azaltmada etkili olamamış, VRE sıklığı ülke genelinde artmaya devam etmiştir. VRE kolonizasyonu olan hastalarda bakteriyemi gelişmesine etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi, bakteriyeminin tahmin edilerek ampirik tedavinin yönlendirilmesine ve mümkün olan durumlarda, bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılarak bakteriyeminin engellenmesine katkıda bulunabilir. Bu çalışmada, dışkıında vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu olan hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve bu hastalarda sağlık bakımıyla ilişkili primer VRE bakteriyemisi gelişmesinde etkili olan risk faktörlerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2007-2014 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi servislerinde yatarak tedavi gören ve yattıkları süre içinde VRE kolonizasyonu belirlenmiş olan 18 ve üzeri yaştaki hastalar dahil edilmiştir. Dışkıda VRE kolonizasyonu, Yoğun Bakım Birimi ve Hematoloji Kliniği'nde rutin olarak yapılan rektal VRE tarama kültürleriyle, diğer birimlerde ise başka bir hastaneden VRE-pozitif olduğu bilinen nakil alınmış veya dışkı dışı bir klinik örneğinde VRE üremesi olan hastalarda, kontrol amacıyla alınmış rektal sürüntü kültürleriyle belirlenmiştir. Çalışma süresince dışkıda VRE kolonizasyonu belirlenmesi için, rektal sürüntü örnekleri vankomisin içeren (6 µg/ml) Enterococcosel agara ekilmiş ve üreyen suşlar klasik yöntemlerle tiplendirilmiştir. Dışkıında VRE üreyen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, geri dönük olarak daha önceden hazırlanmış formlara kaydedilmiştir. Veriler, hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Sağlık bakımıyla ilişkili primer VRE bakteriyemisi tanısı CDC ölçütlerine göre konulmuştur. Primer VRE bakteriyemisi gelişmesi için risk faktörlerini belirleyebilmek üzere, izlem süresince dışkıında VRE üreyen hastalardan, klinik olarak uygun ve en az 1 şişe kan kültüründe VRE üremesi olan ve başka klinik örneğinde VRE üremesi olmayan hastalar, sadece rektal kolonizasyonlu hastalarla karşılaştırılmıştır. Başka

vücut bölgesinde VRE üreyen hastalar, sekonder bakteriyemi olasılığı nedeniyle risk faktörü analizine dahil edilmemiştir. Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin tekli analizinde, dağılımın normal olması halinde Student t testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenlerin tekli analizinde χ^2 veya Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma süresince toplam 493 erişkin hastanın rektal sürüntü örneklerinde VRE belirlenmiştir. Dışkısında VRE kolonizasyonu belirlenen 493 hastanın 134'ünde, kan dışı başka bir vücut bölgesinde de VRE üremesi belirlendiği için, bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sadece dışkısında VRE kolonizasyonu belirlenmiş 359 hastanın 29'unda, klinik bulguların yanında, en az 1 şişe kan kültüründe VRE üremesi saptanmış ve bu hastalar primer VRE bakteriyemisi olarak değerlendirilmiştir (%8.07). Primer VRE bakteriyemisi olan hastalarda Pitt bakteriyemi skoru 2.43 ± 2.46 olarak belirlendi.

VRE kolonizasyonu olan ve bakteriyemi gelişen hastalarda mortalite (%62), VRE kolonizasyonu olan ve bakteriyemi gelişmeyen hastalara göre (%42) belirgin olarak daha yüksekti ($p=0.041$). Tek değişkenli analizlerde, kadın cinsiyet, nötropeni varlığı, nötropeni süresi, mukozit varlığı, perianal komplikasyon varlığı, vankomisin, karbapenem ve aminoglikozid kullanımı, total parenteral nütrisyon uygulanması, rektal VRE kolonizasyonu olan hastalarda VRE bakteriyemisi gelişmesinde risk faktörü olarak belirlendi ($p<0.05$).

Çok değişkenli analizlerde ise kadın cinsiyet (odds ratio (OR) = 1.56, %95 güven aralığı (CI) 1.56-8.97), nötropeni süresi (OR= 1.017; %95 CI,1,006-1,028) ve perianal komplikasyon varlığı (OR=4,049; %95 CI, 1,169-14,022), TPN uygulanması (OR=3,005; %95 CI, 1,295-6,973) ve aminoglikozid kullanımı (OR=3,596; %95 CI, 1,298-9,960) rektal VRE kolonizasyonu olan hastalarda VRE bakteriyemisi gelişmesinde bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç: Dışkısında VRE kolonizasyonu olan hastalarda primer VRE bakteriyemisi gelişme riski düşük (%8) olmakla birlikte, bakteriyemi gelişen hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Dışkısında VRE kolonizasyonu olan kadın hastalar, özellikle uzamış nötropeni ve perianal komplikasyon varlığında ve TPN ve aminoglikozid uygulanması halinde VRE bakteriyemisi gelişmesi açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu risk faktörlerini

taşıyan VRE ile kolonize hastaların infektif ataklarının tedavisinde VRE'ye etkili antimikrobiyallerin ampirik kullanımı, VRE bakteriyemisi gelişmiş hastalarda belirlenen yüksek mortalite oranlarının azaltılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca VRE kolonizasyonu olan hastalarda, TPN ve aminoglikozid uygulamalarından mümkün olduğunca kaçınılması, sağlık bakımıyla ilişkili primer VRE bakteriyemisi gelişmesini önlemede etkili olabilir.

Anahtar sözcükler: VRE, dışkıda kolonizasyon, bakteriyemi, risk faktörleri

ABSTRACT**Analysis of Risk Factors for Primary Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) Bacteremia Among VRE Colonized Patients**

Objectives: Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) has been increasingly described as a causative agent of healthcare-associated infections both in the world and in our country. In this study we aimed to evaluate epidemiologic and clinical characteristics of patients whose stool specimens have been found to be positive for VRE and identify risk factors for primary VRE bacteremia among these patients.

Materials and Methods: All of the adult patients who were hospitalized in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine and colonized by VRE during the hospitalization period from 2007 to 2014 were included in this study. VRE colonization in stool specimens were identified during the routine rectal swab surveillance cultures in the Intensive Care Unit (ICU) and Hematology Department. In the other departments, rectal swab cultures were obtained when blood culture of patient was found to be positive for VRE. During the study period, rectal swabs were inoculated on to Enterococcosel agar containing 6 µg/ml to detect VRE and isolated microorganisms were identified by using classical methods. The epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of the patients who have VRE in their stool specimens were recorded retrospectively on previously arranged forms. All of the data were obtained from the hospital database and the patients files. CDC criteria were used for definitions of health-care associated primary VRE blood stream infections. VRE colonized patients with and without a positive blood culture results were compared with each other to determine the risk factors for primary VRE bacteremia among VRE colonized patients. Statistical Package for the Social Sciences 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. The χ^2 or Fischer's exact test and Student t test or Man-Whitney U test were used for the univariate analysis of categorical and continuous variables of patient characteristics, respectively. Independent risk factors for mortality were determined by logistic regression analysis.

Results and Conclusions: During the study period, a total of 493 adult patients rectal swabs were found to be positive for VRE. To eliminate the secondary blood stream infections, 134 of 493 patients with a positive culture results other than blood culture were excluded from the study. A total of 29 of 359 patients were had at least 1 bottle of blood

cultures (8.07%). For the patients with VRE bacteremia, Pitt bacteremia score was calculated as 2.43 ± 2.46 .

Mortality rate was significantly higher in patients with primary VRE bacteremia (62%) than in patients without bacteremia (42%) ($p=0.041$). In univariate analysis, female gender, neutropenia, the duration of neutropenia, mucositis, perianal complications, vancomycin, carbapenem and aminoglycosid usage, total parenteral nutrition administrations were identified as risk factors for the development of VRE bacteremia in patients with rectal VRE colonization ($p<0.05$).

In multivariate analysis, female gender (odds ratio (OR) 1.56, 95% confidence interval (CI) 1.56-8.97), the duration of neutropenia (OR, 1.017;95% CI, 1.006-1.028), perianal complications (OR, 4.049; 95% CI, 1.169-14.022), aminoglycosid usage (OR, 3.596;95% CI, 1.298-9.960) TPN administration (OR, 3.005;95% CI, 1.295-6.973) were identified as independent risk factors for the development of primary VRE bacteremia in patients with rectal VRE colonization.

Although the risk of primary VRE bacteremia among patients with VRE colonization in their stools is low (8%), mortality rate of this infection is high. Female patients with VRE colonization in their stools are at higher risk of VRE bacteremia especially in the presence of neutropenia and perianal complications and TPN and aminoglycosid administration. VRE colonized patients who have these risk factors should be treated with antimicrobials effective against VRE in the case of probable bacteremia to reduce the unacceptably higher mortality rate of VRE bacteremia. Also avoiding from administration of TPN and aminoglycosides as long as possible in VRE colonised patients may be effective in preventing the development of VRE bacteremia.

Key words: VRE colonization, bacteremia, risk factors

1. GİRİŞ

İnsan ve hayvan gastrointestinal sistem florasının normal bir üyesi olan enterokoklar, toplum kökenli endokardit ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olmaları, birçok antibiyotiğe karşı direnç gösterebilmeleri ve zorlu çevre şartlarında canlılıklarını sürdürebilmeleri gibi özellikleriyle uzun yıllardan beri tanınmaktadırlar. 1980’li yıllarda Avrupa’da ve kısa bir süre sonra da ABD’de ortaya çıkan vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), o tarihlerden itibaren sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlarda gittikçe artan oranlarda etken olarak izole edilmeye başlanmış, günümüzde hem ülkemizde, hem de dünyada önemli bir nozokomiyal patojen haline gelmiştir. Çoğunlukla *Enterococcus faecium* olarak tanımlanan VRE, nozokomiyal bakteriyemilere, idrar yolu ve cerrahi alan infeksiyonlarına neden olmaktadır. ABD’de, National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) 2006-2007 yıllarına ait sürveyans verilerinde, sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonların %12.5’inin enterokoklara bağlı olduğu, bunların da %30’unun VRE ile oluştuğu gösterilmiştir (1). Ülkemizde de, nozokomiyal infeksiyon etkeni olan enterokok suşlarında VRE oranı 2008 yılında %5’ler civarındayken, 2013 yılında %21’e ulaşmıştır (2). VRE bakteriyemilerinde mortalitenin, vankomisin direnci olmayan enterokoklarla gelişen bakteriyemilerde gözlenen mortaliteden belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3). VRE bakteriyemisi, özellikle kanser hastalarında önemli bir mortalite nedeni olup, bu hastalarda VRE bakteriyemisine atfedilmiş mortalite oranı % 37’dir (4).

VRE kolonizasyonu, VRE bakteriyemisi ve diğer infeksiyonların gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandığı için (5), VRE infeksiyonlarının önlenmesinde en kritik basamaklardan biri VRE kolonizasyonunu önlemektir. Ancak kolonize olmuş hastalarda VRE bakteriyemisi gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin tanımlanması, riskli hasta grubunda ampirik tedavilerin yönlendirilmesinde ve bakteriyemiye engelleyecek diğer önlemlerin alınmasında yararlı olabilir. VRE kolonizasyonu olan hastalarda, bakteriyemi gelişmesine etki eden risk faktörlerini araştıran daha önceki çalışmalar, genellikle kanser hastaları, kemik iliği transplant alıcıları, solid organ nakli yapılanlar gibi spesifik gruplarda yapılmıştır. Bu gruplarda diyabet, akut böbrek yetmezliği, vankomisin kullanımı, gastrointestinal prosedürler, toplam antibiyotik kullanım süresi, eş zamanlı *Clostridium difficile* infeksiyonu, nötropeni ve immunosüpresyon gibi durumlar VRE bakteriyemisi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (6-8).

Bu alışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi cerrahi, dahili servisleri ve yoğun bakım birimlerinde yatarak tedavi alan ve farklı komorbid durumları bulunan, rektal VRE kolonizasyonu olan hastalarda primer bakteriyemi gelişmesine etki eden risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

“Enterokok” terimi ilk defa Fransız araştırmacı Thiercilin’in 1899 yılında dışkından izole ettiği Gram-pozitif, çiftler halinde ya da kısa zincirler oluşturan koklara bu ismi vermesi ile tıp dnyasına girmiştir (9). Ancak enterokokların Gram-pozitif, katalaz-negatif bakteriler içerisinde ayrı bir cins olarak değerlendirilmesi zaman almıştır. 1906 yılında Andrews ve Horder, dışkı kaynaklı, mannitol ve laktozu fermente eden bakterileri *Streptococcus faecalis* olarak adlandırmış (10), ardından 1919’da Jensen, farklı fermentasyon özellikleri olan *Streptococcus faecium*’u tanımlamıştır (11). Bu bakterilerin aslında enterokok cinsinin iki ana türü olduğu sonradan anlaşılmıştır .

Uzun yılar boyunca streptokok cinsinin D grubu streptokoklar başlığı altında yer alan enterokoklar, farklı sıcaklıklarda, %6.5 NaCl varlığında ve pH 9.6’da üreyebilme, %40 safra varlığında eskülini hidrolize edebilme, çoklu antibiyotik direnci gibi özellikleriyle bu başlık altında yer alan diğer streptokoklardan ayrılmıştır. Nitekim 1984’te DNA-DNA reasosiyasyon alışmaları, 16S rRNA dizi analizi ve total hücre protein profil analizi gibi gelişmiş moleküler tanı ve tiplendirme çalışmaları ile yeni bir cins olarak tanımlanmışlardır (12).

1980’li yıllarda enterokoklarda -laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere direncin ortaya çıkması ile vankomisin, uzun süre tek uygun tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. 1988 yılında ise vankomisine dirençli enterokok (VRE) Avrupa’da Uttley ve arkadaşları (13) tarafından İngiltere’den ve Leclercq ve arkadaşları (14), tarafından Fransa’dan bildirilmiş bunu diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika’dan bildirilen olgular izlemiştir. Ülkemizde ilk VRE olgusu 1998 yılında Vural ve arkadaşları (15), tarafından bildirilmiş ardından çeşitli hastanelerden olgular ve epidemiler bunu takip etmiştir.

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaşma

Çeşitli yapısal özellikleri sayesinde zorlu koşullar altında yaşayabilen enterokoklar, doğada yaygın olup; toprak, bitkiler, su, besinler, kuşlar, böcekler, sürüngen ve memeli hayvanlarda da bulunabilirler. Enterokokların esas konakları insan ve hayvanların gastrointestinal sistemidir. Ayrıca daha az yaygınlıkta, genitouriner sistem, oral kavite, deri ve perineal alanda bulunurlar. Normal barsak florasının önemli bir kısmını oluşturan

enterokoklar içerisinde en sık *E. faecalis*, daha az sıklıkla ve değişen oranlarda *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. durans* ve *E. gallinarum* türleri izole edilir (16).

ABD, Hastalık Centers for Diseases Control and Prevention) CDC'ye bağlı Ulusal Sağlık Bakımı Güvenliği Ağı'nın (National Healthcare Safety Network (NHSN) 2006-2007 yılı verilerinde, hastane kaynaklı infeksiyonların % 12.5'inin enterokoklara bağlı olduğu, bunların da %30'unun VRE ile oluştuğu gösterilmiştir. VRE suşlarının çoğu (>%90) *E. faecium*'dur (1). VRE nedeniyle hastanede yatış oranı 2003-2006 yılları arasında 100 000 kişide 4.60'dan, 9.48'ya yükselerek iki katına çıkmıştır (17).

ABD'de, 1995-2002 yılları arasında 49 hastanede gelişen, 24 179 nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonunun incelendiği prospektif SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) çalışmasında , enterokoklar %9 oranında etken olarak saptanmıştır (18). Vankomisine direnç, *E. faecium* izolatlarının %60'ında gözlenirken, *E. faecalis* izolatlarının sadece %2'sinde gözlenmiştir. Buna paralel olarak NHSN'nin 2006-2007 yılları verilerinde direnç oranının arttığı, izole edilen 987 *E. faecium* suşunun %80'inin ve 1 497 *E. faecalis* suşunun %6.9'unun vankomisine dirençli olduğu bulunmuştur (1).

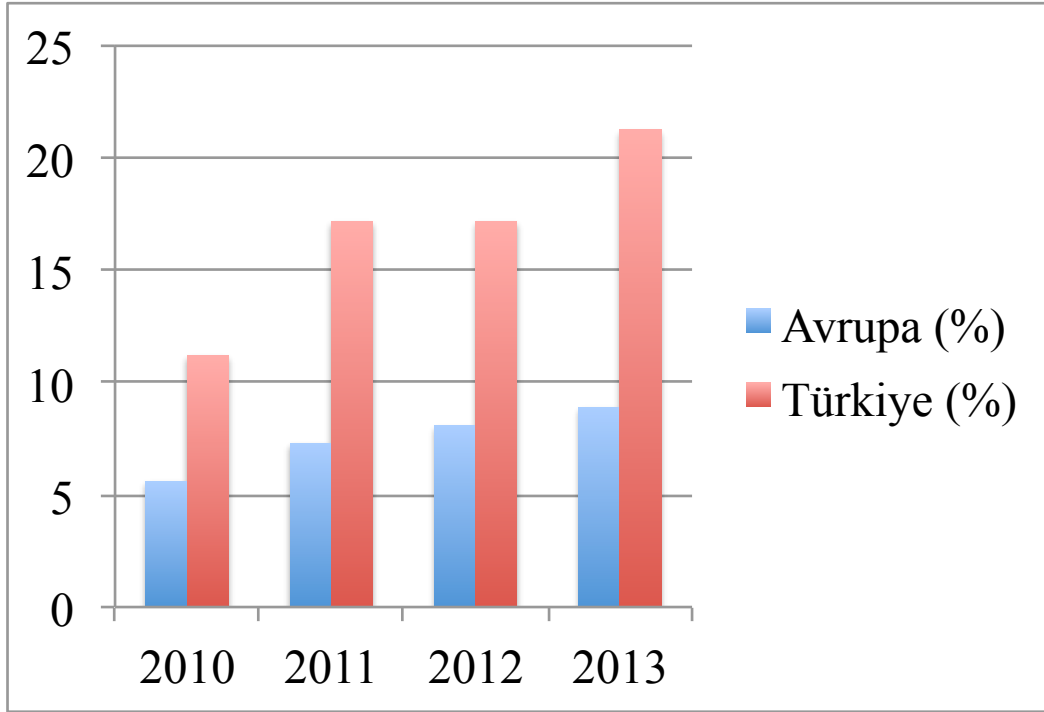
Modern teknikler VRE epidemiyolojisi hakkındaki bilgilerimizi genişletmiştir. Kromozomal DNA restriksiyon endonükleaz profillerinin pulsed-field jel elektroforezi (PFGE) ile tayini, VRE infeksiyonu ve kolonizasyonu, epidemi ve endemilerinde suşlar arasında genetik bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalarla, tek bir VRE klonunun bir kurum veya ünite içinde yayılabildiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, enterokoklarda horizontal gen aktarımı ile direnç genlerinin başka Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus*) aktarılabildiği de gösterilmiştir (19).

VRE epidemiyolojisi Avrupa ve ABD'de farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da VRE toplumda da bulunabilirken, ABD'de nozokomiyal etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da çeşitli hayvanlardan ve lağımdan da VRE izole edilmiş ve bunun nedeni olarak tarım sektöründe glikopeptid içeren (avoparcin) yemlerin kullanılması gösterilmiştir. Almanya'da hayvan yemlerinde avoparsin kullanımına son verilmesinden sonra sağlıklı kişilerde VRE'nin barsak kolonizasyonu prevalansı, %12'den %3'e düşmüştür. Bu bulguları destekleyen diğer bir çalışmada, avoparsin kullanan çiftliklerdeki tavuk dışkı örneklerinden Van A tipi VRE izole edildiği halde, avoparsin kullanmayan çiftliklerden alınan örneklerden

VRE izole edilmemiştir. Bu bulgular, avoparsinin hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmasının yasaklanmasına yol açmıştır (20).

Avrupa EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) 2013 verilerinde enterokoklardaki vankomisin direncinin ortalama %8.9 olduğu görülmektedir. Estonya, Litvanya, Malta ve İsveç'te bu oran %0 olup, buna karşın İrlanda'da %2.7'ye kadar yükselmektedir (21). Avrupa'da 2010-2013 yılları arasında enterokok suşlarında vankomisin direncinin seyrine bakıldığında, %5.6'dan %8.9'a yükseldiği görülmüştür (Şekil 1).

Şekil 1. 2010-2013 yılları arasında, Avrupa ve Türkiye'den izole edilmiş enterokok suşlarında vankomisin direnci oranları



Türkiye'de Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) 2013 Raporu'nda, enterokoklarda vankomisine direnç oranlarının %21.23 gibi ciddi bir boyuta ulaştığı görülmektedir (22). 2010 yılında bu oran %11.2 iken, 2011 ve 2012'de %17'lerde seyretmiş ve 2013 yılında %20'nin üzerine çıkarak son 3 yıl içerisinde dirençli suşların oranı 2 katına çıkmıştır (Şekil 1). Buna karşın nozomiyal enfeksiyonlar açısından önemli bir başka Gram-pozitif patojen olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* oranının, 2010 yılında %53.4 iken 2013'de %49.7'ye gerilediği gözlenmiştir (22).

Enterokok infeksiyonlarında kadın erkek oranı benzer olmakla beraber endokardit serilerinde cinsiyet çoğunlukla erkek olarak belirtilmiştir. Üriner kateter, çeşitli cerrahi girişimler, safra yolu hastalıkları ve divertikülit gibi faktörler nedeniyle enterokok infeksiyonları yaşlılarda daha sık gözlenmektedir (20).

Nozokomiyal infeksiyon gelişiminde ilk basamakta, haftalarca hatta aylarca sürebilen kolonizasyon rol oynar. VRE ile kolonize hastanın odasındaki çevresel yüzeyler ve tıbbi araçlar sıklıkla VRE ile kontamine olmakta ve hastane içinde mikroorganizma için birer rezervuar görevi görmektedirler. Rezervuar olabilecek objeler arasında hasta elbiseleri, yataklar, yerler, kapı kolu, banyolar, şeker ölçüm cihazları, tansiyon aleti, termometreler, EKG monitörleri, intravenöz pompalar sayılabilir (16).

VRE kolonizasyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında; immünoşüpresyon, eşlik eden ciddi komorbiditelerin (diyabet, böbrek yetmezliği, yüksek APACHE skoru) varlığı, uzun süreli hastane veya yoğun bakım birimi yatış öyküsü, kolonize veya infekte hasta ile temas (bir oda paylaşımı) veya öncesinde kolonize bir hastanın bulunduğu odada kalmak, geniş spektrumlu antibiyotik (sefalosporinler) veya vankomisin kullanımı ile invaziv girişimler sayılabilir (16).

VRE'nin hastalar arasında bulaşması, genellikle, infekte veya kolonize hastadan veya hastanın bulunduğu ortamdaki kontamine olan sağlık çalışanlarının elleriyle olmaktadır. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) tarafından VRE yayılımını önlemek için kılavuzlar yayımlanmıştır. Kolonize hastanın kateteri, dreni, gövdesi veya alt ekstremitesi ile teması sonucu edinilen mikroorganizmanın, sağlık çalışanlarının ellerinde, eldivenlerinde ve önlüklerinde uzun süre hayatta kalabildiği bilinmektedir. Bir çalışmada VRE suşlarının, lavabo tezgahında 5-7 gün, yatak başlarında 24 saat, telefon ahizesinde 60 dakikada ve stetoskopların diyaframında 30 dakika canlılığını devam ettirdiği gösterilmiştir (23).

Her ne kadar bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilemişse de, hastalarda VRE ile kolonizasyon sonrasında, aynı suş ile kan dolaşımı infeksiyonu gelişmesi riski artmaktadır (24). VRE ile kolonize hastalarda bakteriyemi oranları %0 - %34 arasında değişmektedir ve kanser hastaları ile solid organ ve kemik iliği transplant alıcılarında arasında daha yüksek oranda olduğu görülmektedir (16). Yakın zamanlı bir metaanaliz çalışmasında 1614 enterokok

bakteriyemisi incelenmiş, VRE bakteriyemilerinde mortalite oranının, vankomisine duyarlı enterokok bakteriyemilerine oranla 2.5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

VRE kolonizasyonu olan hastaların, sadece küçük bir grubunda bakteriyemi gelişiyor olması, kolonizasyon dışında ek risk faktörlerinin de olduğunu düşündürmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda VRE kolonizasyonu olan hastalarda bakteriyemi risk faktörleri kanser veya diyabet, gastrointestinal prosedürler, akut böbrek yetmezliği, vankomisin kullanımı, başka bir alanda eşlik eden infeksiyon, eş zamanlı *Clostridium difficile* infeksiyonu (lösemik hastalarda) gibi bazı faktörler tanımlanmış (6-8) olmakla beraber, konu tam olarak açıklanamamıştır.

2.3. Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

Enterokoklar; tek tek, çiftler halinde ya da kısa zincirler oluşturabilen sferik ve ya oval 0.6-2.0 x 0.6-2.5 µm boyutlarında, spor oluşturmeyen, kapsülsüz Gram-pozitif koklardır. Katı besiyerinde üreyen kolonilerden Gram boyaması yapıldığında hücreler kokobasil şeklinde görülürken, tiyoglikolatlı besiyerinde üreme daha oval görünümlü veya zincir şeklindedir. Enterokoklar, porfirini sentez edemez, sitokrom enzimi içermez, dolayısıyla katalaz-negatiftir. Ancak kanlı besiyerinde üremiş *E.feacalis* kolonisi ile test yapıldığında zayıf yalancı reaksiyon gözlenebilir. Kanlı agarda, 24 saatlik inkübasyon sonrasında 1-2 mm boyutunda, kabarık, gri -beyaz renkte koloniler yaparlar. *E. faecalis*' in bazı suşları (yaklaşık üçte biri) at veya tavşan kanı içeren besiyerlerinde hemoliz yapabilirler fakat, koyun kanı içeren besiyerlerinde β-hemoliz yapmazlar. *E. faecalis* ve *E. durans* bazı suşlarının kanlı agarda beta-hemoliz yapabilmesine karşın, diğer tüm enterokok suşları genellikle α-hemolitik veya nonhemolitiklerdir (25).

Enterokoklar fakültatif anaeroptur. Glikozdan gaz oluşturmazlar ve glikoz fermentasyonunun son ürünü laktik asiddir. Enterokoklar bu özelliği ile tipik laktik asid bakterileri olarak değerlendirilir. Optimum üreme sıcaklığı 35-37°C olmakla birlikte, 10°C ile 45°C arasında üreyebilirler. Türlerin büyük kısmı %6.5 NaCl içeren buyyonda üreyebilir ve safra tuzları varlığında eskülünü hidrolize ederler (25).

Tüm enterokoklar, lösün-β-naftilamidi, lösün aminopeptidaz aktiviteleri ile (LAPase) hidroliz eder. Enterokokların çoğu, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus columbae*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus saccharolyticus*, *Enterococcus canintestini*,

Enterococcus devriesei, *Enterococcus moraviensis* ve *Enterococcus termitis* hariç, pirolidonil arilamidaz (pirolidonaz PYRaz) üretimi ile L-pirolidonil-beta-naftilamid (PYR)'i hidrolize eder. *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* hariç enterokok türleri hareketsizdir. *E. casseliflavus*, *E. gilvus*, *E. mundtii*, *E. pallens* ve *E. sulfureus* türleri ise pigmentlidir (25).

Tablo 1. Enterokok ve diğer katalaz-negatif, Gram-pozitif kokların ayırt edici özellikler (20)

Test	Enterococcus	Lactococcus	Vagococcus	Streptococcus	Leuconostoc	Pediococcus
%6.5 NaCl'de üreme	+	+/-	+	-	+/-	+/-
10°C üreme	+	+	+	-	+	-
45°C üreme	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Hareket	+/-	-	+	-	-	-
Gaz	-	-	-	-	+	-
PYR	+	+	+	+/-	-	-
LAP	+	+	+	+	-	+
Safra-eskülin	+	+	+	-	+/-	+/-
Vankomisin	H,Di	H	H	H	Di	Di

H: Hassas Di: Dirençli LAP: lösün aminopeptidaz PYR: L-pirolidonil-beta-naftilamid

Katalaz-negatif, Gram-pozitif bir kokun enterokok olarak tanımlanabilmesi için, bilinmeyen izolatin safra-eskülin, PYR ve LAP testlerinin pozitif olması, %6.5 NaCl varlığında 45°C'de üremesi gereklidir. Sadece safra-eskülin testi ve %6.5 NaCl buyyonda üreme özelliği bakılarak yapılan değerlendirmeler hataya neden olabilir, çünkü insan infeksiyonlarından izole edilen *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Vagococcus* türlerinin fenotipik özellikleri de enterokoklarla benzer bulunmuştur. Pratik uygulamada, enterokokları diğer katalaz-negatif, Gram-pozitif koklardan ayırt etmeye yarayan testler ve sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Enterokok suşlarının çoğu (%80), Lancefield sınıflandırmasında grup D antijeni olarak tanımlanan hücre duvarına bağlı gliserol teikoik asid içerir. Bakteri genomu yaklaşık 2.0-3.5 Mb büyüklüğünde olup, G+C içeriği %32-44 mol'dür (25).

Enterokoklar mannitol, sorbitol, sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asid oluşturmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre beş gruba ayrılırlar (Tablo 2).

Grup 1: Mannitol, sorbitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asid oluşturur, ancak arginini hidrolize etmezler.

Grup 2: Arginini hidrolize ederler, mannitollü sıvı besiyerinde asid oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler.

Grup 3: Bu gruptaki türler D antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asid oluşturmazlar.

Grup 4: Mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asid oluşturmaz ve arginini hidrolize etmezler.

Grup 5: Arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asid oluştururlar, sorbozdan asid oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler (26).

Tablo 2. Fenotipik özelliklerine göre enterokok türlerinin sınıflaması* .

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
<i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. asini</i>	<i>E. canis</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. ratti</i>	<i>E. sulfurens</i>	<i>E. moraviensis</i>
<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. camelliae</i>
<i>E. pallens</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>	<i>E. villorum</i>	<i>E. termitis</i>	<i>E. hermanniense</i>
<i>E. gilvus</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. canintestini</i>	<i>E. silesiacus</i>	<i>E. italicus</i>
<i>E. saccharolyticus</i>	<i>E. sanguinicola</i>		<i>E. auqimarinus</i>	
<i>E. devriese</i>	<i>E. thailandicus</i>		<i>E. caccae</i>	
" <i>E. hawaiiensis</i> "				

(* 25 nolu kaynaktan sadeleştirilmiştir.)

Enterokok türlerinin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanısıra, manuel, yarı otomatize veya tam otomatize sistemler ticari olarak mevcuttur. Enterokok türlerinin tanımlanmasında kullanılan ticari sistemler arasında API 20S, API Rapid ID 32 Strep sistemleri, Vitek sisteminin Gram-Pozitif Tanımlama Kartı (bioMerieux), Microscan Walkaway System Gram-Pozitif Tanımlama Paneli (Dade Microscan, West Sacramento, California) ve Phoenix otomatize Gram-pozitif tanımlama paneli (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) sayılabilir.

Genel olarak enterokok izolatlarının büyük bir çoğunluğu bu sistemlerin herhangi biriyle doğru olarak tanımlanabilmektedir. Az rastlanan bir türün tanımlanması için referans laboratuvarlarda DNA-DNA hibridizasyon, 16S rRNA genlerinin sekanslaması gibi moleküler yöntemler kullanılarak değişik hedef moleküllerin tespit edilmesiyle taksonomik çalışmalar yapılabilir.

2.4. Virülans Faktörleri

Klasik bir virülans faktörü olmamasına rağmen mikroorganizmanın antibiyotik direnci ve virülansla ilişkili yeni genetik materyal kazanabilme özelliği onu daha virülan yapmaktadır. Ancak kolay genetik bilgi transferi, mikroorganizmanın virülansından sorumlu tek faktör değildir. Yapılan çok sayıdaki çalışma ile farklı virülans faktörleri bulunmuştur.

2.4.1.Hemolizin (Sitolizin): *E. faecalis* suşlarında %60'a varan sıklıklarda saptanabilen bir virülans faktörüdür. Toksin üreten suşların üretmeyen suşlardan daha ağır seyreden infeksiyonlar oluşturduğu, mortalite oranını artırdığı, deneysel endokardit ve endoftalmilerde toksisiteden sorumlu oldukları gösterilmiştir (20).

2.4.2.Jelatinaz: Çeşitli tipte konak hücreye tutunmayı sağlayan adezinler olan jelatin, kollajen, kazein, hemoglobun ve diğer peptidleri hidrolize eden, çinko içeren bir metallo-endopeptidazdır. *E. faecalis*'in iyi bilinen virülans faktörüdür. Klinik endokardit olgularından izole edilen tüm *E. faecalis* suşlarının jelatinaz pozitif olduğu gösterilmiştir. Biyofilm oluşumu enterokoklarla oluşan infeksiyonların patogeneğinde önemli bir faktör olup, jelatinazın biyofilm tabaka oluşturulmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (27).

2.4.3.Enterokokal Yüzey Proteini (Esp): İlk kez *E. faecalis* türlerinde tanımlanan büyük yüzey proteininin kompleks bir yaplanması mevcut olup, bu proteinin bakterinin immün yanıtı kaçımasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (27).

2.4.5.Enterokokal MSCRAMM (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule): Ace, *E. faecalis* suşlarında tanımlanan protein yapıda bir adezindir. Hücre dışı matriks proteinlerine bağlanmada görevlidir. Özellikle endokardit patogeneğinde önemli rol oynar (20).

2.4.6.Agregasyon Faktörü (Af): Af feromon-responsif plazmidde kodlanan *E. faecalis* yüzey proteini olup, bir çok özelliği ile bakterinin virülansına katkıda bulunmaktadır.

Konjugasyon sırasında etkin alıcı ve verici hücre birleşmesini sağlayarak plazmid transferini kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda bakterilerin agregasyonunu da sağlayarak virülansa katkıda bulunmaktadır (27) .

2.4.7.Ekstraselüler Süperoksit: *E. faecalis* suşlarının büyük çoğunluğu ve bazı *E. faecium* türleri tarafından sentezlenmekte olup, süperoksit üretiminin bakterinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (28).

2.4.8.Hyaluronidaz: Hiyaluronidaz, hiyaluronik asiti parçalayarak doku hasarına neden olan bir enzimdir. Bağ dokularındaki mukopolisakkarid yapıyı depolimerize ederek bakterinin dokulara invazyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (20).

2.4.9.Feromonlar: Feromonlar, *E. faecalis* suşlarında sinyal iletiminden sorumlu olduğu gösterilmiş, koromozomda kodlanan, 7-8 aminoasitlik hidrofobik peptidlerdir. Konjugatif plazmidlerin transfer hızını arttırdığı bilinmektedir (20).

2.4.10.Pili: Gram-pozitif bakteri pilisi, çeşitli hücrelere adezyonda ve biyofilm formasyonunda etkilidir.

2.4.11.Antibiyotik Direnci: Virülans faktörleri arasında bulunan antibiyotik direnci, suşların intestinal florada seçilip çoğalmasını kolaylaştırır. Enterokoklarda antimikrobiyal direnç intrensek veya kazanılmış olabilir. İntrensek direnç enterokok türlerinin çoğunda ya da tümünde doğal olarak kromozomlarda kodlanmış bir özelliktir. Buna karşı kazanılmış direnç daha değişken olup, mevcut DNA'daki mutasyonlarla veya plazmid ya da transpozon üzerindeki bir genetik elemanın kazanımıyla ortaya çıkar. Enterokoklarda yeni DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur .

2.4.11.a) İntrensek (doğal) direnç

Enterokoklar, sefalosporinlere, antistafilokoksik penisilinlere, nalidiksik asite, aztreonama, linkozamidlere (düşük düzeyde), aminoglikozidlere (düşük düzeyde) intrensek dirençlidirler (20).

2.4.11.b) Kazanılmış direnç

Enterokoklarda, aminoglikozidlere (yüksek düzeyde direnç), β -laktamlara (PBP'lerde değişiklik), kinolonlara, linkozamidlere (yüksek düzeyde direnç), makrolidlere, penisilinlere

ve ampisiline (β -laktamaz, PBP'de değişiklik), rifampisine, tetrasiklinlere, glikopeptidlere, kinopristin/dalfopristine ve linezolide karşı kazanılmış direnç gösterilmiştir.

2.4.11.1. Beta-laktam direnci

Beta-Laktamaz Üretimi: β -laktamaz üretimi nadir olmakla beraber primer olarak *E. faecalis* suşlarında daha siktir, fakat *E. faecium* suşunda da gösterilmiştir. Nitrosefin (kromojenik sefalosporin) *E. faecalis*'teki β -laktamaz tespiti için en güvenilir yöntemdir (29).

Tolerans: Bu tip dirençte mekanizma penisiline karşı düşük afiniteli pensilin bağlayan protein (PBP) üretimidir ve özellikle PBP-5'in düzeyi ile orantılıdır. *E. faecium*'da ampisilin ve vankomisin direnci birbiriyle ilişkilidir. Ampisilin direnci genellikle vankomisin direncinden önce meydana gelir. Bu antibiyotikler ile PBP-5 arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmalar, sefalosporin gibi β -laktamların daha önce kullanımının, vankomisine dirençli *E. faecium* için bir predispozan faktör olduğunu ortaya koymaktadır. β -laktama dirençli bir PBP ve vankomisin arasındaki ilişki *E. faecalis*'de henüz gösterilememiştir (20).

2.4.11.2. Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozidlere intrinsek direnç, hücre duvarından penetrasyonundaki azalma nedeniyledir. Bu problem hücre duvarına aktif bir ajanla kombinasyon ile aşılmaktadır (29). Yüksek düzey streptomisin direnci kromozomaldır. Aminoglikozidlerde en sık gözlenen yüksek düzeydeki edinsel direnç modifiye edici enzimlerle antibiyotiğin inaktive edilmesidir (20).

2.4.11.4. Trimetoprim-sülfametoksazol Direnci

Enterokoklar in vitro olarak trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı bulunsalar bile ekzojen folinik asid, dihidrofolat ve tetrahidrofolatı kullanabildiklerinden bu antibiyotik etkisizdir (29).

2.4.11.3. Glikopeptid Direnci

Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde, günümüzde klinikte kullanılan iki glikopeptid, vankomisin ve teikoplanindir ve etki mekanizmaları, peptidoglikan sentezinin son basamağının inhibisyonu üzerindedir. Enterokoklarda glikopeptid direncinin temeli, D-ala-D-ala yerine D-ala-D-lac (VanA ve VanB) veya D-ala-D-ser (VanC) ile biten peptidoglikan

prekürsörlerinin sentezlenmesine dayanır (20). Vankomisin ve teikoplanin bu yeni terminale yüksek afiniteyle bağlanamaz ve duvar sentezini inhibe edemez. VRE'ler genotipik ve fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılır. En sık karşılaşılan ve epidemiyolojik açıdan önemli olan genotipler Van A ve Van B'dir. Enterokoklardaki glikopeptid direnç tipleri ve özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir (30).

Van A genotipi indüklenebilen bir transpozon türü (Tn 1546) üzerinde taşınmakta olup vankomisine (MİK > 64 µg/ml) ve teikoplanin'e (MİK > 16 µg/ml) yüksek düzey dirençle ilişkilidir. Van A tipi direnç, en sık karşılaşılan direnç olup vankomisin ve teikoplanin ile indüklenebilmektedir. Van A tipi direnç, glikopeptid antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin, avoparsin, ristosetin) dışında basitrasin, polimiksin B gibi glikopeptid olmayan ajanların kullanımıyla da indüklenebilir. Van A, Avrupa'daki baskın tiptir (20).

Van B genotipi vankomisine değişken düzeyde dirençli ve teikoplanine duyarlı bulunmakta, kromozom üzerinde yerleşim göstermekte ve transpozon ve plazmid üzerinde de bulunabileceğinden bu şekilde aktarılmaktadır. Vankomisin tarafından indüklenebilmekte, fakat teikoplanin tarafından indüklenmemektedir. Van B tipi ABD'de yaygındır.

Van C genotipi ise vankomisine karşı düşük düzey direnç (MİK 8-16 µg/ml) ve teikoplanine duyarlılık ile karakterize ve yapısal özellikte olup sadece *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve *E. flavescens* suşlarında varlığı bildirilmiştir.

Van D, ilk kez 1991 yılında New York Hastanesinde *E. faecium* suşunda tanımlanan bir direnç tipidir. VanD geni kromozomal bir lokalizasyona sahip olup konjugasyonla transfer edilemez.

Van E, direnç tipi ilk olarak *E. faecalis* suşunda tanımlanmıştır. Tipik olarak vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK 16 µg/ml), teikoplanine ise duyarlıdır (MİK 0.5 µg/ml). VanE geni kromozom üzerinde lokalizedir ve transfer edilemediği bilinmektedir.

Van G, direnç tipinde de yine vankomisin (MIC 16 µg/mL)'e düşük düzeyde direnç gözlenirken, teikoplanin (MİK 0.5 µg/ml)'e duyarlıdır. VanC ve VanE'de olduğu gibi D-ala-D-ser dipeptidleri oluşturarak dirence neden olur. Nadir görülen bir direnç tipidir.

Tablo 3. Enterokoklardaki glikopeptid direnci fenotipleri ve özellikleri (30).

Direnç fenotipi	Ligaz geni	Peptidoglikan terminal yapı	Vankomisin MİK (µg/ml)	Teikoplanin MİK (µg/ml)	Transfer edilebilirlik	Türler
Van A	<i>vanA</i>	D-Ala-D-Lac	64 -1000	16 - 512	Evet	<i>E. faecium</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. hirae</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. avium</i>
Van B	<i>vanB</i>	D-Ala-D-Lac	4 - 32	0.5- 1	Evet	<i>E. faecium</i> <i>E. durans</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i>
Van C	<i>vanC</i>	D-Ala-D-Ser	8 - 32	0.5 - 1	Hayır	<i>E. gallinarum</i> <i>E. flavesceus</i> <i>E. casseliflavus</i>
Van D	<i>vanD</i>	D-Ala-D-Lac	64 - 128	4 - 64	Hayır	<i>E. faecium</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. faecalis</i>
Van E	<i>vanE</i>	D-Ala-D-Ser	8 - 32	0.5 - 1	Hayır	<i>E. faecalis</i>
Van G	<i>vanG</i>	D-Ala-D-Ser	8 - 16	0.5 - 1	Evet	<i>E. faecalis</i>
★Van L	<i>vanL</i>	D-Ala-D-Ser	8	0.5	Hayır	<i>E. faecalis</i>
★Van M	<i>vanM</i>	D-Ala-D-Lac	>256	64 - >256	Evet	<i>E. faecium</i>
★Van N	<i>vanN</i>	D-Ala-D-Ser	8	0.5	Evet	<i>E. faecium</i>

D-Ala-D-Lac: D-alanin-D-laktat, D-Ala-D-Ser: D-alanin-D-serin; MIC: Minimal inhibitör konsantrasyon.

★ Öngörülüyor ancak daha doğrulanmadı.

2.5. Enterokok İnfeksiyonları

Enterokoklar üriner sistem infeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, yara ve yumuşak doku infeksiyonları, neonatal sepsis ve nadiren de menenjit etkeni olabilirler. Klinik olarak en sık üriner sistem infeksiyonları ve ürosepsise neden olmaktadır.

2.5.1. Bakteriyemiler

Bakteriyemi ve endokardit enterokok hastalıklarının yaygın prezentasyonlarından. Endokardit olmadan bakteriyemiyle daha yaygın, olarak karşılaşılır ve günümüzde nozokomiyal bakteriyemilerin en sık nedenlerindedir. Hastane dışı bakteriyemiler sıklıkla genitoüriner, gastrointestinal ve endokardit kaynaklıdır. Nozokomiyal bakteriyemilerde, intravasküler veya üriner kateterler, pelvik ve intraabdominal organların, safra yollarının infeksiyonları, yanık yaraları ve kemik infeksiyonları kaynak olabilmektedir. Enterokok bakteriyemisi sıklıkla altta yatan ciddi hastalıkları olan, antibiyotik almış hastalarda karşımıza çıkar (31).

Güncel veriler *E. faecium* kökenli bakteriyemilerin prognozunun *E. faecalis* ile olanlardan daha kötü olduğunu göstermektedir (32). Bunun nedeni *E. faecium*'un antibiyotiklere daha dirençli olması ve tedavisinin giderek zorlaşmasıdır. Çeşitli çalışmalara göre enterokok bakteriyemilerinin sıklığı %1-32 arasında değişmektedir (16). Çalışma serilerine ve incelenen hasta popülasyonuna bağlı olarak enterokoklar, endokarditin 2. veya 3. sıklıktaki etkeni olarak karşımıza çıkmakta ve endokardit vakalarının %5-20'sini kapsamaktadır. 193 hastayı içeren yakın zamanlı bir prospektif kohort çalışmasında *S. aureus*'tan sonraki en sık 2. etkeninin *E. faecalis* olduğu gösterilmiştir (33).

Enterokoklar doğal kapak ve prostetik kapakları etkileyebilir ve hem toplum kökenli hem de hastane kökenli endokarditlere yol açabilirler. Hastalık genelde hasar görmüş kapaklar zemininde gerçekleşir ve en sık mitral ve aort kapaklar tutulmaktadır (16).

Endokardit vakalarının çoğu özellikle yaşlı ve ek hastalıkları olan erkekler olmakla beraber genç kadınlarda da da görülmektedir. Genellikle infeksiyon kaynağı GİS ve GÜS ve bu bölgelere yönelik uygulanan işlemlerdir (sezaryen, sistektomi, TUR, TIPS, ESWL, kolonosopi, fiber optik sigmoidoskopi, ve KC biyopsisi). Barsak ve safra yollarının malign ve inflamatuvar lezyonları da kaynak olabilir (16).

Çoğu hastada, ateş, üfürüm gibi bulgular olup kilo kaybı, generalize ağrı, yorgunluk hissi gibi genel semptomların eşlik ettiği subakut bir kliniği vardır. Endokarditin peteşi, Osler nodülleri, Roth lekeleri gibi periferik bulgularına diğer mikroorganizmalarla olan endokarditlerden daha az rastlanır (%15) (34). Atipik manifestasyonlar poliartrit, spondilodiskit, dalakta nekrotik abse ve ampiyemdir. En sık görülen komplikasyonu hastaların yarısında görülen kalp yetmezliğidir ve çoğunlukla kapak replasmanını gerektirir. Emboli %27-43 arasında görülüp en sık etkilenen organ beyindir (34). Mortalite %11-15 arasında değişmektedir ve genellikle sebep kalp yetmezliği ve embolidir.

2.5.2. Üriner Sistem İnfeksiyonları

Üriner sistem anormalliği veya enstrümantasyonu olmayan kadın hastalarda nadirdir (<%5). NHSN verilerinde 463 hastayı içeren sondayla ilişkili ÜSİ'de en sık izole edilen üçüncü etkindir. Enterokoklar içerisinde %40 *E. faecium*, %25 *E. faecalis*, %3 diğer enterokok türleri tanımlanmıştır. Kolonizasyon infeksiyon ayırımı zordur. Kateter çıkarılması mikroorganizmanın eradikasyonu için yeterli olabilir. Daha önce antibiyotik kullanımı ve tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları, yaşlı-erkek hasta, eşlik eden prostatit ve epidimit risik faktörleri olarak sayılabilir (16).

2.5.3. Menenjit

Enterokoklar menenjitin nadir etkenlerindedir. Farklı serilerde %0.3-4 arasında bildirilmektedir. Spontan veya postoperatif menenjit yapabilirler. Spontan menenjit sıklıkla altta yatan diyabet, kronik böbrek yetmezliği, pulmoner hastalık, koroner hastalığı olan ya da immünoşüpresyon durumu yaratan HIV, steroid kullanımı, malignite, transplantasyon, splenektomi gibi ciddi komorbiditeleri olan hastalarda görülür. Postoperatif menenjit hastane kökenli olup şant cihazları en sık faktördür. Spontan menenjit vakalarının yarısından fazlasına bakteriyemi eşlik edebilir (16).

2.5.4 İntraabdominal İnfeksiyon

Enteroklar GİS'de kommensal olarak yaşarlar. İntraabdominal infeksiyonlarda enterokok etkinliği olmayan antibiyotiklerin kullanımını araştıran altı klinik çalışmanın analizinde, kültürlerin %20-30'unda enterokok varlığı kanıtlanmasına rağmen tedavi başarısızlığı saptanmamıştır. Benzer olarak birkaç çalışmada toplum kökenli batın içi infeksiyonlarda içerisinde enterokoklar ile beraber olan mikst infeksiyonlarda cerrahi ve

enterokok etkinliği olmayan antibiyoterapiler tedavi sağlanmıştır. Hayvan deneylerinden elde edilen bilgilerde abse formasyonu olmadığı muddetçe enterokokların tek başına batın içi sepsis yapmadığı gösterilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda enterokoklarda tedavi başarısızlığı ile ilişkili ve kötü sonlanımlar gösterilmiştir. Randomize, prospektif, çift kör, 330 hastayı içeren bir çalışmada, batın içi koleksiyonlardan izole edilen enterokokların tedavi başarısızlığında prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (35). Diğer bazı çalışmalarda, enterokokların ameliyat sonrası infeksiyöz komplikasyon ve mortalite oranını da artırdığı sonucunu doğrulamıştır. Ancak akut batın içi infeksiyonlarda başlangıç tedavisinin antienterokoksik etkinlikte olmasına dair net kanıtlar yoktur. Bağışıklık sistemi baskılanmış, hasarlı veya protez kalp kapağı olanlarda (endokarditinlemek amacıyla), sepsis tablosunda, geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen (sefalosporinler) persiste eden koleksiyonlarda, nozokomiyal peritonitlerde enterokoklar kapsanmalıdır (16).

2.5.5. Neonatal İnfeksiyonlar

Normal yetişkin vajina florasının bir parçası olan enterekoklar doğum sırasında yenidoğana geçebilir. Enterekoklar, yeni doğanda, geç başlangıçlı sepsislerin %6'sı, pnömonilerin %5'i, cerrahi alan infeksiyonlarının %9'u, bakteriyemilerin %10'u ve ÜSİ'lerinin %17'sinden sorumludur. Enterekoklara bağlı geç başlangıçlı sepsis, çoğunlukla hastane ilişkili ve polimikrobiyaldir. Etkilenen hastalar sıklıkla, uzun süre hastane yatışı olan, düşük doğum ağırlıklı, antibiyotik tedavisi ve çeşitli invazif işlemyks olan hastalardır. Endokardit yenidoğan döneminde nadirdir, ancak uzun süren enterokok bakteriyemisinde görülebilir (16).

2.5.6. Deri Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Enterokoklar sellülit veya yumuşak doku infeksiyonlarına neden olabilirler. Cerrahi yara infeksiyonu, dekübit ülseri, diyabetik ayak infeksiyonu veya kronik osteomyelit etkeni olarak karşımıza çıkabilirler. Yumuşak dokuda nadiren apse yapabilen enterokokların karaciğer, akciğer, beyin ve meme gibi organlarda apse yaptđı bildirilmiştir. Nadiren enterokokal pnömoni ve ampiyem bildirilmiştir (16).

2.5. Enterokok İnfeksiyonlarının Tedavisi

Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde ana sorun, bu mikroorganizmaların bir çok antibiyotiğe karşı intrensek veya edinilmiş direnç göstermesidir. Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak eski ve yeni tedavi seçenekleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo.4. Enterokok infeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılabilecek Antibiyotikler (36)

Enterokok infeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler	Aminopenisilinler
	Aminoglikozidler
	Kloramfenikol
	Rifampisin
	Fosfomisin (intravenöz)
	Nitrofurantoin
	Tetrasiklin-doksisiklin
	Kinolonlar
	Novobiyosin
Basitrasin	
VRE infeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler	Kinupristin-dalfopristin
	Linezolid
	Daptomisin
	Tigesiklin
Yeni geliştirilen VRE etkili antibiyotikler	Oritavansin
	Dalbavansin
	Telavansin
	Seftobipro, seftarolin

VRE bakteriyemisi olan 113 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılan bir klinik çalışmada linezolid, kinupristin-dalfopristin ve eski antibiyotik kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Ölüm oranları linezolid alan grupta anlamlı olarak daha az saptanmakla birlikte, tedavi seçeneği bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (37). Tigesiklin VRE’ye bağlı bakteriyemi ve endokardit olgularında düşük serum düzeyleri nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır. Daptomisin yeterli klinik veri olmadığı için VRE bakteriyemileri için henüz FDA onayı almamıştır. VRE bakteriyemisinde daptomisinle linezolid tedavisinin

karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir metanalizde, daptomisin tedavisi ile artmış mortalite oranları ve artmış relaps oranları (istatistiksel olarak anlamlı değil) saptanmıştır (38). Yan etkiler açısından belirgin fark tespit edilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10/12/2013 tarih ve 1724 sayılı kararıyla onaylanan bu retrospektif kohort çalışmada, Ocak 2007- Ocak 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi erişkin dahili, cerrahi servislerinde ve YBB'de yatarak tedavi gören, rektal VRE kolonizasyonu belirlenmiş hastalar ve bu kolonize hastalar içerisinde primer VRE bakteriyemisi olan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma popülasyonu

İÜİTF 1300 yataklı bir üniversite hastanesi olup, YBB, solid organ tansplantasyonu ve kemik iliği üniteleri dahil, tüm cerrahi ve dahili branşları içermektedir. Hastane içinde nozokomiyal VRE yayılımını engelleyebilmek için, 2005 yılından beri YBB ve 2009 yılından beri Hematoloji Ünitesi'nde yatan hastalarda başvuru sırasında ve yattıkları süre içinde haftada bir VRE tarama kültürleri alınmakta, pozitif bulunan hastalara temas izolasyon önlemleri uygulanmaktadır.

Bu 7 yıllık süre içerisinde hastanemizin rutin VRE sürveyansı yapılan YBB ve Hematoloji Birimi'nde rektal sürüntü kültüründe VRE kolonizasyonu saptanan erişkin (>18 yaş) hastalarla, rutin sürveyans yapılmayan servislerde başka bir hastaneden VRE-pozitif olduğu bilinerek nakil alınmış veya dışkı dışı bir vücut bölgesinde VRE üremiş hastalarda yapılan taramalarda dışkısında VRE kolonizasyonu belirlenen erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmiş hastalardan, dışkı veya kan dışında başka bir vücut bölgesinde (idrara, balgam, asit vb) de VRE üremesi olanlar, sekonder bakteriyemi olasılığını dışlamak amacıyla çalışma dışında bırakıldı. Sadece dışkısında VRE kolonizasyonu olan hastalardan, yattıkları süre içerisinde en az 1 şişe kan kültüründe VRE izole edilen ve klinik ve laboratuvar bulgularıyla primer bakteriyemi olarak kabul edilen hastalar, kan kültüründe VRE üremeyen rektal kolonizasyonlu hastalarla karşılaştırılarak, primer VRE bakteriyemisi gelişmesinde etkili olabilecek risk faktörleri belirlendi.

Çalışma dizaynı, veri toplama ve tanımlar

Çalışma retrospektif kohort bir çalışma olarak tasarlandı. Hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bilgileri, hastane otomasyonundaki epikriz ve konsültasyon notları, laboratuvar sonuçları ve hasta dosyaları incelenerek, önceden hazırlanmış hasta takip formuna kaydedildi (Ek-1). Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi ve toplam yatış süresi (gün), yatmakta olduğu servis, yatışından önceki 90 gün içerisinde hastane yatışı, YBB yatışı ve süresi (gün), yatışından sonra rektal sürüntüde VRE kolonizasyonu saptanmasına kadar geçen ve bakteriyemik hastalarda VRE bakteriyemisine kadar geçen süreler (gün) kaydedildi. Komorbiditenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde ‘Charlson komorbidite indeksi’ kullanıldı (Tablo 5) (39).

Risk faktörleri olarak; immunosüpresif tedavi alıp almadığı, nötropeni varlığı ve süresi, perianal komplikasyon varlığı, 90 gün içindeki 3 günden uzun sistemik antibiyotik kullanımları ve süreleri, bakteriyemi ya da kolonizasyonun saptandığı dönem içerisindeki santral ven kateteri (SVK), sonda, ventilatör, endoskopik girişim varlığı, total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, nazogastrik tüp takılması (NG), trakeostomi açılması gibi uygulanan invazif işlemler ve geçirilmiş cerrahi operasyonlar (batın cerrahisi ve diğerleri olarak) kaydedildi. Eşlik eden uzak alandaki infeksiyonu ve infeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar kaydedildi. Hastaların bakteriyemi sonrasında hangi tedaviyi aldıkları, bakteriyeminin kaçınıcı gününde tedavisinin başlandığı ve ne kadar süre ile aldığı, tedavi sonuçları (iyileşme veya hastane yatış mortalitesi) kaydedildi. Hastaların, rektal kolonizasyonun tespit edildiği dönemdeki lökosit, hemoglobin, trombosit, alanin aminotransaminaz (ALT), kreatinin, albumin ve C-reaktif protein (CRP) gibi biyokimyasal sonuçları kaydedildi.

Sağlık bakımıyla ilişkili primer bakteriyemi tanısı (santral ven kateteriyle ilişkili veya ilişkisiz), CDC Nozokomiyal Kan Dolaşımı İnfeksiyonları ölçütlerine göre konuldu: $>38^{\circ}\text{C}$ ateşi veya hipotansiyonu olan bir hastada, bir veya daha fazla kan kültüründe patojen mikroorganizma üremesi ve bu üremenin başka bir vücut bölgesindeki infeksiyona sekonder olmaması olarak tanımlandı (40). Başka bir yerdeki infeksiyon ile ilişkili patojen, kan kültüründe de ürerse bu “sekonder bakteriyemi” olarak tanımlandı. Sağlık bakımıyla ilişkili primer bakteriyemi, hastanın hastaneye başvurusundan itibaren ilk 48 saat içinde belirlendiyse “başvuru sırasında var olan sağlık bakımıyla ilişkili primer bakteriyemi”, ilk 48 saatten sonra belirlendiyse “sağlık bakımıyla ilişkili primer bakteriyemi” olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi (yaş eklenmiş hali)

Komorbidite puanı	Hastalık
1	Myokard infarktüsü (sadece EKG değişikliği değil) Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser hastalığı Periferik damar hastalığı (aort anevrizmasını da içerir) Serebrovasküler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (portal hipertansiyon yok) Konnektif doku hastalığı Demans
2	Diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastaik solid tümör Lösemi (akut yada kronik) Lenfoma Multipl myelom
3	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
6	Metastatik solid tümör AIDS (sadece HIV pozitifliği değil)
Ek puan	Yaş
0	<40 yaş
1	41-50 yaş
2	51-60 yaş
3	61-70 yaş
4	71-80 yaş

Bakteriyemi gelişen hastalarda, hastalığın ağırlığını belirlemek için ateş, hipotansiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kardiyak arrest ve şuur değişikliğini de içeren Pitt bakteriyemi skoru kullanıldı (Tablo.6). Pitt bakteriyemi skorunun ≥ 4 olması, ağır bakteriyemi olarak değerlendirildi (41). Mutlak nötrofil sayısının $\leq 500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlandı.

Tablo.6: Pitt Bakteriyemi Skoru*

Kriterler	Puanlar
Ateş	
≤35°C veya ≥40°C	2
35.1°C -36.0°C veya 39.1°C -39.9°C	1
36.1°C -38.9 °C	0
Hipotansiyon	
Akut hipotansif durum	2
Sistolik basıncın >30mmHg	
Diyastolik basıncın > 20 mmHg'dan fazla düşmesi	
Vazopressör ihtiyacın olması	
Sistolik kan basıncın <90mmHg olması	
Mekanik ventilasyon	2
Kardiyak arrest	2
Şuur değişikliği	
Açık	0
Oryantasyon bozukluğu	1
Stupor	2
Koma	4

*Kan kültürünün alındığı gün veya 2 gün öncesindeki değerler kullanılmıştır.

İstatistik Analizi

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programından yararlanıldı. Sürekli değişkenlerin tekli analizinde, dağılımın normal olması halinde Student t testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenlerin tekli analizinde χ^2 veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Veriler %95 güven aralığında olup, $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Dışkıda VRE tarama kültürü için rektal sürüntü örneği alınmış eküvyonlar, vankomisin içeren (6 µg/ml) enterococcosel agara ekilmiş ve üreyen suşlar klasik yöntemlerle tiplendirilmiştir. Kan kültüründe üreyen ve koyun kanlı besiyerinde alfa hemoliz yapan kolonilerden saf kültür yapılmış suş, Gram boyamasındaki morfolojisi, katalaz testi, safra-

eskülinli besiyerinde ve %6.5'lük NaCl'li besiyerinde üremesi ile enterokok olarak tanımlanmıştır. Ayrıca kan kültüründe izole edilmiş 29 suşun 7 tanesi API 20 Strep (Bio Merieux®, Fransa) kiti ile tanımlandı ve 4 suşun gen analizi Prove-it™ Sepsis StripArray Mobidiag Ltd, Finland, MGRADE (Roche Diagnostics) ile yapıldı. Suşların antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle yapıldı ve Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011 sınır zon değerlerine göre yorumlandı. Disk difüzyon yöntemi ile penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, siprofloksasin ve linezolid duyarlılığı araştırıldı. Mevcut suşlarda vankomisin, daptomisin, linezolid, penisilin G, MİK değerleri E-test yöntemi ile araştırıldı. CLSI standartlarına göre antimikrobiklerin Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri ve zon çapı sınır değerleri Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir (42).

Tablo 7. CLSI standartlarına göre MİK sınır değerleri (42)

Antimikrobik ilaç	MİK Sınır Değeri (µg/ml)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Vankomisin	≤4	8-16	≥32
Daptomisin	≤4	-	-
Linezolid	≤4	8-16	≥32
Penisilin G	≤4	-	-

Tablo 8. CLSI standartlarına göre zon çapı sınır değerleri (42)

Antimikrobik ilaç	Zon Çapı Sınır Değeri (mm)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Penisilin	≥15	-	≤14
Ampisilin	≥17	-	≤16
Siprofloksasin	≥21	16-20	≤12
Eritromisin	≥23	14-22	≤13
Vankomisin	≥17	15-16	≤14
Teikoplanin	≥14	11-13	≤10
Linezolid	≥23	21-22	≤20
Gentamisin (120 µg)	≥10	7-9	≤6

4. BULGULAR

Ocak 2007- Ocak 2014 tarihleri arasında YBB ve Hematoloji-Onkoloji Servislerinde izlenen hastalarda rutin olarak yapılan rektal sürveyans taramaları ve diğer servislerde dış merkezden VRE pozitifliği bilinerek gelen veya hastanın herhangi bir örneğinde VRE üremesi saptandığında yapılan rektal sürveyans taramaları sonucunda, toplam 493 erişkin hastanın dışkısında VRE kolonizasyonu belirlendi. Çalışmanın amacı, sadece primer VRE bakteriyemisi gelişmesi için risk faktörlerini belirlemek olduğu için, kan kültürü dışında, diğer vücut bölgelerinden alınan örneklerinde VRE pozitifliği belirlenen hastalar değerlendirme dışı bırakıldıktan sonra toplam 359 hasta analize dahil edildi.

Bu 359 hastadan sadece dışkısında VRE kolonizasyonu belirlenen 330'unun %30'u kadın, %70'i erkek olup, yaş ortalamaları 54'tür. Hem dışkısında, hem de kan kültüründe üreme olan 29 hastanın %52'si kadın, %48'i erkek olup, yaş ortalamaları 52'dir.

Kolonizasyon saptanan hastaların %57.8'si dahili servislerde %34'ü dahili ve cerrahi YBB'lerinde, %8.1'i ise cerrahi servislerde izlenmekteydi. Bakteriyemik hastalar da benzer oranlarda dağılım göstermiş olup, %55'si dahili servislerde, %37.9'u YBB'de ve %6.8'i cerrahi birimlerde izlenen hastalardı.

İki hastada "başvuru sırasında var olan sağlık bakımıyla ilişkili primer bakteriyemi" belirlenmiş olup, bu hastaların yatışının ilk 48 saatinde bakteriyemi ortaya çıkmıştır. Her iki hastada da öncesinde YBB yatışı ve VRE pozitifliği öyküsü vardır. Bakteriyemilerin 3 tanesinde (%10.3), *E.coli*, metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok ve *Acinetobacter* spp.'nin eşlik ettiği mikst bakteriyemi söz konusuydu.

Rektal VRE kolonizasyonu gelişme süresi ortalama 31 gün (0-443), bakteriyemi gelişme süresi ortalama 75 gün (0-441) bulundu. Toplam ve YBB yatış süreleri bakteriyemik hastalarda (108 ve 16 gün), kolonize hastalardan (74-9) daha uzun olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.099$ - $p=0.180$).

Bakteriyemik olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, Charlson komorbidite skoru ortalaması, hastane yatış öyküleri, yatış süresi, nötropeni, mukozit ve perianal komplikasyon varlığı, öncesinde kullandıkları antimikrobikler, uygulanan invazif işlemler ve operasyon öyküsü, eşlik eden infeksiyon varlığı ve diğer etkenler, biyokimyasal sonuçları ve hastane içi yatış mortalitesi ile ilgili tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

VRE bakteriyemisi belirlenmiş hastaların %35'inde hematolojik malignite, %17.5 hastada nörolojik hastalıklar, %7.5'unda solid organ tm, % 10'unda DM, %12.5'unda kalp hastalığı ve %12.5'unda böbrek hastalığı, % 2.5'unda romatolojik hastalıklar ve % 2.5'unda kronik akciğer hastalığı mevcuttur.

Bakteriyemik hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş 7 suş tür düzeyinde *E. faecium* olarak tanımlandı. 4 tanesinin vanA tipinde direnç geni saptandı. Suşların direnç özelliklerine bakıldığında vankomisin ve penisilin G MİK değerlerinin >256 µg/ml olduğu görüldü. Disk difüzyon testi ile tüm suşların siprofloksasin, vankomisin ve teikoplanine dirençli olduğu, yüksek düzey gentamisine bir duyarlı suş ve eritromisine orta duyarlı birer suş haricinde suşların tümünün dirençli olduğu ve tüm suşların linezolidde duyarlı olduğu görüldü. 7 suшта bakılan daptomisin MİK değerleri 0.5-4 µg/ml ve linezolid MİK değerleri ise 0.5-2 µg/ml arasında değişen değerlerde olup bakılan tüm suşlar duyarlı olarak değerlendirildi.

Dışkıında VRE kolonizasyonu olan ve VRE bakteriyemisi gelişen hastaların 18'inde (%62) ölüm görülürken, bakteriyemi gelişmemiş hastaların 140'ı ölmüştür (%42), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.041$).

Tek değişkenli analizlerde; kadın cinsiyet ($p=0.016$), nütropeni varlığı ($p=0.007$) ve nütropenin süresi ($p=0.001$), mukozit ($p=0.017$) ve perianal komplikasyonlar ($p=0.038$), invazif işlemlerden TPN uygulaması ($p=0.007$), öncesinde kullanılan antimikrobiklerden vankomisin ($p=0.022$), karbapenemler ($p=0.009$) ve aminoglikozidler ($p=0.035$) ve eşlik eden başka alandaki infeksiyon varlığı ($p=0.021$) bakteriyemi gelişmesinde etkili risk faktörü olarak tanımlandı (Tablo 9).

Tablo 9. VRE ile rektal kolonizasyonu olan hastalarda, primer VRE bakteriyemisi gelişen ve gelişmeyenlerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellikler	VRE bakteriyemisi olan hastalar (n=29)	VRE bakteriyemisi olmayan hastalar (n=330)	p
Kadın cinsiyet	15	99	0.016
Yaş (ortalama ± SD)	52.48±17.320	54.04±19.222	0.649
Daha önce hastane yatışı	17	161	0.310
Yatış süresi (ortalama ± SD)	108.76±114.789	74.37±62.420	0.099
YBB yatış süre (ortalama ± SD)	16.00±25.545	9.75±16.634	0.180
Charlson skoru (ortalama ± SD)	4.48±2.385	4.83±2.776	0.799
VRE dışkıda saptanma süresi (ortalama ± SD)	42.59±80.905	30.28±30.201	0.499
VRE kanda üreme süresi (ortalama ± SD)	75.76±101.48		
İmmünoşüpresif tedavi	15	176	0.868
Nötropeni	12	66	0.007
Nötropeni süre (ortalama ± SD)	27.76±55.167	5.13±19.759	0.001
Mukozit	10	55	0.017
Perianal komplikasyon	5	22	0.038
Öncesinde antibiyotik kullanımı	29	312	0.381
Kullanılan antibiyotikler			
Vankomisin	15	102	0.022
Vankomisin süre (ortalama ± SD)	8.63±13.847	4.63±10.062	0.194
Teikoplanin	7	53	0.264
Teikoplanin süre (ortalama ± SD)	3.48±7.851	2.38±6.801	0.478
Karbapenemler	23	179	0.009
β-laktam- β-laktamaz kombinasyonu	13	190	0.184
Sefalosporinler	7	80	0.990
Kinolonlar	7	64	0.626
Aminoglikozidler	7	36	0.035
Metronidazol	2	25	1.000
İnvazif girişim	25	236	0.126
SVK	21	209	0.329
Sonda	16	148	0.285
Ventilatör	7	120	0.187
Endoskopik girişim	4	34	0.530
TPN	13	74	0.007
NG	11	99	0.374
Trakeostomi	3	42	1.000
Cerrahi girişim	4	69	0.464
Karın cerrahisi	2	28	1.000
Mortalite	18	140	0.041

TPN: Total parenteral nütrisyon, NG: Nazogastrik tüp, SVK: Santral venöz kateter SD: Standard sapma,

Tablo 9. VRE ile rektal kolonizasyonu olan hastalarda, primer VRE bakteriyemisi gelişen ve gelişmeyenlerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri (devam).

Özellikler	VRE bakteriyemisi olan hastalar (n=29)	VRE bakteriyemisi olmayan hastalar (n=330)	p
Uzak alanda başka infeksiyon	29	281	0.021
İnfeksiyon etkenleri*			
<i>MSSA</i>	1	15	1.000
<i>MRKNS</i>	5	37	0.333
<i>MRSA</i>	4	24	0.265
Streptokoklar	0	7	1.000
Enterekoklar	2	18	0.670
<i>E.coli</i>	4	45	1.000
<i>Klebsiella spp.</i>	7	68	0.654
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	55	0.597
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	60	0.800
<i>Enterobacter spp.</i>	1	13	1.000
Lökosit (/mm ³) (ortalama ± SD)	8964±13195	9596±15930	0.395
Hemoglobin (gr/dl) (ortalama ± SD)	8.8669±1.44836	9.2376±2.01237	0.172
Trombosit (/mm ³) (ortalama ± SD)	136614±125020	191131±158684	0.057
ALT (IU/L) (ortalama ± SD)	37.10±37.827	50.48±156.172	0.735
Kreatinin (mg/dl) (ortalama ± SD)	1.038±1.0581	1.213±1.4746	0.534
Albumin (gr/dl) (ortalama ± SD)	2.910±0.7143	3.147±1.5973	0.130
CRP (mg/L) (ortalama ± SD)	118.084±97.7653	94.2485±126.773	0.097

*MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok, CRP: C reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz.

Çok değişkenli analizlerde ise; kadın cinsiyet (OR, 3.727; %95 CI, 1.567-8.864), nötropeninin süresi (OR, 1.017; %95 CI, 1.006-1.028), perianal komplikasyonların varlığı (OR, 4.049; %95 CI, 1.169-14.022), aminoglikozid (OR, 3.596; %95 CI, 1.298-9.960) kullanımı ve TPN uygulanması (OR, 3.005; %95 CI, 1.295-6.973) VRE kolonize hastalarda bakteriyemi gelişmesine etki eden bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 10. VRE ile rektal kolonizasyonu olan hastalarda, VRE bakteriyemisi gelişmesine etki eden risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları.

Değişkenler	p	OR	% 95	
Cinsiyet	0.003	3.727	1.567	8.864
Nötropeni süresi	0.002	1.017	1.006	1.028
Perianal Komplikasyon	0.027	4.049	1.169	14.022
Aminoglikozid	0.014	3.596	1.298	9.960
TPN	0.010	3.005	1.295	6.973

VRE bakteriyemisi gelişmiş hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. VRE bakteriyemisi gelişmiş hastaların epidemiyolojik, klinik özellikleri*.

Hasta sıra no	Cins	Yaş	AYH	Charlson skoru	Servis	Yatış süre	Pitt B. skoru	Bakteriyemi gelişme süresi	Tedavi	T. başlama süresi	Tedavi süresi	Mortalite
1	erkek	74	KOAH	5	YBB	12	10	9	-	-	-	ölüm
2	kadın	35	SLE,SVO	3	YBB	25	5	14	linezolid	2	10	ölüm
3	erkek	36	MI,SVO	2	YBB	103	2	22	linezolid	3	14	şifa
4	kadın	59	DM,SVO,MI	8	YBB	89	0	76	-	-	-	ölüm
5	kadın	54	SVO	3	nöroloji	145	1	75	linezolid	5	10	şifa
6	erkek	58	NHL	4	hematoloji	84	0	33	linezolid	5	14	şifa
7	kadın	66	MS	4	YBB	125	1	78	linezolid	4	7	ölüm
8	kadın	89	KKY IKH,HT Demans	7	YBB	92	6	53	linezolid	3	14	şifa
9	kadın	43	MM SVO	4	hematoloji	110	0	62	daptomisin	3	10	şifa
10	kadın	49	ALL	3	hematoloji	137	1	57	linezolid	3	16	şifa
11	erkek	47	AML SVO Hemipleji	6	hematoloji	62	6	60	-	-	-	ölüm
12	kadın	31	AML	2	YBB	295	7	287	linezolid	1	7	ölüm
13	erkek	65	HT,DM, KKY	3	YBB	62	2	29	linezolid	2	18	şifa
14	erkek	63	NHL	5	hematoloji	78	4	84	linezolid	3	1	ölüm
15	kadın	69	KOAH,RA	5	YBB	45	4	21	-	-	-	ölüm
16	erkek	36	Kısa Barsak S.	0	G.cerrahi	547	3	441	linezolid	3	21	şifa
17	kadın	23	AML	2	hematoloji	130	1	34	daptomisin	1	30	şifa
18	erkek	61	AML	5	hematoloji	73	0	14	linezolid	3	15	ölüm
19	erkek	57	AML	4	hematoloji	165	1	147	daptomisin	3	15	ölüm
20	erkek	64	DM, SVO KC hast.	9	YBB	37	3	29	daptomisin	5	4	ölüm
21	kadın	39	AML, Tm (rektum)	3	infeksiyon	10	1	3	linezolid	2	5	ölüm
22	erkek	55	AML	4	hematoloji	75	2	83	-	-	-	ölüm
23	kadın	79	SVO DM, HT,KKY	8	YBB	23	3	0	linezolid	5	14	ölüm
24	erkek	29	AA	0	acil s.	75	0	36	linezolid	3	10	ölüm
25	erkek	59	AML,DM	5	hematoloji	355	1	293	linezolid	3	14	ölüm
26	kadın	48	TM, KBY	5	acil s.	28	1	13	daptomisin	3	14	şifa
27	erkek	74	HCC,KBY	8	acil s	27	2	15	daptomisin	4	4	ölüm
28	kadın	42	KBY TM	9	acil s	14	0	0	-	-	-	şifa
29	kadın	18	NHL,KBY	4	nefroloji	131	1	129	-	-	-	ölüm

*AYH: Alttı yatan hastalıklar, AML : Akut myeloid lösemi, AA: Aplastik anemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HCC: Hepatoselüler karsinom KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NHL: NonHodgin lenfoma, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SVO : Serebrovasküler olay, TM: Tümör YBB: Yoğun bakım birimi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda VRE kolonizasyonu belirlenmiş 359 hastanın 29'unda bakteriyemi belirlenmiş olup, kolonize hastalarda bakteriyemi oranı %8'dir. Daha önce yapılmış çalışmalarda bildirilen oranlar %0 - %34 arasında değişmekte olup, çalışmamızda belirlenmiş oran da bu sınırlar içinde yer almıştır (6, 43). Bu veri, rektal VRE kolonizasyonu olan hastaların küçük bir grubunda bakteriyemi geliştiğini göstermekle birlikte, bakteriyemi geliştiğinde ortaya çıkan yüksek mortalite oranlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, konunun önemini artırmaktadır. Bu çalışmada VRE bakteriyemisi gelişmiş hastalarda belirlenmiş kaba mortalite oranı %62 olup, oldukça yüksektir. Çalışmamızda VRE'ye atfedilen mortalite oranı belirlenmemiş olmakla birlikte, yakın geçmişte yayımlanmış 2 meta analizde VRE bakteriyemisine bağlı mortalite oranının, vankomisine dirençli olmayan enterokok bakteriyemileriyle karşılaştırıldığında 1.8-2.6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3, 44).

VRE infeksiyonlarının neden olduğu yüksek mortalite oranları, bu infeksiyonların yol açtığı diğer morbiditeler ve neden oldukları ek maliyetlerle birlikte değerlendirildiğinde, infeksiyon kontrol önlemlerinin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. VRE infeksiyonlarının önlenmesi için hastaneye yatırılan hastalarda VRE taraması yapılması, ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından, özellikle riskli ünitelerde olmak üzere 2005 yılından itibaren önerilmektedir. Burada amaç, vankomisine dirençli enterokokla kolonize olan hastaları erken dönemde saptayarak gerekli izolasyon önlemlerini almak, hastane içi yayılımı ve klinik infeksiyonların ortaya çıkışını önlemektir. Ancak ülkemizde birçok hastanede yıllardan beri yapılmakta olan bu uygulama, ne yazık ki etkili olamamıştır; 2000'li yılların başında ülkemizde infeksiyon etkeni olarak nadiren karşılaşılan VRE, 2008 yılında nozokomiyal infeksiyon etkeni olan enterokok suşlarının %5'ine, günümüzde ise yaklaşık %20'sine ulaşmıştır. Sonuç olarak VRE ülkemizde birçok hastanede endemik hale gelmiştir. Tarama ve izolasyon uygulamaları, ülkemizde VRE infeksiyonlarının kontrol altına alınmasında etkili olamasa da, öncelikle özellik gösteren hasta gruplarında olmak üzere, VRE infeksiyonları gelişmesi açısından riskli grupların tanımlanmış olması halinde, ampirik tedavilerin uygun şekilde yönlendirilmesinde ve ortadan kaldırılacak risk faktörlerinin giderilmesi halinde bakteriyemi gelişmesinin önlenmesinde kullanılabilir. Nitekim 2010 Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberinde, VRE ile kolonize febril nötropenik hastalarda, kanıt seviyesi düşük olmakla birlikte (IIB), erken dönem linezolid ve

daptomisin kullanımı önerilmektedir (45). Bu çalışmada, dışkısında VRE taşıyan hastalardan, hangilerinin VRE bakteriyemisi gelişmesi açısından daha riskli olduğu araştırılmıştır.

VRE infeksiyonları açısından en iyi tanımlanmış risk gruplarından biri hematolojik malignitesi olan hastalardır (46). Geçmişte yapılmış çalışmalarda genellikle VRE ile kolonizasyonu olan hematolojik maligniteli hastalarda risk faktörleri araştırılmıştır (6, 43, 47). Ancak VRE infeksiyonları, diğer hasta gruplarında da sorun yaratabilmektedir (48). Bizim çalışmamızda sadece hematolojik malignitesi olanlar değil, solid organ tümörü ve organ transplantasyonlu hastalar, nörolojik hastalığı, romatolojik hastalığı ve kronik hastalıkları olan diğer hastalar da dahil edilmiştir. Nitekim çalışmamızda VRE bakteriyemisi belirlenmiş hastaların sadece %35'inde hematolojik malignite söz konusuysen %17.5 hastada nörolojik hastalıklar, %7.5'unda solid organ tm, %10'unda DM, %12.5'unda kalp hastalığı ve %12.5'unda böbrek hastalığı, %2.5'unda romatolojik hastalıklar ve %2.5'unda kronik akciğer hastalığı mevcuttur.

Çalışmamızda kadın cinsiyet, VRE bakteriyemisi gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Biri Almanya'dan, biri de Singapur'dan yapılmış iki çalışmada kadın cinsiyet, VRE kolonizasyonu gelişmesi açısından risk faktörü olarak bildirilmiş (49, 50) olmakla birlikte, kadın cinsiyeti VRE bakteriyemisi gelişmesinde risk faktörü olarak tanımlayan çalışmamız dışında başka bir çalışmaya ulaşamamıştır. Kadınlarda VRE kolonizasyonunun ve bunu izleyen infeksiyonunun daha fazla görülmesinin nedeni, idrar inkontinansı olan kadın hastaların, bu durumda prezervatifli sonda takılabilen erkek hastalara göre daha fazla bezlenmesi olabilir. Kadınların daha sık bezlenmesi, hastalar arasında çapraz kontaminasyon riskini artırabilir (49). Kolacheretis ve arkadaşlarının (51) çalışmasında ise VRE-pozitif hastaların daha çok erkek olduğunu bulmuştur, ancak bu çalışmada, analizler tek değişkenli olarak yapılmış olup, altta yatan hastalığın ağırlığı vb gibi VRE taşıyıcılığına etki edecek diğer faktörler değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak var olan kanıtlar, VRE bakteriyemilerinde cinsiyetin rolünü tam olarak ortaya koymak için yeterli değildir ve ek çalışmalara gereksinim vardır.

Dışkısında VRE kolonizasyonu olan hastalarda, anal mukozanın bütünlüğünü bozan durumlar, mikroorganizmanın kan dolaşımına katılmasını kolaylaştırabilir. Çalışmamızda perianal apse veya anal fissür gibi anal komplikasyon varlığı, VRE bakteriyemisi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Zaas ve arkadaşlarının (6) VRE ile kolonize kanser hastalarında, VRE kan dolaşımı infeksiyonu gelişmesinde risk faktörlerini araştırdığı

çalışmada da gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozan GİS girişimi, bakteriyemi gelişmesinde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir .

Viridans streptokok bakteriyemisi gelişmesinde etkili bir faktör olarak tanımlanmış olan mukozit, çalışmamızda tek değişkenli analizlerde VRE bakteriyemisi gelişmesinde risk faktörü olarak belirlenmişken, çok değişkenli analizde risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Yakın geçmişte yapılmış bir çalışmada, mukozitin derecesinin VRE bakteriyemisi gelişmesinde etkisi olduğu, mukozit varlığının barsaktaki mukoza bütünlüğünün bozulduğunu da yansıttığı bildirilmiştir (52). Çalışmamızda anal mukoza bütünlüğündeki bozulma, ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirildiği için, mukozitin tek başına bağımsız risk faktörü olarak belirlenmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda nütropenin süresi, VRE bakteriyemisi gelişen hastalarda (27 gün) kolonize hastalara göre anlamlı olarak uzun (5 gün) saptanmış ve bakteriyemi gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda da nütropenin varlığı risk faktörü olarak tanımlanmışken Zaas ve arkadaşlarının (6) çalışmasında nütropenin süresi bakteriyemi gelişmesinde risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, komorbid durumların da kolonize hastalarda VRE bakteriyemisi açısından risk yaratıp yaratmadığı incelenmiştir. Altta yatan hastalıklar açısından 2 grup arasında belirgin fark saptanmamıştır ($p=0.799$). Daha önceki çalışmalarda böbrek yetmezliği, DM ve hematolojik malignitelerin risk faktörü olarak tanımlandığı görülmüştür. Çalışmamızda kolonize grupta hematolojik malignite oranı %36 iken, bakteriyemiklerde bu oran %35'tir. Diğer komorbid durumlar da her iki grup arasında fark göstermemiştir.

VRE ve VSE bakteriyemilerinin klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada uzamış hospitalizasyon, VRE bakteriyemisinde risk faktörü olduğu saptanmıştır (53). Çalışmamızda ortalama toplam yatış süresi bakteriyemik gruptaki hastalarda (108 gün) kolonize hastalara göre (74 gün) daha uzun olmakla beraber istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.099$).

Peset ve arkadaşlarının (54) yapmış olduğu çalışmada kortikosteroid veya antineoplastik ilaç kullanımı bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak çalışmamızda bakteriyemik hastaların %51'i immünoşüpresif tedavi kullanmakta iken kolonize hastalarda bu oran %53 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.868$).

Antibiyotik kullanımı birçok çalışmada, VRE kolonizasyonu olan hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu gelişmesi bakımından bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Vankomisin bu konuda en çok suçlanan ajan olmuştur. Çalışmamızda, vankomisinle birlikte, VRE'ler dışında barsaklarda bulunan diğer bakterilere etkili karbapenemler ve aminoglikozidler tekli analizde, aminoglikozidlerse çok değişkenli analizde VRE bakteriyemisi gelişmesi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Aminoglikozidler, barsakta bulunan Gram-negatif aerob çomaklara oldukça etkiliyken, tek başlarına kullanıldıklarında, ilacın kötü alınımı nedeniyle enterokoklara belirgin etki göstermemektedir. Bu durum enterokokların hem barsaklarda hem de diğer vücut bölgelerinde çoğalmalarına fırsat vererek, translokasyon veya başka mekanizmalarla bakteriyemi yapmalarına olanak tanıyabilir. Yakın geçmişte ülkemizden yapılmış bir çalışmada da aminoglikozid kullanımı, VRE kolonizasyonu açısından tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bildirilmiştir (55).

TPN daha önceki çalışmaların hiçbirinde VRE bakteriyemisi için risk faktörü olarak incelenmemiştir. Oysa ki TPN uygulanması sağlık bakımıyla ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının gelişmesinde iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (56). Çalışmamızda TPN uygulaması, VRE bakteriyemisi gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

SONUÇ

VRE kolonizasyonu olan hastalarda VRE bakteriyemisi gelişmesinde risk faktörlerinin tanımlanması, bakteriyemi riski yüksek hastalarda ampirik tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlar, ayrıca elimine edilebilecek faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla hastaları bu mortalitesi yüksek infeksiyondan koruyabilir.

VRE kolonizasyonu olan, uzun süreli nütropeni veya anal komplikasyonları bulunan, aminoglikozid veya TPN uygulanan hastalarda gelişen infeksiyonların ampirik tedavisi, olası bir VRE bakteriyemisi göz önünde bulundurularak yönlendirilmelidir.

Dışkıında VRE kolonizasyonu bulunan hastalarda TPN ve aminoglikozid kullanımından kaçınılması, VRE bakteriyemisi riskini azaltabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Hidron AI, Edwards JR, Patel J, *et al.* National Healthcare Safety Network Team, Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011.
- 2) Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu. Özet Veri 2013. www.saglik.gov.tr/DH/dosya/1-88693/h/uhesa-analiz-2013.
- 3) DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):327-33.
- 4) Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:1234–9.
- 5) Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, *et al.* Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38:1363–7.
- 6) Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 1139-46.
- 7) Roghmann MC, McCarter RJ, Brewrink J, Cross AS, Morris JG. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1056-9.
- 8) Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1126-33.
- 9) Thiercelin, E. Sur un diplocoque saphrophyte de l'intestin susceptible de denevir pathogene. *C R Soc Biol.* 1899; 5:269-271.

- 10) Andrews F, Horder T. A study of streptococci pathogenic for man. *Lancet*. 1906;2:708-713.
- 11) Orla-Jensen S. The lactic acid bacteria. *Mem Acad Royal Sci Danemark Sect Sci Ser*. 1919; 5: 81-197.
- 12) Schleifer KH, Kipper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J of Systematic Bacteriology*. 1984;34: 31-34.
- 13) Uttley AHC, Collins CH, Neidoo J, George R. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;1:57-8.
- 14) Leclerg R, Derlot E, Dural J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teikoplanin in *E. faecium*. *N Engl J Med*. 1988;319:157-60.
- 15) Vural T, Şekerciöğlü AO, Öğünç D. Vankomisin dirençli *E. faecium* suşu. *Ankem Derg*. 1999;13:1-5.
- 16) Arias CA, Murray BE. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* group and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol. 2. 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2010: 2643-53.
- 17) Ramsey AM, Zilberberg MD. Secular trends of hospitalization with vancomycin-resistant enterococcus infection in the United States, 2000-2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30:184.
- 18) Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin in United Nations, *Morbidity Mortality Wkly Rep*. 2002; 51(26): 565-567.

- 20) Gültekin M. Enterokoklar: ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji ve Patogenez. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara : Bilimsel Tıp Yayın 2012:189-219.
- 21) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual report 2013. Available on: www.rivm.nl/earss.
- 22) Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu. Özet Veri 2013. www.saglik.gov.tr/DH/dosya/1-88693/h/uhesa-analiz-2013.
- 23) Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16(10):577.
- 24) Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13: 615-621.
- 25) Teixeira LM, Carvalho MGS, Shewmaker PL, Facklam RR. Enterococcus. In: Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW eds. *Manual of Clinical Microbiology* Vol.1. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003: 350-364.
- 26) Facklam RR, Teixeria LM. Enterococcus. In: Collier L, Bolows A, Sussman M (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Vol 2 (Systematic Bacteriology). 9th edition. London, Arnold, 1998:669-682.
- 27) Archimbaud C1, Shankar N, Forestier C. *et.al*. In vitro adhesive properties and virulence factors of *Enterococcus faecalis* strains. *Res Microbiol*. 2002 Mar;153(2):75-80.
- 28) Tendolkar P.M., Arto. S. B,1 Michael S. G., Nathan S. Enterococcal Surface Protein, Esp, Enhances Biofilm Formation by *Enterococcus faecalis*. *Infect and Immun*. Oct. 2004: 6032–6039.
- 29) Durmaz F. Enterokoklar. In: Wilke AT, Söyletir Güner, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, eds. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2057-2065.

- 30) Arias CA, Murray BE. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.[erişim 24 Aralık 2014]. http://www.uptodate.com/contents/search?source=USER_PREF&search=vre&searchType=G [RAPHICS](#).
- 31) Garrison RN, Fry DE, Berberich S, et al. Enterococcal bacteremia: clinical implications and determinants of death. *Ann Surg*. 1982;196:43-47.
- 32) Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, et al. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28: 1054-1059.
- 33) Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2007;28:196-203.
- 34) Fernandez Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, et al. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital- acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:363-377.
- 35) Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, et al. Definition of the role of Enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery*. 1995;118:716-721; discussion 21-23.
- 36) Türker Ö. Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri. *Ankem Derg*. 2012;26(4):215-227.
- 37) Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin- dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia, *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):30-6.
- 38) Ballia E.P., Venetis C.A., Miyakis S. Systematic review and meta-Analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58(2): 734-739.

- 39) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- 40) Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection)
http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf.
- 41) Feldman C, Alanee S, Yu VL, *et al.* Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 850–857.
- 42) Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (2011): Twenty-First Informational Supplement, M100-S21, CLSI, Wayne, PA.
- 43) Tavadze M, Rybicki L, Mossad S. *et al.* Risk factors for vancomycin-resistant enterococcus bacteremia and its influence on survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transp.* 2014;(49):1310–1316.
- 44) Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:690-698.
- 45) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (4): e56–e93.
- 46) Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, *et al.* Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis.* 1995;172:993-1000.
- 47) Kang Y, Vicente M, Parsad S. *et al.* Evaluation of risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia among previously colonized hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2013;(15): 466–473.
- 48) Olivier CN1, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(5):404-9.

- 49) Yang KS, Fong YT, Lee HY, Kurup A, Koh TH, Koh D, *et al.* Predictors of Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) Carriage in the First Major VRE Outbreak in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* .2007; 36: 379-83.
- 50) Goll C, Balmer P, Schwab F, Rüden H, Eckmanns T. Different Trends of MRSA and VRE in a German Hospital, 1999–2005. *Infection*. 2007; 35:245-9.
- 51) Kalocheritis P, Baimakou E, Zerbala S, Papaparaskevas J, Makriniotou I, Tassios PT, *et al.* Dissemination of vancomycin-resistant enterococci among haemodialysis patients in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemother*.2004; 54: 1031-4.
- 52) Kuehnert MJ, Jernigan JA , Pullen AL, *et al.* Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in hospitalized cancer patients. *Infect Cont Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 660- 663.
- 53) LucasGM, LechtzinN, PuryearDW, YauLL, FlexnerCW, MooreRD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis*.1998; 26 :1127-33.
- 54) Peset V, Tallon P, Sola C. *et al.* Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant Enterococcus species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2000;19:742-9.
- 55) Efe Iris N, Saymer H, Yıldırım T, Simsek F, Arat ME. Vancomycin-resistant Enterococcus carrier status in the reanimation units and related risk factors. *American Journal of Infection Control*.2013; 41: 261-2.
- 56) Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131:340.

EKLER

Ek1: Çalışma Kayıt Formu

**Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) Kolonizasyonu Olan Hastalarda,
VRE Bakteriyemisi Risk Faktörlerinin İncelenmesi****Ad Soyad:****Protokol No:****Yaş:****Yattığı Servis:****Cinsiyet:****Yatış Tarihi:****Rektal VRE üreme süresi:****YBÜ Yatış Var Yok Süre:****Kanda VRE üreme süresi:****Toplam Yatis Süresi :****VRE bakteriyemi kaynağı**Primer DİK ÜSİ Deri-yumuşak doku inf. Pnömoni Batın içi infeksiyon Diğer **Charlson komorbidite skorunda yer alan hastalıklar var mı ?**MI KKY Periferik vasküler hast Serebrovasküler hast Demans Kronik AC hast Bağ doku hast Ülser KC hast DM Hemipleji Orta/ağır böbrek hast TM Lösemi Lenfoma Uç organ hasarı olan DM Metastatik malign tm AİDS Orta/ağır KC hasarı MDS Organ Transplantasyonu KIT AML ALL GVHD **İmmunosupresif Tedavi Var Yok**

Tedavi

NötropeniVar Yok

Süresi :

MukozitVar Yok **Perianal komplikasyon**Var Yok

Öncesinde kullanılan antibiyotikler Vankomisin Teikoplanin

Karbapenem β -laktam+ β -laktamaz inh Sefalosporin

Kinolon Aminoglikozid Metronidazol Diğer (belirtiniz)

İnvaziv girişimler Var Yok

SVK Sonda Ventilatör Endoskopik girişim TPN NG Trakeost

Cerrahi girişim Var Yok İşlem

Tarih

Uzak alanda başka infeksiyon

Kateter infeksiyonu inf Üriner sistem infeksiyonu Pnömoni

Batın içi inf Yumuşak doku inf Diğer

İzole edilen mikroorganizmalar

Stafilokok Streptokok Enterekok E.coli Klebsiella

PS Acineto Enterobakter Diğer

Başka bölgede VRE pozitifliği Var Tarih:..... Yok

İdrar Cilt- yumuşak doku Trakea Batın

Pitt bakteriyemi skoru (kan kültürü alındığı gün veya 2 gün öncesindeki):

*Ateş $\leq 35^{\circ}\text{C}$ 2 puan

36°C 1 puan

$36.1-38.9^{\circ}\text{C}$ 0 puan

39°C 1 puan

$\geq 40^{\circ}\text{C}$ 2 puan

***Hipotansiyon** 2 puan

-Akut hipotansif durum- sistolik basıncın >30mmHg, diyastolik basıncın 20 mmHg'dan fazla düşmesi

- Vazopressor ihtiyacın olması
- Sistolik kan basıncın <90mmHg olması

***Mekanik ventilasyon** 2 puan

***Kardiyak arrest** 4 puan

***Suur değişikliği**

- Oryantasyon bozukluğu 1 puan
- Stupor 2 puan
- Koma 4 puan

Toplam puan.....

Tedavi Var Yok

Linezolid Daptomisin Diğer

Tedavi kaçınıcı gün başlandı :

Tedavi süresi (gün):

Sonuç Tam iyileşme Ölüm

Tarih :

Laboratuvar değerleri

Tarih:.....

Lökosit /mm³	
Hb gr/dl	
Trombosit /mm³	
ALT IU/L	
Kreatinin mg/dl	
Albumin gr/dl	
CRP mg/L	

ÖZGEÇMİŞ

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Zeynep Memiş

Doğum Yeri: İstanbul
Doğum Tarihi : 22.05.1981
Görev Yeri: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.
Yabancı Dil: İngilizce
E-Posta Adresi : dr.zeynepmemis@hotmail.com

Tarih	Eğitim
1988-1992	Barbaros Hayrettin Paşa İlköğretim Okulu
1992-1999	Eyüp Lisesi
1999-2006	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
2009-	yılından beri İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi

Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.

5. ultrasonografi eşliğinde uygulamalı karaciğer biyopsisi kursu 12 Ekim 2012 Antalya

İş Tecrübesi

2009 yılından beri İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev almakta

Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar

1) Altay Sencer, Ali Guven Yorukoglu, Atahan Cagatay, Cem Ovalioglu, **Zeynep Memis**, Fahir Sencan, Burcu Goker, Talat Kiris, Murat Imer, Ali T. Canbolat. Role of percutaneous endoscopic transforaminal debridement and decompression in management of patients with infective discitis. The Congress of Neurological Surgeons San Francisco, California USA 2010.

2) **Memiş Z**, Taşcıoğlu D, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında daptomisin duyarlılığı. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Manavgat-Antalya), Kongre Kitabı, P20-05, 2011.

3) Hızmalı L, Çağatay A, Eraksoy H, **Memiş Z**, Çömçe F. Karaciğer apsesi olarak kendini gösteren akciğer dışı tüberküloz olgusu. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Manavgat-Antalya), Kongre Kitabı, P18-15, 2011.

4) Taşcıoğlu D, Özsüt H, **Memiş Z**, Çağatay A, Eraksoy H. İnfeksiyon hastalıkları polikliniğinde ortopedik infeksiyonlu hastaların izlenmesi. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Manavgat-Antalya), Kongre Kitabı, P11-05, 2011.

5) Taşcıoğlu D, Özsüt H, **Memiş Z**, Çağatay A, Eraksoy H. İstanbul Tıp Fakültesi servislerinde yatan hastalardan alınan idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların

dağılımları. 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Manavgat-Antalya), Kongre Kitabı, PO8-03, 2011.

6) Memiş Z, Sayan M, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Primer Lamivudin Dirençli ve Hiv-1 Subtip B ile Koinfekte Bir HBV Genotip A Subgenotip A2 Olgusu. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (5-6 Mayıs 2012 Ankara), Özet Kitabı, No. P13, 2012

7) Memiş Z, Özmen C, Başaran S, Çağatay A, Öktem- Tanör Ö, Ağaçfidan A, Eraksoy H. İmmünokompetan Bir Hastadaki Sıra Dışı Bir Herpes Simpleks Virusu Ensefaliti Olgusu . 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya), Kongre Kitabı, P19-34, 2013.

8) Memiş Z, Hizmalı L, Sayan M, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Kronik Hepatit C Tanısıyla Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 16. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya), Kongre Kitabı, PO8-32, 2013.

9) Memiş Z, Yir A, Başaran S, Çağatay A, Erturan Z, Özperçin D, Eraksoy H. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda İnvazif Pulmoner Aspergilloz Tanısında Galaktomannan Antijeninin Yeri ve Önemi. 10. Febril Nötropeni Simpozyumu (7-19 Mayıs 2013, Ankara), Özet Kitabı P31-41, 2013.

10) Aksoy A, Memiş Z, Köse M, Akpınar T.S, Tükek T, Kayacan S.M, Erk O, Güler K. İzole okülomotor sinir felci ile prezente HIV pozitif nörosifiliz olgusu. 15. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (2-6 Ekim 2013 Belek, Antalya) , Kongre Kitabı, PS-351, 298, 2013.

11) Memiş Z, Özsüt H, Başaran S, Özkaya E, Büyükbabani N, Şimsek-Yavuz S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Teikoplanine Bağlı Bir Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz Olgusu. III. Ulusal Sağlık Bakımı ile İlişkili İnfeksiyonlar Simpozyumu 7-9 Mart 2014, İstanbul Özet Kitabı 219 .