



Vankomisine Dirençli Enterokok Kolonizasyonu Sürveyansı, Diğer Antimikrobiyallere Duyarlılıkları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

The Surveyans of Colonisation of Vancomycin Resistant Enterococci and Investigation Antibiotic Susceptibility and Risk Factors

İrfan Binici¹, Mustafa Kasım Karahocagil², Mahmut Sünnetçioğlu¹, Mehmet Parlak³

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Van, Türkiye

²Abi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kırşehir, Türkiye

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Amaç: Vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu; hastaların uzun süre hastanede takip edildiği, antibiyotik tedavisi ve invaziv işlemlerin daha sık uygulandığı yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha sık görülmektedir. Çalışmamızda hastanemiz pediatri servisi ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda vankomisine dirençli enterokokun rektal kolonizasyonu ve risk faktörlerinin araştırılarak, antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda on aylık zaman diliminde yürütülmüştür. İlgili servislerde yatan her hastadan yatışının 0 ve 7. günleri steril eküvyon çubukları ile rektal sürüntü örnekleri alınmıştır. *Enterococcus spp.* uygun prosedürlerle tespit edilmiştir. Bununla eş zamanlı olarak tespit edilen suşların türlerinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amacıyla Phoenix Otomatize Sisteminden (Becton Dickinson, ABD) yararlanılmıştır.

Bulgular: Takibi yapılan 600 hastanın 54'ünde (%9) rektal sürüntü örneğinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu saptanmıştır. Pediatri servisinde 31 (%6.9), yoğun bakım ünitesinde ise 23 (%15.3) hastada vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Rektal sürüntü örneklerinde kolonizasyon şeklinde saptanan vankomisine dirençli enterokok suşlarının 50'si (%92,6) *Enterococcus faecium*, 4'ü (%7,4) ise *Enterococcus faecalis* olarak belirlenmiştir ($p<0.05$). İzole edilen vankomisine dirençli enterokok suşlarında yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonucunda linezolid, tigesiklin, tetrasiklin ve daptomisine karşı direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Hastanede yatıyor olma, yoğun bakım ünitesinde takip edilme, altta yatan veya kronik hastalığın bulunması, vankomisin, meropenem/imipenem kullanımı, rektal VRE kolonizasyonu gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediatri; yoğun bakım ünitesi; vankomisin dirençli enterokok; VRE

Abstract

Introduction: Vancomycin resistant enterococcus (VRE) colonization rates are higher in intensive care units (ICUs) with long-term hospitalizations, antibiotic use and invasive interventions. We aimed to determine the antibiotic susceptibility by investigating the rectal colonization and risk factors of vancomycin resistant enterococcus in patients followed up in the pediatric service and intensive care unit.

Methods: The study was conducted in the pediatric wards and intensive care unit of Van Yuzuncu Yil University Hospital in ten months. Rectal swab samples were obtained from all the patients on the first and 7th day of admission. *Enterococcus spp.* were identified according to the procedure. Phoenix Automated System (Becton Dickinson, USA) was utilized in identifying the species of enterococcus and defining antibiotic susceptibilities.

Results: Vancomycin resistant enterococcus colonizations were detected in rectal swab samples in 54 (9%) of 600 patients who were followed up. Vancomycin resistant enterococcus colonizations were detected in 31 (6.9%) patients in the pediatric ward and 23 (15.3%) patients in the intensive care unit ($p < 0.05$). Of the vancomycin resistant enterococci strains detected as colonization in rectal swab samples, 50 (92.6%) were *Enterococcus faecium* and 4 (7.4%) were *Enterococcus faecalis* ($p < 0.05$). As a result of the antibiotic susceptibility test performed on the isolated vancomycin resistant enterococcus strains, no resistance was found against linezolid, tigecycline, tetracycline and daptomycin.

Conclusion: Hospitalization, follow-up in the intensive care unit, presence of underlying or chronic disease, use of vancomycin and meropenem / imipenem were evaluated as risk factors for rectal vancomycin resistant enterococcus colonization ($p < 0.05$).

Keywords: Pediatrics; intensive care unit; vancomycin-resistant enterococcus

Giriş

Enterococcus species (spp)'ler insanlarda gastrointestinal sistem başta olmak üzere floranın normal üyeleridirler. Vankomisine karşı enterokok

direncinin gelişmesi ilk olarak 1988'de tanımlanmıştır (1). Bu tarihten sonra birden fazla ülkede enfeksiyon veya kolonizasyon etkeni olarak kendini göstermiştir (2). Pediatrik hastaların,

özellikle kritik olanlarının vankomisine dirençli enterokok (VRE) ile kolonize olmuş olmaları önemli sağlık sorunlarına yol açabilir (1). VRE, hastanelerde takip edilen hastalarda kolonizasyonlara veya yaygın enfeksiyonlara yol açmıştır. 2007 yılı itibariyle *E. faecium* izolatlarının %80'i ve *E. faecalis* izolatlarının %7'sinin vankomisine dirençli olduğu tespit edilmiştir (3). VRE, zamanın ilerlemesi ile sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların önemli nedenlerinden biri olmuştur. Buna binaen birçok sağlık kurumu ve yoğun bakım ünitelerinde VRE rektal kolonizasyon sürveyansı yapılmaya başlanmıştır. Yapılması gereken diğer işlemlerle birlikte, aktif VRE sürveyansı uygulanması, VRE enfeksiyonunun oluşmasında birinci basamak risk olan VRE kolonizasyonunu kontrol edebilir (1) Bazı merkezlerde enterokoklar, *Escherichia coli*'den sonra nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak bildirilmektedir (4). VRE'nin gastrointestinal sistemi kolonize etmesi; cilt veya perirektal sürüntü kültürü veya gaita kültüründe bulunması, hastanın vankomisin başta olmak üzere daha önce antimikrobiyal tedavi almış olması, uzun süre hastanede takip edilmiş olması, böbrek yetmezliği başta olmak üzere kronik hastalıklarının bulunması, invaziv cihaz kullanılmış olması, yoğun bakımda takip edilmiş olması VRE ilişkili enfeksiyonların oluşma riskini arttırmaktadır (3). VRE'nin gastrointestinal sistemlerinde kolonize olduğu kişiler asemptomatik olabilir veya bu kolonizasyon ishal ile ilişkili olabilir. Hastanede takip edilen hastalarda ise enfeksiyon, kolonizasyon ile ilişkilidir ve yara yeri enfeksiyonlarına, bakteriyemiye, karın içi apselerine ve nadiren pnömoniye, idrar yolu enfeksiyonlarına ve endokardite neden olabilir (3). En sık VRE rezervuarı da gastrointestinal sistemlerinde VRE bulunduran hastalardır (5). VRE enfeksiyonları istenmeyen kötü klinik durumlarla ve artmış mortalite oranları ile ilişkilidir (3). Çalışmamız ile hastanemiz Pediatri Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastalarda, VRE'nin rektal kolonizasyonunun ve risk faktörlerinin araştırılması, antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örneklerin toplanması: Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Servis ve Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda 10 aylık süre zarfında yürütülmüştür. Toplam olarak 600 hastadan 1400 rektal sürüntü örneği çalışılmıştır. İlgili servislere

yatan her hastadan yatışının 0 ve 7. günleri steril eküvyon çubukları ile rektal sürüntü örnekleri alınmıştır. Bir haftadan uzun süre yatan hastalarda ise buna ilaveten haftada bir kez olacak şekilde örnek alınmıştır.

Rektal sürüntü örneklerinin işlenmesi: Laboratuvara gelen örnekler kromojenik VRE agara (CHROMagar™, Fransa) ekimi yapılarak 37°C'de 24-48 saat süre ile inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda üreme saptanan kırmızı-leylak rengi kolonilere Gram boyaması yapılmıştır. Bunun sonucunda enterokok olduğu düşünülen suşlar, geleneksel yöntemlerle (Katalaz testi, growth in 6.5% NaCl and bile-esculin mediums, detection of pyrolydonyl arylamidase (PYR) tests, 45°C'de üreme) identifiye edilmiştir. *Enterococcus spp.* olarak adlandırılan suşlarda vankomisin direnci, E-test yöntemi ile (bioMérieux, Fransa) belirlenmiştir. Bu amaçla kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlanarak %5 koyun kanlı Mueller Hinton agara ekimi yapılmıştır. Bundan 15 dk sonra Vankomisin E-test stripleri yerleştirilerek 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra MİK düzeyleri belirlenmiştir. Bununla eş zamanlı olarak tüm enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla Phoenix Otomatize Sisteminden (Becton Dickinson, ABD) yararlanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları ise Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre değerlendirilmiştir (6).

Diğer klinik örneklerin alınması: Çalışmanın yürütüldüğü birimlerde takip edilen hastalarda, yatıştan 48 saat sonra gelişen, bir saat arayla iki defa 38°C'nin veya bir defa 38.5°C'nin üzerinde ateşi olanlardan, 15 dakika arayla farklı iki venden en az iki kan kültürü alınmıştır. Bunlara ek olarak, mevcut klinik bulguları göz önüne alınarak enfeksiyon odağını saptamak için uygun bölgelerden de (BOS, idrar, yara, derin trakeal aspirat ve intravasküler kateter kültürü) örnekler alınarak mikrobiyolojik açıdan değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların takibi: VRE ilişkili hastane enfeksiyonu veya VRE kolonizasyonu tespit edilen hastaların izolasyonu sağlanmıştır. İzolasyon işlemi, birer hafta arayla 3 defa üst üste rektal sürüntü örneğinde VRE negatif olarak tespit edilinceye kadar veya hasta taburcu edilinceye kadar devam ettirilmiştir. Kırk sekiz saat dolmadan taburcu edilen, başka bir servise nakledilen veya hayatını kaybeden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistik: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. VRE görülme oranı bakımından yapılan karşılaştırmada, Z testi ile oran karşılaştırması yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:18) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Çalışma onayı: Etik kurul kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 20.01.2011 tarih, 02 numaralı etik kurul kararı ile alınmış ve Helsinki deklarasyonuna uyulmuştur. Ayrıca Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2012-TF-U008 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Bulgular

Çalışma süresince Pediatri Servisinde 450 ve YBÜ'de 150 olmak üzere toplam 600 hastadan 1400 rektal sürüntü örneği alınmıştır. Takibi yapılan 600 hastanın 54'ünün (%9) rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Bu olguların 28'i (%51,9) kız, 26'sı (%48,1) erkek hastalardan oluşmaktaydı (yaş ort: 2.9 ± 0.57).

Tablo 1: Rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu tespit edilen vakaların sayı ve oranlarının haftalara göre dağılımı

Haftalar	Sayı (n)	%
1. hafta	20	37
2. hafta	12	22.2
3. hafta	9	16.7
4. hafta	8	14.8
5. hafta	1	1.9
6. hafta	1	1.9
7. hafta	1	1.9
8. hafta	1	1.9
9. hafta	1	1.9

Çalışmada cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Servislere göre dağılımı incelendiğinde; pediatri servisinde 31 (%6.9), YBÜ'de ise 23 (%15.3) hastada VRE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Pediatri servisinde takip edilen hastalardaki oranla karşılaştırıldığında; YBÜ'de takip edilen hastalar arasında tespit edilen bu yüksek oran, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Rektal sürüntü örneğinde VRE tespit edilen hastalarda, en kısa yatış süresi 3 gün, en uzun yatış süresi 64 gün ve ortalama yatış süresi 22 gün olarak tespit edilmiştir. VRE'nin rektal kolonizasyonu tespit çalışmaları

uygulanmadan hastaneye yatışı yapılan hastalardaki kontrolde; birinci haftada %37'sinde rektal sürüntü örneklerinde VRE rektal kolonizasyonu tespit edilmiştir. İzolasyon önlemleri ile bu oran %1.9'a düşürülmüştür. VRE rektal kolonizasyonu olan vakaların sayı ve oranlarının haftalara göre dağılımı tablo 1'de verilmiştir. Rektal sürüntü örneklerinde kolonizasyon olarak saptanan VRE suşlarının 50'si (%92,6) *E. faecium*, 4'ü (%7,4) ise *E. faecalis* olarak belirlenmiştir. *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının sayıları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Rektal sürüntü örneğinde VRE tespit edilen 54 olgunun 34'ünde (%63) kronik hastalık veya altta yatan hastalık öyküsünün mevcut olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonu tespit edilen toplam 54 olgunun 3'ünde (%5,6) taburcu olmadan önce negatifleşme saptanmıştır. VRE negatifliği en erken 13 gün sonra tespit edilmiştir. Diğer olgularda yapılan kontrol kültürlerinde rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonunun 11 aya kadar devam edebildiği olgular gözlenmiştir. Vankomisin, meropenem/imipenem, linezolid, metronidazol'un pediatri servis ve YBÜ'deki tüm hastalarda genel kullanım oranları ile rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonu saptanan hastalardaki kullanım oranları tablo 2'te verilmiştir. Vankomisin, Meropenem/imipenemin Pediatri Servis ve YBÜ'de genel (takip edilen tüm hastalardaki) kullanım oranları ile rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonu tespit edilen olgulardaki kullanım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Rektal sürüntü örneğinden kolonizasyon olarak izole edilen VRE suşlarının antibiyotiklere karşı direnç profilleri tablo 3'te verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 600 hastanın dördünün idrar, ikisinin kan, birinin BOS ve birinin ponksiyon mayii örneklerinde VRE üremesi saptanmıştır. Bu VRE suşlarının tamamı *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. İdrar kültüründe VRE saptanan dört hastanın birinde rektal sürüntü örneğinde VRE kolonizasyonu tespit edilirken diğer kültür üremeleri olan hastaların rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu tespit edilmemiştir.

Tartışma

Periyodik rektal ve perirektal sürüntü örneklerinin alınması VRE kolonizasyonunun yayılımının engellenmesi ve kolonize hastalarda enfeksiyonun önlenmesi açısından altın standart olarak bildirilmektedir (7). Canlılığını uzun süre idame

Tablo 2: Pediatri servis ve Yoğun bakım ünitesinde genel (takip edilen tüm hastalar) ve rektal sürüntü örneğinde VRE pozitif olgularda antibiyotik kullanım oranları

Antibiyotik	Genel kullanım oranı (%)	Rektal sürüntü örneğinde VRE pozitif olgularda kullanım oranı (%)	P
Vankomisin	11.8	57.4	0.001
İmipenem/Meropenem	5.9	24.1	0.002
Linezolid	11.8	20.4	0.13
Metronidazol	11.8	14.8	0.55

Tablo 3: Rektal sürüntü örneğinden kolonizasyon olarak izole edilen VRE suşlarının antibiyotiklere karşı direnç profilleri

Antibiyotik	Direnç Oranı (%)
Ampisilin	100
Teikoplanin	96,3
Gentamisin (Yüksek düzey)	96.3
Moksifloksasin	62,9
Streptomisin (Yüksek düzey)	42.6
Kinopristin/Dalfopristin*	13,6
Linezolid	0
Tetrasiklin	0
Daptomisin*	0
Tigesiklin*	0

* : E-test metodu ile çalışılmıştır

ettirebilen mikroorganizmalardan olan VRE, tespit edildiği zaman Hastane Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Kurulu (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC) önerileri doğrultusunda izolasyon kurallarının uygulanması, sodyum hipokloritle veya başka bir dezenfektanla ortamın dezenfekte edilmesi, rektal sürüntü örneklerinin alınması ve gerekli takibin yapılması gerekmektedir (8). Kore Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmalarda, YBÜ hastalarında rektal kolonizasyon oranları %9.7- %51,9 oranlarında tespit edilmiştir (9). Risk gruplarında olan hastalarda VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu daha sık görülmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada VRE kolonizasyon oranı, normal servislerde takip edilen vakalarda %0-4 iken; yoğun bakım, onkoloji ve diyaliz ünitelerinde takip edilen vakalarda ise %14-18 oranlarında tespit edilmiştir (10). Pakistan'da bir hastanede yürütülen bir çalışmada, vankomisine dirençli enterokok sıklığının %11.3 olduğu tespit edilmiştir (11). Türkiye'deki bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan ve risk grubunda olan hastalarda VRE kolonizasyonu %22; risk grubunda bulunmayan hastalarda %4 oranında saptanmıştır

(12). Çalışmamızda ise VRE kolonizasyonu, pediatri servisinde takip edilen hastalarda %6.9, pediatri YBÜ'de takip edilen hastalarda %15.3 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda YBÜ'de takip ediliyor olma, rektal VRE kolonizasyonu gelişmesi açısından risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. *E. faecalis*, enterokok türleri arasında en sık enfeksiyon sebebi olan tür olarak bilinmekte, fakat son zamanlarda *E. faecium* saptama sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (13). ABD'de bir VRE salgınında 6 ay boyunca yapılan haftalık taramalar sonucu VRE suşlarının %96'sının *E. faecium* olduğu bildirilmiştir (14). Ertek ve ark. (12) izole ettikleri 13 VRE suşunun 10'unu (%77) *E. faecium* olarak tespit etmişlerdir. Kuzey Amerika'da 26 farklı merkezden 839 ve Avrupa'dan 10 farklı merkezden 56 VRE suşunun tespit edildiği bir çalışmada, suşların %91'inin *E. faecium*, %7.8'inin *E. faecalis* olduğu görülmüştür (15). Bildirilen bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda, 54 VRE suşunun 50'si (%92,6) *E. faecium* ve 4'ü (%7.4) *E. faecalis* olarak tespit edilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılması, enterokoklardaki direnç gelişiminde etkili en önemli faktörlerden birisidir (16).

Tedavide seftriakson ve vankomisin kullanımının yüksek olduğu yoğun bakımlarda VRE ile enfeksiyon riski artmaktadır (17). Çalışmamızda, VRE tespit edilen olgularda kullanılan antibiyotik sayısının ortalama olarak ikiden fazla olduğu görüldü. Genel kullanım oranlarının Seftriakson/Sefotaksim ve Ampisilin-Sulbaktam açısından yüksek olması nedeni ile bu yüksek kullanım oranlarının mümkün nispette düşürülmesi gerektiği sonucuna varıldı. Vankomisinin pediatri servis ve YBÜ'de genel kullanım oranı %11.8, VRE kolonizasyonu tespit edilen 54 olguda ise %57.4 olarak saptandı. Meropenem/imipenemin ise, pediatri servis ve YBÜ'de genel kullanım oranının %5.9, VRE kolonizasyonu tespit edilen 54 olguda ise %24.1 olduğu görüldü. Pediatri Servis ve YBÜ'de vankomisin, meropenem/imipenemin kullanımı, rektal VRE kolonizasyonu oluşması açısından risk faktörleri arasında değerlendirildi. Linezolid ve metronidazolün pediatri servis ve YBÜ'de genel kullanım oranları ile VRE kolonizasyonu tespit edilen 54 olgudaki kullanım oranları arasında VRE kolonizasyonu oluşması açısından risk faktörü olarak değerlendirilmesine neden olabilecek anlamlı bir farklılık saptanmadı. Enterokoklar kullanılacak antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde dirençli değilse bir beta-laktam veya glikopeptid ve aminoglikozit kombinasyonu bakterisidal etki elde etmek için kullanılabilir (18). Aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde (YDAG) direnç gelişiminin artması, enterokok enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. YDAG direnci, tedavi için verilen betalaktam + aminoglikozid kombine tedavisinin sinerjistik etkisini yok ederek tedavide başarısızlığa yol açmaktadır. Ülkemizde surveyans programı kapsamında izole edilen 49 VRE suşunun tamamında teikoplanine, ampisiline direnç saptanmış ve yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisin direnci tespit edilmiştir (19). Çalışmamızda yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) ve yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) sırasıyla %96.3 ve %42.6 olarak tespit edilmiştir. Hoşgör M ve ark. (20) ülkemizde enterokokların florokinolon direncini *E.faecalis* için %37, *E.faecium* için %52 olarak tespit etmişlerdir. Yıldırım ve ark. (21) ise izolatlarda ortalama olarak direnç oranını %67.5 düzeyinde raporlamışlardır. Çalışmamızda florokinolon direnci %62,9 olarak tespit edilmiş olup enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kinolonların tercih edilmemesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Tigesiklin, geniş spektrumlu bir glisilsiklin antibiyotiktir. 30S ribozomuna bağlanıp protein sentezini inhibe

ederek bakteriyostatik etki gösterir. VRE'lere karşı etkilidir. Yetişkinlerde deri, yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonların tedavileri için onay almıştır (22). Dirençli bakterilerin yayılmasını önlemek için kullanacağımız antibiyotiğin seçiminde dikkatli olmalıyız. Eski ve yeni antibiyotiklerle kombinasyon tedavileri VRE'nin hastane ortamlarındaki yaygınlığını azaltmada iş görebilir. Daptomisin artı β -laktam kullanımı gibi seçenekler, VRE enfeksiyonlarının tedavisinde sinerjizm özelliğinden yararlanmamızı sağlar. Bu tür uygulamalar, VRE enfeksiyonlarında direnç gelişiminin gecikmesine veya önlenmesine katkı sağlayabilir (23). Kinopristin/dalfopristin, 2 ayrı seviyede bakteri protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. *E. faecium* suşlarının yaklaşık %90'ına karşı in vitro olarak etkilidir. *E. Faecalis* suşlarına ise etkisi yoktur. Bundan dolayı kültür sonuçları görüldükten sonra tedavide kullanılmalıdır. Kinopristin/dalfopristin'e karşı direnç nadir olmakla beraber raporlanmıştır (22). Çalışmamızda, izole edilen VRE suşlarının tamamı tigesiklin, daptomisin ve tetrasikline karşı duyarlı bulunmuştur. Kinopristin/dalfopristine duyarlılık ise %86.4 oranında tespit edilmiştir. Linezolid, vankomisine dirençli enterokok enfeksiyon vakalarının takibinde başarılı olarak kullanılabilir. Linezolid ile bakteriyemi, endokardit, periton diyalizi ile ilişkili enfeksiyonlar, osteomyelit, endoftalmi, ventrikülit, menenjit, karın içi enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarının başarılı tedavileri rapor edilmiştir. Penisilin, aminoglikozidler ve vankomisine dirençli enterokokların (genellikle *E. faecium*) neden olduğu endokarditin tedavisinde daptomisin gibi linezolid de kullanılabilir (24). Çalışmamızda E-test yöntemi ile yapılan kontrol de dahil olmak üzere linezolide karşı dirençli suşa rastlanmamış olup linezolid, daptomisin, tigesiklin ve tetrasiklin, VRE'nin en duyarlı olduğu antimikrobiyaller olarak tespit edilmiştir. Kinopristin/dalfopristine karşı da VRE (*E.faecium*) duyarlılığının yüksek olduğu görülmüştür. VRE enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik seçiminde; hasta bazlı bireysel değerlendirme yapılmalı, kültür antibiyogram sonuçları, hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, enfeksiyonun odağı, hastanın komorbiditeleri ve ilacın toksik özellikleri göz önünde bulundurularak uygun antibiyotik seçimi yapılmalıdır (24). Çalışmamızda, ilk haftalarda yüksek tespit edilen VRE ile kolonize hasta oranı, izolasyon önlemlerinin uygulanması ile birlikte hızlı bir düşüş göstermiştir. Bu nedenle servise alınan hastaların, servise ilk yatırıldıklarında rektal

sürüntü örneklerinde VRE negatif olarak tespit edildikten sonra diğer hastaların yanlarına alınmaları ve rektal sürüntü örneğinde VRE pozitif tespit edilen hastaların izolasyon kurallarının uygulanarak takip edilmeleri durumunda, VRE kolonizasyonunun önlenmesi ve yayılımının engellenmesi açısından başarı elde edilebileceği açıkça görülmüştür. Sonuç olarak; YBÜ’de takip edilme, alta yatan kronik hastalığın bulunması, vankomisin, meropenem/imipenem kullanımı, rektal VRE kolonizasyonu gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirildi. Linezolid, daptomisin, tigesiklin ve tetrasiklin, VRE’nin en duyarlı olduğu antimikrobiyaller olarak tespit edildi. Kinopristin/dalfopristine karşı da VRE (*E.faecium*) duyarlılığının yüksek olduğu görüldü. Başlangıçta; VRE saptanan hastaların izolasyonunun sağlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatli bir şekilde uygulanması, hekim ve yardımcı sağlık personelinin konu ile ilgili bilgi ve beceri düzeylerinin artırılması, vankomisin, karbapenemler, üçüncü kuşak sefalosporinler, ampisilin-sulbaktam, metronidazol ve florokinolonların kontrollü ve yerinde kullanımının sağlanması ve atıklar konusunda yapılması gerekenlerin titizlikle uygulanması ile VRE’nin yayılımının büyük ölçüde engellenebileceği sonucuna varıldı.

Etik Onam: Etik kurul izni, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’unun 20.01.2011 tarih, 02 numaralı etik kurul kararı ile alınmıştır

Finalsal Destek: Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2012-TF-U008 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkı Beyanı: Fikir: İB, MKK; Tasarım: İB, MKK; Veri Toplama, İşleme; İB, MS; Laboratuvar Çalışması: MP, İB; Literatür Taraması: İB, MP, MS, MKK; Analiz, Yorum: İB, MKK, MP, MS; Yayına Hazırlama: İB, MP, MKK, MS

Teşekkür: Çalışmaya katkı sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Bölümü (BAPB)’ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Sutcu M, Akturk H, Acar M, Salman N, Aydın D, Akgun Karapınar B, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococci colonization in critically ill pediatric patients. Am J Infect Control. 2016;44(5):515-519.
2. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J. George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988; 1(8575-6): 57-58.
3. Fort, Glenn G. MPH Clinical Overview. Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Copyright by Elsevier, Inc. 23 June 2021.
4. Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkurt Z, Taşyaran M. Vankomisine dirençli enterokoklara in-vitro linezolid etkinliği, ANKEM Derg 2004;18(2):113-116.
5. Erdenizmenli M, Yapar N, Sezak N. Gastrointestinal and skin colonization of enterococci in hospitalized patients in an University hospital in Turkey. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2002; 18(supp/1): 826.
6. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement. CLSI document M100-S20. CLSI, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2010. p. 76-79.
7. Hachem R, Graviss L, Hanna H, Arbuckle R, Dvorak T, Hackett B et al. Impact of surveillance for vancomycin resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25(5):391-394.
8. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance, Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16(2):105-113.
9. Euihan J, Sookjin B, Hojin L, Sang Y M, Hyuck L, Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in the intensive care unit: Clinical outcomes and attributable costs of hospitalization. American Journal of Infection Control, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Inc 2014; 42(10): 1062-1066.
10. Scagnelli M, Pellizer G, de Lalla F, Emilio AD, Rassu M, Bragagnolo L et al. Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20(9): 609-616.
11. Babar N, Usman J, Münir T, Gill MM, Anjum R, Gilani M et al. Frequency and antibiogram of vancomycin resistant

- enterococcus in a tertiary care hospital. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 27-29.
12. Ertek M, Yazgı H, Aktaş AE, Erol S, Taşyaran MA. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfeksi Derg* 2003; 17(4): 447-451.
 13. Jr, Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P. 'The Gram Positive Cocci Part II Streptococci, Enterococci and The Streptococci Like Bacteria'. In *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 577-629.
 14. Wells CL, Juni BA, Cameron SB, Mason KR, Dunn DL, Ferrieri P, et al. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1):45-50.
 15. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin – resistant enterococci from North America and Europe: A report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58(2):163-170.
 16. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc* 2018;68(5):768-772.
 17. Amberpet R, Sistla S, Parija SC, Thabab MM. Screening for Intestinal Colonization with Vancomycin Resistant Enterococci and Associated Risk Factors among Patients Admitted to an Adult Intensive Care Unit of a Large Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(9): DC06-9.
 18. Lopez M, Saenz Y, Rojo-Bezares B, Martinez S, del Campo R, Ruiz-Larrea F, et al. Detection of vanA and vanB2-containing enterococci from food samples in Spain, including *Enterococcus faecium* strains of CC17 and the new singleton ST425. *Int J Food Microbiol* 2009; 133(1-2):172-178.
 19. Çetinkaya Y, Zarakolu P, Altun B, Kaya G, Yıldırım A, Ünal S. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde sürveyans programı kapsamında izole edilen VRE'lerin epidemiyolojik özellikleri. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabı 2004. s.263.
 20. Hoşgör M, Ulusoy S, Özinel MA, Tünger A, Tokbaş A. Aminoglikozitlere yüksek düzeyde direnç gösteren enterokokların değişik antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksi Derg* 1994; 8: 115-117.
 21. Yıldırım M, Şencan İ, Özdemir D, Öksüz Ş, Yılmaz Z, Şahin İ. Yatan hastalarda vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok taşıyıcılığının ve direnç ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bült* 2007; 41:271-277.
 22. David B. Haslam. *Enterococcus*. Nelson Textbook of Pediatrics. 2020. Chapter 213, p. 1456-1458.
 23. William R. Miller MD, Barbara E, Murray MD, Louis B, Rice MD et al. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016; (30-2): 415-439.
 24. Heather L. Cox and Gerald R. Linezolid, Tedizolid and Other Oxazolidinones. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2019; 33: 410-415.