

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Figen KULOĞLU

**ENTEROKOKLARA BAĞLI KAN AKIMI
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sevil ALKAN KANDEMİR

EDİRNE-2012

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hiçbir asistanından sevgi ve muhabbetini esirgemeyen değerli hocam Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Filiz AKATA'ya, kıymetli hocam Prof. Dr. Murat TUĞRUL'a, tez çalışmam sırasında katkılarını daima hissettiğim ve fikirlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Figen KULOĞLU, desteklerini her zaman gösteren hocalarım Prof. Dr. Özlem TANSEL BOZKURT, Doç. Dr. Aygöl DOĞAN ÇELİK ve Doç. Dr. Zerrin YULUĞKURAL'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BAKTERİYEMİ	3
ENTEROKOKLAR	5
ENTEROKOKLARIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR	11
ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ	15
ENTEROKOK ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ	19
ENTEROKOK BAKTERİYEMİLERİNİN ÖNLENMESİ.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
BULGULAR	37
TARTIŞMA.....	56
SONUÇLAR.....	68
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	74
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Centers for Disease Control (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CRP	: C-Reaktif Protein
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EE:	: Enfektif Endokardit
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
IDSA	: Infectious Diseases Society Of America
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KOB	: Koloni Oluşturan Birim
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LAP	: Lösin Amino Peptidaz
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
PYR	: <i>L-pyrolidonyl beta naphthylamid</i>

spp	: subspecies
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
VRE	: Vancomycin-Resistant Enterococci (Vankomisin Dirençli Enterokok)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YDAD	: Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci
YDGD	: Yüksek Düzey Gentamisin Direnci
YDSD	: Yüksek Düzey Streptomisin Direnci

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojileri, son yirmi yılda sağlık hizmetlerindeki ve antibiyotik dirençlerindeki artışlar nedeniyle değişmiştir. Gram pozitif koklar, hem toplum kökenli hem de hastane kökenli kan akımı enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Ülkemizde ve dünyada kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkenleri merkezlere göre değişmekle birlikte, en sık gram pozitif bakteriler izole edilmektedir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 47 hastanede 24.000'den fazla hastayı kapsayan sörveyans sonuçlarında, hastane kökenli enterokoklara bağı kan akımı enfeksiyonu olan hastaların kan kültürlerindeki üremeler değerlendirildiğinde, gram pozitif bakterilerin kan kültürlerinin %65'inde ürediği saptanmıştır. Bu çalışmada, en sık izole edilen etkenler sırasıyla koagulaz negatif stafilokoklar (%31), *Staphylococcus aureus* (%20) ve enterokoklardır (%9.4)(2). Yunanistan'da yapılan bir prospektif çalışmada ise, kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %16'sını enterokoklar oluşturmuştur (3). Enterokoklar, ABD'de hastane kökenli kan akımı enfeksiyonu etkenleri arasında dördüncü, Avrupa verilerine göre ise beşinci sırada yer almaktadır (1,2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, kan akımı enfeksiyonlarının %13-15'inde enterokoklar izole edilmiştir (1,4,5).

Enterokoklara, uzun yıllar insanlar için zararsız bakteriler gözüyle bakılmış ve tıbbi önemi olmayan bakteriler grubunda incelenmiştir. Enterokoklar, diğer birçok bakteri türünde var olan virölans faktörlerine sahip olmamalarına rağmen, çevre şartlarına dayanıklı olmaları, çeşitli antibiyotiklere doğal dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı hastane enfeksiyonlarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır (6,7). Son yıllarda

enterokoklar, yüksek mortalite oranları ile (%30-61) sık gözlenen nozokomiyal patojenlerden biri olmuştur (6).

Enterokoklar, günümüzde hastane kökenli üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonlarında en sık izole edilen ikinci, kan akımı enfeksiyonlarında ise üçüncü patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonlarında en sık *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* karşımıza çıkmaktadır (9).

Enterokokların yapısal olarak dirençli oldukları üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, invazif girişimlerdeki artış, uzun süreli hastanede yatma ve savunma sistemleri bozuk konakçıların artması, enterokok enfeksiyonların görülme sıklığında artışa yol açmıştır (10).

Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasında, hastanemizde enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu olan olguların demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin saptanması, enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu gelişimi ve mortalitesi ile ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BAKTERİYEMİ

Canlı bakterilerin kan dolaşımında bulunmasına kan akımı enfeksiyonu (bakteriyemi) denir. Bakteriyemi tanısı kan kültüründe bakterilerin üretilmesi ile konulur. Bakteriyemi eşliğinde belirli bir enfeksiyon odağının bulunması, bakteriyeminin kaynağının belirlenmesini sağlar (11).

Bakteriyemi, birçok yeni ve güçlü antibiyotiğe rağmen toplum kökenli enfeksiyonlar arasında hala önemli oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Bakteriyemide yaş, altta yatan hastalıklar, bakteriyeminin hastane veya toplum kökenli olması ve bakterinin türü gibi faktörler prognozu etkilemektedir. Toplum kökenli bakteriyemilerde etkenler primer enfeksiyon odağına göre değişmekte, gram negatif, gram pozitif veya polimikrobiyal olabilmektedir (12).

Bakteriyemi olmasına karşı bir enfeksiyon odağının saptanamaması, primer bakteriyemi olarak tanımlanır (11). Primer bakteriyemi öncelikle bağışıklık sistemi baskılanmış konakta ortaya çıkar. Hematolojik maligniteler, immünglobulin eksiklikleri, kompleman eksikliği, nötropeni, diabetes mellitus (DM), organ nakli, ağır yanıklar, yaygın dermatitler ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)] primer bakteriyeminin ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı faktörlerdir. Damar içi katatere bağlı gelişen bakteriyemi, primer kan akımı enfeksiyonları içinde yer alır. Sekonder bakteriyemi, belli bir enfeksiyon odağından bakterilerin kana karışmasıdır (13).

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir enfeksiyon odağı varlığında, kan kültürlerinden patojen olduğu bilinen bir bakterinin izole edilmesi ise sekonder bakteriyemi olarak kabul edilmelidir (13).

Primer kan akımı enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır.

- Kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir bakterinin izole edilmesi ve bu bakterinin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması;

- Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ile birlikte aşağıdakilerden birinin olması;

1. Cilt flora üyesi bir bakterinin (Difteroidler, *Bacillus* subspecies (spp), *Propionibacterium* spp, koagulaz negatif stafilokoklar veya mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması,

2. Hastada damar içi bir cihaz varsa kültürde cilt flora üyesi bir bakterinin üremesi ve doktorun uygun antibiyotik tedavisini başlaması,

3. Kanda bakteriye ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması (13).

Enfeksiyonların Ediniliş Yollarına Göre Sınıflandırılması

1. Hastane kökenli enfeksiyonlar: Hastaneye yatıştan 48 saat sonra klinik olarak ortaya çıkan ve hastanın asıl yatış tanısı ile ilişkisi olmayan enfeksiyonlardır (14). Bu enfeksiyonlar belirgin mortalite ve morbidite nedenidir ve sağlık hizmetleri harcamaları üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Tüm hastane kökenli enfeksiyonlar içinde hastane kökenli kan akımı enfeksiyonları, tüm dünyada ciddi sağlık problemi oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, diğer birimlerde yatan hastalara göre hastane kökenli bakteriyemi açısından daha fazla risk taşımaktadır. Kan akımı enfeksiyonu insidansı, hastanenin yeri, hastanede kalma süresi ve eşlik eden hastalıklara göre değişiklik göstermektedir (14,15).

Son 30 yılda, yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısının, sağlık merkezlerinde uygulanan invazif girişimlerin artması nedeniyle, hastane kökenli bakteriyemi görülme sıklığı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi değişmektedir. Gram pozitif koklar, hastane kökenli enfeksiyonlarda yeniden önem kazanmaya başlamıştır (15).

2. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar: Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olduysa ve aşağıdakilerden biri var ise:

- a. Son 30 gün içinde damar içi tedavi, ayaktan kemoterapi ya da yara bakımı görmüş ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak,
- b. Son 90 gün içinde en az 2 gün bir hastanede yatmış olmak,
- c. Bir bakımevinde ya da uzun süreli bakım kuruluşunda kalmak, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon olarak tanımlanır (14).

3. Toplum kökenli enfeksiyonlar: Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olan hastalarda görülen, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan ve sağlık hizmeti ile ilgili olmayan enfeksiyonlardır (13).

ENTEROKOKLAR

İnsan barsağı, ağız, vajina, üretra ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunan enterokoklar; enfeksiyon oluşturma potansiyellerinin düşük olmasına rağmen hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak saptanmaktadır (16-18). Özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerin kendi floralarından kaynaklanarak karın içi veya pelvik enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit, bakteriyemi, neonatal sepsis gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır (19).

Günümüzde enterokoklar olarak adlandırılan grup eskiden fekal orjinli streptokoklar olarak isimlendirilmiştir. Enterokok ismi ilk defa 1889'da Thiercelli tarafından, bakterinin bağırsak kaynaklı olduğunu belirtmek için kullanılmıştır. Yüz yıl önce, Andrews ve Holder dışkıdan izole ettikleri, mannitol ve laktozu asit oluşturarak fermente eden, rafinozu kullanmayan gram pozitif koklara *Streptococcus faecalis* adını vermişlerdir. 1940'lı yıllarda karbonhidrat fermentasyon reaksiyonları ile farklı ikinci bir fekal bakteri cinsi tanımlanmış ve *Streptococcus faecium* olarak adlandırılmıştır (20).

İnsanlarda görülen enterokok enfeksiyonlarının %80-90 kadarından *Enterococcus faecalis* sorumludur. *E. faecium* ikinci sıklıkta izole edilen türdür ve enfeksiyonların %10-15'ininden sorumludur. Son zamanlardaki bulgular, özellikle çoğul antibiyotik dirençli *E. faecium* enfeksiyonu sıklığının birçok merkezde arttığını göstermektedir (21,22).

Mikrobiyolojik Özellikler

Üreme ve biyokimyasal özellikler: Güçlü hücre duvarı yapısına sahip bakterileri içerisinde barındıran *Firmicutes* şubesinde yer alan enterokoklar genellikle tek tek koklar, diplokoklar ya da kısa zincirli koklar şeklinde gözlenen gram pozitif bakterilerdir. Bu

bakteriler sıvı besiyerlerinde üretildiğinde daha uzun zincirler oluşturdıkları ve daha oval bir morfolojiye sahip oldukları gözlenir (22). Morfolojik olarak streptokoklardan ayrılmaları zordur. Fakültatif anaerob bakterilerdir; %5 koyun kanlı agarda 35°C’de 24 saatte üreyerek, büyük, beyaz, hafif kabarık, S tipi koloniler oluşturlar. Glukoz fermentasyonu sonucu laktik asit oluşturlar; fakat gaz yapmazlar. *Enterococcus faecalis* türlerinin yaklaşık üçte biri at, tavşan veya insan kanlı agarda beta hemoliz yapabilirken, koyun kanlı agarda hemoliz yapmazlar. Diğer türler ise ya alfa hemolitiktir veya hemoliz yapmazlar. Hemoliz özelliği plazmid geçişli olup, non-hemolitik türlere de aktarılabilir. Enterokoklar sitokrom enzimleri olmadığı için katalaz negatiftirler; 10-45°C arasında ve %6.5’luk NaCl’lü ortamda üreyebilirler, 60°C’de 30 dakika canlı kalabilir ve eskülini hidrolize edebilirler. Glikozdan gaz oluşturmamaları *Leuconostoc* cinsinden ayırmada önemlidir. Ayrıca pH 9.6’da, %40 safra tuzu içeren besiyerinde de üreyebilirler. Alfa, beta veya gama hemoliz yapabilirler (22-26). *E. flavescens*, *E. casseliflavus* ve *E. gallinorum* gibi bazı kökenler hareketlidir. *E. cecorum*, *E. columbae* ve *E. saccharolyticus* dışında kalan tüm kökenler *L-pyrolidonyl beta naphthylamid* (PYR) maddesini hidrolize ederler. Bu özellik enterokokları, vankomisin direnci nedeni ile karışabilecek *Leuconostoc* ve *Pediococcus* türlerinden, A grubu dışı streptokoklarından ayırt etmede önemlidir. Tüm kökenlerde lösinaminopeptidaz (LAP) üretimi vardır (6). *E. casseliflavus*, *E. gilvus*, *E. pallens*, *E. mundtii* ve *E. sulfureus* pigmentlidir. Enterokokların çoğu grup D antiserumu, bazıları grup Q antiserumu ile reaksiyon verir. *E. faecalis*, *E. faecium*’un tersine % 0.04 tellürit içeren ortamda ürer ve tetrazoliumu, formazona indirger. *E. faecium* Lys-Ala 2-3 tipinde bir peptidoglikana sahiptir (27,28).

Grup D antijeninin varlığı sadece enterokoklara özgü değildir ve *Pediococcus* spp, *Leuconostoc* spp, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus equinis* gibi diğer bazı gram pozitif bakterilerde de bulunabilir. *Lactococcus* ve *Aerococcus* türlerinde PYR pozitifdir, ancak bunların D grup antijeni yoktur. Buna karşılık *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türlerinde PYR negatiftir ve vankomisine dirençlidirler (8,27,29).

Lancefield tarafından 1930’larda yapılan sınıflandırmada enterokoklar, D grubu streptokoklar arasında yer almıştır. Sherman ilk kez 1937 yılında enterokok grubu bakterileri tanımlamıştır (28,29).

Enterokok türleri %5 koyun kanlı kolistin-nalidiksik asit ve çikolata agar gibi çoğu rutin kullanılan bakteriyolojik besiyerinde iyi üreme gösterirler. Enterokok türlerinin tanımlanmasında biyokimyasal ve fizyolojik testler kullanılmaktadır. Enterokok türleri L-arabinoz, mannitol, sorbitol, raffinöz, sakkaroz, melibiozdan asit oluşturma, hareket, pigment,

PYR hidrolizi, %6.5 NaCl varlığında üreme gibi özellikleriyle birbirlerinden ayrılırlar (27-29). Enterokokların tiplendirilmesinde biyokimyasal testlerin yanısıra API sistemleri (Otomatize İdentifikasyon ve Antibiyogram Cihazı) ve total plazmid içeriği de kullanılmaktadır (29-31).

Facklam ve Collins enterokok türlerini mannitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit yapımına ve arjinin hidrolizine göre beş gruba ayırmıştır (29):

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

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

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

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

Grup V: *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitolü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler (29).

Biyomedikal kaynakların sistematik bir şekilde ve güncel olarak verildiği “U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health”ın web sayfalarında yer alan “Taxonomy Browser”da *Enterococcus* cinsi içerisinde 2012 Mayıs ayı itibariyle tanımlanmış 47 türe yer verilmiştir. *Enterococcus* cinsinin bakteriler içindeki yeri ve içerdiği türler aşağıda görülmektedir (Tablo 1) (30).

Tablo 1. *Enterococcus* cinsinin bakteriler içindeki yeri ve içerdiği türler (30)

<i>FIRMICUTES</i> (şube) <i>BACILLI</i> (sınıf) <i>LACTOBACILLALES</i> (takım) <i>ENTEROCOCCACEAE</i> (aile) <i>ENTEROCOCCUS</i> (cins)
--

<i>Enterococcus aquimarinus</i>	<i>Enterococcus dispar</i>	<i>Enterococcus lactis</i>	<i>Enterococcus rattus</i>
<i>Enterococcus asini</i>	<i>Enterococcus durans</i>	<i>Enterococcus malodoratus</i>	<i>Enterococcus rivorum</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus moraviensis</i>	<i>Enterococcus rottiae</i>
<i>Enterococcus azikeevi</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus mundtii</i>	<i>Enterococcus saccharolyticus</i>
<i>Enterococcus caccae</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Enterococcus pallens</i>	<i>Enterococcus sanguinicola</i>
<i>Enterococcus camelliae</i>	<i>Enterococcus gilvus</i>	<i>Enterococcus pernyi</i>	<i>Enterococcus silesiacus</i>
<i>Enterococcus canintestini</i>	<i>Enterococcus haemoperoxidus</i>	<i>Enterococcus phoeniculicola</i>	<i>Enterococcus sulfureus</i>
<i>Enterococcus canis</i>	<i>Enterococcus hawaiiensis</i>	<i>Enterococcus plantarum</i>	<i>Enterococcus termitis</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Enterococcus hermannienseis</i>	<i>Enterococcus pseudoavium</i>	<i>Enterococcus thailandicus</i>
<i>Enterococcus cecorum</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Enterococcus quebecensis</i>	<i>Enterococcus viikkiensis</i>
<i>Enterococcus columbae</i>	<i>Enterococcus inustiatu</i>	<i>Enterococcus raffinosus</i>	<i>Enterococcus villorum</i>
<i>Enterococcus devriesei</i>	<i>Enterococcus italicus</i>	<i>Enterococcus ratti</i>	

Epidemiyoloji

Enterokoklar, çevre koşullarına dayanıklı olmaları, bazı antibiyotiklere yapısal direnç göstermeleri, penisilinlere azalmış duyarlılıkları ve ortamda yaygın olarak bulunmaları nedeni ile yıllar içerisinde klinik önem kazanmış, çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen bakterilerdir. Glikopeptid grubu antibiyotiklere direnç kazanmaları ile birlikte tüm dünyada önemleri daha da artmıştır (31,32).

Enterokoklar, insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinin üyeleridir. Enterokoklar sağlıklı bireylerde en sık dışkıda bulunur. Bunun dışında oral kavitede, vajende, ön üretral florada ve deride (özellikle perianal bölgede) bulunabilir (33). Doğada; toprak, su, bitki, kuşlar, böcekler ve memelilerde yaygın olarak bulunurlar. İnsanlarda, esas olarak

gastrointestinal florada bulunmaları nedeni ile gerek hastane gerekse hastane dışı ortamda endojen kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Bir gram feçeste 10^7 adet *E. faecalis* bulunmaktadır. Bundan daha az oranda olmak üzere genitoüriner sistemde de bulunduğu gösterilmiştir. *E. faecium*'un dağılımı da benzerdir, fakat genel olarak daha az sıklıkta görülür (1,34). Enterokok enfeksiyonlarının çoğu kişinin kendi barsak florasından kaynaklanır. Enterokoklar, çevre koşullarına dayanıklı olduklarından her çeşit ortamda canlılıklarını sürdürebilirler. Enterokoklar, hastane ortamında bulunan stetoskop, kapı tokmağı, yatak gibi cansız maddeler üzerinde uzun süre yaşayabilmekte; bunun yanı sıra sağlık personeli ile hastadan hastaya taşınarak hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (1,35). Uygun olmayan temizlik koşullarında (dekontaminasyon ve dezenfeksiyon) canlılıklarını sürdürebilirler, bu da özellikle hastane ortamında kalıcı olmalarını sağlar (36).

Patojenite ve Virülans Faktörleri

Enterokokların insanda patojenitelerine katkıda bulunan faktörler hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Yapısal antibiyotik dirençleri, antibiyotik tedavisi alan hastalarda yaşamalarına ve çoğalmalarına izin verir. Bu sebeple geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda süperenfeksiyonlara yol açarlar (8,19).

Enterokoklar enfeksiyon oluştururken, önce konak dokulara kolonize olurlar, daha sonra konağın bağışıklık sistemi ile karşılaşır ve sonuçta etkenle konağın etkileşimiyle patolojik değişiklikler ortaya çıkar. Enterokokların kolonize olabilmeleri için, konak hücrelerine bağlanmaları gerekmektedir. Barsak ve üriner sistem epitel hücrelerine adezinler yoluyla bağlanırlar. Guzman ve ark. (37) üriner sistemden izole edilen *E. faecalis* kökenlerinin üriner sistem epiteline, endokarditli hastalardan izole edilen kökenlerin ise kalp hücrelerine kolaylıkla bağlandıklarını göstermiştir.

Enterokokların bilinen virülans faktörleri: Enterokoklar belirgin virülans faktörleri olmamasına rağmen ciddi hastalıklara neden olurlar. Toksinleri yoktur, fakat hidrolitik proteinleri tanımlanmıştır (34). Sitolitik toksin, jelatinaz, süperoksit, enterokok yüzey proteini ve agregasyon faktörü oluşturabilme, antibiyotiklere direnç geliştirebilme yetenekleri, hiyaluronidaz, lipoteik asit, fibronektin ve yüzey karbonhidratları enterokokların patojenitesine katkıda bulunan virülans faktörleridir (38).

1. Sitolizin (Hemolizin): Bazı *E. faecalis* kökenleri sitolizin üreterek insan, tavşan, sığır ve at eritrositlerini etkilemektedir. Sitolizinin, tavşanlardaki deneysel endoftalmit ve endokardit modellerinde belirgin sitotoksitesinin olduğu gösterilmiştir. İnsan ve at kanlı

agarlarda hemoliz yaparken, koyun kanlı agarda hemoliz yapmaması tanıda yardımcı bir özelliktir (31).

2. Kümeleşme maddesi (Agregasyon maddesi): *E. faecalis*'in bakteriyel konjugasyon sırasında kümeleşmesini indükleyen ve plazmidler tarafından kodlanan yüzey proteindir. Bakterilerin kümeleşmesini ve böylece plazmid aktarımının artmasını sağlamaktadır. Bu yapı bakterinin barsak ve üriner sistem epitel hücrelerine adheransının gerçekleşmesinde rol oynamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda bu maddenin enterokokların nötrofillere ve barsak epitel hücrelerine bağlanma, hücre içine girme ve hücre içinde yaşamlarını sürdürme ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (39). Hastane kaynaklı enterokok bakteriyemileri için santral venöz kateterler; üriner sistem enfeksiyonları için idrar yollarına uygulanan kateterler önemli risk faktörlerindendir. Özellikle kateter enfeksiyonlarında, *E. faecalis* izolasyonunun *E. faecium*'a oranla daha fazla olmasının nedeni, *E. faecalis* kökenlerinin kümeleşme faktörleri sayesinde katetere tutunma özelliğine sahip olmasıdır (40-42).

3. Ekstrasellüler yüzey proteini: İlk kez *E. faecalis* türlerinde tanımlanmış olup büyük kompleks bir yüzey proteindir. Bakterinin bağışıklık sisteminden kaçmasına yardım etmektedir (30, 39).

4. Lipoteikoik asit: Enterokokların D grubu antijenini oluşturur. Tümör nekroz faktör ve interferon salınmasına yol açarak immün cevabın düzenlenmesini sağlar (30, 39).

5. Feromonlar: Bakteri tarafından sentezlenen küçük peptidlerdir. Kökenler arasında plazmidlerin konjugatif transferini ve nötrofil kemotaksisini kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (30).

6. Jelatinaz: Jelatinaz üreten enterokokların üretmeyenlere göre daha toksik olduğu saptanmıştır. Enterokoklar tarafından üretilen ve *gelE* geni tarafından kodlanan jelatinaz, kollajen, kazein, hemoglobin ve diğer peptidleri hidrolize etme yeteneğine sahip bir proteazdır. Hayvan modellerinde *E. faecalis*'in jelatinaz üreten kökenlerinin, endokardit için daha virülan olduğu gösterilmiştir (43). Yapılan farklı çalışmalarda kandan izole edilen *E. faecalis* kökenlerinin %64'ünün, hatta endokardit olgularından izole edilen kökenlerin tamamının jelatinaz ürettiği bildirilmiştir (44).

7. Ekstrasellüler süperoksit: *E. faecium* kökenlerinin bazılarının ve *E. faecalis* kökenlerinin çoğunluğunun sentezlediği bir maddedir. Bakterinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (28). *E. faecalis* en fazla ekstrasellüler süperoksit üretme yeteneği olan

bakterilerden olup; kandan izole edilen kökenlerde ekstrasellüler süperoksit üretiminin arttığı ifade edilmektedir (45,46).

8. Kokolizin: *E. faecalis* kökenlerinin %50-60'ı tarafından üretilen ekstrasellüler metalloendopeptidaz olan kokolizinin, endotelini inaktive ederek virülansta rol oynadığı bildirilmiştir (47).

ENTEROKOKLARIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR

Tüm enterokok enfeksiyonlarının %80-90'ından *E. faecalis*, %5-15'inden ise *E. faecium* sorumludur. *E. gallinorum*, *E. casseliflavus*, *E. avium* ve *E. raffinosus* gibi diğer enterokok türleri klinik örneklerin %5'inden izole edilmektedir (48).

Enterokoklar; özellikle hastaneye yatırılan yaşlı, bağışıklık sistemi baskılanmış ve altta yatan ciddi hastalığı olanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonu en sık rapor edilen enfeksiyondur. İkinci sıklıkta; karın içi ve pelvik enfeksiyonlar ile cerrahi sonrası yara enfeksiyonlar yer alır. Solunum sistemi nadiren enterokok bakteriyemisi için bir kaynaktır. Bu enfeksiyonlarda çoğunlukla patojenitesi yüksek başka bir mikroorganizma ile birliktedir. Üçüncü sıklıkta bakteriyemiler bildirilmiştir (49).

Enterokoklar kalp kapakçıkları ve böbrek epitel hücrelerine yapışabilme özelliklerinden dolayı, endokardit ve üriner sistem enfeksiyonları yaparlar. Agregasyon maddesi denilen ve plazmidle kodlanan bir proteinin, bakterinin kümeleşmesine ve böylece plazmid aktarımının artmasına yol açtığı gibi, deneysel endokardit modellerinde kardiyak vejetasyonların oluşmasında rol oynadığı sanılmaktadır (8,19,33).

Hastane Kökenli Enfeksiyonlar

Son yıllarda enterokoklara bağlı hastane kökenli enfeksiyonların oranları belirgin bir şekilde artmış olup, enterokoklar ABD'de bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen ikinci etken durumuna gelmiştir. Bu muhtemel enterokokların dirençli olduğu antibiyotiklerin ve invazif cihazların kullanımında ve immun yetmezliği olan hasta sayısındaki artışa bağlıdır. Değişik direnç özelliklerine sahip enterokokların hastane personelinin elleri ile taşındığı gösterilmiş ve hastane ortamındaki cansız nesnelerin sebep olduğu salgınlar tespit edilmiştir (50).

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Enterokoklar en sık üriner sistem enfeksiyonlarına neden olurlar (1,19,34). Komplike olmayan sistit, piyelonefrit, prostatit ve böbrek apselerine neden olabilirler (49). Komplike

üriner sistem enfeksiyonlarının önemli bir etkenidirler. Enterokokların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında en önemli risk faktörleri arasında, kalıcı üriner kateterler, bu bölgeye uygulanan invazif işlemler, bu bölgedeki yapısal bozukluklar, bakteriyemi varlığı ve uzun süre hastanede yatma yer almaktadır. Beş yılı aşkın bir süreyi içeren bir retrospektif çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan olgularda %5.1 oranında izole edilen *E. faecalis*'in %96.2'si anatomik anormalliği olan olgulardan izole edilmiştir (51). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonları çalışmasında enterokoklar izole edilen en sık beşinci etken olarak rapor edilmiştir (52).

Yaşlı erkeklerde en sık görülen üropatojenlerden biri olmalarına karşın, genç kadınların komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının %5'inden azını oluştururlar (66).

Yapılan bir çalışmada *E. faecalis*' in, *E. faecium*' a oranla üriner kateterlere yapışma oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53). Enterokoklara bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında bakteriyemi gelişmediği sürece mortalite nadirdir (30).

Bakteriyemi çoğunlukla altta yatan ciddi bir enfeksiyon sonrasında ortaya çıkar ve birden fazla tür bakteri saptanabilir. Genitoüriner bölge, enterokok bakteriyemisi için en önemli giriş yoludur. Çocuklarda görülen hastane kökenli enterokok bakteriyemilerinin % 12'sinin kaynağının üriner sistem olduğu bildirilmektedir (54).

Endokardit

Enterokoklar, viridans grubu streptokoklar ve *S. aureus*'dan sonra üçüncü en sık rastlanan enfektif endokardit etkeni olup, tüm endokardit vakalarının %5-20'sinden sorumludur. Daha çok subakut bakteriyel endokardite neden olur (27). En sık genitoüriner sorunların ve dejeneratif kalp hastalığının arttığı 50 yaş üzeri kişilerde rastlanır. Doğal kapak endokarditlerinin %5-20, yapay kapak endokarditlerinin ise %6-7' sinden sorumludur (20,22). Yapay kapak endokarditleri, damar içi ilaç bağımlılarında da enfektif endokardit etkeni olabilir. Hastalık akut veya subakut başlangıç gösterebilmektedir. Sağ kalp endokarditi çok nadir olup, en sık aort ve mitral kapak tutulmaktadır. En sık giriş yeri genitoüriner sistem olarak görülmekle beraber gastrointestinal hastalıklar da kolaylaştırıcı rol oynayabilmektedir. Nadiren kolon kanseri ve poliplerle birlikte görülebilmektedir (20).

Yurt dışında enterokok bakteriyemisi ile ilgili rapor edilen çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Shlaes ve ark. (55) 4 yıllık bir sürede kan kültüründe, sadece enterokok üremesi olan 13 olguyu gözden geçirmiştir. Bu olguların 6'sında (%32) endokardit

bulunmuştur. Malone ve ark. (56) enterokok bakteriyemisi olan 55 olguyu incelemişlerdir. Bu vakaların 5'inde (%9.3) endokardit saptanmıştır. Maki ve Agger's 153 enterokok bakteriyemili olgunun 13'ünün (%8) endokarditli olduğunu bildirmişlerdir (57). Çalışmalarda enterokok bakteriyemisi olan olgularının %8-32'sinde endokardit tabloya eşlik etmektedir (55-57).

Endokardit Olmaksızın Bakteriyemi

Enterokokların doku faktörünü uyararak fibrin üretimi ve trombosit agregasyonunu arttırması, agregasyon maddesi salgılayarak endotele bağlanması, hasarlı kalp kapakçıklarındaki fibronektine doğrudan bağlanması ve serotonin salınımını etkileyerek trombosit agregasyonunu arttırması bakteriyemi gelişimine zemin hazırlayan faktörlerdir (48).

Enterokok bakteriyemilerin %78'i hastane kökenlidir (58). Endokardit olmaksızın bakteriyemi endokarditten çok daha sıktır. Endokardit olmadığında, enterokok bakteriyemisinin kaynağı çoğunlukla üriner sistemdir (59). Hastane kökenli enterokok bakteriyemilerin çoğunda enfektif endokardit yoktur. Toplum kökenli enterokok bakteriyemilerin 1/3'ü endokardit iken, hastanede gelişenlerde bu oran %1'den azdır (60).

Enterokok bakteriyemisi üriner sistem enfeksiyonların yanı sıra, karın içi enfeksiyonlar, safra yolu enfeksiyonları, diyabetik ayak enfeksiyonları ve dekübit ülserleri gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında da gelişebilmektedir. Bakteriyeminin önemli kaynakları arasında damar içi kateter ve yanık yaraları da yer almaktadır (54). Enterokok bakteriyemisi özellikle polimikrobiyal ve gram negatifler bakterilerle birlikte ise %34-68 arasında değişen yüksek mortalite görülebilmektedir (50).

Shlaes ve ark. (55) olgularının %23'ünde, Garrison ve ark. (61) %19'unda, Malone ve ark. (56) %24'ünde enterokok bakteriyemisinin kaynağını üriner sistem olarak saptamışlardır. Maki ve Agger (57) ise, olguların %77'sinde enterokok bakteriyemisinin kaynağını ya üriner sistem ya da damar içi kateter olarak saptamışlardır. Bu bölgeler dışında gastrointestinal sistem, safra yolları, intra pelvik enfeksiyonlar, yaralar, kemik enfeksiyonlarından kaynaklı bakteriyemiler de tanımlanmıştır (34).

Enterokok bakteriyemisinin monomikrobiyal olduğunu bildirenlerin yanı sıra, polimikrobiyal olabileceğini rapor edenler de olmuştur. Örneğin, Shlaes ve ark. (55) 13 olgunun, Kadoy ve ark. (62) 34 enterokok bakteriyemili olgunun 27'sinin monomikrobiyal olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın Watanakunakorn (63) ve Patel (64) çalışmalarında

olguların büyük çoğunluğunun polimikrobiyal olduğunu belirtmişlerdir. Enterokoklar, polimikrobiyal bakteriyemilerde en sık rastlanılan gram pozitif bakterilerdir (58).

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Enterokoklar yenidoğanların yanı sıra daha büyük çocuklar ve erişkinlerde şant enfeksiyonları ve menenjitte neden olabilmektedir (19). Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren menenjit etkenidir. Enterokok menenjiti daha çok kafa travması, beyin cerrahisi girişimleri sonrası veya santral sinir sisteminde anatomik defekti olan hastalarda görülür. BOS'ta $200/\text{mm}^3$ den az lökosit vardır (53). Akut lösemi veya AIDS'li immünsüpresif hastalardaki enterokok bakteriyemileri menenjitte neden olabilir (55).

Karın İçi ve Pelvik Enfeksiyonlar

Enterokokların pelvik ve karın içi enfeksiyonlardaki rolü tartışmalıdır. Gastrointestinal sistemin doğal flora üyeleri olmaları nedeniyle enfeksiyon etkeni olup olmadığını belirlemek güçtür (20,65). Bu nedenle, bu tür enfeksiyonlarda diğer etkenlere karşı uygulanan tedavi ile klinik düzelme sağlanamaz, kültür pozitifliği devam ederse enterokoklara etkili antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (19). Karın içi apse ve bakteriyeminin eşlik ettiği safra yolları enfeksiyonlarına neden olabilir (51).

Salfenjit, endometrit veya sezaryan sonrası apse gelişimi gibi pelvik enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Birçok hayvan deneyi, ancak diğer bakterilerin sinerjistik etkisi ile apse gelişebildiğini göstermektedir (50). Nadiren spontan peritonit nedeni olabilir (65).

Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Enterokokların neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonları nadirdir. Pnömoni ve akciğer apseleri dışında genelde eşlik eden ciddi sağlık problemleri olan hastalarda görülürler (19).

Yara ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Enterokoklar nadiren selülit ve diğer yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açarlar. Sıklıkla cerrahi yara enfeksiyonları, erişkinlerde yanık enfeksiyonu, dekübit ülseri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında gram negatif ve anaerob bakteriler ile birlikte saptanabilirler (66). Ancak bu olgularda enterokokların klinik önemini değerlendirmek zordur (19).

ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENÇİ

Enterokoklar, 1970'li yıllardan beri hastane enfeksiyonu etkeni olarak giderek daha sık karşılaşılan ve antibiyotiklere direnç oranlarında önemli artışlar kaydedilen bakterilerdir. Bu artışın en önemli nedenlerinden biri enterokokların hastanelerde sıklıkla kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinler gibi birçok antibiyotiğe yapısal olarak dirençli olmaları, ayrıca kullanılan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır (35, 67).

Antibakteriyel direnç iki ana başlıkta incelenebilir (19):

Yapısal Direnç

Bu direnç *Enterococcus* cinsi bakterilerin tümünde bulunur. Enterokoklar sefalosporinlere, penisilinaza dirençli penisilinlere, monobaktamlara, aminoglikozidlere ve klindamisine düşük düzeyde, florokinolonlara orta düzeyde yapısal direnç gösterir (8,68-73).

Beta-laktam grubu antibiyotiklere yapısal direnç: Enterokoklar, beta-laktam grubu antibiyotiklere tam veya kısmi direnç gösterirler. Bu tip dirençte rol oynayan mekanizma, penisiline karşı düşük afiniteli PBP (penisilin bağlayan proteinler) üretimidir (23,68,69,74). Ayrıca enterokoklar, tedavi dozunda beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı tolerans göstermektedirler (74). Enterokoklardaki yapısal penisilin direnci beta-laktam grubu antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren PBP 5 enziminin varlığına bağlıdır. Özellikle *E. faecium* kökenlerinde dirençli köken oranında artış görülmektedir. *E. faecium* PBP 'nin penisiline afinitesi son yıllarda belirgin azalma göstermiş ve *E. faecium* kökenlerinin %85-90'ı ampisiline dirençli duruma gelmiştir. *E. faecalis* kökenlerinde ise ampisilin direnci sadece %2-3 oranındadır. *E. faecalis* çoğu streptokoka kıyasla penisilinlere 10-100 kat az duyarlı iken, *E. faecium* penisilinlere *E. faecalis*' ten en az 4-16 kat daha az duyarlıdır (27). Çoğu *E. faecalis* kökeni penisilin ya da ampisilin 1-8µg/ml düzeyindeki konsantrasyonları ile inhibe olur. *E. faecium*'da ise ortalama 16-64µg/ml düzeyindeki konsantrasyonlar büyümeyi engellemektedir (75). Fontana ve ark. (73)'nın çalışmasına göre, bir *E. faecium*' un PBP 5 üretme yeteneğinin kaybı, bu yüksek penisilin dirençli kökenin, penisiline aşırı duyarlı hale gelmesine sebep olmaktadır.

Enterokoklar, beta-laktam grubu antibiyotiklere, vankomisin ve teikoplanin gibi diğer hücre duvarına etkili antibiyotiklere karşı tolerans geliştirmektedir. Kısa süreli maruziyet hızla tolerans kazanılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu antibiyotikler enterokoklara karşı bakteriyostatik etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyonlarda tek başına kullanılabilirler de, menenjit, endokardit gibi bakterisidal aktivite gerektiren ciddi

enfeksiyonlarda kombine antibiyotik tedavisi kullanmak gereklidir. Hücre duvarına etkili antibiyotiklerin aminoglikozid grubu antibiyotiklerle kombinasyonu sinerjistik bakterisidal etki göstermektedir (19).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere yapısal direnç: Tüm enterokoklar, aminoglikozidlere karşı değişik düzeylerde yapısal direnç gösterir. Kromozomal mutasyon sonucu membran geçirgenliğindeki azalma ile oluşan bu direnç, tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç şeklindedir. Hücre duvarına etkili penisilin veya glikopeptidler, bu noktada aminoglikozidlerin geçişini artırarak etkinliklerini arttırmaktadır (23).

Trimetoprim-sülfometoksazole karşı yapısal direnç: Çoğu enterokok kökeni in vitro şartlarda trimetoprim-sülfometoksazole duyarlı olduğu halde bu antibiyotik in vivo şartlarda enterokoklara etkisizdir. Enterokokların, ekzojen kaynaklı folik asiti kullanarak bu antibiyotiğin etkisini azalttığı düşünülmektedir (20).

Linkozamide karşı yapısal direnç: Enterokokların düşük düzeyde linkozamid ve klindamisine karşı yapısal dirençleri karakteristik özellikleridir (20,76).

Kazanılmış Direnç

Genellikle bir deoksiribo nükleik asit (DNA) mutasyonu veya yeni bir DNA segmentinin transferi sonucu gelişmektedir. Enterokoklarda yeni bir DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur (23). Bu tür dirence örnek olarak, enterokokların penisilin grubu antibiyotiklere direnç kazanmasını verebiliriz. Bunu üç yolla geliştirirler:

- a. Plazmid veya transpozonla direnç genlerinin alınması,
- b. Kromozomal DNA'nın beta-laktamaz üreten bölümünün alınması,
- c. Penisilin bağlayıcı proteinlerin değişimine neden olan DNA kodunda mutasyon (6).

Beta-laktam grubu antibiyotiklere kazanılmış direnç: İki ayrı direnç mekanizması saptanmıştır:

a) *E. faecium* kökenlerinde görülen, kromozomal olan ve penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artmasıyla ortaya çıkan dirençtir (32).

b) Beta-laktamaz üretimidir. Enterokoklardaki betalaktamazların çoğu, yüksek düzeyde gentamisin direnç genini de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmaktadır. Penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğer üreidopenisilinleri hidrolize eder. Penisilinaza dirençli

penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri etkilemez. Beta-laktamaz üreten ilk köken 1981 yılında ABD’de tanımlanmıştır (31,32).

Aminoglikozidlere kazanılmış yüksek düzeyde direnç: 3 temel mekanizma ile oluşur:

- a) Aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi,
- b) Aminoglikozid transportunun değişmesi,
- c) Ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklik.

Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD)’nin en sık görülen mekanizması aminoglikozid modifiye edici enzim üretimidir. Bu enzimi kodlayan genler, plazmid ve transpozon kaynaklıdır. Bu mekanizmada asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olmak üzere 3 tip enzim tanımlanmıştır. Bu enzimleri kodlayan direnç geni gentamisin, kanamisin ve netilmisinde bulunur, streptomisinde yoktur. Enterokoklarda YDAD varlığında kombine tedavide sinerjizm görülmemektedir (32).

Vankomisin direnci: Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan beta-laktam grubu antibiyotiklere ve aminoglikozidlere karşı 1980’li yıllarda direncin ortaya çıkması üzerine, vankomisin uzun yıllar tek uygun antibiyotik olarak kullanılmıştı (34). Vankomisin bütün enterokok kökenlerine etkili olmasına karşın, enterokoklar bu antibiyotiğe karşı da hızla direnç geliştirmektedir. Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE) kökenlerinin çoğunu *E. faecium* oluşturur (30). VRE’ ler ilk kez 1988’de Uttley ve ark. (76) tarafından İngiltere’den bildirilmiş, bunu daha sonra diğer Avrupa ülkeleri ve ABD izlemiştir. Ülkemizde ilk VRE olgusu 1999 yılında Vural ve ark. (77) tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde bildirilmiştir. ABD’inde aşırı antibiyotik kullanımı ve artan kolonizasyon VRE direncinin ortaya çıkmasında en önemli nedendir. Avrupa’da ise hayvanlarda büyümeyi artırıcı faktör olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsin kullanımı, vankomisin direncinin yükselmesine neden olan en önemli etkendir (20,78). Vankomisin için üç direnç fenotipi, vankomisin ve teikoplanine direnç düzeyi, indüklenebilirlik ve aktarabilirlik temeline dayalı olarak tanımlanmıştır (79,80). Vankomisin hücre duvarını geçerek, peptidoglikan tabakasındaki pentapeptidin D-ala-D-ala terminal ucuna bağlanır ve hücre duvarı sentezini inhibe eder (34-36,81). VRE’larda ise ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirip D-ala-D-ala-laktat veya serin meydana gelir. Bu uca vankomisinin bağlanma yeteneği çok azdır (81).

Günümüzde enterokoklarda tanımlanan vankomisin direnç tipleri şunlardır:

a. VanA tipi direnç: Vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde direnç mevcuttur. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) > 256g/ ml'dir. Bu tür direnç aktarılabilir (35,38). VanA tipi dirençte yalnızca vankomisin varlığında oluşan PBP'lerin artışı sonucu beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık meydana gelir. Bu da VRE'lerin tedavisinde vankomisin ve beta-laktam grubu antibiyotik kombinasyonunun başarısını açıklamaktadır. Bu tür direnç Avrupa'da siktir (38).

b. VanB tipi direnç: Kromozomal yerleşimlidir. Vankomisine değişik düzeylerde direnç gözlenir, fakat teikoplanine duyarlıdır (1,3,35,38). MİK 32-256 g/ml'dir. Direnç aktarılabilir. Bu tür direnç ABD'de siktir (1,35,38).

c. VanC tipi direnç: Vankomisine düşük düzeyde yapısal direnç mevcuttur, teikoplanine duyarlıdır. MİK<16 g/ml'dir. Direnç yapısalıdır ve aktarılamaz. *E.casseliflavus* ve *E.gallinorum* kökenlerinde görülür (20,25).

d. VanD tipi direnç: Vankomisin ve teikoplanine dirençlidir. VanD geni kromozomaldır, konjugasyon ile aktarılamaz (1,38,81).

e. VanE tipi direnç: VanC tipi direnç ile benzerlik gösterir. *E.faecalis* BM 4405 kökeninde saptanmıştır. Bu direncin özelliği, vankomisine düşük düzeyde direnç varlığında teikoplanine direncin olmayışdır (19,33,82).

f. VanG tipi direnç: Vankomisine düşük düzeyde dirençli, teikoplanine duyarlıdır. Nadir görülen bir direnç tipi olup türler arasında aktarılamaz (83).

g. VanL tipi direnç: VanL direnç tipinin varlığı *E. faecalis*'te gösterilmiştir. Bu direnç fenotipindeki kökenler hücre duvarlarını oluştururken, peptidoglikan prekürsör ucunda D-ala-D-ser sentezi yaparlar. Vankomisine düşük seviyede direnç gösterirken teikoplanine duyarlıdırlar (84).

h. VanM tipi direnç: VanM direnç tipinin varlığı 2010 yılında bir *E. faecium* kökeninde gösterilmiştir. Bu yeni glikopeptid direnç geni VanA, VanB ve VanD direnç tipi ile ilişkili D-ala-D-lak ligazını kodlayan konjugasyonla transfer olabilen bir gendir. VanM ligaz geni 1032 baz çifti uzunluğunda olup %79.9'u VanA, %70.8'i VanB, %66.3'ü VanD ve %78.8'i VanF ile ortak olan 343 aminoasit proteinini kodladığı; VanM sekansının VanA'ya daha yakın olmasına rağmen VanD'ye daha benzer olduğu ifade edilmektedir (85).

ENTEROKOK ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisi oldukça zor ve karmaşıktır. Beta-laktamaz üretmeleri, yüksek düzeyli aminoglikozidlere, penisilinlere ve glikopeptidlere direnç geliştirmeleri tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (65).

Penisilin G, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili antibiyotikler, klinik olarak erişilebilir konsantrasyonlarda enterokokların çoğuna bakteriyostatik etkilidir. Enterokok enfeksiyonlarında bakterisidal etki klasik olarak bu hücre duvarına etkili antibiyotiklerden biri ile streptomisin veya gentamisinin kombine kullanımı ile elde edilir (65).

Bakteriyostatik etkili antibiyotikler bağışıklık sistemi baskılanmamış konakta oluşan üriner sistem enfeksiyonu, peritonit, yumuşak doku enfeksiyonu gibi derin yerleşimli ve intravasküler olmayan enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde yeterlidir. Penisilin G veya ampisilin duyarlı etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde tek başlarına yeterlidir. Önerilen tedavi süresi 7-14 gündür. Üreidopenisilinler ise karışık enfeksiyonların tedavisinde daha geniş bir spektrum elde etmek için kullanılabilir. Penisilin allerjisi olan hastalarda veya yüksek düzey penisilin direnci varlığında (özellikle *E. faecium*'da) glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılabilir. Nitrofurantoin enterokok kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonların çoğunda etkili olduğundan (%90-96) üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılabilir. Fosfomisin de enterokoklara in vitro oldukça etkili olduğundan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (30).

Kinolonlar da nitrofurantoin gibi üriner sistem enfeksiyonlarında tek başına kullanılabilir. Ancak üriner sistem enfeksiyonu dışında başka bir enfeksiyon varsa kullanılmamalıdır. Levofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine göre enterokoklara karşı in vitro daha etkilidir. Ancak siprofloksasine dirençli enterokok kökenlerine karşı, bu antibiyotiğin etkinliği azalmaktadır. Çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarında tetrasiklinler, özellikle doksisisiklin ve minosiklin kullanılabilir (30,74).

Enterokoklara bağlı gelişen endokardit ve menenjit gibi ciddi sistemik enfeksiyonların tedavisi sorun yaratmaktadır. Enterokok endokarditli hastaların çoğunda tek başına penisilin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu enfeksiyonların tedavisi, enterokokların hücre duvarına etkili bir antibiyotik ve yüksek düzeyde direnç göstermedikleri bir aminoglikozid grubu antibiyotiği içeren bakterisidal kombinasyonlar ile sağlanır. Endokardit tedavisinde günlük gentamisin dozunun iki veya üçe ve streptomisin dozunun ikiye bölünerek verilmesi önerilmektedir. Enterokok endokarditlerinin tedavisinde dört haftalık süre genellikle

yeterlidir. Ancak semptom süresi üç aydan uzun hastalarda, relapslarda, mitral ve protez kalp kapağı varlığında altı hafta süreli tedavi önerilmektedir. Enterokok endokarditi nedeniyle dört hafta 3mg/kg/gün'den daha yüksek dozda gentamisin kullanılan hastaların tümünde geri dönüşümlü nefrotoksisite ve streptomisin kullanılan hastaların %19'unda geri dönüşümsüz vestibüler toksisite geliştiği gösterilmiştir. Menenjitlerde ise iki-üç hafta süren tedavilere yanıt alınmaktadır (30,49). VRE'ye karşı afinitesi ve BOS içine penetrasyonu oldukça iyi olan linezolid, enterokoklara karşı bakteriyostatik olmasına rağmen VRE menenjitinde kullanılabilir (74).

Beta-laktamaz üreten enterokokların neden olduğu enfeksiyonlarda, imipenem ve beta-laktamaz inhibitörleri ile penisilinlerin kombine olduğu ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotikler kullanılabilir. Vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili antibiyotikler de beta-laktamaz üreten kökenlerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (65,74).

Yüksek düzey penisilin dirençli kökenlerde penisilin-aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjistik etkileşim elde edilebilmesi için, serum penisilin konsantrasyonunun MİK değerinin iki katı olması gerekmektedir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi ile bakteriyostatik veya bakterisidal etkileşim elde edilmesi, penisilin direncinin derecesi ile ilişkilidir. Bakterisidal etkileşim MİK<50 µg/mL olduğunda sağlanabilir. Ancak yüksek düzey aminoglikozid direncinin de birlikte olması, bakterisidal tedaviyi, penisilinlerin MİK değerine bakılmaksızın olanaksız hale getirir (74).

Yüksek düzey penisilin dirençli (MİK ≥16-32 µg/mL) *E. faecium* enfeksiyonlarında vankomisin verilmelidir. Çoğu vankomisin dirençli enterokoklar (özellikle *E. faecalis*) penisilin veya ampisiline duyarlıdır (MİK:0.5-2µg/mL). Bu enfeksiyonların tedavisinde ampisilin veya penisilin kullanılabilir. Hem penisiline hem de vankomisine yüksek düzeyde dirençli enterokokların (genellikle *E. faecium*) tedavisi oldukça büyük sorundur. Vankomisin ve penisilin veya ampisilin kombinasyonunun bu bakterilerin bazılarına in vitro koşullarda bakteriyostatik etki ettiği bildirilmiştir (65).

Teikoplanin, VanB tipi direnç taşıyan VRE kökenlerinin çoğuna etkilidir. Eğer yüksek düzey aminoglikozid direnci yoksa bir aminoglikozid ile birlikte kullanılarak bakterisidal etki elde edilebilir. Ancak teikoplanin tedavisi sırasında direnç gelişebileceği de bildirilmiştir. VanB tipi direnç taşıyan VRE'lerin etken olduğu endokarditlerin tedavisinde teikoplanin ve diğer bir etkili antibiyotik (örn: aminoglikozid) kombinasyonu başarılı bulunmuştur (59,65).

Vankomisin yavaş bakterisidal etkili ve oldukça zayıf doku penetrasyonu olan bir antibiyotiktir. Doz yetersizliği vankomisinin zayıf etkisine katkıda bulunabilir. Standart önerilen 5-10 mg/L arası konsantrasyonlarda bakteriyemi, endokardit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisi için yeterli olmamaktadır. Bu enfeksiyonların tedavilerinde 15-20 mg/L arası konsantrasyonlar gerekmektedir. Bu durumda ise nefrotoksisite artmaktadır. Rehberlerde bakteriyemi tedavisi için enfektif endokardit ve kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi eşlik eden spesifik enfeksiyon alanının dikkate alınması önerilmektedir (83).

Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonu olan olgularda tedavi seçenekleri sınırlı kalmaktadır. VRE izole edilen hastalarda tedaviye başlamadan önce, kolonizasyon-enfeksiyon ayrımı yapılmalıdır. Lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan hastada yüzeysel alanlarda, değiştirilen damar içi kateterlerden, intraperitoneal drenlerden, safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibiyotik tedavisine gerek yoktur (19).

Enterokok enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlayan birçok yeni antibiyotik vardır. Linezolid, kinupristin-dalfopristin, ramoplanin ve everninomisin bunlardan bazılarıdır. VRE enfeksiyonu olan olguların tedavisinde kullanılabilecek bazı antibiyotikler şunlardır:

Kinupristin-Dalfopristin

Kinupristin-dalfopristin streptogramin grubuna dahil yarı sentetik iki antibiyotiğin kinupristin ve dalfopristinin 30:70 oranında birleşmesi sonucunda oluşan bir antibiyotiktir. Kinupristin-dalfopristin 1999 yılında vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonu olan olguların tedavisinde kullanılabilecek ilk antibiyotik olarak ortaya çıkmıştır. Vankomisine dirençli *E. faecium* kökenleri bu antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen *E. faecalis* kökenlerinin çoğunluğu ve diğer bir çok enterokok türü bu antibiyotiğe dirençlidir. Kinupristin-dalfopristin bakterinin 50S ribozomal ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Kinupristin-dalfopristine karşı direnç enzimatik inaktivasyon, eflüks mekanizması ve hedef bölgenin modifikasyonu ile gelişebilir. Bu antibiyotiğin kullanılmaya başlamasıyla birlikte bu antibiyotiğe dirençli *E. faecium* olguları bildirilmiştir. Yan etkisi artralji ve miyaljidir (6,22,30).

Linezolid

Linezolid, oksazolidinon sınıfından sentetik bir antibiyotiktir. Vankomisine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etki göstermektedir. Gram pozitif bakteriler, anaerobik bakteriler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı in vitro etkili olduğu saptanmıştır. Linezolid ilk kez 2000 yılında ticari antibiyotik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Oral veya intravenöz kullanım imkanı olan bu antibiyotik kinupristin-dalfopristinin aksine hem *E. faecium* hem de diğer enterokok türlerine (*E. faecalis*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*) karşı etkindir. Bununla birlikte linezolidin diğer gram-pozitif bakterilere karşı da etkinliği mevcuttur. Aynı zamanda linezolid in vitro olarak *Neisseria gonorrhoeae* ve *N. meningitidis*'e karşı da etkindir. Klinik kullanımdaki antibiyotikleri etkileyen direnç mekanizmaları oksazolidinonları etkilememektedir. Ancak linezolid tedavisi sırasında dirençli enterokok kökenlerinin geliştiğini bildiren yayınlar da vardır (69,81).

Tigesiklin

Minosiklin türevi olan ilk glisilsiklin ilaçtır. Sadece parenteral formu bulunmaktadır. Bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilere, gram negatif bakterilere, *Acinetobacter* türlerine ve anaerob bakterilere karşı etkilidir. Deri ve yumuşak doku ve karın içi enfeksiyonlarda kullanım için onay almıştır. Serum konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle bakteriyemi varlığında tedavide yeterli olmayabileceği ve kullanımda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (83,84).

Daptomisin

2003 yılında kullanılmaya başlayan daptomisin aktinobakterilerin bir türü olan *Streptomyces roseosporus* tarafından sentezlenen bir lipopeptid antibiyotiktir (85). Hızlı bakterisidal aktivite göstermektedir. Kalsiyumun daptomisine bağlanması antibiyotikte yapısal değişikliğe yol açar, bu da antibiyotiğin bakterinin membranıyla etkileşmesini sağlar. Daptomisin lipofilik kuyruğu duyarlı gram pozitif bakterinin sitoplazmik membranına girer ve molekülün oligomerizasyonu ile membran boyunca iyon kanalları oluşur. Potasyum iyonlarının hücreden çıkışıyla hücre membranında depolarizasyon oluşturur. Hücre içinde protein, DNA ve RNA (ribo nükleik asit) sentezinde inhibisyon meydana gelir (86-88). Bakteri hücrelerini lizis yapmadan öldürür, bu da sitokin veya toksin salınımına bağlı komplikasyon riskini ortadan kaldırır (84,89,90). Daptomisin hızlı bakterisidal etkiye sahiptir. Hem üreme fazındaki hem de durağan fazdaki bakterileri öldürür. Linezolid ve vankomisinle

karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada daptomisin hızlı bakterisidal aktivite göstermiş, 13.2 saatte bakterilerin %99.9'unu öldürmüştür (91). Daptomisinin yan etkisi çok azdır; en önemli yan etkisi miyopatidir. Yapılan çalışmalarda kreatin fosfokinaz artışı ile miyopati sıklıkla birlikte görülmüştür. Hastalarda kas ağrısı, güçsüzlük gibi şikayetler gelişmiştir. Ancak doz rejimlerinin düzenlenmesiyle günümüzde kreatin fosfokinaz yükseklikleri görülmesine rağmen nadiren tedavi kesilmesi gerekli olmuştur (84).

Ramoplanin

Glikopeptidlere dirençli enterokokların gastrointestinal dekolonizasyonunda kullanılan *Actinoplanes* türlerinden elde edilen glikolipodepsipeptidtir. Ramoplanin vankomisinden farklı olarak bakteri duvar sentezini D-Ala-D-Ala kısmına bağlanmadan engellemektedir. Bu etkisini N-asetilglikozamil transferaz enzimini inhibe ederek göstermektedir. Ramoplanin *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Clostridium* türlerine karşı bakterisidal etkiye sahiptir. Bu antibiyotik oral yolla alındığında gastrointestinal sistemden emilmez ve dışkıda yüksek konsantrasyonda saptanır (92,93).

Klinafloksasin ve sitafloksasin, kinolon grubundan yeni antibiyotikler olup VRE kökenlerine karşı etkilidirler.

E. faecium hastane izolatlarının glikopeptid ve betalaktam direncinin yanı sıra aminoglikozid, kinupristin-dalfopristin, linezolid ve daptomisin direnci sorun oluşturmaktadır. Özel klinik durumlarda tigesiklin, lipoglikopeptidler (dalbavansin, oritavancin ve telavancin) ve sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol) gibi yeni ve ampisilin, kloramfenikol, doksisisiklin, minosiklin ve nitrofurantoin gibi bazı eski antibiyotikler dirençli enterokok kökenleriyle gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Endokardit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotikler bile tedavi sorununu tam olarak çözmüş değildir (93).

ENTEROKOK BAKTERİYEMİLERİNİN ÖNLENMESİ

Hastalık Kontrol Merkezi ve Önleme Merkezi (CDC), özellikle VRE'nin neden olabileceği ciddi enfeksiyonları (enterokok bakteriyemisi gibi) gözönüne alarak, bunları önlemeye yönelik şu önerilerde bulunmuştur (94-96):

Eğitim

Hastane personeli bu enfeksiyonun bulaşma yolları, ciddiyeti ve korunma stratejileri yönünden eğitilmelidir.

Mikrobiyoloji Laboratuvarı Tarafından Vankomisin Direçli Enterokokların Erken Saptanması ve Bildirilmesi

Bu uygulamaya transplantasyon üniteleri, yoğun bakım üniteleri ve onkoloji servislerinden başlanabilir. Bu bölümlerdeki hastalardan periyodik olarak alınan dışkı ve rektal sürüntü kültürleri ile dirençli enterokokların dağılımı takip edilmelidir.

Hastanede Bulaşmanın Önlenmesi ve Kontrolü

Enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır. Bu amaçla dirençli enterokoklarla (VRE gibi) enfekte veya kolonize olan hastalar tek kişilik odalarda yatırılması, hasta odasına girerken, vücut salgıları ile temas ederken eldiven takılması ve kritik olmayan cihazların (steteskop gibi) VRE'li hastalarda ayrı olması önerilmektedir.

Aşırı Vankomisin Kullanımının Kısıtlanması

Ateşli nötropenik hastalarda, negatif kültürlerle rağmen empirik vankomisin kullanımı ve MRSA (metisilin dirençli *S. aureus*) taşıyıcılığının eradikasyonunda vankomisin kullanımı önlenmelidir.

El Yıkama

Hastaya ve hasta salgılarıyla kirlenmiş eşyalara temas etmeden önce ve sonra herkesin ellerini yıkaması önerilmelidir (94-96).

Sonuç olarak; nozokomiyal patojen olarak görülme sıklığı artan enterokoklar arasında çeşitli antibiyotiklere karşı direncin yayılması, artan dirençle beraber tedavide kullanılacak antibiyotik seçimini güçleştirmektedir. Hem dirençli enterokok kökenlerinin hastane içindeki yayılımını hem de enterokoklara bağlı bakteriyemideki artışı azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemleri arttırılmalı, gereksiz antibiyotik kullanımı kısıtlanmalı ve enterokokların duyarlılık paternleri yakından takip edilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA ÖZELLİKLERİ

Enterokoklara bağı kan akımı enfeksiyonu saptanan hastalarda, altta yatan risk faktörlerinin tespit edilmesi, risk faktörlerinin önlenmesi ve doğru antibiyotik kullanımı konularında stratejiler geliştirilmesi amacı ile bir retrospektif vaka-kontrol çalışması yapıldı.

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde 01.02.2010-01.02.2011 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, kan kültüründe enterokok üremesi olan (çalışma grubu) ve kan kültüründe üreme olmayan (kontrol grubu) hastaların dosyaları incelenerek klinik bilgilere ulaşıldı. Kontrol grubu; vakalarla benzer cinsiyet dağılımı gösteren, yaşı vaka grubuyla ± 3 yaşta olan, kan kültürlerinde üreme olmayan ve aynı serviste yatışı bulunan kişilerden randomize olarak seçildi. Her bir vaka için ikişer adet kontrol alındı. Birden fazla enterokok bakteriyemisi epizodu olan hastalarda sadece ilk epizod çalışmaya alındı. Vaka ve kontrol grubundaki hastalar, yatış dönemi ve yatırılan servis açısından eşleştirildi.

Araştırma Grubuna Dahil Olma Kriterleri

Aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan hastalar araştırmaya dahil edildi:

- Kan kültüründe enterokok cinsi bakteri üremesi,
- Hastanın 18 yaşından büyük olması,
- Hastada bakteriyemiye ait klinik bulguların bulunması,
- Kan kültüründe enterokok cinsi bakteri üremesi olan hastaların ölene veya kültür alınmasından sonra 30. güne kadar takip edilmiş olması.

Araştırma Grubundan Çıkarılma Kriterleri

Aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan hastalar araştırmaya dahil edilmedi:

- a. 18 yaşından küçük hastalar,
- b. Hastada hiçbir klinik bulgular olmadan kan kültüründe enterokok cinsi bakteri üremesi.

Verilerin Toplanması

Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı konulan hastalarda, kanda enfeksiyon etkeni enterokokların saptanması ile bakteriyemi tanısı konuldu. Veriler değerlendirilmek üzere izlem formlarına aktarıldı. İzlem formu, hasta bilgileri, hastaya ait genel risk faktörleri, girişimsel risk faktörleri, hastalığı ile ilgili sınıflamalar, semptomlar, fizik muayene bulguları, biyokimyasal sonuçlar, mikrobiyolojik sonuçlar, tedavi ve klinik takip bölümlerinden oluştu. Çalışma formu dokuz ayrı bölümden oluştu (Ek 1). Veriler analiz edilmek üzere düzenlenen formlara aktarıldı (Ek 1). Enterokokların etken olduğu kan akım enfeksiyonlarının gelişimi için risk oluşturabilecek faktörlerin analizi, enfeksiyon tanısı konulana kadar olan süreçte elde edilen verilerden yola çıkılarak yapıldı. Kontrol grubu için ise hastanedeki yatış süresi boyunca toplanan verilerden risk analizi planlandı. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra en az 30 gün süre ile takip edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 08.06.2011 tarih, 12/08 karar numarası ve TÜBADK 2011/122 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 2).

ENFEKSİYON TİPLERİ TANIMLARI

Hastane enfeksiyonu tanısı, CDC tanı kriterlerine göre dosya bilgilerinden elde edilen verilerle kaydedilmiştir (97).

Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasına bakteriyemi denir. Bakteriyemi tanısı kan kültüründe bakterinin üretilmesi ile konur.

Gerçek Bakteriyemi

Her pozitif kan kültürünün, hastadan sorumlu hekim tarafından, gerçek enfeksiyon etkeni mi yoksa kontaminasyon mu olduğu değerlendirilmelidir. Değerlendirmede; hastanın hikayesi, bulgular, vücut ısısı, klinik seyir, kan kültürü sonuçları, vücudun diğer yerlerinden alınan kültür sonuçları ve pozitif kan kültürlerinin sayısı gözönünde bulundurulur.

Hastada semptomların veya klinik belirtilerin olmaması, beklenilmeyen kültür pozitifliği, genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Pozitif kan kültürü klinik olarak önemli ise bu gerçek bakteriyemi olarak isimlendirilir.

Psödobakteriyemi

Laboratuvarda pozitif bulunan bir kan kültürü her zaman hastada gerçek bakteriyemiye yansıtmaz. Kontaminasyon olarak isimlendirilen bu durum, son zamanlarda psödobakteriyemi olarak adlandırılmaktadır. Başka bir deyişle, psödobakteriyemi hastanın kan dolaşımı dışındaki bir yerden kaynaklanmaktadır (98).

Polimikrobiyal Bakteriyemi

Bir bakteriyemik epizodda birden fazla bakterinin üretilmesi polimikrobiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir.

Primer Bakteriyemi

Pozitif kan kültürü elde edildiği zaman, hastada aynı bakterinin üretildiği başka bir anatomik yerin olmaması hali, primer bakteriyemi olarak tanımlanır. İntravenöz veya intraarteriyel kateterlere bağlı gelişen bakteriyemiler de genellikle primer bakteriyemiler içinde değerlendirilir (99,100).

Sekonder Bakteriyemi

Vücudun herhangi bir anatomik yerindeki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemilerdir. Laboratuvar olarak, enfeksiyon odağından alınan kültürde ve kan kültürlerinde aynı bakterinin izole edilmesi ile tanı konur. Postoperatif yara enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve pnömoniye bağlı bakteriyemiler sekonder bakteriyemilerdir.

Hastane Kökenli Bakteriyemi

Hastaneye yatışta hiçbir enfeksiyonu olmayan hastanın, hastaneye yattıktan 48 -72 saat sonra alınan kan kültüründe klinik olarak önemli kan kültür pozitifliğinin olması, hastane kökenli bakteriyemi olarak isimlendirildi. Damar içi katetere bağlı bakteriyemi de nozokomiyal bakteriyemi olarak kabul edilmiştir. Hasta başka bir hastaneden gönderilmiş ise o hastanedeki yatış tarihi dikkate alındı.

Sağlık Hizmeti İle İlişkili Bakteriyemi

Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme eşliğinde aşağıdakilerden birinin varlığında sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi olarak isimlendirildi;

- Son 30 gün içinde damar içi tedavi, ayaktan kemoterapi ya da yara bakımı görmüş ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak,
- Son 90 gün içinde en az 2 gün bir hastanede yatmış olmak,
- Bir bakımevinde ya da uzun süreli bakım kuruluşunda kalmak.

Toplum Kökenli Bakteriyemi

Hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olan hastalardaki enfeksiyonlar toplum kökenli bakteriyemi olarak tanımlandı.

Kan akımı enfeksiyonu düşünülen hastalarda etiyolojik tanının konulmasında, kan kültürleri ve primer enfeksiyon odağından alınan kültürlerin sonuçları temel alındı. Mikrobiyolojik kültürler özellikle antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce alındı.

Sepsis İle İlgili Tanımlar

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) değişik ağır klinik durumlara karşı gelişen inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı (pankreatit, yanık, çoklu travma gibi) nedenlere bağlı olarak gelişebilir. İnflamatuvar yanıt, klinik olarak aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması ile tanınır. Bu durumlar:

- Vücut ısısının 38°C'nin üstünde veya 36°C'nin altında olması,
- Kalp atım hızının 90/dakikanın üstünde olması,
- Solunum hızının 20/dakikanın üstünde olması veya arteriyel karbondioksit basıncının 32 mm Hg'nın altında olması,

- Lökosit sayısının $12000/\text{mm}^3$ üstünde veya $4000/\text{mm}^3$ altında olması, periferik yaymada %10'un üstünde band formunun bulunmasıdır.

Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğu; oligüri, laktik asidoz veya mental durumda akut değişikliği kapsayabilir, fakat bu bulgularla sınırlı değildir.

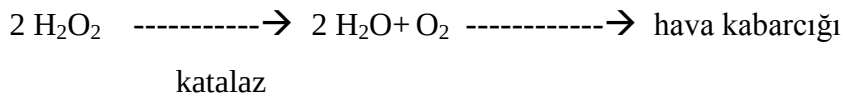
Septik şok: Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu bulgularının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesidir.

Multiorgan yetmezliği: Bakteriemi sonucu en az 24 saatlik dönemde üç veya daha fazla organda yetmezlik görülmesidir (99).

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN ENTEROKOKLARIN TANIMLANMASI

Çalışma döneminde hastanemizde yatarak tedavi gören ve ateş yüksekliği olan hastalardan alınan kan kültürlerinin sonuçları temel alındı. Kan kültürleri otomatize kan kültürü sistemi olan BaCT/ALERT 3D 460 (Biomerux, France) cihazında yedi gün inkübasyona bırakıldı. Bu sistemde pozitif sinyal veren kan kültürleri ileri tanımlama için koyun kanlı agar ve çukulatamsı agara ekildi ve gram boyama için birer adet preparat hazırlandı. Gram boyalı preparatlar lökosit varlığı, bakteri özellikle gram pozitif kok görülüp görülmemesi yönünden araştırıldı. Çukulatamsı agar %5-10 CO₂ içeren ortamda, koyun kanlı agar ise 36,5° C - 37°C ısıda inkübe edildi. 37°C derecede 24-48 saat inkübasyondan sonra konvansiyonel yöntemler ile tür tayini ve antibiyogramları yapıldı. Üreyen gram pozitif koklara öncelikle katalaz enzimi bakılarak stafilokok/ enterokok ayırımına gidildi.

Katalaz testi:



Enterokoklar, sitokrom enzimleri olmadığı için katalaz testinde negatif reaksiyon verirler. Bu amaçla lam üzerine besiyerlerinde üreyen kolonilerden bir miktar bakteri konularak üzerine 1-2 damla %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatıldı. Hava kabarcıkları oluşturmayan bakteriler katalaz negatif olarak değerlendirildi.

Konvansiyonel Yöntem

Koyun kanlı agarda alfa hemoliz yapan koloniler ve hemoliz yapmayanlar şüpheli olarak değerlendirildi. Bunlara, gram boyama yapıldı ve katalaz enzimi bakıldı. Katalaz negatif gram pozitif koklarda, PYR ve LAP bakıldı, safra eskülin agara ve arabinoz besiyerine ekim yapılarak tür ayırımına gidildi. Katalaz negatif bu bakteriler safra eskülin agara ekilip 35°C-37°C'de inkübe edildi. %40 safralı ortamda üreyerek eskülini hidrolize eden ve besiyerinde siyah pigmentasyon oluşturan bakteriler safra eskülin pozitif kabul edilip % 6.5'luk NaCl'de üreyip üremedikleri kontrol edildi. Bunun için %6.5'luk NaCl içine yeni pasaj yapılmış kültürlerden ekim yapılarak 35°C-37°C'de 3 saat süreyle inkübe edildi. 3 saat sonunda %6.5'luk NaCl'den koyun kanlı agara pasaj alınarak 35°C-37°C'de 18-24 saat inkübe edilmek üzere etüve kaldırıldı. Bu pasajlarda gram pozitif kok üremesi üzerine bakterilerin % 6.5'luk NaCl deneyi pozitif kabul edildi. Ardından PYR testi yapılarak PYR pozitif bakteriler *Enterococcus* spp. kabul edilerek LAP bakıldı ve arabinoz besiyerine ekilerek tür ayırımına gidildi. 24 saatlik inkübasyon sonrası biyokimyasal özellikleri, üreme özellikleri ve renk değişimleri gözlemlenerek tiplendirildi. Ayrıca kolonilerden Müller Hinton Broth ile 0,5 Mc Farland bulanıklığında ($\times 10^8$) bakteri süspansiyonu hazırlandı ve Müller Hinton agar besiyerine 0.01 ml yayıldı. Üzerlerine antibiyotik diskleri yerleştirilerek 24 saat inkübasyon sonucunda disk çevrelerindeki zonlar ölçüldü.

Safra eskülin testi: Bu test belirli bazı bakterilerin (enterokoklar ve D grubu streptokoklar) eskülini %4 safra tuzlu veya %40 safralı ortamda hidrolize etmesi temeline dayanır. Eskülinin safralı ortamda hidrolizi glikoz ve eskületinin açığa çıkmasına yol açar. Eskületin zamanla besiyerindeki ferrik iyonlarla reaksiyona girerek siyah yaygın bir kompleks oluşturur. Bu testi yapmak için koloniden iğne özeyle inokulum alınıp tüpteki eğik besiyerine ekildi. 35°C'de 18-24 saat inkübe edilir. Besiyerinde oluşan siyahlık testin pozitif olduğunu gösterir. Enterokoklar, bazı viridans streptokoklar, safra eskülin agarda pozitif reaksiyon verir iken diğer streptokoklar negatif sonuç verir.

Pyrolidonly-beta naphilamide testi: PYR testi, enterokoklar ve A grubu beta hemolitik streptokokların identifikasyonunda kullanılan önemli bir testtir. Bu testte kullanılan PYR substratı *L-pyrrolidonyl-beta-naftilamid*'dir. Bu substrat spesifik bakteriyel aminopeptidaz enzimiyle hidrolize edilir. Sonuçta serbest beta naftilamid açığa çıkar ve bu son ürün N, N dimetil aminocinamaldehit eklenmesiyle tespit edilir. Oluşan kırmızı renk pozitif reaksiyonu gösterir. Hızlı testte PYR emdirilmiş filtre kağıdı üzerine şüpheli koloniden 2-3 adet konularak önce PYR broth damlatılır, 5 dakika beklenir. Ardından PYR reageni

bulunan diğer ayıraç damlatılıp 30-60 saniye içerisinde pozitif reaksiyon için kırmızı renk oluşması beklenir. Sarı veya portakal rengi negatif olarak değerlendirilir.

Tuz tolerans testi: Enterokoklar %6.5'luk NaCl içeren ortamda ürerler. Bu testi gerçekleştirmek için, 2-3 koloni bakteri %6.5 NaCl içeren buyyon içerisine ekildi. Buyyonda üreme sonucu bulanıklık oluşturan kökenler pozitif olarak değerlendirildi.

Nitrosefin diski: Beta laktamaz varlığı, nitrosefin diski (Cefinase, Becton Dickinson and Company Spraks, ABD) ile araştırıldı. Ticari formu hazır olarak alındı. Bir öze dolusu distile su ile nemlendirildi ve üzerine şüpheli koloniden 1-2 adet konuldu. Rengin mora dönmesi pozitif olarak kabul edildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda, pozitif kontrol için *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

Epsilon test yöntemi: Epsilon test (E-test) yöntemi ile vankomisin dirençli kökenlerin MİK değerleri saptandı. Üreyen bakterilerin 0.5 Mc Farland ayarındaki süspansiyonu Mueller-Hinton agar üzerine yayıldıktan sonra üzerine E-test stripler yerleştirildi. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda E-testler üretici firmanın önerileri doğrultusunda inhibisyon zonunun antibiyotikli şeridi kestiği noktadaki antibiyotik MİK konsantrasyonu olarak değerlendirildi. E-testler CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute)'ın önerileri doğrultusunda MİK $\geq$ 32 µg/mL olması durumunda enterokok suşları vankomisine dirençli olarak kabul edildi.

VITEK 2 Otomatik İdentifikasyon ve Antibiyogram Sistemi

0.5 Mc farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonları GP kartları kullanılarak identifikasyonları ve ASTP 592 kartları kullanılarak antibiyogramları yapıldı (antibiyogramda MİK değerleri bakıldı).

POTANSİYEL RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin analizi için enterokok bakteriyemisi tanısından bir ay öncesine kadar olan dönemde olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri dikkate alınmıştır. Aşağıdaki faktörler risk analizi için değerlendirilmiştir:

Hastalara ait, yaş, cinsiyet, yattığı servis, yatış tanısı, Charlson indeksi (Tablo 2), yoğun bakımda yatış öyküsü, hastanede 15 günden daha uzun süre yatış olması ve malignite varlığı (hematolojik veya solid organ), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, DM, gastrointestinal sistem (GİS) hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik karaciğer hastalığı, travma, peptik ülser,

HIV enfeksiyonu, serebrovasküler olay (SVH) gibi altta yatan hastalıkların varlığı araştırıldı. Antiasid kullanma, nötropeni, kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, kortikosteroid dışı immünsüpresif tedavi kullanımı, antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanma süresi, kullanılan antibiyotığın adı, kateter varlığı (santral veya periferik venöz kateter, üretral kateter, abdominal kateter, toraks drenaj kateteri), parenteral beslenme, endoskopik girişim, mekanik ventilasyon uygulanması, diyaliz, radyoterapi gibi risk faktörlerine bakıldı. Geçirilmiş operasyon (abdominal cerrahi ya da abdomen dışı cerrahi), mortalite oranları, bakteriyemi zamanı, bakteriyeminin türü, hastaların klinik ve rutin laboratuvar testleriyle enfeksiyon varlığı araştırıldı. Hastalardan kan kültürleri dışında, primer enfeksiyon odağının belirlenmesi amacıyla alınan diğer kültürler de incelendi. Periferik yayma, lökosit, hemoglobin, CRP (C Reaktif Protein) değerleri, trombosit sayısı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi ve yapılan diğer radyolojik ve laboratuvar tetkikler enfeksiyon odağı ve bakteriyeminin türünü tespit etmek amacıyla değerlendirmeye alındı.

Tablo 2. Charlson kobormidite indeksi (101)

Komorbidite	Ağırlıklı Puan*
Miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ dokusu hastalığı Gastrik ülser Hafif karaciğer hastalığı Diabetes mellitus	1
Hemipleji Orta/ağır böbrek yetmezliği Diabetes mellitus (hedef organ hasarı +) Solid tümör Lösemi / lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör AIDS	6

*Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesi ile elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her on yıl için bir puan eklenir (50-59:1 puan, 60-69:2 puan gibi).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (102):

Bir hastaya üriner sistem enfeksiyonu tanısı koyabilmek için üç parametreye gereksinim vardır:

1. Üriner sistem enfeksiyonuna ait klinik belirti ve/ya bulgular,
2. Üriner sistemin bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt (piyüri) (nötropenik hastalar dışında),
3. İdrar kültüründe bakteriüri saptanması.

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (103-107)

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- 1- Ateş, pollaküri, disüri veya suprapubik duyarlılık bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi,
- 2- Ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması
 - “Dipstick” testinin lökosit esteraz ve /veya nitrat için pozitif olması,
 - Piyüri (1 ml idrarda ≥ 10 lökosit veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde her alanda ≥ 3 lökosit),
 - Santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyaması ile incelenmesinde bakteri görülmesi,
 - Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe ≥ 100 koloni/ml aynı üropatojenin (Gram negatif bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) üremesi,
 - Uygun antibiyotik tedavisi alan bir hastada üropatojen bir bakterinin $\leq 10^5$ koloni/ml saf olarak üremesi,
 - Doktorun üriner sistem enfeksiyonu tanısı koyması,
 - Doktorun uygun antibiyotik tedavisini başlaması.

Kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmuştur (100,108-110):

1. Kateter ucu ve en az bir perkütan alınan kan örneği kültüründe aynı bakterinin üremesi veya,
2. Bir periferik venden ve bir kateterden alınan toplam iki kan kültüründe kantitatif kan kültürü veya kan kültürünün pozitifleşme zamanı kriterlerine uygun pozitiflik saptanması ile konulur.

Kantitatif kan kültürü: Kateterden alınan kanda üreyen koloni sayısının, periferik venden alınan kanda üreyen koloni sayısının en az üç katı olması, kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonunu tanımlar (100,108-110).

Kan kültürünün pozitifleşme zamanı: Kateterden alınan kandaki bakterilerin üreme zamanının, periferik venden alınan kandaki bakterilerin üreme zamanından en az iki saat önce olması kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonunu tanımlar (100,108-110).

3. Semikantitatif kültür yönteminde (Maki yöntemi), kateterin 5 cm'lik distal uç kısmı steril koşullar altında %5'lik koyun kanlı besiyerinin üzerine konarak ileri geri dört kez sürülerek ekilir. Besiyeri etüvde 35° C'de 24-48 saat süre ile inkübe edilir. 15 koloni oluşturan birimin üzerinde üreme olması kateter ile ilişkili enfeksiyon için anlamlı kabul edilir (108-110).

Enfektif endokardit tanısı Modifiye Duke Kriterleri'ne göre konulmuştur (111):

Kesin enfektif endokardit

1. Patolojik kriterler;

- Kültür veya histolojik inceleme ile vejetasyon, intrakardiyak apse veya embolide mikroorganizmaların gösterilmesi,
- Aktif endokardit histolojisi gösteren vejetasyon veya intrakardiyak apse varlığının patolojik olarak konfirme edilmesi.

1. Klinik kriterler;

- İki major kriter veya,
- Bir major ve üç minor kriter veya,
- Beş minor kriter.

Olası enfektif endokardit

- Bir major + bir minor kriter veya üç minor kriter

Red kriterleri

- Endokardite ait olduğu düşünülen belirti ve bulguları açıklayabilecek kuvvetli bir alternatif tanının bulunması veya,
- Enfektif Endokardit (EE) belirti ve bulgularının dört gün veya daha kısa süreli antibiyotik tedavisi ile kaybolması veya,
- Dört gün veya daha kısa süreli antibiyotik tedavisi alan hastalarda cerrahi veya otopsi materyalinde EE lehine patolojik bulgu saptanmaması.

Major Kriterler

1) Kan kültürü pozitifliği:

a. EE için tipik olan etkenlerin en az iki ayrı kan kültüründe üremesi (Viridans grubu streptokoklar, *Streptococcus bovis*, HACEK grubu, *S. aureus* ya da primer odak yokluğunda enterokoklar),

b. EE etkeni olabilecek etkenlerin sürekli olarak kan kültürlerinde üremesi (12 saatten daha fazla ara ile alınan ≥ 2 kan kültüründe üreme ya da birincisi ve sonuncusu arasında en az bir saat olan üç kan kültüründe ya da daha fazla sayıda kan kültüründe üreme olması),

c. *Coxiella burnetti* için tek şişe kan kültüründe üreme olması ya da antifaz I immün globulin G antikor titresinin $>1:800$ olması.

2) Endokardiyal tutulum göstergesinin olması:

a. Aşağıda tanımlanan EE için pozitif kabul edilen ekokardiyografi bulgularından birinin saptanması:

- Kalp kapakları veya destekleyici yapıları üzerinde, jet yetmezlik akımlarının yolu üzerinde ya da implante edilmiş materyaller üzerinde alternatif anatomik bir açıklaması bulunmayan osilasyon gösteren bir kitle saptanması veya,

- Apse veya,
- Protez kapakta yeni ortaya çıkan ayrılma.

b. Yeni ortaya çıkan valvüler yetmezlik (eski üfürümün şiddetinde artma ya da karakterinde değişme yeterli değil).

Minor Kriterler

1. EE için predispozisyon yaratan durumlar: Altta yatan kalp hastalığı veya intravenöz ilaç kullanımı,

2. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ olması,

3. Vasküler fenomenler: Major arteryel emboli, septik pulmoner infarkt, mikotik anevrizma, intrakranial kanama, konjunktival kanama, Janeway lezyonları,

4. İmmünolojik fenomenler: Glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, Romatoid faktör pozitifliği,

5. Mikrobiyolojik kanıt: Yukarıda belirtilen major kriter özelliklerini tutmayan kan kültürü pozitifliği veya EE etkeni olabilecek bir mikroorganizma ile aktif enfeksiyonu işaret eden bir serolojik test pozitifliği,

6. Ekokardiyografik bulgular: EE'i düşündüren ancak major kriteri tam olarak karşılamayan bulgular.

PROGNOSTİK KRİTERLER

Değerlendirmeye alınan mortalite ile ilişkili prognostik faktörler: Yaş, cinsiyet, yatış yapılan servis, bakteriyemi öncesi dönemde hastanede yatış varlığı, hastanede yatış süresi, Charlson indeksi, altta yatan hastalıklar, üreyen enterokok türü, enfeksiyon kökeni, CRP yüksekliği ve lökositoz varlığı, ateş yüksekliği varlığı, DİK, hipotansiyon, ağır sepsis ya da septik şok klinik tablolarının varlığı, santral venöz kateter ve foley sonda varlığı, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi alma, antibiyotik kullanma süresi ve bakteriyemi zamanıdır.

- Bakteriyemi zamanı: Hastaneye yatış gününden ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır.
- Hastanede yatış süresi: Başka bir sağlık kurumundan hastanemize sevk edilmişse o kuruma yatışının ilk gününden itibaren hesaplandı.
- Hastanede yatış varlığı: Bakteriyemi öncesi bir aylık dönemde hastanede yatış varlığı olarak tanımlandı.
- Ölüm zamanı: Kan kültüründe mikroorganizmanın ürediği günden hastanın ölümüne kadar geçen gün sayısı olarak tanımlandı.
- Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi: Üreyen bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiğin 24 saatten daha geç başlanması ya da üreyen etkenin başlanılan antibiyotiğe duyarlı olmaması olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına kolmogorov simirnov testli ile bakıldı. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Ki-kare koşulları sağlanamadığında Fischer test kullanıldı. Değişkenlerin etki düzeyini araştırmada lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatiksel analizlerde için SPSS 19.0 (Seri no: 10218500) adlı istatistiksel paket program kullanılmıştır.

BULGULAR

HASTA ÖZELLİKLERİ VE MİKROBİYOLOJİK BULGULAR

Çalışma döneminde hastanemizde yatmış olan ve bilgilerine ulaşılabilen 107 hastada enterokokların etken olduğu kan akımı enfeksiyonu saptandı. On iki hasta klinik semptomları olmadığı için geçici bakteriyemi olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 95 hasta çalışma grubunu ve aynı dönemde hastanemizde yatan ancak kan kültürlerinde üreme olmayan toplam 190 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmanın yapıldığı 12 aylık dönemde hastanemize 28593 erişkin hasta tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı. Çalışma döneminde enterokok cinsi bakterilere bağlı kan akımı enfeksiyonu sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklinde idi ve hastanemizdeki bakteriyemilerin %7'sini oluşturdu.

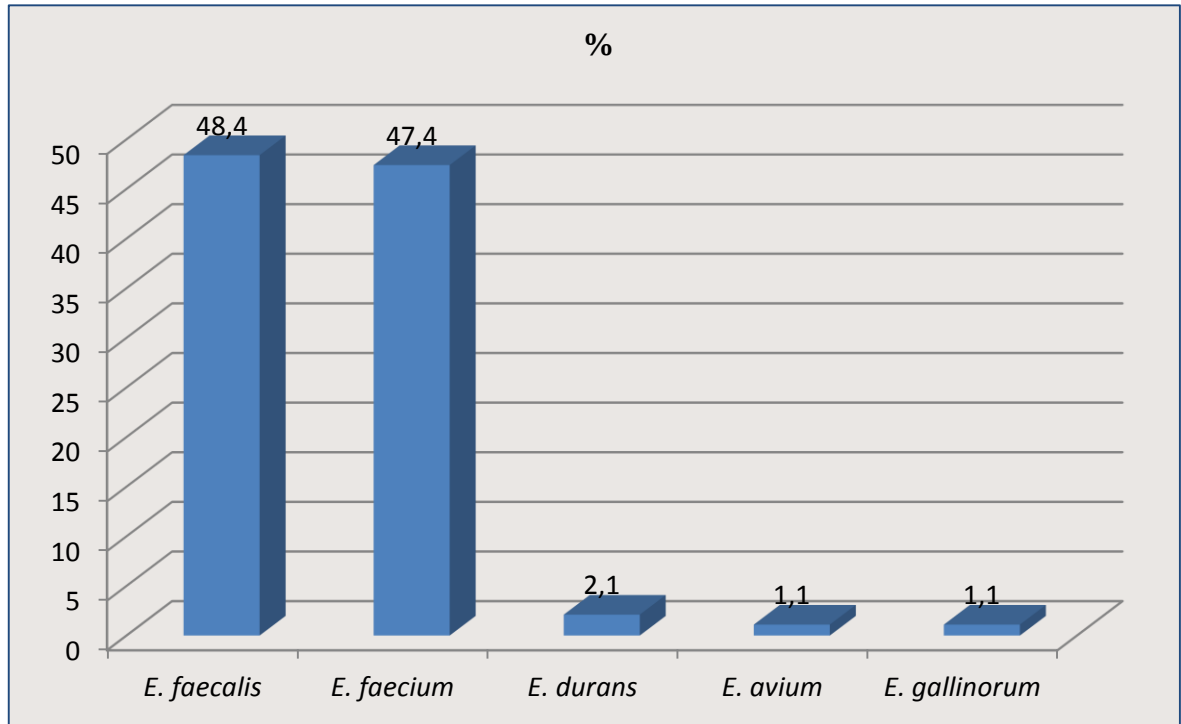
Vaka grubunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 62.2 ± 16.4 (21-88) yıl; kontrol grubunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 62.2 ± 16.1 (23-88) yıl idi. Vaka grubunda kadın sayısı 48 (%50.5), erkek sayısı 47 (%49.5); kontrol grubunda kadın sayısı 96 (%50.5), erkek sayısı 94 (%49.5) idi (Tablo 3).

Vaka grubunu oluşturan hastaların kan kültürlerinde üreyen enterokokların 46 (%48.4)'sı *E. faecalis*, 45 (%47.4)'i *E. faecium*, ikisi (%2.1) *E. durans*, biri (%1.1) *E. avium* ve biri *E. gallinarum* idi (Şekil 1).

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

		Vaka grubu		Kontrol grubu		*p
		n:95	%	n:190	%	
Cinsiyet	Kadın	48	50.5	96	50.5	1.000
	Erkek	47	49.5	94	49.5	1.000
Yaş (ortalama)		62.2 ± 16.4		62.2 ± 16.1		0.959

*Ki-kare test/Mann-Whitney u test, %95 güven aralığı.



Şekil 1. İzole edilen enterokokların dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan hastaların 84'ünde (%88.4) hastane kökenli bakteriyemi, yedisinde (%7.4) sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi ve dördünde (%4.2) toplum kökenli bakteriyemi saptandı. Enterokok bakteriyemilerinin 60'ı (%63.2) primer, 35'i (%36.8) sekonder bakteriyemi idi. Enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu gelişen olgular enfeksiyon kaynağı açısından incelendiğinde; santral venöz katetere bağlı kan akımı enfeksiyonu (%32.7) ilk sırayı alırken, üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanan kan akımı enfeksiyonları (%14.7) ikinci sırayı aldı (Tablo 4). Çalışmamızda enterokok endokarditi altı vakada (%6.3) ve enterokok menenjitleri iki vakada (%2.1) görüldü.

Tablo 4. Vaka grubunun bakteriyemi özelliğinin irdelenmesi

	n: 95	%
Bakteriyemi tipi		
Primer bakteriyemi	60	63.2
Sekonder bakteriyemi	35	36.8
Bakteriyemi özelliği		
Monomikrobiyal	56	58.9
Polimikrobiyal	39	41.1
Enfeksiyon kökeni		
Hastane kökenli bakteriyemi	84	88.4
Sağlık bakımı ile ilişkili bakteriyemi	7	7.4
Toplum kökenli bakteriyemi	4	4.2
Bakteriyemi kaynağı		
Kateter enfeksiyonu	31	32.7
İdrar yolu enfeksiyonu	14	14.7
Karın içi enfeksiyon	9	9.6
Enfektif endokardit	6	6.3
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	3	3.2
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu	2	2.1
Solunum sistemi enfeksiyonu	1	1.1
Bilinmiyor	29	30.5

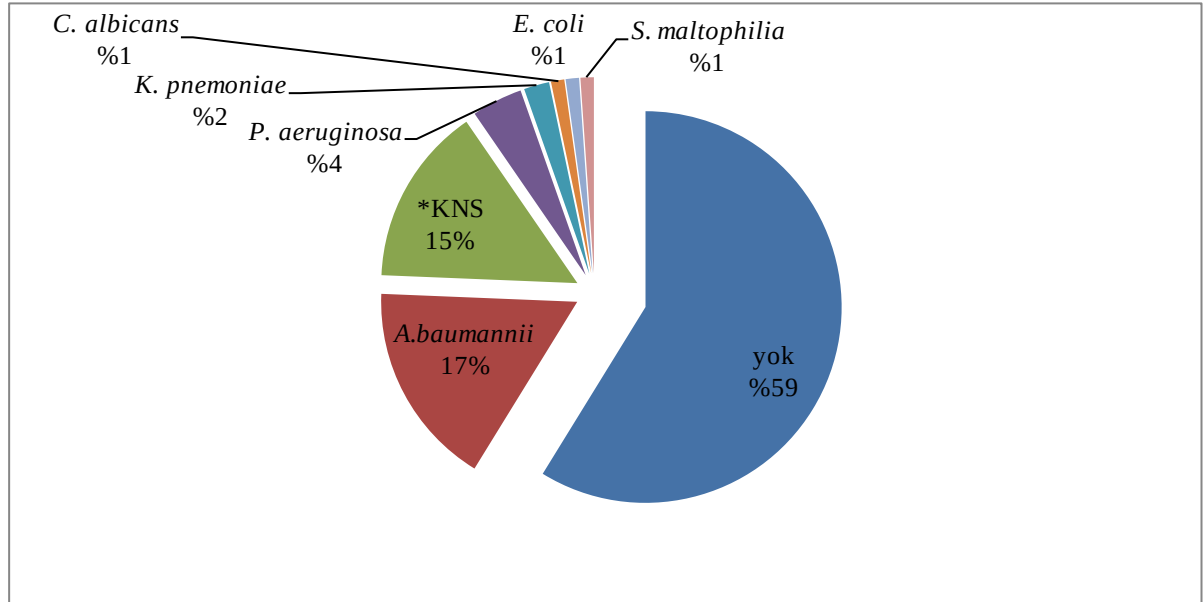
Hasta örneklerinden izole edilen enterokokların dağılımı incelendiğinde 51 (%53.7) vakada sadece kan kültüründe, 19 (%20) hastada hem kan kültüründe hem de santral venöz kateter ucu kültüründe, 11 (%11.6) hastada ise hem kan kültüründe hem de idrar kültüründe enterokok üremesi saptandı (Tablo 5).

Enterokok bakteriyemilerinin 56'sı (%59) monomikrobiyal, 39'u (%41) polimikrobiyal bakteriyemi idi. Polimikrobiyal bakteriyemilerde kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteriler: *Acinetobacter baumannii* (%17), koagülaz negatif stafilokoklar (%15) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%4) idi (Şekil 2).

Tablo 5. Hasta örneklerinden izole edilen enterokokların dağılımı

	n: 95	%
Santral venöz kateter ucu kültürü +kan kültürü	19	20.0
İdrar kültürü+kan kültürü	11	11.6
Batın içi sıvı kültürü+kan kültürü	5	5.3
Derin doku kültürü+kan kültürü	4	4.2
BOS kültürü+kan kültürü	2	2.1
Yara sürüntü kültürü+kan kültürü	2	2.1
Plevra sıvısı kültürü+kan kültürü	1	1.1
Sadece kan kültüründe üreme varlığı	51	53.7

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı.



*KNS: Koagulaz Negatif Stafilokok.

Şekil 2. Kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen mikroorganizmalar

Vaka ve kontrol gruplarının izlendiği servislerin dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir. Enterokok bakteriyemisinin sık olarak saptandığı üniteler: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi (%14.7), Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (%13.7), Nöroloji Servisi (%12.6), Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (%11.6), Hematoloji Servisi (%10.5), Genel Cerrahi Servisi (%6.3) ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (%6.3) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarının servislere göre dağılımı

Servisler	Vaka grubu		Kontrol grubu	
	*n:95	%	n:190	%
Dahili Yoğun Bakım Ünitesi	14	14.7	28	14.7
Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	13	13.7	26	13.7
Nöroloji Servisi	12	12.6	24	12.6
Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi	11	11.6	22	11.6
Hematoloji Servisi	10	10.5	20	10.5
Genel Cerrahi Servisi	6	6.3	12	6.3
Koroner Yoğun Bakım Ünitesi	6	6.3	12	6.3
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi	4	4.2	8	4.2
Medikal Onkoloji Servisi	4	4.2	8	4.2
Göğüs Hastalıkları Servisi	2	2.1	4	2.1
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi	2	2.1	4	2.1
Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi	2	2.1	4	2.1
Kalp Damar Cerrahisi Servisi	2	2.1	4	2.1
Üroloji Servisi	2	2.1	4	2.1
Beyin Cerrahisi Servisi	1	1.1	2	1.1
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi	1	1.1	2	1.1
Gastroenteroloji Servisi	1	1.1	2	1.1
Plastik Cerrahi Servisi	1	1.1	2	1.1
Radyasyon Onkolojisi Servisi	1	1.1	2	1.1

Vaka grubunda lökositoz ($p=0.028$), CRP yüksekliği ($p=0.000$), DİK ($p=0.004$), hipotansiyon ($p=0.000$), sepsis ($p=0.000$) ve septik şok ($p=0.000$) oranı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda ateş yüksekliği oranı vaka grubundan anlamlı olarak ($p=0.004$) daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunun klinik olarak irdelenmesi

	Vaka grubu		Kontrol grubu		*p
	n:95	%	n:190	%	
Lökositoz	63	66.3	100	52.6	0.028
Nötropeni	6	6.3	16	8.4	0.530
CRP yüksekliği	92	96.8	127	66.8	0.000
DİK	35	36.8	40	21.1	0.004
Hipotansiyon	44	46.3	37	19.5	0.000
Sepsis	81	85.3	104	54.7	0.000
Septik şok	35	36.8	29	15.3	0.000
Ateş yüksekliği	91	95.8	190	100	0.004

CRP: C Reaktif Protein; **DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon.

*Ki-kare testi, %95 güven aralığı.

Kan kültürlerinde üreyen enterokokların VITEK 2 antibiyogram cihazının sonuçlarına göre direnç oranlarını incelediğimizde; iki (%2.1) enterokok kökeninde vankomisin direnci saptadık. Bu enterokok kökenlerinin, biri *E. faecalis* (VanA tipi direnç) ve diğeri *E. gallinorum* (VanC tipi direnç) idi. Doksan beş enterokok kökeninin 58'i (%61) ampisiline dirençli bulundu. Kırk altı *E. faecalis* kökeninin 26'sı (%56.5), 45 *E. faecium* kökeninin 29'u (%64); her iki *E. durans* kökeni ve bir *E. gallinorum* kökeni ampisiline dirençli bulundu. Doksan beş enterokok kökeninin 54'ü (%56.8) siprofloksasine, 65'i (%68.4) tetrasikline, 48'i (%50.5) imipeneme dirençli bulundu. Çalışmamızda hiçbir enterokok kökeninde linezolid direncine rastlanılmadı. Ayrıca; çalışmamızdaki enterokok kökenlerinin 63'ünde (%66.3) yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD), 66'sında (%69.4) yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) ve 50'sinde hem YDGD hem de YDSD saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Enterokok türlerinde VITEK 2 cihazına göre direnç oranları

Antibiyotik direnci	<i>E.faecalis</i> n:46, (%)	<i>E.faecium</i> n:45, (%)	<i>E.durans</i> (n:2)	<i>E.avium</i> (n:1)	<i>E.gallinorum</i> (n:1)	Toplam n:95, (%)
Vankomisin	1 (2.17)	0 (0)	0	0	1	2 (2.1)
Ampisilin	26 (56.5)	29 (64.4)	2	0	1	58 (61.05)
Teikoplanin	1 (2.17)	0 (0)	0	0	0	2 (1.05)
Siprofloksasin	27 (58.6)	25 (55.5)	1	1	0	54 (56.8)
Tetrasiklin	30 (65.2)	33 (73.3)	0	1	1	65 (68.4)
İmipenem	20 (43.4)	27 (60)	0	0	1	48 (50.5)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0 (0)
YDGD (+)	30 (65.2)	30 (66.6)	2	1	0	63 (66.3)
YDSD (+)	27 (58.6)	35 (77.7)	2	1	1	66 (69.4)
YDGD(+) + YDSD(+)	23 (50)	25 (55.5)	2	0	0	50 (52.6)
Toplam n=95, (%)	46 (48.4)	45 (47.3)	2 (2.1)	1 (1.05)	1 (1.05)	-

YDGD: Yüksek Düzey Gentamisin Direnci; **YDSD:** Yüksek Düzey Streptomisin Direnci.

RİSK FAKTÖRLERİ

Vaka grubunda immünsüpresyon varlığı ($p=0.017$), KVS hastalığı ($p=0.000$), kronik karaciğer parankim hastalığı ($p=0.013$), kronik karaciğer parankim hastalığı dışı GİS hastalığı ($p=0.012$) ve KBY varlığı ($p=0.000$) kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti (Tablo 9).

Vaka grubundaki hastalardaki immünsüpresyon varlığı incelendiğinde; 15 (%15.8)'inde kemoterapi tedavisi, 10 (%10.5)'unda steroid kullanımı ve ikisinde (%2.1) radyoterapi alma öyküsü mevcuttu. Vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, vaka grubunda immünsüpresif tedavi alma oranı kontrol grubundan anlamlı olarak ($p=0.017$) daha yüksekti (Tablo 9).

Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarında allta yatan hastalıkların irdelenmesi

	Vaka grubu n:95		Kontrol grubu n:190		*p
		%		%	
Diyabetes mellitus	22	23.2	42	22.1	0.841
Nötropeni	6	6.3	16	8.4	0.530
Akciğer patolojisi	22	23.2	46	24.2	0.844
Kardiyovasküler sistem hastalığı	36	37.9	15	7.9	0.000
Travma	5	5.3	6	3.2	0.384
Kronik karaciğer hastalığı	3	3.2	23	12.1	0.013
İmmünsüpresyon varlığı (Kemoterapi tedavisi, Radyoterapi tedavisi, Steroid kullanımı)	27	28.4	30	15.8	0.017
Gastrointestinal sistem hastalığı (Kronik karaciğer hastalığı dışı)	4	4.2	0	0.0	0.012
Hematolojik malignite	12	12.6	20	10.5	0.596
Solid organ malignitesi	15	15.8	34	17.9	0.657
Nörolojik hastalık (menenjit dışı)	32	32.7	55	28.9	0.413
Kronik böbrek yetmezliği	26	27.4	14	7.4	0.000
Menenjit	2	2.1	1	0.5	0.258

* Ki-kare testi, %95 güven aralığı.

Vaka grubunda hemodiyaliz tedavisi ($p=0.000$), açık yara varlığı ($p=0.000$), foley sonda varlığı ($p=0.000$), abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim ($p=0.019$) ve antiasid kullanım öyküsü ($p=0.006$) olan hasta oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (Tablo 10). Abdominal cerrahi dışı diğer cerrahi öyküsü olan 31 hastanın, onunda nöroşirürjikal cerrahi, dokuzunda jinekolojik cerrahi, altısında kardiyovasküler cerrahi, beşinde ürolojik cerrahi, birinde ortopedik cerrahi öyküsü mevcuttu.

Tablo 10. Vaka ve kontrol grubunda ekzojen risk faktörlerini incelenmesi

	Vaka grubu n:95 %		Kontrol grubu n:190 %		*p
Nazogastrik sonda varlığı	43	45.3	71	37.4	0.200
Hemodiyaliz tedavisi	13	13.7	5	2.6	0.000
Açık yara varlığı	46	48.4	23	12.1	0.000
Endoskopik girişim öyküsü	3	3.2	14	7.4	0.157
Abdominal cerrahi öyküsü	13	13.7	22	11.6	0.610
Abdominal cerrahi dışı diğer cerrahi öyküsü	31	32.6	38	20.0	0.019
Mekanik ventilasyon varlığı	39	41.1	79	41.6	0.932
Foley sonda varlığı	87	91.6	120	63.2	0.000
Parenteral beslenme varlığı	39	41.1	78	41.1	1.000
Santral venöz kateter varlığı	54	56.8	86	45.3	0.065
Antiasid kullanımı öyküsü	60	63.2	87	45.8	0.006

* Ki-kare testi, %95 güven aralığı.

Vaka grubunda hastanede yatış süresi 15 günden fazla olan hasta oranı, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p=0.000$) daha yüksekti. Vaka grubu ve kontrol grubunda yoğun bakımda yatan hasta oranları ($p=0.966$) anlamlı farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda bakteriyemi öncesi bir aylık dönemde hastanede yatışı olan ($p=0.000$), antibiyotik kullanan ($p=0.001$) ve uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi alan ($p=0.000$) hasta oranı, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Vaka grubunda son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım süresi, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p=0.000$) daha uzundu (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka ve kontrol gruplarının hastanede ve yoğun bakımda yatış öykülerinin, antibiyotik kullanımlarının değerlendirilmesi

	Vaka grubu n :95 %		Kontrol grubu n :190 %		*p
Son bir aylık dönemde hastanede yatış varlığı	58	61.1	58	30.5	0.000
Yoğun bakımda yatış öyküsü	48	50.5	96	50.8	0.966
Hastanede yatış süresi (15 günden fazla)	58	61.1	47	24.7	0.000
Son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım öyküsü	86	90.5	86	45.3	0.001
Uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi	80	84.2	124	65.3	0.000
Son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım süresi	8.0 ±3.8		2.4±3.0		0.000
Bakteriyemi zamanı (ort.± SS gün)	14.1 ± 7.8		yok		-

* Ki-kare testi, %95 güven aralığı.

Vaka ve kontrol gruplarında son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım oranlarını ve kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde; vaka grubunda 86 hastanın (%90.5), kontrol grubunda 86 hastanın (%45.3) bakteriyemi öncesinde antibiyotik kullanımının olduğunu ($p=0.001$) saptadık. Son bir aylık dönemde kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde sefalosporinler, karbapenemler, metranidazol, aminoglikozidlerin kullanımının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu ($p<0.05$) saptadık (Tablo 12).

Tablo 12. Vaka ve kontrol gruplarının önceden kullanılan antibiyotikler yönünden irdelenmesi

Son bir aylık dönemde kullanılan antibiyotik adı	<u>Vaka</u>		<u>Kontrol</u>		*p
	n :95	%	n:190	%	
Antibiyotik kullanımı	86	90.5	86	45.3	0.001
Betalaktam + beta-laktamaz inhibitörü	31	32.6	78	41.1	0.168
Sefalosporin	42	44.2	42	22.1	0.000
Karbapenem	7	7.4	2	1.1	0.007*
Kinolon	5	5.3	6	3.2	0.515*
Glikopeptid	7	7.4	7	3.7	0.243*
Aminoglikozid	5	5.3	1	0.5	0.017*
Tigesiklin	1	1.1	6	3.6	0.431*
Metranidazol	8	8.4	3	1.6	0.008

* Fisher's Exact Test, İşaretsiz olanlar: Ki-Kare testi.

KLİNİK SONUÇLAR

Çalışmamızda vaka grubunda 45 hastada (%47.4) ve kontrol grubunda 59 (%31.1) hastada mortalite gelişti. Vaka grubunda mortalite oranları ($p=0.007$) ve Charlson indeksleri (ort. $\pm 5.6 \pm 3.3$) ($p=0.000$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Vaka ve kontrol gruplarının mortalite oranları ve Charlson indekslerinin karşılaştırılması

	Vaka grubu (n:95)	Kontrol grubu (n:190)	*p
Mortalite Pozitifliği n, (%)	45 (47.4)	59 (31.1)	0.007
Charlson indeksi (ort. ± SS)	5.6 ± 3.3	3.6 ± 2.1	0.000

ort: ortalama; SS: Standart Sapma.

* Ki-kare testi, %95 güven aralığı.

Vaka grubunda mortalite gelişen hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olması ve hastanede 15 günden fazla yatma oranı, mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı (p=0.000) olarak daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalamaları (p=0.014) ve Charlson indeksleri (p=0.000), mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14. Vaka grubunda mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen hastaların incelenmesi

		Mortalite (n:95)		
		<u>Pozitif</u> n :45, (%)	<u>Negatif</u> n :50, (%)	*p
Cinsiyet	Kadın	23 (51.1)	25(50.0)	0.835
	Erkek	22 (48.9)	25(50.0)	0.914
Yaş (ort. ± SS)		66.56 ± 12.41	58.30 ± 18.63	0.014
Yatış yapılan servis	Cerrahi servis	3 (6.7)	11 (22.0)	0.934
	Dahili servis	10 (22.2)	24 (48.0)	0.876
	Yoğun Bakım Ünitesi	32 (71.1)	15 (30.0)	0.000
Hastanede yatış süresi	15 günden fazla	36 (80.0)	22 (44.0)	0.000
Charlson indeksi (ort. ± SS)		7.9 ±2.5	3.4± 2.3	0.000

ort: ortalama, SS: Standart Sapma.

* Ki-kare testi, Mann- Whitney U testi, t test, %95 güven aralığı.

Mortalite gelişen hastalarda hipotansiyon (p=0.000), sepsis (p=0.035), septik şok (p=0.000), DİK (p=0.021) klinik tablolarının olması ve santral venöz katater varlığı (p=0.025) oranları ve uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi alma (p=0.000) oranları, mortalite gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) daha yüksekti. Mortalite gelişen

hastaların bakteriyemi zamanı, mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı (p=0.001) olarak daha uzundu (Tablo 15).

Tablo 15. Vaka grubunda mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen hastaların altta yatan hastalıklarının, ekzojen risk faktörlerinin ve klinik bulgularının irdelenmesi

	Mortalite (n:95)				
	<u>Pozitif</u>		<u>Negatif</u>		
	n	%	n	%	
DM	12	26.7	10	20.0	0.442
Hematolojik malignite	6	13.3	6	12.0	0.568
Solid organ malignitesi	8	17.8	7	14.0	0.614
KBY	11	24.4	15	30.0	0.544
Kardiyovasküler sistem hastalığı	20	44.4	16	32.0	0.212
GİS hastalığı (Kronik KC hastalığı dışı)	2	4.4	2	4.0	0.914
Kronik KC hastalığı	1	2.2	2	4.0	0.621
CRP yüksekliği	45	100.0	47	94.0	0.095
Lökositoz	30	66.7	33	66.0	0.945
Hipotansiyon	31	68.9	13	26.0	0.000
Sepsis	42	93.3	39	78.0	0.035
Septik şok	28	62.2	7	14.0	0.000
DİK	22	48.9	13	26.0	0.021
Ateş yüksekliği	43	95.6	48	96.0	0.914
Santral venöz kateter varlığı	31	68.9	23	46.0	0.025
Foley sonda varlığı	41	91.1	46	92.2	0.876
Enfeksiyon kökeni HKE olanlar	42	93.3	42	84.0	0.516
Bakteriyemi zamanı (ort. ±SS gün)	16.9±7.2		11.6±7.6		0.001
Uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi	28	62.2	7	14.0	0.000
Antibiyotik kullanım süresi	8.5±3.2		7.5±4.3		0.277

DM: Diabetes Mellitus; **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği; **GİS:** Gastrointestinal Sistem; **KC :** Karaciğer; **CRP:** C Reaktif Protein; **DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon; **HKE:**Hastane Kökenli Enfeksiyon; **SS:** Standart Sapma.

* Ki-kare testi, Mann- Whitney U testi, %95 güven aralığı.

Bu çalışmada 30 gün içindeki mortalite oranları, enterokok bakteriyemisi olan hastalarda %47.4, bakteriyemisi olmayanlarda ise %31.1 ve rölatif mortalite %16.3 olarak bulunmuştur. Enterokok bakteriyemisi olan hastalarda ölüm üzerine etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizine göre incelenmesi sonucunda, yoğun

bakım ünitesinde yatıyor olmak (p=0.016), Charlson indeksinin yüksek olması (p=0.000) ve kan kültüründe üreyen enterokok türünün *E. faecium* olması (p=0.049) risk faktörü olarak bulunmuştur. İndirgenmiş modelde Charlson indeksi ve enterokok tipi ile hastaların mortalite kestirimi %86.8 oranında yapılmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Enterokok bakteriyemisine bağlı mortalitenin üzerinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre incelenmesi

Model 1/ Mortalite kestirimi	Standart Hata	Odds Oranı	p	Modelin Doğru Tahmin Oranı (%)
Yaş	0.032	1.032	0.322	91.2
Servis tipi (yoğun bakım ünitesi / diğer)	1.043	12.428	0.016	
Hastanede yatış süresi (15 günden fazla / 15 günden az)	1.156	0.787	0.836	
Charlson indeksi	0.207	0.450	0.000	
Enterokok tipi (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>)	0.793	0.210	0.049	
Hipotansiyon	1.250	2.006	0.577	
Septik şok	1.117	1.454	0.738	
Sepsis	1.324	2.828	0.432	
DİK	1.046	0.703	0.736	
Santral venöz kateter varlığı	1.051	0.415	0.402	
Bakteriyemi zamanı	0.083	0.939	0.452	
Sabit değer	3.506	3.616	0.714	
Model 2/ Mortalite kestirimi	Standart Hata	Odss Oranı	p	Modelin Doğru Tahmin Oranı (%)
Servis tipi (yoğun bakım ünitesi / diğer)	0.755	11.139	0.001	87.9
Charlson indeksi	0.162	0.478	0.000	
Enterokok tipi (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>)	0.731	0.166	0.014	
Sabit değer	1.558	24.949	0.039	
Model 3/ Mortalite kestirimi	Standart Hata	Odss Oranı	p	Modelin Doğru Tahmin Oranı (%)
Charlson indeksi	0.141	0.502	0.000	86.8
Enterokok tipi (<i>E. faecium</i> / <i>E. faecalis</i>)	0.627	0.224	0.017	
Sabit değer	1.403	497.288	0.000	

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon.

Kan kültüründe *E. faecium* ve *E. faecalis* üreyen hastaların kendi aralarında yapılan lojistik regresyon analizinde, kan kültüründe *E. faecium* üreyen hastaların hastanede yatış süreleri anlamlı olarak ($p=0.039$) daha uzundu. Kan kültüründe *E. faecalis* üreyen 46 hastanın 15 (%34.1)'inde ve *E. faecium* üreyen 45 hastanın 29 (%65.9)'unda mortalite gelişmiştir. *E. faecium* üreyen hastalardaki mortalite oranları *E. faecalis* üreyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$) daha yüksekti. Her iki grubun diğer özellikleri karşılaştırıldığımızda aralarında istatistiksel anlamlı fark saptamadık (Tablo 17).

Tablo 17. Kan kültürlerinde *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* üreyen hastaların karşılaştırılması

	Üreyen Enterokok Tipi				p
	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		
	n:46	%	n:45	%	
Cinsiyet (Kadın)	25	54.3	21	46.7	0.464
Yaş (ort. ± SS yıl)	64.33 ± 16.39		61.33 ± 15.76		0.076
Yoğun bakım ünitesinde yatma	21	45.7	24	53.3	0.343
Hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması	23	50.0	33	71.1	0.039
DM	15	32.6	7	15.6	0.057
Hematolojik malignite	3	6.5	8	17.8	0.100
Solid organ malignitesi	7	15.2	8	17.8	0.742
KBY	14	30.4	12	26.7	0.691
Enfeksiyon kökeninin HKE olması	39	84.8	41	91.1	0.516
Bakteriyemi tipinin primer bakteriyemi olması	28	60.9	34	75.6	0.133
Bakteriyemi özelliği Monomikrobiyal	27	58.7	28	62.2	0.731
Bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanma öyküsü	41	89.1	41	91.1	0.752
Mortalite oranları	15	34.1	29	65.9	0.002
Antibiyotik kullanım süresi	7.6 ± 3.9		8.3 ± 3.8		0.340
Bakteriyemi zamanı (ort.±SS gün)	13.3 ± 8.3		14.7 ± 7.3		0.342
Charlson indeksi (ort.±SS)	5.1 ± 3.4		6.1 ± 3.1		0.187

DM: Diyabetes Mellitus; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği; HKE: Hastane Kökenli Enfeksiyon; ort: ortalama; SS: Standart Sapma.

* Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi, t test, %95 güven aralığı.

Vaka ve kontrol gruplarını oluşturan hastaların isim, protokol numaraları, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültüründe üreyen enterokokların tipi aşağıda belirtilmiştir (Tablo 18, Tablo 19).

Tablo 18. Vaka grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Vaka no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
1	HB	311705	74	Kadın	<i>E.faecium</i>
2	GZ	377958	74	Kadın	<i>E.faecium</i>
3	MK	124422	82	Kadın	<i>E. faecalis</i>
4	MG	433238	71	Erkek	<i>E. faecalis</i>
5	FK	433286	78	Erkek	<i>E.faecium</i>
6	TU	393497	75	Erkek	<i>E. faecalis</i>
7	SE	430357	50	Kadın	<i>E.faecium</i>
8	MK	462753	72	Erkek	<i>E.faecium</i>
9	HU	420339	77	Erkek	<i>E.faecium</i>
10	HHT	424755	71	Erkek	<i>E.faecium</i>
11	RS	392414	57	Kadın	<i>E.faecium</i>
12	EB	270465	74	Erkek	<i>E. faecalis</i>
13	VT	441496	41	Erkek	<i>E. faecalis</i>
14	KG	242843	88	Erkek	<i>E.faecium</i>
15	SÖ	428977	56	Kadın	<i>E.faecium</i>
16	RT	225251	68	Kadın	<i>E. faecalis</i>
17	RO	440333	55	Kadın	<i>E. faecalis</i>
18	EŞ	443851	33	Erkek	<i>E.gallinorum</i>
19	NÖ	445072	73	Kadın	<i>E. faecalis</i>
20	HÇ	435991	66	Erkek	<i>E.faecium</i>
21	LK	96051	55	Erkek	<i>E.faecium</i>
22	MÖ	149907	64	Kadın	<i>E. faecalis</i>
23	AÖ	438053	33	Erkek	<i>E.faecium</i>
24	TK	41780	61	Erkek	<i>E.faecium</i>
25	NY	447429	59	Kadın	<i>E. faecalis</i>
26	SA	404835	77	Erkek	<i>E. faecalis</i>
27	AS	440175	62	Erkek	<i>E.faecium</i>
28	MAİ	439400	55	Erkek	<i>E. faecalis</i>
29	ZS	51139	60	Kadın	<i>E. faecalis</i>
30	ÜC	447138	29	Erkek	<i>E. faecalis</i>
31	ZO	152629	75	Kadın	<i>E. faecalis</i>
32	NG	450166	75	Kadın	<i>E.faecium</i>
33	BA	417526	24	Erkek	<i>E.faecium</i>
34	HB	445945	56	Erkek	<i>E.faecium</i>
35	MU	110786	85	Erkek	<i>E. faecalis</i>
36	GK	452520	50	Kadın	<i>E. faecalis</i>
37	RG	458160	75	Kadın	<i>E. faecalis</i>
38	AK	230077	74	Kadın	<i>E.faecium</i>
39	AB	435071	54	Erkek	<i>E.faecium</i>
40	HD	240282	85	Kadın	<i>E.faecium</i>
41	ZE	360780	69	Kadın	<i>E.faecium</i>
42	FA	439564	59	Erkek	<i>E. faecalis</i>
43	RS	441270	70	Erkek	<i>E.faecium</i>
44	KA	326657	30	Kadın	<i>E.durans</i>
45	SK	365476	40	Kadın	<i>E.faecium</i>
46	NT	336213	71	Kadın	<i>E. faecalis</i>
47	Eİ	440093	66	Kadın	<i>E. faecalis</i>
48	SÖ	445445	58	Kadın	<i>E. faecalis</i>
49	KK	425850	56	Kadın	<i>E.faecium</i>
50	HS	361944	80	Erkek	<i>E. faecalis</i>

E. faecalis: *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E.avium*: *Enterococcus avium*, *E. gallinorum*: *Enterococcus gallinorum*, *E. durans*: *Enterococcus durans*.

Tablo 18 (devamı). Vaka grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Vaka no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
51	HŞ	431551	28	Kadın	<i>E.faecium</i>
52	NM	430773	64	Erkek	<i>E. faecalis</i>
53	MMP	46923	66	Erkek	<i>E.faecium</i>
54	BS	696	85	Kadın	<i>E. faecalis</i>
55	KD	419980	57	Erkek	<i>E.faecium</i>
56	HT	1936	75	Erkek	<i>E. faecalis</i>
57	AK	412726	84	Erkek	<i>E.faecium</i>
58	DP	182490	77	Erkek	<i>E. faecalis</i>
59	RT	413565	74	Erkek	<i>E.faecium</i>
60	KB	463505	63	Kadın	<i>E.faecium</i>
61	CC	104581	65	Erkek	<i>E.faecium</i>
62	AR	413531	28	Erkek	<i>E. faecalis</i>
63	GK	68691	84	Kadın	<i>E. faecalis</i>
64	NŞ	23035	66	Erkek	<i>E. faecalis</i>
65	MT	422568	60	Kadın	<i>E. faecalis</i>
66	AA	419075	77	Kadın	<i>E. faecalis</i>
67	KK	417153	21	Kadın	<i>E. faecalis</i>
68	EB	419188	49	Kadın	<i>E. faecalis</i>
69	HŞ	423537	78	Kadın	<i>E. faecalis</i>
70	GÇ	421519	47	Erkek	<i>E.faecium</i>
71	HŞ	355060	70	Erkek	<i>E.faecium</i>
72	RA	426046	53	Erkek	<i>E.durans</i>
73	HD	143793	88	Kadın	<i>E.faecium</i>
74	ME	423082	35	Kadın	<i>E.faecium</i>
75	KD	419980	58	Erkek	<i>E.faecium</i>
76	İE	463318	61	Erkek	<i>E. faecalis</i>
77	MÇ	12178	77	Kadın	<i>E. faecalis</i>
78	NÇ	418458	54	Kadın	<i>E.faecium</i>
79	ZV	183220	80	Kadın	<i>E. faecalis</i>
80	ŞK	12910	55	Erkek	<i>E.faecium</i>
81	SA	427160	75	Kadın	<i>E.avium</i>
82	SD	200402	75	Erkek	<i>E. faecalis</i>
83	İT	455425	45	Erkek	<i>E. faecalis</i>
84	MY	310832	49	Kadın	<i>E.faecium</i>
85	HA	254815	78	Kadın	<i>E.faecium</i>
86	AK	452870	66	Erkek	<i>E.faecium</i>
87	MK	441424	77	Kadın	<i>E. faecalis</i>
88	SA	15725	75	Kadın	<i>E.faecium</i>
89	NG	399332	39	Kadın	<i>E. faecalis</i>
90	SY	420963	61	Kadın	<i>E.faecium</i>
91	İK	69233	72	Erkek	<i>E. faecalis</i>
92	AE	420264	34	Kadın	<i>E.faecium</i>
93	BD	419787	28	Kadın	<i>E. faecalis</i>
94	FA	412523	47	Erkek	<i>E.faecium</i>
95	EÇ	452668	68	Erkek	<i>E. faecalis</i>

E. faecalis: *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*: *Enterococcus faecium*, *E.avium*: *Enterococcus avium*, *E. gallinorum*: *Enterococcus gallinorum*, *E. durans*: *Enterococcus durans*.

Tablo 19. Kontrol grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Kontrol no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
1	MN	120574	77	Kadın	Üreme yok
2	TT	429802	71	Kadın	Üreme yok
3	AK	79102	80	Kadın	Üreme yok
4	İF	196381	74	Erkek	Üreme yok
5	RB	402970	75	Erkek	Üreme yok
6	RT	433645	78	Erkek	Üreme yok
7	ND	253286	51	Kadın	Üreme yok
8	ŞA	152424	73	Erkek	Üreme yok
9	RM	163473	79	Erkek	Üreme yok
10	RU	281634	71	Erkek	Üreme yok
11	HY	414567	58	Kadın	Üreme yok
12	NA	441107	74	Erkek	Üreme yok
13	TÇ	435511	44	Erkek	Üreme yok
14	MB	438422	85	Erkek	Üreme yok
15	NB	17785	56	Kadın	Üreme yok
16	AY	304505	70	Kadın	Üreme yok
17	FÖ	441842	58	Kadın	Üreme yok
18	KA	443125	31	Erkek	Üreme yok
19	BD	443607	76	Kadın	Üreme yok
20	ZK	346360	63	Erkek	Üreme yok
21	ŞM	438469	56	Erkek	Üreme yok
22	RK	242274	65	Kadın	Üreme yok
23	Eİ	449752	30	Erkek	Üreme yok
24	HÇ	435991	63	Erkek	Üreme yok
25	MA	291106	58	Kadın	Üreme yok
26	İK	176178	78	Erkek	Üreme yok
27	NE	424451	65	Erkek	Üreme yok
28	MY	241922	53	Erkek	Üreme yok
29	EP	420139	60	Kadın	Üreme yok
30	ÖG	452885	27	Erkek	Üreme yok
31	RK	449459	75	Kadın	Üreme yok
32	ES	455027	79	Kadın	Üreme yok
33	HÖ	443101	27	Erkek	Üreme yok
34	İA	443401	53	Erkek	Üreme yok
35	AA	450858	72	Erkek	Üreme yok
36	YC	389059	52	Kadın	Üreme yok
37	MÇ	456278	78	Kadın	Üreme yok
38	SE	451295	72	Kadın	Üreme yok
39	HA	456690	57	Erkek	Üreme yok
40	ZÇ	432447	88	Kadın	Üreme yok
41	NÇ	460152	68	Kadın	Üreme yok
42	İÇ	419140	57	Erkek	Üreme yok
43	KG	436820	71	Erkek	Üreme yok
44	MT	414949	31	Kadın	Üreme yok
45	EK	401941	37	Kadın	Üreme yok
46	HS	444000	71	Kadın	Üreme yok
47	NSB	70947	63	Kadın	Üreme yok
48	SK	82847	59	Kadın	Üreme yok

Tablo 19 (devamı). Kontrol grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri.

Kontrol no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
49	AC	432899	59	Kadın	Üreme yok
50	HB	435269	80	Erkek	Üreme yok
51	Zİ	469739	31	Kadın	Üreme yok
52	AE	115620	65	Erkek	Üreme yok
53	AÖ	351802	69	Erkek	Üreme yok
54	HÖ	427206	82	Kadın	Üreme yok
55	ARC	373372	54	Erkek	Üreme yok
56	YV	41788	72	Erkek	Üreme yok
57	MG	333236	82	Erkek	Üreme yok
58	MT	337454	79	Erkek	Üreme yok
59	HD	419229	72	Erkek	Üreme yok
60	HA	419874	64	Kadın	Üreme yok
61	HS	423127	68	Erkek	Üreme yok
62	Öİ	425725	31	Erkek	Üreme yok
63	SA	15725	81	Kadın	Üreme yok
64	HD	330417	63	Erkek	Üreme yok
65	HA	427863	63	Kadın	Üreme yok
66	FG	421622	74	Kadın	Üreme yok
67	KO	419873	20	Kadın	Üreme yok
68	ŞY	468990	52	Kadın	Üreme yok
69	MK	124421	80	Kadın	Üreme yok
70	HK	419480	50	Erkek	Üreme yok
71	KP	271417	72	Erkek	Üreme yok
72	TT	429038	52	Erkek	Üreme yok
73	AV	6115	85	Kadın	Üreme yok
74	GB	429706	38	Kadın	Üreme yok
75	TÇ	435511	55	Erkek	Üreme yok
76	HE	456675	58	Erkek	Üreme yok
77	HS	154842	79	Kadın	Üreme yok
78	HŞ	423537	51	Kadın	Üreme yok
79	NND	207909	77	Kadın	Üreme yok
80	KM	193384	53	Erkek	Üreme yok
81	MK	421698	78	Kadın	Üreme yok
82	FÇ	273171	75	Erkek	Üreme yok
83	RÜ	27017	42	Erkek	Üreme yok
84	YK	419927	46	Kadın	Üreme yok
85	ZY	343473	76	Kadın	Üreme yok
86	AB	271502	63	Erkek	Üreme yok
87	ŞB	170889	74	Kadın	Üreme yok
88	ÜŞ	434124	78	Kadın	Üreme yok
89	GG	425293	41	Kadın	Üreme yok
90	AK	427541	61	Kadın	Üreme yok
91	MK	269441	71	Erkek	Üreme yok
92	NY	317680	37	Kadın	Üreme yok
93	HY	331210	30	Kadın	Üreme yok
94	SS	422536	50	Erkek	Üreme yok
95	MS	462722	65	Erkek	Üreme yok
96	AE	462712	75	Kadın	Üreme yok

Tablo 19 (devamı). Kontrol grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Kontrol no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
97	DD	79103	70	Kadın	Üreme yok
98	AS	198534	81	Kadın	Üreme yok
99	AC	50426	73	Erkek	Üreme yok
100	HF	401815	75	Erkek	Üreme yok
101	KL	420560	77	Erkek	Üreme yok
102	MÖ	253652	52	Kadın	Üreme yok
103	AFD	152155	74	Erkek	Üreme yok
104	KL	123658	78	Erkek	Üreme yok
105	NK	434981	74	Erkek	Üreme yok
106	GC	290410	59	Kadın	Üreme yok
107	MÇ	62471	73	Erkek	Üreme yok
108	MS	198788	39	Erkek	Üreme yok
109	İG	1064	85	Erkek	Üreme yok
110	BA	37612	56	Kadın	Üreme yok
111	EK	430687	68	Kadın	Üreme yok
112	NU	391546	54	Kadın	Üreme yok
113	HF	426212	31	Erkek	Üreme yok
114	SD	4066	74	Kadın	Üreme yok
115	MP	416483	63	Erkek	Üreme yok
116	ŞA	87490	53	Erkek	Üreme yok
117	EA	222502	66	Kadın	Üreme yok
118	AG	155210	35	Erkek	Üreme yok
119	SE	91359	60	Erkek	Üreme yok
120	RG	1846	57	Kadın	Üreme yok
121	MY	426484	77	Erkek	Üreme yok
122	ND	420988	65	Erkek	Üreme yok
123	ZS	398971	53	Erkek	Üreme yok
124	HY	431820	63	Kadın	Üreme yok
125	NA	417111	30	Erkek	Üreme yok
126	AK	425887	78	Kadın	Üreme yok
127	FK	433886	78	Kadın	Üreme yok
128	SB	419192	27	Erkek	Üreme yok
129	AG	320218	55	Erkek	Üreme yok
130	SŞ	527	84	Erkek	Üreme yok
131	GC	427222	49	Kadın	Üreme yok
132	HH	420259	78	Kadın	Üreme yok
133	FÖ	434435	73	Kadın	Üreme yok
134	GÇ	52282	54	Erkek	Üreme yok
135	MG	418011	82	Kadın	Üreme yok
136	GA	341678	69	Kadın	Üreme yok
137	RA	321658	57	Erkek	Üreme yok
138	MA	425505	70	Erkek	Üreme yok
139	MC	283126	27	Kadın	Üreme yok
140	HG	431999	43	Kadın	Üreme yok
141	FK	354885	72	Kadın	Üreme yok
142	NY	435848	64	Kadın	Üreme yok
143	Mİ	435670	59	Kadın	Üreme yok
144	HY	431820	53	Kadın	Üreme yok

Tablo 19 (devamı). Kontrol grubundaki hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş ve cinsiyet bilgileri ile kan kültürlerinde üreyen bakteri türleri

Kontrol no	Adı soyadı	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Etken
145	ST	147698	80	Erkek	Üreme yok
146	DD	247608	29	Kadın	Üreme yok
147	MY	419111	65	Erkek	Üreme yok
148	AK	226924	64	Erkek	Üreme yok
149	NK	415310	82	Kadın	Üreme yok
150	YD	315158	54	Erkek	Üreme yok
151	İİ	352380	78	Erkek	Üreme yok
152	ST	147698	82	Erkek	Üreme yok
153	TK	18242	77	Erkek	Üreme yok
154	OB	374223	72	Erkek	Üreme yok
155	HK	265917	62	Kadın	Üreme yok
156	ND	420988	65	Erkek	Üreme yok
157	GD	427772	25	Erkek	Üreme yok
158	IM	92998	80	Kadın	Üreme yok
159	KT	332019	63	Erkek	Üreme yok
160	BY	401955	61	Kadın	Üreme yok
161	FE	405804	79	Kadın	Üreme yok
162	Dİ	86158	23	Kadın	Üreme yok
163	HA	100270	51	Kadın	Üreme yok
164	RY	426778	80	Kadın	Üreme yok
165	ŞÖ	429771	48	Erkek	Üreme yok
166	ABM	402259	70	Erkek	Üreme yok
167	HÖ	225221	51	Erkek	Üreme yok
168	SK	426026	86	Kadın	Üreme yok
169	NB	433318	33	Kadın	Üreme yok
170	ZK	346360	61	Erkek	Üreme yok
171	CŞ	433968	61	Erkek	Üreme yok
172	MY	239926	79	Kadın	Üreme yok
173	ÜA	343622	55	Kadın	Üreme yok
174	FK	417668	82	Kadın	Üreme yok
175	ŞA	357590	55	Erkek	Üreme yok
176	RY	437831	75	Kadın	Üreme yok
177	NÖ	263311	78	Erkek	Üreme yok
178	MA	252938	46	Erkek	Üreme yok
179	ZY	397900	46	Kadın	Üreme yok
180	FB	296512	76	Kadın	Üreme yok
181	İA	470562	64	Erkek	Üreme yok
182	LY	357332	75	Kadın	Üreme yok
183	FF	406224	78	Kadın	Üreme yok
184	CB	495531	41	Kadın	Üreme yok
185	HÇ	22079	64	Kadın	Üreme yok
186	AS	333952	71	Erkek	Üreme yok
187	SG	55744	36	Kadın	Üreme yok
188	CA	404690	30	Kadın	Üreme yok
189	RT	420801	49	Erkek	Üreme yok
190	AD	361401	70	Erkek	Üreme yok

TARTIŞMA

Kan akımı enfeksiyonları hastalarda ölüm riski ile beraber, hastanede yatış sürelerini uzatan ve tedavi maliyetlerini arttıran bir klinik tablodur. Son 30 yıl içinde, özellikle yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalar arasında kan akımı enfeksiyonlarının sıklığı, etiyolojisi ve epidemiyolojisinde bazı değişiklikler meydana gelmiştir. Ülkemizde ve dünyada kan akımı enfeksiyonlarının etkenleri merkezlere göre değişmekle beraber, enterokokların kan kültürlerinden izolasyon oranları artmaktadır (1,2). Çoğunlukla hastane enfeksiyonlarına yol açmaları, birçok antibiyotiğe dirençli olmaları, özellikle son on yılda dikkatlerin enterokoklar üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, kan akımı enfeksiyonlarının %13-15'inde enterokoklar izole edilmiştir (1,4,5). Kan kültürlerinden enterokok izolasyon sıklığını Berzeg ve ark. (112) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mart 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada ikinci sırada saptamıştır. CDC'nin 2006-2007 verilerine göre enterokoklar ABD'de ve gelişmiş ülkelerde kan kültürlerinden üçüncü sıklıkta izole edilmektedir (113). Routsis ve ark. (114) ise Yunanistan'da 1995-2000 yılları arasında yaptıkları bir prospektif çalışmada, yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan alınan kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların %16'sının enterokoklar olduğunu saptamıştır. Enterokoklar hastanemiz 2008-2009 verilerine göre dördüncü (%11), 2009-2010 sürveyans verilerine göre kan kültürlerinden beşinci sırada (%7) izole edilmiştir (yayınlanmamış veri). Hastanemizde çalışma dönemine ait enterokok cinsi bakterilere bağlı kan akımı enfeksiyonu sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklinde idi. Becerril ve ark. (115) tarafından İspanya'da bir üniversite hastanesinde 1993-1995 yılları arasında enterokok bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerinin araştırıldığı retrospektif vaka-kontrol çalışmasında enterokok bakteriyemisi sıklığı 2.3/1000 taburcu olan hasta olarak saptanmıştır.

Enterokok bakteriyemisi özellikle erkeklerde ve 60 yaş üzerinde daha sık bildirilmiştir (38,55,115-118). Çalışmamızda ise, vaka grubundaki kadın sayısı 48 (%50.5), erkek sayısı 47 (%49.5) ve vaka grubunda hastaların ortalama yaşı 62.2 ± 16.4 (21-88) yıl idi. Çalışmamızda cinsiyet ve yaşı, enterokok bakteriyemisi gelişiminde risk faktörü olarak saptamadık.

Enterokok bakteriyemilerinin % 85-90 kadarından *E. faecalis*, % 5-10 kadarından da *E. faecium* sorumlu tutulmaktadır (115-119). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda *E. faecium* izolasyonunun *E. faecalis*'ten daha fazla olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur. Arca ve ark. (120) 2006-2007 yılları arasında Türkiye Yüksek İhtisas ve Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli klinik izolatlarından elde edilen enterokokların dağılımlarını araştırdıkları çalışmalarında *E. faecium* kökenlerini %55 ve *E. faecalis* kökenlerini %42.5 oranında izole etmişlerdir. Tok (121) 2005 yılında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde yatan hastalardan izole edilen enterokoklarda vankomisin direncini araştırdığı tez çalışmasında, *E. faecium*'u %85.7, *E. faecalis*'i %14.3 oranlarında saptamıştır. Türkdağı ve ark. (122) 2007-2010 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen enterokok kökenlerinde antibiyotik direnç oranlarını retrospektif olarak araştırdıkları çalışmalarında 306 enterokok kökeninin 164'ünü *E. faecalis*, 142'sini *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda dört farklı enterokok türü tespit edilmiş olup en yüksek sıklıkta izole edilen türler %48.4 oranıyla *E. faecalis* ve %47.4 oranıyla *E. faecium* idi. Çalışmamızda insan ve hayvanlarda ender olarak üretilen *E. durans* iki olguda, ender olarak kümes hayvanları ve memeli barsaklarından ve apandisit, otit ve beyin apselerinden üretilen *E. avium* ise bir olguda saptanmıştır. *E. gallinarum* da bir olguda izole edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *E. faecium* klinik izolatlarının sayısal artışı dikkat çekici boyutlarda olup, türlerin izolasyon oranlarının değişebileceğini göstermektedir (120-122).

Yapılan çalışmalarda enterokoklar hem monomikrobiyal hem de polimikrobiyal bakteriyemilerde etken olarak saptanmıştır. Örneğin, Martinez ve ark. (123) 1994-2006 yılları arasında İspanya'da 182 enterokok bakteriyemisi epizodunu inceledikleri retrospektif vaka-kontrol çalışmasında %80 oranında, Jang ve ark. (124) 1999-2003 yılları arasında Kore'de 215 enterokok bakteriyemi epizodunu inceledikleri retrospektif vaka-kontrol çalışmasında %78 oranında, Suppli ve ark. (125) 2002-2005 yılları arasında Danimarka'da bir solid organ transplantasyon merkezinde 196 enterokok bakteriyemisini inceledikleri prospektif kohort çalışmasında %86 oranında monomikrobiyal bakteriyemi saptamıştır. Buna karşın Shaked ve

ark. (117) 2002 yılında İsrail’de bir üniversite hastanesinde enterokok bakteriyemilerinin özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında 117 bakteriyemi epizodunun %57’sinin polimikrobiyal bakteriyemi olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda enterokok bakteriyemilerinin 56’sı (%59) monomikrobiyal ve 39’u (%41) polimikrobiyal bakteriyemi idi. Polimikrobiyal bakteriyemilerde kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteriler: *A. baumannii* (%17), koagulaz negatif stafilokoklar (%15) ve *P. aeruginosa* (%4) idi. Kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakterileri; Shaked ve ark. (117) koagulaz negatif stafilokoklar (%17), *E. coli* (%13), *K. pneumoniae* (%16), Suppli ve ark. (125) ise *E. coli* (%29), *Klebsiella* spp. (%18), *P. aeruginosa* (%14) ve *S. aureus* (%4) olarak bildirmiştir.

Kaynağı tespit edilebilen enterokok bakteriyemilerinde, en sık kaynak üriner sistemdir (%19-43) (115-117,119). Jang ve ark. (124) ise enterokok bakteriyemilerinin en sık kaynağını safra yollarının enfeksiyonları olarak saptamıştır. Al-Otaibi ve ark. (118) tarafından 2001-2002 yılları arasında Suudi Arabistan’da bir üniversite hastanesinde yürütülen prostektif çalışmada 60 enterokok bakteriyemisinin klinik özelliklerini, enterokok bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerini, kan kültürlerinden izole edilen enterokok kökenlerinin direnç özelliklerini incelemiştir. Al-Otaibi ve ark. (118) enterokok bakteriyemilerinin en sık kaynağını karın içi enfeksiyonlar olarak saptamıştır. Conde-Estevez ve ark. (126) Barcelona’da 450 yataklı üniversite hastanesinde Ocak 2000-Aralık 2006 yılları arasında yedi yıllık dönemi kapsayan dönemde enterokok bakteriyemilerindeki risk faktörlerini araştırmıştır. Bu çalışmada 261 enterokok bakteriyemisi incelenmiş ve en sık santral venöz katetere bağlı kan akımı enfeksiyonu saptanmıştır. Tan ve ark. (127) 2000-2008 yılları arasında 182 enterokok bakteriyemisini inceledikleri vaka-kontrol çalışmalarında, bakteriyeminin en sık kaynağını santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon olarak saptamıştır. Çalışmamızda enterokok bakteriyemilerinin 60’ı (%63.2) primer, 35’i (%36.8) sekonder bakteriyemi idi ve enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu gelişen olgular bakteriyemi kaynağı açısından incelendiğinde %32.7 ile santral venöz katetere bağlı kan akımı enfeksiyonu ilk sırayı alırken, üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanan kan dolaşım enfeksiyonları %14.7 ile ikinci sırayı aldı.

Enterokok bakteriyemilerinin %60-78’i nozokomiyaldir ve bu enfeksiyonların yarısı yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (11,20,27,31,115-119). Bizim serimizdeki hastaların 84’ünde (%88.4) hastane kökenli enterokok bakteriyemisi saptandı. Enterokok bakteriyemilerinin 46 (%48.6)’sı yoğun bakım ünitelerinde saptandı. Enterokok bakteriyemilerinin sık olarak saptandığı üniteler: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi (%14.7),

Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (%13.7), Nöroloji Servisi (%12.6), Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (%11.6), Hematoloji Servisi (%10.5), Genel Cerrahi Servisi (%6.3) ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (%6.3) idi. Bu yedi serviste enterokok bakteriyemisi görülme oranlarının yüksek olmasının nedeni altta yatan ciddi hastalıkların belirgin olması ve hastaların hastanede kalış sürelerindeki uzamalar olabilir.

Enterokoklar, diğer birçok bakteri türünde var olan virülans faktörlerine sahip olmamalarına rağmen, hastane enfeksiyonlarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Bu durumdan enterokokların birçok antibiyotiğe doğal direnç göstermelerinin yanı sıra, yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturmaları ve bu direnci aktarabilmeleri sorumlu tutulmaktadır. Enterokoklarda vankomisin direncinin varlığı, yüksek düzey aminoglikozid direncinin giderek yaygınlaşması, enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (115,117). Avrupa'da çeşitli ülkelerde yüksek düzey aminoglikozid direncinin Slovakya'da %58, Yunanistan'da %55, Hırvatistan'da %50, Avustralya ve Slovenya'da %35, Almanya'da %18 olduğu bildirilmiştir (128). Ülkemizde yüksek düzey aminoglikozid direnci farklı oranlarda bildirilmektedir. Öksüz ve ark. (129) Eylül 2002-Mayıs 2004 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole ettikleri enterokok kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncini sırasıyla %66.6 ve %60 olarak saptamıştır ve enterokok kökenlerinin hiç birinde vankomisin direnci saptamamıştır. Çopur ve ark. (130) Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen çeşitli mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında enterokok kökenlerinde yüksek düzey streptomisin ve gentamisin direncini sırasıyla %62.5 ve %37.5 olarak bulmuştur. İtalya'da 1990-1995 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncini araştıran Bartoloni ve ark. (131), *E. faecalis* kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci sırasıyla %44 ve %40, *E. faecium* kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci %21 ve %79 olarak bulmuştur. Çalışmamızdaki enterokok kökenlerinin 63'ünde (%66.3) YDGD, 66'sında (%69.4) YDSD ve 50'sinde hem YDGD hem de YDGD saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar enterokokların aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç geliştirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, kan kültürlerinde üreyen enterokokların VITEK 2 antibiyogram cihazının sonuçlarına göre direnç oranlarını incelediğimizde, 95 enterokok kökeninin 58'ini (%61) ampisiline dirençli bulduk. Kırk altı *E. faecalis* kökeninin 26'sı (%56.5), kırk beş *E.*

faecium kökeninin 29'u (%64) ; iki *E. durans* kökeni ve bir *E. gallinorum* kökeni ampiciline dirençli bulundu. Ertürk ve ark. (132) Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Üniteleri'nde kan kültürlerinde Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında üreyen mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları retrospektif çalışmalarında; enterokok kökenlerinde ampicilin direncini %67 olarak bulmuştur. Mehli ve ark. (133) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na Temmuz 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında enterokok kökenlerinde ampicilin direncini %47.1 olarak saptamıştır. Moses ve ark. (134) Hindistan'da 2006-2007 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde gelişen 41 enterokok bakteriyemisini inceledikleri retrospektif çalışmalarında ampicilin direncini %44.7 olarak saptamıştır. Al-Otaibi ve ark. (118) siprofloksasin direncini *E. faecalis* kökenlerinde %27, *E. faecium* kökenlerinde ise %67, imipenem direncini *E. faecalis* kökenlerinde %7, *E. faecium* kökenlerinde ise %72 olarak bulmuştur. Çalışmamızda siprofloksasin direnci; *E. faecalis* kökenlerinde %58.6, *E. faecium* kökenlerinde ise %55.5 olarak, imipenem direnci *E. faecalis* kökenlerinde %43.4, *E. faecium* kökenlerinde ise %60 olarak saptandı. Türkdagi ve ark. (122) *E. faecium* kökenlerinde ampicilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç oranları, sırasıyla %93.7, %85.2, %16.2, %16.2, %2.1; *E. faecalis* kökenlerinde ise %6.1, %61,%3, %1.8, %2.4 olarak bulmuştur. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci, *E. faecium* kökenlerinde sırasıyla %66.2, %66.9; *E. faecalis* kökenlerinde ise %42.7, %52.4 olarak tespit etmiştir.

Çalışmamızda *E. faecium* kökenlerinde ampicilin, siprofloksasin, imipenem, tetrasiklin direnç oranları, sırasıyla %64.4, %55.5, %60, %73.3 olarak saptadık. Hiçbir *E. faecium* kökeninde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç saptamadık. *E. faecalis* kökenlerinde ise ampicilin, siprofloksasin, vankomisin, imipenem, tetrasiklin, teikoplanin direnç oranlarını, sırasıyla %56.5, %58.6, %2, %43.4, %65.2 ve %2 olarak saptadık. Hiçbir *E. faecalis* kökeninde linezolid direnci saptamadık.

Hastane kaynaklı vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonları ilk kez 1980'li yılların sonlarında tanımlandıktan sonra, artarak dünya çapında bir sorun oluşturmıştır. Bu enfeksiyonlara immünsüpresyon, damar içi girişimler, hastanede kalış sürelerinin uzaması ve antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı gibi olumsuz faktörlerle birlikte özellikle glikopeptidlerin sık kullanıldığı birimlerde rastlanmaktadır (128). Avrupa ve Kuzey Amerika'yı içeren 1997-2002 yılları arasında yapılan çok merkezli SENTRY çalışmasında, *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci Fransa'da %0.8, İtalya'da %24.2, ABD'de ise %76.3, İngiltere'de % 66.7,

İrlanda’da %71.4 ve dünya ortalaması %11 olarak bulunmuştur (9). Aynı çalışmada Türkiye sonuçlarına göre *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerindeki vankomisin direnci oranları sırasıyla %0 ve %8.6 idi. ARMed çalışmasında (2003-2004) ise kan kültürlerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerindeki vankomisin direnci oranları sırasıyla %1 ve %4 idi (135). EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group) 2001-2006 verilerine göre 33 ülkeden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen enterokok kökenlerinde vankomisin direnci, Yunanistan’da %35, Kıbrıs’ta %23, Almanya’da %13, Türkiye’de %7, Belçika’da %5, Danimarka ve Fransa’da %1 olarak saptanmıştır (136).

Ülkemizde VRE enfeksiyonu bazı hastanelerde endemik olarak bulunmaktadır. Çalışmamızda kan kültüründe üreyen iki enterokok kökeninde vankomisin direnci saptadık. Bu enterokok kökenlerinin, biri *E. faecalis* (VanA tipi direnç) ve diğeri *E. gallinorum* (VanC tipi direnç) idi. Kan kültüründe *E. faecalis* üremesi saptanan hasta, 71 yaşında Enfeksiyon Hastalıkları Servisi’nde ürosepsis tanısı ile yatan, geçirilmiş serebrovasküler hastalık nedeniyle immobil olan, nazogastrik sondadan beslenen ve kalıcı foley sondası olan hastaneye sık yatış yapan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü olan bir hasta idi. Bu hastadaki *E. faecalis* bakteriyemisi primer bakteriyemi idi. *E. gallinorum* üremesi olan hasta ise, 22 yaşında multi travma nedeniyle Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatan, beyin cerrahisi operasyonu geçirmiş bir hasta idi. Bu hastada ise kateter enfeksiyonuna bağlı primer bakteriyemi tespit edildi. Her iki hastanın tedavisinde de kültür sonuçları belli olduktan sonra linezolid kullanıldı ve hiçbir hastada mortalite gelişmedi.

Enterokok bakteriyemilerinde ve mortalite gelişimindeki risk faktörlerinin irdelendiği literatürden derlenen vaka-kontrol çalışma sonuçlarının özetleri aşağıda verilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Enterokok bakteriyemilerinde ve mortalite gelişimindeki risk faktörlerinin irdelendiği literatürden derlenen vaka-kontrol çalışma sonuçları

Ülke	Çalışma türü/yılı	Sayı	Bakteriyemi Risk faktörleri	Mortalite Risk faktörleri
İspanya (Sevilla)	Prospektif/ 1993-1995	122	-	Üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda, mekanik ventilasyon, parenteral nutrisyon, polimikrobiyal etyoloji, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi, ampicilin direnci, uzun süreli hospitalizasyon.
Tayvan	Retrospektif/ 1998-2006	12	Mekanik ventilasyon	Bakteriyemi sırasında sepsis varlığı ve APACHE II skorunun yüksek olması
İspanya (Barcelona)	Retrospektif/ 2000-2006	73	<i>E. faecium</i> bakteriyemilerinde penisilin kullanımı ve DM	Belirtilmemiş
Kore	Retrospektif/ 1999-2003	215	Nötropeni, monomikrobiyal bakteriyemi, YBÜ’ de yatma ve sefalosporin kullanımı	Kemik iliği transplantasyonu, APACHE II skorunun yüksek olması, kortikosteroid kullanımı, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi
İspanya (Bilbao)	Retrospektif/ 1994-2006	182	-	Polimikrobiyal varlığı ve altta yatan hastalık olması
Danimarka	Prospektif/ 2002-2005	196	-	Uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi almanın, YBÜ’ de yatış öyküsü, kronik karaciğer yetersizliği ve 60 yaş üzerinde olma
Suudi Arabistan	Prospektif, retrospektif/ 2001-2002	60	Bakteriyemi öncesi dönemde antibiyotik kullanımı (sefalosporin), santral venöz kateter varlığı, üriner kateter varlığı, mekanik ventilasyon öyküsü, bakteriyemi öncesi dönemde geçirilmiş cerrahi (özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi) ve yoğun bakımda yatmak	YBÜ’ de yatış öyküsü, hastanede 15 günden fazla yatma, üriner kateter varlığı, mekanik ventilasyon, geçirilmiş abdominal cerrahi.
Hindistan	Retrospektif/ 2006-2007	35	İleri yaşta olma, eşlik eden hastalıklar (KBY, siroz, malignite), YBÜ’nde uzun süreli yatış (ortalama 33.2±25.6 gün), bakteriyemi öncesi dönemde antibiyotik (özellikle kinolon, sefalosporin ve karbapenem grubu) kullanma öyküsü, immünsüpresyon varlığı, mekanik ventilasyon varlığı, santral venöz kateter, üriner kateter ve nazogastrik sonda varlığı	KBY varlığı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi; **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği.

Enterokok bakteriyemileri daha çok yaşlı ve tıbbi problemleri olan veya immün yetmezliği olup uzun süredir hastanede yatan, antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülür ve

mortalitesi %30'lardadır (38,55,114,115). Enterokok bakteriyemilerde uzun süreli santral venöz kateterizasyon, üriner kateterizasyon, multiple travma, major yanıklar, hemodiyaliz tedavisi, nötropeni, gastrointestinal kolonizasyon varlığı, barsak rezeksiyonu veya diğer abdominal cerrahi girişimler, hastanede yatış süresinin uzaması, hematolojik maligniteli hastalarda uzun süreli tedavi uygulamaları ve sefalosporin grubu antibiyotik tedavilerinin önemli risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (114,115,119,123-126). Garrison ve ark. (61) enterokok bakteriyemisi olan erişkin hastaların %37'sinin nötropenik olduğunu bildirmiştir. Becerril ve ark. (115) enterokok bakteriyemesi gelişimindeki risk faktörlerini saptamak amacıyla 1993-1995 yılları arasında İspanya'da bir üçüncü basamak hastanesinde yaptıkları prospektif, vaka-kontrol çalışmasında 122 enterokok bakteriyemisini incelemiş ve üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda, mekanik ventilasyon, parenteral nutrisyon, polimikrobiyal bakteriyemi varlığı, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi, ampisilin direnci, uzun süreli hospitalizasyonu risk faktörü olarak saptamıştır. Salgado ve ark. (137) 2002-2005 yılları arasında ABD'de yoğun bakım ünitesi ve kemik iliği transplantasyon merkezi bulunan Güney Karolina Tıp Fakültesi'nde VRE ile kolonize hastalarda VRE bakteriyemisi için risk faktörlerini retrospektif olarak araştırmış ve bu çalışmada enterokok bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerini immünsüpresyon, mekanik ventilasyon ve vankomisin kullanımı olarak bildirmiştir. CDC'nin 1995 yılı verilerine göre, altta yatan bir hastalığın bulunması, karın içi veya kardiyotorasik cerrahi öyküsü, santral venöz kateter kullanımı, idrar sondasının olması, VRE enfeksiyonu ya da kolonizasyonu için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (138). Moses ve ark. (134) ileri yaşta olmanın, altta yatan komorbid hastalıkların olmasını (KBY, siroz, malignite), yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatışın (ortalama 33.2 ± 25.6 gün) olmasını, bakteriyemi öncesi dönemde geniş spektrumlu antibiyotik (özellikle kinolon, sefalosporin ve karbapenem grubu) kullanma öyküsünü, immünsüpresyon varlığını, mekanik ventilasyon varlığını, santral venöz kateter, üriner kateter ve nazogastrik sonda varlığını risk faktörü olarak saptamıştır. Al-Otaibi ve ark. (118) enterokok bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerini; bakteriyemi öncesi dönemde antibiyotik kullanımı (sefalosporin), santral venöz kateter varlığı, üriner kateter varlığı, mekanik ventilasyon öyküsü, bakteriyemi öncesi dönemde geçirilmiş cerrahi (özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi) ve yoğun bakımda yatmak olarak saptamıştır. Jang ve ark. (124) 1999-2003 yılları arasında Kore'de 215 enterokok bakteriyemi epizodunu inceledikleri retrospektif vaka-kontrol çalışmasında YDAD olan ve YDAD olmayan enterokok bakteriyemilerini karşılaştırmış ve bu enfeksiyonların gelişimindeki risk faktörleri incelenmiştir. Bu çalışmada

multivaryant analiz sonuçlarına göre; nötropeni, monomikrobiyal bakteriyemi varlığı, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı YDAD enterokok bakteriyemisi gelişiminde risk faktörü olarak saptanmıştır (124). Peel ve ark. (139) Avustralya’da Ocak 2000-Aralık 2009 yılları arasında bir üniversite hastanesinde vankomisin dirençli ve vankomisin duyarlı enterokoklarla gelişen bakteriyemilerin risk faktörlerini retrospektif olarak karşılaştırmıştır. Toplam 440 bakteriyemi epizodu değerlendirilmiştir. Santral venöz kateter ve üriner kateter varlığı, nötropeni, VRE kolonizasyonu, kemoterapi sonrası mukozit gelişmesi, bakteriyemi öncesi bir aylık dönemde sefepim, siprofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, metranidazol kullanımı, parenteral nütrisyon, üriner kateter, hipoalbuminemi ve kemik iliği transplantasyonunun VRE bakteriyemisi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ileri yaş, immünsüpresyon, GİS hastalığı, yoğun bakım ünitesinde yatma, abdominal cerrahi, hipoalbuminemi, üriner kateter uygulanması, bakteriyemi öncesi bir aylık dönemde piperasilin-tazobaktam ve metranidazol kullanımının vankomisin duyarlı enterokok bakteriyemisi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Suppola ve ark. (140) Finlandiya’da *E. faecalis* ve *E. faecium* bakteremilerinde risk faktörlerini araştırıldığı bir çalışmada, *E. faecium* bakteriyemisi için hematolojik malignite, nötropeni, önceden aminoglikozid, karbapenem, sefalosporin ve klindamisin kullanımı; *E. faecalis* bakteriyemisinde ise üriner kateterizasyon varlığı anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda enterokok bakteriyemisinde hastaya ait risk faktörlerini immünsüpresyon varlığı (p=0.017), KVS hastalığı (p=0.000), kronik karaciğer parankim hastalığı (p=0.013), açık yara varlığı (p=0.000), GİS hastalığı (p=0.012) ve KBY varlığı (p=0.000) olarak saptadık. Sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörlerini ise, hemodiyaliz tedavisi (p=0.000), foley sonda varlığı (p=0.000), abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim (p=0.019) ve antiasid kullanım öyküsü (p=0.019), hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması (p=0.000), bakteriyemi öncesi antibiyotik (sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve metranidazol) kullanımı (p=0.001) ve uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi almak (p=0.000) olarak saptadık.

Antibiyotik kullanım öyküsünün, özellikle anaerobik etkinliği olan antibiyotiklerin, sefalosporinler, aminoglikozidler, imipenem ve siprofloksasin kullanımının, enterokok bakteriyemisi gelişiminde iyi tanımlanmış bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (115-119). Vaka grubumuzda antibiyotik kullanım süresi (8.0±3.8 gün), kontrol grubundan anlamlı olarak (p=0.000) daha uzundu. Vaka ve kontrol gruplarında bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanım oranlarını ve kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde; vaka grubunda 86 hastanın

(%90.5), kontrol grubunda 86 hastanın (%45.3) bakteriyemi öncesinde antibiyotik kullanımının olduğu ve vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ($p=0.001$) bulundu. Bakteriyemi öncesinde kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde sefalosporinler, karbapenemler, metranidazol, aminoglikozidlerin kullanım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$) olduğunu saptadık.

Enterokok bakteriyemilerinde %8-30 oranında endokardit bulunur. Toplumdan kazanılmış bakteriyemilerde 1/3 oranında iken, nozokomiyal bakteriyemilerde %1 oranındadır (49,57). Anderson ve ark. (141) ABD’de 1992-1999 yılları arasında enterokok bakteriyemilerinde endokardit gelişimi için risk faktörlerini retrospektif olarak araştırdıkları çalışmalarında; 455 klinik olarak anlamlı enterokok bakteriyemisinin 41(%9)’inin EE olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada multivaryant analizine göre EE için risk faktörleri; kan kültüründe üreyen enterokok türünün *E. faecalis* olması ve protez kapak varlığı idi. Çalışmamızda 6 vakada (%6.3) enterokok endokarditi saptandı. Enterokoklar çoğunlukla sol kalp endokarditine neden olur ve mitral kapak, aort kapağına göre daha sık tutulur. Enterokok endokarditlerinde sıklıkla *E. faecalis* etkenidir (20,22,27,56). Çalışmamızdaki enterokok endokardit vakalarımızın iki tanesinde protez kapak mevcuttu. Üç endokardit vakasında toplum kökenli bakteriyemi mevcutken, üç vakada sağlık bakımı ile ilişkili bakteriyemi mevcuttu. Altı enterokok endokarditli vakamızın kan kültürlerinde üreyen enterokok türlerini incelediğimizde, üç vakada *E. faecalis* ve üç vakada *E. faecium* üremesi saptandı. Çalışmamızda beş endokardit vakasında mitral kapak tutulumu ve bir vakada aort kapağında tutulum mevcuttu.

Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren menenjit etkenidir. Enterokok menenjiti daha çok kafa travması, beyin cerrahisi girişimleri sonrası veya santral sinir sisteminde anatomik defekti olan hastalarda görülür (65). Çalışmamızda da iki vakada (%2.1) enterokok menenjiti görüldü. Her iki hastada da geçirilmiş beyin cerrahisi girişimi mevcuttu.

Enterokok bakteriyemisi özellikle polimikrobiyal ve gram negatifler bakterilerle birlikte ise %34-68 arasında değişen yüksek mortalite görülebilmektedir (68). Vergis ve ark. (80) ABD’de 1995-1997 yılları arasında çok merkezli prospektif çalışmalarında 398 enterokok bakteriyemisi epizodunu değerlendirmiş ve vankomisin direncinin mortalite üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada hastanın yaşının 56’nın üzerinde olması, altta yatan ciddi hastalık varlığı, bakteriyemi öncesi dönemde antibiyotik tedavisi almak, bakteriyeminin hastanede kazanılmış olması, polimikrobiyal bakteriyemi varlığı, bakteriyeminin karın içi enfeksiyona sekonder gelişmesi ve vankomisin direnci mortalite

artışı ile birliktelik göstermektedir (80). Al-Otaibi ve ark. (118) enterokok bakteriyemisi öncesinde antibiyotik kullanımının olmasını (özellikle sefalosporin grubu), mekanik ventilasyon, geçirilmiş gastrointestinal cerrahi varlığını, intravasküler kateter ve üriner kateter kullanımının olmasını enterokok bakteriyemisi gelişimi ve mortalitesiyle ilişkili risk faktörü olarak saptamıştır. DiazGranados ve ark. (142) MEDLINE veritabanında 1988-2003 yılları arasında VRE ve VDE (Vankomisin Duyarlı Enterokok) kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarında mortalite üzerine etkili olabilecek risk faktörlerini araştırdıkları metaanaliz çalışmasında, 114 çalışmada 683 VRE ve 931 VDE bakteriyemi epizodunu değerlendirmiştir. Bu çalışmada vankomisin direncinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda vaka grubunda mortalite oranı %47.4 idi. Hastalarımızın Charlson komorbidite indeksinin daha yüksek olması ve mortalite için daha uzun (30 gün) izlem yapılması serimiz için mortalite oranının nispeten daha yüksek olmasını açıklayabilir. Çalışmamızda vaka grubunda mortalite gelişen hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün olması ve hastanede 15 günden fazla yatma oranı mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı ($p=0.000$) olarak daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalamaları ($p=0.014$) ve Charlson indeksleri ($p=0.000$), mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Görüldüğü gibi enterokok bakteriyemisinin hastanede kazanılmış olması ve altta yatan ciddi hastalığın olması mortalite artışını etkilemektedir. Enterokok türleri arasındaki farklılıklar ve antibiyotik direnci özellikleri, enfeksiyonun seyrini ve mortalite oranını etkilemektedir. Bakteriyemilerde en sık *E. faecium* izole edilmektedir ve *E. faecalis*'e göre kliniği daha mortal seyirlidir (80,118,123,125). Çalışmamızda kan kültüründe *E. faecalis* üreyen 46 hastanın 15 (%34.1)'inde ve *E. faecium* üreyen 45 hastanın 29 (%65.9)'unda mortalite gelişmiştir. *E. faecium* üreyen hastalardaki mortalite oranları *E. faecalis* üreyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.002$) daha yüksekti. Suppli ve ark. (125) enterokok bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörlerini inceledikleri vaka-kontrol çalışmalarında, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi almanın, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, kronik karaciğer yetersizliği ve 60 yaş üzerinde olmanın mortaliteyi arttırdığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda enterokok bakteriyemisi olan hastalarda ölüm üzerine etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizine göre incelenmesi sonucunda, yoğun bakımda yatıyor olmak, Charlson indeksinin yüksek olması ve kan kültüründe üreyen enterokok türünün *E. faecium* olması risk faktörü olarak bulunmuştur.

Tüm vaka-kontrol çalışmalarında gözlenebilen zayıflıklar bizim çalışmamızın da sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Kontrol vakası seçim kriterlerinin çokluğu vaka/kontrol

benzerliğini artırır ama aynı zamanda bazı risk faktörlerini gizleyebilir. Bu nedenle biz sadece cinsiyet, yaş, yatış dönemi ve yatılan servis açısından eşleştirme yaptık. Kontrol grubumuz sadece hastaneye başvuran hastalardan oluştu ve bu durum enterokok bakteriyemisi için gerçek popülasyon kaynağını yansıtmayabilir. Vaka sayısının azlığı bazı parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına engel teşkil etmiş olabilir. Sınırlı bir zaman aralığında yapıldığı için zamana bağlı değişimleri de gözlemek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, enterokokların gastrointestinal sistemdeki kolonizasyonu; altta yatan ciddi bir hastalık, geçirilmiş bir cerrahi operasyon, böbrek yetmezliği, nütropeni, organ nakilleri gibi durumlarda daha kolay olmaktadır. İdrar yoluna ya da damar içine katater uygulamaları, vankomisin, sefalosporin ve penisilin grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, hastaların hastanede kalış sürelerindeki uzamalar nedeniyle, enterokoklarla oluşan hastane enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda, enterokok bakteriyemisi sıklığının arttığı, bu artışa yol açabilecek faktörlerin araştırılması için çok merkezli ve çok sayıda olgudan oluşacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde 1.2.2010-1.2.2011 tarihleri arasında hastanemizde enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu olan olguların demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin saptanması, enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu gelişimi ve mortalitesi ile ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen başlıca veriler şunlardır:

1. Çalışma döneminde 95 erişkin hastada enterokokların etken olduğu kan akımı enfeksiyonu saptandı ve enterokok cinsi bakterilere bağlı kan akımı enfeksiyonu sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklinde idi.

2. Kan kültürlerinde üreyen enterokokların 46 (%48.4)'sı *E. faecalis*, 45 (%47.4)'i *E. faecium*, ikisi (%2.1) *E. durans*, biri (%1.1) *E. avium* ve biri *E. gallinarum* idi.

3. Enterokok bakteriyemilerinin 84'ü (%88.4) hastane kökenli bakteriyemi, yedisi (%7.4) sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi ve dördü (%4.2) toplum kökenli bakteriyemi idi. Enterokok bakteriyemilerinin 60'ı (%63.2) primer, 35'i (%36.8) sekonder bakteriyemi idi.

4. Enterokok bakteriyemilerinin 56'sı (%59) monomikrobiyal, 39'u (%41) polimikrobiyal bakteriyemi idi. Polimikrobiyal bakteriyemilerde kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteriler: *Acinetobacter baumannii* (%17), koagülaz negatif stafilokoklar (%15) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%4) idi

5. Enterokok bakteriyemilerinin en sık kaynağı santral venöz kateter enfeksiyonları (%32.7) ve üriner sistem enfeksiyonları (%14.7) idi. Çalışmamızda altı vakada (%6.3) enterokok endokarditi ve iki vakada (%2.1) enterokok menenjitte görüldü.

6. Enterokok bakteriyemisinin sık olarak saptandığı üniteler: Dahili Yoğun Bakım Ünitesi (%14.7), Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi (%13.7), Nöroloji Servisi (%12.6), Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (%11.6), Hematoloji Servisi (%10.5), Genel Cerrahi Servisi (%6.3) ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (%6.3) idi.

7. Enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonu gelişimindeki risk faktörleri incelendiğinde; immünsüpresyon varlığı, KVS hastalığı, kronik karaciğer parankim hastalığı, diğer GİS hastalıkları, KBY varlığı, hemodiyaliz tedavisi, açık yara varlığı, foley sonda varlığı, abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim, antiasid kullanım öyküsü, hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması, bakteriyemi öncesi son bir aylık dönemde antibiyotik kullanımı (sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve metranidazol) ve uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

8. Bu çalışmada 30 gün içindeki mortalite oranları, enterokok bakteriyemisi olan hastalarda %47.4, bakteriyemisi olmayanlarda ise %31.1 ve rölatif mortalite %16.3 olarak bulundu. Enterokoklara bağlı kan akımı enfeksiyonlarında mortalite ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini incelendiğinde; Charlson indeksinin yüksek olması (ort. $\pm$ 5.6 $\pm$ 3.3), yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün olması ve hastanede 15 günden fazla yatışın varlığı, hipotansiyon, septik şok, sepsis, DİK klinik tablosunun olması, santral venöz katater varlığı, uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

9. Enterokok bakteriyemisi olan hastalarda ölüm üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli lojistik regresyon analizine göre; yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, Charlson indeksinin yüksek olması ve kan kültüründe üreyen enterokok türünün *E. faecium* olması risk faktörü olarak bulundu.

10. Kan kültüründe *E. faecium* ve *E. faecalis* üreyen hastaların kendi aralarında yapılan lojistik regresyon analizinde, *E. faecium* üremesi saptanan olgularda mortalite oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca kan kültüründe *E. faecium* üreyen hastalarda, hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olma oranı, *E. faecalis* üreyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

ÖZET

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasının amacı, enterokok bakteriyemilerinin epidemiyolojisini, enterokok bakteriyemisi gelişiminde rol alan risk faktörlerini ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmektedir.

Çalışmamızda 95 enterokok bakteriyemisi saptandı ve sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklinde idi. En sık izole edilen türler *E. faecalis* (%48.4) ve *E. faecium* (%47.4) idi. Bakteriyemilerin % 88.4 'ü hastane kökenli idi. En sık primer enfeksiyon kaynağı santral venöz kateter (%32.7) ve üriner sistem enfeksiyonu (%14.7) idi. Altı hastada bakteriyemiye eşlik eden enfektif endokardit, iki hastada menenjit saptandı.

Otuz dokuz hastada (%41) polimikrobiyal bakteriyemi saptandı. Enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteri *Acinetobacter baumannii* (%17) idi.

Enterokok bakteriyemisi gelişimindeki risk faktörlerini; immünsüpresyon, kronik karaciğer parankim hastalığı, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz tedavisi, açık yara, foley sonda, abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim, antiasid kullanımı, hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması, bakteriyemi öncesi antibiyotik (sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve metranidazol) kullanımı ve uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi olarak saptadık.

Otuzuncu gündeki mortalite oranları, enterokok bakteriyemisi olan hastalarda %47.4, bakteriyemisi olmayanlarda ise %31.1 idi. Mortalite ile ilişkili risk faktörlerini; Charlson indeksinin yüksek olması, yoğun bakım ünitesinde yatma, hastanede 15 günden fazla kalma, santral venöz katater varlığı ve uygunsuz empirik antibiyotik tedavisi alma olarak saptadık.

Lojistik regresyon analizinde; Charlson indeksinin yüksek olması, yoğun bakım ünitesinde yatma ve *E. faecium* üremesini mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörü olarak saptadık.

Enterokok bakteriyemilerinin riski altta yatan ciddi hastalıkları olan ve hastanede uzun süreli yatan hastalarda artmıştır. Uygunsuz empirik antibiyotik tedavileri hem enterokok bakteriyemisi sıklığını hem de mortaliteyi arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Risk faktörleri, enterokok, kan akımı enfeksiyonu.

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN BLOOD STREAM INFECTIONS CAUSED BY ENTEROCOCCI

SUMMARY

The aim of this retrospective case-control study was to determine the epidemiology and to evaluate risk factors for the development of enterococcal bacteremia and mortality in adult patients.

A total of 95 enterococcal bacteremia episodes were identified in the study and the overall incidence was 3.3 per 1000 hospital admissions during the study period. The most frequently isolated species were *Enterococcus faecalis* (48.4%) and *Enterococcus faecium* (47.4%). 88.4% of these infections were hospital acquired. The most common primary site of infection was central venous catheter (32.7%) and urinary tract infection (14.7%). Six cases of infective endocarditis and two cases of meningitis and due to enterococci were identified. Polymicrobial bacteremia occurred in 41% of the patients and the most common co-isolate was *Acinetobacter baumannii* (17%).

Statistical analysis revealed that presence of immunosuppressive therapy, gastrointestinal tract disease, cardiovascular disease, chronic liver parenchymal disease, chronic renal failure, indwelling urinary catheter, previous hospitalization, prolonged hospitalization (>15 days), ineffective empirical antimicrobial therapy and exposure to antimicrobial therapy in the preceding 30 days (mainly cephalosporins, carbapenems, metranidazol, aminoglycosides) were the risk factors significantly associated with enterococcal bacteremia.

The 30-day mortality rate was 47.4% in enterococcal bacteremia as compared with 31.1% in controls. Statistical analysis revealed that presence of high Charlson index, intensive-care unit admission, prolonged hospitalization (>15 days), central venous catheter use, ineffective empirical antimicrobial therapy were the risk factors significantly associated with mortality. In the multivariate logistic regression analysis, three factors were independently associated with mortality: high Charlson index, intensive-care unit admission (p:0.016) and isolation of *E. faecium* from blood cultures.

The risk of developing enterococcal bacteremia is significantly higher in severely diseased patients with prolonged hospitalization. Prevalent ineffective empirical antimicrobial therapies contribute both to the occurrence of nosocomial enterococcal infections and high mortality.

Key words: Risk factors, enterococci, blood stream infections.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Y. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınları; 2004.s.171-85.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309-17.
3. Starakis I, Mazokopakis EE, Siagris D, Tsantoula IR, Gogos CA. Comparison of community and hospital-acquired bacteremia in a Greek university hospital: One year experience. Med Pract Rev 2010;1(1):1-8.
4. Esel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. Clin Microbiol Infect 2003;9:1038-44.
5. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. ANKEM Derg 2010;24(1):12-9.
6. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology 2009;155:1749-57.
7. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. ANKEM Derg 2004;18(1):49-52.
8. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Woods G et al. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Co, 2005:700-11.

9. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diag Microbiol Infect Dis* 2006;59:69.
10. Gündeş SG, Willke A, Karadenizli A, Ateş B. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk vankomisine dirençli enterokok izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalansı çalışması sonuçları. *KLİMİK Derg* 2002;15:78-81.
11. Altıntaş ÖND, İskit AT. Sepsis Tanısı. *Yoğun Bakım Derg* 2005;5(2):85-91.
12. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137(10):791-3.
13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (Ed.). *APIC infection control and applied epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby;1996.p.1-20.
14. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteremia. *J Hosp Infect* 2000;46:89-95.
15. Çolak D, Günseren F, Şekercioğlu AO. Toplum ve hastane kaynaklı bakteremilerden sıklıkla izole edilen bakteriler. *Hastane İnf Derg* 1998;2:50-3.
16. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2006;20(3):145-7.
17. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005;19(2):92-9.
18. Ekşi F, Gayyurhan DE. Klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2008;22(2):53-8.
19. Moellering RC. *Enterococcus Species, Streptococcus bovis and Leuconostoc Species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p.2411-7.
20. Gültekin M. Enterokoklar. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). *Gram pozitif bakteri infeksiyonları'nda*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları;2004.s.121-40.
21. Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds.). *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007.p.430-42.
22. Devriese A, Kerckhove VD, Kilpper-Bälz R, Schleifer KH. Characterization and identification of *Enterococcus* species isolated from the intestines of animals. *Int J Syst Bacteriol* 1987;37:257-9.
23. Akan ÖA. Enterokok türlerinin mikrobiyolojisi: Ünal S,Vahapoğlu H (Editörler). *Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar'nda*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004.s.5-9.

24. Başustaoğlu A, Aydoğan H. Enterokoklar: Uzun Ö (Editör). Enfeksiyon hastalıkları serisi'nde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.s.45-60.
25. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Onuncu baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2000.271-9.
26. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Üçüncü baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2002.495-523.
27. Korten V. Enterokoklar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2002.s.1497-506.
28. Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
29. Facklam RR, Teixeira LM. Enterococcus. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2 (SystematicBacteriology). 9th ed. London: Edward Arnold; 1998:s.669-82.
30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi-overview> last edited 12 May 2012.
31. Durmaz G. Enterokoklar. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2008.s.2057-65.
32. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1993;1563-71.
33. Murray BE. Diversity among multidrug resistant enterococcus. Emerg Infect Dis 1998;37-47.
34. Murray PR, Rosental KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 4th ed. St. Louis: A Harcourt Health Sciences Company, 2002:92-9.
35. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin- resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707.
36. Hancock LE, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI (Eds.). Gram-positive pathogens. Washington DC: ASM Pres; 2000.p.251-8.
37. Guzman CA, Pruzzo C, Plate M, Guardati MC, Calegari L. Serum dependent expression of *Enterococcus faecalis* adhesins involved in the colonization of heart cells. Microb Pathog 1991;11(6):399-409.
38. Sümerkan B. Vankomisine dirençli enterokoklar. Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (Editörler). Sterilizasyon dezenfeksiyon ve hastane enfeksiyonları Samsun: Samsun Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Araştırmaları Derneği Yayınları;2002:329-34.
39. Sommers MH, Dowell VR. The gram positive cocci. In: Winn W, Allen S, Janda W, Konemann EW, Procop P (Eds.). Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed. Philadelphia: W&W Lippincott company; 2006: p.700-4.

40. Varman M, Chatterjee A, Abuhammour W. Enterococcal infection. Emedicine.com. <http://emedicine.medscape.com/article/971259-overview> last edited 12 Nov 2009.
41. Giridhara Upadhyaya PM, Umapathy BL, Ravikumar KL. Comparative study for the presence of enterococcal virulence factors gelatinase, hemolysin and biofilm among clinical and commensal isolates of *Enterococcus faecalis*. J Lab Physicians 2010;2: 100-4.
42. Schlievert PM, Gahr PJ, Assimacopoulos AP. Aggregation and binding substances enhance pathogenicity in rabbit models of *Enterococcus faecalis* endocarditis. Infect Immun 1998;66:218–23.
43. Drahovska H, Slobodnikova L, Kocincova D. Antibiotic resistance and virulence factors among clinical and food enterococci isolated in Slovakia. Folia Microbiol (Praha) 2004;49:763-8.
44. Giridhara Upadhyaya PM, Ravikumar KL, Umapathy BL. Review of virulence factors of *enterococcus*: An emerging nosocomial pathogen. Indian J Med Microbiol 2009; 27:301-5.
45. Huycke MM, Moore D, Joyce W, Wise P, Shepard L, Kotake Y et al. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* requires demethylmenaquinone and is attenuated by functional terminal quinol oxidases. Mol Microbiol 2001;42:729-40.
46. Huycke MM, Joyce W, Wack MF. Augmented production of extracellular superoxide by blood isolates of *enterococcus faecalis*. J Infect Dis 1996;173:743-6.
47. Pounder JI, Shutt CK, Schaecher BJ, Woods GL. Clinical evaluation of repetitive sequence-based polymerase chain reaction using the Diversi Lab System for strain typing of vancomycin-resistant enterococci. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;54(3): 183-7.
48. Johson AP. Reviews: The patogenicity of enterococci. J Antimicrob Chemother 1994;33:1083-9.
49. Esen Ş. Enterokokların neden olduğu enfeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları'nda. Ankara:Bilimsel Tıp Kitabevi; 2004.s.159-70.
50. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2005:3119–20.
51. Bitsori M, Maraki S, Raissaki M, Bakantaki A, Galanakis E. Community-acquired enterococcal urinary tract infections. Pediatr Nephrol 2005;20:1583–6.
52. Leblebicioğlu H, Esen S: Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp Infect 2003;53:207-10.
53. Linden PK, Pasculle AW, Manez R. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *E. faecium* or vancomycin susceptible *E. faecium*. Clin Infect Dis 1996;22:663-70.

54. Christie C, Hammond J, Reising S, Evans-Patterson J. Clinical and molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in a pediatric teaching hospital. J Pediatr 1994;125:392-9.
55. Shlaes DM, Levy J, Wolinsky E. Enterococcal bacteremia without endocarditis. Arch Intern Med 1981;141:578-81.
56. Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakunakorn C. Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospital. Am J Med 1986;81:601-4.
57. Maki DG, Agger WAA. Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis and management. Medicine 1988;67:248-69.
58. Taşova Y, İnal AS. Enterokok infeksiyonlarında klinik: Şardan YÇ (Editör). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar'ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;2004:s.17-22.
59. Eskiürk A, Ekti M, Çulha G, Korten V. Hastanede yatan hastalarda ve kanalizasyon örneklerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok suşlarının araştırılması. Mikrobiyol Bül 1997;31:219-29.
60. Ulusoy S, Arda B. Dirençli pnömokok ve enterokok infeksiyonları ve sağaltımı. Hastane İnfeksiyonları. İzmir: Güven Kitapevi, 2003:58-65.
61. Garrison RV, Fry DE, Berberich S, Polk HC. Enterococcal bacteremia: Clinical implications and determinants of death. Ann Surg 1982;196:43-7.
62. Kadoya M, Ichiyama S, Nada T, Iida E, Takeuchi J. Clinical features of enterococcal septicemia and antimicrobial susceptibilities for clinical isolates of enterococci in Nagoya University Hospital. Jpn J Infect Dis 1991;65:1111-5.
63. Watanakunakorn C, Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high level resistance to gentamycin. Clin Infect Dis 1993;17:74-8.
64. Patel R, Reid KC, Cockerill FR. Clinical and epidemiological features of *Enterococcus casseliflavus/flavescens* and *Enterococcus gallinarum* bacteremia: A report of 20 cases. Clin Infect Dis 2001;32(11):1540-6.
65. Robert C, Moellering RC. Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2005.p.2411-21.
66. English BK, Shenep JL. Enterococcal and viridans streptococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD (Eds.). Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.p.1175-92.
67. Başustaoğlu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). Önemli ve sorunlu gram- pozitif bakteri infeksiyonları, Ankara:2004.s.141-58.

68. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. Bacteremia caused by hemolytic high level gentamycin resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agent Chemother 1991;35:1626-34.
69. Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö, Akova M, Hasçelik G, Ünal S. Hastane enfeksiyonlarında izole edilmiş stafilokok ve enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Flora 1997;4:284-7.
70. Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Kanmaz M, Tülbek MY, Erden D, Özperçin İ. İmipenem ve diğer bazı antibiyotiklerin idrarda izole edilen *Enterococcus faecalis* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg 1995;9:8-11.
71. Kutlu SS, Dokuzoğuz B. Enterokok enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. Ünal S, Vahapoğlu H (Editörler). Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004:s.23-32.
72. Murray BE. Vancomycin- resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
73. Fontana R, Grossata A, Rossi L, Cheng YR, Sata G. Transition from resistance to hypersusceptibility to b-lactam antibiotics associated with loss of a lower-affinity penicillinbinding protein in a Streptococcus faecium mutant highly resistant to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:678-83.
74. Joshi N, Milferd D, Caputa G. Vancomycin resistant *Enterococcus*: a review. Clin Infect Dis Practice 1996;5:528-37.
75. Boyce JM. Vancomycin resistant *Enterococcus*. Infect Dis Clin North Am 1997;11:367-81.
76. Uttley AH, Georges RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect 1989;103:173–81.
77. Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg 1999;13:1-4.
78. De Lisle S, Perl TM. Vancomycin- resistant enterococci: A road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. Chest 2003;123:504-18.
79. Balık İ, Birengel S. Oksazolidinonlar: Linezolid, eperozolid. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (Editörler). Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.365-74.
80. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. Ann Intern Med 2001;135:484-92.
81. Fang H, Nord CE, Ullberg M. Screening for vancomycin-resistant enterococci: results of a survey in Stockholm. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 2010;118:413-7.

82. Xu X, Lin D, Yan G, Van M. A new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4643-7.
83. Grossi PA. Early appropriate therapy of gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:31-4.
84. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:60-5.
85. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: A retrospective case series of 30 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:792-9.
86. Miao V, Coëffet-Le Gal MF, Nguyen K. Genetic engineering in *Streptomyces roseosporus* to produce hybrid lipopeptide antibiotics. *Chem Biol* 2006; 13: 269-76.
87. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract* 2006;60:370-8.
88. Silverman JA, Perlmuter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538-44.
89. Finberg RW, Moellering RC, Tally FP, Craig WA, Pankey GA. The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:1314-20.
90. Ginsburg I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae. *APMIS* 2002;110:753-70.
91. La Plante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4665-72.
92. Macsini EM, Bonten MJ. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005:43-56.
93. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 637-55.
94. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Amer* 1997;11:479-93.
95. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1995;23(2):87-94.
96. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(2):99-106.

97. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (Ed.). APIC infection control and applied epidemiology: Principles and Practice. St Louis: Mosby;1996.p.1-20.
98. Weinstein MP. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s:a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia adults. Clin Infect Dis 1997;24:584-602.
99. Doğanay M. Hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane enfeksiyonları'nda. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi;2003.s.473-88.
100. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49(1):1-45.
101. 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;40:373-83.
102. Özsüt H. Üriner sistem enfeksiyonları. akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi 2002;(31):225-32.
103. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. CDC Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing healthcare associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004;26(53):1-36.
104. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16(3):128-40.
105. Larson E, Horan T, Cooper B, Katilainen H, Landry S, Terry B. Study of the definitions of nosocomial infections (SDNI). Am J Infect Control 1988;19:259-67.
106. Sherertz RJ, Garibaldi RA, Marosok RD. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections, AmJ Infect Control 1992;20:263-70.
107. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role for the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
108. Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter related infections: diagnosis and intravascular treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8(5):265-74.
109. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet 1999;354(9184):1071-7.
110. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, Raad II et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. Clin Infect Dis 2009;49:2-37.

111. Li JS, Sexton DJ, Mick. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-8.
112. Berzeg D, Kart YK, Şengöz G, Batı Kutlu S, Nazlıcan Ö. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35:279-83.
113. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA et al. 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;29:996-1011.
114. Routsis C, Platsouka E, Paniara O, Dimitriadou E, Saroglou G, Roussos C et al. Enterococcal infections in a Greek intensive care unit: A 5-years study. Scand J Infect Dis 2000;32(3):275-80.
115. Becerril B, Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pacon J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:83-90.
116. McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia. A five-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:107-14.
117. Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. Scand J Infect Dis 2006;38:995-1000.
118. Al-Otaibi F, Kambal AM, Baabbad AR. Enterococcal bacteremia in a teaching hospital in the central region of Saudi Arabia. Saudi Med J 2004;25: 21-5.
119. Gulberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal bacteremia: Analysis of 75 episodes. Rev Infect Dis 1989;11:74-80.
120. Arca EA, Dinç BM, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. Turk Hij Den Biyol Derg 2009;66:117-21.
121. Tok NÇ. Enterokoklarda Vankomisin Direnci (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; 2006.
122. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011(3):103-6.
123. Martinez-Odriozola P, Munoz-Sanchez J, Gutierrez-Macias A, Arriola-Martinez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C et al. An analysis of 182 enterococcal bloodstream infections: epidemiology, microbiology and outcome. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007(25):503-7.

124. Jang HC, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB. Clinical features, risk factors and outcomes of bacteremia due to enterococci with high-level gentamicin resistance: Comparison with bacteremia due to enterococci without high-level gentamicin resistance. J Korean Med Sci 2010;25:3-8.
125. Suppli M, Aabenhus R, Harboe Z, Andersen LP, Tvede M, Jensen JUS. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. J Clin Microbiol Infect Dis 2011;17(7):1078-83.
126. Conde-Estevez D, Grau S, Albanell J, Terradas R, Salvado M, Knobel H et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:103–8.
127. Tan CK, Lai CC, Wang JY, Lin SH, Liao CH. Bacteremia caused by non-faecalis and non-faecium enterococcus species at a Medical center in Taiwan, 2000 to 2008. JID 2010;61:34-43.
128. Gürler N: Hastanede sorun olan mikroorganizmalar: Gram pozitif koklar. 3.sterilizasyon ve dezenfeksiyon kongre kitapçığı. s.36-9, Samsun, 2003.
129. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008;3:117-21.
130. Çopur A, Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg 2011;68(4):175–84.
131. Bartoloni A, Stefani S, Montella A, Leani S, Fonci R. High level aminoglycoside resistance and glycopeptide resistance among enterococci isolated from blood cultures. Clin Microbiol Infect 1997;385:1990-5.
132. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2012;26(1):1-9.
133. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikro-organizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnf Der 2007;21(3):141-5.
134. Moses V, Jerobin J, Nair A, Sathyendara S, Balaji V, George IA et al. Enterococcal Bacteremia is Associated with Prolonged Stay in the Medical Intensive Care Unit. J Glob Infect Dis 2012;4(1):26–30.
135. ARMed-EARSS overall country report 2003-2004. www.earss.rivm.nl.
136. Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J. Spanish Group of The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 2007;59:1044-5.

137. Salgado CD, Olivier CN, Blake RK, Steed LL. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(5):404-9.
138. Garner JS, Favero MS. CDC Recommendation for preventing spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.
139. Peel T, Cheng AC, Spelman T, Huysmans M, Spelman D. Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:388-94.
140. Suppola JP, Kuikka A, Vaara M, Valtonen VV. Comparison of risk factors and outcome in patients with *Enterococcus faecalis* vs *Enterococcus faecium* bacteremia. *Scand J Infect Dis* 1998;30(2):153-7.
141. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, Cabell CH et al. Risk Factors for Infective Endocarditis in Patients with Enterococcal Bacteremia: A Case-Control Study. *Infect* 2004;32:72–7.
142. 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 Microbiol Infect Dis* 2005;41:327–33.

EKLER

Ek 1

Hasta izlem formu

A:HASTA BİLGİLERİ:

Adı-Soyadı:		Vaka no:	
Yaşı/cinsiyeti:		Yatış tarihi:	
Protokol no:		Çıkış tarihi:	
Adres/telefon no:		Yattığı servis:	

B:HASTAYA AİT RİSK FAKTÖRLERİ:

1- Komorbidite (Altta yatan hastalık)		
Solid organ malignitesi	☐ var (süre,tedavi)	☐ yok
Hematolojik malignite	☐ var (süre,tedavi)	☐ yok
Nötropeni	☐ var	☐ yok
Diabetes Mellitus	☐ var	☐ yok
Hepatik disfonksiyon	☐ var	☐ yok
Renal yetmezlik	☐ var	☐ yok
Hemodiyaliz	☐ var	☐ yok
Nörolojik disfonksiyon	☐ var	☐ yok
Travma	☐ var	☐ yok
Steroid kullanımı	☐ var	☐ yok
İmmüsupresif ajan kullanımı	☐ var	☐ yok
SON 2 AY İÇERİSİNDE		
Hastaneye yatış	☐ var	☐ yok
Hastaneye yatış süresi		
Abdominal veya gastroenterolojik cerrahi	☐ var	☐ yok
Abdominal veya gastroenterolojik cerrahi dışı cerrahi girişim	☐ var	☐ yok
Antibiyotik kullanımı	☐ var	☐ yok
Kullanım süresi	Törepatik ☐	
Kullanılan antibiyotik	Ampirik ☐	
	Etkene yönelik ☐	
	Profilaktik ☐	
	☐ < 15 gün	☐ >15 gün
	☐ Aminoglikozid	☐ Karbapenem
	☐ Sefalosporin	☐ Klindamisin
	☐ Betalaktam	☐ Florokinolon
	☐ diğerleri	

Üriner kateter	☐ var	☐ yok
Parenteral beslenme	☐ var	☐ yok

Santral venöz kateter	☐ var	☐ yok		
Mekanik ventilasyon/entübasyon	☐ var	☐ yok		
Yattığı klinik				
Yoğun bakım ünitesi				
Dahili klinikler				
Cerrahi klinikler				
Enfeksiyon odağı				
Üriner sistem enfeksiyonu	☐ var	☐ yok		
Karın içi enfeksiyonlar	☐ var	☐ yok		
Yara/yumuşak doku(dekübit,yanık,diyabetik ayak)	☐ var	☐ yok		
Kateter	☐ var	☐ yok		
Solunum sistemi	☐ var	☐ yok		
İnfektif endokardit	☐ var	☐ yok		
Diğer				
Odak saptanamayan				
Enfeksiyon kökeni				
Toplum kökenli Sağlıkbakımı ilişkili	Hastane kökenli			
Üreyen Enterokok alttipi				
<i>Enterococcus faecalis</i>				
<i>Enterococcus faecium</i>				
Diğer:				

C-HASTANIN ŞİKAYETLERİ:

SEMPTOMLAR					
Ateş	☐ var	☐ yok	öksürük	☐ var	☐ yok
Üşüme-titreme	☐ var	☐ yok	balgam	☐ var	☐ yok
Halsizlik	☐ var	☐ yok	Nefes darlığı	☐ var	☐ yok
Bulantı	☐ var	☐ yok	ishal	☐ var	☐ yok
Kusma	☐ var	☐ yok			
Karın ağrısı	☐ var	☐ yok			
Disüri	☐ var	☐ yok			

Pollaküri	☐ var	☐ yok
-----------	------------------------------	------------------------------

D-KLİNİK BULGULAR

Genel durum	iyi	orta	kötü
Ateş:	Nabız:	TA:	Dakika solunum sayısı:
Ağız mukozası-dil görünümde patoloji	☐ var ☐ yok	hepatomegali	☐ var ☐ yok
Ense sertliği± meningeal irritasyon bulguları	☐ var ☐ yok	splenomegali	☐ var ☐ yok
Anormal Akciğer muayene bulgusu	☐ var ☐ yok	Deri lezyonu	☐ var ☐ yok
üfürüm	☐ var ☐ yok	Batında hassasiyet	☐ var ☐ yok
Suprapubik hassasiyet	☐ var ☐ yok	Bilinç değişikliği	☐ var ☐ yok
Kostavertebral açığı hassasiyeti	☐ var ☐ yok	SIRS	☐ var ☐ yok

E-LABORATUAR BULGULARI

	Tanı anında	Tedavi sonrası
WBC		
PNL%		
HB		
HTC		
PLT		
SEDİMENTASYON		
CRP		
PTZ		
AKT		
INR		
ÜRE		
KREATİNİN		
AST		
ALT		
ALP		
T.BİL		

D.BİL		
LDH		

E-RADYOLOJİK BULGULAR

DİREKT GRAFİ:
USG:
BT:
MRG:
SİNTİGRAFI:
DİĞER:

F:MİKROBİYOLOJİK KÜLTÜR SONUÇLARI

KAN KÜLTÜRÜ

TARİHİ	1.	2.
ÜREYEN MİKROORANİZMA(LAR)		

KAN KÜLTÜRÜ DIŞINDA ENTEROKOK İZOLE EDİLEN MATERYAL

İdrar kültürü
Balgam
Endotrakeal aspirat
Katater ucu
BOS
Diğerleri

EŞLİK EDEN ENDOKARDİT ☐ var ☐ yok

Protez kapak ☐ doğal kapak ☐

IV ilaç bağımlılığı ☐ var ☐ yok

Kapak hastalığı ☐ var ☐ yok

Tutulan kapak ☐ aort kapağı ☐ mitral kapak

Tedavi ☐ antibiyoterapi yeterli ☐ antibiyoterapi+cerrahi

ÜREYEN ETKENİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

	DUYARLI	ORTA DUYARLI	DİRENÇLİ
Ampisilin			
Linezolid			

Vankomisin			
Teikoplanin			
Yüksek düzey streptomisin direnci			
Yüksek düzey gentamisin direnci			
Siprofloksasin			
Moksifloksasin			
Eritromisin			
Klindamisin			
Tetrasiklin			
Tigesiklin			
Trimetoprim/sülfometaksazol			

G-TEDAVİ VE KLİNİK TAKİP

ANTİBİYOTİK	DOZ	BAŞLAMA TARİHİ	BİTİŞ TARİHİ	TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ
Toplam tedavi süresi				
Tedavi sonrası ateşin düşme zamanı				
Tedavi sonucunun değerlendirilmesi	şifa		Ölüm a- enfeksiyona bağlı b- altta yatan hastalığa bağlı	

Ek 2

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/122				
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Enterokoklara Bağlı Kan Akımı Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Figen KULOĞLU				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Ulusal ☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12/ 08					
	Tarih:08.06.2011					
Üniversitemiz Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Figen KULOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Sevil ALKAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.						
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI						
Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUBADK Yönergesi						
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	İzinli
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	İzinli
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	İzinli
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişkili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan