

Enterokok Bakteriyemilerinde Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Risk Factors in Enterococcal Bloodstream Infections

Sevil Alkan, Figen Kuloğlu, Filiz Akata

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Amaç: Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasının amacı, bir üçüncü basamak eğitim hastanesinde, Şubat 2010-Şubat 2011 arasında, enterokoklara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojisini saptamak ve bu enfeksiyonların gelişmesinde rol alan ve mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışma döneminde yatırılan 28 593 hastanın 95'inde enterokok bakteriyemi epizodu saptandı. Kontrol grubu aynı dönemde hastanemize başvuran, bakteriyemiye ait klinik belirti ve bulguları olmayan ve kan kültüründe üreme olmayan olgulardan seçildi. Her olguya karşılık, iki kontrol olgusu randomize olarak seçildi.

Bulgular: Enterokok kökenlerinin 46 (%48.4)'sı *Enterococcus faecalis* ve 45 (%47.4)'i *E. faecium* idi. Vankomisin dirençli enterokok kökenlerinin sadece ikisinde saptandı (biri *vanA* tipi dirençli *E. faecalis* ve diğeri *vanB* tipi dirençli *E. gallinarum*). Olguların 84 (%88.4)'ünde hastane kökenli bakteriyemi saptandı. En sık primer enfeksiyon kaynağı santral venöz kateter (%32.7) ve üriner sistem (%14.7) idi. Altı hastada bakteriyemiye eşlik eden infektif endokardit, iki hastada menenjit saptandı. Enterokok bakteriyemilerinin 39 (%41)'u polimikrobiyal bakteriyemiydi. İmmünoşüpresyon, kardiyovasküler sistem hastalığı, kronik karaciğer parenkim hastalığı, gastrointestinal sistem hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, diyaliz tedavisi, açık yara, Foley sondası, abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim, antasid kullanımı, son bir aylık dönemde hastanede yatış, hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması, bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanımı ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi, olgu grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili üç faktör, Charlson indeksi ($p=0.000$), yoğun bakım ünitesinde yatma ($p=0.016$) ve kan kültüründe *E. faecium* izolasyonuydu ($p=0.49$).

Sonuçlar: Hastanede uzun süre yatan, invazif girişimler uygulanan, uygun olmayan antibiyotik tedavileri alanlarda enterokok bakteriyemisi riskinin yüksek olduğu, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda tedaviye yanıtın zorlaşacağı ve mortalitenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik Dergisi 2016; 29(2): 65-70.

Anahtar Sözcükler: Enterokoklar, bakteriyemi, risk faktörleri.

Abstract

Objective: The aim of this retrospective case-control study was to determine the epidemiology and to evaluate risk factors for the development of enterococcal bloodstream infections and risk factors involved in mortality of adult patients in a tertiary care teaching hospital between February 2010 and February 2011.

Methods: A total of 95 enterococcal bacteremia episodes were identified among 28 593 patients hospitalized during the study period. Control group was selected among patients who had no signs and symptoms of bacteremia and had negative blood cultures during the study period. In each case, there had to be two randomized control cases.

Results: The most frequent isolates were *Enterococcus faecalis* (n=46, 48.4%) and *E. faecium* (n=45, 47.4%). There was only one vancomycin-resistant *E. faecalis* (*vanA* genotype) and one *E. gallinarum*. Eighty four (88.4%) patients were identified to have nosocomial infection. The most common primary sites were central venous catheter (32.7%) and urinary tract (14.7%). Six cases of infective endocarditis and two cases of meningitis due to enterococci were also identified. Polymicrobial bacteremia occurred in 39 (41%) patients. Immunosuppression, cardiovascular disease, chronic liver parenchymal disease, gastrointestinal tract disease, chronic renal failure, hemodialysis, an open wound, Foley catheter, surgery other than abdominal operation, antacid use, hospitalization in the last one month, prolonged hospitalization (>15 days), exposure to antimicrobial therapy prior to bacteremia and inappropriate empirical therapy were the risk factors significantly associated with enterococcal bloodstream infections. In the multivariate logistic regression analysis, three factors were independently associated with mortality including high Charlson index ($p=0.000$), intensive care unit admission ($p=0.016$) and isolation of *E. faecium* from blood cultures ($p=0.49$).

Conclusions: It should be considered that severely ill patients with prolonged hospitalization, those undergoing invasive procedures or receiving inappropriate antibiotic therapy have a high risk of enterococcal bacteremia and those with serious underlying comorbidities are likely to be unresponsive to treatment and have a higher mortality. *Klinik Dergisi 2016; 29(2): 65-70.*

Key Words: Enterococci, bacteremia, risk factors.

23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (27-30 Nisan 2013, Berlin, Almanya)'da bildirilmiştir.

Presented at the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (27-30 April 2013, Berlin, Germany).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Sevil Alkan, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta/E-mail: s-ewil@hotmail.com

(Geliş / Received: 21 Şubat / February 2016; Kabul / Accepted: 13 Nisan / April 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.16



Giriş

Kan dolaşımı infeksiyonlarının epidemiyolojisi, son yirmi yılda sağlık hizmetlerindeki ve antibiyotik dirençlerindeki artışlar nedeniyle değişmiştir. Gram-pozitif koklar, hem toplum kökenli hem de hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarında önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Enterokoklar, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde hastane kökenli kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri arasında dördüncü, Avrupa verilerine göre ise beşinci sırada yer almaktadır (1,2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, kan dolaşımı infeksiyonlarının %13-15'inde enterokoklar izole edilmiştir (1,3,4).

Enterokoklar, günümüzde hastane kökenli üriner sistem ve cerrahi alan infeksiyonlarında en sık izole edilen ikinci, kan dolaşımı infeksiyonlarında ise üçüncü patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* karşımıza çıkmaktadır (6). Enterokokların yapısal olarak dirençli oldukları üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı, invazif girişimlerdeki artış, uzun süre hastanede yatma ve savunma sistemleri bozuk konakların artması enterokok infeksiyonlarının görülme sıklığında artışa yol açmıştır (7).

Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, hastanemizde enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonu olan olguların demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin saptanması, enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonu gelişimi ve mortaliteyle ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde 01.02.2010-01.02.2011 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, bakteriyemiye ait klinik bulgularla birlikte kan kültüründe enterokok üremesi olan (çalışma grubu) ve kan kültüründe üreme olmayan (kontrol grubu) 18 yaş üstü hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek klinik bilgilere ulaşıldı. Kontrol grubu, olgularla benzer cinsiyet dağılımı gösteren, yaşı olgu grubuyla ± 3 yaşta olan, kan kültürlerinde üreme olmayan ve aynı serviste yatışı bulunan kişilerden randomize olarak seçildi. Her bir olgu için ikişer adet kontrol alındı. Birden fazla enterokok bakteriyemisi epizodu olan hastalarda sadece ilk epizod çalışmaya alındı. Olgu ve kontrol grubundaki hastalar, yatış dönemi ve yatırılan servis açısından eşleştirildi. Olgu ve kontrol grubundaki hastalar ölene veya kültür alınmasından sonra 30. güne kadar takip edildi. Klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı konulan hastalarda, kanda infeksiyon etkeni enterokokların saptanmasıyla bakteriyemi tanısı konuldu. Veriler değerlendirilmek üzere izlem formlarına aktarıldı. İzlem formu, hasta bilgileri, hastaya ait genel risk faktörleri, girişimsel risk faktörleri, hastalığıyla ilgili sınıflamalar, semptomlar, fizik muayene bulguları, biyokimyasal sonuçlar, mikrobiyolojik sonuçlar, tedavi ve klinik takip bölümlerinden oluştu.

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 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) cihazında yedi gün inkübasyona bırakıldı. Kan kültürlerinde üreyen enterokokların VITEK 2 (bioMérieux, Marcy

l'Etoile, Fransa) otomatik identifikasyon ve antibiyogram sisteminde identifikasyonları GP kartları kullanılarak ve antibiyogramları ASTP 592 kartları kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows. Version 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oransal verilerin analizinde χ^2 testi kullanıldı. χ^2 koşulları sağlanamadığında Fisher'in kesin testi kullanıldı. Değişkenlerin etki düzeyini araştırmada lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Çalışma döneminde 95 hasta çalışma grubunu ve aynı dönemde hastanemizde yatan ancak kan kültürlerinde üreme olmayan 190 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmanın yapıldığı 12 aylık dönemde *Enterococcus* cinsi bakterilere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklindeydi ve hastanemizdeki bakteriyemilerin %7'sini oluşturdu.

Olgu grubunu oluşturan hastaların 48 (%50.5)'i kadın olup, hastaların ortalama yaşı 62.2 ± 16.4 (21-88) yıldır. Kan kültürlerinde üreyen enterokokların 46 (%48.4)'sı *E. faecalis*, 45 (%47.4)'i *E. faecium*, 2 (%2.1)'si *E. durans*, 1 (%1.1)'i *E. avium* ve 1 (%1.1)'i *E. gallinarum* idi. Enterokok bakteriyemilerinin 84 (%88.4)'ü hastane kökenli bakteriyemi, 7 (%7.4)'si sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi ve 4 (%4.2)'ü toplum kökenli bakteriyemiydi. Enterokok bakteriyemilerinin 60 (%63.2)'i primer, 35 (%36.8)'i sekonder bakteriyemiydi. Enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonu gelişen olgular infeksiyon kaynağı açısından incelendiğinde, santral venöz katetere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu (%32.7) ilk sırayı alırken, üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanan kan dolaşımı infeksiyonları (%14.7) ikinci sırayı aldı (Tablo 1). Çalışmamızda enterokok endokarditi 6 (%6.3) olguda ve enterokok menenjitisi 2 (%2.1) olguda görüldü.

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

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.

Olgu grubunda immünoşüpresyon ($p=0.017$), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı ($p<0.001$), kronik karaciğer parenkim hastalığı ($p=0.013$), kronik karaciğer parenkim hastalığı dışı gastrointestinal sistem (GİS) hastalığı ($p=0.012$) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı ($p<0.001$) kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Olgu grubunda bakteriyemi gelişimindeki ekzojen risk faktörlerini incelediğimizde, hemodiyaliz ($p<0.001$), açık yara ($p<0.001$), Foley sondası ($p<0.001$), abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim ($p=0.019$) ve antasid kullanımı ($p=0.006$) olan hasta oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti (Tablo 2). Abdominal cerrahi dışı cerrahi öyküsü olan 31 hastanın, 10'unda nöroşirürjikal giri-

şim, dokuzunda jinekolojik cerrahi, altısında kardiyovasküler cerrahi, beşinde ürolojik cerrahi, birinde ortopedik cerrahi öyküsü vardı.

Olgu grubunda hastanede yatış süresi 15 günden fazla olan hasta oranı, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksekti. Olgu grubunda bakteriyemi öncesi bir aylık dönemde hastanede yatışı olan ($p<0.001$), antibiyotik kullanan ($p=0.001$) ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi alan ($p<0.001$) hasta oranı, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Olgu grubunda son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım süresi, kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.001$) daha uzundu (Tablo 3).

Olgu ve kontrol gruplarında son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım oranlarını ve kullanılan antibiyotikleri incelendiğinde, olgu grubunda 86 (%90.5) hastanın, kontrol grubunda 86 (%45.3) hastanın bakteriyemi öncesinde antibiyotik kullanımının olduğu ($p=0.001$) saptandı. Son bir aylık dönemde kullanılan antibiyotikler arasında sefalosporinler, karbapenemler, metronidazol ve aminoglikozidlerin kullanımı, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti.

Çalışmamızda olgu grubunda 45 (%47.4) hastada ve kontrol grubunda 59 (%31.1) hastada mortalite gelişti. Olgu grubunda mortalite oranları ($p=0.007$) ve Charlson indeksleri (ortalama $\pm 5.6 \pm 3.3$) ($p<0.001$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 4).

Olgu grubunda mortalite gelişen hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olması ve hastanede 15 günden fazla yatma oranı, mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalamaları ($p=0.014$) ve Charlson indeksleri ($p<0.001$), mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Mortalite gelişen hastalarda hipotansiyon ($p<0.001$), sepsis ($p=0.035$), septik şok ($p<0.001$), disemine intravasküler koagülasyon ($p=0.021$) klinik tablolarının olması ve santral venöz kateter varlığı ($p=0.025$) oranları ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi alma ($p<0.001$) oranları, mortalite gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0.001$) daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların bakteriyemi zamanı, mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı ($p=0.001$) olarak daha uzundu.

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 ($p<0.001$) ve kan kültüründe üreyen enterokok türünün *E. faecium* olması ($p=0.049$) risk faktörü olarak bulunmuştur. İndirgenmiş modelde Charlson indeksi ve enterokok tipiyle hastaların mortalite kestirimi %86.8 oranında yapılmıştır.

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.*

Tablo 1. Olgu Grubunun Bakteriyemi Özelliğinin İrdelenmesi

	Sayı (n=95)	Yüzde (%)
Bakteriyemi tipi		
Primer bakteriyemi	60	(63.2)
Sekonder bakteriyemi	35	(36.8)
Bakteriyemi özelliği		
Monomikrobiyal	56	(58.9)
Polimikrobiyal	39	(41.1)
İnfeksiyon kökeni		
Hastane kökenli bakteriyemi	84	(88.4)
Sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi	7	(7.4)
Toplum kökenli bakteriyemi	4	(4.2)
Bakteriyemi kaynağı		
Kateter infeksiyonu	31	(32.7)
İdrar yolu infeksiyonu	14	(14.7)
Karın içi infeksiyon	9	(9.6)
İnfektif endokardit	6	(6.3)
Deri ve yumuşak doku infeksiyonu	3	(3.2)
Merkezi sinir sistemi infeksiyonu	2	(2.1)
Solunum sistemi infeksiyonu	1	(1.1)
Bilinmiyor	29	(30.5)

Tablo 2. Olgu ve Kontrol Grubunda Ekzojen Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Risk Faktörleri	Olgu Grubu (n=95)		Kontrol Grubu (n=190)		p*
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Nazogastrik sonda	43	(45.3)	71	(37.4)	0.200
Hemodiyaliz	13	(13.7)	5	(2.6)	0.000
Açık yara	46	(48.4)	23	(12.1)	0.000
Endoskopik girişim	3	(3.2)	14	(7.4)	0.157
Abdominal cerrahi	13	(13.7)	22	(11.6)	0.610
Abdominal cerrahi dışı cerrahi	31	(32.6)	38	(20.0)	0.019
Mekanik ventilasyon	39	(41.1)	79	(41.6)	0.932
Foley sondası	87	(91.6)	120	(63.2)	0.000
Parenteral beslenme	39	(41.1)	78	(41.1)	1.000
Santral venöz kateter	54	(56.8)	86	(45.3)	0.065
Antasid kullanımı	60	(63.2)	87	(45.8)	0.006

* χ^2 testi, %95 güven aralığı.

faecium üreyen 45 hastanın 29 (%65.9)'unda mortalite gelişmiştir. *E. faecium* üreyen hastalardaki mortalite oranları *E. faecalis* üreyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p=0.002$) daha yüksekti. Her iki grubun diğer özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Hastanede ve Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış Öykülerinin ve Antibiyotik Kullanımlarının Değerlendirilmesi

	Olgu Grubu (n=95)		Kontrol Grubu (n=190)		p*
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Son bir aylık dönemde hastanede yatış	58	(61.1)	58	(30.5)	0.000
Yoğun bakım ünitesinde yatış	48	(50.5)	96	(50.8)	0.966
Hastanede yatış süresi (>15 gün)	58	(61.1)	47	(24.7)	0.000
Son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım	86	(90.5)	86	(45.3)	0.001
Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi	80	(84.2)	124	(65.3)	0.000
Son bir aylık dönemde antibiyotik kullanım süresi (gün)	8.0±3.8		2.4±3.0		0.000
Bakteriyemi zamanı (gün) (ortalama± standard sapma)	14.1±7.8		Yok		-

* χ^2 testi, %95 güven aralığı.**Tablo 4. Olgu ve Kontrol Gruplarının Mortalite Oranları ve Charlson İndekslerinin Karşılaştırılması**

	Olgu Grubu (n=95)	Kontrol Grubu (n=190)	p*
Mortalite (%)	45 (47.4)	59 (31.1)	0.007
Charlson indeksi [†]	5.6±3.3	3.6±2.1	0.000

* χ^2 testi, %95 güven aralığı.[†]Ortalama ± standard sapma.

İrdeleme

Ülkemizde ve dünyada kan dolaşımı infeksiyonlarının etkenleri merkezlere göre değişmekle birlikte, enterokokların kan kültürlerinden izolasyon oranları artmaktadır (1,2). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006-2007 verilerine göre enterokoklar ABD'de ve gelişmiş ülkelerde kan kültürlerinden üçüncü sıklıkta izole edilmektedir (8). Hastanemizde çalışma dönemine ait *Enterococcus* cinsi bakterilere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu sıklığı 3.3/1000 taburcu olan hasta şeklindeydi.

Enterokok bakteriyemilerinin %85-90 kadarından *E. faecalis*, % 5-10 kadarından da *E. faecium* sorumlu tutulmaktadır (9-12). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda *E. faecium* izolatlarının sayısal artışı dikkat çekici boyutlarda olup, türlerin izolasyon oranlarının değişebileceğini göstermektedir (13-15). Çalışmamızda dört farklı *Enterococcus* türü tespit edilmiş olup en yüksek sıklıkta izole edilen türler %48.4 oranıyla *E. faecalis* ve %47.4 oranıyla *E. faecium* idi. Çalışmamızda ender olarak üretilen *E. durans* iki olguda, *E. avium* ve *E. gallinarum* ise birer olguda saptanmıştır.

Çalışmamızda enterokok bakteriyemilerinin 56 (%59)'sı monomikrobiyal ve 39 (%41)'u polimikrobiyal bakteriyemiy-

Tablo 5. Olgu Grubunda Mortalite Gelişen ve Mortalite Gelişmeyen Hastaların Özellikleri

Özellik	Mortalite Gelişen (n=95)		Mortalite Gelişmeyen (n=50)		p*
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Cinsiyet					
Kadın	23	(51.1)	25	(50.0)	0.835
Erkek	22	(48.9)	25	(50.0)	0.914
Yaş (yıl)[†]	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 >15 gün	36	(80.0)	22	(44.0)	0.000
Charlson indeksi[†]	7.9±2.5		3.4±2.3		0.000

* χ^2 testi, Mann-Whitney U testi, Student t-testi, %95 güven aralığı.[†]Ortalama ± standard sapma.

di. Polimikrobiyal bakteriyemilerde kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteriler *A. baumannii* (%17), koagülaz-negatif stafilokoklar (%15) ve *P. aeruginosa* (%4) idi. Kan kültürlerinde enterokoklarla birlikte en sık üreyen bakteriler Shaked ve arkadaşları (11) tarafından koagülaz-negatif stafilokoklar (%17), *Escherichia coli* (%13), *Klebsiella pneumoniae* (%16); Suppli ve arkadaşları (16) tarafından *E. coli* (%29), *Klebsiella* spp. (%18), *P. aeruginosa* (%14) ve *S. aureus* (%4) olarak bildirilmiştir.

Kaynağı saptanabilen enterokok bakteriyemilerinde, en sık kaynak (%19-43) üriner sistemdir (9,11,17). Enterokok bakteriyemilerinin en sık kaynağı, Jang ve arkadaşları (18) tarafından safra yolu infeksiyonu; Conde-Estévez ve arkadaşları (19) ile Tan ve arkadaşları (20) tarafından ise santral venöz katetere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda enterokok bakteriyemilerinin 60 (%63.2)'i primer, 35 (%36.8)'i sekonder bakteriyemiydi ve enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonu gelişen olgular bakteriyemi kaynağı açısından incelendiğinde %32.7 ile santral venöz katetere bağlı kan dolaşımı infeksiyonu ilk sırayı alırken, üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanan kan dolaşımı infeksiyonları %14.7 ile ikinci sırayı aldı.

Enterokok bakteriyemilerinin %60-78'i nozokomiyaldir ve bu infeksiyonların yarısı yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (11,12,21). Bizim serimizdeki hastaların 84 (%88.4)'ünde 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.

Ülkemizde vankomisine dirençli enterokok infeksiyonu bazı hastanelerde endemik olarak bulunmaktadır. Çalışma-

mızda kan kültüründe üreyen iki enterokok kökeninde van-komisin direnci saptadık. Bu enterokok kökenlerinin, biri *E. faecalis* (*vanA* tipi direnç) ve diğeri *E. gallinarum* (*vanC* tipi direnç) idi.

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 (9,10,22). Enterokok bakteriyemilerinde uzun süreli santral venöz kateterizasyon, üriner kateterizasyon, multipl travma, majör yanıklar, hemodiyaliz, nötropeni, gastrointestinal kolonizasyon, 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 (9,16,17,22-26). Çalışmamızda enterokok bakteriyemisinde hastaya ait risk faktörlerini, immünoşüpresyon varlığı ($p=0.017$), KVS hastalığı ($p<0.001$), kronik karaciğer parenkim hastalığı ($p=0.013$), açık yara ($p<0.001$), GİS hastalığı ($p=0.012$) ve KBY ($p<0.001$) olarak saptadık. Sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörlerini ise, hemodiyaliz ($p<0.001$), Foley sondası varlığı ($p<0.001$), abdominal cerrahi dışındaki cerrahi girişim ($p=0.019$), antasid kullanımı ($p=0.019$), hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olması ($p<0.001$), bakteriyemi öncesi antibiyotik (sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve metronidazol) kullanımı ($p=0.001$) ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi ($p=0.000$) olarak saptadık.

Antibiyotik kullanım öyküsünün, özellikle antianaerop etkinliği olan antibiyotikler, sefalosporinler, aminoglikozidler, imipenem ve siprofloksasin kullanımının, enterokok bakteriyemisi gelişiminde iyi tanımlanmış bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (9-12). Olgu grubumuzda antibiyotik kullanım süresi (8.0 ± 3.8 gün), kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.001$) daha uzundu. Olgu ve kontrol gruplarında bakteriyemi öncesi antibiyotik kullanım oranlarını ve kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde, olgu grubunda 86 (%90.5) hastanın, kontrol grubunda 86 (%45.3) hastanın bakteriyemi öncesinde antibiyotik kullanımının olduğu ve olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu ($p=0.001$) bulundu. Bakteriyemi öncesinde kullanılan antibiyotikleri incelediğimizde sefalosporinler, karbapenemler, metronidazol ve aminoglikozidlerin kullanım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek ($p<0.05$) olduğunu saptadık.

Enterokok bakteriyemilerinde %8-30 oranında endokardit bulunur. Enterokoklar çoğunlukla sol kalp endokarditine neden olur ve mitral kapak, aort kapağına göre daha sık tutulur. Enterokok endokarditlerinde sıklıkla *E. faecalis* etkindir (10-12). Çalışmamızda altı olguda (%6.3) enterokok endokarditi saptandı. Çalışmamızdaki enterokok endokarditi olgularımızın iki tanesinde protez kapak vardı. Üç endokardit olgusundaki toplum kökenli bakteriyemiye karşılık, üç olguda sağlık bakımıyla ilişkili bakteriyemi vardı. Altı enterokok endokarditli olgumuzun kan kültürlerinde üreyen enterokok türlerini incelediğimizde, üç olguda *E. faecalis* ve üç olguda *E. faecium* üremesi saptandı. Çalışmamızda beş endokardit olgusunda mitral kapak tutulumu ve bir olguda aort kapağında tutulum vardı.

Sağlıklı erişkinlerde enterokoklar nadiren menenjit etkenidir. Enterokok menenjitleri daha çok kafa travması, beyin cer-

rahisi girişimleri sonrası veya santral sinir sisteminde anatomik defekti olan hastalarda görülür (9-12). Çalışmamızda iki olguda (%2.1) enterokok menenjitleri görüldü. Her iki hastada da geçirilmiş beyin cerrahisi girişimi vardı.

Enterokok bakteriyemisi özellikle polimikrobiyal ve Gram-negatif bakterilerle birlikteyse %34-68 arasında değişen yüksek mortalite görülebilmektedir (9-12). Çalışmamızda olgu grubunda mortalite oranı %47.4 idi. Çalışmamızda olgu grubunda mortalite gelişen hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsünün olması ve hastanede 15 günden fazla yatma oranı mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. Mortalite gelişen hastaların yaş ortalamaları ($p=0.014$) ve Charlson indeksleri ($p=0.000$), mortalite gelişmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Bakteriyemilerde en sık *E. faecium* izole edilmektedir ve *E. faecalis*'e göre daha mortal seyirlidir (9-12,22,24). 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 ölçüde daha yüksekti ($p=0.002$). Çalışmamızda enterokok bakteriyemisi olan hastalarda ölüm üzerinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizine göre incelenmesi sonucunda, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, Charlson indeksinin yüksek olması ve kan kültüründe üreyen *Enterococcus* türünün *E. faecium* olması birer risk faktörü olarak bulunmuştur.

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

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, eds. *Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları, 2004: 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(3): 309-17. [CrossRef]
3. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9(10): 1038-44. [CrossRef]
4. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen

- mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları [sic] ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *Ankem Derg.* 2010; 24(1): 12-9.
5. Winn W, Allen S, Janda W, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 2005: 700-11.
 6. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 50(1): 59-69. [\[CrossRef\]](#)
 7. Gündeş SG, Willke A, Karadenizli A, Ateş B. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk vankomisine dirençli enterokok izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalansı çalışması sonuçları. *Klimik Derg.* 2002; 15(3): 78-81.
 8. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, 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(11): 996-1011. [\[CrossRef\]](#)
 9. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pachón J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20(2): 83-90. [\[CrossRef\]](#)
 10. 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(1): 107-14. [\[CrossRef\]](#)
 11. 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(11-12): 995-1000. [\[CrossRef\]](#)
 12. Al-Otaibi FE, Kambal AM, Baabbad RA. Enterococcal bacteremia in a teaching hospital in the Central region of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2004; 25(1): 21-5.
 13. Mert Dinç B, Aykut Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2009; 66(3): 117-21.
 14. Tok NÇ. *Enterokoklarda Vankomisin Direnci* [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2006.
 15. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer El. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2011(3): 103-6.
 16. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JU. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(7): 1078-83. [\[CrossRef\]](#)
 17. Gullberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(1): 74-85. [\[CrossRef\]](#)
 18. Jang HC, Lee S, Song KH, et al. 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(1): 3-8. [\[CrossRef\]](#)
 19. Conde-Estévez D, Grau S, Albanell J, Terradas R, Salvadó M, Knobel H. 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(1): 103-8. [\[CrossRef\]](#)
 20. Tan CK, Lai CC, Wang JY, et al. Bacteremia caused by non-faecalis and non-faecium enterococcus species at a Medical center in Taiwan, 2000 to 2008. *J Infect.* 2010; 61(1): 34-43. [\[CrossRef\]](#)
 21. Korten V. Enterokoklar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1497-506.
 22. Routsis C, Platsouka E, Paniara O, et al. Enterococcal infections in a Greek intensive care unit: a 5-y study. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32(3): 275-80. [\[CrossRef\]](#)
 23. Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25(8): 503-7. [\[CrossRef\]](#)
 24. Jang HC, Lee S, Song KH, et al. 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(1): 3-8. [\[CrossRef\]](#)
 25. Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(2): 145-51. [\[CrossRef\]](#)
 26. Peel T, Cheng AC, Spelman T, Huysmans M, Spelman D. Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(4): 388-94. [\[CrossRef\]](#)