

Evaluation of patients colonized with vancomycin-resistant enterococci retrospectively hospitalized in pediatric clinics in 2013-2014

 Ferhat Özkan,¹  Mehmet Yavuz Coşkun²

¹Department of Pediatrics, Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Gaziantep, Türkiye

²Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Gülhane Health Sciences Institute, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Rectal VRE carriage and frequency have been investigated in Gaziantep University Hospital by periodically collected perirectal swabs.

Material and Methods: Between June 2013 and February 2014, 139 children with VRE positivity were included. In our study, the diagnosis, the day the patient turned VRE positive, the length of hospitalization, and the drugs the patient used were recorded.

Results: Rectal swabs were collected from all 1726 hospitalized patients. VRE colonization was determined in 139 (8%) patients. Among 1202 patients in the Pediatric Service, 54 (4.5%) were VRE positive. Among 257 patients in Pediatric Hematology, 50 (19.5%) were VRE positive. Among 55 patients in the Pediatric Intensive Care Unit, 24 (43.5%) were VRE positive. Among 212 patients in the Newborn Intensive Care Unit, 11 (5%) were VRE positive. Of the VRE positive patients, 71 (51%) were male and 68 (49%) were female, with an average age of 5 years. The average hospitalization period was 55.2 days, with specific averages of 93.5 days in Pediatric Intensive Care, 60 days in Hematology, and 86.8 days in the Newborn Intensive Care Unit. First rectal VRE colonization ranged from the first day to the 165th day of hospitalization (average 25th day). The most commonly used antibiotics were meropenem, amikacin, and vancomycin. The average number of antibiotics used during hospitalization was 4.9. Patients were mostly diagnosed with leukemia and chronic renal failure. During hospitalization, 13 patients (9.4%) turned VRE negative. Fourteen patients (10.1%) died. Comparing the Pediatric Service with the Hematology Service and Pediatric Intensive Care Unit, the number of antibiotics used and the hospitalization period were found to be statistically significant in predisposing patients to VRE colonization ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: VRE is an important nosocomial pathogen in clinics where patients undergo long-term treatment and broad-spectrum antibiotic use, especially in Intensive Care Units and Hematology-Oncology services. For this reason, VRE surveillance is essential. For patients in whom VRE has been detected, infection control and prevention measures must be implemented.

Keywords: Nozokomiyal; pediatri; VRE.

Cite this article as: Özkan F, Coşkun MY. Evaluation of patients colonized with vancomycin-resistant enterococci retrospectively hospitalized in pediatric clinics in 2013-2014. Jour Umraniye Pediatr 2024;4(1):24–31.

ORCID ID

F.Ö.: 0000-0002-8136-0264; M.Y.C.: 0000-0001-6727-0070

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Received (Başvuru): 23.03.2024 **Revised (Revizyon):** 21.04.2024 **Accepted (Kabul):** 22.04.2024 **Online (Online yayınlanma):** 11.07.2024

Correspondence (İletişim): Dr. Ferhat Özkan. Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye.

Phone (Tel): +90 506 107 07 79 **e-mail (e-posta):** ferhatozkan2002@yahoo.com

© Copyright 2024 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

2013-2014 yılları arasında pediatri kliniklerinde yatan vankomisin rezistan enterokok ile kolonize hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Çocuk Servis ve Yoğun Bakımları'nda rektal sürüntü ile VRE taşıyıcılığı sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2013 - Şubat 2014 tarihleri arasında yatan 1726 hastadan rektal sürüntü örneği alındı. VRE pozitif bulunan 139 hasta analiz edildi. Değerlendirmede hastalar, Çocuk Servisi, Hematoloji, Yoğun Bakım ve Yenidoğan Yoğun Bakım servislerine göre ayrı ayrı ele alındı. Hastaların tanılarını, kullandıkları antibiyotikler, yatış süresi, kaçınıcı gün VRE pozitif olduğu ve aldığı diğer tedaviler incelendi.

Bulgular: Yatan 1726 hastadan rektal sürüntü örneği alındı. 139 (%8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı. Pediatri servisinde yatan 1202 hastanın 54'ünde (%4,5), Pediatrik Hematoloji servisinde yatan 257 hastadan 50'sinde (%19,5), Pediatrik Yoğun Bakım'da yatan 55 hastanın 24'ünde (%43,5) ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesin'de yatan 212 hastanın 11'inde (%5) VRE pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda özellikle Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatrik Hematoloji ünitelerindeki VRE oranı (sırasıyla %43,5 ve %19,5) belirgin olarak yüksekti. Hastaların 71'i (%51) erkek ve 68'i (%49) kız olup ortalama yaş 5 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama yatış süresi 55,2 gündü. Pediatrik Yoğun Bakım, Pediatrik Hematoloji servisi ve Yenidoğan Yoğun Bakım'da bu süre sırasıyla 93,5 gün, 60 gün ve 86,8 gündü. Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 1. en geç 163. gün meydana gelmiştir (ortalama 25. gün). En fazla kullanılan antibiyotikler vankomisin, amikasin ve meropenem'di. Kullanılan ortalama antibiyotik sayısı ise 4,9'du. En fazla karşılaşılan tanı ise lösemi ve kronik böbrek yetmezliğiydi. 13 hastada (%9,4) takiplerinde VRE negatifleşmesi oldu. Hastalardan 14'ü (%10,1) hastanede ex olmuştur. Pediatrik Yoğun Bakım ve Hematoloji Servisleri ile Pediatri Servisi kullanılan antibiyotik sayısı ve yatış süresinin VRE kolonizasyonuna yakınlık oluşturması açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$).

Tartışma: Hastaların uzun süreli tedavi gördüğü ve antibiyotik kullanımının yaygın olduğu özellikle Hematoloji ve Yoğun Bakım Üniteleri'nde VRE görülme sıklığı yüksektir. Bu nedenle VRE taraması yapılmalıdır. VRE tespit edilen hastalar için kontrol ve korunma önlemleri alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nozokomiyal; pediatri; VRE.

GİRİŞ

Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı, dirençli bakterilerin artmasına ve bu mikroorganizmalarla gelişen ciddi hastane enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Enterokoklar, günümüzde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasındadır. Özellikle vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları, birçok antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle, hastane ortamında kolayca çoğalıp yayılarak yatan hastalarda ciddi hastalık ve ölümlere sebep olabilmektedir (1). İlk kez 1988 yılında tanımlanan, ülkemizde ise ilk kez 1998 yılında bildirilen VRE'ler, günümüzde önemli bir sorun haline gelmiştir (2, 3).

Enterokokların Mikrobiyolojik Özellikleri

Enterokoklar başlangıçta Lancefield sınıflamasında D grubu streptokoklara dahil ediliyorken, 1984'ten sonra Kilpper-Balz tarafından yapılan genetik çalışmalar sonucunda Streptococcus faecalis ve Streptococcus faecium suşları ayrı bir genus olarak değerlendirilmiş ve bu genusa Enterokok denilmiştir (4).

Enterokoklar kısa zincirler halinde veya tekli, ikili görülebilen, fakültatif anaerob, gram pozitif koklardır. Belli başlı türleri Enterokokus faecalis, Enterokokus faecium, E. gallinorum, E. durans, E. avium, E. casseliflavus ve E. hirae'dir (5).

Enterokokların virülansı düşüktür. Buna rağmen özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli etkenlerdir. Çoğu antibiyotiğe karşı intrensek olarak dirençlidirler (6).

Enterokoklarla oluşan enfeksiyonların çoğunda etken hastanın kendi florasından kaynaklanır. Enterokoklar çevre koşullarına

karşı dayanıklıdır. Hastane ortamında bulunan cansız eşyalar üzerinde (tıbbi alet ve malzemeler (stetoskop vb.), kapı kolu, yatak, masa, elektrik düğmeleri, sehpa vb. gibi) uzun süre hayatta kalabilmektedir ve bunlar önemli VRE kaynaklarıdır (7).

Enterokoklar birçok antibiyotiğe karşı kalıtsal (intrensek) olarak dirençlidirler. Bunlardan bazıları penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, linkozamidler ve trimetoprim-sulfametoksazoldür. Çoğunlukla bir DNA mutasyonu ya da yeni bir DNA segmentinin transferi sonucunda ise kazanılmış direnç elde edilir. Enterokoklar beta-laktam antibiyotikler, eritromisin, aminoglikozit, kloramfenikol, glikopeptit antibiyotikler (VanA,B,C,D,E,G) ve tetrasikline karşı sonradan direnç geliştirebilirler (8).

Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonu, lokalizasyon ile ilişkili semptom veya klinik bulgularla beraber pozitif VRE kültürünün saptanması olarak tanımlanabilir. En sık üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olur. Bunun yanında bakteriyemi, endokardit, karın içi ve pelvik enfeksiyonlar, yara ve yumuşak doku enfeksiyonları ve neonatal enfeksiyonlarda etken olarak izole edilebilir (9).

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisi, ilk seçenek antibiyotiklere direnç göstermeleri sebebi ile oldukça zordur. Enterokokların neden olduğu üriner enfeksiyonlar, peritonit ve yara enfeksiyonlarının çoğu ampisilin, penisilin veya vankomisin gibi tek ilaçla tedavi edilebilirken, endokardit, bakteriyemi ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarda hücre duvarına etkili bir ajanla bir aminoglikozitin birlikte uygulanması gerekmektedir. Ancak, yüksek düzeyde aminog-

likozit ve ampisilin direncine ek olarak vankomisin direncinin de hızla yayılması, enfeksiyonların tedavisini epey zorlaştırmıştır (10). Bir hastada VRE izole edildiğinde öncelikle kolonizasyon enfeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Yüze alanlarından, idrardan, intravasküler kateterlerden ve drenajlardan VRE izole edildiğinde, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu yoksa kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibiyotik tedavisi uygulanmasına gerek yoktur (10).

VRE Risk Faktörleri

VRE risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir (11).

Hastaneyle ilgili faktörler:

- Hematoloji – Onkoloji, diyaliz, yoğun bakım ve transplantasyon ünitelerinde yatış
- Hastanede yatış süresinin uzun olması
- VRE'li hastalarla temas
- VRE ile kontamine tıbbi aletlere maruziyet
- Sukralfat kullanımı
- Kortikosteroid kullanımı
- Antineoplastik tedavi uygulanması

Hastayla ilgili faktörler:

- Malignite, nötropeni
- Kronik böbrek yetmezliği
- Diabetes mellitus
- Organ transplantasyonu
- Geçirilmiş karın içi operasyon
- Operasyon öncesi bağırsak hazırlığı
- Kullanılan antibiyotikler (2.–3. kuşak sefalosporin, vankomisin, metronidazol, kinolon, aztreonam)
- Antibiyotik tedavisinin süresi ve miktarı

Bu çalışmada, 2013–2014 yılları arasında hastanemizin pediatri kliniklerinde yatan hastalardaki rektal kolonizasyon araştırılarak hastanemizdeki durumun ortaya konulması ve bazı VRE risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2013 - Şubat 2014 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Pediatri Servisi, Pediatrik Hematoloji Servisi, Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan haftada bir defa alınan perirektal sürüntülerle vankomisin rezistan enterokok rektal kolonizasyonu araştırılmıştır.

Çalışma, Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun yürütülmüştür. 21.04.2014 tarihinde 155 protokol numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Servislerde yatan toplam hasta sayısı 1726 olup, rektal kültürde VRE üremiş olan hastalar VRE pozitif kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı toplam 139'dur. Hastaların servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm VRE pozitif hastaların yatışları servise göre dağılımı

Yatış servisi	VRE+hasta sayısı	Yüzde
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	54	38,8
Çocuk Hematoloji	50	36,0
Çocuk Yoğun Bakım	24	17,3
Çocuk Yenidoğan Yoğun Bakım	11	7,9
Toplam	139	100

VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

Rektal sürüntü örnekleri steril eküvyonlarla alındı. Bu sürüntüler, 6 µg/ml vankomisin içeren enterokokosel agar plaklarına pasajlanarak 37°C'de 48 saat inkübe edildi. Safra eskulin testi, katalaz testi ve %6,5'lik tuzlu suda üreme testi yapıldı. NaCl ve safra eskulin besiyerlerinde üreyen katalaz negatif suşların enterokok türü olduğuna karar verildi. Tiplendirme Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi ile yapıldı. E test yöntemiyle tüm suşlarda vankomisin ve teikoplanin direnci çalışıldı.

Tanımlayıcı istatistikler SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Pediatri Klinikleri'nde yatan 1726 hastadan yatışı sırasında alınan rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi olan hasta sayısı 139'dur (%8). 13 hastanın (%9,4) takiplerinde VRE'de negatifleşme oldu. Hastaların 71'i (%51) erkek ve 68'i (%49) kızdır. Hastaların yaşları 0 ile 16 arasında değişmekteydi (ortalama 5±0,5 yıl). Hastaların yatış süresi 5 ile 395 gün arasında değişmekteydi (ortalama 55±3 gün). Hastaların ortalama yatış sayısı ise 2±0,1'dir. Hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi en erken 1. en geç 163. gün meydana gelmiştir (ortalama 25±2. gün). Öncesinde dış merkezde yatan hastaların ise yatışının ortalama 11±1. gününde rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi olmuştur. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 2'de yer almaktadır.

Hastalardan 14'ü (%10,1) ex olmuştur. 60 hasta (%43,2) yüksek doz steroid kullanmaktaydı. Herhangi bir immunsupresif kullanan hasta sayısı ise 54'tü (%38,8). Hastaların 132'si (%95) çoklu antibiyotik kullanmaktaydı. En az antibiyotik kullanan hasta hiç antibiyotik kullanmamış, en fazla kullanan hasta ise 13 farklı antibiyotik kullanmış olup ortalama 5±0,1 farklı antibiyotik kullanılmıştır (Tablo 3).

VRE pozitif hastaların kliniklerde yatan hasta sayısına oranı Tablo 4'te verilmiştir. Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatrik Hematoloji Servisleri'nde VRE pozitiflik oranı Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediatri Servisi'ne kıyasla daha yüksekti. Yatış süresinin, çoklu antibiyotik kullanımının, steroid ve immunsupresif kullanımının ve vankomisin kullanımının bu servislerde yatan hastaların rektal sürüntü kültüründe VRE üremesine katkısını incelemek için

Tablo 2. VRE+ hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	Sayı	Yüzde
Lösemi	43	30,9
Kronik böbrek yetmezliği	14	10,1
Nefrotik sendrom	9	6,5
Prematurite	6	4,3
Akciğer enfeksiyonu	6	4,3
İmmunyetmezlik	6	4,3
Metabolik hastalık	4	2,9
Menenjit	4	2,9
Hipoksik iskemik ensefalopati	4	2,9
Meningomyelozel	4	2,9
Hemofagositik sendrom	4	2,9
Konjenital kalp hastalığı	3	2,2
Kronik karaciğer yetmezliği	3	2,2
Hemolitik üremik sendrom	3	2,2
Tip 1 diabet	3	2,2
Kistik fibrozis	2	1,4
Ülseratif kolit	2	1,4
İdrar yolu enfeksiyonu	2	0,7

VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

servisler kendi aralarında karşılaştırıldı. Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatri Servisi karşılaştırıldığında VRE pozitif hastaların Pediatrik Yoğun Bakım'da ortalama yatış süresi 93,4±3 gün iken Pediatri Servisi'nde ortalama yatış süresi 27,3±2 gündü. VRE pozitif hastaların Pediatrik Yoğun Bakım'da kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 6,1±0,5 iken Pediatri Servisi'nde kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 3,3±0,4'tü (p değeri sırasıyla p=0,002 ve p<0,001 olup anlamlı fark bulunmuştur).

Pediatrik Yoğun Bakım ve Yenidoğan Yoğun Bakım Servisleri'nde VRE pozitif hastaların ortalama yatış süresi sırasıyla 93,4±3 ve 86,8±3 gündü. VRE pozitif hastaların Pediatrik Yoğun Bakım'da kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 6,1±0,5 iken Yenidoğan Yoğun Bakım'da kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 5,4±0,5'tir (p değeri sırasıyla p=0,84 ve p=0,50 olup anlamlı fark saptanmamıştır).

Pediatrik Hematoloji Servisi ve Pediatri Servisi'nde VRE pozitif hastaların ortalama yatış süresi sırasıyla 60,1±4 ve 27,3±2 gündü. VRE pozitif hastaların Pediatrik Hematoloji Servisi'nde kullandığı ortalama antibiyotik sayısı 5,8±0,6 iken Pediatri Servisi'nde kullanılan antibiyotik sayısı ortalama 3,3±0,4'tü (p değeri her iki durumda da p<0,001 olup anlamlı fark bulunmuştur).

Pediatrik Hematoloji Servisi'nde steroid kullanan hasta sayısı 47 (%94) ve immunsupresif kullanan hasta sayısı 47 (%94) iken Pediatri Servisi'nde steroid kullanan hasta sayısı 10 (%18,5) ve immunsupresif kullanan hasta sayısı 6'dır (%11,1) (p değeri her iki durumda da p<0,001 olup anlamlı fark bulunmuştur).

Tablo 3. VRE+ hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Antibiyotikler	Hasta sayısı	Yüzde
Vankomisin	74	53,2
Meropenem	90	64,7
Klaritromisin	26	18,7
Amikasin	69	49,6
Ampisilin-sulbaktam	40	28,8
Tazosin-piperasilin	33	23,7
Ko-metaksazol	22	15,8
Sulbaktam-sefaperazon	41	29,5
Seftriakson	31	22,3
Sefotaksim	13	9,4
Seftazidim	8	5,8
Metranidazol	34	24,5

VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

Tablo 4. VRE pozitif hastaların yatıldığı servisteki tüm hastalar içindeki oranı

Yatıldığı servis	Toplam hasta sayısı	VRE+ hasta sayısı	Yüzde
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	1202	54	4,5
Çocuk Hematoloji	257	50	19,5
Çocuk Yoğun Bakım	55	24	43,5
Yenidoğan Yoğun Bakım	212	11	5,0
Toplam	1726	139	8

VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

Pediatrik Yoğun Bakım, Pediatrik Hematoloji Servisi, Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediatri Servisi vankomisin kullanımı açısından karşılaştırıldığında VRE pozitif hastalarda vankomisin kullanımı sırasıyla %75,5, %68, %45,5 ve %31,5'tir. Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatrik Hematoloji Servisi, Pediatri Servisi ile karşılaştırıldığında p değeri her iki durumda da p<0,01 olup anlamlı fark bulunmuştur. Ancak, Pediatrik Yoğun Bakım ve Pediatrik Hematoloji Servisi, Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi ile karşılaştırıldığında p değeri sırasıyla p=0,182 ve p=0,130 olup anlamlı fark bulunmamıştır.

Vankomisin kullanan ve kullanmayan hastalarda ortalama yatış süresi sırasıyla 68±5 gün ve 40±3 gün iken, aynı hastalarda VRE'nin ilk ürettiği gün ise sırasıyla 28±3. ve 20±2. gündür (p değeri sırasıyla p<0,001 ve p<0,025 olup anlamlı fark saptanmıştır).

TARTIŞMA

Uttley ve ark. (2) tarafından 1988'de ilk VRE suşu bildirilmiştir. VRE, İngiltere'nin ardından diğer Avrupa ülkelerinde ve ABD'de saptanmış ve ardından tüm dünyaya yayılmıştır. İlk

VRE suşu Türkiye’de 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi’nden bildirilmiş ve bunu diğer vakalar takip etmiştir (3). Ceryan ve ark.’nın (12) yaptığı bir çalışmada, hastanede üç günden fazla yatan hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde izole edilen 197 enterokok suşundan 5’inde (%2,5) vankomisin direnci saptanmıştır. İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise 250 hastanın 38’inde (%15) VRE izole edilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda ise 1726 hastadan rektal sürüntü örneği alındı. 139 (%8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı. VRE oranının geçmişten günümüze arttığını da göz önünde bulundursak, söz konusu çalışmalarda elde edilen VRE kolonizasyon oranlarının çalışmamızda elde edilen orana yakın olduğu söylenebilir. VRE kolonizasyonunu saptamaya yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise VRE oranı Hollanda’da %2, Belçika’da ise %3,5 olarak bildirilmiştir (14, 15). Singapur’da yapılan bir çalışmada VRE oranı %12,3 olarak saptanmıştır (16). ABD’de Teksas’ta yapılan bir çalışmada ise VRE taşıyıcılık oranı %16 olarak bildirilmiştir (17). Avrupa’daki VRE kolonizasyonu, ABD ve ülkemize kıyasla daha düşük görünmektedir.

İmmünitesi baskılanmış ve kronik bir hastalığa sahip olan hastalarda daha yüksek oranda VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonuna rastlanmaktadır. Zaas ve ark.’nın (18) yaptığı bir çalışmada 197 kanser hastası 4 yıllık bir süreçte takip edilmiştir. 24 hastada (%13,4) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Risk faktörleri olarak immunsupresyon, nötropeni, akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus birlikteliği, gastrointestinal girişimler ve vankomisin kullanımı olduğu bildirilmiştir. Nourse ve ark.’nın (19) bir çocuk onkoloji hastanesinde yaptığı bir çalışmada hastaların 14’ünde (%19) VRE saptanmış. Bu hastalar 41 kişilik bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nötropeni süresinin, alınan antibiyotik sayısı ve süresinin yanında özellikle teikoplanin, seftazidim ve amikasin kullanımının VRE kolonizasyonu için risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise pediatrik hematoloji ünitesinde VRE oranı %19,5 olarak saptanmış olup, çoklu antibiyotik kullanımı, vankomisin kullanımı, uzun süreli yatış, steroid ve immunsupresyon kullanımının VRE riskini arttıran etkenler arasında olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalardan teikoplanin kullanan hasta sayısı yalnızca 2 (%4) iken, seftazidim kullanan hiç hasta yoktur. Klinikte yatan 43 hastamız (%86) ALL olup, immunsupresyonun VRE riskini arttıran etkenler arasında olduğunu göstermektedir. VRE oranı ve risk faktörleri nispeten benzerdir.

İsrail’de yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki 61 hastanın 14’ünde (%23), diyalize giren 92 hastanın 4’ünde (%4) VRE taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu iki grupta da yatış süresinin uzun olması (ortalama 39 gün) ve uzun süre antibiyotik kullanımının (özellikle vankomisin) önemli risk faktörleri olduğu anlaşılmıştır (20). Bizim çalışmamızda ise Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi’ndeki 55 hastanın 24’ünde (%43) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da uzun yatış süresi ve çoklu antibiyotik kullanımının VRE risk faktörü olduğu belirlenmiştir. VRE oranının hastanemizde daha fazla olması, yatış sürelerinin nispeten farklı olması ile açıklanabilir (Bizim çalışmamızda ortalama 93,5 gün).

Gaziantep Çocuk Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada onkoloji, yanık, çocuk cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada VRE kolonizasyon oranı %14,6 (18/123) olarak saptanmış (21). Sıkı temas izolasyonunun uygulanmasıyla kolonizasyonun %3,3’e gerilediği görülmüştür. VRE oranının yoğun bakım ve hematoloji kliniklerimizde nispeten daha yüksek olması, hastanemizin 3. basamak bir hastane olması ve kronik hasta sayısının daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

İstanbul’da çocuk onkoloji hastanesinde yapılan bir çalışmada 311 hastanın 32’sinde (%10) VRE üremesi tespit edilmiştir. 20 hasta ALL (%62) idi. En sık rastlanan risk faktörleri santral kateter uygulaması, kemoterapi tedavisi ve immunsupresyon tedavisi varlığı, steroid kullanımı, vankomisin, teikoplanin, seftazidim, amikasin, sefalosporin grubu antibiyotiklerin sık ve uzun süre kullanılması ve refakatçide %25 VRE kolonizasyonu olarak kaydedilmişti (22). Bizim çalışmamızda Hematoloji Ünitesi’nde VRE oranı %19,5 olup daha yüksektir. Steroid ve immunsupresyon kullanımı benzer görünmektedir. VRE oranının bizim çalışmamızda daha yüksek olması, hastaların yatışı süresince başta vankomisin ve meropenem olmak üzere ortalama 5,8 farklı antibiyotik kullanılmış olmasından kaynaklanabilir.

Grayson ve ark.’nın (23) yoğun bakımda yaptığı çalışmada, 134 hastadan yalnızca 1’inde (%0,7) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. VRE oranının belirgin şekilde düşük olması, VRE pozitif hastaların ortalama yatış süresinin (17,5 gün) kısa olması ile açıklanabilir. Nitekim bizim çalışmamızda yoğun bakımda ortalama yatış süresi 93,5±3 gün olup, hastaların rektal kolonizasyonunda ilk VRE üremesi ortalama 36. gün gerçekleşmiştir.

Elizaga ve ark. (24) bakım merkezlerinde kalan 100 hastada VRE kolonizasyonu açısından risk faktörlerini irdelemiş ve 45 hastada (%45) VRE saptanmıştır. Uzun dönem hastanede yatış, uzun antibiyotik kullanım öyküsü ve bası yarası varlığının anlamlı risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da antibiyotikler, özellikle vankomisin ve sefalosporinler olmak üzere her birinin VRE açısından risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Uzun dönem bakım merkezlerinin riski çok arttırıp VRE için majör rezervuar yerleri olarak görülmektedir (24). Kronik hastalıkların ve uzun süre antibiyotik kullanımının VRE için majör risk faktörleri olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızdaki %31 hasta ALL, %10 hasta kronik böbrek yetmezliği tanılıydı ve tüm hastaların %91’i kronik hastalıklara sahipti.

Ostrowsky ve ark. (25) yoğun bakım ünitesinde VRE kolonizasyonunu %12 olarak bulmuş ve uzun süre hastanede yatış, sefalosporin kullanımı ve organ transplantasyonunu risk faktörleri olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada vankomisin kullanımı risk faktörü olarak saptanmamış. Bu, vankomisin kullanımı ve uzun süreli yatış arasındaki kuvvetli korelasyona bağlanmış olup, uzun süre yatan hastalarda kullanılan tek antibiyotik vankomisin olduğu düşünülmüş. Bizim çalışmamızda da vankomisin kullananlar ile kullanmayanlar kıyaslandığında, vankomisin kullananların yatış süresi (68±5 vs. 40±3 gün) ve ilk VRE üreme zamanı (29±3. vs. 20±2. gün) daha uzun görünmektedir. Fakat vankomisin kullanma oranı anlamlı şekilde yüksek olan Hematoloji ve Yoğun Bakım ünitelerinde VRE oranı artmaktadır. Vankomisin etkisini araştırmak için kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kanser hastalarının dahil edildiği Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada VRE oranı %15 iken, üçüncü kuşak sefalosporinler ve vankomisin kullanımının sınırlandırılması ile bu oran 2 yıl sonra %6'a düşmüştür (26). Bizim çalışmamızda 3. kuşak sefalosporin kullanım oranı, VRE oranının en fazla görüldüğü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Hematoloji Servisinde düşük oranda kullanılmaktaydı.

Edmond ve ark.'nın (27) onkoloji hastanesinde yaptıkları bir çalışmada VRE bakteremisi ve mortalite (%73) gelişiminde anaerob ajanların kullanımının, nötropeninin ve çoklu antibiyotik kullanımının önemli risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. DiazGranadoz'un (28) yaptığı kontrollü bir çalışmada Hematoloji ve Onkoloji hastalarında VRE+ hastalarda VSE hastalara oranla bakteriyemisinin çok daha hızlı geliştiği ve mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı saptanmıştır. Haas'ın (29) çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise VRE ve VSE arasında mortalite bakımından anlamlı fark bulunamamış fakat uzun dönem ventilatörde kalma, immunsupresif kullanımı ve öncesinde vankomisin kullanımının VRE insidansını arttırdığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda VRE bakteriemisi araştırılmamıştır. Anaerob kullanımı ise diğer antibiyotiklere nispeten belirgin düşüktür (%24,5). İmmunsupresif kullanımı ve vankomisin kullanımı ise bizim çalışmamızda da risk faktörü olarak bulunmuştur.

İran'da yapılan kontrollü bir çalışmada VRE oranı %14 olarak saptanmış. VRE risk faktörü olarak son basamak hastane olmak, son 6 ay içinde hospitalizasyon, çoklu antibiyotik kullanımı ve son 6 ayda vankomisin, kinolon ve sefalosporin kullanımı olarak belirlenmiştir (30). Bizim çalışmamıza kıyasla VRE oranı yüksektir. Çalışmamız 3. basamak bir hastanede gerçekleştirilmiştir. Hastaların 85'i (%61) hastaneye birden fazla yatış gerçekleştirmiş olup, ortalama 2 defa hastanede yatmıştır. Çalışmamız pediatrik hastalarda yapıldığından kinolon türü antibiyotikler az kullanılmıştır (%3,6).

Song ve ark.'nın (31) yaptığı bir çalışmada Yoğun Bakım Ünitesi'ne alınmadan önce serviste veya başka bir hastanede yatış öyküsü ve uzun antibiyotik kullanımının VRE riskinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %22,3'ü dış merkezden sevkle hastanemize yatırılmıştır. Yalnızca dış merkezden gelen hastaların rektal kolonizasyonunda VRE üremesi ortalama 11±1. gün gerçekleşmiş olup, ortalama 25±2. gün VRE üremesi olan genel hasta ortalamasına göre anlamlı derecede kısadır.

İran'da Yenidoğan Yoğun Bakım'da yapılan bir çalışmada VRE oranı %42 olarak saptanmış (32). Prematürite, düşük doğum ağırlığı, başka hastaneden kabul ve 7 günden uzun süren antibiyotik kullanımı VRE için risk faktörleri olarak belirlenmiş. Avustralya'da yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada VRE oranı %15 olarak tespit edilmiş ve prematürite ile VRE kolonizasyonu arasında güçlü bir ilişki belirlenmiş (33). Ülkemizde Yenidoğan Yoğun Bakım'da yapılan 1671 hastayı kapsayan geniş, retrospektif bir çalışmada %12 oranında VRE kolonizasyonu tespit edilmiş olup, uzun hastane yatış süresi, nekrotizan enterokolit, cerrahi işlemler ve vankomisin başlanmasının VRE için risk faktörleri olduğu belirlenmiş (34). Bizim çalışmamızda da uzun süreli yatış (ortalama 86 gün), vankomisin kullanımı (%45) ve prematürite risk faktörleri olarak saptandı. Çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla Yenidoğan Yoğun Bakım'da daha düşük VRE oranı sap-

tanmasının nedeni (%5), yenidoğan hasta hijyen ve temas kurallarına daha fazla özen gösterilmesiyle ilişkili olabilir.

Pediyatrik Yoğun Bakım ve Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri karşılaştırıldığında yatış süreleri, çoklu antibiyotik kullanımı ve vankomisin kullanımı arasında anlamlı fark saptanmadığı halde Pediyatrik Yoğun Bakım hastalarındaki VRE pozitiflik oranının Yenidoğan Yoğun Bakım hastalarına kıyasla daha yüksek olmasında, Pediyatrik Yoğun Bakım'a servislerden gelen hasta sayısının fazla olması, VRE kontrol önlemlerinin Yenidoğan Yoğun Bakım'da daha sıkı olması ve yenidoğanın kendi fizyolojik özelliklerinin katkısının etkisi olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda 1726 hastadan rektal sürüntü örneği alındı. 139 (%8) hastada VRE kolonizasyonu saptandı. Çalışmamızda özellikle Pediyatrik Yoğun Bakım ve Pediyatrik Hematoloji Ünitelerindeki VRE oranı (sırasıyla %43,5 ve %19,5) belirgin olarak yüksekti. Ortalama yatış süresi 55±3 gün olup belirgin olarak uzundu. En fazla kullanılan antibiyotiklerin vankomisin, meropenem ve amikasin olduğu tespit edildi. Ortalama kullanılan antibiyotik sayısı 5±0,1'di. En fazla karşılaşılan tanı ise lösemi ve kronik böbrek yetmezliğiydi.

VRE enfeksiyonlarını azaltmak ve kontrol etmek için düzenli olarak VRE taraması yapılmalıdır. Yatış sürelerinin genellikle uzun olduğu dikkate alındığında, hastaların hospitalizasyonunun gereksiz yere uzatılmaması ve lüzumsuz, çoklu antibiyotikten kaçınılması büyük önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan bu çalışma için onay alınmıştır (tarih: 21.04.2014, sayı: 155).

Yazarlık Katkıları: Fikir – FÖ, MYC; Tasarım – FÖ, MYC; Denetleme – FÖ, MYC; Kaynaklar – FÖ; Malzemeler – FÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – FÖ; Analiz ve/veya Yorum – FÖ, MYC; Literatür Taraması – FÖ, MYC; Yazıyı Yazan – FÖ, MYC; Eleştirel İnceleme – FÖ, MYC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Beyan edilmedi.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee granted approval for this study (date: 21.04.2014, number: 155).

Authorship Contributions: Concept – FÖ, MYC; Design – FÖ, MYC; Supervision – FÖ, MYC; Fundings – FÖ; Materials – FÖ; Data collection and/or processing – FÖ; Analysis and/or interpretation – FÖ, MYC; Literature review – FÖ, MYC; Writing – FÖ, MYC; Critical review – FÖ, MYC.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Use of AI for Writing Assistance: Not declared.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309–32.
- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57–8.
- Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, et al. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, ANKEM Derg [Article in Turkish] 1999;13:1–4.
- Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46–65.
- Gültekin M. Enterokoklar. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editorler. Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara. 2004:121–40.
- Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology (Reading)* 2009;155:1749–57.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Srechenberger PC, Winn WC. The gram positive cocci part 2: Streptococci and streptococcus-like bacteria. *Diag Microbiol* 10th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 2005:431–66.
- Başustaoğlu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004:141–58.
- Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen infeksiyonlar. Düzce Üniv Tıp Fak Derg [Article in Turkish] 2007;2:46–52.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686–707.
- Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokoklara bağlı hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, editörler. Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınları; 2004:171–8. [In Turkish]
- Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, editörler. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği; 2000: 380. [In Turkish]
- Sayiner HS. Hastanemizde süreyansla saptanan VRE'lerin dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
- Endtz HP, van den Braak N, van Belkum A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997;35:3026–31.
- Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:2842–6.
- Oon LL, Ling MM, Chiew YF. Gastrointestinal colonisation of vancomycin-resistant enterococcus in a Singapore teaching hospital. *Pathology* 2001;33:216–21.
- Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhyusen PC, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2605–9.
- Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:1139–46.
- Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufmann M, et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998;157:20–7.
- Dan M, Poch F, Leibson L, Smetana S, Priel I. Rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci among high-risk patients in an Israeli hospital. *J Hosp Infect* 1999;43:231–8.
- Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. Gaziantep çocuk hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 07-11 Kasım 2010, Kıbrıs. 2010. [In Turkish]
- Kalkandelen S, Ozturk G, Devcecioglu O, Anak S, Ünüvar A, Karakaş Z, et al. Çocuk Hematoloji/Onkoloji hastalarında vankomisine dirençli enterokokların infeksiyon/kolonizasyon sıklığı, risk faktörleri ve klinik sonuçlar. *Çocuk Derg* [Article in Turkish] 2012;12:117–22.
- Grayson ML, Grabsch EA, Johnson PD, Olden D, Aberline M, Li HY, et al. Outcome of a screening program for vancomycin-resistant enterococci in a hospital in Victoria. *Med J Aust* 1999;171:133–6.
- Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in long-term care facilities: A reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;34:441–6.
- Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: High frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Intern Med* 1999;159:1467–72.
- Kolar M, Vagnerova I, Pantucek R, Cermak P. Impact of rational antibiotic usage on occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hematological patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 1):91.
- Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126–33.
- DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005;191:588–95.
- Haas EJ, Zaoutis TE, Prasad P, Li M, Coffin SE. Risk factors and outcomes for vancomycin-resistant enterococcus bloodstream infection in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010:31.
- Askarian M, Afkhamzadeh R, Monabbati A, Daxboeck F, Assadian O. Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis* 2008;12:171–5.
- Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: A clinico-epidemiologic analysis. *Am J Infect Control* 2009;37:734–40.
- Farhadi R, Saffar MJ, Monfared FT, Larijani LV, Kenari SA, Charati JY. Prevalence, risk factors, and molecular analysis of vancomycin-resistant *Enterococci* colonization in a referral neonatal intensive care unit: A prospective study in northern Iran. *J Glob Antimicrob Resist* 2022;30:474–9.
- Andersson P, Beckingham W, Gorrie CL, Kennedy K, Daveson K, Bal-

lard SA, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia-A retrospective case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:551–8.

34. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Acar M, Akgun Karapınar B, Aydın D, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: Who will be infected? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3478–82.