

## ■ Araştırma Makalesi

## Enterokok Bakteriyemileri: Son 5 Yılda E. faecium ve E. faecalis' in Direnç Profili ve Prognoza Etkisi

### *Enterococcal Bacteremia: The Resistance Profile and Prognostic Impact of E. faecium and E. faecalis Over the Past 5 Years*

■ Nuran Sarı\*, ■ Nureşan Tuba Kurt, ■ Hande Arslan, ■ Özlem Kurt Azap

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Son yıllarda enterokok bakteriyemilerinin sıklığı ve mortaliteleri artmaktadır. Çalışmamızda enterokok bakteriyemilerinde son beş yıllık antimikrobiyallere direnç değişimleri, mortalite gelişimine etkisi olabilecek risk faktörleri araştırılarak, ampirik tedavilere ve hasta izlemlerine katkı sağlamak, ilerde yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2020-2024 tarihleri arasında 18 yaş üzeri enterokok bakteriyemileri kesitsel ve retrospektif olarak araştırılmıştır. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, enfeksiyon odakları, yapılan invazif girişimler, etken dağılımları ve prognoz araştırılarak, SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programında analiz edilmiştir.

**Bulgular:** 279 enterokok bakteriyemisinin, 140'ı (%50.2) kadın hastaydı. En sık etken E. faecium 161 (%57.7), yaş ortalaması 66.3±16.2 saptandı. E. faecium bakteriyemisi daha genç yaşlarda, cerrahi bölümlerde, sekonder kaynaklı, sağlık hizmeti ilişkili olarak görülmekteydi ( $p<0.05$ ). Intraabdominal ve apse odakları sıklığı. Antibiyotiklere direnç durumu E. faecium' da diğer etkenlere göre yüksekti ( $p<0.05$ ). E. faecalis bakteriyemisi ise daha çok toplum kaynaklı, primer odaklıydı. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve endokardit daha sık, antibiyotiklere direnç oranları daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Mortalite %74.5 olarak saptandı. Sekonder bakteriyemiler, immünoşüpresyon, malignite, COVID-19, hipoalbuminemi varlığı, perkütan endoskopik gastrotomi, nasogastrik sonda, idrar sondası, trakeostomi, mekanik ventilasyon gibi girişimler, antibiyotiklere direnç, YBÜ'de yatış, SIRS, sepsis varlığında mortalite yüksek saptandı. Pitt bakteriyemi skoru ve Charlson komorbidite indeksi ortalamaları da mortal seyredenlerde daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Sonuçlar:** Enterokok bakteriyemileri ileri yaşlarda görülen, sıklıkla sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardır ve mortalite oranları yüksektir. Antibiyotik direncinin ve yapılan girişimlerin mortaliteyi artırması nedeni ile antimikrobiyal yönetim çalışmalarının, komorbiditelerin, enfeksiyon odaklarının kontrolünün, gereksiz invazif girişimlerden kaçınılmasının enterokok bakteriyemilerinden korunmada önemli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Enterokok bakteriyemileri, Epidemiyoloji, Antimikrobiyal direnç, E. faecalis, E. faecium

Sorumlu Yazar\*: Nuran Sarı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-posta: nuran\_sari2003@yahoo.com

Orcid: 0000-0002-3165-4520

Doi: 10.18663/tjcl.1604966

Geliş Tarihi: 30.01.2025 Kabul Tarihi: 14.03.2025

## Abstract

**Aim:** The frequency and mortality of enterococcal bacteremias have been increasing in recent years. In our study, we aimed to contribute to empirical treatments and patient follow-up and to guide future studies by investigating changes in resistance to antimicrobials in enterococcal bacteremia in the last five years and risk factors that may affect the development of mortality.

**Material and Methods:** Enterococcal bacteremias in people over 18 years of age were investigated cross-sectionally and retrospectively between 2020 and 2024. Demographic data, comorbidities, clinical findings, laboratory results, infection foci, invasive interventions performed, agent distribution, and prognosis of the patients were investigated and analyzed in the SPSS-25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), program.

**Results:** Of the 279 patients with enterococcal bacteremia, 50.2% were female. The most common agent was *E. faecium* %57, and the average age was  $66.3 \pm 16.2$  years. *E. faecium* was seen at younger ages, in surgical departments, and as secondary, healthcare related ( $p < 0.05$ ). Intraabdominal and abscess foci were frequent. Resistance to antibiotics was higher in *E. faecium* than other factors ( $p < 0.05$ ). *E. faecalis* was more community-acquired and primary-focused, catheter-related bloodstream infection and endocarditis were more frequent, and antibiotic resistance rates were lower ( $p < 0.05$ ). Mortality was determined as 74.5%.

**Conclusions:** Enterococcal bacteremias are frequently healthcare related infections that occur in older ages and have high mortality rates. Since antibiotic resistance and interventions increase mortality, antimicrobial management studies, control of comorbidities, infection foci, and avoidance of unnecessary invasive interventions are thought to be important in protecting against enterococcal bacteremia.

**Keywords:** Enterococcal bacteremia, *E. faecalis*, *E. faecium*, Epidemiology, Antimicrobial resistance

## Giriş

Enterokoklar, doğada ve insan ile hayvan bağırsağında yaygın olarak bulunan, fakültatif anaerob, gram pozitif boyanan ve kısa zincirler halinde gruplaşan koklardır. Eskiden D grubu streptokoklar olarak sınıflandırılmışlardır. Kuruluk, yüksek ısı ve olumsuz çevresel koşullara karşı direnç gösteren bu mikroorganizmalar, oldukça dayanıklı yapıya sahiptirler [1].

İnsan mikrobiyotasında doğal olarak bulunmaları nedeniyle endojen enfeksiyonlara yol açabilmelerinin yanı sıra, çevresel bulaş yoluyla eksojen enfeksiyonlara da neden olabilirler. Enterokok enfeksiyonlarının gelişiminde ileri yaş, komorbiditeler, immünoşüpresyon, santral venöz veya üriner kateter varlığı, geçirilmiş cerrahi girişimler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi faktörler önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [1,2].

Enterokoklar toplum ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara (SHİE) neden olabilirler. Hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık üçüncü etkeni olarak bildirilmektedirler. İdrar yolu, intraabdominal, deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının yaygın etkenleri arasındadırlar [1-3]. Ayrıca bakteriyemi, infektif endokardit, menenjit gibi komplike, mortal seyirli enfeksiyonlara yol açabilirler. Enterokok bakteriyemileri primer odak olabileceği gibi, cerrahi alan, gastrointestinal, üriner sistem gibi sekonder odaklardan da kaynaklanabilmektedir [1-3].

Enterokok bakteriyemilerinde *E. faecium* ve *E. faecalis* en sık saptanan türlerdir [4,5]. Enfeksiyonların %30'unu ve vankomisin dirençli enterokoklar (VRE), %90'ını *E. faecium* oluşturmaktadır [2]. Bakteriyemilerin tedavisinde, enterokokların antibiyotiklere giderek artan antimikrobiyal direnç önemli bir sorundur [4,5]. Antimikrobiyal direnç doğal (intrensek) veya kazanılmış (ekstrensek) olarak gelişebilmektedir. Özellikle sefalosporin, ampicilin, gentamisin, vankomisin gibi en sık kullanılan antibiyotiklere gelişen direnç önemli bir sorundur [5,6]. Ülkemizde *E. faecalis*'de vankomisin direnci %3, *E. faecium*'da %20 civarındadır [7,8]. Avrupa sürveyansı verilerine göre *E. faecium* vankomisin direnci %21-25 arasında bildirilmektedir [9]. Direnç bakteriyemilerdeki tedaviyi zorlaştırmakta, kombinasyon ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Bakteriyemilerde hızla tanı konulması, uygun ampirik ve etkene yönelik tedavilerin erken başlanması hastalar için hayati olabilmektedir. Bunun için mikrobiyolojik etkenlere yönelik dağılım ve direnç verilerinin dünya, ülke ve lokal hastane bazında yakından takip edilmesi gerekmektedir. Son yıllarda enterokok bakteriyemilerinin sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda enterokok bakteriyemisindeki son beş yıldaki etken dağılımları, yıllar içinde antimikrobiyallere direnç değişimleri, prognoz ve mortalite gelişimine etkisi olabilecek risk faktörleri araştırılarak,

ampirik tedavilere ve hasta izlemlerine katkı sağlamak ve ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Araştırma, 1 Ocak 2020 ve 31 Aralık 2024 tarihleri arasında kapsayan kesitsel bir çalışmadır. Üçüncü basamak, üniversite hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında, kan kültürlerinde enterokok üreyen, 18 yaş üzeri hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Polimikrobiyal üremeler, kontaminasyonlar, aynı hastada tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, enfeksiyon odakları, yapılan invazif ve diğer girişimler, etken dağılımları, mortalite durumları araştırılmıştır. Hastaneye yatmadan önce ya da yatıştan sonraki ilk 48 saat içinde gelişen enfeksiyonlar toplum kaynaklı, hastaneye yatıştan  $\geq 48$  saat sonra gelişen, hemodiyaliz, sağlık bakımı veren kuruluştaki, sağlık hizmeti alma sonrasında gelişen enfeksiyonlar ise sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) olarak kayıt altına alınmıştır. Tam ilaç direnci için antibiyogramdaki tüm antibiyotiklere dirençli suşlar, çoklu ilaç direnci için üç antimikrobiyal kategoride en az bir antimikrobiyale direnç olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar için sürveyans tanımları, Charlson komorbidite indeksleri, Pitt bakteriyemi skorları, SIRS, sepsis tanıları için ilgili literatürlerde belirtilen kriterler kullanılmıştır [10-16].

## Laboratuvar Enterokok Bakteriyemisi Tanımlamaları

Enterokok bakteriyemilerini tanımlamak için laboratuvara gelen, ateşi olan hastalardan rutin alınmakta olan en az iki set kan kültürü, BD Bactec Fx (Becton, Dickinson and Company, ABD) cihazında ortalama beş gün bekletilmektedir. Cihaz üreme sinyali verdiği gram boyama yapılarak, gram pozitif kok saptananların kanlı ve eosin metilen blue (EMB) besiyerine ekimi yapılmaktadır. Kanlı besiyerindeki üremelerden katalaz testi negatif ve PYR testi (L-Pirolidonil- $\beta$ -naftilamid) pozitif olanlar disk difüzyon ile uygun antibiyograma alınmaktadır. Konvansiyonel yöntemler dışında laboratuvarında tüm kan kültürlerinde üreyen tüm enterokokların BD Phoenix<sup>TM</sup> M50 (Becton, Dickinson and Company, ABD) tam otomatize cihazında tür tayini ve antibiyotik duyarlılıkları çalışılmaktadır. Türlerden *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus* spp (non-faecium veya non-faecalis olarak; *E. durans*, *E. raffinosus*, *E.gallinarum*, *E. casselifalvus* türleri de tanımlanabilmektedir) olarak elde edilen sonuç bildirilmektedir.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 25.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY,

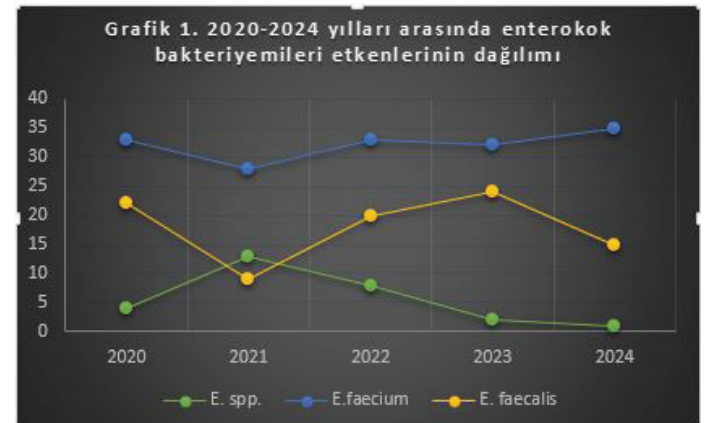
ABD) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri yapılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım saptandıysa parametrik testler, ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım yoksa ortanca (IQR veya minimum-maksimum) değerlendirilmiştir. Nicel değişkenlerdeki bağımsız örneklerde iki grup karşılaştırmalarında normal dağılımda parametrik testlerden bağımsız örnekler T testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında ise tek yönlü varyans analizi (tek yönü ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayanlarda iki bağımsız grup karşılaştırmalarında nonparametrik Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplarda Kruskal wallis yapılmıştır. Kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde alınarak, aralarındaki ilişki Fisher kesin testi ve Pearson ki-kare testi ile araştırılmıştır. Tüm istatistiklerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## Etik kurul

Araştırmamız Dünya Tabipler Birliği, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 02.01.2025 tarihinde değerlendirilerek, KA24/452 proje numarası ile onaylanmıştır. Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

## Bulgular

Beş yıllık süre içerisinde 279 hastada enterokok bakteriyemisi saptanmıştır. Hastaların 140'ı (%50.2) kadındır. Etkenlerin tür dağılımı irdelendiğinde; 161 (%57.7) hastada *E. faecium*, 90 (%32.2) hastada *E. faecalis*, 28 (%10.1) hastada ise diğer enterokok tipleri tespit edilmiştir. 2021 yılında diğer enterokok türleri ikinci sıraya yerleşse de, yıllar içinde dalgalanmalarla *E. faecium* ve *E. faecalis* en sık iki etken olmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. 2020-2024 yılları arasında enterokok bakteriyemi etkenlerinin dağılımı

Erkeklerde *E. faecalis*, kadınlarda diğer enterokok türleri (*E. spp*) daha sık saptanmıştır. (Tablo 1). *E. faecium* bakteriyemilerinde yaş ortalaması 66.3±16.2 olarak diğer etkenlerden daha düşüktür ( $p=0.006$ ). Ayrıca 65 yaş altı hasta sayısı *E. faecium*' da diğer etkenlere göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0.028$ ). Cerrahi bölümlerde *E. faecium*, dahili bölümlerde *E. faecalis*, yoğun bakım ünitesinde diğer *Enterococcus spp.* bakteriyemileri daha fazla tespit edilmiştir ( $p=0.001$ ). Hastalarda malignite varlığı, immünsüpresif tedavi alıyor olmak, diyabet ve böbrek hastalıkları en sık eşlik eden komorbiditelerdir. Hastalara yatışları boyunca çok sayıda girişim uygulanmıştır. Komorbiditeler ve yapılan invazif girişimler ile etkenler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 1).

Bakteriyemilerin %75'i SHİE, %25'i toplum kaynaklı

enfeksiyonlardı *E. faecalis* bakteriyemilerinde toplum kaynaklı ve primer enfeksiyonlar daha sık görülürken ( $p=0.002$ ), *E. faecium* ve diğer etkenlerin neden olduğu bakteriyemiler sıklıkla sekonder odaklı ve SHİ enfeksiyonlardı ( $p=0.001$ ). Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve endokarditte *E. faecalis*, apse ve intraabdominal enfeksiyonlara sekonder gelişen bakteriyemilerde *E. faecium* yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Sekonder bakteriyemilerde intraabdominal enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları en sık saptanan enfeksiyonlardır. Laboratuvar tetkiklerinde, beyaz küre, hemoglobin, trombosit sayısı, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde etkenler arasında farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak *E. faecalis*'de hipoalbuminemi daha sık saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1.** Enterokok türlerine göre hastaların demografik verileri, girişimler ve komorbiditeler

Toplam n=279, (%)	Enterococcus spp.		Enterococcus faecium		Enterococcus faecalis		p	
	Sayı n=28	%	Sayı n=161	%	Sayı n=90	%		
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek	139 (49.8)	11	39,3	73	45,3	55	61,1	0.028*
Kadın	140 (50.2)	17	60,7	88	54,7	35	38,9	
<b>Yaş</b>								
<65		7	25,0	70	43,5	26	28,9	0.028*
≥65		21	75,0	91	56,5	64	71,1	
Ortalama ± SD	68.7± 15.8	74.4±12.8		66.3±16.2		71.1±15.2		0.006**
<b>Bölümler</b>								
Cerrahi		5	17,9	61	37,9	19	21,1	0.001*
Dahili		12	42,9	50	31,1	50	55,6	
Yoğun bakım ünitesi		11	39,3	50	31,1	21	23,3	
<b>Girişimler</b>								
Nazogastrik sonda		6	21,4	42	26,1	21	23,3	0.812*
Santral venöz kateter		17	60,7	114	70,8	59	65,6	0.469*
İdrar sondası		17	60,7	111	68,9	54	60,0	0.314*
Mekanik ventilasyon		9	32,1	48	29,8	25	27,8	0.892*
Trakeostomi		2	7,1	7	4,2	7	7,8	0.543*
Dekübit/yara varlığı		8	28,6	39	24,3	27	15,6	0.844*
<b>Komorbiditeler</b>								
Hipertansiyon		15	53,6	76	47,2	49	54,4	0.696*
Kronik böbrek yetmezliği		7	25,0	38	23,6	34	37,8	0.053*
Diyabet		7	25,0	46	28,6	34	37,8	0.383*
İmmünsüpresif tedavi		17	60,7	97	60,2	34	37,8	0.052*
Malignite		14	50,0	62	39,5	32	36,0	0.415*
Karaciğer hastalığı		2	7,1	33	20,5	16	17,8	0.238*

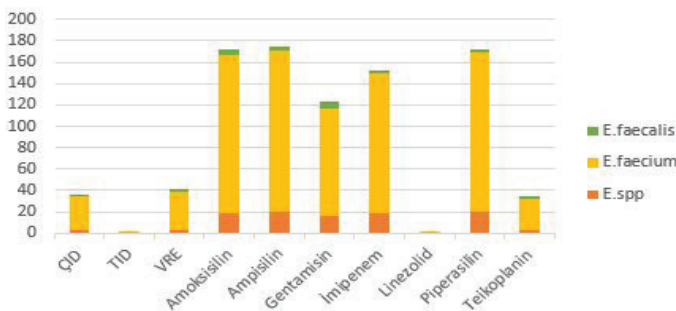
SD; Standart deviasyon, \*Pearson ki-kare, \*\* Tek yönlü Anova (Post hoc test Tukey, Benferroni kullanıldı)

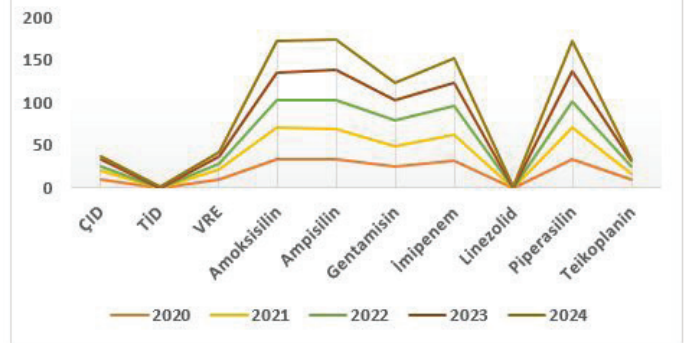
**Tablo 2.** Enterokok türlerine göre enfeksiyon odakları, laboratuvar verileri ve komplikasyonlar

	Enterococcus. spp.		Enterococcus faecium		Enterococcus faecalis		p
	Sayı n=28	%	Sayı n=161	%	Sayı n=90	%	
Enfeksiyon kaynağı							
Primer	4	14.3	27	16.8	32	35.6	0.002*
Sekonder	24	85.7	134	83.2	58	64.4	
Enfeksiyonun edinildiği yer							
Toplum ilişkili	6	21.4	29	18.0	35	38.9	0.001*
Sağlık hizmeti ilişkili	22	78.6	124	83.0	19	21.1	
Eşlik eden diğer enfeksiyonlar							
Kateter ilişkili KDI	2	7.1	20	12.4	27	30.0	0.001*
İntraabdominal enfeksiyon	11	39.3	76	47.2	20	22.2	0.001*
GIS perforasyon/fistül	7	25.0	54	34.4	21	23.6	0.172*
İdrar yolu enfeksiyonu	7	25.0	38	23.6	17	18.9	0.574*
İshal	2	7.1	1	0.6	1	1.1	0.029*
Laboratuvar							
Hipoalbuminemi >2.5 mg/dL	20	80.0	121	84.6	49	65.3	0.006*
Anemi **	25	89.3	135	83.9	73	81.1	0.586*
Kreatinin >1.3 mg/dL	15	53.6	80	49.7	46	51.1	0.923*
Komplikasyon varlığı							
Endokardit	1	3.6	3	1.9	9	10.0	0.022*
Diskit	1	3.6	0	0	3	3.3	
Apse	2	7.1	17	10.5	3	3.3	

\* Pearson ki-kare testleri kullanıldı , p<0,05 anlamlı bulundu. Sütun yüzdeleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır. \*\* Hemogloblin değeri ; kadın<12 mg/dL, erkek <14 mg/dL

Antibiyotiklere direnç araştırıldığında, çoklu ilaç direnci, vankomisin, teikoplanin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, gentamisin, imipenem direnci E faecium'da diğer etkenlerden yüksek saptanmıştır (Şekil 2). E. faecium'da vankomisin direnci %22.4, E. faecalis'de %2.2 bulunmuştur. Sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) mevcutiyeti ve 30 günlük hastane mortalitesinde etkenler arası fark görülmezken, yoğun bakım ünitesinde yatış E. faecalis bakteriyemilerinde diğer etkenlerden daha düşük olduğu görülmüştür (p<0.004) (Tablo 3). Beş yıl içindeki antibiyotiklere direnç durumundaki değişiklikler araştırıldığında ampisilin, amoksisilin, gentamisin, imipenem, piperasilin, teikoplanin ve vankomisin direncinde artış olduğu saptanmıştır (Şekil 3).

**Grafik 2.** Enterokok etkenlerinin antibiyotiklere direnç durumu

**Şekil 2.** Enterokok bakteriyemilerinde antibiyotiklere direnç grafiği (ÇİD; Çoklu ilaç direnci, TİD; tam ilaç direnci, VRE; vankomisin dirençli enterokok)

**Grafik 3.** 2020-2024 yılları arasında enterokoklarda antibiyotiklere direnç değişimi

**Şekil 3.** Yıllar içinde enterokoklarda antibiyotiklere direnç değişimi

Çalışmamızda tüm enterokok bakteriyemilerinde 30 günlük hastane mortalitesi %74.5 olarak saptanmıştır. Mortaliteye etki eden risk faktörleri incelendiğinde yaş ve cinsiyetler arasında fark görülmemiştir (p>0.05). Sekonder bakteriyemiler, immünsüpresyon, malignite, eşlik eden COVID-19 enfeksiyonu, hypoalbuminemi varlığı, YBÜ'de yatışı anlamlı bulunmuştur (p<0.05), (Tablo 4). Ayrıca yapılan PEG (perkütan endoskopik gastrotomi), nasogastrik sonda, idrar sondası, trakeostomi, mekanik ventilasyon gibi girişimler varlığında mortalite anlamlı olarak yüksektir (p<0.05), (Tablo 4).

**Tablo 3.** Enterokok türlerine göre antibiyotiklere direnç durumu, SIRS, sepsis ve hastane mortalitesi

	Enterococcus. spp.		Enterococcus faecium		Enterococcus faecalis		p
	Sayı n=28	%	Sayı n=161	%	Sayı n=90	%	
<b>Antibiyotiklere direnç durumu</b>							
Çoklu ilaç direnci	3	10,7	31	19,3	2	2,2	0.001*
Tam ilaç direnci	0	0,	1	0,6	0	0	0.692*
Vankomisin	3	10,7	36	22,4	2	2,2	0.001*
Amoksisilin	19	67,9	147	91,3	6	6,7	0.001*
Ampisilin	20	71,4	150	93,2	5	5,6	0.001*
Gentamisin	16	57,1	100	62,1	7	7,8	0.001*
İmipenem	19	67,9	131	81,4	2	2,2	0.001*
Linezolid	0	0	1	0,6	0	0	0.692
Piperasilin	20	71,4	149	92,5	3	3,3	0.001*
Teikoplanin	3	10,7	29	18,0	2	2,2	0.001*
SIRS	12	42,9	60	37,3	24	26,7	0.055*
Sepsis	11	39,3	58	36,0	24	26,7	0.250*
Yoğun bakım ünitesi yatışı	19	67,9	110	68,3	43	47,8	0.004*
Hastane mortalitesi (30. Gün)	23	82,1	124	77,0	61	67,8	0.170*

Pearson ki-kare testleri kullanıldı , p < 0,05 anlamlı bulundu. Sütun yüzdeleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

**Tablo 4.** Enterokok bakteriyemilerinde mortaliteye etki eden faktörler

		Mortalite var		Mortalite yok		p
		Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Yaş	<65	71	34,1	32	45,1	0.099
	>=65	137	65,9	39	54,9	
Cinsiyet	Kadın	111	53,4	29	40,8	0.068
	Erkek	97	46,6	42	50,2	
Bölümler	Cerrahi	58	27,9	27	38,0	0.001
	Dahili	72	34,6	40	56,3	
	YBÜ	78	37,5	4	5,6	
Enfeksiyon kaynağı	Primer	38	18,3	25	35,2	0.003
	Sekonder	170	81,7	46	64,8	
<b>Eşlik eden enfeksiyonlar</b>						
İntraabdominal enfeksiyon		86	41,3	21	29,6	0.078
Yara/dekübit		61	29,3	13	18,3	0.062
COVID-19		17	8,3	1	1,5	0.025*
Aspirasyon pnömonisi		19	9,2	1	1,5	0.033*
<b>Predispozisyon yaratan durumlar</b>						
Son 3 ayda hastaneye yatış		131	63,9	36	51,4	0.621
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı		115	56,1	30	42,9	0.053
Malignite		88	42,7	20	29,4	0.048
İmmünyüpresyon varlığı		121	58,2	27	38,2	0.003
Hipoalbuminemi varlığı		158	85,4	32	55,2	0.001
Komplikasyon varlığı		30	14,4	9	12,7	0.714
<b>Girişimler</b>						
PEG		16	7,7	1	1,4	0.029*
Nasogastrik sonda		63	30,3	6	8,5	0.001*
Santral venöz kateter		149	71,6	41	57,7	0.001
İdrar sondası		155	74,5	27	38,0	0.001
Mekanik ventilasyon		78	37,5	4	5,6	0.001*
Trakeostomi		15	7,2	1	1,4	0.039*

\*Fisher's Exact testi, Pearson ki-kare testleri kullanıldı , p<0,05 anlamlı bulundu. Sütun yüzdeleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Etkenlerin ve antibiyotik direncinin mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde, etkenler arası fark görülmezken, ampisilin, gentamisin, imipenem, piperasilin, teikoplanin direnci varlığında mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca

SIRS, sepsis, yoğun bakım ünitesinde yatışında mortaliteyi artırdığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). Pitt bakteriyemi skoru ve Charlson komorbidite indeksi ortalamaları da mortal seyredenlerde daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ), (Tablo 5).

**Tablo 5.** Enterokok bakteriyemilerinde etkenler, direnç ve diğer risk faktörlerinin mortaliteye etkisi

	Mortalite var		Mortalite yok		p
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	
Etkenler					
E.faecium	124	59,6	37	52,1	0.269*
E.fecalis	61	29,3	29	40,8	0.073*
Enterococcus spp.	23	11,1	5	7,0	0.331*
Antibiyotiklere direnç					
Ampisilin	142	68,3	33	46,5	0.002*
Gentamisin	107	51,5	17	23,9	0.001*
İmipenem	126	60,6	26	36,6	0.001*
Piperasilin	140	67,3	32	45,1	0.001*
Teikoplanin	30	14,4	4	5,6	0.036*
Vankomisin	34	16,3	7	9,9	0.183*
Diğer					
SIRS varlığı	87	41,8	9	12,7	0.001*
Sepsis varlığı	86	41,3	7	9,9	0.001*
Yoğun bakım ünitesinde yatış	144	69,2	28	39,4	0.001*
Pitt bakteriyemi skoru, mean + SD	2,71 ± 2.81		1.15 ± 1.13		0.001**
Charlson komorbidite indeksi, mean + SD	6.70 ± 2.72		5.04 ± 2.38		0.001**

\*Pearson ki-kare, \*\*Bağımsız Örneklem T testi kullanıldı,  $p<0,05$  anlamlı bulundu. Sütun yüzdeleri üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

## Tartışma

Enterokoklar dünyada ve ülkemizde bakteriyemilerin en sık etkenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır [1,6,7,9,17-19]. Çalışmamızda beş yılda saptanan 279 enterokok bakteriyemisinin en sık etkeni E. faecium, ikinci sıklıkta E. faecalis'dir. Benzer şekilde bazı çalışmalarda en sık etken olarak E. faecium saptanmakla birlikte, E. faecalis'in en sık etken olduğu bildirimler de mevcuttur [2,6,17,19,20]. Çalışmamızda hastalarımızın %50.2'sini kadınlar oluşturmaktaydı ancak literatürde erkek hastalarda %50-75 arasında daha sık olduğuna dair veriler mevcuttur [6,19,20]. Hastaların yaş ortalaması 68.7±15.8 olarak saptanmıştır, literatürde de yaş ortancası 72'dir, enterokok bakteriyemileri ileri yaştaki hastaların enfeksiyonu olduğu görülmektedir [2].

Literatürde enterokok bakteriyemilerinin %80'i sağlık hizmeti ilişkili olarak bildirilmektedir, ve genellikle idrar yolu ve intraabdominal enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir [20]. Çalışmamızda da bakteriyemilerin %75'i hastane kaynaklı enfeksiyonlardı. Sekonder bakteriyemilerde intraabdominal, idrar yolu enfeksiyonları en sık saptanan odaklardı. Özellikle E. faecium sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemilerde daha sık saptanmıştır. E. faecium bakteriyemili hastalar diğer etkenlere göre daha genç yaş grubundadır. Ayrıca sekonder odak ve cerrahi bölümlerde

yatış, intraabdominal girişimler veya apse varlığında E. faecium bakteriyemisi daha fazla karşımıza çıkmıştır. Çalışmamızda E. faecalis kaynaklı bakteriyemiler ise dahili bölümlerde cerrahi bölümlere veya yoğun bakım ünitesine göre daha sık saptanmıştır. Toplum kaynaklı enfeksiyonlar diğer etkenlere göre E. faecalis'te anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında da E. faecalis diğer etkenlere göre daha fazladır. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında enterokoklar stafilkoklardan sonra en sık saptanan gram pozitif etkenlerdir ve E. faecalis ilk sırada olmakla birlikte, E. faecium etken olduğunda antibiyotiklere direnç üç kata kadar arttığı bildirilmektedir [18,21]. Enterokoklar, endokarditin de stafilkok ve streptokoklardan sonra en sık saptanan üçüncü etkenidir. En sık E. faecalis bildirilmektedir ve komplike seyirli olabilmektedir [22,23]. Çalışmamızda da E. faecalis'de endokardit sıklığı diğer etkenlere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Dünyada son yıllarda artan antimikrobiyal direncinden enterokoklar da nasibini almıştır [5,24,25]. Özellikle E. faecium'da direnç diğer etkenlerden daha yüksektir [19,20,24] Çalışmamızda da yıllar içinde tüm antibiyotiklere direnç artışı görülmüştür. Çoklu ilaç direnci, vankomisin, teikoplanin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, gentamisin, imipenem

direnci *E. faecium*'da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ülkemizde son sürveyans verilerine göre vakomisin direnci ortalaması %20-23, etkenlere göre ise *E. faecium*'da %21.3, *E. faecalis*'de %3.4 olarak bildirilmektedir [7,8]. Avrupa sürveyans verilerine göre ise *E. faecium*'da vankomisine direnç, bölge ülkeleri arasında farklılıklar göstermektedir. Avrupada 44 ülkenin altısında (%14) %1'in altında, 17'sinde (%39) %25 ve üzerinde ve beşinde (%11'inde) ise %50 ve üzerindedir [9]. Çalışmamızda *E. faecium*'da vankomisin direnci %22.4, *E. faecalis*'de %2.2 bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere (teikoplanin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, gentamisin) direnç ise *E. faecium*'da %60-90, *E. faecalis*'de %2-7 arasında değişmektedir. Hastanemizde vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu, yeni yatışı olan hastalarda sadece yoğun bakım ünitelerinde ve kemik iliği ünitesinde rektal sürüntü ile araştırılmaktadır. Alınan örnekler sürveyans amacı ile kullanılmaktadır, kolonize hastalarda tedavi ya da izolasyon yapılmamaktadır. Ancak bakteriyemi yada diğer enfeksiyon odaklarının ampirik tedavisinde ve etkene yönelik tedavilerde bu direnç durumu göz önüne alınmaktadır.

Enterokok bakteriyemilerinde hastane mortalitesi %20-35 olarak bildirilmektedir [24,25]. Çalışmamızda %74.5 gibi çok yüksek bir oranda saptanmıştır. Mortaliteye etki eden risk faktörleri incelendiğinde yaş ve cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Ancak sekonder bakteriyemiler, immünsüpresyon, malignite, COVID-19 enfeksiyonu, hipalbuminemi varlığında literatürle uyumlu olarak mortalite yüksek bulunmuştur [2,26-29]. Ayrıca yapılan PEG, nazogastrik sonda, idrar sondası, trakeostomi, mekanik ventilasyon gibi girişimler mortaliteyi artırmaktadır [2,26-29].

Etkenlerin ve antibiyotik direncinin mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde, etkenler arası fark görülmezken, ampisilin, gentamisin, imipenem, piperasilin, teikoplanin direnci varlığında mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Vankomisin direncinin bazı çalışmalarda mortaliteyi artırdığı gösterilirken çalışmamızda anlamlı fark bulunmamıştır [6,19,20]. Ayrıca SIRS, sepsis, yoğun bakım ünitesinde yatışın da mortaliteyi artırdığı görüldü. Pitt bakteriyemi skoru ve Charlson komorbidite indeksi ortalamaları da mortalite seyredenlerde literatürle benzer şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur [2,29]. Yüksek antimikrobiyal direnç morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Etkin antimikrobiyal yönetim çalışmalarının yapılması ve allta yatan kronik hastalıkların yakın takibi hastalar için hayati rol oynamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sadece beş yıllık süreyi kapsaması, hasta sayısının kısıtlı olması ve geriye dönük bir araştırma olması gösterilebilir. İleriye dönük, çok merkezli, fazla hasta sayısı olan vaka-kontrol veya kohort araştırmaların daha

faydalı olacağı aşikardır. Ancak yakın tarihli hasta verilerinin kullanılması, geriye dönük sistem kayıtlarından, enfeksiyon hastalıkları izlemlerinden net bilgilere ulaşılması nedeni ile elde ettiğimiz anlamlı sonuçlar bilimsel katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak enterokok bakteriyemileri daha çok ileri yaşlarda görülen, sıklıkla SHİ enfeksiyonlardır ve mortalite oranları yüksektir. *E. faecium* ve *E. faecalis* en sık saptanan etkenlerdir. *E. faecium* daha genç yaşlarda, cerrahi bölümlerde, sekonder kaynaklı, SHİ bakteriyemilerde daha sık etken olarak görülmektedir. İntraabdominal ve apse odakları diğer etkenlere göre *E. faecium*'da da sıktır. Antibiyotiklere direnç durumu *E. faecium*'da diğer etkenlere göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. *E. faecalis* ise daha çok toplum kaynaklı olarak karşımıza çıkmıştır. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve endokardit diğer etkenlere göre *E. faecalis*'de daha sık saptanmıştır. Antibiyotiklere direnç oranları daha *E. faecalis*'de düşüktür. Saptanan yüksek antibiyotik direncinin, yapılan girişimlerin mortaliteyi artırması nedeni ile antimikrobiyal yönetim çalışmalarının, komorbiditelerin, enfeksiyon odaklarının kontrolünün, gereksiz invazif girişimlerden kaçınılmasının enterokok bakteriyemilerinin kontrol altına alınmasında önemli olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. William R. Miller, Cesar A. Arias, and Barbara E. Murray. Enterococcus Species, Streptococcus gallolyticus Group, and Leuconostoc Species. In: John E Bennett, Raphael Dolin, Martin J Blaser, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Elsevier, Philadelphia, 2020:2492-2504.
2. Scharloo F, Cogliati Dezza F, López-Hernández I, Martínez Pérez-Crespo PM, Goikoetxea Aguirre AJ, Pérez-Rodríguez MT et al. Clinical characteristics, predisposing factors and outcomes for Enterococcus faecalis versus Enterococcus faecium bloodstream infections: a prospective multicentre cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2024;43:2011-2022.
3. Suzuki H, Hase R, Otsuka Y, Hosokawa N. A 10-year profile of enterococcal bloodstream infections at a tertiary-care hospital in Japan. J Infect Chemother 2017;23:390-3.
4. Rogers R, Rice LB. State-of-the-Art Review: Persistent Enterococcal Bacteremia. Clin Infect Dis 2024;78:1-11.
5. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteremia? Clin Microbiol Infect 2021;27:364-371.
6. Jafari S, Abdollahi A, Sabahi M, Salehi M, Asadollahi-Amin A, Hasannezhad M, Seif Ai. An Update to Enterococcal Bacteremia: Epidemiology, Resistance, and Outcome. Infect Disord Drug Targets 2022 (doi: 10.2174/1871526520999201103191829).



7. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Özet Raporu, 2023. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2024.1-42. (Erişim 07.01.2025). Erişim linki [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHİESA\\_özet\\_raporu\\_2022.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHİESA_özet_raporu_2022.pdf)
8. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı, Etken Dağılımı ve Direnç Raporu 2022. T. C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. 2023.1-34. (Erişim 07.01.2025). Erişim linki [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/etken\\_dagilimi\\_ve\\_direnç\\_2022\\_rapor-v2.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/etken_dagilimi_ve_direnç_2022_rapor-v2.pdf)
9. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. The Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) network and the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) in 2022 (data referring to 2021). European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; Stockholm: 2023. 1-186.
10. Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Tanı Rehberi 2024. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2024.1-42 (Erişim tarihi 13.01.2025, erişim linki: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/Ulusal\\_Saglik\\_Hizmeti\\_ile\\_Illiskili\\_Enfeksiyonlar\\_Surveyans\\_Tani\\_Rehberi\\_2024.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/Ulusal_Saglik_Hizmeti_ile_Illiskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Tani_Rehberi_2024.pdf))
11. National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2021 [Internet]. Atlanta, GA: CDC [erişim 31 Mart 2021]. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf).
12. Delgado V, Ajmone Marsan N, Waha S, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023;44:3948-4042.
13. Fowler Jr VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518-526.
14. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinometric Properties. *Psychother Psychosom* 2022;91:8-35.
15. Battle SE, Augustine MR, Watson CM, et al. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with gram-negative bloodstream infection. *Infection* 2019;47:571-578.
16. Poll T, Willem JW. Sepsis and Septic Shock. In: John E Bennett, Raphael Dolin, Martin J Blaser, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 9th ed. Elsevier, Philadelphia 2020:990-1008.
17. Pinholt M, Ostergaard C, April M, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteremia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:145-151.
18. Sarı N, Erol Ç, Hızal K. Yoğun bakım ünitelerinde santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı, mikrobiyolojik etkenleri, antibiyotiklere duyarlılıkları ve risk faktörlerinin belirlenmesi. *Turk J Clin Lab* 2021;4:404-408.
19. Kramer TS, Remschmidt C, Werner S, et al. The importance of adjusting for enterococcus species when assessing the burden of vancomycin resistance: a cohort study including over 1000 cases of enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018 (doi.10.1186/s13756-018-0419-9).
20. Bhatti JM, Raza SA, Alam A, et al. Antibiotic choices among healthcare professionals for enterococcal bacteremia with patterns of resistance and risk factors of mortality, in settings of poor antibiotic stewardship program - a five-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2023;23:514-520.
21. Muff S, Hebeisen U, Timsit JF, Mermel L, Harbarth S, Buetti N. Treatment duration of enterococcal intravascular catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:491-492.
22. Sarı N, Karaçağlar E, Ateş E, et al. Bir Üniversite Hastanesinde Üç Yıllık İnfektif Endokardit Ekibi Deneyimi. *Klimik Dergisi* 2023;36:216-25.
23. Dahl A, Iversen K, Tonder N, et al. Enterococcus faecalis bakteriyemisinde enfeksiyöz endokarditin yaygınlığı ve diğerleri. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:193–201.
24. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01 [Internet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 31 Mart 2021]. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
25. Contreras GA, Munita JM, Simar, et al. Contemporary Clinical and Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia: A Prospective Multicenter Cohort Study (VENOUS I). *Open Forum Infect Dis* 2022 (doi.10.1093/ofid/ofab616)
26. Giacobbe DR, Labate L, Tutino S, et al. Enterococcal bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Ann Med* 2021;53:1779-1786.
27. Echeverria-Esnal D, Sorli L, Navarrete-Rouco ME, et al. Ampicillin-resistant and vancomycin-susceptible Enterococcus faecium bacteremia: a clinical narrative review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21:759-775.
28. Cheriya P, Prasad A, Patel P, et al. Measuring Epidemiologic Effects of Enterococcal Bacteremia and Outcomes From a Nationwide Inpatient Sample Database 2022 (doi: 10.7759/cureus.27516).
29. Suzuki H, Hase R, Otsuka Y, Hosokawa N. A 10-year profile of enterococcal bloodstream infections at a tertiary-care hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2017;23:390–3.