



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Мр сци мед др ВЕСНА МИОЉЕВИЋ , Прим

**ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОЛОНИЗАЦИЈЕ И ИНФЕКЦИЈЕ
ИЗАЗВАНЕ БАКТЕРИЈАМА ИЗ РОДА *ENTEROCOCCUS* РЕЗИСТЕНТНИМ НА
ВАНКОМИЦИН КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ОДЕЉЕЊИМА ИНТЕЗИВНЕ НЕГЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

КРАГУЈЕВАЦ, 2013. ГОДИНА

Универзитет у Крагујевцу

Факултет медицинских наука

Докторска дисертација

**"ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОЛЕНИЗАЦИЈЕ И ИНФЕКЦИЈЕ
ИЗАЗВАНЕ БАКТЕРИЈАМА ИЗ РОДА *ENTEROCOCCUS* РЕЗИСТЕНТНИМ НА
ВАНКОМИЦИН КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ОДЕЉЕЊИМА ИНТЕЗИВНЕ НЕГЕ**

Мр сци мед др Весна Миољевић, Прим

Ментор

Ванредни професор др Душан Ђурић

САДРЖАЈ

	страна
1. УВОД	
1.1 Карактеристике бактерија из рода <i>Enterococcus</i>	1
1.1.1 Таксономија.....	1
1.1.2 Морфолошке особине, изолација и идентификација.....	1
1.1.3.Фактори вируленција бактерија.....	2
1.1.4 Распрострањеност у природи.....	3
1.1.5. Резистенција на антибиотике.....	3
1.1.5.1 Резистенцијана β лактамске антибиотике.....	4
1.1. 5.1.1. Резистенција посредована β лактазама.....	4
1.1. 5.1.2. Резистенција посредована протеин везујућим протеинима (ПВП).....	5
1.1.5.2 Резистенција на аминогликозиде.....	6
1.1.5.3 Резистенција на гликопептиде.....	7
1.1.6 <i>Enterococcus</i> резистентан на ванкомицин (ВРЕ).....	9
1.1.6.1Повезаност примене антибиотика у ветеринарској медицини и појаве ВРЕ.....	9
1.1.6.2 Епидемилошка ситуација ВРЕ у Европи.....	11
1.1.6.3 Епидемилошка ситуација ВРЕ у Србији.....	14
1.1.6.4 Бактерије рода <i>Enterococcus</i> и ВРЕ као узрочници болничких инфекција	16
1.1.6.5. Изолација ВРЕ у болничкој средини.....	18
1.1.6.6. Резервоар, извор и путеви ширења ВРЕ.....	19
1.1.6.7 Интенстинална колнизација ВРЕ	20
1.1.6.8 Фактори ризика за колонизацију и инфекцију ВРЕ.....	22
2. ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ	24
3. МЕТОДОЛОГИЈА	24

4. ИЗОЛАЦИЈА И ИДЕНТИФИКАЦИЈА ВРЕ.....	25
5. ДИЗАЈН ИСПИТИВАЊА.....	26
6. СТАТИСТИКА.....	26
7. РЕЗУЛТАТИ.....	27
7.1. Дескрипција популације обухваћене студијом.....	27
7.2. Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту.....	30
7. Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима.....	37
7.4. Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима ВРЕ колонизованих на отпусту.....	42
7. Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом.....	47
7.6. Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом који су ВРЕ колонизованих на отпусту.....	52
8. ДИСКУСИЈА.....	57
8.1. Дескрипција популације обухваћене студијом.....	57
8.2. Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту.....	57
8.2.1. Стопе ВРЕ колонизације.....	59
8.2.2. Пол и узраст пацијената.....	60
8.2.3. Основна болест (хематолошке дијагнозе).....	61
8.2.4. Премештај из друге здравствене установе, пријем на ОИН и претходне хоспитализације.....	62
8.2.5. Инвазивне дијагностичке и терапијске процедуре.....	64
8.2.6. Примена антибиотика.....	65
8.2.7. Дужина примене антибиотика.....	70

8.2.8 Исход болести.....	71
8.3 Анализа пацијената ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту у односу на хематолошку дијагнозу.....	72
9. ЗАКЉУЧАК.....	76
9.1 Дескрипција популације обухваћене студијом.....	76
9.2 Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту	76
9.3 Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима.....	77
9.4. Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима ВРЕ колонизованих на отпусту.....	77
9.5. Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом.....	77
9.6 Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом који ВРЕ колонизованих на отпусту	77
10. ЛИТЕРАТУРА.....	78
11. УПИТНИК ЗА ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА ВРЕ.....

1. УВОД

1.1 Карактеристике бактерија рода *Enterococcus* spp.

1.1.1. Таксономија

Пре увођења нове таксономије ентерококе су припадале роду *Streptococcus*, групи Д, а на основу хемоллизе на крвном агару сврставане су у групу бета хемолитичких стрептокока. У групи Д налазиле су се четири врсте стрептокока: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus equinus* и *Streptococcus bovis* (1). *Sherman* је 1937.год. на основу физиолошко-биохемијских карактеристика све стрептококе поделио у четири групе: пиогене, млечне, ентерококе и вириданс стрептококе (2).

Први опис рода *Enterococcus* spp дали су *Schleifer* и *Balz* када су врсте *Streptococcus faecalis* и *Streptococcus faecium* преименовали у *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) и *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), а читавом роду дали име *Enterococcus* spp (3).

Род *Enterococcus* spp. има 17 врста и осим *E. faecalis* и *E. faecium* које чине 90% од укупног броја ентерокока изолованих из клиничких узорака, од значаја су и *Enterococcus avium*, *Enterococcus galinarum*, *Enterococcus caseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus raffinosys* и *Enterococcus mundii* (4,5).

1.1.2. Морфолошке особине, изолација и идентификација

Бактерија рода *Enterococcus* spp. су Грам позитивне крупне коке, најчешће распоређене у виду диплокока. На крвном агару могу дати α или β хемолизу, мада могу бити и антихемолитичке. Бактерије рода *Enterococcus* хидролизују ескулин након инкубације и додавања гвожђа, мењајући боју течне подлоге у црно (6).

Микробиолошка дијагностика заснива се на способности ентерокока да расту у присуству високе концентрације 6.5 % NaCl на температури од 40°C до 42°C. Оптимална температура

раста ентерокока је 42,7°C, максимална 47,8°C а минимална 6,5°C у аеробним условима (7), мада је пораст уочљив и у анаеробним условима (8).

Ентерококе ће расти у широком опсегу pH (4.6-9.9), вредности али је оптимална pH 7,5 (7). Осим тога ове две врсте ентерокока могу да преживе загревање на 60°C у трајању од 30 минута, што их разликује од других сродних родова бактерија, као што су стрептококе (9). Сматра се да је отпорност *E. faecalis* у односу на pH вредности последица промена пермеабилности ћелијске мембране, односно промене садржаја липида и масних киселина (10).

1.1.3. Вируленција

Најважнији фактори вируленције бактерија из рода *Enterococcus* су: способност адхеренције на епителне ћелије уринарног тракта и усне шупљине, колонизација гастроинтестиналног тракта (ГИТ) као и способност адхеренције за протеине екстраћелијског матрикса (тромбоспондин, лактоферин) (11).

Постоји неколико механизма вируленције enterokoka. *Eaton* и *Gason* указују да је агрегациона супстанца (АГС) један од механизма вируленције ентерокока. Овај површински гликопротеин учествује у процесу коњугације и преноса плаزمида (12) као и у адхеренцији ентерокока на површину еукариотских ћелија (13).

Moreno сматра да екстрацелуларни површински протеин (ЕПП) олакшава колонизацију и адхеренцију ентерокока на еукариотске ћелије и да осим тога има улогу и у механизму резистенције на антибиотике (9). Сојеви *E. faecium* који поседују ген за експресију ЕПП показују већу отпорност на ампицилин, цiproфлорксацин и имипенем (14).

ЕПП такође утиче на стварање биофилма, чиме се омогућава адхеренција бактерија на површину ћелија, као што су ћелије уринарног тракта (15). Способност ентерокока да произведе биофилм важна је у патогенези настанка ендокардитиса и инфекција уринарног тракта.

Група хидролитичких ензима, хијалуронидаза, желатиназа и серинске протеазе такође су окарактерисане као фактори вируленције, мада њихове прецизне улоге у самом механизму још увек нису сасвим јасне (16). Сматра се да хијалуронидаза делује на хијалуронску

киселину, узрокује оштећења везивног ткива, чиме се омогућава ширење ентерокока и њихових токсина кроз ткива домаћина (17) док желатиназа и серинске протеазе имају улогу у формирању биофилма (18).

Ентерококе су дуго низ година сматране за опортунистичке бактерије. Међутим, у последњој деценији XX века ентерококе су биле други најчешћи узрочник инфекција оперативног места (ИОМ), други по учесталости узрочник инфекција уринарног тракта (ИУТ) и трећи најчешћи узрочник бактеријемии (БИК) (19). Ентерококе могу изазвати локалне инфекције различите анатомске локализације (интраабдоминалне, пелвичне апцесе, гнојне колекције друге локализације) као и акутне и субакутне системске инфекције (бактеријемиие, сепсе, ендокардитисе, инфекције уринарног и билијарног тракта) (20).

Већина инфекција је ендемог порекла а до транслокације бактерија долази кроз епителне ћелије црева, које се онда преко лимфних чворова шире и изазивају инфекције у другим деловима организма (11). Ентерококе су отпорне на већи број хемијских средстава а показују резистенцију на антимицробне лекове (22).

1.1.4. Распрострањеност у природи

Бактерије рода *Enterococcus* веома су распрострањене у природи. Могу се наћи у води, прашина, животним намирницама, део су физиолошке флоре ГИТ, гениталног и ретко респираторног тракта људи, али и ГИТ тракта животиња. *E. faecalis* и *E. faecium* чешће су заступљени у дигестивном тракту људи него животиња (22,23). Дистрибуција различитих врста бактерија из рода *Enterococcus* варира широм Европе.

У Шпанији и Великој Британији *E. faecalis* и *E. faecium* су најчешће изоловане врсте из клиничких и еколошких извора. Шведска има мању учесталост *E. faecium* док је у Данској *E. hirae* је доминантна врста и изолован је углавном из закљаних животиња (24).

1.1.5. Резистенција на антимицробне лекове

Бактерије из рода *Enterococcus* данас спадају у веома важне болничке патогене. Њихова резистенција на атимикробне лекове представља велики терапијски проблем. Ентерококе испољавају урођену резистенцију на све цефалоспорине, пеницилиназа-резистентне пеницилине, монобактаме, клиндамицин, триметоприм/сулфаметоксазол и аминокликозиде у стандардним концентрацијама. Мада ентерококи показују осетљивост *in vitro* на триметоприм/сулфаметоксазол, они су *in vivo* резистентни због директне уградње егзогенних фолата. Такође, ентерококе су резистентне на полимиксине, фусидинску киселину и налидиксинску киселину. Ентерококи су природно осетљиви на пеницилин Г, аминопеницилине, тетрациклине, макролиде, хлорамфеникол, рифампицин и гликопептиде, а умерено осетљиви на флуорохинолоне (25,26).

Терапијске алтернативе лечења инфекција узрокованих појавом ванкомицин резистентног ентерокока (VRE) веома су сужене и ограничене на неколико антибиотика који су недавно уведени у клиничку праксу (далфопристин, линезолид, тигециклин, даптомицин). Међутим, ови лекови су одобрени само за одређене индикације, а посебно забрињава чињеница да је регистрована резистенција ентерокока и на ове антибиотике (27).

1.1.5.1. Резистенција на β -лактамаске антибиотике

1.1.5.1.1 Резистенција посредована β -лактамазама

Резистенција на β -лактамаске антибиотике последица је активности ензима β лактамаза које продукују многе Грам негативне и Грам позитивне бактерије, а међу њима и ентерококе. Постоји неколико група и класа β -лактамаза које доводе до резистенције на антибиотике. Синтеза неких β лактамаза посредована је плазмидима и ове β лактамазе имају склоност да се преносе са једне врсте бактерије на другу (28).

β лактамазе су структурно сличне мембранским транспептидазама. То су протеазе са серинском резидуом која реагује као нуклеофил, отварају β -лактамски прстен пеницилина али уз способност ослобађања насталих пеницилинских киселина (које не показују антимикуробну активност). Резистентне Грам-позитивне бактерије константно синтетишу овај ензим и ослабађају га у спољну средину, кроз коју он дифундује, разарајући пеницилине са којима дође у контакт. За разлику од овог механизма, који условљава релативно мале концентрације ензима у околини бактерије, код Грам-негативних бактерија

β лактамазе се ослобађају у периплазматски простор, између цитоплазме и ћелијског зида бактерије, у којем се задржавају у великој концентрацији јер је спољашња мембрана за њих непропустљива. И један и други механизам представљају препреку за пеницилине да у интактном облику стигну до места дејства транспептидаза на спољашњој страни плазма мембране. Овај вид резистенције је најчешће хромозомског порекла и везује се за присуство Р плазида. Ово за последицу има и лако ширење резистенције кроз бактеријску популацију процесима трансдукције и коњугације. Продукција β -лактамаза у ентерокока је конститутивног типа (29).

Гени који продукују ентерококну β лактамазу исти су код *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) с том разликом што су код ентерокока конститутивни а код стафилокока индуцибилни. Ген за β лактамазу најчешће се налази код *E.faecalis* и може се наћи на преносивим плазмидима или на хромозому и готово је увек удружен са геном који је одговоран за високи ниво резистенције на гентамицин (30).

Ентеробактерије најчешће луче TEM-1, TEM-2 и SHV-1 β лактамазе и оне им омогућују отпорност на ампицилин док слабије делују на прву генерацију цефалоспорина. Гени за ове β лактамазе најчешће се налазе на преносивим плазмидима али су нађени и на транспозонима и на хромозому бактерије. Услед мутација на генима за ове β лактамазе долази до замене једне или више аминокиселина у структури ензима у активном делу молекуле, што доводи до проширења спектра супстрата. Ове мутанте се називају β лактамаза проширеног спектра деловања (BLPs), односно *extended spectrum beta lactamases* (ESBLs) енглеских аутора. (BLPs) хидролизују цефалоспорине проширеног спектра то јест оксиамино-цефалоспорине (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон), монобактаме, уреидо-пеницилине а неке од њих и цефамидине док на карбапенеме не делују. До данас је описано више од 50 БЛПс пореклом TEM-1 и TEM-2 (TEM-3, TEM-4, TEM-5...) и 20 БЛПс пореклом SHV-1 (SHV2, SHV-3...) а стално се откривају нове (31).

1.1.5.1.2 Резистенција посредована пеницилин-везујућим протеинима (ПВП)

Осим продукције β лактамаза и промене пермеабилитета услед дефекта у поринима и мутације циљних пеницилин-везујућих протеина (ПВП) могу бити један од механизма резистенције ентерокока на бета лактамске антибиотике. Структурне промене ПВП су

углавном последица спонтаних мутација на хромозомским локусима који детерминишу њихову грађу. Овакве промене узрокују смањен афинитет пеницилина за дати ПВП и значајно смањену ефикасност антибиотика (32).

Fontana и сарадници су показали да је губитак способности једног соја *E.faecium* да произведе ПБП5, довео до тога да је сој резистентан на пеницилин постао пеницилин осетљив (4). Резистенција ентерокока на пеницилин и ампицилин постоји када је $\text{МИК} \geq 16 \mu\text{g/ml}$ (33).

Треба нагласити да су сојеви *E.faecium* (МИК 6–32 $\mu\text{g/ml}$) природно резистентнији на пеницилине од сојева *E.faecalis* (МИК 2–4 $\mu\text{g/ml}$). Такође, сојеви *E.faecium* (МИК 4–84 $\mu\text{g/ml}$) природно су резистентнији на ампицилин од сојева *E.faecalis* (МИК 0,5–4 $\mu\text{g/ml}$). Ова урођена релативна резистенција на пеницилин и ампицилин, као и виши нивои резистенције посредовани су променама ПБП5 и клинички су значајни пре свега код сојева *E.faecium*, о чему говоре и резултати истраживања *Williamsona* и *Eliopoulou* (34,35).

Постоји велика географска варијабилност у погледу учесталости сојева ентерокока који продукују β лактамазе (значајно су чешћи у Сједињеним Америчким Државама а веома су ретки у Европи) (36). Давне 1980.године у САД-у изолован је сој *E. faecium* са веома високим вредностима МИК за ампицилин ($> 128 \mu\text{g/ml}$). Молекуларне анализе су показале да је за тако високу резистенцију одговорна мутација на гену ПБП5 (37).

Сојеве ентерокока резистентне на пеницилин и ампицилин због промена на ПВП ($\text{МИК} \geq 16 \mu\text{g/ml}$) треба сматрати резистентним и на уреидопеницилине и карбапенеме. Осетљивост на пеницилин аутоматски значи осетљивост на ампицилин, амоксицилин, пиперацилин, комбинације ампицилина, амоксицилина и пиперацилина са инхибиторима бета-лактамаза за сојеве који не продукују бета-лактамазе (38). Важно је нагласити да је једна студија која је спроведена пре више од 20 година јасно показала повезаност између колонизације *E.faecium* и претходне терапије цефалоспоринима проширеног спектра (39).

1.1.5.2 Резистенција на аминогликозиде

Механизми резистенције ентерокока на аминогликозиде су различити у односу на врсту антибиотика. Постоје две врсте механизма резистенције ентерокока на стрептомицин.

Први механизам је урођени, и њега карактерише смањена ћелијска пропустљивости за стрептомицин, одосно отежано продирање аминокликозида у бактеријску ћелију. Овај механизам условљава појаву резистенције умереног нивоа (МИК 62- 500 µg/ml).

Други механизам је последица мутација које доводе до смањеног везивања за рибозоме и јавља се као стечени механизам резистенције на стрептомицин, односно последица је стицања гена који кодирају продукцију аминокликозид-модификујућих ензима. Овај механизам условљава појаву резистенције високог нивоа отпорности (МИК \geq 2.000µg/ml). Код стечене резистенције МИК су веће од 2 мг/мл и таква резистенција се назива РВН. Зато када говоримо о резистенцији ентерокока на аминокликозиде увек мислимо на РВН. Сами аминокликозиди никада се не примењују у лечењу ентерококних инфекција, нити има сврхе утврђивање овог урођеног нивоа резистенције (31). Резистенција ентерокока на гентамицин углавном је резултат присуства и активности ензима *2-phosphotransferase-6'-acetiltransferase*, чиме ове бактерије стичу отпорност на тобрамицин, нетилмицин, амикацин и канамицин. Гентамицин се никад не препоручује као монотерапија инфекција узрокованих ентерококима, али у комбинацији с ампицилином показује синергистични ефект неопходан код лечења тешких, системских инфекција (ендокардитиса). Сојеви ентерокока који продукују стрептомицин-аденилтрансферазе резистентни су на стрептомицин али су осетљиви на гентамицин (25).

1.1.5.3. Резистенција на гликопептиде

ВРЕ деле се на три фенотипа (VanA, VanB, VanC). VanA фенотип се већином јавља код сојева *E.faecalis* и *E. faecium* који показују висок ниво резистенције индубилног типа на ванкомицин и теикопланин. Овај фенотип је нађен и код *E.avium*, *E.durans*, *E. rafinossus* и *E. mundi*. На осетљиве сојеве резистенција се преноси коњугацијом (40, 41).

Гене неопходне за испољавање VanA фенотипа носи транспозон Tn 1546, који се уграђује у транспозабилне (преносиве) плазмиде који се затим путем коњугације преносе на осетљиве сојеве. Транспозон Tn 1546 кодира девет полипептида који чине четири функционалне грапе: функционална група за транспозицију (ORF1 и ORF 2), група за регулацију гена резистенције (VanP и VanC), група ензима за резистенцију путем продукције десипептида (VanX, VanA и VanH) и група додатних протеина који нису

неопходни за резистенцију (VanY и VanZ). VanH пептид је ензим који катализира конверзију пирувата у D-лактичну киселину која учествује у синтези депсипептида.

Код ванкомицин-резистентних сојева депсипептид се уграђује у ћелијски зид уместо D-ala-D-ala код ванкомицин осетљивих сојева. Ова измена доводи до тога да се молекула гликопептида тешко веже (1000 пута мањи афинитет) на крају пептидног ланца и то омогућава да се настави изградња пептидогликана код сојева са VanA фенотипом резистенције. На тај начин ванкомицин више не може да инхибира синтезу пептидогликана. Поред тога VanH протеин је неопходан за испољавање резистенције на гликопептиде. VanH је DD -дипептидаза која хидролизује D-ala-D-ala, која би се иначе такмичила са D-ala-D-ala за уградњу у пентапептид у прекурору пептидогликана (42,43).

VanB фенотип укључује сојеве који имају промењив ниво резистенције на ванкомицин (МИК 4-1024 µg/ml) и осетљиви су на теикопланин. Овај тип резистенције се индукује ванкомицином, али су индуковани сојеви резистентни и на ванкомицин и на теикопланин. Сојеви VanB фенотипа су осетљиви на теикопланин што је последица тога што теикопланин не може да индукује синтезу vanB протеина и других ензима који учествују у резистенцији. Ово може изгледати као велика предност, али нажалост теикопланин је врло ефикасан у селекцији конститутивних мутанти *invitro* што је потврђено и за време терапије код људи. Зато теикопланин код vanB сојева треба користити са великом пажњом. Слично vanA, VanB ген кодира лигазу промењене специфичности па зато и у овоме случају прекурори пептидогликана на крајевима имају D-lactat. Супротно VanA гену, VanB ген се налази на хромозому као део великих елемената (90-250 килобаза) који се преносе коњугацијом (44,45).

Enterococcus galinarum, *Enterococcus casseliflavus* и *Enterococcus flavescens* су урођено резистентни на гликопептиде. Ове врсте ентерокока испољавају конститутивну резистенцију ниског нивоа само на ванкомицин и овај тип резистенције је означен као VanC фенотип. Код VanC фенотипа у *Enterococcus galinarum* на крају прекурсора пептидогликана се налази Д-серин. Код урођено резистентних врста бактерија (педиококи, лактобацили, леуконостоци) на крају прекурсора пептидогликана налази се Д-лактат (46,47).

1.1.6 Ванкомицин резистентан ентерокок (VRE)

Први клинички изолат VRE регистрован је у Европи, у Француској 1986.године. У Сједињеним Америчким Државама (САД) први клинички изолат VRE пријављен је 1987.године и од тада се бележи сталан пораст броја изолата овог резистентног узрочника у клиничким узорцима у болницама широм света (48,49).

1.1.6.1 Повезаност примене антибиотика у ветеринарској медицини и појаве VRE

Када се говори о узроку појаве VRE мора се поменути и антибиотик авапорцин. Сматра се да је учестала појава VRE повезана са употребом великих доза овог антибиотика као промотера раста у сточној храни у Европи. Авапорцин је антибиотик из групе гликопептида који се користи у ветеринарској медицини као промотер раста али се примењује и у превенцији некротичног ентероколитиса код животиња.

Средином деведесетих година XX века, у земљама Европе у којима се авапорцин користио као промотер раста, уочена је висока преваленција VRE у ГИТ и месу животиња, али и у ГИТ здравих одраслих људи, упркос веома ограниченој употреби ванкомицина у болницама (50,51,52).

Испитивање спроведено 1994.год. у Данској показало је да је 24 кг активне супстанце ванкомицина коришћено у терапији у хуманој популацији у поређењу са 24.000 кг активног авапорцина који је коришћен у исхрани свиња исте године. Тако је износ укупне активне супстанце авапорцина који је коришћен у исхрани стоке у Данској 1994.год. премашио укупну клиничку употребу ванкомицина у Сједињеним Државама и Европи те године (53).

Подаци из Холандије показују да је 1996.год. око 1500 кг ванкомицина коришћено у хуманој медицини, док се процењује да је просечна потрошња авапорцина у ветеринарској медицини износила 80000 кг годишње (50). Забрана употребе авапорцина у Холандији уведена је 1997.год. и после само 2 године од увођења забране регистрован је пад броја и процентуалне заступљености VRE изолата из ГИТ животиња и ГИТ здравих одраслих људи.

Шведска је још давне 1986.год. увела забрану употребе свих антибиотика као промотера раста код животиња. Ово је довело до смањења селективног притиска антибиотика код животиња, што је у директној корелацији са смањењем броја изолата ВРЕ у хуманој популацији у Шведској (54).

Данска је забранила употребу авапорцина 1995.год., а Немачка годину дана касније 1996.год. Директна веза између коришћења авопарцина и појаве ВРЕ у стоке доказана је у Данској у популацији од 5,2 милиона становника. Након забране употребе авапорцина у Данској преваленција ВРЕ код живине смањена је са више од 80% у 1995 на мање од 5% у 1998.год (53).

Слично томе, у Немачкој преваленција ВРЕ у живинског меса смањена је са 100% у 1995.год на 25% у 1997.год. (52). У Италији је преваленција ВРЕ у живинском месу смањена са 15% на 8%. Пад преваленције ВРЕ је уочен и у узорцима фецеса здравих одраслих особа и то са 12% у 1994.год на 3% у 1997.год .(55).

У априлу 1997.год. Европска Комисија забранила је употребу авапорцина као промотера раста код животиња у Европи (53).

Епидемиологија трансмисије ВРЕ у Европи и САД-у различита је. Ову разлику је могуће објаснити чињеницом да примена авапорцина никада није била одобрена за употребу код животиња у САД-а за разлику од дозвољене и широке употребе овог антибиотика у Европи (56) што је у корелацији са одсуством овог узрочника у фецесу здравих људи и животиња у САД-а (57).

Примарни извори ВРЕ у Сједињеним Државама нису у потпуности познати, мада има аутора који сматрају да су велики број туриста и путовања уз значајан увоз хране вероватни разлози. Сматра се да са високом потрошњом ванкомицина у болницама, чак у случајевима спорадинчне изолације ВРЕ може доћи до значајне учесталости инфекције узрокованих ВРЕ због отпорности овог узрочника у спољној средини као и његове способности да изазове болничке инфекције (БИ) и епидемије (56).

1.1.6.2 Епидемиолошка ситуација ВРЕ у земљама Европе

Од 1998. год. у Европи је успостављен систем надзора над антибиотском резистенцијом (ЕАРСС), који укључује и надзор над бактеријама из рода ентерокока и то *E.faecalis* и *E.faecium* (58).

Нордијске земље традиционално имају ниске стопе преваленције антимикробне резистенције укључујући и ВРЕ. Све до 1990.год. Норвешка, Данска и Исланд регистровани су спорадичне случајеве епидемије мањих размера узокване ВРЕ и то код пацијената који су дошли из земаља Европе са високом преваленцом ВРЕ или из САД-а (59,60). Подаци из 2000. и 2008.год. показују да је у Данској регистровано 10-20 случајева, у Норвешкој 5-10 и један индивидуални сличај у Исланду (61,62,63).

Употреба авалпорцина као промотера раста животиња у овим земљама, условила је постојање великог броја резервоара овог узрочника у њиховом месоу и дигестивном тракту. Клонска повезаност изолата ВРЕ из анималних узорака и клиничких изолата код људи је уочена али не и значај у настанку инфекција (64).

Епидемиологија ВРЕ у Финској је нешто другачија. У области Хелсинкија у неколико болница у периоду 1996-1997.год. регистроване су епидемије узроковане ВРЕ на одељењима хематологије и на неким другим интернистичких одељењима. Током последњих десет година, ситуација у Финској је стабилна са регистрованих 30-60 случајева ВРЕ инфекција или колонизација сваке године (65,66).

У Шведској је ситуација у периоду од 2000-2007.год. била релативно стабилна. У том периоду регистровано је од 18 до 53 случајева ВРЕ инфекције или колонизације годишње. Међутим, у јесен 2007.год. у Стокхолму је регистровано 200 пацијената са изолатом *E.faecium* (VanB) што је изазвало велику забринутост јер се сматрало да постоји могућност да овај узрочник постане ендемски патоген у појединим болницама у Шведској (67,68).

У Великој Британији (УК) не постоји један свеобухватан систем надзора над ВРЕ. Међутим, бактеријемие изазване ВРЕ прате неколико комплементарних програма надзора са различитим степеном покривености и то *Department of Health Mandatory glycopeptide-*

resistetnt enterococcal bacteriemia reprting scheme,, Health Protection Agency (HPA), British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (69,70, 71).

На основу података из сва четири система надзора у УК у периоду од 2001-2006.год. дошло је до пораста броја бактеријемаја узрокованих ВРЕ које су регистроване код хематолошких/онколошких пацијената хоспитализованих дуже од 48h. Такође, исти извори наводе да је у 2007.години од укупног броја регистрованих ентерококних бактеријемаја 8,5-12,5% било узроковано ВРЕ и то 20-25% *E.faecium*-ом и 1.6-2.5% *E.faecalis*-ом (58, 69, 70,71).

У Француској су до 2005. године регистровани само спорадични случајеви ВРЕ или епидемије мањих размера а инциденција резистентних *E.faeciuma* на гликопептиде као узрочника бактеријемаја била је мања од 5% (58). Међутим, упркос овој умирујућој слици, 2005. год. регистровано је неколико великих епидемија које су узроковане ВРЕ. Епидемије са више стотина пацијената регистроване су у неколико болница, што је резултовало тиме да су француске власти увеле систем обавештавања о свим случајевима колонизације или инфекције узроковане ВРЕ као и спровођење строгих мера контроле инфекција. Подаци које је изнео Француски референтни центар за антимикуробну резистенцију, анализирајући 507 изолата ВРЕ из великих епидемија, показују да је 327 (64,5%) изолата изоловано из ректалног бриса, 68(13,4%) из урина, 30(5,9%) из узорак гноја из абдомена, 27(5,3%) из крви и 10(1,9%) из интравенских катетера, што указује на већу преваленцију колонизације него инфекције узроковане ВРЕ (72).

У Аустрији се резистенција ентерокока пријављује систему ЕАРСС од 2001.год. Од 2001-2006.год. учествовале су укупно 33 лабораторије у прикупљању података из примарног, секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите обухвативши висок проценат становништва (87%). Стопе инциденције ентерокока резистентних на ванкомицин у том периоду за *E.faecalis* и *E.faecium* износиле су $\leq 1\%$, док је за период од 2003-2006.године уочено незнатно повећање стопе инциденције за *E.faecium* (1,9%) (73).

У Немачкој постоји неколико система надзора који прикупљају податке о резистенцији ентерокока а који су подршка систему ЕАРРС (58,74). Пораст стопе преваленције *E.faecium* прво је регистрован у југозападном делу Немачке, где је пријављено и неколико

еписидемија. Подаци *Society for Chemotherapy* показују пораст стопа резистенције *E.faecium* са 2,7% у 2001.год. на 13,5 у 2004.год. и благи пад на 11,2% у 2007.год (75,76).

Подаци о резистенцији ентерокока на ванкомицин које прикупљају 24 лабораторије у Белгији, показују пораст стопа инциденције ВРЕ са 0% у 2004.год. на 14% у 2005.год., али и нагли пад на 1% у 2007.год. Ове варијације се могу објаснити различитим бројем лабораторија које су прикупљале податке, као и регистравању неколико еписидемија у том периоду у неким болницама (77).

У систем надзора над резистенцијом бактерија у Грчкој 2000.год. било је укључено 12 лабораторија, а 2004.год. тај број је порастао на 20 чиме је систем надзора обухватио 75% становништва и то највише из секундарне здравствене заштите. Према прикупљеним подацима стопе резистенције *E.faecalis* на ванкомицин значајно су порасле са 1% у 2000.год. на 42% у 2004.год, док се у 2007.год. бележи пад на 37% (58).

Прва велика студија о надзору над ВРЕ у Португалу спроведена је 1994.год. Ова студија показала је да су стопе резистенције на ванкомицин код *E. faecium* и *E. faecalis*, и то као узрочника уринарних и других инванзивних инфекција износиле 1% односно 9% (78). Након две године стопе резистенција на ванкомицин *E. faecium* значајно су порасле и износиле су 20%, а 2003.год. 43% (58,79).

Велика мултицентрична студија ВРЕ клицоноштва изведена у Италији у периоду 1993-1995.год. показала је да је 9% изолованих *E.faecium* било резистентно на ванкомицин (80).

Подаци националног центра за праћење антибиотске резистенције у Италији, сакупљених из више од 30 лабораторија које подржавају систем EARRS, указују на пораст стопе резистенција *E.faecium* на ванкомиин са 15% у 2001.год. на 24% у 2003.год. и благим падом на 11% у 2007.години (73).

Упркос регистравању великих еписидемија у неколико болница у Холандији (59, 81, 82) преваленција ВРЕ изолата из крви је константно ниска (<1%), што је вероватно последица адекватне антибиотске профилаксе и терапије, али и примена мера превенције, односно придржавања политике "тражи и уништи" у холандским болницама не само за ВРЕ већ и за *S.aureus* резистентног на метицилин (MRSA) (73). Заступљеност ВРЕ у Шпанији у

периоду од 2000-2003.год. била је међу најнижима у Европи и кретала се од 1-3% а регистроване су и епидемије узроковане VanA *E.faecium* (83,84).

Швајцарска има традиционално ниске стопе резистенције бактерија на антибиотике, па и ВРЕ. У 2007.год. стопа резистенције *E.faecium* на ванкомицин износила је 1,1% а *E.faecalis* 1,5% (85).

Подаци EARRS за период 2001-2007.год. показују да је укупан број инвазивних изолата *E.faecium* пријављен из 31-е земље Европе био релативно мали (n=4,561). У том периоду изолација *E.faecium* значајно је порасла у 6 земаља Европе (Немачка, Ирска, Грчка, Израел, Словенија и Турска). Значајан пад изолације *E.faecium* регистрован је у Португалу (са 47% у 2003. на 29% у 2007.год.) али и у УК, Белгији и Хрватској. У Италији је у 2001.год. регистровано 15% изолата *E.faecium*, а након максимума од 24% који је достигнут 2004.год. у 2007.год. бележи се пад на 11%. Слична ситуација је у Израелу где је забележен значајан пад изолације *E.faecium* (са 46% у 2001. на 24% у 2007.год.) (86).

У 2010.год систему EARRS из 29 земаља пријављено је 6414 изолата ентерокока од којих је 467(7,%) било резистентно на ванкомицин, док је у 2011.год. пријављен мањи број изолата ентерокока (5577) али је процентуална заступљеност била иста 410 (7,4%). У периоду 2008-2011.год. уочава се значајан тренд пада изолације *E.faecium* у неким земљама Европе (Словенија, УК, Грчка, Шведска). У Словенији је у том периоду забележен пад са 14% у 2008.год. на 3% у 2011.год., док је УК регистрован пад са 28% у 2008.год. на 8% у 2011.год. Значајан пораст изолације *E.faecium* уочен је једино у Немачкој и то са 7% 2008.год. на 12% у 2011.год. (87).

1.1.6.3 Епидемиолошка ситуација ВРЕ у Србији

Још давне 1999. год. Мирковић је извршио анализу 48 *E.faecium* из различитих врста узорака пацијената хоспитализованих на Војномедицинској Академији (ВМА) у Београду. Од укупно 48 анализираних изолата само код 1(2%) изолата из крви утврђена је резистенција на ванкомицин (38).

Група аутора из Београда 2000.год. приказује прве резултате који указују на постојање изолата ентерокока који су интермедијарно осетљиви на гликопептиде. Од укупно 191-ог анализираних узорка изолата ентерокока из пет различитих болница, 32(17%) изолата показало је итермедијарну осетљивост на ванкомицин (88).

Први изолат ВРЕ у Србији изолован је 2002.год. из бриса ране 55-годишње жене хоспитализоване на Клиници за кардиоваскуларне болести, Клиничког центра Србије (КЦС) након операције аортно-феморалног бајпаса. Три недеље након пријема на клинику развила се ИОМ, и у терапију је емпиријски уведен триметхоприм-сулфаметхоксазол. Из бриса ране изолован је *S.aureus* (MRSA), мултирезистентни *Acinetobacter* spp. и ВРЕ. Пацијенткиња је након 14-то дневне хоспитализације отпуштена кући. Обзиром да пацијенткиња није путовала ван Србије сматра се да је до колонизације овим узрочником дошло у контакту са предметима из спољне средине (89).

У једногошњој проспективној студији спроведеној на ВМА у Београду, која је обухватила анализу хемокултура пацијената хоспитализованих на ОИИ и другим одељењима ВМА, Шуљагић није уочила присуство изолата ВРЕ из хемокултура (90).

У периоду од 2008-2010 год. Михајловић-Укропина и сарадници испитивали су заступљеност ВРЕ у хемокултурама хоспитализованих пацијената на територији Војводине. Испитивањем су обухваћена 132 изолата *Enterococcus* spp. од којих је 21(15,9%) био ВРЕ. Највећи број ВРЕ (11 од 21) изолован је из хемокултура пацијената са хематолошким обољењима. Резистенција ентерокока на ванкомицин током трогодишњег испитивања износила је 10,5% у 2009. години, 18,4% и 17,7% у 2008. и 2010. години (91) и није се знатно променила у односу на податке из 2007. год., кад је доказана код 13% изолата (92).

На Клиници за хематологију КЦС у периоду од септембра до децембра 2011. год. спроведена је тромесечна студија у коју је кључено 70 пацијената хоспитализованих на ОИИ, којима је на пријему и отпусту на анализу узиман ректални брис или столица, а у циљу утврђивања стопа и фактора ризика ВРЕ колонизације. Резултати анализа су показали да је 5(7%) пацијената на пријему било ВРЕ колонизовано а да је од 65 ВРЕ негативних на пријему 27(41.53%) колонизовано током садашње хоспитализације.

Униваријантна логистичка регресија је показала статистички значајне разлике у погледу дијагнозе, дужине садашње хоспитализације, примени аминогликозида и пиперацилин/тазобактама у садашњој хоспитализацији, дужини примене карбапенема и пиперацилин/тазобактама у садашњој хоспитализацији између пацијента колонизованих ВРЕ и неколонизованих пацијената. Акутна мијелоидна леукемија (АМЛ), примена карбапенема у претходној хоспитализацији и дужина примене пиперацилин/тазобактама у садашњој хоспитализацији били су независни фактори ризика за колонизацију пацијената ВРЕ (93).

1.1.6.4 Бактерије рода *Enterococcus* као проузроковачи болничких инфекција

Бактерије рода *Enterococcus* су укључујући и ВРЕ много мање вирулентне у односу на друге сродне бактерије као што је *Streptococcus pyogenes*. Ентерококе не производе ендотоксине и немају супер антигене, али имају способност адхеренције на епител ћелија уринарног тракта и срчаних залистака, што има значаја у патогенези инфекције (94).

Ентерококе могу бити узрочници ИУТ, БИК и неонаталних сепси, ИОМ, инфекција хепатобилијарног система и ендокардитиса (20).

ВРЕ најчешће изазива инфекције у имунокомпромитованих пацијената (95).

У Европи, ентерококе су до 90-тих година прошлог века сврставане у групу бактерија које колонизују абдоминалне хируршке ране и ова врста бактерија није убрајана у значајне болничке патогене. Међутим, у последњој деценији XX века ентерококе су биле други најчешћи узрок ИОМ и ИУТ а трећи по учесталости узрочник БИК (19).

Упоредо са порастом заступљености ентерокока као узрочника болничких инфекција (БИ), уочен је и пораст изолације ВРЕ. У УК је 1993.год. *E. faecium* резистентан на ванкомицин био је узрочник 6,3% БИК. Тај проценат је порастао на 20% у 1995.год., док је у 1998.год. износио 24% (96). Тренд пораста заступљености ВРЕ изолата се наставио и у наредном периоду. У 2005 у УК било је 7066 пријављених случајева БИК узрокованих ентерококама, од којих је 63% узроковао *E. faecalis* а 28% *E. faecium* (97). И у другим земљама Европе бележи се пораст броја ентерокока и њихове резистенције на ванкомицин (73).

Пораст заступљности ентерокока као узročника БИ крајем прошлог века регистрован је и у САД-а. Подаци Центра за контролу болести из Атланте из 1984.год. показују да су ентерококе чиниле 10% од укупног броја регистрованих БИ и да су биле трећи по учесталости узročник ових инфекција у САД-а. Такође, ове бактерије узроковале су од 10-20% ИУТ и 5-10% БИК. У периоду од 1986-1989. год. ентерококе су узроковале 12% БИ и налазиле су се на другом месту по учесталости БИ (98,99,100).

ННИС је у периоду од 1989-1993. год. регистровао пораст заступљности ВРЕ са 0,3% на 7,9% (101) а према подацима из 2003. године 28,5% од укупног броја ентерокока било је резистентно на ванкомицин (102).

Такође, исти извор наводи податак да је у периоду 1989–1997.год. дошло до пораста БИ узрокованих ВРЕ на ОИН са 0.4% на 23.2% , али и до пораста са 0.3% на 15.4% код пацијената који нису хоспитализовани на ОИН (103).

Велика студија у САД-а спроведена од 1995-2002.године која је обухватила 24 179 случајева БИК показала је да је 9% БИК узроковано ентерококама, од чега 2% *E.faecalis*-ом и 60% *E.faecium*-ом резистентним на ванкомицин (104).

Хидрон и сарадници наводе као важан податак да је у периоду од 2006-2007.год. у студији која је обухватила болнице националног система здравства (*National Healthcare Safety Network-NHSN*) у САД-а 33% ентерокока узročника БИ (ИОМ, ИУТ, ЦРБСИ) било резистентно на ванкомицин (105).

У САД-а *E. faecalis* је повезан са највећим бројем манифестних инфекција, док *E.faecium* представља велики проблем због изражене резистенције на антибиотике (106).

Учесталост инфекција узрокованих ВРЕ у хуманој популацији виша је у САД-а у односу на Европу. Овај податак се може објаснити учесталијим коришћењем ванкомицина у болницама у САД-а у односу на Европу (57).

1.1.6.5 Изолација ВРЕ у болничкој средини

Бактерије рода *Enterococcus* спадају у веома отпорне микроорганизме. Ова врста бактерија има способност раста у широком опсегу рН вредности и температуре (од 10° С до 45°С) (107). Такође, ентерококе могу да преживе недељу дана на предметима и околини (из неживе природе). Ова функција им омогућава да се добро прилагоде сваком окружењу и што је значајан допринос њихој нозокомијалној трансмисији (108,109).

Контаминација болничке средине ВРЕ има значаја у преношењу и ширењу овог узрочника у случају изолације генетски идентичних сојева из узорака биолошког материјала пацијената и контаминираних површина (110).

Ризик за преношење и контаминацију површина зависи од неколико фактора: основне болести и коморбидитета пацијената, осетљивости ВРЕ у столицама, процедура чистиња, интензитета медицинске неге. ВРЕ се чешће изолује са површина у собама пацијената који су колонизовани ВРЕ (108).

Такође, у собама ВРЕ колонизованих пацијената са фекалном инконтиненцијом из брисева површина учесталија је изолација ВРЕ него у собама са ниским стопама ВРЕ колонизације међу пацијентима (111).

Dress и сарадници спровели су испитивање у две јединице ОИИ универзитетске болнице у Бостону, САД у периоду од 14 месеци, са циљем да се утврди да ли постоји разлика у стопама контаминације површина ВРЕ у односу на заступљеност примене антианаеробних и неантианеробних антибиотика. Студија је обухватила све пацијенте који су на пријему били ВРЕ колонизовани као и пацијенте који су колонизовани ВРЕ у току хоспитализације. Брисеви површина из соба су узимани једном недељно и то 2 бриса из једне собе. Од 142 ВРЕ колонизована пацијената код 35(25%) утврђена је ВРЕ позитивна култура брисева површина из собе у којој су хоспитализовани. У овој групи пацијената код 23(66%) регистрована је дијареја, док је у групи пацијената који нису контаминирали своје собе дијареја регистрована код 41(38%) пацијента што је статистички значајна разлика ($p=0,005$). Осим тога, код 33(94%) пацијената, код којих је утврђена ВРЕ позитивна култура брисева површина, регистрована је значајно чешћа примена антибиотика ($p=0,02$) у односу на другу групи пацијената код којих је 86(80%) примало антибиотску

терапију. Ово истраживање није утврдило постојање значајне разлике у стопама контаминације површина ВРЕ у односу на заступљност примене антианаеробних и неантианеробних антибиотика као и регистравању појаве дијареје (112).

1.1.6.6 Извор и путеви ширења ВРЕ

Најважнији резервоар ентерокока је ГИТ људи и животиња у коме су ове бактерије део физиолошке флоре, мада могу бити део и физиолошке флоре генитоуринарног тракта код жена (107).

Ентерококе имају способност преживљавања у спољашњој средини, па из тог разлога многи предмети контаминирани овим бактеријама (као што су рукавице, кваке на вратима, стетоскоп, кревет, температурне листе, сто, звоно за позив особља) могу бити значајан извор ових бактерија у болничкој средини (113).

Подови и намештај у болници, према резултатима неких истраживања, такође могу имати улогу у путу преноса ентерокока, обзиром да на сувим површинама ове бактерије могу опстати од 7 дана до 4 месеца (108,109,114).

Најважнији пут преноса ентерокока са једног на другог пацијента је директан контакт преко руку медицинског особља. (МО) Други пут преноса је индиректан контакт преко површина, предмета, инструмената и медицинске опреме која је контаминирана овим бактеријама (113).

И неки други аутори су показали да се ВРЕ углавном преноси директним контактом преко прљавих руку МО, али и индиректним контактом преко постељине, контаминиране медицинске опреме од стране особља (стетоскопа, манжетни, тензиометара, пејцера (115.116).

Према мишљењу неких истраживача, пренос ВРЕ путем руку МО је могућ али није доказан. Ова претпоставка ипак је подржана резултатима неких студија које су доказале перзистирање ВРЕ на рукама и површинама након намерне инкокулације овог узрочника

(117), али и изолације генетски идентичних сојева са руку и површина након контакта са контаминираним површинама (118,119)

Важно је нагласити да чак и случајно додиривање рама од кревета пацијената колонизованих ВРЕ рукама МО може довести до њихове контаминације овим узрочником (118,120).

Занимљиво али уједно и значајно јесте запажање једне студије спроведене у *Rush University, Chicago, САД*. Трансфер ВРЕ са контаминираних делова тела пацијената или површина са руку МО десио се у 10,6% прилика. Највећи број трансфера ВРЕ десио се у кратком периоду јутарње медицинске неге што олакшава објашњење преношења и ширења ВРЕ у болничкој средини. *Dukro* и сарадници су такође доказали да МО контаминира руке додирујући контаминирани површине и интактну кожу пацијената, а да након тога рукама контаминирају друге површине. Исто истраживање је показало да је 11% делова тела, које је додирнуло ВРЕ колонизовано МО постаје ВРЕ позитивно. Трећина МО контаминира рукавице ВРЕ и то после скидања рукавица након контакта са пацијентом. Скори 30% МО контаминира и своје руке након скидања рукавица. Има аутора који сматрају да коришћење рукавица смањује могућност трансмисије ВРЕ и за 71% и да је то важна мера превенције и контроле ширења овог резистентног узрочника (121). Такође, прање руку и примена свих осталих мера превенције имају важну улогу у спречавању преношења овог узрочника у болничкој средини. ВРЕ се са руку уклања хигијенским прањем руку, односно прањем водом и сапуном (122).

Међутим, има аутора који су у својим истраживањима утврдили ниске стопе значајности примене ових мера (123, 124,125).

1.1.6.7 Интенстиналана колонизација ВРЕ

Колонизација је присуство, раст и размножавање микроорганизама без приметних клиничких знакова или симптома инфекције. На пример, бактерије из рода *Enterococcus* нису узрок дијареје и када су изоловане од ректалног бриса или столице пацијента са дијарејом, ова изолација се сматра колонизацијом а не инфекцијом.

Инфекцијом се сматра раст и размножавање микроорганизама и инвазија бактерија у ткива уз присуство клиничких знакова или симптоми инфекције (црвенило, оток, бол, повишена температура) уз повишен број леукоцита и присуство гноја (113).

Gords и сарадници наводе да су тежина основне болести, неутропенија, интензивна терапија антибиотцима и дужина боравка у болници важни фактори ризика за колонизацију ВРЕ (126).

Sakka и сарадници са Медицинског факултета у Атини спровели су скрининг међу пацијентима на интерном одељењу и установили да је од 159 пацијената 53(33%) било ВРЕ позитивно (127).

Стопа преваленције интенстиналне колонизације ВРЕ која је утврђена овом студијом била је знатно виша у односу на неке друге сличне студије у Европи (2% Холандији, 3,5% Белгији, 4,9% Опште болнице у Француској (126,128,129).

Истовремено, високе стопе ВРЕ колонизације од 17% регистроване су у једној другој француској студији (130) затим у Немачкој 12% (131) и 28% у Белгији (132). У САД-а такође су регистроване високе стопе преваленције ВРЕ колонизације од чак 28% у Њујорку и 16% у Тексасу (133,134,135).

Међутим, поређење стопа колонизације ВРЕ је веома тешко, обзиром на велике разлике у броју пацијената који су обухваћени студијом, разликама у односу на старост, пол, основно обољење и постојању неутропеније (136).

Резултати неких студија које су указале на присуство ВРЕ у столици нехоспитализованих особа из опште популације говоре у прилог томе да ВРЕ може бити део физиолошке флоре (128, 136, 137).

Врло често се поставља питање где је извор ВРЕ? Обзиром да је ВРЕ изолован из столице животиња као и из животињских производа који се користе у људској исхрани, одговор на то питање можда би био – ланац исхране људи и животиња (131, 138, 139).

Порекло контаминације меса остаје и даље непознато, али се сматра да се оно може јавити контактом са цревном флором закраних животиња у току прераде и паковања меса (131).

Неки европске истраживачи су указали на могућност да је авапорцин ,антибиотик из групе гликопетида, који се користио у ветеринарској медицини као промотер раста скоро 20 година, један од значајних фактора за колонизацију животиња ВРЕ (128, 138).

У пацијената код којих је доказано гастроинтестинално клицоноштво ВРЕ, ендогени механизам настанка бактеријемје је транслокација бактерија кроз мукозу црева и даље хематогено ширење узрочника, мада је могућа и егзогена колонизација/инфекција ВРЕ као последица трансмисије са другог пацијента. Истраживање које су спровели *Oh* и сарадници показало је да се у столици и у крви једног пацијента могу наћи два попуно ДНК различита клона ВРЕ, што указује да пацијент може бити колонизован са више сојева једне бактерије (140).

1.1.6.8 Фактори ризика за колонизацију и инфекцију ВРЕ

Бројни су фактори ризика за настанак нозокомијалне колонизације и инфекције ВРЕ. Пацијенти оболели од хематолошких малигнух болести, као и пацијенти на програму трансплантације коштане сржи и солидних органа у највећем су ризику за настанак ВРЕ колонизације и инфекције (141,142).

Осим тога, године старости, тежина основног обољења, хроничне болести бубрега и јетре, примена инвазивних дијагностичких и терапијских процедура, гастроинтестиналне операције, близак контакта са ВРЕ позитивним пацијентима, примена антибиотика широког спектра и продужена хоспитализација важни су фактори ризика за колонизацију и инфекцију ВРЕ (109, 143,144).

Gordts и сарадници наводе да су тежина основне болести, неутропенија, интензивна терапија антибиотцима и дужина боравка у болници важни фактори ризика за колонизацију ВРЕ (126).

Safdar и *Macki* посебно указују на значај постојања истоветних фактора ризика за колонизацију неколико болничких патогена укључујући ВРЕ, MRSA, ESBL+, *Clostridium difficile* и *Candida* spp. (145).

Примена антибиотика је значајан фактор који утиче на настанак ВРЕ колонизације и инфекције. Сматра се да примена антибиотика потискује физиолошку флору црева обезбеђујући селективну предност ВРЕ, самим тим већу концентрацију ВРЕ у претходно колонизованих, чинећи их контагиознијим за друге пацијенте и спољну средину. Антибиотска трапија цефалоспоринима друге и треће генерације као и другим анаеробним антибиотцима веома често је повезана са колонизацијом ВРЕ (111).

И други аутори неколико студија указују да су примена антибиотика широког спектра, као што су цефалоспорини али и ванкомицин фактори ризика за ВРЕ колонизацију и инфекцију ВРЕ (146,147,148,149).

За разлику од ових истраживања постоје бројни контроверзни подаци о утицају примене ванкомицина на учесталост ВРЕ колонизације, као што су истраживања која су спровели *Padiglione*, *Loeb* и *Ostrowsky* и која нису уочила повезаност примене овог антибиотика и појаве колонизације ВРЕ (150,151, 152).

2. ХИПОТЕЗЕ и ЦИЉЕВИ:

Хипотезе

1. Пацијенти са имунодефицијенцијом имају већи ризик за настанак колонизације и инфекције проузроковане опортунистичким микроорганизмима.
2. На основу одређених фактора ризика за настанак колонизације и инфекције ВРЕ, могуће је препознати пацијенте у високом ризику, према којима се могу применити мере превенције, спречавања ширења ВРЕ са једних на друге пацијенте.

Циљеви истраживања:

Циљеви овог истраживања били су да се код пацијената хоспитализованих на одељењима Клинике за хематологију

1. Утврде стопе ректалне колонизације.
2. Утврде фактори ризика за настанак колонизације и инфекције ВРЕ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ:

Испитаници

Проспективном кохортном студијом у трајању од 01.09.2009.год. до 31.08.2011.год. обухваћено је 407 пацијената хоспитализованих на Клиници за хематологију. Сваком пацијенту на пријему узимана је копрокултура или ректални брис ради утврђивања стопе колонизације ВРЕ. Пацијенти на Клиници за хематологију сврстани се у групе на основу појединих хематолошких обољења (акутне леукемије, хроничне лимфопрлиферативне болести и осталих хематолошких болести).

Варијабле

Прегледом историја болести, разговором са медицинским особљем и пацијентима, регистровани су следећи подаци хоспитализованих пацијената: старост, пол, основна болест/дијагноза, колонизација ВРЕ, премештај из друге здравствене установе, претходне

хоспитализације, број претходних хоспитализација, пријем на одељење интензивне неге, број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ постојање БИ, дијагностичке и терапијске процедуре којима је болесник изложен (примена уринарног катетера (УК), број дана катетеризације, централног венског катетер (ЦВК), број дана катетеризације, механичка вентилација, стернална пункција, ендоскопске интервенције, примена крви и продуката крви), примена антибиотика и дужина примене појединих антибиотика (цефалоспорини, пеницилин, квинолони, гликопептиди, метронидазол, карбепенеми, стрептомицин, сулфаметоксазол/триметоприм, пипрацилин/тазобактам, аминогликозиди, хемомицин, клиндамицин), исход болести (у прилогу упитник). Дијагноза БИ постављена је на основу дефиниција које се користе у свету и нашој земљи .

Копрокултура или ректални брис узимао се приликом отпуста свим пацијентима код којих на пријему (из копрокултуре или ректалног бриса) није изолован ВРЕ.

4. ИЗОЛАЦИЈА И ИДЕНТИФИКАЦИЈА ВРЕ

Изолација бактерија рода *Enterococcus* вршена је стандардним микробиолошким методама и то на основу културелних особина, препарата бојеног по Граму, покретљивости у 0.5% агару, способности продукције пигмента и биохемијских особина. Осетљивост изолата вршена је диск-дифузионим тестом са дисковима ванкомицина 30 µг/мл (ББЛ), а на основу ЦЛСИ стандарда. Плоче су инкубиране 24х на 35°Ц. Пораст више од једне колоније или постојање вела пораста тумачио се као испољавање резистенције на ванкомицин

5. ДИЗАЈН ИСПИТИВАЊА

Спроведена је проспективна кохортна студија. Експонирану кохорту чинили су пацијенти хоспитализовани на хематологији (пацијенти са већим ризиком за настанак колонизације и инфекције ВРЕ).

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У раду су коришћене следеће методе дескриптивне статистике: мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (интервал варијације, стандардна девијација), релативни бројеви. Израчуната је инциденција пацијената са БИ, као и инциденција пацијената колонизованих са ВРЕ.

Од метода аналитичке статистике у раду су коришћене: методе идентификације емпиријских расподела, методе за процену вероватноће (студентов т-тест, Хи-квадрат, Фишер-ов тест вероватноће), методе за процену значајности повезаности (униваријантна регресиона анализа и мултиваријантна регресиона анализа).

Адекватност униваријантног модела и значајност независних варијабли у мултиваријантном моделу процењиваће са вероватноћом $p \leq 0,01$.

Статистичка обрада података вршена је у SPSS програму (верзија 10).

7. РЕЗУЛТАТИ

7.1. Дескрипција популације обухваћене студијом

Овом студијом обухваћено је 407 пацијената хоспитализованих на Клиници за хематологију Клиничког Центра Србије (КЦС), којима је у периоду од 01.06.2009.год. до 31.05.2011.год. приликом пријема и отпуста узимана столица у циљу изолације и идентификације ВРЕ. Карактеристике пацијената на пријему на Клинику за хематологију приказане су у Табели бр.1

Табела бр.1 Карактеристике свих хоспитализованих пацијената на пријему

Варијабле	Број	%
Пол		
Мушкарци	232	43,0
Жене	175	57,0
Године (аритметичка средина \pm SD)	52,12 (14,56)	/
Дијагноза		
Акутне леукемије	251	61,7
Хроничне лимфо-пролиферативне болести	131	32,2
Друго	6	6,10
Премештај из друге здравствене установе	81	19,9
Ургентни Центар	65	80,2
Друге здравствене установе	16	19,8
Претходне хоспитализације	181	44,5
Број претходних хоспитализација		
Ниједна хоспитализација	226	55,2
Једна хоспитализација	64	35,4
Две хоспитализације	59	32,6
Три хоспитализације	33	18,2
Четири хоспитализације	9	5,00
Пет хоспитализација	16	8,83
Пријем у јединицу интензивне неге	101	24,8
ВРЕ* позитивни на пријему	49	12,0

Од укупног броја испитаника који су обухваћени овом студијом њих 232 (43.0%) било је мушког, а 175 (57.0%) женског рода. Просечна старост испитаника била је 52,12 година. Најмлађи пацијент имао је 18 година, а најстарији 87. Код 251 (61,7%) пацијента

дијагностикована је акутна леукемија (АЛ), код 131 (32,2%) хроничне лимфопролиферативне болести (ХЛБ), а код 6 (6,10%) друге хематолошке болести (ДХБ).

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештен је 81 (19,9%) пацијент. Од тог броја 65 (80,2%) премештено је из Ургентног центра (УЦ) а 16 (19,8%) из других здравствених установа. За нешто више од половине болесника 226 (55,2%) ово је била прва хоспитализација у овој установи. Њих 64 (35,4%) претходно је само једном било у болници, 59 (32,6%) пацијената имало је две хоспитализације, 33 (18,2%) пацијената три, 9 (5%) пацијената четири хоспитализације, док је 16 (8,83%) претходно било хоспитализовано 5 пута. На Одељење интензивне неге (ОИН) примљен је 101 (24,8%) пацијент.

Од укупног броја хоспитализованих пацијената 358 (78%) на пријему су били ВРЕ негативни, док је код 49 (12%) на пријему је из столице изолован ВРЕ.

Карактеристике пацијената ВРЕ колонизованих на пријему и ВРЕ неколонизованих на пријему приказане су у табели бр.2.

У групи ВРЕ од 49 колонизованих пацијената било је 27 (55,1%) мушкараца и 22 (44,9%) жене, а у групи ВРЕ неколонизованих 205 (57,3%) мушкараца и 153 (42,7%) жене, што статистички није значајна разлика. Такође, није уочена статистички значајна разлика ($p=0,775$) у односу на старост пацијената између две групе испитаника. Средња вредност броја година у групи неколонизованих износила је 51,6 ($15,2 \pm SD$), а у групи колонизованих 52,8 ($SD \pm 14,4$).

Насупрот овим резултатима уочена је статистичка значајност у односу на пријем на ОИН. У групи ВРЕ колонизованих пацијената 44,9% примљено је на ОИН, што је статистички значајно чешће у односу на ВРЕ неколонизоване пацијенте од којих је на пријему њих 22,1% примљено на ОИН ($p=0,002$).

У групи ВРЕ неколонизованих пацијената регистрован је 51 (14,2%) смртни исход, а у групи ВРЕ колонизованих 13 (26,5%), што је статистички значајна разлика ($RR:2,17$; $95\% CI:1,07-4,37$; $p=0,030$).

У мултиваријантну анализу укључене су све вредности $p \leq 0,1$: пријем на ОИН и исход болести (смртни исход). Независни фактор ризика за колонизацију ВРЕ у овој мултиваријантној анализи био је пријем на ОИН (Табела бр.3).

Табела бр.2 Карактеристике пацијената ВРЕ колонизованих и ВР неколонизованих на пријему

Варијабле	ВРЕ колонизовани	ВРЕ неколонизовани	RR (95%CI)	<i>p</i>
	n-49	n-358		
Пол			0,91 (0,52-1,67)	0,775
Мушкарци	27 (55,1)	205 (57,3)	/	/
Жене	22 (44,9)	153 (42,7)	/	/
Године (аритметичка средина \pm SD)	52,8 (14,4)	51,6 (15,2)		
Дијагноза	51,65(15,20)	52,18(14,49)	0,95 (0,57-1,56)	0,843
Акутне леукемије	32 (65,3)	219 (61,2)	/	/
Хроничне лимфопрлиферативне болести	13 (26,5)	118 (33,0)	/	/
Друго	4 (8,2)	21 (5,9)	/	/
Премештај из друге здравствене установе	13 (26,5)	68 (17,0)	1,21 (0,70-2,08)	0,489
Ургентни Центар	12 (92,3)	53(77,9)	/	/
Друге здравствене установе	1 (8,7)	15 (22,1)	/	/
Претходне хоспитализације	26 (53,1)	157 (43,8)	1,48 (0,81-2,69)	0,199
Ниједна хоспитализација	23 (46,9)	201 (56,1)	/	/
Једна хоспитализација	5 (10,2)	59 (16,5)	/	/
Две хоспитализације	10 (20,4)	49 (13,7)	/	/
Три хоспитализације	4 (8,2)	29 (8,9)	/	/
Четири хоспитализације	2 (4,1)	7 (2,0)	/	/
Пет хоспитализација	5 (10,2)	13 (3,7)	/	/
Пријем у јединицу интензивне неге	22(44,9)	79(22,1)	1,26 (0,97-1,64)	0,002
Исход болести (смртни исход)	13 (26,5)	51 (14,2)	2,17(1,07-4,37)	0,030

Табела бр.3 Независни фактори ризика за колонизацију пацијената који су на пријему били ВРЕ негативни а на отпусту ВРЕ позитивни, мултиваријантна анализа

	B	SE	95% CI	P
Пријем на ОИН	0,525	0,227	0,379-0,924	0,021
Исход болести	0,433	0,338	0,795-2,989	0,200

7.2. Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту

У даљој анализи посматрано је 358 болесника ВРЕ негативних на пријему, од којих је 232 (64,80%) на отпусту било ВРЕ негативно (ВРЕ неколонизовани), а 126 (35,20%) пацијената је на отпусту било ВРЕ позитивно (ВРЕ колонизовани). Карактеристике ВРЕ колонизованих и ВРЕ неколонизованих болесника упоређене су логистичком регресионом анализом (табела бр.4).

У групи ВРЕ неколонизованих пацијената било је 130(56,03%) мушкараца и 102(43,96%) жене, а у групи ВРЕ колонизованих 75(59,52%) мушкараца и 51 (40,47%) жена, што статистички није значајна разлика (RR: 1,15; 95%CI: 0,74-1,79; p=0,524).

Такође, није уочена статистички значајна разлика (p=0,174) у односу на старост пацијената између две групе испитаника. Средња вредност броја година у групи неколонизованих износила је 52,95(14,51±SD), а у групи колонизованих 51,90 (14,41± SD).

У односу на дијагнозу, сви пацијенти су подељени у три групе: АЛ, ХЛБ и ДХБ. У групи ВРЕ колонизованих пацијенти су значајно чешће обољевали од акутне леукемије у односу на ВРЕ неколонизоване пацијенте (RR: 3,74< 95%CI 2,17-6,41; p= 0,000).

Није уочена статистички значајна разлика између ВРЕ колонизованих и ВРЕ неколонизованих пацијената у погледу начина пријема на Клинику за хематологију.

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештено је 39 (16,81%) ВРЕ неколонизованих пацијента, и 30 (23,80%) ВРЕ колонизованих пацијената.

Претходне хоспитализације имала су 104 (44,80%) ВРЕ неколонизована и 53 (42,06%) ВРЕ колонизована пацијента. Просечан број хоспитализација у групи ВРЕ неколонизованих пацијената износио је 2,13(± СД 1,32), а у групи колонизованих 2,19(± SD 1,16).

Униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлика у заступљености хоспитализације (p=0,491) као ни броја претходних хоспитализација (p=0,926) и премештаја из неке друге здравствене установе (p=0,145) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената.

На крају хоспитализације, више од половине како ВРЕ колонизованих, тако и ВРЕ неколонизованих пацијената имало је неку БИ током текуће хоспитализације, али није уочена статистички значајна разлика између ове две групе болесника ($p=0,658$).

Такође, није уочена статистички значајна разлика у заступљености хоспитализације на ОИИ ($p=0,323$) у групи ВРЕ колонизованих и неколонизованих пацијената.

ЦВК је значајно чешће пласиран код ВРЕ колонизованих ($RR: 2,64; 95\%CI: 1,67-4,16; p=0,000$). Просечан број дана катетеризације ЦВК-ом у групи ВРЕ неколонизованих износио је $9,63(\pm SD 12,76)$ дан, а у групи колонизованих $17,48(\pm SD 16,45)$ дана што је униваријантна анализа показала као статистички значајну разлику ($RR 1,03; 95\% CI: 1,02-1,05; p=0,000$).

Није уочена статистички значајна разлика у заступљености пласирања УК ($RR: 0,99; 95\%CI: 0,58-1,70; p=0,990$), дужине катетеризације УК-ом ($RR: 0,56; 95\%CI: 0,96-1,06; p=0,561$).

Само по један болесник из обе групе био је на механичкој вентилацији, док су ендоскопске интервенције регистроване само код 7 пацијената у групи колонизованих пацијената.

Стернална пункција урађена је код 125 (53,87%) ВРЕ неколонизованих пацијената а у групи колонизованих код 90 (71,42%) што је статистички значајна разлика ($RR: 2,14; 95\%CI: 1,34-3,40; p=0,001$).

Продукти крви су значајно чешће примењивани у групи колонизованих пацијената код 105 (83,33%) пацијената, док је у групи неколонизованих код 139 (59,91%) пацијената регистрована примена ових продуката ($RR: 3,34; 95\%CI: 1,95-5,72-0,51; p=0,000$).

У групи ВРЕ неколонизованих пацијената регистровано је 37 (15,94%) смртних исхода, а у групи ВРЕ колонизованих 14 (11,11%), што статистички није значајна разлика ($RR: 0,65; 95\%CI: 0,34-1,27; p=0,213$).

У табели бр. 4 приказане су карактеристике ВРЕ неколонизованих на пријему и отпусту и ВРЕ неколонизованих на пријему и позитивних на отпусту.

Табела бр.4 Карактеристике ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту

Варијабле	VRE	VRE+	RR (95%CI)	p
	неколонизовани	колонизовани		
	n-232	n-126		
Пол			1,15 (0,74-1,79)	0,524
мушкарци	130 (56,03)	75 (59,52)		
жене	102 (43,96)	51 (40,47)		
Године (аритметичка средина ±SD)	52,95(14,51)	51,90(14,41)	0,99 (0,97-1,00)	0,174
Дијагноза			3,74 (2,17-6,41)	0,000
акутне леукемије	121 (52,12)	98 (77,78)		
хроничне лимфопрлиферативне болести	97 (41,80)	21 (16,66)		
друго	14 (6,03)	7 (5,55)		
Премештај из друге здравствене установе	39 (16,81)	30 (23,80)	1,35(0,90-2,04)	0,145
Ургентни Центар	36 (15,51)	29 (23,01)	/	
Друге здравствене установе	3 (1,30)	1 (0,79)	/	
Претходне хоспитализације	104 (44,80)	53 (42,06)	0,92 (0,59-1,43)	0,491
Број дана хоспитализација пре изолације ВРЕ (n/±SD)	/	15,3 (±9,67)		
Број претходних хоспитализација				
(аритметичка средина / ±SD)	2,13(1,32)	2,19(1,16)	0,96 (0,84-1,15)	0,871
Ниједна хоспитализација	128(55,20)	72 (57,10)	/	/
Једна хоспитализација	43 (18,53)	17 (13,49)	/	/
Две хоспитализације	29 (12,50)	21 (16,70)	/	/
Три хоспитализације	20 (8,62)	9 (7,12)	/	/
Четири хоспитализације	4 (1,70)	3 (2,40)	/	/
Пет хоспитализација	8 (3,50)	4 (3,20)	/	/
Пријем на одељење интензивне неге	49 (21,10)	30 (23,8)	0,39 (0,69-1,15)	0,323
Број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ	/	5,78(9,46)	/	/
Болничка инфекција	122 (52,58)	61(48,41)	0,94(0,61-1,45)	0,658
Уринарна инфекција	68(55,73)	34 (55,73)	/	/
Инфекција крви	49 (40,16)	25 (40,98)	/	/
Инфекција ране	5 (4,09)	1 (1,63)	/	/
Пнеумонија	0	1 (1,63)	/	/
Уринарна инфекција и пнеумонија	4	4	/	/
Инфекција ране и пнеумонија	1	0	/	/
Инфекција крви и пнеумонија	3	2	/	/
Централни венски катетер (ЦВК)	102 (43,96)	85 (67,46)	2,64 (1,67-4,16)	0,000
Број дана катетеризације ЦВК				
(аритметичка средина / ±SD)	9,63(12,76)	17,48 (16,45)	1,03 (1,02-1,05)	0,000
Уринарни катетер (УК)	48 (20,69)	26 (20,63)	0,99 (0,58-1,70)	0,990
Број дана катетеризације УК				
(аритметичка средина / ±SD)	1,46 (3,87)	1,73 (4,86)	0,56 (0,96-1,06)	0,561
Механичка вентилација	1 (0,43)	1 (0,80)	1,84(0,15-29,7)	0,665
Стернална пункција	125 (53,87)	90 (71,42)	2,14 (1,34-3,40)	0,001
Ендоскопске интервенције	0	7 (3,17)	/	/
Примена продуката крви	139 (59,91)	105 (83,33)	3,34(1,95-5,72)	0,000
Исход болести (смртни исход)	37 (15,94)	14 (11,11)	0,65(0,34-1,27)	0,213

У табели бр.5 приказана је заступљеност примене појединих врста антибиотика у групи неколонизованих и групи ВРЕ колонизованих пацијената

Табела бр.5 Заступљеност примене појединих врста антибиотика у групи ВРЕ неколонизованих и колонизованих болесника, униваријантна анализа

Варијабле	VRE	VRE	OR 95%CI	p
	nekolonizovani	kolonizovani		
	n-232	n-126		
Цефалоспорини	40 (17.24)	32 (25.39)	1,63(0,96-2,76)	0,067
Цефалоспорини 1. генерације	0	1 (0,8)	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	0	0	/	/
Цефалоспорини 3. генерације	23 (9,91)	13 (10,31)	1,04(0,51-2,1)	0,903
Цефалоспорини 4. генерације	20 (8,62)	22 (17,46)	2,24(1,17-4,29)	0,015
Амоксицилин	1 (0,43)	3 (2,38)	/	
Квинолони	109 (46,98)	70 (55,55)	1,45(0,96-2,18)	0,070
Ванкомицин	72 (31,03)	40 (31,74)	1,03(0,64-1,64)	0,890
Теикопланин	29 (12,50)	13(10,31)	1,13(0,83)1,54	0,418
Метронидазол	69 (29,74)	30 (23,08)	0,73(0,44-1,21)	0,232
Карбапенеми	102 (43,96)	49 (38,88)	0,81(0,52-1,11)	0,353
Стрептомицин	64 (27,58)	37 (29,36)	1,09(0,67-1,76)	0,721
Сулфаметоксазол+триметоприм	27 (11,63)	6 (4,76)	2,63(1,05-6,56)	0,038
Пиперацилин/тазобацтам	47 (20,25)	36 (28,57)	1,57(0,95-2,60)	0,070
Аминогликозиди	81 (34,51)	34 (34,92)	1,00(0,63-1,57)	0,999
Хемомицин	2 (0,86)	2 (1,58)	/	/
Клиндамицин	3 (1,72)	1 (0,80)	/	/

У групи неколонизованих 40 (17,24%) пацијената примало је антибиотике који припадају групи цефалоспорина (3. и 4. група цефалоспорина), а у групи неколонизованих 32 (25,39%), што статистички није значајна разлика (RR: 1,63; 95%CI: 0,96-2,76);p=0,067). Осим тога, није уочена сатистички значајна разлика у заступљености примене цефалоспорина 3. генерације између две испитиване групе (p=0,903).

За разлику од ове групе антибиотика, цефалосоприни 4. генерације су значајно чешће примењивани у групи ВРЕ колонизованих у односу на групу ВРЕ неколонизоиваних

пацијената (RR: 2,24;95%CI: 1,17-4,29 ; p=0,015). Неколонизовани пацијенти су значајно чешће примали сулфаметоксазол+триметоприм (RR: 2,63; 95%CI: 1,05-6,56; p=0,038).

Анализа података добијених униваријантном анализом у овом делу нашег испитивања није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене квинолона (p=0,070), ванкомицина (p=0,890), теикопланина (p=0,418), метронидазола (p=0,232), карбапенема (p=0,353), стрептомицина (p=0,721), пиперацилин+тазобактама (p=0,070), аминогликозида (p=0,999) између две групе пацијената.

У Табели бр.6 приказани су резултати униваријантне анализе која се односи на дужину примене појединих врста антибиотика између две испитиване групе .

Табела бр.6 Дужина примене појединих врста антибиотика у групи VRE неколонизованих и колонизованих болесника, униваријантна анализа

Врсте антибиотика	VRE	VRE	OR 95% CI	p
	неколонизовани	колонизовани		
	n-232	n-126		
	(SD)	(SD)		
Цефалоспорини	7,20 (6,47)	8,48 (10,73)	1,01(0,96-1,07)	0,534
Цефалоспорини 1. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 3.генерације	5,09 (4,20)	8,23 (10,42)	1,06(0,95-1,18)	0,208
Цефалоспорини4. генерације	7,70 (5,94)	7,05 (7,37)	0,98(0,891,08)	0,758
Амоксицилин	/	/	/	/
Квинолони	13,95 (9,95)	10,70 (8,22)	1,01 (0,92-0,99)	0,002
Ванкомицин	8,46 (5,45)	6,87 (7,37)	0,95(0,85-1,01)	0,198
Таргоцид	7,58 (6,02)	7,58 (6,02)	1,01(0,88-1,16)	0,841
Метронидазол ^о	9,57 (5,81)	7,37 (5,55)	0,92(0,85-1,01)	0,083
Карбапенеми	9,91 (4,78)	7,43 (4,39)	1,01 (0,81-0,96)	0,002
Стрептомицин	3,02 (2,62)	2,54 (1,95)	0,91(0,75-1,10)	0,341
Сулфаметоксазол+триметоприм	6,41 (7,28)	4,83 (2,13)	0,95(0,81-1,12)	0,608
Пиперацилин-тазобактам	6,55 (3,78)	7,31 (4,56)	1,04(0,94-1,16)	0,414
Аминогликозиди	4,30 (3,69)	4,32 (3,42)	1,00(0,90-1,10)	0,975
Хемомицин	/	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

У групи неколонизованих пацијената значајно дуже су примењивани антибиотици из групе квинолона и карбапенема. Просечна дужина примене квинолона у групи VRE

неколонизованих пацијената износила је 13,95 дана (SD± 9,95), а у групи ВРЕ колонизованих 10,70 (SD±8,22) (p=0.002). Карбапенеми су просечно дуже примењивани у групи ВРЕ неколонизованих 9,91(SD±4,78) дана у односу на другу групу пацијената код које је просечна дужина примене овог антибиотика износила 7,43 (SD± 4,39) (p=0,002).

Анализа података наше студије није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене антибиотика из групе цефалоспорина (p=0,534), као ни појединачне примене цефалоспорина по групама (3. и 4. генерација). Такође, није уочена статистички значајна разлика у дужини примене ванкомицина (p=0,198), таргоцида (p=0,841), антианаеробних лекова (p=0,841), стрептомицина (p=0,341), пиперацилин+газобактама (p=0,414) и аминогликозида (p=0,975), између две групе пацијената обухваћене нашим испитивањем .

У мултиваријантну анализу укључене су све вредности $p \leq 0,1$: дијагноза, број дана катетеризације ЦВК, примена продуката крви, стернална пункције, примена антибиотика из групе цефалоспорина 4.генерације, квинолона, сулфаметоксазол+триметоприма, пиперацилин/газобактама, броја дана примене квинолона, антибиотика из групе карбапенема и метронидазола (Табела бр.7).

Табела бр.7 Независни фактори ризика за колонизацију пацијената који су на пријему били ВРЕ негативни а на отпусту ВРЕ позитивни, мултиваријантна анализа

	B	SE	95%CI	p
Дијагноза	1,048	0,368	1,38 - 5,86	0,004
Број дана катетеризације ЦВК	0,041	0,011	0,93 - 0,98	0,000
Примена продуката крви	1,095	0,352	0,01 - 0,66	0,002
<i>Примена антибиотика</i>				
Цефалоспорини 4. генерације	1,081	0,415	0,15 – 0,76	0,009
Квинолони	1,160	0,389	0,14 – 0,67	0,003
<i>Број дана примене</i>				
Квинолони	0,089	0,025	1,04 – 1,14	0,003
Карбапенеми	0,129	0,031	1,07 – 1,21	0,000
Метронидазол	0,069	0,029	1,11 - 1,13	0,016

Независни фактори ризика за колонизацију ВРЕ код пацијената који су на пријему били ВРЕ негативни а у току хоспитализације постали ВРЕ позитивну су дијагноза, број дана

катетеризације ЦВК, примена продуката крви, примена цефалоспорина 4. генерације и дужина примене метронидазола, квинолона и карбапенема.

Дужина примене квинолона и карбапенема у нашој студији била је статистички значајно дужа у групи пацијената који нису били колонизовани ВРЕ, и та разлика је била статистички значајна у униваријантној анализи, док је у мултиваријантној анализи ова примена била независтан фактор.

Објашњење за овај резултат можда лежи у чињеници да је тежина основног обољења и клиничка слика болести хематолошких пацијената условила дужу примену ова два антибиотика у групи ВРЕ неколонизованих пацијената.

7.3 Униваријантна анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним лимфо-пролиферативним болестима

У даљем току студије анализирана је заступљеност и појединих фактора ризика за колонизацију ВРЕ између пацијената са АЛ и ХЛБ (табела бр. 8).

Табела бр.8 Карактеристике пацијената са АЛ и ХЛБ, униваријантна анализа

Варијабле	АЛ n-219	ХЛБ n-118	RR (95% CI)	<i>p</i>
Пол			1,49(0,94-2,36)	0,089
Мушкарци	120 (54,82)	76 (64,44)	/	
Жене	99 (45,18)	42 (35,56)	/	
Године (аритметичка средина / ±SD)	50,4 (13,94)	54,5(15,01)	1,02 (1,00-1,03)	0,012
ВРЕ колонизовани на отпусту	98 (44,7)	21 (17,79)	3,74 (2,17-6,43)	0,000
Премештај из друге здравствене установе	46 (21,1)	15 (12,7)	0,71 (0,43-1,14)	0,161
Ургентни Центар	37 (16,9)	10 (8,5)	/	
Друге здравствене установе	9 (4,10)	5 (4,2)	/	
Претходне хоспитализације	92 (42,0)	56 (47,5)	1,24 (0,79-1,95)	0,337
Број претходних хоспитализација				
(аритметичка средина / ±SD)	2,09 (1,23)	2,42 (1,38)	1,15 (0,98-1,34)	0,127
Ниједна хоспитализација	126 (57,5)	61 (51,7)		
Једна хоспитализација	37 (17,4)	16 (13,6)	/	
Две хоспитализације	27 (12,3)	20 (16,9)	/	
Три хоспитализације	18 (8,2)	11 (9,3)	/	
Четири хоспитализације	4 (1,8)	3 (2,5)	/	
Пет хоспитализација	6 (2,8)	7 (5,9)	/	
Пријем на ОИН	61(27,8)	16(13,5)	1,88(0,22-0,74)	0,003
Број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ				
(аритметичка средина /±SD)	7,29 (10,1)	2,81(7,69)	1,02(1,00-1,03)	0,000
Инфекција	142 (64,8)	39 (33,1)	1,49 (0,16-1,47)	0,000
Централни венски катетер (ЦВК)	161 (73,5)	22 (18,6)	5,18 (3,43-7,81)	0,000
Број дана катетеризације ЦВК				
(аритметичка средина /±SD)	17,3(14,31)	4,41(11,25)	1,29 (0,89-0,93)	0,000
Уринарни катетер (УК)	58 (26,5)	14 (11,9)	2,01(1,23-3,30)	0,002
Број дана катетеризације УК				
(аритметичка средина /±SD)	8,55 (8,34)	7,00(5,65)	0,93 (0,87-1,00)	0,061
Механичка вентилација	2 (0,9)	/	/	/
Стерилна пункција	176 (80,4)	29 (24,6)	3,27 (2,36-4,5)	0,000
Ендоскопске интервенције	3 (4,1)	1 (0,8)	1,02 (0,45-2,33)	0,950
Примена продуката крви	185 (84,5)	46 (39,0)	2,16(1,71-2,73)	0,000
Исход болести (смртни исход)	36 (16,4)	12 (10,2)	0,57(0,28-1,15)	0,120

У групи пацијената са АЛ било је 120 (54,82%) мушкараца и 99 (45,18%) жена, а у групи са ХЛБ 76 (64,44%) мушкараца и 42(35,56%) жена, што статистички није значајна разлика (RR:1,49;95%CI:0,94-2,36; p=0,089) (Табела бр.8).

Такође, није уочена статистички значајна разлика (p=0,012) у односу на старост пацијената између две групе испитаника. Средња вредност броја година у групи пацијената са АЛ износила је 50,4 (13,94±SD), а у групи са ХЛБ 54,5(15,01 ± SD).

У групи са АЛ 98 (44,7%) пацијената на отпусту је било ВРЕ колонизовано ,у односу на 21 (17,79%) у групи са ХБ, што је статистички значајна разлика (RR: 3,74; 95% CI: 2,17-6,43; p=0,000).

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештено је 46 (21,1%) пацијената са АЛ и 15 (12,7%) пацијената са ХЛБ. Претходне хоспитализације имала су 92 (42,0%) пацијента са АЛ и 56(47,5%) пацијената са ХЛ.

Просечан број хоспитализација у групи пацијената са АЛ износио је 2,09 (± SD 1,23), а у групи са ХЛБ 2,42 (SD±1,38). Униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлика у заступљености претходне хоспитализације (p=0,337) као ни броја претходних хоспитализација (p=0,127) и премештаја из неке друге здравствене установе (p=0,161) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената.

У односу на заступљеност хоспитализације на ОИИН уочена је статистички значајна разлика (p=0,003) између групе пацијената са АЛ и ХЛБ, као и у односу на број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ (p= 0,003). Просечан број дана хоспитализације пре изолације у групи пацијената са АЛ износио је 7,29 (SD± 10,1), а у групи са ХЛБ (2,8 (SD ±7,69).

У групи са АЛ 142 (64,8%) пацијента су имала регистровану инфекцију, у односу на групу са ХЛБ код којих је инфекцију имало 39 (33,1%) пацијената , што је статистички значајна разлика (RR: 1,49; 95% CI: 0,16-1,47; p=0,000).

Пласирање ЦВК знатно чешће је заступљено у групи пацијената са АЛ (RR:5,18; 95%CI:3,43-7,81; p=0,000), као и пласирање уринарног катетера (RR: 2,01; 95% CI:1,23-3,30; p=0,002). Такође, уочена је статистички значајна разлика у броју дана катетеризације ЦВК који је значајно дуже примењиван у групи пацијената са ХЛБ. Насупрот овоме, није

уочена статистички значајна разлика у броју дана катетеризације УК између две групе пацијената.

Код више од 80% пацијената са АЛ извршена је стернална пункција што је статистички значајно чешће у односу на групу пацијената са ХЛБ (RR:3,27; 95% CI: 2,36-4,5; p=0,000).

Примена продуката крви такође је значајно чешће примењивана код пацијената са АЛ (RR: 2,16; 95% CI: 1,71-2,73; p=0,000).

Механичка вентилација примењена је само код 2 пацијента оболела од АЛ, док су ендоскопске интервенције извршене код 3 пацијента са АЛ и једног са ХЛБ.

У групи пацијената са АЛ регистровано је 36 (16,4%) смртних исхода, а у групи са ХЛБ 12 (10,2%), што статистички није значајна разлика (RR: 0,57; 95%CI: 0,28-1,15; p=0,120).

У табели бр. 9 приказана је заступљеност примене појединих антибиотика у групи пацијената са АЛ и ХЛБ.

Табела бр. 9 Заступљеност примене појединих врста антибиотика у групи пацијената са АЛ и ХЛБ, униваријантна анализа

Варијабле	АЛ	ХЛБ	RR 95%CI	p
	n- 219	n- 118		
<i>Врсте антибиотика</i>				
Цефалоспорици	51 (23,3)	17 (14,4)	1,61(0,30-1,01)	0,053
Цефалоспорици 1. генерације	1	0	/	/
Цефалоспорици 2.генерације	/	/	/	/
Цефалоспорици 3.генерације	24 (11)	11(9,3)	0,83 (0,39-1,77)	0,639
Цефалоспорици 4. генерације	32(14,6)	7 (5,9)	2,46(0,15-0,86)	0,021
Амоксицилин	3 (1,4)	/	/	/
Квинолони	116 (53)	49 (41,5)	1,28(0,39-0,97)	0,039
Ванкомицин	85 (38,8)	20 (16,9)	2,29(0,18-0,55)	0,000
Теикопланин	32 (14,6)	7 (5,9)	2,46(0,15-0,83)	0,021
Метронидазол	66 (30,1)	27 (22,9)	0,68 (0,41-0,15)	0,156
Карбапенеми	121 (55,3)	25 (21,2)	2,60(0,13-0,36)	0,000
Стрептомицин	64 (29,2)	30 (25,4)	0,82 (0,49-1,37)	0,458
Сулфаметоксазол+триметоприм	19 (8,7)	13 (11)	1,30 (0,61-2,72)	0,485
Пиперацилин-газобактам	74 (33,8)	8 (6,8)	4,98(0,06-0,30)	0,000
Аминогликозиди	87 (39,7)	30 (25,4)	1,56(0,31-0,84)	0,009
Хемомицин	4 (1,8)	/	/	/
Клиндамицин	1	2	/	/

Скоро једна четвртина пацијената оболелих од АЛ 23,3% примала је антибиотике из групе цефалоспорина, а у групи са ХЛБ 14,4% што је на граници статистичке значајности (RR:1,61; 95% CI:0,30-1,01; p=0,053).

Анализа података показала је такође разлику у учесталости примене антибиотика из 4. групе цефалоспорина који су значајно чешће примењивани у групи пацијената оболелих од АЛ (RR:2,46; 95% CI:0,15-0,86; p=0,021)..

Нешто више од 50% пацијената оболелих од АЛ у терапији је примало антибиотик из групе квинолона, што је статистички значајна разлика у односу на другу групу у којој је овај антибиотик примењиван код 41,5% пацијената.

Код скоро 40% пацијената са АЛ у терапији је примало ванкомицин што је значајно чешће у односу на ХЛБ код којих је ванкомицин примењиван код 16,9% пацијената (RR:2,29; 95% CI:0,18-0,55; p=0,000).

Такође, антибиотик таргоцид значајно чешће је примењиван код пацијената оболелих од АЛ (RR:2,46; 95% CI:0,15-0,83; p=0,021).

Антибиотици из групе карбапенема примењивани су код 121 (55,3%) пацијента а пиперацилин-тазобактам код 74 (33,8%) пацијената са АЛ, што је статистички значајно чешће у односу на примену ових антибиотика у групи пацијената са ХЛБ (RR:2,60; 95% CI:0,13-0,36; p=0,000), (RR:4,98; 95% CI:0,06-0,30; p=0,000).

Анализа података ове студије није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене стрептомицина (p=0,458), сулфаметоксазол+триметоприма (p=0,485), између две групе пацијената.

Хемомицин је примењен у терапији код четири пацијента са АЛ, а клидамицин код једног пацијента са АЛ и 2 пацијента са ХЛБ.

У табели бр. 10 приказан је број дана примене појединих антибиотика у групи пацијената са АЛ и хроничним ХЛБ.

Анализа података није показала постојање статистички значајне разлике у дужини примене антибиотика из групе цефалоспорина (RR:1,03; 95% CI:0,97-1,09; p=0,265), као ни у дужини примене појединих група цефалоспорина између две испитиване групе пацијената.

Просечна дужина примене антибиотика из групе квинолона у пацијената са АЛ износила је 14,21 дан (\pm SD 9,90), у односу на групу пацијената са ХЛБ код којих је просечна

дужина примене овог антибиотика износила 9,27 (7,61 \pm SD) што је статистички значајна разлика (RR:1,20; 95%CI:0,92-1,12; $p=0,002$).

Униваријантном анализом није уочено да постоји статистички значајна разлика у дужини примене ванкомицина ($p=0,734$), теикопланина ($p=0,581$), метронидазола ($p=0,478$), стрептомицина ($p=0,122$), карбапенема ($p=0,827$), сулфаметоксазол+триметоприма ($p=0,952$), пиперацилин-газобактама ($p=0,881$) и аминогликозида ($p=0,999$), између две групе пацијената.

Табела бр.10 Дужина примене појединих врста антибиотика у групи пацијената са акутном леукемијом и хроничним лимфо-пролиферативним болестима, униваријантна анализа

	АЛ n-219	ХЛБ n-118		
	Аритметичка средина (\pm SD)	Аритметичка средина (\pm SD)	OR 95% CI	<i>p</i>
Врсте антибиотика				
	7,12(8,85)	9,88 (8,44)	1,03 (0,97-1,09)	0,265
Цефалоспорици 1.генерације	/	/	/	
Цефалоспорици 2.генерације	/	/	/	
Цефалоспорици 3.генерације	6,21(7,57)	6,45(4,98)	1,00 (0,91-1,10)	0,927
Цефалоспорици 4.генерације	6,26(6,50)	6,30(6,71)	1,11 (0,99-1,23)	0,381
Амоксицилин	/	/	/	
Квинолони	14,21 (9,90)	9,27 (7,61)	1,20 (0,92-1,12)	0,002
Ванкомицин	8,19 (6,61)	7,65 (5,06)	0,96(0,84-1,09)	0,734
Теикопланин	8,32 (4,71)	6,57 (6,32)	0,94 (0,78-1,11)	0,581
Метронидазол	9,21 (5,74)	8,26 (6,11)	1,07 (0,91-1,26)	0,478
Карбапенеми	9,15 (4,66)	8,92 (7,61)	0,99 (0,93-1,08)	0,827
Стрептомицин	2,53 (1,83)	3,33(3,13)	1,14 (0,95-1,37)	0,122
Сулфаметоксазол+триметоприм	6,66 (6,93)	6,22(6,72)	1,00 (0,90-1,11)	0,952
Пиперацилин-газобактам	6,89 (4,16)	7,13(4,19)	1,01 (0,85-1,20)	0,881
Аминогликозиди	4,30 (3,66)	4,30(4,05)	1,00 (0,89-1,11)	0,999
Хемомицин	/	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

7.4. Униваријантна анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним лимфо-пролиферативним болестима ВРЕ колонизованих

У даљем току студије анализирана је заступљеност и појединих фактора ризика за колонизацију ВРЕ између пацијената са АЛ и ХЛБ (табела бр. 12).

Табела бр. 12 Карактеристике пацијената са АЛ и ХЛБ ВРЕ колонизованих, униваријантна анализа

Варијабле	Акутне leukemije	Хроничне Limfoproliferativne болести	RR (95%CI)	<i>p</i>
	ВРЕ +n-98	ВРЕ +n-21		
Пол			1,12 (0,42-2,95)	0,812
Мушкарци	58 (59,18)	13 (61,90)		
Жене	40 (40,81)	8 (38,09)		
Године (аритметичка средина ± SD)	49,59 (14,37)	52,55 (15,21)	1,11 (1,10-1,24)	0,812
Премештај из здруге здравствене установе	23 (23,46)	4 (19,04)	0,95 (0,39-1,30)	0,921
Ургентни Центар	19 (19,38)	2 (9,52)	/	/
Друге здравствене установе	4 (4,08)	2 (9,52)	/	/
Претходне хоспитализације	45 (45,90)	8 (38,09)	0,71 (0,26-1,94)	0,551
Број претходних хоспитализација				
(аритметичка средина± SD)	1,00 (1,30)	0,95(1,56)	0,73 (0,68-1,39)	0,884
Ниједна хоспитализација	52 (53,06)	13 (61,9)	/	
Једна хоспитализација	15 (15,3)	2 (9,5)	/	
Две хоспитализације	17 (17,3)	4 (19,0)	/	
Три хоспитализације	9 (9,2)	/	/	
Четири хоспитализације	3 (3,1)	/	/	
Пет хоспитализација	2 (2)	2 (9,5)	/	
Пријем на одељење интензивне неге	58 (59,18)	16 (76,19)	1,00 (0,99-1,01)	0,077
Број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ				
(аритметичка средина ±SD)	15,78 (8,98)	15,29 (11,95)	0,99 (0,54-1,04)	0,830
Инфекција	55 (56,12)	8 (38,09)	1,50 (0,27-0,92)	0,027
Централни венски катетер (ЦВК)	74 (75,51)	9 (42,85)	1,76 (1,06-2,92)	0,005
Број дана катетеризације ЦВК				
(аритметичка средина и SD)	24,84 (12,92)	28,00 (11,77)	0,98 (0,95-1,10)	0,268
Уринарни катетер (УК)	22 (22,44)	2 (9,52)	0,36 (0,07-1,68)	0,196
Број дана катетеризације УК				
(аритметичка срединаи ±SD)	8,55 (8,34)	7,00 (5,65)	0,90(0,75-1,09)	0,314
Механичка вентилација	1 (1,02)	0	/	/
Стернална пункција	81 (82,65)	6 (28,5)	2,89 (1,46-5,77)	0,000
Ендоскопске интервенције	4 (4,08)	1 (4,76)	1,56 (0,67-3,60)	0,296
Примена продуката крви	86 (87,75)	13 (61,9)	1,41 (1,00-1,99)	0,004
Исход болести (смртни исход)	12 (12,24)	1 (4,76)	0,92 (0,81-1,04)	0,318

У групи пацијената са АЛ ВРЕ колонизованих било је 58 (59,18%) мушкараца и 40 (40,81%) жена, а у групи са ХЛБ ВРЕ колонизованих 13 (61,90%) мушкараца и 8(38,09%) жена, што статистички није значајна разлика ($p=0,812$). Такође, није уочена статистички значајна разлика ($p=0,812$) у односу на старост пацијената између две групе испитаника. Средња вредност броја година у групи пацијената са АЛ износила је 49,59 ($14,37\pm SD$), а у групи са ХЛБ 52,55 ($15,21 \pm SD$).

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештена су 23 (23,46%) пацијента са АЛ и 4 (19,04%) пацијента са ХЛБ. Претходне хоспитализације имало је 45(45,90%) пацијената са АЛ и 8(38,09%) пацијената са ХЛ. Просечан број хоспитализација у групи пацијената са АЛ износио је 1,00 ($\pm SD$ 1,30), а у групи са ХЛБ 0,95 ($SD\pm 1,56$). Униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлика у заступљености претходне хоспитализације ($p=0,551$) као ни броја претходних хоспитализација ($p=0,884$) и премештаја из неке друге здравствене установе ($p=0,921$) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената.

У односу на заступљеност хоспитализације на ОИИ није уочена статистички значајна разлика ($p=0,077$) између групе пацијената са АЛ и ХЛБ ВРЕ колонизованих, као ни у односу на број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ ($p= 0,830$). Просечан број дана хоспитализације пре изолације у групи пацијената са АЛ износио је 15,78 ($\pm SD$ 8,98), а у групи са ХЛБ 15,29 ($SD \pm 11,95$).

У групи са АЛ 55 (56,12%) пацијената имало је регистровану БИ, у односу на групу са ХЛБ код којих је инфекцију имало 8 (38,09%) пацијената , што је статистички значајна разлика ($RR: 1,50; 95\% CI:0,27-0,92; p=0,027$).

Пласирање ЦВК знатно чешће је заступљено у групи пацијената са АЛ ($RR:1,76;95\%CI: 1,06-2,92; p=0,005$). Насупрот томе, није уочена сатистички значајна разлика у засупљености пласирања УК између две групе испитаника, као ни у броју дана катетеризације ЦВК и УК.

Код више од 80% пацијената са АЛ извршена је стернална пункција што је статистички значајно чешће у односу на групу пацијената са ХЛБ (RR: 2,89; 95% CI: 1,46-5,77; $p=0,000$). Примена продуката крви такође је значајно примењивана код пацијената са АЛ који су били ВРЕ колонизовани у односу на другу групу пацијената (RR: 1,41; 95% CI: 1,00-1,99; $p=0,004$).

Механичка вентилација примењена је само код 1 пацијента оболелог од АЛ, док су ендоскопске интервенције извршене код 4 пацијента са АЛ и једног са ХЛБ. У групи пацијената са АЛ регистровано је 12 (12,24 %) смртних исхода, а у групи са ХЛБ 1 (4,76%), што статистички није значајна разлика ($p=0,318$).

У табели бр.13 приказана је заступљеност примене појединих врста антибиотика у групи ВРЕ колонизованих пацијаната оболелих од АЛЛ и ХЛБ.

Табела бр. 13 Заступљеност примене појединих врста антибиотика у групи пацијената са АЛ и ХЛБ ВРЕ колонизованих, униваријантна анализа

	АЛ	ХЛБ	RR 95%CI	<i>p</i>
	n- 98	n- 21		
Врсте антибиотика				
Цефалоспорини	27 (27,55)	4 (19,04)	0,61 (0,19-2,00)	0,424
Цефалоспорини 1. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 3.генерације	11 (11,22)	2 (9,52)	0,83 (0,17-4,06)	0,821
Цефалоспорини 4.генерације	19 (19,38)	2 (9,52)	0,43 (0,09-2,04)	0,293
Амоксицилин	/	/	/	/
Квинолони	53 (54,08)	12 (57,10)	0,91 (0,42-0,37)	0,761
Ванкомицин	28 (28,57)	8 (38,09)	1,46 (0,53-4,02)	0,690
Теикопланин	10 (10,20)	2 (9,52)	0,92 (0,18-4,57)	0,925
Метронидазол	22 (22,44)	6 (28,57)	1,24 (0,41-0,53)	0,350
Карбапенеми	40 (40,81)	8 (38,09)	0,89 (0,33-2,35)	0,761
Стрептомицин	25 (25,51)	9 (42,90)	2,11 (0,82-5,81)	0,116
Сулфаметоксазол+триметоприм	/	/	/	/
Пиперацилин-газобактам	30(30,6)	5(23,8)	0,70 (0,23-2,11)	0,536
Аминогликозиди	32 (32,65)	8 (38,09)	1,26 (0,47-3,37)	0,925
Хемомицин	2 (20,04)	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

Анализа података ове студије није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене цефалоспорина ($p=0,424$), цефалоспорина 3. и 4. генерације, квинолона ($p=0,821$) и ($p=0,293$), ванкомицина ($p=0,690$), теикопланина ($p=0,925$), метронидазола ($p=0,350$), карбапенема ($p=0,761$), стрептомицина ($p=0,116$), пиперацилин/тазобактама ($p=0,536$) и аминогликозида ($p=0,925$) између две групе пацијената.

У табели бр. 14 приказан је број дана примене појединих антибиотика у групи пацијената са АЛ и ХЛБ који су ВРЕ колонизовани.

Табела бр. 14 Заступљеност дужине примене појединих врста антибиотика у групи пацијената са АЛ и ХЛБ ВРЕ колонизованих

	АЛ	ХЛБ	OR 95% CI	<i>p</i>
	Маен/ \pm SD	Маен/ \pm SD		
<i>Врсте антибиотика</i>				
Цефалоспорини	8,69 (11,57)	7,75 (5,67)	1,19 (0,80-1,75)	0,875
Цефалоспорини 1.генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 3.генерације	8,69 (11,57)	5,00 (2,82)	0,76 (0,49-1,20)	0,654
Цефалоспорини 4. генерације	8,27 (11,27)	7,50 (2,11)	0,79 (0,51-1,22)	0,552
Амоксицилин	/	/	/	/
Квинолони	10,25 (8,45)	9,75 (6,89)	0,94 (0,94-1,08)	0,851
Ванкомицин	2,15 (5,61)	6,00 (4,14)	1,05 (0,92-1,21)	0,625
Теикопланин	8,50 (6,20)	3,00 (1,41)	1,73 (0,30-9,88)	0,257
Метронидазол	8,45 (5,56)	3,17 (2,85)	2,37 (0,40-10,1)	0,035
Карбапенеми	7,23 (4,45)	8,13 (4,48)	1,00 (0,88-1,13)	0,605
Стрептомицин	2,72 (2,20)	2,33 (1,41)	1,25 (0,40-1,73)	0,629
Сулфаметоксазол+триметоприм	/	/	/	/
Пиперацилин-тазобацтам	7,10 (4,68)	7,80 (4,32)	0,94 (0,79-1,11)	0,757
Аминогликозиди	4,25 (2,91)	5,38 (5,42)	1,11 (0,92-1,33)	0,423
Хемомицин	/	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

У групи пацијената са АЛ који су ВРЕ колонизовани регистрована је значајно чешћа примена метронидазола у односу на групу пацијената са ХЛБ ($p=0,035$).

Анализа података ове студије није доказала постојање статистички значајне разлике у дужини примене цефалоспорина ($p=0,875$), цефалоспорина 3. И 4. генерације, ($p=0,654$) и ($p=0,552$), квинолона ($p=0,851$), ванкомицина ($p=0,625$), теикопланина ($p=0,257$), карбапенема ($p=0,605$), стрептомицина ($p=0,629$), пиперацилин/тазобактама ($p=0,757$) и аминогликозида ($p=0,423$) између две групе пацијената.

У мултиваријантну анализу укључене су све вредности $p \leq 0,1$: пријем на одељење интензивне неге, присуство БИ, извођење стерналне пункције, примена продуката крви и дужина примене метронидазола.

Мултиваријантна анализа је показала да ниједна од варијабли које су у униваријантној анализи биле статистички значајне нису независни фактори ризика за колонизацију ВРЕ пацијената оболелих од АЛ и ХЛБ.

7.5 Униваријантна анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом

У оквиру ове студије анализирана је заступљеност и појединих фактора ризика за колонизацију ВРЕ између пацијената са акутном мијелоидном леукемијом (АМЛ) и акутном лимфобластном леукемијом (АЛЛ) (табела бр.15).

Табела бр.15 Карактеристике пацијената са АМЛ и АЛЛ , униваријантна анализа

Варијабле	AML n-168	ALL n-50	RR (95%CI)	p
Пол			1,10 (0,58-2,08)	0,762
Мушкарци	90 (53,6)	22 (44,0)	/	/
Жене	78 (46,4)	56 (56,0)	/	/
Године (аритметичка средина ± SD)	51,53(13,39)	45,90 (15,38)	0,97 (0,91-1,04)	0,475
ВРЕ колонизовани	70 (42,3)	29 (58,0)	1,82 (0,96-3,44)	0,052
Премештај из друге здравствене установе	33 (19,7)	11 (22,0)	1,11 (0,60-2,04)	0,732
Ургентни Центар	27 (16,1)	9 (18,0)	/	/
Друге здравствене установе	6 (3,60)	2 (4,00)	/	/
Претходне хоспитализације	76 (45,22)	17 (34,78)	0,62 (0,32-1,20)	0,160
Број претходних хоспитализација (аритметичка средина/ ± SD)	0,94 (1,29)	0,82(1,48)	0,93 (0,72-1,19)	0,228
1 хоспитализација	33 (19,6)	5 (10,00)	/	/
2 хоспитализације	20 (11,9)	7 (14,00)	/	/
3 хоспитализације	16 (9,5)	2 (4,00)	/	/
4 хоспитализације	3 (1,8)	1 (2,00)	/	/
5 хоспитализација	5 (3,0)	2 (2,00)	/	/
Пријем на одељење интензивне неге	45 (26,7)	9 (18,0)	0,93 (0,72-1,19)	0,062
Број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ (аритметичка средина/ ±SD)	6,81(9,82)	9,92 (11,11)	1,02 (0,99-1,05)	0,062
Ин фекција	104 (61,9)	37 (74,0)	1,60 (0,80-3,19)	0,181
Централни венски катетер (ЦВК)	125 (74,4)	39 (78,0)	1,22 (0,57-2,59)	0,606
Број дана катетеризације ЦВК (аритметичка средина / ±SD)	23,37(1,01)	24,10 (12,67)	1,00 (0,97-1,03)	0,726
Уринарникатетер (УК)	44 (26,2)	13 (26,0)	0,99 (0,48-2,03)	0,979
Број дана катетеризације УК (аритметичка средина /± SD)	7,36(7,00)	6,62 (4,71)	0,98 (0,88-1,08)	0,720
Механичка вентилација	2	/	/	/
Стерилна пункција	140 (83,3)	39 (78,0)	0,70 (0,32-1,55)	0,389
Ендоскопске интервенције	1	/	/	/
Примена продуката крви	146 (86,9)	42 (84,0)	0,79 (0,32-1,90)	0,601
Исход болести (смтрни исход)	28 (16,7)	8 (16,0)	0,95 (0,40-2,24)	0,911

Анализирано је 218 пацијената и то 168 (77,06%) са АМЛ и 50 (22,94%) са АЛЛ.

У групи пацијената са АМЛ било је 90 (53,6%) мушкараца и 78 (46,4%) жена, а у групи са АЛЛ 22 (44,0%) мушкараца и 56 (56,0%) жена, што статистички није значајна разлика (RR: 1,10; 95% CI: 0,58-2,08; $p=0,762$). Између две групе пацијената такође није уочена статистички значајна разлика ($p=0,475$) у односу на старост пацијената.

У групи са АМЛ на крају хоспитализације 70(42,3%) пацијената било је ВРЕ колонизовано, а у групи са АЛЛ колонизовано је 29 (58,0%) пацијената, што је на граници статистичке значајности (RR: 1,82; 95% CI: 0,96-3,44; $p=0,052$).

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештено је 33 (19,7%) пацијената са АЛЛ и 11 (22,0%) пацијената са АМЛ. Претходне хоспитализације имало је 76 (45,22%) пацијената са АМЛ и 17 (34,78%) пацијената са АЛЛ. Просечан број хоспитализација у групи пацијената са АЛЛ износио је 0,94 (SD±1,29), а у групи са АМЛ 0,82 (SD±1,48). Униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлика у заступљености претходне хоспитализације ($p=0,160$) као ни броја претходних хоспитализација ($p=0,228$) и премештаја из неке друге здравствене установе ($p=0,732$) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената.

Није уочена статистички значајна разлика ($p=0,062$) у односу на заступљеност хоспитализације на ОИН и колонизације ВРЕ–ом између групе пацијената са АМЛ и АЛЛ.

Просечан број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ у групи пацијената са АМЛ износио је 6,81 (SD±9,82), а у групи са АЛЛ 9,92 (SD±11,11) што статистички није значајна разлика (RR: 1,02; 95% CI: 0,99-1,05; $p=0,062$).

У групи са АМЛ код 104 (61,9%) пацијента регистрована је БИ, а у групи са АЛЛ инфекцију је имало 37 (74,0%) пацијената што статистички није значајна разлика (RR: 1,60; 95% CI: 0,80-3,19 ; $p=0,181$).

Пласирање ЦВК и УК, стернална пункција и примена продуката крви скоро подједнако често су били заступљени у обе групе пацијената. Такође, није уочена сатистички значајна разлика у броју дана катетеризације ЦВК и УК између пацијената са АМЛ и АЛЛ.

Механичка вентилација примењена је код 2 пацијента оболела од АМЛ, а ендоскопска интервенција извршена је само код једног пацијента оболелог од АМЛ.

У групи пацијената са АМЛ регистровано је 28(16,7%) смртних исхода, а у групи са АЛЛ 8(16,0%) што статистички није значајна разлика (RR: 0,95; 95%CI: 0,40-2,24; p=0,911).

У табели бр. 16 приказана је заступљеност примене појединих антибиотика у групи пацијената АМЛ и АЛЛ.

Табела бр.16 Заступљеност примене појединих врста антибиотика у пацијената са АМЛ и АЛЛ, униваријантна анализа

Варијабле	AML n-168	ALL n-50	OR 95%CI	p
<i>Врста антибиотика</i>				
Цефалоспорини	42 (25,0)	9 (18,0)	0,65 (0,29-1,46)	0,325
Цефалоспорини 1. генерације	1 (0,6)	/	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 3. генерације	19 (11,3)	5 (10,0)	0,87 (0,30-2,46)	0,795
Цефалоспорини 4. генерације	26 (15,5)	6 (12,0)	0,74 (0,28-1,92)	0,543
Амоксицилин	1	2	/	/
Квинолон	80 (47,6)	38 (76,0)	3,80 (1,82-7,93)	0,000
Ванкомицин	70 (41,7)	16 (32,0)	0,65 (0,33-1,28)	0,221
Теикопланин	23 (13,7)	9 (18,0)	1,38 (0,59-3,22)	0,451
Метронидазол	55 (32,7)	11 (20,0)	0,57 (0,27-1,21)	0,150
Карбапенеми	101 (60,1)	21 (42,0)	1,45(0,24-0,88)	0,025
Стрептомицин	48 (28,6)	15 (30,0)	1,07 (0,53-2,13)	0,845
Сулфаметоксазол+триметоприм	13 (7,7)	4 (8,00)	1,03 (0,32-3,33)	0,952
Пиперацилин-тазобактам	58 (34,5)	17 (34,0)	0,97 (0,50-1,90)	0,945
Аминогликозиди	67 (39,9)	21 (42,0)	1,09 (0,57-2,07)	0,789
Хемомицин	4	/	/	/
Клиндамицин	1	/	/	/

Анализа података није показала постојање статистички значајне разлике у примени антибиотика из групе цефалоспорина (p=0,325), 3. и 4.групе цефалоспорина (p=0,795) и (p=0,543),

Антибиотик из групе квинолона примењиван је чак код 76,0% пацијената са АЛЛ, што је статистички значајно чешће у односу на групу са АМЛ где је примењен код 47,6% пацијената (RR: 3,80; 95%CI:1,82-7,93; p=0,000).

Униваријантном анализом утврђено је да постоји статистички значајна разлика у заступљености примене карбапенема у група пацијената са АЛЛ у односу на пацијенте са АМЛ (RR:1,45; 95%CI:0,24-0,88; p=0,025).

Анализа података ове студије није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене ванкомицина (p=0,221), таргоцида (p=0,451), метронидазола (p=0,150), стрептомицина (p=0,845), сулфаметоксазол+триметоприма (p=0,952) и аминогликозида (p=0,789) између две групе пацијената.

Хемомицин је примењен у терапији код четири пацијента са АМЛ а клиндамицин код једног пацијента са АМЛ. У табели бр. 17 приказана је дужина примене појединих антибиотика у групи пацијената са АМЛ и АЛЛ.

Табела бр.17 Дужина примене појединих врста антибиотика код пацијената са АМЛ и АЛЛ, униваријантна анализа

	АМЛ	АЛЛ	OR 95% CI	p
	Аритметичка средина (\pm SD)	Аритметичка средина (\pm SD)		
<i>Врста антибиотика</i>				
Цефалоспорини	6,54(9,10)	9,78(7,48)	1,03 (0,96-1,10)	0,325
Цефалоспорини 1. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	/
Цефалоспорини 3.генерације	6,21 (8,65)	6,20 (6,61)	0,85 (0,85-8,68)	0,998
Цефалоспорини 4. генерације	5,40 (5,91)	9,83 (8,15)	1,08 (0,96-1,22)	0,136
Амоксицилин	/	/	/	/
Квинолони	13,86 (9,71)	15,05 (10,06)	1,01 (0,97-1,05)	0,540
Ванкомицин	8,36 (6,92)	7,56 (4,89)	0,98 (0,89-1,07)	0,665
Теикопланин	7,87 (3,93)	7,33 (6,30)	0,97(0,81-1,16)	0,765
Метронидазол	9,11(5,46)	9,73 (7,26)	1,01 (0,91-1,13)	0,747
Карбапенеми	9,08 (4,43)	9,10 (5,51)	1,00 (0,90-1,10)	0,989
Стрептомицин	2,46 (1,65)	2,80 (2,42)	1,09 (0,82-1,46)	0,536
Сулфаметоксазол+триметоприм	5,85 (6,12)	4,00 (2,94)	0,90 (0,62-1,29)	0,575
Пиперацилин-тазобактам	6,7 1(4,27)	7.71 (4,02)	0,90 (0,93-1,20)	0,391
Аминогликозиди	4,03 (3,67)	5,24 (3,57)	1,08 (0,95-1,16)	0,190
Хемомицин	/	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

Униваријантна анализа није показала постојање статистичке значајности у заступљености примене антибиотика из групе цефалоспорина (p=0,325) као и примене цефалсопорина 3.

и 4. генерације ($p=0,998$) и ($p=0,136$), квинолона ($p=0,540$), ванкомицина ($p=0,665$), теикопланина ($p=0,765$), метронидазола ($p=0,747$), стрептомицина ($p=0,536$), карбапенема ($p=0,989$), сулфаметоксазол+триметоприма ($p=0,575$), пиперацилин-тазобактама ($p=0,391$) и аминогликозида ($p=0,190$) између групе пацијената са АЛЛ и АМЛ.

7.6 Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом који су на отпусту били ВРЕ колонизовани

У оквиру ове студије анализирана је и заступљеност појединих фактора ризика за колонизацију ВРЕ код пацијената оболелих од АМЛ и АЛЛ који су у току хоспитализације постали ВРЕ колонизовани (табела бр.18).

Табела бр.18 Карактеристике пацијената са АМЛ и АЛЛ , униваријантна анализа

Варијабле	АМЛ n-70	АЛЛ n-29	RR (95%CI)	p
Пол			0,77 (0,32-1,85)	0,504
Мушкарци	43 (61,42)	16 (55,17)		
Жене	27 (38,57)	13 (44,82)		
Године (аритметичка средина ± SD)	51,67 (12,54)	44,71 (17,00)	3,07 (1,00-13,79)	0,014
Премештај из друге здравствене установе	17 (24,28)	6 (20,68)	1,01 (0,44-2,99)	0,970
Ургентни Центар	15 (88,23)	4 (66,6)	/	/
Друге здравствене установе	2 (11,76)	2 (33,33)	/	/
Претходне хоспитализације	34 (48,57)	11 (37, 93)	0,65 (0,60-1,20)	0,335
Број претходних хоспитализација				
(аритметичка средина ± SD)	1,10 (1,41)	0,38 (0,49)	0,85 (0,60-1,20)	0,367
Ниједна хоспитализација	35(50)	18 (62,1)	/	/
1 хоспитализација	13 (18,61)	2 (6,92)	/	/
2 хоспитализације	10 (14,31)	6 (20,75)	/	/
3 хоспитализације	7 (10,00)	2 (6,92)	/	/
4 хоспитализације	2 82,90)	1 (3,34)	/	/
5 хоспитализација	3 84,32)	/	/	/
Пријем на одељење интензивне неге	55 (78,57)	16 (55,17)	0,99 (0,99-1,00)	0,888
Број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ				
(аритметичка средина и ± SD)	15,47 (88,63)	17,10 (89,43)	1,94 (0,52-2,41)	0,461
Ин фекција	36 (51,42)	16 (55,17)	0,87 (0,60-1,25)	0,458
Централни венски катетер (ЦВК)	53 (75,71)	22 (75,8)	1,00 (0,36-2,77)	0,988
Број дана катетеризације ЦВК				
(аритметичка средина и ± SD)	24,58 (10,93)	24,32 (14,35)	1,37 (0,51-3,77)	0,999
Уринарни катетер (УК)	15 (21,42)	8 (27,5)	3,05 (0,61-6,78)	0,510
Број дана катетеризације УК				
(аритметичка средина и ± SD)	15 (21,42)	8,25 (5,17)	1,18 (0,27-1,93)	0,731
Механичка вентилација	1 (1,42)	/	/	/
Стернална пункција	60 (85,71)	22 (75,86)	0,52 (0,17-1,54)	0,242
Ендоскопске интервенције	4 (5,71)	/	/	/
Примена продуката крви	63 (90,00)	25 (86,20)	0,69 (0,18-2,58)	0,586
Исход болести (смтрни исход)	7 (10,00)	5 (17,24)	1,87 (0,54-0,48)	0,000

Анализирано је 99 пацијената и то 70 (77,06%) са АМЛ ВРЕ и 29 (22,94%) са АЛЛ који су на отпусту били ВРЕ колонизовани.

У групи пацијената са АМЛ било је 43 (61,42%) мушкараца и 27 (38,57%) жена, а у групи са АЛЛ 16 (55,17%) мушкараца и 13(44,82%) жена, што статистички није значајна разлика (RR: 0,77; 95% CI: 0,32-1,85; p=0,504).

Између две групе пацијената уочена је статистички значајна разлика (p=0,014) у односу на старост пацијената. Средња вредност броја година у групи пацијената са АМЛ износила је 51,67 (SD±12,54), а у групи са АЛЛ 44,71(SD ±17,00), (RR:3,07;1,00-13,79).

Из друге здравствене установе на Клинику за хематологију премештено је 17(24,28%) пацијената са АМЛ и 6 (20,68%) пацијената са АЛЛ. Претходне хоспитализације имала су 34(48,57%) пацијента са АМЛ и 11 (37,93%) пацијената са АЛЛ. Просечан број хоспитализација у групи пацијената са АМЛ износио је 1,01 (SD±1,41), а у групи са АЛЛ 0,38 (SD±0,49).

Униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлика у заступљености претходне хоспитализације (p=0,335) као ни броја претходних хоспитализација (p=0,367) и премештаја из неке друге здравствене установе (p=0,970) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената.

Просечан број дана хоспитализације пре изолације ВРЕ у групи пацијената са АМЛ износио је 15,47 (SD± 88,63), а у групи са АЛЛ 17,10 (SD ±89,43) што статистички није значајна разлика (p=0,461), као ни разлике у односу на заступљеност хоспитализације на ОИН и колонизације ВРЕ–ом између групе пацијената са АМЛ и АЛЛ колонизованих ВРЕ (p=0,888).

У групи са АМЛ код 36(51,42%) пацијената регистрована је БИ, а у групи са АЛЛ инфекцију је имало 16 (55,17%) пацијената , што статистички није значајна разлика (RR: 0,87; 95% CI: 0,60-1,25; p=0,458).

Пласирање ЦВК ,УК , стернална пункција и примена продуката крви скоро подједнако често су били заступљени у обе групе пацијената.

Осим тога, у нашем испитивању није уочена сатистички значајна разлика у броју дана катетеризације ЦВК и УК између пацијената са АМЛ и АЛЛ.

Механичка вентилација примењена је код 1 пацијента оболелог од АМЛ, а ендоскопска интервенција извршена је само код 4 пацијента код којих је дијагностикована АМЛ.

У групи пацијената са АМЛ који су колонизовани ВРЕ регистровано је 7(10,00%) смртних исхода, а у групи са АЛЛ 5 (17,24%), што је статистички значајна разлика (RR: 1,87; 95% CI: 0,54-0,48; p=0,000).

У табели бр. 19 приказана је заступљеност примене појединих антибиотика у групи пацијената са АМЛ и АЛЛ ВРЕ колонизоваих на отпусту.

Табела бр. 19 Заступљеност примене појединих врста антибиотика у пацијената са АМЛ и АЛЛ ВРЕ колонизованих на отпусту, униваријантна анализа

Варијабле	АМЛ н-70 н/%	АЛЛ н-29 н/%	OR 95% CI	<i>p</i>
Цефалоспорини	17 (24,28)	8 (27,5)	1,01 (0,41-2,91)	0,847
Цефалоспорини 1. генерације	/		/	/
Цефалоспорини 2. генерације	/		/	/
Цефалоспорини 3. генерације	5 (7,14)	5 (17,24)	1,00 (0,91-1,10)	0,900
Цефалоспорини 4. генерације	13 (18,57)	5 (17,24)	1,03 (0,93-1,13)	0,519
Амоксицилин	/	/	/	/
Квинолони	32 (45,71)	22 (75,86)	4,11 (1,48-11,37)	0,006
Ванкомицин	20 (28,5)	9 (31,03)	1,06 (0,41-2,68)	0,919
Теикопланин	5 (18,57)	5 (17,24)	2,70 (0,72-10,19)	0,141
Метронидазол	17 (24,28)	4 (13,79)	0,46 (0,14 1,51)	0,201
Карбапенеми	30 (42,85)	11 (37,93)	0,81 (0,33-1,97)	0,651
Стрептомицин	15 (21,42)	8 (27,58)	1,28 (0,47-3,45)	0,618
Сулфаметоксазол+триметоприм	/	/	/	/
Пиперацилин-тазобацтам	25 (35,71)	6 (20,68)	0,44 (0,15-1,22)	0,116
Аминогликозиди	23 (32,85)	10 (34,48)	1,00 (0,402,50)	0,985
Хемомицин	/	/	/	/
Клиндамицин	/	/	/	/

Антибиотик из групе квинолона примењиван је код чак 76% пацијената код којих је дијагностикована АЛЛ, што је статистички значајно чешће у односу на групу са АМЛ где је овај антибиотик примењен код 45,71% пацијената (RR:4,11; 95%CI: 1,48-11,37; p=0,006).

Анализа података није показала постојање сатистички значајне разлике у примени антибиотика из групе цефалоспорина ($p=0,847$), као ни у примени поједних група цефалоспорина између две испитиване групе са АЛЛ и АМЛ.

Осим тога, униваријантна анализа није показала разлику у учесталости примене ванкомицина ($p=0,919$), теикопланина ($p=0,141$), метронидазола ($p=0,201$), карбапенема ($p=0,651$), стрептомицина ($p=0,618$), аминогликозида ($p=0,985$), и пиперацилин-тазобактама ($p=0,116$).

У табели бр.20 приказана је заступљност примене појединих антибиотика у групи пацијаната са АМЛ и АЛЛ.

Табела бр. 20 Дужина примене појединих врста антибиотика у пацијената са АМЛ и АЛЛ ВРЕ колонизованих на отпусту, униваријантна анализа

Врсте антибиотика	АМЛ	АЛЛ	OR 95% CI	<i>p</i>
	Аритметичка средина (\pm SD)	Аритметичка средина (\pm SD)		
Цефалоспорини	8,56 (13,79)	9,88 (7,95)	1,54 (0,37-2,34)	0,641
Цефалоспорини 1. генерације	/	/	/	
Цефалоспорини 2. генерације	/	/	/	
Цефалоспорини 3. генерације	12,60 (15,46)	6,20 (6,61)	1,01 (0,21-1,88)	0,901
Цефалоспорини 4. генерације	5,92 (7,58)	10,00 (9,11)	0,95 (0,12-1,88)	0,514
Амоксицилин	/			
Квинолони	11,06 (9,55)	9,36 (5,89)	1,77 (0,16-5,37)	0,302
Ванкомицин	7,52 (9,58)	6,22 (3,07)	1,25 (0,29-2,07)	0,717
Текопланин	8,40 (4,27)	8,60 (8,26)	0,70 (0,51-2,27)	0,212
Метронидазол	7,65 (4,67)	1,50 (6,95)	0,97 (0,19-1,90)	0,981
Карбапенеми	7,20 (4,01)	7,64 (5,66)	1,02 (0,22-1,83)	0,853
Стрептомицин	2,33 (1,63)	3,6 (3,15)	0,35 (0,23-1,17)	0,186
Сулфаметоксазол+триметоприм	/			
Пиперацилин-тазобактам	7,12 (5,00)	9,17 (3,71)	0,97 (0,26-0,38)	0,463
Аминогликозиди	4,09 (3,04)	4,80 (2,93)	0,58 (0,90-1,43)	0,649
Хемомицин	/	/	/	
Клиндамицин	/	/	/	

Анализа података у нашем испитивању није показала постојање статистички значајне разлике у дужини примене антибиотика из групе цефалоспорина (p=0,641) 3. и 4. генерације (p=0,901) и (p=0,514).

Униваријантном анализом такође није уочено да постоји статистички значајна разлика у дужини примене квинолона (p=0,302), ванкомицина (p=0,717), теикопланина (p=0,212), метронидазола (p=0,981), стрептомицина (p=0,186), карбапенема (p=0,853), пиперацилин-тазобактама (p=0,463) и аминогликозида (p=0,649) између две групе пацијената са АЛЛ и АМЛ колонизованих ВРЕ.

У мултиваријантну анализу укључене су све вредности $p \leq 0, 1$: године старости, исход болести (смртни исход) и примена квинолона. (Табела бр.21).

Табела бр.21 Независни фактори ризика за колонизацију пацијената са АМЛ и АЛЛ који су на пријему били ВРЕ негативни а на отпусту ВРЕ позитивни, мултиваријантна анализа

	B	SE	95% CI	P
Године старости	0,043	0,018	0,925-0,991	0,014
Примена квинолона	1.659	0,567	1,728-15,975	0,003

Мултиваријантна анализа показала је да су независни фактори ризика за колонизацију ВРЕ код пацијената са АМЛ и АЛЛ године старости и примена квинолона.

8. ДИСКУСИЈА

8.1.Дескрипција популације обухваћене испитивањем

Бројни су фактори ризика за нозокомијалну колонизацију и инфекције ВРЕ. Пацијенти оболели од хематолошких малигних болести, као и пацијенти на програму трансплантације коштане сржи и солидних органа у највећем су ризику за настанак ВРЕ колонизације и инфекције (141,142).

Резултати неколико одвојених судија показују да стопе преваленције ВРЕ колонизације код хоспитализованих пацијената варирају од 1,5% до 32% (136,153) док је стопа преваленција ВРЕ колонизације код ВРЕ не хоспитализованих пацијентима много нижа и креће се од 1-3.5% (128, 154).

Наше испитивање обухватило је 407 пацијената хоспитализованих на Клиници за хематологију у периоду од две године. Од укупног броја хоспитализованих пацијената 358 (78%) на пријему су били ВРЕ негативни, док је код 49 (12%) на пријему из столице изолован ВРЕ (Табела бр.1).

Song и сарадници, из Универзитетске болнице у Сеулу, испитивали су факторе ризика за колонизацију ВРЕ између две групе пацијената на ОИН. Прву групу од 34 пацијента чинили су пацијенти којима је ректални брис узиман у току 48х од пријема у ОИН а који су били ВРЕ колонизовани, док су контролну групу чинила 34 пацијента која су била хоспитализована на ОИН дуже од 48 х, а који нису ВРЕ колонизовани. Униваријантна анализа је показала да су претходне хоспитализације уназад годину дана статистички значајно чешће биле регистроване у ВРЕ колонизованих пацијената. Осим тога, статистичка значајност је уочена и у односу на пут пријема на ОИН ($p=0,01$). Из групе ВРЕ колонизованих 21(62%) пацијент је примљен на ОИН са других одељења (6(18%) са хематологије, 6(17,6%), 5(14,7%) инфективног одељења, 5(14,7%) хепатологије, 5(14,7%) неурохирургије), а из контролне групе 13 (38%) пацијената. У групи неколонизованих пацијената 32(94%) је на ОИН дошло од куће што је статистички значајно чешће у односу на 16(47%) из групе ВРЕ колонизованих. Код 13 (38%) пацијената из групе колонизованих пријем на ОИН извршен је из терцијерне здравствене установе, а из контролне групе 2(5,8%) што је статистички значајна разлика (155).

Проспективна кохортна студија спроведена у Northwestern University Medical School Chicago (САД), у периоду од три месеца испитивала је факторе ризика за колонизацију ВРЕ код хематолошко-онколошких пацијената. Клициоништво је утврђивано узимањем перианалног или ректалног бриса. Резултати униваријантне анализе показали су да су претходне хоспитализације на одељењу интензивне неге (ОИН) 3 месеца пре пријема у болницу и превод са неког другог одељења фактори ризика за ВРЕ колонизацију (156).

За разлику од ових истраживања, резултати нашег испитивања нису уочили статистички значајну разлику у односу на претходне хоспитализације, број претходних хоспитализација и начин пријема на Клинику за хематологију између ВРЕ колонизованих и ВРЕ неколонизованих пацијената на пријему (Табела бр.2).

Истовремено, униваријантна анализа показала је постојање статистичке значајности на ОИН у групи ВРЕ колонизованих пацијената ($p=0,002$) (Табела бр.2). Мултиваријантна анализа показала је да је пријем на ОИН независан фактор ризика за колонизацију ВРЕ (Табела бр.3).

Suntharam и сарадници су у свом истраживању показали да су пацијенти у групи ВРЕ колонизованих били у 8,9 пута већем ризику од смртог исхода у односу на пацијенте у групи ВРЕ неколонизованих (156).

Papadimitro и сарадници спровели су испитивање на ОИН са циљем да утврде повезаност ВРЕ колонизације на пријему и преживљавања на том одељењу. Резултати анализе су показали да је од 275 пацијената који су преживели ВРЕ колонизација на пријему била заступљена код 33(11,9%) а у групи од 108 умрлих код 24 (22,6%) што је статистички значајна разлика (157).

Резултати анализе популације обухваћене нашим испитивањем поклапају се са резултатима ових студија и показују да су ВРЕ колонизовани пацијенти били у 2 пута већем ризику од смртог исхода у односу на групу ВРЕ неколонизованих ($p=0,030$) (Табела бр.2).

8.2. Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпуста

Иако су део нормалне физиолошке флоре људи ентерококе данас представљају значајне узрочнике инфекција, посебно хемато-онколошких пацијената и пацијената хоспитализованих на ОИИ (23,158). Ови пацијенти су као и трансплантирани у високом ризику за настанак колонизације и инфекције ВРЕ (23,158).

Као важни фактори ризика за колонизацију и инфекцију ВРЕ наводе се године старости, тежина основног обољења, хроничне болести бубрега и јетре, примена инвазивних дијагностичких и терапијских процедура, гастроинтестиналне операције, близак контакт са ВРЕ позитивним пацијентима, примена антибиотика широког спектра као и продужена хоспитализација(109,143,144).

8.2.1. Стопе ВРЕ колонизације

Резултати неких студија показују веома различите стопе ВРЕ колонизације међу хематолошким и пацијентима са трансплантацијом коштане сржи и то у распону од 5% до 27%. У Кореји је на одељењу хематологије Универзитетске болнице у Сеулу, од 82 пацијената код 17(21%) из ректалног бриса изолован ВРЕ (140).

Једно истраживање спроведено у Канади обухватило је 88 ВРЕ колонизованих или инфицираних и 38 пацијената који су са њима били хоспитализовани у истој соби. Од 38 пацијената 8(21%) је у току хоспитализације колонизовано ВРЕ (159).

Sakka и сарадници са Медицинског факултета у Атини спровели су скрининг међу пацијентима на интерном одељењу и установили да је од 159 пацијената њих 53(33%) било ВРЕ позитивно (127).

У групи хематолошких пацијената у болници у Лиможу у Француској, од 70 пацијената код 36(37%) регистровано је ВРЕ клицоноштво (136).

Mc Neil је анализирајући пацијенте који су били кандидати за трансплатацију јетре, на узорку од 375 пацијената утврдио ВРЕ клицоноштво код 50(13,3%) пацијената (160).

Резултати испитивања спроведеног 2011.год. на Клиници за хематологију Клиничког центра Србије, на узорку од 70 пацијената, показали су да је 5(7%) пацијената на пријему

било ВРЕ колонизовано а да је од 65 ВРЕ негативних на пријему 27(41.53%) колонизовано током текуће хоспитализације.

Резултати нашег испитивања указују на високу учесталост ВРЕ колонизације међу хематолошким пацијентима. Од 358 пацијената ВРЕ негативних на пријему, 126 (35,20%) на отпусту је било ВРЕ колонизовано (Табела бр. 4).

8.2.2 Пол и узраст пацијената

Има студија које наводе да су пол у старост пацијената фактори ризика за ВРЕ колонизацију и инфекцију.

На одељењу хематологије Универзитетске болнице у Сеулу, Северна Кореја, у периоду од 1. јануара до 30. априла 2002.год регистрована је епидемије узрокована ВРЕ. У том периоду извршен је скрининг свих пацијента (82) и особља (31) на присуство ВРЕ узимањем столице/ректалног бриса на анализу. Колонизација ВРЕ значајно чешће је била заступљена код пацијената мушког пола (140).

Група аутора из Грчке која је испитивала факторе ризика на одељењима интерне медицине Универзитета у Солуну, показала је да је просечна вредност броја година старости пацијената у групи ВРЕ колонизованих износила 60,7(СД±16,2) а у групи неколонизованих 47,7(СД±26,1) што је статистички значајна разлика ($p=0,002$), док на супрот овом резултату нису уочили разлику у заступљности пола између ове две групе испитаника (161).

Једно истраживање спроведено у Канади обухватило је 88 ВРЕ колонизованих или инфицираних и 38 пацијената који су са њима били хоспитализовани у истој соби. Од 38 пацијената 8(21%) је у току хоспитализације колонизовано ВРЕ. ВРЕ колонизација је значајно чешће била заступљена у особа старијих од 60 година (159).

Насупрот резултатима добијеним у ова два испитивања, *Sakka* и сарадици нису уочили постојање статистички значајне разлике у односу на пол и године старости између групе ВРЕ колонизованих и неколонизованих пацијената (127).

Mc Nail и сарадници такође у свом испитивању нису уочили статистички значајну разлику у заступљености година старости ($p=0,120$) и пола ($p=0,350$) између две групе испитаника у групи пацијената који су били кандидати за трансплатацију јетре (160).

Резултати у овом делу нашег испитивања нису уочили статистички значајну разлику у заступљености пола ($p=0,524$) и година старости ($p=0,174$) између ВРЕ колонизованих на отпусту и неколонизованих пацијената на пријему на Клинику за хематологију (Табела бр. 4).

8.2.3. Основна болест (хематолошке дијагнозе)

Испитивање које су спровели *Matar* и сарадници из Универзитетске болнице у Хјустону САД обухватило је 2115 пацијената хоспитализованих у том периоду који су оболели од хематолошких малигнух болести (ХМБ) и 8538 пацијената оболелих од тумора солидних органа (ТСО). Сви са ХМБ су подељени у три групе: оболели од леукемије (995), пацијенти код којих је извршена трансплантација коштане сржи (ТКС) и оболели од лимфома (507). У групи пацијената оболелих од леукемије 59 (5,9%) било је ВРЕ колонизовано, у групи са ТКС 32 (4,7%) а групи са лимфомима 11(2,2%). Пацијенти оболели од акутне леукемије и са ТКС значајно чешће су били ВРЕ колонизовани у односу на пацијенте са лимфомима ($p<0,05$) (153).

Једно друго испитивање показало је да су хематолошки пацијенти у четири пута већем ризику за колонизацију ВРЕ у односу на пацијенте оболеле од дијабетеса, реналне инсуфицијенције. У групи ВРЕ позитивних 18(34%) пацијената имало је неко хематолошко обољење, а у групи ВРЕ негативних 106 (11.3%) што је статистички значајна разлика (127).

Наши резултати у овом делу испитивања указују да је ВРЕ клицоношто заступљено у 98 (77,78%) пацијената оболелих од АЛ у односу на групу пацијената са ХЛБ где је ВРЕ клицоноштво регистровано код 121(52,12%) пацијента, што је статистички значајна разлика (RR:3,74,ЦИ%2,17-6,41;p=0,000).

Мултиваријантна анализа је показала да је основна болест (хематолошка дијагноза) независтан фактор ризика за колонизацију пацијената ВРЕ ($p=0,004$)(Табела бр. 7).

8.2.4. Премештај из друге здравствене установе, пријем на ОИИ и претходне хоспитализације

Sakka сарадници указују на значај претходне хоспитализације као фактора ризика за колонизацију ВРЕ. У групи ВРЕ позитивних пацијената 40(50%) било је хоспитализовано у претходних 6 месеци а у групи ВРЕ неколонизованих 55(53%), што указује да су пацијенти који су претходно били хоспитализовани у 3,6 пута већем ризику за колонизацију ВРЕ. Осим овога, значајан резултат овог испитивања је да су пацијенти који су у претходних 6 месеци били хоспитализовани на ОИИ у 11,6 пута већем ризику за ВРЕ колонозацију у односу на пацијенте који нису били хоспитализовани на ОИИ (127).

Група аутора из Аустралије спровела је обимну проспективну кохортну студије која је трајала 15 месеци и која је обухватила 3458 пацијената из 3 универзитетске болнице у Мелбурну (Alfred Hospital, Austin Repatriation Medical Centre i Monash Medical Centre). Пацијенти који су обухваћени студијом били су хоспитализовани на ОИИ (општа и кардиохирургија), одељењу трансплантације (јетре, плућа и срца), одељењу нефрологије и хематологије. Укупно је анализирано 8953 ректалних брисева од 3458 пацијената од којих је код 66 (1,9%) регистровано ВРЕ клицоноштво. Од укупно 2612 пацијената, код којих су ректални брисеви узимани 2 дана после пријема код 19 (0,6%) пацијената било је ВРЕ позитивно. Резултати студије су показали да стопе колонизације ВРЕ расту са дужином хоспитализације. Занимљиво је да пацијенти који су директно из опште популације примљени на одељење трауматологије нису били колонизовани ВРЕ. Најнижа стопа ВРЕ колонизације (0,4%) регистрована је код пацијената који су директно примљени на одељење на коме се спроводила студија. Стопа ВРЕ колонизације од 0,8% регистрована је код пацијената који су претходно били хоспитализовани од 1-8 дана на неком другом одељењу, док су највише стопе (1,9%) забележене код пацијената код којих је дужина претходне хоспитализације била дужа од 8 дана (150).

Oh и сарадници такође указују да је продужена хоспитализација пацијената фактор ризика за ВРЕ колонизацију (140).

О значају дужине хоспитализације и хоспитализације на ОИИ као фактора ризика указују и друга слична испитивања. На одељењу трансплантације солидних органа Univerziteta

Midcigen, САД, просечно време хоспитализације у групи ВРЕ колонизованих пацијената који су чекали трансплантацију јетре износило је 16(SD±15,9) дана, а у групи неколонизованих 3,9 (SD±6,8) што је статистички значајна разлика (p=0,001). Осим тога, просечна дужина хоспитализације на ОИИ у групи ВРЕ колонизованих била је дужа и износила је 1,7(SD±5,1), за разлику од друге групе пацијената који су просечно били хоспитализовани 0,5(SD±2,0) дана (p=0,001). Исти испитивање је показало да су пацијенти, који су након трансплантације постали ВРЕ, просечно били хоспитализовани 1,5(SD±4,2) дана а ВРЕ негативни 0,43(SD±1,6) што је статистички значајно (p=0,005) (160).

Истраживање које су спровели *Song* и аутори указује да су претходне хоспитализације уназад годину дана значајно чешће заступљене у групи ВРЕ колонизованих пацијената. Осим тога, статистичка значајност у овој студији уочена је и у односу на пут пријема на ОИИ (p=0,01). Из групе ВРЕ колонизованих 21(62%) пацијената примљено је на ОИИ са других одељења 6(18%) са хематологије, 6(17,6%) инфективног одељења, 5(14,7%) хепатологије, 5(14,7%) неурохирургије, а из контролне групе 13(38%) пацијената, што је статистички значајна разлика. У групи неколонизованих пацијената 32(94%) је на ОИИ дошло од куће што је статистички значајно чешће у односу на 16 (47%) из групе ВРЕ колонизованих. Код 13 (38%) пацијента из групе колонизованих пријем на ОИИ извршен је из терцијерне здравствене установе, а из контролне групе 2(5,8%) што је статистички значајна разлика. Независтан фактор ризика за колонизацију ВРЕ у овој студији била је врста пребивалишта пре пријема на ОИИ (од куће или из терцијерне здравствене установе) (155).

Група аутора из *Northwestern memorial Hospital, Chicago* (САД), испитивала је факторе ризика за колонизацију онколошко-хематолошких пацијената за настанак ВРЕ колонизације. У групи пацијената ВРЕ колонизованих срења вредност дужине хоспитализације износила је 31 дан, а у групи ВРЕ неколонизованих 6 дана што је статистички значана разлика (p=0,01). Осим овога, испитивање је показало да су ВРЕ колонизовани пацијенти знатно учсталије примани на ОИИ (p=0,003) или је пријем на Клинику вршен преводом са неког другог одељења (p=0,001) (160)

У овом делу нашег испитивања униваријантном логистичком регресионом анализом није уочена разлику у заступљености претходне хоспитализације (p=491), броја претходних

хоспитализација ($p=0,871$) и премештаја из неке друге здравствене установе ($p=0,145$) на Клинику за хематологију између две испитиване групе пацијената. Такође, није уочена статистички значајна разлика у заступљености хоспитализације на ОИИ ($p=0,323$) у групи ВРЕ колонизованих и неколонизованих пацијената (Табела бр. 4).

8.2.5 Инвазивне дијагностичке и терапијске процедуре

Присуство инвазивних дијагностичких процедура је важан фактор ризика за инвазивне ВРЕ инфекције. Међутим, и даље остаје нејасно да ли су ЦВК и УК стварни путеви уласка ВРЕ и један од механизма настанка ВРЕ инфекције, или је примена катетера показатељ тежине обољења и присутног коморбидитета а самим тим често удружена и са продуженом хоспитализацијом. (171).

Група аутора из Грчке у свом испитивању показала је да је присуство инвазивних дијагностичких и терапијских процедура (пласирање ЦВК или УК) важан фактор ризика за колонизацију ВРЕ. У групи ВРЕ колонизованих 33(67,3%) пацијената имало је пласиран ЦВК или УК, а у групи ВРЕ неколонизованих 102 (21,6%), што указује да су пацијенти код којих су пласирани ЦВК или УК били у 7,5 пута већем ризику за колонизацију ВРЕ (127).

Такође, испитивање које је спровела група аутора са Универзитета у Торонту показала је да је УК био значајно чешће пласиран у групи пацијената са ВРЕ (159).

Проспективна кохортна студија спроведена у University Hospital Midcigen, САД, у Центру за трансплантацију јетре анализирана је пласирање ЦВК И УК као факторе ризика за колонизацију ВРЕ. У групи ВРЕ колонизованих који су били кандидати за трансплантацију јетре 17(34%) пацијената имало је пласирана ЦВК, а у групи ВРЕ негативних 29(8,9%). У групи ВРЕ колонизованих 16(32%) пацијената имало је пласиран УК а у групи ВРЕ негативних 44(13,9%), што је статистички значајна разлика и показује да су пацијенти који су имали пласиран ЦВК били у 5,3 пута већем ризику за колонизацију овим узрочником, док су пацијенти са пласираним УК били у 3 пута већем ризику (160).

Насупрот резултатима наведених испитивања, *Matalidis* и сарадници нису показали постојање статистички значајне разлике у заступљености пласирања ЦВК, УК, примене

механичке вентилације и ендоскопских процедура између групе ВРЕ колонизованих и ВРЕ неколонизованих пацијената (161).

Резултати нашег испитивања су показали да је ЦВК значајно чешће био пласиран код ВРЕ колонизованих и да су ови пацијенти били у 2,64 пута већем ризику за настанак ВРЕ колонизације ($p=0,000$). Просечан број дана катетеризације ЦВК-ом у групи ВРЕ неколонизованих износио је 9,63($SD\pm 12,76$) дана, а у групи колонизованих 17,48($SD\pm 16,45$) дана што је униваријантна анализа показала као статистички значајну разлику ($p=0,000$).

Мултиваријантна анализа је показа да је дужина катетеризације ЦВК независан фактор ризика за колонизацију пацијената ВРЕ ($p=0,000$) (Табела бр. 7).

Осим тога, примена продуката крви, која је значајно чешће била примењивана у групи ВРЕ колонизованих пацијената мултиваријантном анализом је доказана као независан фактор за ВРЕ колонизацију ($p=0,002$) (Табела бр. 7).

Стернална пункција вршена је код 125 (53,87%) ВРЕ неколонизованих пацијената а у групи колонизованих код 90 (71, 42%) што је такође статистички значајна разлика ($p=0,001$).

У нашем испитивању није уочена статистичка значајност у заступљености пласирања УК, дужине катетеризације УК-ом, док је само по један болесник из обе групе био на механичкој вентилацији (Табела бр.4).

8.2.6 Примена антибиотика

Бројна испитивања истраживала су утицај претходне антимикуробне терапије као фактора ризика за колонизацију и инфекцију ВРЕ, али су истовремено ова испитивања дала и врло контроверзне резултате (81,160,).

Најзначајнији антимикуробни лекови чија се примена повезује са појавом ВРЕ су ванкомицин (162,163) и цефалоспорини (162,163,164).

Важно је истаћи и сугестију *Harbartha* и сарадника који сматрају да када се разматра могући утицај антимикуробних лекова на настанак ВРЕ колонизације треба разликовати да

ли је пацијент колонизован ВРЕ у току хоспитализације (cross transmission) или је до настанка резистенције претходно осетљивих ентерокока дошло in vivo трансфером гена резистенције (165). Антибиотици играју кључну улогу у патогенези ВРЕ и интенстиналне колонизације ВРЕ. Истраживања спроведена на анималним моделима (мишјим моделима) показују да се могући утицај антибиотика на колонизацију ВРЕ манифестује поремећајем анаеробне микрофлоре која инхибира ВРЕ, чиме се истовремено фаворизује раст и размножавање ВРЕ (166).

У три одвојене case control студије доказано је да је примена ванкомицина, 3.генерације цефалоспорина, антианаеробних лекова, цiproфлoксацина и аминогликозида повезана са настанком колонизације и инфекције ВРЕ (167,168,169).

Примена цефалоспорина проширеног спектра често је повезана са колонизацијом ГИТ ВРЕ. Резултати ретроспективне студије у Канади показали су да су цефалоспорини 4.генерације статистички значајно чешће примењивани у групи пацијената који су били ВРЕ колонизовани ($p=0,002$) (159).

Идентичне резултате објављују и други аутори. *Askarian* и сарадници у првом истраживању ВРЕ клицоноштва у Ирану, указује да је примена цефалоспорина 3. генерације значајно чешће регистрована у групи ВРЕ колонизованих пацијената ($p=0,004$) (170).

McNeil је анализирајући пацијенте који су били кандидати за трансплантацију јетре испитивао примену појединих врста антибиотика као фактора ризика за колонизацију ВРЕ. У групи ВРЕ позитивних цефалоспорина 3. генерације примало је 16(32%) пацијената а у групи ВРЕ негативних 23(7,1%), што је статистички значајна разлика и показује да су пацијенти који су примали цефалоспорине 3. генерације били у 6 пута већем ризику за колонизацију овим узрочником (160).

У истом испитивању на узорку од 120 пацијента код 22 (18,3%) је након трансплантације јетре доказано ВРЕ клицоништво. У групи ВРЕ позитивних значајно чешће је регистрована примена хинолона, метронидазола, клиндамицина, имипенема, пиперацилин/тазобактама, ампицилин/сулбактама и цефотетана. Такође, 19(86,4)% ВРЕ

позитивних пацијената примало је антибиотску терапију у односу на 49(50%) ВРЕ негативних што је статистички значајна разлика (160).

За разлику од ових испитивања *Metallidis* је уочио да је примена цефалоспорина, ванкомицина, аминогликозида и хинолона подједнако често била заступљена у групи ВРЕ колонизованих и неколонизованих пацијената уназад 30 дана. Истовремено, примена метронидазола, карбапенема и пиперацилин/тазобактама значајно чешће је била заступљена у групи ВРЕ колонизованих пацијената уназад 30 дана (161).

Резултати испитивања примене цефалоспорина који су указивали на повезаност њихове примене и настанка ВРЕ колонизације, довели су до редукције примене ових антибиотика, што је једна од мера превенције настанка и ширења колонизације ВРЕ. Међутим, још увек нема прецизних података који указују на то који би антимикиробни лекови могли бити адекватна замена за цефалоспорине проширеног спектра и који би ефикасно утицали на смањење колонизације ВРЕ (171,172).

Антимикиробни лекови попут пиперацилин-тазобактама често се користе као избор или као замена за цефалоспорине проширеног спектра. Замена примене цефалоспорина проширеног спектра пиперацилин-тазобактамом у неким испитивањима и клиничким студијама била је повезана са смањењем стопа колонизације ВРЕ али не и у свим објављеним испитивањима (171,173).

Томе у прилог иду и испитивања која су спровели *Donskey* и *Stiefel* који су доказали да употреба пиперацилин-тазобактама и ампицилин-сулбактама фаворизује раст и размножавање ВРЕ у ГИТ пацијената који су ВРЕ колонизовани (166, 174).

Padiglione и сарадници нису уочили повезаност примене антимикиробних лекова из групе цефалоспорина широког спектра, карбапенема, аминогликозида, хинолона, метронидазола и тикарцилин/клавуланата између ВРЕ колонизованих и ВРЕ неколонизованих пацијената, али су уочили да је примена гликопептида значајно чешће била заступљена у групи ВРЕ колонизованих. Мултиваријантна анализа у овој студији показала је да су независни фактори за колонизацију ВРЕ били примена карбапенема и тикарцилин/клавуланата (150).

У нашем испитивању није уочена статистички значајна разлика у заступљености примене антибиотика из групе цефалоспорина и 3. генерације цефалоспорина између две испитиване групе, док је примена 4.генерације цефалоспорина значајно чешће примењивана у групи ВРЕ колонизованих пацијената. Насупрот овом резултату примена сулфатметоксазол+триметоприма била је учесталија у групи ВРЕ неколонизованих ($p=0,038$) (Табела бр. 5).

Анализа података добијених униваријантном анализом у овом делу нашег испитивања није доказала постојање статистички значајне разлике у учесталости примене квинолона, ванкомицина, теикопланина, метронидазола, карбапенема, стрептомицина, пиперацилин+тазобактама, аминогликозида између две групе пацијената (Табела бр. 5).

Објашњење за овај резултат можда лежи у чињеници да је тежина основног обољења и клиничка слика болести хематолошких пацијената условила дужу примену ова два антибиотика у групи ВРЕ неколонизованих пацијената.

Утицај примене ванкомицина на појаву ВРЕ још увек је нејасан што у својим испитивањима указују и *Leclercq u Wong (48,175)*.

Pultz и сарадници су на анималном моделу доказали да примена ванкомицина доводи до поремећаја анаеробне цревне микрофлоре, и да је колонизација ВРЕ варијала у односу на дозу и дужину трајања примене ванкомицина (176,177).

Постоје бројни и контроверзни подаци о повезаности примене ванкомицина и настанка резистенције ентерокока на овај антибиотик. У прилог томе да је примена ванкомицина повезана са настанком колонизације или инфекције ВРЕ указују у својим испитивањима многи аутори.

Edmund и сарадници описали су појаву ВРЕ бактеријема на онколошком одељењу болнице терцијарне заштите заједнице. У 10 од 11 ВРЕ бактеријема пацијенти су имали леукемију праћену неутропенијом (медијана трајања неутропеније 21 дана) у време бактеријема. У просеку, пацијенти су примили шест антибиотика пре појаве ВРЕ бактеријема. Испитивање је показало постојање генетски идентичких изолата што указује

на болничку трансмисију обог узрочника. Осим тога утврђена је и повезаности између примене ванкомицина и других антианаеробних лекова и појаве ВРЕ (162).

Lautenbach је на узорку од 260 пацијената, од којих 72 (28%) са ВРЕ бактеријемijом, утврдио да су независни фактори ризика за инфекцију дужина примене антибиотика ($p < 0,001$), реналана инсуфицијенција ($p < 0,001$), неутропенија, ($p = 0,013$) и примена ванкомицина ($p = 0,005$). Ови резултати указују да ограничена употребе антибиотика, посебно код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом и неутропенијом, помаже у борби против растуће учесталост ВРЕ (178).

Carmeli и сарадници су у мета анализи која је обухватила 15 одвојених студија, указали да постоји повезаност између болничке примене ванкомицина и стицања ВРЕ и да су пацијенти који су постали колонизовани ВРЕ значајно дуже били хоспитализовани. Истовремено, ова мета анализа указује да резултати студија зависе од избора контролне групе. У студијама које су као контролну групу користиле пацијенте са ванкомицин сензитивним ентерококам (VSE) уочена је статистички значајнија разлика у примени ванкомицина и појаве ВРЕ, у односу на студије које нису примениле контролну групу пацијената са ВРЕ (179).

Насупрот овим испитивањима има аутора који нису уочили повезаност примене ванкомицина и појаве ВРЕ. (150,156).

Група аутора из *Northwestern memorial Hospital, Chicago (USA)*, испитивала је факторе ризика за колонизацију онколошко-хематолошких пацијената за настанак ВРЕ колонизације. Иако је примена ванкомицина регистрована код процентуално већег броја ВРЕ колонизованих пацијената 4(21%), у односу на 36(21%) ВРЕ неколонизованих, ово испитивање није уочило повезаност примене ванкомицина ($p = 0,06$) и појаве интенстиналне колонизације ВРЕ (156).

До сличних резултата дошли су *Padiglione* и сарадници у испитивању спроведеном у *University teaching hospital, Melbourne* која је обухватила пацијенте хоспитализоване на онколошко-хематолошком одељењу, одељењу трансплантације (јетре, срца, плућа) и ОИИ (150).

У овом делу нашег испитивања није уочена статистички значајна разлика у заступљености примене ванкомицина између две групе испитиваних пацијената.

8.2.7 Дужина примене антибиотика

Бројни радови су показали да је примена антимикуробних лекова снажан фактор ризика за колонизацију и инфекцију мултирезистентним узрочницима (МДРО) укључујући и ВРЕ (180,181).

Међутим, повезаност примене антибиотске терапије и појаве МДРО је још увек нејасна и често ствара проблем у јасном разумевању ове појаве. По мишљењу *Tacconelia* два главна питања су још увек нерешена. Када примена антимикуробних лекова селекује појаву МДРО у болници? Постоји ли директна повезаност између потрошње антибиотика у болници, настанка колонизације МДРО и након тога настанка инфекције? Такође, важно питање је и колико дужина примене (средња вредност броја дана примене) антибиотика утиче на настанак резистенције? Резултати неких ретроспективних студија нису били у стању да одговоре на ова сложена питања. Оно што је познато јесте да се време за настанак резистенције микроорганизама креће од неколико дана до 1 године (182).

У испитивању које су спровели *Tacconeli* и сарадници а које је обухватило 864 пацијената показало је да је 5% неколонизованих пацијената било колонизовано МДРО (МРСА, ВРЕ, *Pseudomonas aeruginosa*) након почетка антимикуробне терапије. Најкраћи период колонизације регистрован је код пацијената који су били колонизовани ВРЕ, код којих је појава ВРЕ регистрована 6 дана након почетка примене антимикуробне терапије и то након примене 3.генерације цефалоспорина, 9 дана након примене гликопептида и 14 дана након почетка терапије карбапенема. Мултиваријантна анализа у овој студији је показала да се независни фактори за колонизацију мултирезистентним микроорганизмима (МРМО) примена карбапенема, дужина хоспитализације, ХИВ инфекција и старост преко 70 година (182).

Бројна испитивања указују на значај дужине примене антимикуробне терапије код пацијената који су у ризику да се колонизују и инфицирају мултирезистентним узрочницима, укључујући и ВРЕ. Једно од таквих испитивања јасно је показало повезаност између дужине примене антибиотика и развоја интенстиналне колонизације ВРЕ. У групи

од 50 пацијената који су чекали трансплантацију јетре просечна дужина примене антимикробне терапије била је 74,2(SD±74,44) дана што је статистички значајно дуже у односу на контролну групу неколонизованих у којој је просечна дужина примене антимикробне терапије износила 32,3(SD±60,0) (160).

Анализа података наше студије није уочила статистички значајну разлику у дужини примене цефалоспорина, ванкомицина, теикопланина, метронидазола, стрептомицина, сулфаметоксазон+триметоприма, пиперацилин+тазобактама и аминогликозида између две групе пацијената обухваћене нашим испитивањем.

Дужина примене квинолона и карбапенема у нашој студији била је статистички значајно дужа у групи пацијената који нису били колонизовани ВРЕ и та разлика је била статистички значајна у униваријантној анализи (Табела бр.6). У мултиваријантној анализи дужина примене квинолона, карбапенема и метронидазола била је независтан фактор колонизације (Табела бр.7).

Објашњење за овај резултат можда лежи у чињеници да је тежина основног обољења и клиничка слика болести хематолошких пацијената условила дужу примену ова два антибиотика у групи ВРЕ неколонизованих пацијената.

8.2.8 Исход болести

У испитивању које је обухватило пацијенте код којих је након трансплантације јетре доказано ВРЕ клицоништво, смртни исход регистрован је код 22,7%, а у групи ВРЕ негативних код 6,1% пацијента. ВРЕ колонизовани били су у 4,9 пута већем ризику за овакав исход болести у односу на групу ВРЕ неколонизованих (160).

Једно друго слично испитивање спроведено у Универзитетској болици у Чикагу које је испитивало факторе ризика за колонизацију ВРЕ у хематолошких пацијената, показало је да су ВРЕ колонизовани пацијенти били у 8,9 пута већем ризику за смртни исход болести у односу на групу ВРЕ неколонизованих (156).

У нашем испитивању није уочена статистичка значајност у односу на исход болести (смртни исход) у групи ВРЕ колонизованих и неколонизованих пацијената (Табела бр.4).

8.3. Анализа пацијената ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту у односу на хематолошку дијагнозу

Пацијенти оболели од хематолошких малигних болести, у највећем су ризику за настанак ВРЕ колонизације и инфекције (23,141,142,158).

Једно обимно испитивање спроведено на узорку од 2115 пацијената оболелих од хематолошких малигних болести (ХМБ) показало је да је групи пацијената оболелих од леукемије 59(5,9%) било ВРЕ колонизовано, у групи пацијената којима је трансплантирана коштана срж (ТКС) 32(4,7%) а групи са Non Hodgkin лимфомом (НХЛ) 11(2,2%). Пацијенти оболели од леукемије и са ТКС значајно чешће су били ВРЕ колонизовани у односу на пацијенте са лимфомима ($p < 0,05$) (153). Слично испитивање спроведено на Клиници за хематологију КЦС 2011.год. на узорку од 70 пацијената, показало је да је у групи пацијената са АМЛ 18 (66,66%) било ВРЕ колонизовано, у групи са АЛЛ 5 (18,51%) а групи са НХЛ 1 (3,70%). АМЛ је статистички значајно чешће била заступљена у ВРЕ колонизованих пацијената у односу на пацијенте код којих је дијагностикована АЛЛ и лимфом. Пацијенти са АМЛ су били у 3 пута већем ризику за ВРЕ колонизацију од пацијената са другим хематолошким дијагнозама, а мултиваријантна анализа показала је да је АМЛ независтан фактор за колонизације ВРЕ (93).

Наше испитивање је показало да постоји значајна разлика у заступљености ВРЕ колонизације у односу на хематолошку дијагнозу.

Посматрајући групу од 358 пацијената ВРЕ неколонизованих на пријему, у групи ВРЕ колонизованих на отпусту код 98 (44,7%) дијагностикована је АЛ а код 21(17,79%) ХЛБ, што је статистички значајна разлика ($p = 0,000$) (Табела бр.8). Мултиваријантна анализа овог дела нашег испитивања показала је да је основна болест (акутна леукемија) независтан фактор ризика за колонизацију пацијената ВРЕ ($p = 0,004$) (Табела бр.7).

Анализа пацијената са АЛ и ХЛБ показала је да је у групи пацијената са АЛ на отпусту 98 (44,7%) било ВРЕ колонизовано, у односу на 21(17,79%) у групи са ХЛБ. Пацијенти са АЛ

били су у 3,74 пута већем ризику за ВРЕ колонизацију у односу на пацијенте оболеле од ХЛБ (Табела бр.8).

Сличне резултате показала је и анализа пацијената са АМЛ и АЛЛ. У групи пацијената са АМЛ на крају хоспитализације 70(42,3%) пацијената било је ВРЕ колонизовано, а у групи са АЛЛ колонизовано је 29(58,0%) пацијената, што је било на граници статистичке значајности ($p=0,052$) (Табела бр.15).

Испитивање спроведено у Универзитетској болници у Чикагу испитивало је факторе ризика за колонизацију ВРЕ у хематолошких пацијената. Од укупно 155 пацијената код 32(21%) дијагностикована је АМЛ, код 25(16,6%) НХЛ и мултипли мијелом (ММ) код 22 (15%). Од укупног броја испитаника 12(7,7%) колонизовано је или инфицирано са ВРЕ. Фактори ризика за колонизацију ВРЕ били су дужина хоспитализације (31 дана в.с 6,1 дан, $p\leq 0,01$) као и пријем на ИОН три месеца пре текуће хоспитализације. Пацијенти са анамнестичким податком о претходној хоспитализацији на ОИИ били су у 7,5 пута већем ризику за колонизацију у односу на пацијенте који раније нису били хоспитализовани на ОИИ (156).

До сличних резултата су дошли и *Miošević* и сарадници који су на узорку од 70 пацијената уочили да је средња вредност дужина текуће хоспитализације у групи ВРЕ колонизованих износила 35($SD\pm 10,23$) а у групи неколонизованих 24.4 ($SD\pm 10,6$) што је статистички значајно дуже (93).

У нашем испитивању пацијенти са АЛ су значајно чешће били хоспитализовани на ИОН у односу на пацијенте са ХЛБ ($p=0,003$). Осим тога, пацијенти оболели од АЛ били су значајно дуже хоспитализовани него пацијенти са ХЛБ (7,29 ($SD\pm 10,1$) в.с 2,8($SD\pm 7,69$), $p=0,000$). Такође, пацијенти са АЛ значајно дуже су били хоспитализовани пре изолације ВРЕ (7,29 дана) у односу на пацијенте са ХЛБ (2,81 дан) ($p=0,000$) и код њих је значајно чешће регистрована БИ ($p=0,000$) (Табела бр.8).

Резултати овог дела нашег испитивања су показали да је код пацијената са АЛ значајно чешће и дуже пласиран ЦВК ($p=0,000$) и УК ($p=0,002$), примењивани су продукти крви ($p=0,000$) и стернална пункција ($p=0,000$) што се може објаснити разликама у

дијагностичким и терапијским процедурама, односно протоколима лечења између ове две групе пацијената (Табела бр.8).

Анализирајући факторе ризика за колонизацију ВРЕ између групе пацијената са АЛ и ХЛ, који су на отпусту постали ВРЕ колонизовани, униваријантном анализом утврђено је да су присуство БИ, пласирање ЦВК, извођење стерналне пункције, примена продуката крви (Табела бр.12) и дужина примене метронидазола значајно чешће били заступљени у групи пацијената са АЛ (Табела бр.14).

Suntharam и сарадници који су спровели испитивање у Универзитетској болици у Чикагу, утврдили су да је смртни исход значајно чешће регистрован у групи ВРЕ колонизованих хематолошких пацијента, и да су ови пацијенти били у 8,9 пута већем ризику за овакав исход болести у односу на групу пацијената ВРЕ неколонизованих (156).

Резултати нашег испитивања су показали да је у групи ВРЕ колонизованих пацијената са АЛЛ код 5(17,24%) регистрован смртни исход у односу на групу пацијената са АМЛ 7(10,0%), што је статистички значајно чешће (Табела бр.18).

Испитивање у трајању од 4 месеца спроведено на Клиници за хематологију 2011.године утврдило је да су примена аминогликозида и пиперацилин/тазобактама у садашњој хоспитализацији, дужини примене карбапенема и пиперацили/тазобактама у садашњој хоспитализацији били заступљенији у групи ВРЕ колонизованих пацијената. Примена карбапенема у претходној хоспитализацији и дужина примене пиперацилин/тазобактама у садашњој хоспитализацији били су независни фактори ризика за колонизацију пацијената ВРЕ у овом испитивању (93).

Слично испитивање спроведено на одељењу хематологије Универзитета у Чикагу утврдило је да је примена амикацина значајно чешће била заступљена у ВРЕ колонизованих пацијента, док је примена ванкомицина, клиндамицина, квинолона, метронидазола, пиперацили/тазобактама била подједанко заступљена у обе групе пацијената (156).

У нашем испитивању уочена је разлика у заступљености примене појединих антибиотика и дужине њихове примене између групе пацијената са АЛ и ХЛБ. У групи пацијената

оболелих од АЛ значајно чешће су примењивани антибиотици из 4. групе цефалоспорина ($p=0,021$), квинолона ($p=0,039$). Такође, ванкомицин је значајно чешће примењиван у групи пацијената са АЛ ($p=0,000$), као и теикоплин ($p=0,021$), карбапенема ($p=0,000$) и пиперацилин/тазобактам ($p=0,000$), док је примена цефалоспорина била на граници статистичке значајности ($p=0,053$) (Табела бр. 9).

Дужина примене квинолона статистички је значајно чешће била регистрована у групи пацијената са АЛ ($p=0,002$), док насупротив овом резултату није уочена разлика у заступљености дужине примене осталих врста антибиотика између групе пацијената са АЛ и ХЛ (Табела бр.10). У групи ВРЕ позитивних пацијената оболелих од АЛ значајно дуже је примењиван метронидазол у односу на ВРЕ колонизоване пацијенте оболеле од ХЛБ (Табела бр.14).

У нашем испитивању анализирани су посебно и пацијенти АМЛ и АЛЛ са циљем да се утврде фактори ризика за колонизацију ВРЕ узмеђу ове две групе пацијената. Униваријантна анализа је показала да је антибиотик из групе квинолона примењиван код чак 76,0% пацијената са АЛЛ. Ови пацијенти били у 3,8 пута већем ризику за колонизацију ВРЕ у односу на групу пацијената оболелих од АМЛ код којих 47,6% пацијената примало овај антибиотик ($p=0,000$). Насупрот томе, антибиотици из групе карбапенема статистички су значајно чешће примењивани у групи пацијената са АМЛ у односу на пацијенте са АЛЛ ($p=0,025$). У групи ВРЕ колонизованих пацијената оболелих од АМЛ средња вредност броја година износила је 51,67 а у групи са АЛЛ 44,71 што ј статистички значајна разлика ($p=0,014$) (Табела бр.18), док истовремено ова анализа није показала да постоји разлика у заступљности дужине примене појединих антибиотика између две групе испитаника (Табела бр.16).

Насупрот овоме, примена антибиотика из групе квинолона (Табела бр.19) као и смртни исход значајно чешће су регистровани у групи пацијената са АЛЛ (Табела бр.18). Мултиваријантна анализа показала је да су независни фактори ризика за колонизацију у групи ВРЕ колонизованих пацијената са АМЛ и АЛЛ године старости и примена квинолона (Табела бр.20).

9. ЗАКЉУЧАК

9.1 Дескрипција популације обухваћене студијом

1. У овом делу нашег испитивања ВРЕ колонизовани пацијенти на пријему статистички су значајно чешће примани на ОИИ у односу на ВРЕ неколонизоване пацијенте.
2. У групи ВРЕ неколонизованих пацијената статистички је значајно чешће регистрован смртни исход у односу на ВРЕ неколонизоване пацијенте.
3. Независни фактор ризика за колонизацију ВРЕ у овој мултиваријантној анализи био је пријем на ОИИ.

9.2 Анализа ВРЕ неколонизованих на пријему и ВРЕ колонизованих на отпусту

1. У групи пацијената колонизованих на отпусту значајно чешће је била заступљена АЛ, пласиран ЦВК и значајно дужа катетеризација ЦВК-ом као и примена продуката крви у односу на групу неколонизованих пацијента. Осим тога, примена цефалоспорина 4. генерације и сулафаметоксазол/триметоприма статистички је значајно чешће била примењивана у групи ВРЕ колонизованих. Антибиотици из групе карбапенема и квинолони су значајно дуже примењивани у групи ВРЕ неколонизованих.
2. Независни фактори ризика за колонизацију ВРЕ код пацијената који су на пријему били ВРЕ негативни а у току хоспитализације постали ВРЕ позитивну су дијагноза, број дана катетеризације ЦВК, примена продуката крви, примена цефалоспорина 4. генерације и дужина примене метронидазола, квинолона и карбапенема.

9.3 Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима

У групи пацијената са АЛ регистрована је нижа средња вредност броја година. У групи пацијената са АЛ забележен је статистички значајно већи број ВРЕ колонизованих, који су чешће примани на ОИИ. У групи пацијената са АЛ је значајно чешће пласиран ЦВК и УК, забележена је дужа катетеризација ЦВК и УК, примена стерналне пункције и продуката

крви у односу на пацијенте оболеле од ХЛ. Примена цефалоспорина 4.генерације, ванкомицина, теикопланина, карбапенема и пиперацилин/тазобактама као и дужина примене ванкомицина значајно чешће је регистрована код пацијената са АЛ у односу на пацијенте са ХЛ.

9.4. Анализа пацијената са акутном леукемијом и хроничним-лимфо-пролиферативним болестима ВРЕ колонизованих на отпусту

1. У групи пацијената са АЛ који су ВРЕ колонизовани значајно чешће је регистрована болничка инфекција, пласиран ЦВК, примењивана стернална пункција и подукти крви. Антибиотик метронидазол је значајно дуже примењиван у групи ВРЕ колонизованих оболелих од АЛ у односу на ВРЕ колонизоване пацијенте оболеле од ХЛ.

2. Мултиваријнтна анализа је показала да ниједна од варијабли које су у униваријнтној анализи биле статистички значајне нису независни фактори ризика за колонизацију ВРЕ пацијената оболелих од АЛ и ХЛБ.

9.5. Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом.

1. У групи пацијената са АМЛ статистички су значајно чешће примењивани антибиотици из групе квинолона и карбапенема у односу на групу пацијената са АЛЛ.

9.6 Анализа пацијената са акутном мијелоидном и акутном лимфобластном леукемијом код ВРЕ колонизованих на отпусту

1. У групи пацијената са АМЛ ВРЕ колонизованих регистрована је више средња вредност броја година, док је већи број смртних исхода забележен у групи оболелих од АЛЛ. У групи АЛЛ ВРЕ колонизованих статистички је значајно чешће примењиван антибиотик из групе квинолона.

10. ЛІТЕРАТУРА:

1. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of human and other groups of hemolytic streptococci. 1933; *J Exp Med*. 57:571–595.
2. Sherman M. The streptococci. *Bacteriol Rev*. 1937; 1:3-7
3. Schleifer, R. Kilpper-Bälz. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb nov and *Enterococcus faecium* comb. *Int J Syst Bacteriol*. 1984; 34:31–34.
4. De Fontana R, Cerini R, Longoni P, Grossato A, Canepari P. Identification of a streptococcal penicillin-binding protein that reacts very slowly with penicillin. *J Bacteriol*. 1983; 155:1343-50.
5. de Perio MA, Yarnold PR, Warren J et al. Risk factors and outcomes associated with non-*Enterococcus faecalis*, non-*Enterococcus faecium* enterococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 ; 27(1):28-33.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Sachreckenberger PC, Winn WC editors. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lipincott –Raven; 1997.
7. Van den Berghe, E, De Winter T, De Vuyst L. Enterocin A production by *Enterococcus faecium* FAIR-E 406 is characterised by a temperature- and pH-dependent switch-off mechanism when growth is limited due to nutrient depletion. *Int J Food Microbiol* .2006; 107:159–170
8. Domig KJ, Mayer HK, Kneifel W. Methods used for the isolation, enumeration, characterisation and identification of *Enterococcus* spp. 2. Pheno- and genotypic criteria. *Int J Food Microbiol*. 2003; 88:165–188).
9. Foulquie Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol* 2006. 106:1–24
10. Nakajo K, Iwami Y, Komori R, Ishikawa S, Ueno T, Suzuki Y, Takahashi N. The resistance to acidic and alkaline environments of endodontic pathogen *Enterococcus faecalis*. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21(5):283-8
11. Franz CMAP, Holzappel W H, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *Int J Food Microbiol*. 1999; 47:1–24.
12. Eaton TJ, Gasson MJ. A variant enterococcal surface protein Espfm in *Enterococcus faecium*;

distribution among food, commensal, medical, and environmental isolates. *Microbiol Lett.*2002;216:269–275)

13. Koch S, Hufnagel M, Theilacker C, Huebner J. Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. *Vaccine.*2004;22:822–830.

14. Billström H, Lund B, Sullivan Å, Nord CE. Virulence and antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecium*. *Int J Antimicrob Agents.*2008;32,:374–377.

15. Borgmann S, Niklas DM, Klare I, Zabel LT, Buchenau P, Autenrieth IB, Heeg P. Two episodes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks caused by two genetically different clones in a newborn intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health.* 2004;207:386–389.

16. Semed T, Santos MA, Lopes MF, Marques JFF, Crespo MT, Tenreiro R. Virulence factors in food, clinical and reference enterococci: a common trait in the genus? *Syst Appl Microbiol.*2003;26:13–22.

17. Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med.*2004;15:308–320)

18. Gilmore M. *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance.* 2002. Washington, DC: American Society for Microbiology.

19. De Fátima Silva Lopes M, Ribeiro T, Abrantes M, Figueiredo Marques JJ, Tenreiro R, Crespo MTB. Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci. *Int J Food Microbiol.*2005;103:191–198. 20. Poh CH, Oh HML, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. *J Infect.*2006;52,:383–386.

21. Franz CMAP, Holzappel W H, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *Int J Food Microbiol.*1999, 47,:1–24.

22. Klein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol.*1998;41:103–125.

23. Huh J, Lee WG, Jin HY. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci from clinical and surveillance specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol.*2006;27,1076–1080.

24. Kuhn I, Iversen A, Burman LG, Olsson-Liljequist B, Franklin A, Finn M, Aarestrup F, Seyfarth A M, Blanch AR et al. Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment – a European study. *Int J Food Microbiol.*2003;88:133–145.

25. Quintiliani R, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: ASM Press;1995.p.1308–24.
26. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother*2006;50(12):4217-9.
27. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German ICU patient. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1182-3.
28. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*.2002.46(1):1–11.
29. Švabić-Vlahović, Milena. Medicinska bakteriologija. Beograd: 2005. Savremena administracija. ISBN 86-387-0746-0.
30. Falcam R, Collins M. Identification of *Enterococcus* species isolated from human infections by conventional test scheme. *J Clin Microb* 1998;27:731–4.
31. Mirović V. Antibiotici i osnovni principi njihove kliničke primene. Beograd 2003. Čigoja. ISBN86-7558-150-5.
32. Rice LB, Marshall SH. Evidence of incorporation of the chromosomal-lactamase gene of *Enterococcus faecalis* CH19 into a transposon derived from staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*1992;36:1843-6.
33. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th Suppl. NCCLS document M100-S9; 1999.
34. Williamson R, Calderwood SB, Moellering RC Jr, Tomasz A. Studies on the mechanism of intrinsic resistance to β -lactam antibiotic in Group D streptococci. *J Gen Microbiol*1983;129:813-22.
35. Eliopoulos GM, Wennersten C, Moellering RC Jr. Resistance to β lactam antibiotics in *Streptococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*1982;22:295-301
36. Yesim Cetinkaya Y, Falk P and G.Mayhall. Vancomycin-Resistant *Enterococci* *Clin. Microbiol. Rev* 2000;13:686-707
37. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, DeGirolami PC, Ferraro M-J, et al. Increasing resistance to β lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: a 22-year review at one institution. *Antimicrob Agents Chemother*1991;35:2180-4.

38. Mirović V. *Vojnosanit Pregl* 2002;59(5):499–506.
39. Chirugi VA, Oster SE, Goldberg AA, McCabe RE. Nosocomial acquisition of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant enterococcus. *Arch Intern Med* 1992;152:1457-61.
40. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol* 1996;4:401-7.
41. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06–0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, vanL. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52, 2667–2672.
42. Willems RJ, Bonten MJ, Clark N, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37:2311–2317.
43. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):384-90.
44. Garnier F, Taourit S, Glaser P, Courvalin P, Galimand M. Characterization of transposon Tn1549, conferring VanB-type resistance in *Enterococcus* spp. *Microbiology* 2000;146(Pt 6):1481-9.
45. Montero CI, Stock F, Murray PR. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):1167-70.
46. Navarro, F., and P. Courvalin. Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus flavescens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1788–1793.
47. Dutta I, Reynolds PE. The vanC-3 vancomycin resistance gene cluster of *Enterococcus flavescens* CCM 439. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:703-6.
48. Leclercq, R., E. Derlot, J. Duval, and P. Courvalin. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *E. faecium*. 1988. *NEJM.* 319:157–161.
49. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George Letter RC. Vancomycin-resistant enterococci. 1988. *Lancet*;1:57–58.
50. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Antibiotic usage in animals: impact on bacterial resistance and public health. *Drugs* 1999;58:589–607.

51. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1(5):314-25.
52. Klare I, Konstabel C, Badstubner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol.* 2003;88(2-3):269-90.
53. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1997;31:95–112.
54. Stobberingh, E., van den Bogaard, A., London, N., Driessen, C., Top, J. & Willems, R. (1999). Enterococci with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers and (sub)urban residents in the South of the Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 2215–2.
55. Pantost A, Del Grosso M, Tagliabue S, Nacri A, Caprioli A. Decreased of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *Lancet* .1999;354:741–2.
56. McDonald C L, Kuehnert M J, Tenover F C, Jarvis W R. Vancomycin-resistant enterococci outside the health care setting: prevalence, sources and public health implications. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:311–317. .
57. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1303–1304.
58. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS results [Database on the internet]. [Cited 20.10.2008]. Available from: <http://www.rivm.nl/earss/result/>.
59. Simonsen GS, Andersen BM, Digranes A, Harthug S, Jacobsen T, Lingaas E et al. Low faecal carrier rate of vancomycin resistant enterococci in Norwegian hospital patients. *Scand J Infect Dis* 1998;30(5):465-8.
60. Simonsen GS, Myhre MR, Dahl KH, Olsvik O, Sundsfjord A. Typeability of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant enterococci using long-range PCRs and specific analysis of polymorphic regions. *Microb Drug Resist* 2000;6(1):49-57.
61. Harthug S, Digranes A, Hope O, Kristiansen BE, Allum AG, Langeland N. Vancomycin resistance emerging in a clonal outbreak caused by ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(1):19-28.

62. Kjerulf A, Pallesen L, Westh H. Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. *APMIS* 1996;104(6):475-9.
63. Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schonheyder HC, Jarlov JO, Bangsborg J et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1203-6.
64. Agerso Y, Lester CH, Porsbo LJ, Orsted I, Emborg HD, Olsen KE et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* isolates from a Danish patient and two healthy human volunteers are possibly related to isolates from imported turkey meat. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:844-5.
65. Suppola JP, Kolho E, Salmenlinna S, Tarkka E, Vuopio-Varkila J, Vaara M. *vanA* and *vanB* incorporate into an endemic ampicillin-resistant vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* strain: effect on interpretation of clonality. *J Clin Microbiol* 1999;37(12):3934-9.
66. Vuopio-Varkila J, Suppola J, Klinger N, Tarkka E, Kolho E. Increase of the number of vancomycin resistant enterococci (VRE) isolated in Helsinki, Finland. *Euro Surveill* 1997;2(12):pii=174. Available online from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=174>.
67. Olofsson MB, Pornull KJ, Karnell A, Telander B, Svenungsson B. Fecal carriage of vancomycin- and ampicillin-resistant enterococci observed in Swedish adult patients with diarrhea but not among healthy subjects. *Scand J Infect Dis* 2001;33(9):659-62.
68. Torell E, Fredlund H, Tornquist E, Myhre EB, Sjoberg L, Sundsfjord A. Intrahospital spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1997;29(3):259-63.
69. Brown DFJ, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC et al. Nonsusceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001 to 2006. *J Antimicrob Chemother* 2008;62 Suppl. 2:ii75-85.
70. Health Protection Agency (HPA). Antimicrobial resistance and prescribing in England, Wales and Northern Ireland, 2008. London: Health Protection Agency, July 2008. Available from: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1216798080469
71. British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). Resistance Surveillance Project. Available from: http://www.bsac.org.uk/resistance_surveillance.

72. Leclercq R, Coignard B. Enterococci resistant to glycopeptides: the situation in France in 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2006; 13:85-9. Available from <http://www.invs.sante.fr/beh/2006/13/index.htm>
73. European Antimicrobial resistance surveillance system (EARSS). 2006 annual report. Bilthoven: EARSS; 2007. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf.
74. Society for Chemotherapy Task Force Susceptibility, German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance-GENARS).
75. Paul Ehrlich. Society for Chemotherapy Task Force Susceptibility Testing and Resistance (http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main. htm; accessed 20.10.2008.
76. Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W. Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of vanA clusters. *Int J Med Microbiol* 2007;298(5-6):515-27.
77. Deplano A, Denis O, Nonhoff C, Rost F, Byl B, Jacobs F et al. Outbreak of hospital-adapted clonal complex-17 vancomycin resistant *Enterococcus faecium* strain in a haematology unit: role of rapid typing for early control. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):849-54.
78. Melo-Cristino J, Calado E, Calheiros IM, Costa D, Costa MN, Diogo J et al. Multicenter study of isolated micro-organisms resistant to antimicrobials in 10 Portuguese hospitals in 1994. *Acta Med Port* 1996;9(4-6):141-50.
- Nakon dve godine stope rezistencija na vankomicin *E. faecium* značajno su porasle i iznosile su 20%, a 2003. god. 43%.
79. Melo-Cristino J. Antimicrobial resistance in staphylococci and enterococci in 10 Portuguese hospitals in 1996 and 1997. POSGAR. Portuguese Study Group of Antimicrobial Resistance. *Microb Drug Resist* 1998;4(4):319-24.
80. Fontana R, Ligozzi M, Mazzariol A, Veneri G, Cornaglia G. Resistance of enterococci to ampicillin and glycopeptide antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27 Suppl1:S84-S6.
81. Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, Blok HE, Jalink KP, Hopmans TE et al. Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2006;42(6):739-46.

82. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM, Savelkoul PH, Meester HH, Vandenbroucke-Grauls CM et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* 2002;116(4):826-33.)
83. Velasco D, Perez S, Angeles-Dominguez M, Villanueva R, Bou G. Description of a nosocomial outbreak of infection caused by a vanA-containing strain of *Enterococcus faecalis* in La Coruna, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(5):892-3.
84. Del Campo R, Tenorio C, Zarazaga M, Gomez-Lus R, Baquero F, Torres C. Detection of a single vanA-containing *Enterococcus faecalis* clone in hospitals in different regions in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(5):746-7.
85. Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland;
<http://www.search.ifik.unibe.ch/de/index.shtml>
86. European Antimicrobial resistance surveillance system (EARSS). 2010 annual report. EARSS 2010. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf
87. European Antimicrobial resistance surveillance system (EARSS). 2011 annual report. EARSS 2011. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf
88. Dakic I, Vukovic D, Stepanovic S, Kalezic I, Švabic-Vlahovic M. Enterococci isolated in Belgrade hospitals: the resistance to vancomycin. In: Abstract book of the 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, 2000 April 10–13; p. 213.
89. Branka Stošovic, Srdjan Stepanovic, Susan Donabedian, Tanja Tošić and Milica Jovanovic. Vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* in Serbia. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; Vol. 10; No.1. available from: www.cdc.gov/eid.
90. [Suljagić V](#), [Mirović V](#). Epidemiological characteristics of nosocomial bloodstream infections and their causes. *Vojnosanit Pregl*. 2006 Feb;63(2):124-31.
91. M. Mihajlović-Ukropina, Jelesić Z, Gusman V i Milosavljević B. Zastupljenost vankomicin rezistentnog enterokoka izolovanih iz hemokultura u periodu 2008–2010. *Med Pregl* 2011; LXIV (9-10): 481-485.
92. Kulauzov M, Medić D, Jovanović J, Mihajlović-Ukropina M, Stefan-Mikić S, Sević S. Rezistencija na antimikrobne lekove bakterija izolovanih iz hemokultura tokom 2007. godine. *Med Pregl*. 2008;61(Suppl):21-6.

93. V. Mioljević, Lj Marković-Denić, A. Vidović, M.Jovanović, T. Tošić, D. Tomin. Risk factors of vancomycin resistant *Enterococcus* colonization in hematologic patients. *Vojnosanit pregl* 2013; vol.70(No.12).pp. *Article in press*.
94. Moellering RC Jr. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005:2411-21
95. Goetz AM, Rihs JD, Wagener MM, Muder RR. Infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care Veterans Affairs Medical Center: a 2-year survey. *Am J Infect Control* 1998;26:558-62
96. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, Heine H, Monnickendam MA, Barker KF, James D, George RC. *BMJ*. 2000; 22;320(7229):213-6.
97. Health Protection Agency . *Bacteraemia*.2007. Available from www.hpa.org.uk
98. Schaberg DR., Culver DH. and Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Journal of Medicine* 1991;91 (Suppl. 3B), 72S–75S.
99. Cookson BD, Morrison D, Marples RR. Antibiotic resistance. Nosocomial Gram positive infection. *J Med Microbiol* 1997; 6:439-442.
100. Morrison D, Woodford N and Cookson, B. Enterococci as emerging pathogens of humans. *J Appl Microbiol. Suppl.*1997; 83: 89-99.
101. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:597-9. a prema podacima iz 2003. godine 28,5% od ukupnog broja enterokoka bilo je rezistentno na vankomicin.
102. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
104. 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 Aug 1;39(3):309-17.
105. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011.
106. [Giraffa G](#). Enterococci from foods. [Microbiol Rev](#). 2002 Jun;26(2):163-71

107. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239-49.
108. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996;348:1615-9.
109. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol* 2000;38:724-6.
110. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. [Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer.](#) *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997 Nov;18(11):771-3.
111. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Høyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, Hutton-Thomas RA, Whalen CC, Bonomo RA, Rice LB. [Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients.](#) *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1925-32
112. [Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, Barefoot L, Hansjosten K, Vue PM, Cronin M, Nasraway SA, Golan Y.](#) Antibiotic exposure and room contamination among patients colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(8):709-15.
113. Standing Committee on Infection Control (SCIC), Department of Human Services. Guidelines for the Management of Patients with Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE). Colonisation/Infection. Melbourne. April, 1999. <http://dhs.vic.gov.au/phd/.1>
114. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998;36:3734-6.
115. DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003;123:504S-18S.
116. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.

117. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control HospEpidemiol.* 1995;16:577-581.
118. Ray AJ, Hoven CK, Taub TF, Eckstein EC, Donskey CJ. Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces. *JAMA.* 2002;287:1400-1401
119. Bhalla A, Pultz NJ, Gries DM, et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands. after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:164-167
120. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, et al. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant enterococcus species by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis.* 2001;32:826-829.
121. Duckro AN, [Blom DW](#), [Lyle EA](#), [Weinstein RA](#), [Hayden MK](#). Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. [Arch Intern Med.](#) 2005 Feb 14;165(3):302-7.
122. Austin DJ, [Bonten MJ](#), [Weinstein RA](#), [Slaughter S](#), [Anderson RM](#). Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. [Proc Natl Acad Sci U S A.](#) 1999; 8;96(12):6908-13.
123. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. [Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme.](#) *Lancet.* 2000 Oct 14;356(9238):1307-12. Erratum in: *Lancet* 2000 Dec 23-30;356(9248):2196.
124. Watanakunakorn C, Wang C, Hazy J. [An observational study of hand washing and infection control practices by healthcare workers.](#) *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Nov;19(11):858-60.
125. Wenzel RP, Pfaller MA. [Handwashing: efficacy versus acceptance. A brief essay.](#) *J Hosp Infect.* 1991 Jun;18 Suppl B:65-8.
126. Gordts B, Landuyt H Van, Ieven M, Vandamme P and Goossens H. 1995. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 33:2842–2846.
127. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, Pantelaki M, Siafakas N, Zerva L and Giamarellou H. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 14–21.

128. Endtz HP, Van den Braak N, Van Belkum A, Kluytmans J, Koeleman J, Spanjaard L, Voss A et al. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 1997;35:3026–3031.
129. Boisivon, A., M. Thibault, and R. Leclercq. Colonization by vancomycin-resistant enterococci of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* 3:175–179.
130. Guerin, F., J. D. Perrier-Gros-Claude, V. Foissaud, T. Masseron, and J. Thierry. Enterococques résistants à la vancomycine en France. Haute prévalence dans une population ambulatoire de sujets jeunes. *Presse Med* 1998;27:1427–1429.)
131. Klare IH, Heier H, Claus H, Bohme G, Marin S, Seltmann G, Hakenbeck R, Antanassova V and Witte WE. *faecium* strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb. Drug Resist* 1995;1:265–272.)
132. Wells, C. L., B. A. Juni, S. B. Cameron, K. R. Mason, D. L. Dunn, P. Ferrieri, and F. S. Rame. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 1995;21:45–50.)
133. Coque, T. M., J. F. Tomayko, S. C. Rieke, P. C. Okhyusen, and B. E. Murray. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40: 2605–2609.
134. Chung, K. Vanhorn, and G. P. Wormser. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995;16:680–685.
135. Montecalvo, M. A., H. De Lencastre, M. Carraher, C. Gedris, M. 134. 134. Chung, K. Vanhorn, and G. P. Wormser. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995;16:680–685.
136. Gambarotto K, Ploy MC, Turlure P, Grélaud C, Martin C, Bordessoule D, Denis F. Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples from Hospitalized Patients and Nonhospitalized Controls in a Cattle-Rearing Area of France. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):620-4.
137. Van der Auwera, P., N. Pensart, V. Korten, B. E. Murray, and R. Leclercq. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996;173:1129–1136.

138. Bates, J., J. Z. Jordens, and D. T. Griffiths. 1994. Farm animal as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 34:507–516.
139. Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Fridodt-Moller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001;345:1161-6.
140. Oh HS, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Outbreak of vancomycin resistant enterococcus in a hematology/oncology unit in a Korean University Hospital, and risk factors related to patients, staff, hospital care and facilities. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(11-12):790-4.
141. Bach PB, Malak SF, Jurcic J et al. Impact of infection by vancomycin resistant *Enterococcus* on survival and resource utilization for patients with leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;
142. Diaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005; 191:588–95.
143. Polgreen PM, Beekmann SE, Chen YY, Doern GV, Pfaller MA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus in a rural state. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:252-6.
144. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001;7:183-7. 41,42
145. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002;136:834-44.
146. Currie, B. P., S. Gnass, and M. H. Levi.. A hospital-based rectal swab culture survey to detect vancomycin-resistant enterococci: utility and application. *Int. J. Infect. Dis.* 1996;1:87–91.
147. Handwerger, S., B. Raucher, D. Altarac, J. Monka, S. Marchione, K. V. Singh, B. Murray, J. Wolff, and B. Walters. 1993. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 16:750–755
148. Matushek, M., S. Slaughter, T. Rice, and R. Weinstein. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996; 348:1615–1619.
149. Weinstein, J. W., M. Roe, M. Towns, L. Sanders, J. J. Thorpe, G. R. Corey, and D. J. Sexton.. Resistant enterococci: a prospective study of prevalence, incidence, and factors

associated with colonization in a university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996; 17:36–41.

150. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2492-8.

151. Loeb M, Salama S, Armstrong-Evans M, Capretta G, Olde J. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:760-3.

152. 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.

153. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant enterococcus among patients with cancer. *Am J Infect Control* 2006; 34: 534–536.

154. Taylor ME, Oppenheim BA, Chadwick PR et al. Detection of glycopeptide resistant enterococci in routine diagnostic faeces specimens. *J Hosp Infect* 1999; 43: 25–32.

155. Song JY, Cheong HJ, Jo YM, Choi WS, Noh JY, Heo JY, Kim WJ. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization before admission to the intensive care unit: A clinicoepidemiologic analysis. *Am J Infect Control* 2009;37:734-40.

156. [Suntharam N](#), [Lankford MG](#), [Trick WE](#), [Peterson LR](#), [Noskin GA](#). Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. [Diagn Microbiol Infect Dis](#). 2002 Jul;43(3):183-8.

157. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Drougka E, Spiliopoulou I, Marangos M, Filos KS. Mortality rate of ICU patients is influenced by VRE colonization at ICU admission but not by VRE acquired infections during the ICU stay: *European Journal of Anaesthesiology* 2012;29:175–176.

158. Vagnerova I, Sauer P, Kolar M, Slepickova S, Hubacek J, Faber E, Raida L, Papajik T. Sources and pathways of spread of vancomycin-resistant enterococci in hemato-oncological patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150, 117–120.

159. Zhou O, Moore C, Eden S, Tong A, McGeer A. Factors associated with acquisition of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in roommates contacts of patient colonized or infected with VRE in tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(5):398-403.

160. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, Mackin ML, Kauffman CA. [Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study.](#) Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42(2):195-203.
161. Metallidis S, Chatzidimitriou M, Tsona A, Bisiklis A, Lazaraki G, Koumentaki E, Gikas A, Alexiou-Daniel S, Nikolaidis P. [Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece.](#) Braz J Infect Dis 2006;10(3):179-84.
162. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. Clin Infect Dis 1995; 20: 1126–1133.
163. Tokars JI, Satake S, Rimland D et al. The prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococcus at a Veterans' Affairs institution. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 171–175.
164. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant enterococcus. Emerg Infect Dis 2002; 8: 802–807.
165. Harbath S, Cosgrove S and Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob. Agents Chemother. 2002;46:1619-1628.
166. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. Clin Infect Dis 2004;39:219-226.
167. 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 Nov 15;35(10):1139-46.
168. Gold HS. [Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations.](#) Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):210-9.
169. D'Agata EM, Green WK, Schulman G, Li H, Tang YW, Schaffner W. [Vancomycin-resistant enterococci among chronic hemodialysis patients: a prospective study of acquisition.](#) Clin Infect Dis. 2001 Jan;32(1):23-9.
170. [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(2):171-5.
171. Lautenbach E, La Rosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB and Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary

interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003;36:440-446.

172. Bradley SJ, Wilson ALT, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH and Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* species on a haematology unit by changing antibiotic usage. *JAC* 1999;43:261-266.

173. May AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA and Rue LW.. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000;14:259-264.

174. Stiefel U, Pultz NJ, Helfand MS and Donskey C J. Increased susceptibility to establishment of vancomycin-resistant *Enterococcus* intestinal colonization persists after completion of antianaerobic antibiotic treatment in mice. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:373-379.

175. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, Linden P, Fort G, Fuchs HJ, Porter SB, Wenzel RP. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis*.2001;33:1476–1482.

176. Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of daptomycin, linezolid, and vancomycin on establishment of intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3513–3516.

177. Clarke NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2311–2317.

178. Lautenbach E, Bilker WB, Brennen PJ. Enterococcal bacteremia (risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:318–323.

179. Carmeli Y, [Samore MH](#), [Huskins C](#). The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. [Arch Intern Med](#). 1999 ;159(20):2461-8.

180. Tacconelli E, D'Agata EM and Karchmer AW.. Epidemiological comparison of true methicillin-resistant and methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococcal bacteremia at hospital admission. *Clin Infect Dis* 2003;37:644–649.

181. Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC and D'Agata EM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:474–479.

182. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A et al . [Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study](#). *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4264-9.

