

İzmir’de Üçüncü Basamak Bir Hastanede Görülen Vankomisine Dirençli Enterokok Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Vancomycin-Resistant Enterococcus Cases at a Tertiary Level Hospital in Izmir, Turkey

Sabri ATALAY¹, Gülfem ECE¹, Pınar ŞAMLIOĞLU¹, Gül MARAŞ¹, Işıl KÖSE², Şükran KÖSE¹

¹ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir.

¹ Tepecik Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.

² Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir.

² Tepecik Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 20.02.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.06.2012

ÖZET

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerindendir. Hastane ortamında kolonize olan VRE’ler cansız yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri nedeniyle sağlık personelinin elleri ve kullanılan ekipmanlar yoluyla hastalara kolayca bulaşabilir. Bu çalışmada, anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen VRE salgını ve daha sonra gelişen sporadik olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ekim 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan ve alınan kültürlerde VRE üremesi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleriyle çevresel ortamdan alınan örnekler koyun kanlı agar ve enterokokosel agar besiyerlerine ekilerek 24-48 saat inkübe edilmiş ve üreyen koloniler konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2.0 sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır. Rektal sürüntü örneklerinin moleküler yöntemle incelenmesi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Cepheid GeneXpert System, ABD) ile yapılmıştır. Çalışmaya, salgın ve sonrasında görülen sporadik olgularla birlikte VRE enfeksiyonu veya kolonizasyonu tespit edilen toplam 19 olgu (11 erkek, 8 kadın; yaş aralığı: 18-96 yıl, yaş ortalaması: 60 yıl) alınmıştır. On dokuz olgunun 10 (%52.6)’unda kolonizasyon (yedi olguda rektal, iki olguda üriner ve bir olguda da hem rektal hem üriner kolonizasyon) saptanmıştır. Geriye kalan beş olguda doğrudan ve daha önce rektal kolonizasyonu olan dört olguda da sonradan olmak üzere toplam dokuz olguda enfeksiyon (beş bakteriyemi, üç kateter enfeksiyonu, bir üriner sistem enfeksiyonu) gelişmiştir. Enfeksiyon gelişen olgulardan sekizi daptomisin, biri linezolid ile tedavi edilmiştir. Enfeksiyon gelişen ve tedavi alan olguların beşi kaybedilmiş; mortalite oranı %55.6 olarak belirlenmiştir. Olgulardan sadece sekizine polimeraz zincir

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Sabri Atalay, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yenisehir, İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 469 6969, **E-posta (E-mail):** drsatalay@yahoo.com

reaksiyonu (PCR) uygulanabilmiş, bunların yedisinde pozitiflik saptanmış ve direnç paterni *vanA* olarak belirlenmiştir. PCR ile pozitif bulunan örneklerden ikisinin kültüründe VRE ürememiş; kültürü pozitif olan bir örnek ise PCR ile negatif sonuç vermiştir. Ortam kültürleri değerlendirildiğinde; monitör, infüzyon seti, yatak başı, etajer ve duvarlardan alınan örneklerde VRE varlığı tespit edilmiş ve olası kaynağın çevresel ekipmanların kontaminasyonu olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak, VRE kolonizasyonunu ortadan kaldırmak ve gelişen enfeksiyonları tedavi etmek güç olduğundan, enfeksiyon kontrol önlemlerine daha fazla özen gösterilmesinin ve sürekli personel eğitimi yapılmasının ön plana çıkan uygulamalar olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Vankomisine dirençli enterokok; nozokomiyal enfeksiyon; süveyans kültürü; GeneXpert sistemi.

ABSTRACT

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are common pathogens that may lead to infection in intensive care units. VRE strains that colonize the hospital environment can stay alive for a long time on fomites and can easily be spread by the hands of hospital staff and by the instruments. The aim of this study was to evaluate the epidemic and sporadic VRE cases, following an epidemic at anesthesiology intensive care unit (ICU). The records of the patients hospitalized at anesthesiology ICU between October 2010-June 2011 were evaluated retrospectively. The hospitalized patients with VRE positive culture reports were included in this study. Rectal swab samples of the patients and environmental surveillance cultures were inoculated on sheep blood agar and enterococcosel agar media and incubated for 24-48 hours. The isolated strains were identified by conventional methods and automatized Vitek 2.0 system (BioMérieux, France). The molecular detection of VRE was performed by real-time polymerase chain reaction (Cepheid GeneXpert System, USA). A total of 19 VRE colonised or infected cases (11 male, 8 female; age range: 18-96 years, mean age: 60 years) that were detected sporadically or during the epidemic, were included in this study. Ten (52.6%) cases were evaluated as colonization (seven rectal, two urinary and one both urinary and rectal colonisation). Nine patients were considered as infected (five bacteremia, three catheter infections and one urinary tract infection). Five of the nine patients directly progressed to infection. Four of the nine patients progressed to infection after rectal colonization. Eight of the infected cases were treated with daptomycin and one case with linezolid. Five of the infected and treated cases died and the rate of mortality was determined as 55.6%. PCR was applied to the samples of eight cases and *vanA* was detected in seven of these. VRE were not grown in two of the PCR positive samples and one PCR positive sample did not yield VRE growth in culture. VRE were detected from the samples obtained from patients' monitors, infusion sets, bedside, bedstands and walls and the origin of VRE was thought to be environmental contamination. It was concluded that adherence to infection control guidelines and continuous education of the health-care personnel were prerequisites for effective control of VRE colonization and infection in the health-care setting.

Key words: Vancomycin-resistant enterococci; nosocomial infection; surveillance culture; GeneXpert system.

GİRİŞ

Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı dirençli bakterilerin seçilmesine ve bu mikroorganizmalarla gelişen ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır^{1,2}. Hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %5'i salgınlar şeklinde ortaya çıkar. Bir birimde, o zamana kadar görülen hastane enfeksiyonu etkenlerinden farklı tek bir olgunun görülmesi bile salgın habercisi olarak kabul edilmelidir; zira bu olgu, önce epidemiye

sonra dirençli suşun o birime daimi olarak yerleşmesine neden olur^{3,4}. Ülkemizdeki pek çok yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde endemik hale gelmiş olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten gram-negatif enterik bakteriler bu duruma örnek olarak verilebilir.

İnsan ve hayvanlarda gastrointestinal sistem (GIS) florasının üyesi olan enterokoklar, günümüzde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasına girmiştir^{5,6}. Bu enfeksiyonların çoğundan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türleri sorumlu olup, nozokomiyal üriner sistem (%16) ve yara enfeksiyonları (%12) ile nozokomiyal bakteriyemi (%9) ve endokardit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır^{7,8}. Özellikle vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları, diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olmaları nedeniyle, hastane ortamında kolayca çoğalıp yayılarak yatan hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Glikopeptid direnci daha ziyade *E.faecium*'da olup, *E.faecalis*'te daha azdır⁹. Klinik olarak ilk kez 1988 yılında tanımlanan; ardından hızla dünyaya yayılan; ülkemizde ise ilk kez 1998 yılında bildirilen VRE'ler, günümüzde tüm hastanelerin sorunu haline gelmiştir^{10,11}. Sağlık Bakanlığının yayınladığı antimikrobiyal direnç hızları 2010 yılı verilerine göre ülkemizdeki VRE oranı %11.2'dir¹².

Kolonize ve/veya enfekte hastaların, özellikle de hastada ishal mevcutsa, odalarındaki yüzey ve eşyalar sıklıkla kontamine olarak hastane içinde önemli VRE kaynağı oluşturmaktadır¹³. VRE'ler dış ortam koşullarına çok dayanıklıdır; cansız yüzeylerde günlerce, hatta haftalarca canlı kalabilir. Bu yüzeylere temas eden ve el yıkama/antisepsi kurallarına özen göstermeyen hastane personelinin ellerindeki geçici kolonizasyon ile hastane içinde ve diğer hastalara kolayca yayılır. VRE taşıyıcılarının erken tespiti, yayılımı önlemek için gerekli önlemlerin en kısa sürede alınması açısından önemlidir.

Son yıllarda moleküler tanı ve tiplendirme yöntemleriyle salgınlara daha iyi tanımlanabilmesi mümkün olmuştur. Rutin kültür yöntemlerinin geç sonuçlanması zaman kaybına yol açmakta ve çok sayıda örneğin incelenmesi gerektiğinden yoğun iş yükü gerektirmektedir. Birçok çalışmada moleküler yöntemlerle kültür yöntemleri karşılaştırılmış ve VRE kolonizasyonu/enfeksiyonunu tespit etmede moleküler yöntemlerin daha duyarlı ve hızlı olduğu belirtilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Bu çalışmada, hastanemizde ilk kez görülen, salgın şeklinde başlayan ve daha sonra sporadik olgular şeklinde görülmeye devam eden VRE olgularının klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 900 yataklı üçüncü basamak bir kurumdur. Anestezi YBÜ üç salon, üç izolasyon odasıyla birlikte toplam 27 yataktan oluşmaktadır. Yoğun bakımda her üç yatağa bir hemşire hizmet vermektedir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon kontrol komitesi (EKK) hemşiresi tarafından günlük olarak ziyaret yapılmaktadır. Antibiyotik kullanımı, izolasyon önlemleri ve asepsi/antisepsi kurallarına uyum izlenmektedir. Hasta başı ve her odaya girişte alkol bazlı el dezenfektanları ve her salonda el yıkamak için lavabo bulunmaktadır. Bu klinikte daha önce VRE olgusu saptanmamıştır. Hastanemizde ilk VRE olgusunun saptandığı Ekim 2010 tarihini izleyen süreçte, bu klinikte VRE'ye bağlı bir salgın gerçekleşmiş ve daha sonra bunu sporadik olgular izlemiştir.

Bu çalışmada, sekiz aylık sürede saptanan toplam 19 VRE olgusu değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, günlük ziyaretler sırasında EKK hemşireleri tarafından tutulan hasta dosyaları ve hastane otomasyon sistemi üzerinden irdelendi. Hastalarda kolonizasyon veya nozokomiyal enfeksiyon tanımı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" önerilerine göre yapıldı¹.

Çalışmamızda, hastalardan rektal sürüntü örnekleri ve hastane ortamından sürüntü örnekleri toplandı. Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri Stuart taşıma besiyerinde laboratuvara nakledildi. Ortam örnekleri, serum fizyolojikle ıslatılan eküvyon çubuğunun yüzeye sürülmesiyle alındı ve 24 saat süreyle zenginleştirilmiş sıvı besiyerinde inkübe edildi. Rektal sürüntü ve ortam sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agar ve enterokokosel agar besiyerlerine ekilerek 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen koloniler konvansiyonel yöntemler ve otomatize Vitek 2.0 sistemi (BioMerieux, Fransa) ile tanımlandı. Moleküler tanımlamada gerçek zamanlı PCR (Rt-PCR; Cepheid GeneXpert System, ABD) kullanıldı.

VRE olgularının görüldüğü dönemde hastane personelinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumu EKK hemşireleri tarafından gözlemlendi. Personelin el yıkama ve/veya alkol bazlı el dezenfektanı kullanım oranları meslek gruplarına göre değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza salgın ve sonrasında görülen sporadik olgularla birlikte VRE enfeksiyonu veya kolonizasyonu tespit edilen toplam 19 olgu (11 erkek, 8 kadın; yaş aralığı: 18-96 yıl, yaş ortalaması: 60 yıl) alınmıştır. Yaş ortalaması kolonize olgularda 54.7 yıl; enfekte olgularda ise 66 yıldır.

Olguların %42'sinde serebrovasküler hastalık, %31.6'sında akut veya kronik böbrek yetmezliği, %26.3'ünde geçirilmiş operasyon ve %21'inde hipertansiyon gibi altta yatan hastalıklar mevcuttur. Hastalar enfeksiyon riski oluşturan uygulamalar açısından değerlendirildiğinde; olguların tamamında (%100) üriner kateter, 17 (%89.5)'sinde ise diğer uygulamaların (santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp) olduğu saptanmıştır. Hastaların 13 (%68.4)'ünde önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ve 11 (%57.9)'ünde de glikopeptid kullanımı öyküsü vardır. Kolonize ve enfekte hastaların, uygulanan invazif girişim ve altta yatan hastalıklar açısından benzer özellikler gösterdiği izlenmiştir.

On dokuz olgunun 10 (%52.6)'unda kolonizasyon (yedi olguda rektal, iki olguda üriner ve bir olguda hem rektal hem üriner kolonizasyon) saptanmıştır. Geriye kalan beş olguda doğrudan ve daha önce rektal kolonizasyonu olan dört olguda da sonradan olmak üzere toplam dokuz olguda enfeksiyon (beş bakteriyemi, üç kateter enfeksiyonu, bir üriner sistem enfeksiyonu) tespit edilmiştir.

VRE izolasyonundan sonra ardışık olarak birer hafta arayla alınan üç kültürde negatiflik saptanmasına kadar geçen süre kolonizasyon süresi olarak tanımlanmıştır. Kolonizasyon süresi; taburculuk veya hastaların ölümü nedeniyle 14 olgunun 10'unda değerlendirilebilmiştir. Beş olguya doğrudan VRE enfeksiyonu tanısı konarak antibiyotik tedavisi başlandığı için kolonizasyon süresi değerlendirilememiştir. Kolonizasyon süresi tüm olgularda ortalama 27.4 gün; kolonizasyon bölgesine göre değerlendirildiğinde ise rektal ko-

lonizasyonu olanlarda ortalama 21 gün; üriner sistem kolonizasyonunda ise ortalama 18 gün olarak bulunmuştur. Rektal kolonizasyonu olan ve haftalık sürveyans kültürleri ile takip edilen hastalarda ortalama 49.5 gün sonra enfeksiyonun geliştiği gözlenmiştir.

Hastalardan ve çevresel ortamlardan alınan tüm örnekler konvansiyonel kültür yöntemleri ile değerlendirilmiş; ancak 19 olgunun sadece sekizine PCR uygulanabilmiş, çevre örneklerine ise uygulanamamıştır. Buna göre; 19 örneğin 17 (%89.5)'inde kültür pozitifliği; çalışılabilen sekiz örneğin yedisinde ise PCR pozitifliği saptanmıştır. PCR ile pozitif bulunan örneklerden ikisinin kültüründe VRE ürememiş; kültürü pozitif olan bir örnek ise PCR ile negatif sonuç vermiştir. Moleküler tanı sonucuna göre yedi izolatin direnç patterni *vanA* olarak belirlenmiştir.

Yapılan ortam kültürleri değerlendirildiğinde; monitör, infüzyon seti, yatak başı, etajer ve duvarlardan alınan örneklerde VRE varlığı tespit edilmiştir.

Hastalarda başta bakteriyemi ve kateter enfeksiyonu olmak üzere toplam dokuz olguda enfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir. Enfeksiyon gelişen olgulardan sekizi daptomisin, biri linezolid ile tedavi edilmiştir. Enfeksiyon gelişen ve tedavi alan olguların beşi kaybedilmiş; mortalite oranı %55.6 olarak belirlenmiştir.

Personelin el yıkama ve/veya el dezenfektanı kullanım oranları; asistan doktorlar arasında %100, hemşireler arasında %12.8 olarak bulunurken, uzman doktorlar için %0 olarak izlenmiştir. Tüm gruplarda bu oran, hastaya temas öncesi %0, temas sonrası %25; aseptik işlem öncesi %0, vücut sıvılarına temas sonrası %20, hasta çevresine temastan sonra ise %15.4 olarak saptanmıştır.

VRE tespitinde kullanılan yöntemler maliyet analizi açısından değerlendirildiğinde; kültürün 3 TL, otomatize Vitek 2.0 sisteminin 31 TL ve moleküler yöntemin ise 82 TL'ye mal olduğu hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Kolonize hastaların, hastanelerin farklı birimleri veya hastaneler arasında gerçekleşen nakilleri, VRE'lerin yayılmasına yol açmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam kişilerde VRE kolonizasyonu nadiren enfeksiyonla sonuçlanırken, hematolojik hastalığı olan, organ transplant alıcıları ve ağır hastalığı olan kişilerde kolonizasyon sonrasında enfeksiyon gelişme olasılığı yükselmektedir¹⁴. Çalışmamızda, YBÜ'den alınan ortam sürveyans kültürlerinde *Acinetobacter* spp. ile birlikte en sık VRE'lerin tespit edilmesi, hastalara bulaşta en olası kaynağın çevresel kontaminasyon olduğunu düşündürmüştür. Uygulanan çevresel dekontaminasyon işlemlerine rağmen VRE olguları sporadik biçimde görülmeye devam etmiştir. Bu durum hastalar arasında çapraz kontaminasyona ve el yıkama ile diğer aseptik/antiseptik kurallarına uyumun düşük olmasına bağlanmıştır.

Çalışmada incelediğimiz hastalar arasında immünsüpresif olgu bulunmamaktadır. İleri yaş ve uzun süreli kolonizasyon, enfeksiyon gelişmesi açısından en önemli risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Üriner ve santral venöz kateter uygulaması ve bakımı sırasında enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması VRE ile kontaminasyona ne-

den olmuştur. Enfeksiyon gelişen olguların çoğu daptomisin ile tedavi edilmiş; mortalite oranı %55.6 olarak bulunmuştur. Bu durum, hastaların büyük çoğunluğunun altta yatan hastalıklarının olmasına ve ileri yaşa bağlanmıştır.

VRE kolonizasyonu haftalarca, bazen de aylarca devam edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada karaciğer ve böbrek transplant alıcılarında birer hafta ara ile alınan örneklerde üç hafta sonunda 53 hastanın sadece 18 (%34)'inde spontan VRE dekolonizasyonu gerçekleştiği görülmüştür¹⁵. Olgularımızda kolonizasyon haftalarca devam etmiş, kolonizasyon süresi uzadıkça başta bakteriyemi olmak üzere enfeksiyon gelişen olgular artmıştır. Bu nedenle kolonizasyon süresi uzayan olgularda, özellikle hastada ishal mevcut ise asepsi/antisepsi kurallarına daha sıkı uyum gösterilmelidir.

Nozokomiyal enfeksiyonlar ve salgınlarda, etkenin tanımlanması, antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi, kaynağın tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması açısından mikrobiyoloji laboratuvarının önemi ve katkısı büyüktür. Özellikle son yıllarda hızlı tanıda yaygın olarak kullanılan moleküler yöntemler, hastaların kısa sürede tedavi edilmesine katkıda bulunmaktadır¹⁷. VRE'nin tespiti için moleküler yöntemlerle klasik yöntemleri karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Marner ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasında, perianal sürüntü örneklerinin GeneXpert vanA/vanB PCR yöntemiyle incelenmesinin hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Jayaratne ve arkadaşlarının¹⁸ yaptığı diğer bir çalışmada ise, nozokomiyal süveyans örneklerinde VRE genotipini hızlı tanımlamaya yönelik PCR ile konvansiyonel kültür metodu karşılaştırılmış; PCR yönteminin özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %99.8, %95.4, %98.8 ve %99.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, ortalama maliyet PCR için 8.26 \$, fenotipik metod için 9.45 \$ olarak hesaplanmış; VRE'yi saptamak için gerekli zaman ise PCR ile 48 saat, konvansiyonel yöntem ile 96 saat olarak belirlenmiştir¹⁸. Araştırmacılar, PCR'nin yoğun rutin iş yükü olan laboratuvarlarda VRE süveyansı için kültüre bir alternatif olabileceğini ifade etmiş ve özellikle VRE prevalansının düşük olduğu hastanelerde maliyet-etkin olduğunu vurgulamışlardır¹⁸. Yapılan bir başka çalışmada da, farklı ticari PCR yöntemleri karşılaştırılmış ve GeneXpert yöntemi 10-100 kob/ml gibi düşük konsantrasyonlardaki VRE saptanmasında daha duyarlı bulunmuştur¹⁹. Çalışmamızda moleküler yöntem olarak Cepheid GeneXpert PCR kullanılmış, ancak sadece sekiz olgu örneğine uygulanabilmektedir. Rektal sürüntü örneği kültüründen VRE izolasyonu yapılan yedi örnek PCR ile de pozitif sonuç vermiş, kültür pozitif bir olguda ise PCR ile negatif sonuç alınmıştır. Bu durumun, örnekteki inhibitör maddelerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Teorik olarak PCR ile VRE araştırılmasının erken tanı olanağı sağlayarak, izolasyon önlemlerinin alınması yoluyla VRE'nin yayılmasını azaltacağı düşünülmektedir. Ancak bazı hastaların düşük bakteri yükü ve yayılım açısından düşük riskli olması nedeniyle maliyet-etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle sadece salgın durumlarında moleküler epidemiyolojik araştırmalar için yapılması daha uygun görünmektedir. Çevresel örneklerin taranması amacıyla kullanımı ise uygun değildir. Ayrıca bu yöntemlerin yüksek maliyeti ve deneysel eleman gereksinimi, rutinde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, VRE kolonizasyonunu ortadan kaldırmak ve gelişen enfeksiyonları tedavi etmek güç olduğundan,

enfeksiyon kontrol önlemlerine daha fazla özen gösterilmesinin ve sürekli personel eğitimi yapılmasının ön plana çıkan uygulamalar olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3):128-40.
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309-32.
3. Canton R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16(4): 315-25.
4. Hayden MK. Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2000; 31(4): 1058-65.
5. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(4): 851-65.
6. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4): 760-6.
7. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(3B): 72S-5S.
8. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2): 183-7.
9. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 585-615.
10. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(4): 266-78.
11. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu. *ANKEM* 1998; 12(2): 113.
12. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) raporu. Özet veri, 2010. http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/analiz_2010.pdf
13. Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(2): 367-84.
14. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(4): 529-36.
15. Patel R, Allen SL, Manahan JM, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transplantation* 2001; 7(1): 27-31.
16. Marner ES, Wolk DM, Carr J, et al. Diagnostic accuracy of the Cepheid GeneXpert vanA/vanB assay ver. 1.0 to detect the vanA and vanB vancomycin resistance genes in *Enterococcus* from perianal specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69(4): 382-9.
17. Josko D. Molecular bacteriology in the clinical laboratory. *Clin Lab Sci* 2010; 23(4): 237-41.
18. Jayaratne P, Rutherford C. Detection of clinically relevant genotypes of vancomycin-resistant enterococci in nosocomial surveillance specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 2090-2.
19. Gazin M, Lammens C, Goossens H, et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 31(3): 273-6.