

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HASTANE ENFEKSİYON KONTROLÜ DİSİPLİNLERARASI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2022-0042

YENİDOĞANLARDA VANKOMİSİNE DİRENÇLİ
ENTEROKOK KOLONİZASYONU VE ENFEKSİYONU
AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Emel GÜLEROĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Soner Sertan KARA

AYDIN – 2022

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimin süresince gösterdiği ilgi, sabır ve yardımlarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Soner Sertan KARA'ya, benden destek ve yardımını esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Selcen ÖNCÜ'ye, bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen hocalarım Prof. Dr. Serkan ÖNCÜ ve Prof. Dr. Sarhan SAKARYA'ya, eğitimin her aşamasında desteğini esirgemeyen enfeksiyon hemşiresi Ayşe ULUS'a, manevi destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan sevgili aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR.....	2
2.1. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon nedir?.....	2
2.2. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda risk faktörleri.....	4
2.3. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önemi	5
2.4. Hastane Enfeksiyonu Türleri	6
2.4.1. Cerrahi Bölge Enfeksiyonu	6
2.4.2. Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	7
2.4.3. Üriner Sistem Enfeksiyonu	7
2.4.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonu.....	7
2.4.5. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonu	7
2.4.6. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu.....	7
2.4.7. Göz, Kulak, Burun, Boğaz ve Ağız Enfeksiyonları	8
2.4.8. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu.....	8
2.4.9. Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu (Pnömoni Hariç).....	8
2.4.10. Genital Sistem Enfeksiyonları.....	8
2.4.11. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu.....	8
2.4.12. Sistemik Enfeksiyon.....	8
2.5. Bulaş Yolları	8
2.5.1 Standart Önlemler.....	9

2.5.2. Bulaşma Yoluna Yönelik Önlemler	10
2.5.2.1. Temas önlemleri	10
2.5.2.2. Damlacık önlemleri	10
2.5.2.3. Hava yolu önlemleri	11
3. ENTEROKOKLAR	13
3.1. Tarihçe	13
3.2. Mikrobiyolojik Özellikler	13
3.3. Görünüm ve Boyanma Özelliği	13
3.4. Sınıflandırma.....	14
3.5. Epidemiyoloji.....	15
3.6. Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar	16
3.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	16
3.6.2. Kateter İlişkili Bakteriyemi	17
3.6.3. Endokardit	17
3.6.4. İntraabdominal ve Pelvik Enfeksiyonlar	18
3.6.5. Yara ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	18
3.6.6. Menenjit.....	18
3.6.7. Solunum Yolu Enfeksiyonları	19
3.6.8. Neonatal Sepsis	19
3.7. VRE Kolonizasyonunun ve Enfeksiyonunun Önemi.....	20
3.8. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci.....	21
3.8.1. İntrensek Direnç	21
3.8.2. Kazanılmış Direnç	22
3.9. VRE Enfeksiyonu/Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri	23
3.9.1. Hastaya Ait Faktörler	23
3.9.2. Hastaneye Ait Faktörler.....	23
3.9.3. Antimikrobiklerle İlgili Risk Faktörleri	23

3.10. VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri	23
3.10.1. Uygun Vankomisin Kullanımı	24
3.10.2. Eğitim Programı	25
3.10.3. Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü	26
3.10.4. Kontrol Önlemlerinin Uygulanması	27
3.11. Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi.....	28
3.12. Sürveyans Kültürleri	28
3.13. Gastrointestinal Kolonizasyonun Eradikasyonu	29
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
5. BULGULAR.....	32
6. TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR	41
EKLER	46
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC	: (Centers for Disease Control and Prevention) Hastalık kontrol ve korunmaMerkezi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HE	: Hastane Enfeksiyonu / Hastane Enfeksiyonları
HICPAC	: Hospital infection control practices advisory committee
İAİHE	: İnvaziv Alet İlişkili Hastane Enfeksiyonu
KDİ	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
KİKDİ	: Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KNS	: Koagulaz Negatif Streptokok
MRSA	: Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System (<i>ABD- Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi</i>)
PA	: Pseudomonas Aeruginosa
SVK	: Santral Venoz Kateter
SVKİ-KDE	: Santral Venoz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
UHES	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyansı
ÜKİ-ÜSE	: Uriner Kateter İlişkili Uriner Sistem Enfeksiyonları
ÜSE	: Uriner Sistem Enfeksiyonu
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokoklar
WHO	: World Health Organization (<i>Dünya Sağlık Örgütü</i>)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YDAD	: Yüksek Düzeyde Aminoglikozit Direnci
Yönetmelik	:Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği (<i>11.08.2005 tarihli ResmîGazete</i>).

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Enterokokların gram boyama görüntüsü 14



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bebeklerin Yatış Tanılarının Değerlendirilmesi	32
Tablo 2. Tüm bebeklerin kültürlerinde saptanan diğer üremeler	32
Tablo 3. VRE pozitifliğine göre bebeklerin doğum özelliklerinin ve cinsiyetinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4. VRE pozitifliğine göre bebeklerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 5. VRE pozitifliğine göre bebeklerin kültürlerinde saptanan diğer üremelerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6. Bebeklerin aldığı antibiyotik tedavilerinin VRE pozitifliği açısından karşılaştırılması.....	36



ÖZET

YENİDOĞANLARDA VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONU VE ENFEKSİYONU AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Güleroğlu, E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hastane Enfeksiyon Kontrolü Disiplinlerarası Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022.

Giriş ve Amaç: Enterekoklar sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı yapısal olarak var olan ve sonradan kazanılan direnç özellikleri enterekokları daha da sorunlu mikroorganizmalar durumuna sokmuştur. Gelişen en önemli direnç vankomisin direncidir. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi zordur ve tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı da sınırlıdır. Literatürde erişkin yoğun bakım ve hemodiyaliz ünitelerinde VRE kolonizasyon ve enfeksiyonlarının pek çok çalışma olduğu görülmektedir. Ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Enfeksiyonlara karşı oldukça hassas ve savunmasız olan bu grupta enfeksiyonların oluşmadan önlenmesi uzun süreli yoğun bakım yatışlarını ve antibiyotik kullanımını azaltacaktır. Bu çalışma ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal metod: Çalışma retrospektif olgu-kontrol çalışması şeklinde yapılmıştır. Çalışmada arşiv taraması yapıldığı için örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır. 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'nde herhangi bir nedenle yatan preterm ve term 0-30 günlük bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Perirektal sürüntü kültürü alınmış olan hastalardan VRE pozitif tespit edilenler hasta, negatif tespit edilip hasta grubuyla eşleştirilenler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Perirektal sürüntü kültürü alınmamış olanlar, 01.01.2015-31.12.2020 tarihleri arasında ADÜ Yenidoğan YBÜ'de yatmamış hastalar, çalışma kapsamına alınan tarihler arasında 30 günden büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmaya 23'ü (%42,6) kız, 31'i (%57,4) erkek olmak üzere toplamda 54 bebek dahil edilmiştir. Bebeklerin takvim yaşı ortancası 35,0 (24,0-41,0) gün, doğum ağırlığı ortancası 2445,0 (570,0-3555) gram olarak bulunmuştur. Bebeklerin ortanca yatış süresinin 13,5 (0,0-566,0) gün, ortanca total parenteral beslenme süresinin 1,0 (0,0-135,0) gün, ortanca ventilatörde takip süresinin 0,5 (0,0-147,0) gün olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bebeklerin yatışının ortanca 6,0'ncı (1,0-91,0) gününde VRE pozitif olduğu görülmüştür. Bebeklerin kültürlerindeki üremeler değerlendirildiğinde, 6'sında (%11,1) kan, 2'sinde (%3,7) idrar ve 3'ünde (%5,6) trakeal aspirat kültüründe diğer patojenler tespit edilmiştir. VRE'nin sadece 1 (%1,9) kültürde etken olduğu saptanmıştır. Bebeklerin 18'inin (%33,4) yatış tanısı prematürite, 9'unun (%17,1) solunum sıkıntısı, 8'inin (%14,9) ise hiperbilirubinemi olduğu görülmüştür. Bebeklere en sık uygulanan antibiyotiklerin sırasıyla amikasin (%50,0), ampisilin (%50,0), vankomisin (%27,8) olduğu görülmüştür. VRE pozitif ve negatif olan hastalar karşılaştırıldığında hastaların takvim yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, ventilatörde takip ve yatış süreleri, total parenteral beslenme ve yatış süreleri, altta yatan hastalık, geçirilmiş abdominal cerrahi, kateter ve orogastrik ve nazogastrik sonda varlığı, diğer kültürlerinde üremelerin tipi ve varlığı ve kullanılan antibiyotiklerin tipi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin saptanması alınacak tedbirlerin tespiti açısından önem taşımaktadır. Literatür incelendiğinde hastanede yatış süresinin, antibiyotik kullanımının, kateter varlığının VRE kolonizasyonu açısından risk faktörü olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar bulunmamış ve hastanede yatış süresinin, antibiyotik kullanımının, kateter varlığının VRE kolonizasyonu açısından risk oluşturmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu risk faktörleri ile VRE kolonizasyonu arasında literatür ile uyumlu bir şekilde anlamlı bir ilişkinin saptanmamasının çalışmamızdaki hastane yatış süresinin düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bulunan sonuç, düşük hastane yatış süresinin VRE kolonizasyonu risk faktörlerinin etkilerini azalttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hastane Enfeksiyonu, Enterokoklar, Vankomisin Direnci, VRE Risk Faktörleri

ABSTRACT

DETERMINATION OF RISK FACTORS FOR VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCUS COLONIZATION AND INFECTION IN NEWBORN

**Güleroğlu, E. Aydın Adnan Menderes University Graduate School of Health Sciences
Hospital Infection Control Interdisciplinary Master's Program, Master Thesis, Aydın,
2022.**

Introduction and Aim: Enterococci occupy an important place among the infectious agents. Structurally existing and acquired resistance properties against commonly used antibiotics have made enterococci even more problematic microorganisms. The most important developing resistance is vancomycin resistance. Infections caused by vancomycin-resistant enterococci (VRE) are difficult to treat and the number of antibiotics that can be used in the treatment is limited. In the literature, it is seen that there are many studies of VRE colonization and infections in adult intensive care and hemodialysis units. However, the number of studies conducted in neonatal intensive care units (NICUs) is very low. In this group, which is very sensitive and vulnerable to infections, preventing infections before they occur will reduce long-term intensive care hospitalizations and antibiotic use. The aim of this study was to determine the risk factors for VRE colonization and infection in infants followed in the neonatal intensive care unit.

Material Method: The study was conducted as a retrospective case-control study. In the study, the sample size was not calculated because the archive was scanned. Between 01.01.2015 and 31.12.2020, preterm and term 0-30 days old infants hospitalized in the NICU of our hospital for any reason were included in the study. Among the patients whose perirectal swab culture was taken, those who were found to be positive for VRE were included in the patient group, and those who were found negative and matched with the patient group were included in the control group. Those who did not have a perirectal swab culture, patients who were not hospitalized in Adnan Menderes University Neonatal ICU between 01.01.2015-31.12.2020, patients who were older than 30 days were not included in the study.

Results: A total of 54 infants, 23 (42.6%) female and 31 (57.4%) male, were included in the study. The median age of the infants was 35.0 (24.0-41.0) days, the median birth weight was found to be 2445.0 (570.0-3555) grams. The median hospitalization duration of the infants

was 13.5 (0.0-566.0) days, the median total parenteral nutrition duration was 1.0 (0.0-135.0) days, and the median follow-up duration on ventilator was 0.5 (0.0-147) days were determined. In addition, it was observed that the infants were VRE positive on the median 6.0 (1.0-91.0) day of hospitalization. VRE growth was detected in 6 (11.1%) blood cultures, 2 (3.7%) urine cultures, and 3 (5.6%) tracheal aspirate cultures from infants. In addition, it was determined that VRE was grown in only 1 (1.9%) culture. It was observed that 18 (33.4%) of the infants were hospitalized with prematurity, 9 (17.1%) were hospitalized with respiratory distress, and 8 (14.9%) were hospitalized with hyperbilirubinemia. The most commonly administered antibiotics to infants were amikacin (50.0%), ampicillin (50.0%), and vancomycin (27.8%), respectively.

Discussion and Conclusion: Detection of risk factors for VRE colonization and infection is important in terms of determining the measures to be taken. In the literature, length of hospital stay, antibiotic use, and the presence of a catheter were found to be risk factors for VRE. In our study, results were not compatible with the literature and it was determined that the length of hospital stay, antibiotic use, and the presence of a catheter did not pose a risk for VRE colonization. In the Aydın study, it was thought that the lack of a significant relationship between these risk factors and VRE colonization, in line with the literature, may be due to the low length of hospital stay in our study. The result found in the Aydın study suggests that the low length of hospital stay reduces the effects of VRE colonization risk factors.

Keywords: Nosocomial Infection, Enterococci, Vancomycin Resistance, VRE Risk Factors

1. GİRİŞ

Enterokoklar intestinal ve vajinal floranın üyesi olarak uzun bir süre düşük virüslü patojenler olarak görülmüştür. İnsan florasında kolonize olduklarından dolayı, kültürlerin dikkatli değerlendirilmesi, gereksiz antimikrobiyal kullanımdan korunmak için gereklidir (Merih ve ark, 2012).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda (SHİE) vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonu ve kolonizasyonu ciddi bir sıkıntıdır. Antibiyotiklerin fazla kullanıldığı, yatışların uzun süreli olduğu, invaziv girişimlerin yoğun uygulandığı yoğunbakım ünitelerinde (YBÜ) VRE kolonizasyonu daha çok görülmektedir. VRE'nin kaynağı gastrointestinal sisteminde VRE bulunan hasta gruplarıdır. Yüksek riskli hasta gruplarına süreyans yapılmadığında semptom vermeyen taşınma farkedilmeyebilir (Merih ve ark, 2012).

VRE kolonizasyonu yönünden risk oluşturan birimler, çocuk yoğun bakım üniteleri, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ), hematoloji ve onkoloji birimleri gelmektedir. VRE kolonize hastalar çoğunlukla belirti vermemesi nedeni ile riski yüksek hasta gruplarından süreyans kültürü gönderilmediğinde, kolonizasyonu kaynağının büyüklüğünün belirlenmesi mümkün değildir. (Kılıç ve ark, 2013).

Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarından korunmak için kontrol önlemlerinin hepsine önem verilmeli ve bütüncül bir yaklaşım uygulanmalıdır. Vankomisine dirençli enterokok yayılımının önlenmesinde eğitim çok önemlidir. Eğitim tüm personeli kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Eğitimde en başta VRE'nin niçin önemli olduğu, daha sonra VRE kontrol yöntemleri ve epidemiyolojisi anlatılmalıdır (Merih ve ark, 2012).

2. SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

2.1. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon nedir?

Sağlık kuruluşlarında hastaya sağlık hizmetleri sunulur iken oluşan ve hastaneye başvurduğu süreçte bulunmayan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Kurumdan aldığı hizmetlerle ilgili olarak oluşan ancak taburculuktan sonra bulgu gösteren enfeksiyonlar ve ilgili kurumda çalışan personelin görevleri ile ilgili oluşan enfeksiyon durumu bu grupta değerlendirilir (Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi, 2017).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanımı yapabilmek için enfeksiyonun yatışta bulunan enfeksiyonla ilgili olmaması ve tarihinin kişinin hastaneye yatışının 72'nci saatinde veya sonraki süreçte çıkması sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon ifadesinin denilebilmesi için temel kuraldır (Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi, 2017).

Yenidoğanda SHİE kriterleri daha kompleksdir. Hastaneye yatışta annede enfeksiyon bulunmamasına rağmen, 48 yada 72 saat sonra doğmuş bir bebeğin enfeksiyonunun olduğu görülmüş ise SHİE olarak düşünülmelidir. Transplental yol ile geçen enfeksiyonlar bu gruba dahil edilmemektedir. Bunun dışında hastaneye yatışta var olan enfeksiyonun yan etkisi veya devamı ise SBİE olarak görülmektedir. (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013)

Amerika Birleşik Devletleri 1987 yılında "Centers for Disease Control" (CDC)" tarafından bazı tanımlamalar daha da geliştirilip "nozokomiyal enfeksiyon" veya "sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon" tanımı yapılmıştır (Bulut A, Şengül H, 2018).

Türkiye'de Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği'nde SHİE "yataklı tedavi kurumlarında, sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen tüm enfeksiyonlar" şeklinde ifade edilmiştir (Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği, 2005).

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarla savaşta bazı kontrol yöntemlerinin uygulanması zorunlu hale gelmiştir. Her sağlık kurumunun hastane florası, hasta profili ve antimikrobiyal direnci ayrıdır. Başarılı bir sürveyans sistemi hastanelerin enfeksiyon oranlarını bilmesini, uygun enfeksiyon kontrol yöntemlerinin oluşturulmasına imkan verir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Sürveyans Sistemine veri girişi CDC'nin tanılarına bakılarak girilmektedir (Bulut A, Şengül H, 2018).

2008 yılında CDC'nin tanımladığı ve ülkemizde de halen uygulanan SHİE tanımlamaları şunlardır; Cerrahi alan enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu,

kardiyovasküler sistem enfeksiyonu, , göz, kulak, burun, boğaz ve ağız enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonu, alt solunum yolları enfeksiyonu (pnömoni hariç), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, genital sistem enfeksiyonları, sistemik enfeksiyon, nozokomiyal pnömonidir (Bulut A, Şengül H, 2018).

Enfeksiyonlar, bakteri, virüs, mantar ve parazitlerin vücuda farklı yollardan girmesiyle meydana gelir. Fakat görülme oranı ve tedavisinin zorluğu yönünden bakıldığında bunlar içinde bakteriyel enfeksiyonların en üst sırada olduğu görülmektedir (T.C. Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu, 2007).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar epidemik veya endemik olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Epidemik SBİE, bir hastanede ya da hastanenin birden fazla kliniğinde belli bir zaman diliminde, olması gerekenin üstünde SBİE'nin görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Fakat epideminin tanımlanması için, o hastanede ya da serviste normal olarak görülen değerin ne olduğu bilinmelidir. Enfeksiyonun hiç görülmediği bir kurumda ya da birimde enfeksiyon sebebi olarak düşünülmeyen bir bakteri ile yalnızca birkaç hastanın enfeksiyonu da "epidemi" olarak görülmektedir. Örneğin hiç VRE izole edilmeyen bir hastanede 2-3 olgu görülmesi bile bir epidemiyi sayılmalıdır. Epidemik SHİE bütün SBİE olgularının sadece %5-10'unu kapsamaktadır. Bir anda, pek çok hasta ile ilgili olması ya da hastanede görülmeyen bir etkenle oluştuğu için daha farkedilirdir. Ancak SHİE'nin sebep verdiği hasarın engellenmesinde asıl önem verilmesi gereken endemik hastane SBİE'dir (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

Antibiyotik dönemi öncesinde ve sonrasında mikroorganizmaların direnç geliştirmesinde zamanla değişimler görülmüştür. 1940'lardan öncesi hastalar için en tehlikeli bakteri 'Streptococcus pyogenes' olurken, penisilin kullanılmaya başlanması ile Streptokokları baskılamış fakat bir süre sonra meydana çıkan staphylococcus aureus SHİE 'lerin en çok görülen sebebi haline gelmiştir. Gram negatif çomaklar penisilinaze dirençli penisilinler ve diğer antistafilokokal antibiyotikler kullanılmaya başlandıktan sonra ön plana çıkmıştır. Fakat sonraki süreçte ve hala Gram negatif bakterilerin yanı sıra metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) ve koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve candidalar SHİE'lerinden sorumlu etkenler haline gelmiştir. (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

Sağlık personeli, hastalar, ziyaretçiler canlı rezervuarı, tüm eşyalar, tıbbi alet ve cihazlar ise cansız rezervuarları meydana getirir. Hastanın kendisi genel olarak enfeksiyonun kaynağıdır. Sağlık çalışanlarının elleri hastadan hastaya patojenleri taşımada en

önemli faktördür. Endemik hastane enfeksiyonlarının sadece %13-38'i önlenebilir (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

Sonuç olarak gram (+) stafilokoklar ve enterekoklar en sık görülen hastane enfeksiyonu etkenleridir. Dirençli türleri Vankomisin dirençli Enterekoklar ve MRSA'dır. (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

2.2. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda risk faktörleri

Hastanede uygulanan girişimsel tedaviler: Bilhassa ameliyat ve diğer girişimsel uygulamalarda ve doğrudan vücut içine yapılan uygulamalarda ortamın, tıbbi cihazların, yara yerinin yeteri kadar temizlenmemesi

Temizlik kurallarına özen gösterilmemesi: Sağlık personelinin, hastanın, hastanın yakınlarının, temizliklerine özen göstermemesi, binanın, tüm araç gerecin, temizlik dezenfeksiyon ve sterilizasyon uygulamalarının gerektiği gibi yapılmaması, diğer mutfak ve çamaşırhane gibi alanlarda temizliğe dikkat edilmemesi

Fiziki koşulların yetersizliği: Hastanelerde izolasyon odalarının bulunmaması, uygunsuz ameliyathane şartları, yapılan onarımların SHİE gelişimi açısından risk oluşturması

Personel eksikliği: Hastanelerde yeterli sayıda ve nitelikli personellerin bulunmaması

Hastaya ilişkin faktörler:

- Hastanın yaşı: İleri yaşla birlikte zayıflayan öksürük refleksi, pnömoni gelişimine, vücuttaki doğal bariyerlerin zayıflaması sellülite, bası yarası oluşma riskini artırır. Yine yaşın artması ile immün sistem zayıflar ve enfeksiyon oluşma riski çoğalır.
- Doğum kilosu bin gramdan az bebekler: Bu bebeklerde enfeksiyon görülme oranı, bin gram üstü bebeklere göre daha fazladır. Ayrıca bebekte doğumsal anomali varlığı, cerrahi girişimde bulunulması enfeksiyon riskini arttırmaktadır.
- Erken doğum, immün sistemi baskılayan ilaçlar, invaziv girişimler, cerrahi işlemler, travma, yanık, gibi faktörlerde enfeksiyon oluşmasını destekler.
- Hastalarının beslenme bozukluğunun bulunması: enfeksiyon riskini Protein-enerji malnutrisyonu da immün sistemi zayıflatarak artırır.
- Hastanın diyabet, siroz, kanser, nötropeni gibi altta yatan hastalıklarında enfeksiyon olma oranını artırır (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

Bir SHİE'nin yayılabilmesi için enfeksiyonun kaynağına, hastanın duyarlılığına ve yayılma yoluna ihtiyacı vardır. En sık görülen yayılma yolları şunlardır:

- Solunum veya hava yolu ile yayılma (5 mikron küçük partiküller): Enfeksiyon barındıran damlacıkların diğer hastalar tarafından hava yoluyla alınması ile bulaş gerçekleşir. Mycobacterium Tuberculosis, kızamık ve suçiçeği bu gruba örnek verilebilir. Havalandırma sisteminde oluşan aerosollerden kaynaklanan bulaşla Legionella epidemileri de oluşabilir.
- Damlacık yolu ile yayılım (5 mikrondan büyük partiküller): Bulaş 1 metreden yakın mesafelerde gerçekleşmektedir. Hastanın öksürmesinde, hapşırmasında, konuşmasında ve aspirasyonunda, bronkoskopi gibi işlemlerde vücut sıvılarının konjonktiva, burun mukozasına veya ağıza sıçraması ile bulaş gerçekleşir (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).
- Temas yolu ile yayılım direk hastadan hastaya ya da indirek temasta enfeksiyonlu kişi veya aletle diğer hastalara taşınır. Yapılan bir çalışmada, taburculuk sonrası hasta odasından, çevreden alınan kültüründe vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun bulunduğu, 7 gün çevrede yaşabildiği görülmüştür (Kaplow R, 2007).

2.3. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önemi

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, hastanede yatış süresini, tedavi maliyetini, işgücünde kaybı arttırarak hastaları ve sağlık çalışanlarını yıpratmaktadır. Bağışıklığı düşük hastalarda mortaliteyi de arttırmaktadır (T.C.SayıştayBaşkanlığıPerformansDenetimiRaporu, 2007).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerinde hastanede yatan on hastanın birinde SHİE görülmektedir. ABD'de hastaların %5- 6'sında 1980'nin başından itibaren SHİE görülmeye başlanmış ve toplam vakaların sayısı yılda 2,1 milyon olduğu, ölüm sayısının ise yılda yaklaşık 90.000 olduğu görülmüştür. İngiltere'de ise yılda 100.000 SHİE bildirilmekte ve ölümlerin yüzde birinin kesin olarak, yüzde üçünün ise dolaylı olarak SHİE ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise SHİE %5-15 arasında olduğu kabul edilmektedir (T.C. Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu, 2007).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, ölümlerin yanında, neden olduğu maliyetler açısından da ciddi bir sıkıntı olarak karşımıza gelmektedir. SHİE hastalığın iyileşmesini geciktirmekte, tanı ve tedavi işlemlerinin değişmesine ve artmasına neden olmaktadır.

Maliyet arttıran etkenlerden ilk sırayı hastane de yatış süresinde arttma, ikinci sırayıda antibiyotik kullanımdaki artma oluşturmaktadır. Tüm bunlara ek olarak artan tetkikler ve personel maliyetindeki artışlarda gözden kaçırılmamalıdır (T.C. Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu, 2007).

2.4. Hastane Enfeksiyonu Türleri

Sağlık hizmetine ilişkin enfeksiyonların neden olduğu mortalite ve morbidite ve maliyetteki artışlar enfeksiyonu kontrol altına alabilmek için bazı stratejilerin geliştirilerek uygulanmasını gerektirmektedir.

Doğru stratejilerin geliştirilmesi ise her sağlık kuruluşunun kendi hastane florasındaki mikroorganizmaları, hasta profilini, bölümlerdeki SHİE durumunu, sıklığını bilmesi ile olabilir. Bu da ancak sürveyans ile yapılabilmektedir. Sürveyans herhangi bir olay, durum yada hastalık durumunda gerekli önlemlerin alınması, önerilerin yapılması, verilerin düzenli bir şekilde toplanıp analiz edilerek yorumlanması ve gerekli birimlere bu verilerin iletilmesi olarak tanımlanmaktadır.

Zamanla toplanan verilerin önceki verilerle yada diğer merkezlerle güvenilir bir şekilde karşılaştırılabilmesi için enfeksiyon tanımlarının ortak bir düşünce birliğinde tanımlanmasını gerektirir. Bu nedenlerle Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Nosocomial Infection Survey (NNIS)" e katılan hastanelerde uygulanması için 1987 yılında CDC tarafından tanımlar geliştirilmiş ve Ocak 1988 yılında da kullanılmaya geçilmiştir. Cerrahi yara enfeksiyonları tanımı 1992 yılında yeniden düzenleme yapılarak tanımlanmıştır (Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi, 2010).

CDC'ye göre HE şu şekilde sınıflanmaktadır;

2.4.1. Cerrahi Bölge Enfeksiyonu

Cerrahi bölge enfeksiyonları üç başlıkta incelenmektedir.

1-Yüzeysel İnsizyonel Cerrahi Bölge Enfeksiyonu: Bu enfeksiyonlar ameliyat sonrası 30 günde oluşan, yalnızca insizyon yapılmış cilt ile cildin altındaki dokuyu kapsayan enfeksiyonlardır.

2-Derin İnsizyonel Cerrahi Bölge Enfeksiyonu: Hastada kalıcı implant yoksa ameliyat sonrası 30 gün, implant varsa bir yılda oluşan, cerrahi operasyondan kaynaklı olduğu

düşünülen, insizyonun olduğu alanda yumuşak dokuları kapsayan enfeksiyonlar bu şekilde tanımlanır.

3-Organ/Boşluk Cerrahi Bölge Enfeksiyonu: Ameliyatta açılan kesilerden başka yada herhangi bir anatomik organ veya boşlukla alakalıdır. Kalıcı implant yoksa ameliyat sonrası 30 gün, implant varlığında ise bir yılda oluşan enfeksiyonlar bu şekilde tanımlanır.

2.4.2. Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Laboratuvar tarafından onaylanmış enfeksiyonu ve klinik sepsisi tanımlar. Hastalığa neden olan mikroorganizmanın kan kültüründe izole edilmesi ve bu mikroorganizmanın başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilgisinin bulunmaması laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu diyebilmek için gereklidir.

Pnömoni: Diğer alt solunum yolları enfeksiyonlarından ayrı değerlendirilmektedir.

2.4.3. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonları, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları bu sınıfta bulunmaktadır. CDC'ye göre asemptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında kateter ile alakalı olarak yüzbin koloni/ml'den az üremeleri hastane kökenli de olsa SHİE gibi görmemektedir.

2.4.4. Kemik ve Eklem Enfeksiyonu

Osteomyelitler, eklem enfeksiyonları ve vertebral disk enfeksiyonları bu gruba örnek verilebilir.

2.4.5. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonu

Arteriyel veya venöz enfeksiyon, miyokardit, endokardit, perikardit, mediastinit bu gruba dahildir.

2.4.6. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

Menenjit veya ventrikülit, intrakraniyal enfeksiyon, menenjit olmadan spinal apse bu grupta tanımlanmıştır.

2.4.7. Göz, Kulak, Burun, Boğaz ve Ağız Enfeksiyonları

Göz enfeksiyonları; konjunktivit, diğer göz enfeksiyonları, kulak enfeksiyonu; otitiseksterna, otitismedia, otitisinterna, mastoidit, burun, boğaz ve ağız enfeksiyonları; oral kavite, üst solunum yolları enfeksiyonları, sinüzit bu gruplara dahildir.

2.4.8. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu

Nekrotizan enterokolit, gastroenterit, hepatit ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarıdır.

2.4.9. Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu (Pnömoni Hariç)

Bronşiolit, bronşit, trakeobronşit, ampiyem, trakeit, akciğer apsesi, gibi enfeksiyonları ifade etmektedir.

2.4.10. Genital Sistem Enfeksiyonları

Bu sınıfa erkek ya da kadın genital sisteminin diğer enfeksiyonları, endometrit, epiziyotomi enfeksiyonu, vajinal “cuff” enfeksiyonu dahil edilmiştir.

2.4.11. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu

Dekübit ülseri, yanığa bağlı enfeksiyonlar, insizyonel yara enfeksiyonu dışında olan deri enfeksiyonları, memede apse veya mastit, omfalit, bebek püstulosisi, yenidoğanın sünnnet enfeksiyonu bu gruba girmektedir.

2.4.12. Sistemik Enfeksiyon

Görünen bir enfeksiyon balanı olmadan birçok organı ya da sistemi tutan enfeksiyon olarak ifade edilir. Genellikle viraldirler. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği bu gruba örnek verilebilir. Nozokomiyal enfeksiyon olarak fazla görülmezler (Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2013).

2.5. Bulaş Yolları

İzolasyonda ki temel amaç, enfeksiyonunu diğer hastalara, hasta ziyaretçilerine ve hastaya hizmet sunan sağlık personeline bulaşı engellemektir.

İzolasyon ile ilgili ilk el kitabı CDC 1970 yılında yayınlamıştır. Bu kitap 1975, 1983 ve 1987’de güncellenmiş, son düzenleme 1996 yılında CDC ve “HospitalInfection Control PracticesAdvisoryCommittee (HICPAC)” tarafından yapılmıştır. En son CDC ve HICPAC, “2007 izolasyon rehberi yenilikleri” başlığı altında toplanan maddeler nedeniyle rehberi güncellemiş ve 2007 haziran ayında yayınlamıştır (Aygün P, 2016).

İzolasyon önlemleri ikiye ayrılmaktadır.

2.5.1 Standart Önlemler

Hastanın tanısının ne olduğuna, enfeksiyonun varolup olmadığına bakmadan tüm hastalara uygulanan önlemler olarak tanımlanır.

El hijyeni:

Hastalarla temastan önce ve sonra, kan, vücut sıvıları, salgılar ve çıkartılar, mukoz membranlar, bütünlüğü bozulmuş yda bozulmamış deriyle veya kontamine eşyalarla temastan sonra, eldivenler çıkarıldıktan sonra, hastaya aseptik girişim yapmadan önce, aynı hastanın kontamine bölgesinden temiz bölgesine geçerken, hastalar arasında mutlaka el hijyeni oluşturulmalıdır (Aygün P, 2016).

Eldiven:

Kan, vücut sıvıları, salgılar ve çıkartılar, kontamine eşyalar, mukozalar ve bütünlüğü bozulmuş deriye temastan önce, aynı hastada farklı girişimler için eldiven mutlaka kullanılmalıdır. İşlem bitiminde hiçbir yere temas etmeden eldivenler çıkarılarak el hijyeni sağlanır.

Koruyucu önlük:

Kirlenmiş cilt veya örtülerle teması olacak işlemlerde kan, vücut sıvıları, salgılar ve çıkartılarla kirlenme ihtimali olan uygulamalarda veya hasta bakımı sırasında koruyucu önlük giyilmelidir. İşlem bitiminde önlük dış yüzüne temas etmeden çıkartılmalı ve el hijyeni sağlanarak işlem sonlandırılmalıdır.

Maske, yüz-göz koruyucu:

Göz, burun ve ağız mukozasını korumak için işlem sırasında vücut sıvıları, salgılar, çıkartılar ve kan sıçrama ihtimali olması halinde kullanılır. Damlacık izolasyonunu olan hastaya 1 metreden fazla yaklaşma durumunda, miyelogram, spinal anestezi, epidural anestezi, intratekal ilaç uygulamaları gibi steril işlemlerde sağlık personelinin ağız florasındaki bakterilerden hastayı korumak için maske takılmalıdır (Aygün P, 2016).

2.5.2. Bulaşma Yoluna Yönelik Önlemler

Şüpheli veya bilinen enfeksiyon ya da kolonizasyonlarda alınan önlemlerdir. Temas önlemleri, damlacık önlemleri, hava yolu önlemleri olmak üzere 3 grupta incelenir.

2.5.2.1. Temas önlemleri

Hasta ve çevresiyle direkt veya indirekt temas ile bulaşabilen, epidemiyolojik önemi olan mikroorganizmalarla enfekte ya da kolonize hastalarda standart önlemlere ek olarak yapılır.

- Bunun için hastalar adada tek olarak izlenmeli veya aynı mikroorganizmayla enfekte ya da kolonize hastalar aynı odaya konmalıdır.
- Hastaya veya çevresine dokunulacağı durumlarda steril olmayan eldiven giyilir.
- Hastada idrar veya gaita inkontinansı, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj olması durumunda hasta odasına girmeden eldiven ve önlük giyilir.
- Hastanın odasından çıkmadan önce eldiven ve önlük çıkarılmalıdır. Eldiven ve önlük çıktıktan sonra hasta çevresindeki yüzeylerle temas edilmemesi gerekir.
- Stetoskop, tansiyon aletinin manşonu gibi malzemelerin MRSA ve VRE ile kontamine olabildiği için, temas izolasyonunda olan hastalarda odası dışına çıkması engellenmelidir. Malzemeyi başka hastada kullanılmak mecburiyetinde kalınırsa malzeme kullanılmadan önce dezenfekte edilmelidir. İzolasyon odasındaki hasta mecbur kalınmadıkça oda dışına çıkarılmamalıdır (Aygün P, 2016).

2.5.2.2. Damlacık önlemleri

Büyük partiküllü (> 5 µm) damlacıkların bulaşımı engellemek için uygulanan önlemlerdir. İnvaziv H. influenzae tip B Neisseria meningitidis enfeksiyonları difteri, Mycoplasma pneumonia, boğmaca, pnomonik veba, grup A streptokokal farenjit, pnomoni ve kızıl, kızamıkçık, adenovirüs, kabakulak, parvovirus B19 damlacık yolu ile bulaşan hastalıklardandır.

Bu hastalar tek kişilik odada izleme alınır. Bir kişilik oda olmaması durumunda aynı enfeksiyonu olan hastayla aynı odada izlem yapılabilir. Tanıları farklı hastalarla aynı odada hasta izlemi yapılmak zorunda kalınması durumunda, hastalar arası mesafenin bir metreden fazla olması gerekir. Odaya girerken cerrahi maske takılır, özel havalandırmaya gerek yoktur.

Hasta odasının kapısı açık kalabilir. Mecbur kalınmadıkça hasta odadan çıkarılmamalıdır. Çıkması durumunda ise hastaya cerrahi maske takılmalıdır (Aygün P, 2016).

2.5.2.3. Hava yolu önlemleri

Küçük partiküllerin (<5 µm) geçişinin engellemek için uygulanan önlemlerdir. Bu partiküller havada asılı kalır, toz partiküllerine tutunarak çevreye dağılıbilir.

SARS, tüberküloz, yaygın zoster enfeksiyonu, kızamık, suçiçeği gibi enfeksiyonlarda solunum izolasyonu yapılır. Bu hastaların odalarında özel havalandırma ya da ventilasyon sistemine ihtiyaç vardır. Saatte 6-12 kez hava değişimi yapılmalı, hava akımı koridordan odaya olacak şekilde sağlanmalı (negatif basınç), odadan çıkan hava sisteme tekrar geri dönüyorsa veya yakın boşluklara gidiyorsa HEPA filtre sistemi kullanılmalıdır. Hastanede uygun oda bulunmaması halinde hasta uygun odası olan bir merkeze transfer edilmelidir.

Hasta odasının kapısı açık olmamalıdır, gerekmedikçe hasta odadan çıkarılmamalı, çıkarılması halinde hastaya cerrahi maske takılmalıdır.

- Laringeal veya pulmoner tüberküloz tanılı ya da şüpheli olan hastaların odasına girmeden önce N95-FFP3 solunum maskeleri kullanılmalıdır.
- Aşısız olmayan kişiler kızamık, su çiçeği tanısı olan hastaların odalarına girmemelidir.
- Girilmesi zorunlu hallerde N95-FFP3 solunum maskesi kullanılmalıdır. Bağışıklığı olanların maske takmasına gerek görülmemektedir (Aygün P, 2016).

Hasta Yerleştirilmesi ve Nakli

Yüksek düzeyde bulaşıcı enfeksiyonu olan, epidemiyolojik olarak önemli mikroorganizmalarla enfekte hastalar tek kişilik odalarda izlenmeli, tek kişilik odanın sağlanamaması durumunda aynı mikroorganizma ile enfekte hastalar aynı odada izlenmeli. Personel, hasta ve ziyaretçiler izolasyon önlemleri hakkında bilgilendirilerek enfeksiyonun bulaşı engellenmelidir (Aygün P, 2016).

Çarşaf, Kirli Çamaşır, Bulaşıklar

Hastanın kirli çarşafı hasta odasında ya da kullanıldığı yerde özel sızdırmaz torbalar içinde toplanmalıdır. Tabak, çatal, bıçak ve kaşıklar, bulaşık makinesinde deterjan ve uygun sıcaklıktaki suyla yıkanmalıdır (Aygün P, 2016).

Oda Temizliği

İzolasyondaki hastaların odaları genel olarak rutindeki uygulamalarla temizlenir. Vankomisine dirençli enterokok, *C. difficile* gibi etkenlerle oluşan enfeksiyon halinde hasta çevresinin bu mikroorganizmalara uygun germisidal ajanlarla temizliği yapılır (Aygün P, 2016).



3. ENTEROKOKLAR

3.1. Tarihçe

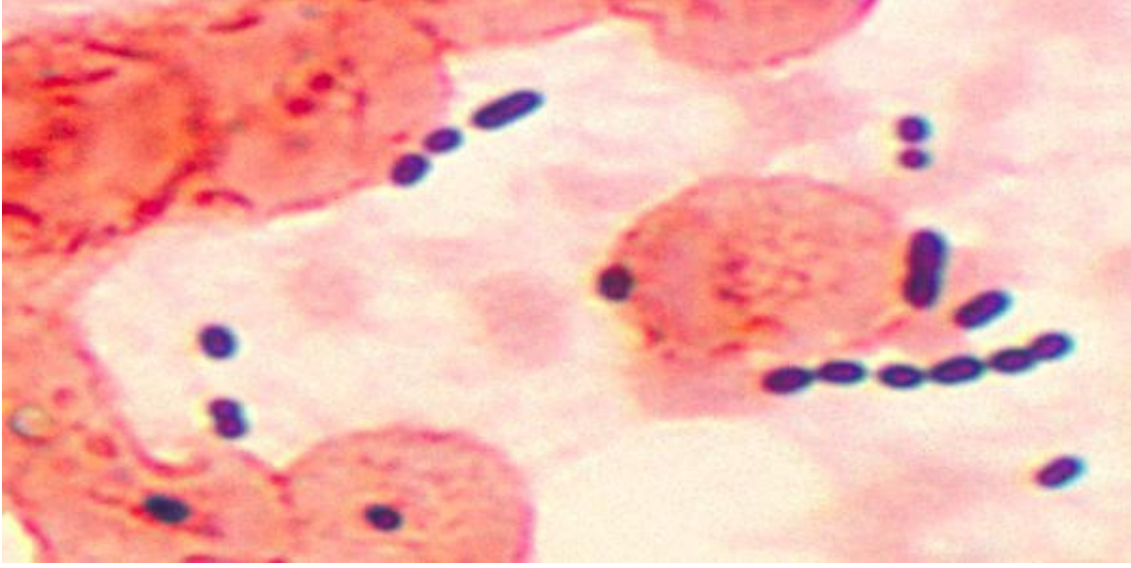
1899 yılında Thircelein'in yayınladığı Fransa'daki bir makalede enterokok tanımı "insan dışkısında kısa zincirler veya çiftler halinde görülen bakteriler şeklinde ifade edilmiştir. 1906 yılında T. J. Horder endokardit tanılı hastadan izole edilen mikroorganizmaya *S. faecalis* adı verilmiştir. 1919 yılında ise Orla-Jensen *S. faecalis*'ten farklı fermentasyon özelliklerine sahip *S. faecium* denilen ikinci bir grup tanımlanmıştır. 1930'larda Lancefield tarafından yapılan sınıflandırmada enterokoklar, Grup D streptokoklar içinde tanımlanmış ve uzun bir süre streptokok cinsi içinde yer almıştır. 1937 ve 1938 yıllarında J. M. Sherman, 10-45°C arası sıcaklık, 9.6 pH ve %6.5 sodyum klorür bulunan besiyerinde çoğalabilen 30 dakika 60°C'de yaşamını sürdürebilen streptokoklar "enterokok grubu" olarak tanımlanmıştır. Enterokokların streptokoklardan kesin olarak ayrımı 1984 yılında yapılmıştır. *S. faecalis* ve *S. faecium* türlerinin diğer streptokoklardan ayrı özelliklerde oldukları ifade edilmiş *Streptococcus* spp. türünden ayrılıp *Enterococcus* spp. adı verilen bir tür olarak tanımlanmasını ifade edilmiştir. Sonraki süreçte de çalışmalar enterokokların yeni bir cins olduğunu ortaya çıkarmıştır (Özsoy S,2014).

3.2. Mikrobiyolojik Özellikler

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem (GİS) florasında, dışkı bulaşmış, kirlenmiş su ve yiyeceklerde enterokoklar görülür. Bazen de ağız ve deri florasında bulunur. Ayrıca et ürünlerinden, diğer yiyeceklerden de izole edilebilirler. İnsan dışkısında *E. Faecium*, *E. Faecalis* e göre daha az görülür, fakat hastane ortamında *E. faecium* 'a daha çok rastlanmaktadır (Özsoy S,2014).

3.3. Görünüm ve Boyanma Özelliği

Enterokoklar, tekli, ikili ya da kısa zincirli, gram pozitif boyanan, fakültatif anaerop, katalaz negatif koklardır. Yuvarlak, oval ya da kokobasil şeklindeki bu bakteriler tek tek, diplokok ya da kısa zincirler şeklinde görülürler (Özsoy S,2014).



Şekil 1. Enterokokların gram boyama görüntüsü (Özsoy S,2014)

Ortam şartlarına, fiziksel ve kimyasal etkenlere direçlidirler. İdeal üreme sıcaklıkları 35°C 'dir. *E. gallinorum* ve *E. casseliflavus* hariç hareketsizdirler. Karbonhidrat metabolizması açısından fermentatif mikroorganizmalardır. Glikozdan gaz oluşturmamalarıyla *Leuconostoc* cinsi bakterilerden ayrılırlar. Besiyerine yeşil renk veren alfa toksin üretimi değil, eritrositlerdeki peroksitin etkisidir. Tüm kökenlerde lösin aminopeptidaz (LAPase) aktivitesi görülür. Enterokokların hücre duvarı teikoik asit, peptidoglikan (%40'ı) ve polisakkaritlerden oluşur. Lancefield' in Grup D antijeni, teikoik asitten oluşur. Diğer enterokok türleri ise ya hiç hemoliz yapmaz ya da alfa hemoliz yaparlar. Alfa hemoliz yapanlar peroksit üreten nonhemolitik türlerdir (Özsoy S,2014).

3.4. Sınıflandırma

Enterokoklar beş gruba ayrılmaktadırlar.

- 1. Grup:** Bu grupta *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. Gilvus* bulunmaktadır. Bu gruptakiler mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturabilir fakat arginini hidrolize edemezler.
- 2. Grup:** Bu grupta da *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. Gallinorum*'dan oluşur. Bu türler arginini hidrolize eder, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besi yerinde değişken reaksiyon verirler .

3. **Grup:** Bu grubu *E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un oluşturur. Bu türler D antijeni bulundurmaz, arginini hidrolize eder, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirinde asit yapamazlar.
4. **Grup:** Bu grubu *E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* oluşturmaktadır. Bu türler arginini hidrolize edemez mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerinde asit oluşturamazlar. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit oluştururken, *E. sulfureus* asit oluşturmaz.
5. **Grup: Bu grupta** *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* yer almaktadır. Bu türler monnitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar fakat arginini hidrolize edemez, sorbozdan asit oluşturamaz ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler (Sayiner H, 2008).

3.5. Epidemiyoloji

Enterokoklar gastrointestinal sisteminin elemanlarındanıdır. Gerek hastanede gerekse hastane dışında endojen kaynaklı enfeksiyona neden olmaktadırlar. Dışkıda *e. faecalis* daha fazla görülmektedir. Ortamda canlılıklarını kolayca devam ettirebilirler. Hastane ortamında, hasta ve çevresindeki alanda uzun süre canlı kalabilirler (Tok N Ç, 2006).

Hastane de yatan hastaların gastrointestinal sistemleri, bugün için en önemli VRE rezervuarını oluşturmaktadır. Bu hastalar genel olarak belirti vermemesi nedeniyle ancak sürveyans çalışmaları ile tespit edilebilirler. Enterokoklar gerek sağlık personeli ile gerekse cansız maddeler aracılığı ile, hastadan hastaya geçerek SHİE neden olabilmektedirler (Sayiner H, 2008).

1980'li yıllardan sonra enterokokların beta-laktam ve aminoglikozid direncinin saptanması nedeniyle vankomisin uzun bir süre, uygun olan tek antibiyotik olarak görülmüştür. (Sayiner H, 2008).

Dünyada İlk VRE suşu İngiltere'den 1988 yılında, hemen arkasından Fransa'dan, 1989'da ise ABD'den bildirilmiş ve bu bildirimden sonra VRE hızla tüm ülkede yayılmıştır (Aktaş G,2009).

İlk VRE suşu ülkemizde Akdeniz Üniversitesi'nden 1998 yılında, daha sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden 1999 yılında bildirilmiş ve bildirilerden sonra diğer olgularda gelmeye devam etmiştir (Kılıç ve ark,2012).

1989'da National Nosocomial Infections Surveillance System verilerine bakıldığında, VRE oranı izole edilen SHİE etkenleri arasında %0,3, 1993'te %7,9'a, 1995'te de %10'un üzerinde görülmeye başlamıştır. Riskli birimlerin başında gelen yoğunbakım ünitelerinde bu oran %0,4'ten %13,6'ya 2000'li yıllarda ise %26'ya kadar arttığı görülmüştür (Aktaş G, Derbentli Ş, 2009).

3.6. Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Enterokoklar en çok üriner sistem enfeksiyonlarına (ÜSE) ve ürosepsiste etken olarak görülmektedir (Yıldırım M, 2007).

Toplumsal kaynaklı neonatal sepsis ve endokarditinde nedeni enterokoklar olabilmektedir. Bunlara ilave olarak neonatal bakteremili vakaların çoğu, daha büyük yenidoğanlar olup, uzun süre yoğun bakımda yatış öyküsü olan, yoğun antimikrobiyal ilaç kullanılan hasta gruplarıdır. Hastanede olan hasta gruplarında daha çok kan akımı enfeksiyonlarına, ürosepsise, intraabdominal sepsise yol açarlar, az olaraktan menenjit, pnömoni ve kemik-eklem enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (Yıldırım M, 2007).

3.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonu, enterokoklar nedeniyle oluşan enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer almaktadır. (Çelebi ve ark,2010).

Çoğu enterokokkal ÜSE nazokomiyal nedenlidir. Komplike olmamış sistit, perinefritik apse ve prostatite neden olabilmektedirler. Kuzey Amerika'da bir poliklinikte takip edilen 1ay-99 yaş arası hastaların idrar izolatlarının %6.6 oranında etken olarak enterokoklar izole edilmiştir (Zhanel GG ve ark). Benzer olarak İngiltere'den yapılmış bir yayında 1291 üriner izolatın yüzde altısının enfeksiyon etkeni olarak enterokoklar bulunmuştur (Farrell DJ ve ark, 2003).

Alet kullanımı, yapısal anomaliler ve önceden antimikrobiyal kullanımı enterokok enfeksiyonlarındaki risk faktörleri arasındadır. (Çelebi ve ark,2010).

Çocuk hastaların enfeksiyon alanları erişkin hastalardan farklılık göstermektedir. Örnek olarak erişkinlerde en çok SHİE odağı ÜSE iken, çocuklarda ÜSE ve primer kan akımı enfeksiyonları aynı oranda izlenmektedir. Hastane kaynaklı ÜSE'de yaşla ilişkili bir risk de bildirilmiştir. Enfeksiyon sıklığı 2 ay ve altındaki çocuklarda %12, 12 yaş üzerinde ise %22'dir (Richards MJ ve ark, 1999).

3.6.2. Kateter İlişkili Bakteriyemi

Çoğunlukla kateterlerin sıklıkla kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda izlenmektedir. Buna ek olarak tünelli alet yerleştirilen onkoloji vakalarında ve total parenteral nütrisyon gereksinimi bulunan infantlardada enterokok enfeksiyonu izlenmektedir.

2002'de Sandoeve ark.'nın bildirdiği 61 enterokokkal kateter ilişkili enfeksiyon epizodunda, sadece 7 vakanın çocuk olduğu görülmüştür. Dört hastaya, beta laktam ajanlar ve aminoglikozidler uygulanmış ve bu vakalara kateter uzaklaştırma uygulanmamış ve uygun antimikrobiyal kullanıldığında kateter kurtarmanın mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır (Sandoe JA ve ark, 2002).

Çocuklarda ve infantlarda replasman seçeneği sınırlı olabileceği için, kateter kurtarma riskli bir karardır. Genel olarak kateter geçici olarak takılmışsa, kateter yenileme istenilmektedir. Tünelli kateterlerde, hasta stabil ve komplike değilse, kateter kurtarma uygulanabilir.

Bu konuda iki yaklaşımdan bahsedilmektedir: Birinci olarak, enfeksiyonun olduğu alana antibiyotiklerin direkt uygulanması, ikinci olarak da sistemik antibiyotiklere ek olarak antibiyotik kilit tedavisi yapılmasıdır. Yapılan tedaviye rağmen persistan bakteremi, hemodinamik instabilite, komplikasyon mevcudiyeti, septik tromboz, metastatik yayılım ve endokardit oluşması halinde kateterin çıkarılması gerekmektedir (Yıldırım M,2007).

3.6.3. Endokardit

Enterokoklar, endokarditin üçüncü en sık nedeni olmasına karşılık, endokardit enterokokkal baktereminin nadir bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterokokkal endokardit çocuklarda çok nadir bulgu verir. Japonya'dan yapılan bir çalışmada, 188 vakanın sadece 1'inde enterokoklar etken olarak bildirilmiştir (Ishiwada N ve ark, 2005). Kanada'da ise, 18 yaşından küçük 56 vakanın sadece birinde, polimikrobiyal floranın etkenlerinden birisi olarak üretilmiştir (Carceller A ve ark, 2005). Enterokokkal enfeksiyonu olan hastalarda, eğer altta yatan konjenital kalp hastalığı varsa veya uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen bakteremi devam ederse endokardit düşünülmelidir. Tüm enterokokkal endokarditlerde en sık izole edilen suş E. faecalis olup, ikinci olarakta E. faecium gelmektedir.

3.6.4. İntroabdominal ve Pelvik Enfeksiyonlar

Enterokoklar polimikrobiyal floranın bir parçası olması nedeni ile, barsakta bulunan diğer aerop ve anaerop bakterilerle beraber, ikinci sıklıkta izole edilirler. Bu enfeksiyonlar, E. coli veya Bacteroides spp'e göre daha az sayıda bakteriyemiye neden olmaktadır. En iyi bilinen, bu mikroorganizmaların siroz veya nefrotik sendromlu hastalardaki spontan peritonit ve peritoneal diyalizli hastalardaki peritonitin nedeni olarak görülmesidir.

Enterokokkal kan akımı enfeksiyonları enterokoklar gastrointestinal traktus hastalarında %14-16'ında asıl neden olarak düşünülmektedir. Bu oran yenidoğanlarda daha da artmaktadır. Neonatal nekrotizan enterokolit ve neonatal abdominal cerrahi, intraabdominal enterokokkal sepsis oluşumunun en ciddi nedenlerindedir. İntroabdominal enfeksiyonların nedeni olduğu bakteriyemilerde mortalite %40'lara kadar çıkmaktadır (Yıldırım M,2007).

3.6.5. Yara ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Enterokoklar genellikle cerrahi yara enfeksiyonları, dekübit ülserleri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında gram negatif basiller ve anaerob bakterilerle beraber izole edilirler. Nadir olarak diğer derin doku enfeksiyonlarına ve selülitte neden olabilmektedirler (Özsoy S, 2014).

3.6.6. Menenjit

Enterokoklara bağlı menenjit kendiliğinden veya postoperatif olarak her yaş aralığında gözlenebilmektedir. Vakaların büyük çoğunluğunu, bir yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Çocuklarda en sık rastlanılan komorbid durum prematürelilik olarak bilinmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada yarısı çocuk olan 12 enterokok menenjiti tanılı hasta incelenmiş, birçoğunda etken E. faecalis olarak görülmüş ve pediatrik grup hastalarda altta yatan bir santral sinir sistemi patolojisinin olduğu bulunmuştur. Bu grupta risk faktörü olarak en önemli nedenin santral sinir sistemi kateterizasyonu olduğu bildirilmiştir (Pintado V ve ark, 2003).

Yapılan araştırmalarda, spontan menenjit görülen vakaların belirtilerinin ateş, değişen mental durum, baş ağrısı gibi menenjite neden olan belirtiler verdiği bulunmuştur. Bu sonucun nedeni olarak da hastaların daha çok yenidoğan olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

3.6.7. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Enterokoklar geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, özellikle sefalosporinleri kullanan, altta yatan hastalığı bulunan vakalarda pnömoniye neden olmakta, bu tip enfeksiyonların görülme oranında daha da artmaktadır (Kasaroğlu K, 2013).

3.6.8. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, doğumunun ilk otuz gününde enfeksiyona bağlı sistemik bulguların görüldüğü ve kankültüründe spesifik bir faktörün üretildiği kliniksel belirti ve bulgulardır. Neonotoloji alanındaki ilerlemelerin artmasına rağmen neonatal sepsis mortalite ve morbiditelerin en önemli nedenlerindedir. Yenidoğan döneminde sık karşılaşılan enfeksiyon dışı klinik durumların sepsise ait belirti ve buldulara benzemesi tanın hızlıca konularak tedaviye erken başlanmasını zorlaştırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda yenidoğan sepsisi insidansı, gelişmiş gelişmiş ülkelerde daha az olmakla beraber 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında olduğu bildirilmiştir (Nizet V ve ark, 2016). Erken başlangıçlı sepsis 401-1500 gram arasında 10,96 iken, 2500 gram üstünde bin canlı doğumda 0.57 olarak bildirilmiştir (Stoll BJ ve ark, 2011). Geç başlangıçlı sepsis insidansı 2500 gram üzerinde %1,6 bulunmuşken 501 ile 750 gram arası %51.2 bulunmuş, 1500 gramın altındaki bebeklerde ise %15- % 25 arasında bildirilmiştir (Dong Y, 2015). Geç başlangıçlı sepsis görülme insidansı, ülkemizde %6.4- %14.1, mortalite % 0-75 arasında olduğu bildirilmiştir (Yapıcıoğlu H, 2010). Prematüre bebeklerde mortalitenin daha yüksek oranlara çıkabilmektedir.

Tüm bebeklere antibiyotikler doğru endikasyonla, uygun antibiyotik seçilerek, uygun doz ve süre içinde, uygun veriliş yolu ile verilmeli, antibiyotik kullanım protokollerinin oluşturularak uygulanmaları için gerekli önlemler alınmalıdır. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018).

Enterokoklar, erken başlangıçlı neonatal sepsisin nadir etkeni olsada, salgın dönemlerinde daha yüksek oranlarda görülmektedir. Enterokoklar, neonatal bakteremi ve septisemi vakalarının yaklaşık %10'undan sorumlu olup, yıldan yıla bu oran artmaktadır. Bunun nedeninin; nozokomiyal yayılım ve prematürlerin yaşam sürelerindeki artış olduğu düşünülmektedir. Enterokok enfeksiyonlarında etkilenen infantların daha küçük prematüreler ve düşük doğum ağırlıklı bebekler olduğu ve daha çok nozokomiyal salgınlarda görülmeye eğilimli oldukları rapor edilmiştir (Kasaroğlu K,2013).

Yenidoğanlarda uzun süre hastanede yatış, hastane içi veya hastaneler arasında nakil, uzun süreli 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımı, cerrahi girişim, enteral beslenme, üriner kateter varlığı, santral venöz kateterin kullanımı ve nekrotizan enterokolit, enterokok bakteriyemisi için en önemli risk faktörleridir (Kılıç F ve ark, 2012).

3.7. VRE Kolonizasyonunun ve Enfeksiyonunun Önemi

VRE'ler genellikle gastrointestinal sistemde ve deride kolonize olup, cansız ortamlarda da yaşamını sürdürebilir. VRE kolonizasyonu sağlıklı kişiler arasında nadir görülür. Kolonize kişiler ise altta yatan ciddi hastalıkların varlığında hayatı tehdit eden enfeksiyonların riski altındadır. VRE kolonizasyonu ile enfeksiyonunu birbirinden ayırmak bazen oldukça güç olabilir. VRE enfeksiyonu olan hastaların altta yatan ciddi hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite de yüksek olduğu için VRE'ye bağlı direkt morbidite ve mortalitenin belirlenmesi zordur (Çetinkaya Y, 2000).

VRE kuru yüzeylerde 7 günden- 4 aya kadar canlı kalabilir ve kontaminasyonda rol oynayabilir. Gastrointestinal kolonizasyonun süresi ise 7 hafta ile 3 yıl arasında değişebilir. Uzamış kolonizasyon hastanede uzun süre yatış, yoğun bakım ünitesinde yatış ve antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir (Özsoy S, 2014).

VRE ile kolonize olan hastalar veya cansız yüzeylerden diğer hastalara bulaşta en sık neden VRE ile kontamine olmuş sağlık çalışanlarının elleri olup, kıyafetler, kontamine olmuş tıbbi cihazların ve hastane ortamı da nedenler arasında sayılabilir. VRE enfeksiyonlarının, vankomisine duyarlı enterokok enfeksiyonlarına göre daha yüksek olan mortalite ve morbidite oranları, sınırlı tedavi seçenekleri, artmış maliyet, hastanede yatış süresi nedeniyle önemi de artmıştır. Bu nedenlerden dolayı VRE'lerin ortaya çıkışının ve yayılımınınepidemiolojik olarak araştırılması gerekmektedir (Özsoy S, 2014).

VRE'nin vücutta bulunduğu temel bölgeler üriner sistem, batın içi (özellikle safra sistemi), yaralar (cerrahi yaralar ve dekübit ülserleri) ve intravasküler kataterlerdir. Deride VRE kolonizasyonu olan hastalarda intravasküler katater ilişkili sepsis riski artar. Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda ise VRE bakteriyemisinin en sık kaynağı batındır. Barsaklardan translokasyon, santral venöz kataterler ve üriner sistem nütropenik hastalarda VRE bakteriyemisinin kaynağı olabilir. Ayrıca organ transplantasyonu, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi, parenteral beslenme, uzun süre antibiyotik kullanımı, üriner kataterler, uzamış nütropeni ve mukozit de VRE bakteriyemisini kolaylaştırabilir (Özsoy S, 2014).

3.8. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci

Enterokokların üçüncü kuşak sefalosporinler gibi çoğu antibiyotiğe intrensek direnç oluşturmaları ve ayrıca kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri nedeni ile 1970 yıllarında itibaren SHİE nedenleri arasında yer almaya başlamıştır (Mahalleh A A, Göncüoğlu M, 2017).

3.8.1. İntrensek Direnç

İntrensek direnci mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunmaları veya ilacın etki edebileceği uygun hedef yapıların bulunmaması oluşturur. İntrensek direnç, enterokok türlerinde kromozomal direnç genleriyle ilişkilidir. Enterokoklar; sefalosporinlere, karbapenemlere, sülfonamidlere, klindamisine, düşük seviyede aminoglikozidlere, florokinolonlara, trimetoprim-sülfametoksazole ve polimiksinler ile monobaktamlara intrensek direnç göstermektedirler (Mahalleh A A, Göncüoğlu M, 2017).

Beta laktam direnci

Bütün enterokoklar beta-laktamlara karşı tam veya relatif direnç göstereirler. Bu tip dirençte temel mekanizma beta-laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren proteinlerin, üretimidir, özellikle de PBP 5 (penisilin bağlayan protein) enziminin üretimidir. Bütün enterokoklar beta laktamlara karşı tam veya relatif direnç sağlarlar. E. faecalis suşlarında penisilin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri streptokoklardan 10-100 kat daha fazladır fakat bu çeşit dirence enterokok türleri arasından en çok E. faecium'da görülür. Bu türler yarı sentetik ve penisilinaza dirençli beta-laktam grubu antibiyotiklere de direnç gösterirler. Enterokokların çoğu, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etki eden diğer antibiyotiklere, karşı dayanıklıdır. Bu sebeple mikroorganizmalar bakterisidal değil, bakteriyostatik etki gösterirler (Özsoy S, 2014).

Düşük düzeyde aminoglikozid direnci

Aminoglikozidlere düşük düzeyde direnç enterokokların yapısal özelliğidir. Enterokokların sitokrom enzimleri olmaması nedeniyle antibiyotiğin bakteri hücre duvarından geçişi kısıtlanır ve direnç meydana gelir. Hücre duvarına etkili penisilin veya glikopeptidlerle kombine edilerek sinerjistik etkiyle tedavide kullanılabilirler (Özsoy S, 2014).

3.8.2. Kazanılmış Direnç

Enterokoklarda yeni DNA parçası transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyon olduğu bilinmektedir. Kazanılmış direnç, yeni bir DNA segmentinin transferinde ya da DNA mutasyonu sonucunda oluşmaktadır (Tok N Ç, 2006).

Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Kazanılmış Direnç

Enterokokların iki ayrı direnç mekanizması ile bu antibiyotiklere oluşturduğu bulunmuştur. Bu dirençlerden biri E. faecium suşlarında görülen, kromozomal olan ve penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artması ile ortaya çıkmıştır. İkinci direnç mekanizması ise beta-laktamaz üretimi olarak belirtilmiştir. Beta-laktamaz oluşturan suş ilk olarak 1981 yılında ABD'de 1981 yılında betalaktamaz oluşturan ilk suş tanımlanmış ve 1983 'da bir makalede yayınlanmıştır (Tok N Ç, 2006).

Enterokoklardaki beta-laktamazlar penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğer üreidopenisilinleri hidrolize eder fakat penisilinaza dirençli penisilinleri, sefalosporinleri ve imipenemi etkilemediği görülmektedir. Beta-laktamaz oluşturan suşlar rutin duyarlılık deneyleri ile gerçek olarak belirlenemez (Tok N Ç, 2006).

Aminoglikozid Antibiyotiklere Kazanılmış Yüksek Düzeyde Direnç

Enterokoklarda kazanılmış yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (YDAD) fazla görülmektedir. YDAD 3 şekilde oluşmaktadır. İlk olarak ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklik ile, ikinci olarak aminoglikozid transportunun değişmesi ile üçüncü olarak aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi ile gerçekleşmektedir.

Ribozomal proteinde gerçekleşen tek bir aminoasit değişikliği, o ribozomun antibiyotiğe karşı düşük afinite göstermesine sebep olmaktadır. Enterokoklarda belirtilen ve ribozomal bağlanma bölgesindeki bu direnç nadir görülmektedir.

Aminoglikozid transportunun değişmesi ile oluşan direnç fazla görülmemekte ve kromozomal genlerle yönetilmektedir. Enterokoklarda YDAD'nde en sık görülen yapı aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi olduğu bilinmektedir.

Aminoglikozid modifiye edici enzimler, sitoplazmaya geçen ilaçları aktivasyonunu durduracak oranda sitoplazmada görülürler. Aminoglikozid modifiye edici enzimleri kodlayan direnç geni gentamisin, kanamisin ve netilmisinde vardır fakat streptomisinde bulunmamaktadır (Yıldırım M, 2007).

Glikopeptid Antibiyotiklere Karşı Direnç

Glikopeptit antibiyotikler hücre duvarı yapımında peptidoglikan polimerlerini yapacak birincil yapılardan olarak bilinen D-ala-D-ala terminal ucuna bağlanarak hücre duvarı sentezini yıkarlar. Bu şekilde vankomisin bağlanma özelliği çok azalır ve hücre duvarı yapımı ilerlemeye devam eder. Direncin sınıflandırılması önceleri izolatların MİK değerine göre yapılır iken şimdiki süreçte spesifikliğı genlerinin varoluş durumuna göre yapılmaya başlanmıştır (Yıldırım M, 2007). Enterokoklarda glikopeptidler için ifade edilmiş altı direnç fenotipi tanımlanmaktadır. Bunlar VanA, VanB, VanC, VanD, VanE ve VanG fenotipidir (Yıldırım M, 2007).

3.9. VRE Enfeksiyonu/Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri

3.9.1. Hastaya Ait Faktörler

VRE kolonizasyonu/enfeksiyonu için hastaya ait risk faktörler: Kronik böbrek yetmezliği, malignite, nötropeni, diabetes mellitus, geçirilmiş intraabdominal cerrahi, organ transplantasyonu, yüksek APACHE II skoru olarak belirlenmiştir.

3.9.2. Hastaneye Ait Faktörler

VRE kolonizasyonu/enfeksiyonu için hastaneye ait risk faktörler: Hastanede yatış süresinin uzun olması, yoğun bakım, diyaliz, transplantasyon, hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatış, VRE ile kontamine ekipmanlara maruziyet, VRE'li hastalarla temas veya VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlerle temas etmiş olmak, enteral beslenme, kortikosteroid kullanımı, antineoplastik tedavi yapılması, sukralfat kullanımı olarak tanımlanmıştır.

3.9.3. Antimikrobiklerle İlgili Risk Faktörleri

VRE kolonizasyonu/enfeksiyonu için hastaneye ait risk faktörler: Antibiyotik tedavisinin miktarı, süresi ve kullanılan antibiyotikler (vankomisin, 2.-3. kuşak sefalosporin, anaerob etkinliğı olan antibiyotikler, kinolon ve aztreonam), operasyon öncesi barsak hazırlığı olarak belirtilmiştir (Sayiner H, 2008).

3.10. VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri

Enterokoklar gastrointestinal sistem ve kadın genital sistem florasının doğal bir elemanı olması nedeni ile enterokokal enfeksiyonların çoğı hastanın endojen florasından

kaynaklanmaktadır. Ancak bütün enterokokların hastadan hastaya transferinin direk veya indirekt olarak kontamine yüzeyler, kontamine eller, ya da tıbbi cihazlar aracılığıyla taşınabileceği de gösterilmiştir (Özsoy S,2014).

Enterokoklardaki vankomisin direncindeki artış nedeniyle HICPAC tarafından 1995 yılında SHİE VRE yayılımını engellemek amacıyla bazı öneriler sunulmuştur. Bunlar; uygun vankomisin kullanımı, hastane personelinin eğitimi, mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı, kontrol önlemlerinin uygulanması olarak gruplandırılmıştır (Özsoy S,2014).

3.10.1. Uygun Vankomisin Kullanımı

Antibiyotiklerin uygun kullanılması ve enfeksiyonun hastalar arasında yayılımının önlenmesi, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaları kontrol edebilmek için gerekli temel unsurlardır. Bunlara ek olarak gereksiz vankomisin kullanımının S. aureus ve S. epidermidis'de Vankomisine direncini ve yayılımını arttıracığı inanılmaktadır. Bu sebeple HICPAC önerilerinde uygunsuz vankomisin kullanımının önemi özellikle belirtilen bir konu olmuş, vankomisin kullanımının uygun olduğu ve olmadığı durumlar ifade edilmiştir (Özsoy S,2014).

Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri

Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar

1. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli gram-pozitif mikroorganizmaların oluşturduğu önemli enfeksiyonlar
2. Beta-laktam antibiyotiklere karşı hayati tehlikesi olan alerjisi bulunan hastalarda, gram-pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar
3. Metronidazole tedavine cevap vermeyen veya süreci çok ağır devam eden antibiyotiğe bağlı ishaller
4. Enfektif endokardit profilaksisinde (“American Heart Association” önerilerine uygun olarak)
5. Metisilin Dirençli Staphylococcus epidermidis (MRSE) Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) enfeksiyon görülme oranlarının fazla olduğu hastanelerde protez cihaz implantasyonu, majör cerrahi girişimler öncesinde profilaktik olarak kullanımı uygun bulunmuştur.

Vankomisin kullanımından kaçınılması gereken durumlar

1. Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonunda
2. MRSA kolonizasyonunun eradikasyonunda
3. Kan kültüründeki tek bir MRSE üremesinin tedavisinde, diğer kan kültürlerinin negatif olduğu durumlarda
4. Cerrahi profilakside rutin kullanılması
5. Kolonizasyon/enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla periferik veya santral vasküler kateteri bulunan vakalarda profilaktik kullanımı
6. Kültürde beta-laktam dirençli mikroorganizma izole edilmemesi durumunda ampirik başlanan vankomisin tedavisine devam edilmesi durumlarında
7. İrrigasyon amacıyla vankomisin içeren solüsyonların kullanılması
8. Febril nütropenik hastaların ampirik tedavisinde kullanılması (Sadece MRSA prevalansının yüksek olduğu hastanelerde ve febril nütropeni epizodunun başlangıcında, gram-pozitif enfeksiyon riskinin fazla olduğu durumlarda ampirik vankomisin kullanılabilir)
9. Profilaktik olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kullanılması
10. Sürekli olarak ambulatuar periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda
11. Böbrek yetmezliği bulunan vakaların beta-laktam antibiyotiklere duyarlı enfeksiyonların tedavisi
12. Primer tedavi olarak antibiyotiğe bağlı ishal olguları vankomisin kullanımdan kaçınılması gereken durumlardır (CDC, 1995)

Vankomisin'in uygunsuz kullanımını durdurabilmek VRE salgınlarını azaltmada etkili olacağını gösteren pek çok çalışma vardır. Fakat VRE vankomisin dışında birçok antibiyotiğe de dirençli gösterdiği için tek başına vankomisin kullanımını kontrol etmek yeterli olmayacaktır. Anaerobik etkisi olan antibiyotiklerin ve 3. kuşak sefalosporinlerin VRE kolonizasyonu/ enfeksiyonu için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde antibiyotiklerin uygun olmadan kullanılması, VRE görülme oranlarının daha da artmasına neden olacaktır (Özsoy S,2014).

3.10.2. Eğitim Programı

VRE'nin önemi, salgınları, önleme yolları ile ilgili eğitim çalışmaları öğrencileri de kapsayacak şekilde, hemşirelere, eczacılara, doktorlara, hasta bakıcılarına kısacası tüm hastane de çalışan personele anlatılmalıdır. Eğitim programının içerisinde; VRE

epidemiolojisi ve hasta izolasyonu, el hijyeni ve bariyer önlemleri gibi konular yer almalıdır (CDC, 1995).

Ayrıca eğitimlerin etkinliği de kontrol edilmelidir. Uygun el hijyeni sağlamak SHİE engellemede en etkili, en uzuz ve en basit yoldur. VRE yayılımında sağlık personelinin ellerinin önemli bir yer tutmasına karşın, el kültürlerinin zahmetli oluşu da göz önüne alınarak, rutin tarama programlarında personel el kültürlerinin yeri yoktur. Ancak tüm SHİE olduğu gibi, ellerle taşıyıcılığın önemli bir rolü vardır ve buna uyulması konusunda enfeksiyon kontrol komitesi sürekli eğitime devam etmelidir (Gültekin M, Günseren F, 2000).

3.10.3. Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü

VRE'ye karşı önlem alınmasında ilk nokta mikrobiyoloji laboratuvarıdır. Çünkü tüm kontrol çalışmaları laboratuvarından gelecek sonuçlara göre başlamaktadır. Sonuçlar hızlı ve doğru bir şekilde elde edilmelidir. Hızlı ve doğru sonuç vermenin yanında laboratuvar ve enfeksiyon kontrol birimi arasındaki iletişimin etkin ve iyi olması çok önemlidir. VRE'un bir kez izole edildiği her hastanede tüm üreyen enterokokların vankomisin duyarlılıkları bilinmelidir. Vankomisin için MİK değerleri agar dilüsyon, agar gradiyent dilüsyon, broth makrodilüsyon veya manuel broth mikrodilüsyon yöntemlerinden biri kullanılarak belirlenmeli ve inkübasyon süresi 24 saat kabul edilmelidir. Gelen örnekten VRE izole edilmesi halinde duyarlılık testlerinde biri kullanılarak tekrar bakılması gerekir. Fakat ikinci testin sonucunu beklemeden enfeksiyon kontrol ekibine ve hastanın yattığı servise bilgi verilmelidir. Bu şekilde sonuç kesin olana kadar vakanın izole olması sağlanabilir. Kesin izolasyon sonuca göre devam edilir ya da durdurulur (CDC, 1995).

Vankomisin direncinin (özellikle *vanA*) belirlenmesinde tam otomatize sistemlerin tamamı aynı ölçüde güvenilirken *vanB* tipi direncin belirlenmesinde ise tüm yöntemler aynı güvenilirlikte değildir. Vankomisin direnci PZR kullanılarak da belirlenebilir. PZR özellikle düşük düzeyde vankomisin direnci taşıyan enterokok suşlarındaki (*vanB* veya *vanC*) direncin saptanması için faydalı bir yöntem olarak görülmektedir. Rutin taramalar iş gücünü ve maliyeti arttırmaktadır. Bazı kurumlarda rutin dışkıda PZR ile VRE sürveyans kültürü bakılması maliyeti fazla arttırmayan bir tercih olarak görülmektedir. Fakat bu tür bir yöntemin kullanılmasın da suşların izolasyonu ve tiplendirilmesi yapılamayacağı için uygulanacak yöntem seçimine dikkat edilmelidir (Özsoy S, 20014).

3.10.4. Kontrol Önlemlerinin Uygulanması

Hastadan hastaya VRE bulaşını engellemek amacıyla HICPAC tarafından önerilen izolasyon önlemleri şu şekilde sıralanmıştır.

1. VRE pozitif hastalar odalarda tek kalmalıdır ya da VRE pozitif hastalar aynı odalarda izlenmelidirler.
2. VRE-pozitif hasta odasına girmeden steril olmayan eldiven giyilmelidir.
3. Hasta ile veya hasta odasındaki yüzeylerle temasın olacağı işlemler öncesi hasta odasına girmeden, iloestomi, kolostomi olması, hastada idrar veya gaita inkontinansı olması, açık yara drenajının olması, seril olmayan temiz bir önlük giyilmelidir.
4. Hasta odasında çıkmadan eldiven ve önlük çıkarılmalı, eller antiseptikli bir sabunla ya da su içermeyen antiseptik ajanlarla yıkanarak temizlenmelidir.
5. Eller yıkandıktan sonra odadaki yüzeylerin hiçbiriyle tekrar temas olmadan odadan çıkılmalıdır (CDC, 1995).

VRE-pozitif hastalar için kullanılan tüm malzemeler (steteskop, tansiyon aleti, rektal termometre, vb.) diğer hastalar ile ortak kullanılmamalıdır. Eşyaların hasta odaları arasında geçişleri sırasında, geçişten önce alet ya da malzeme temizlenerek dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. VRE olduğu belirlenen yeni bir hasta ile aynı odada olan hastalardan, gaita kültürü veya perirektal kültürle VRE kolonizasyonu bakılmalıdır. Her hastanenin VRE-pozitif vakalardan hangi zaman aralığında kültürlerin alınacağı, izolasyonun ne zaman sonlandırılacağı, VRE pozitif vaka saptandığında diğer hastalara tarama yapılmasına gerek olup olmadığı, kültürlerin hangi sıklıkta alınacağı, izolasyonun ne zaman sonlandırılacağı konularında enfeksiyon kontrol ekibi tarafından oluşturulmuş yazılı politikalar olmalıdır. VRE izolasyonun bakılan 3 negatif kültür sonucundan sonra kaldırılmalıdır. Tüm bunlara ek olarak VRE pozitif olarak taburcu edilen hastaların hastane kayıt sistemine uyarı eklenerek yeniden yatmaları sırasında hemen izole edilebilmeleri için çok önemlidir (Çetinkaya Y, 2000).

HICPAC VRE'nin control altına alınamadığı durumlar için önerisi şu şekildedir:

1. VRE kontrolü yoğun bakım üniteleri gibi riskli birimlerde daha çok yapılmalıdır.
2. Koşulların uygun olması halinde VRE pozitif hastalara bakım yapan sağlık personeli ayırılmalıdır.
3. Sağlık personeli ile VRE bulaşı çok fazla görülmemektedir. Fakat VRE'nin yayılımını durdurulamadığı durumlarda sağlık personelinin tırnak ve cilt problemleri yönünden

araştırılmalıdır. VRE'nin yayılımına etkisi olan personel, taşıyıcılığı bitene kadar VRE-negatif hastaların bakımında bulunmamalıdır.

4. VRE'nin bulaşmasında çevrenin kontaminasyonunun çok önemlidir. Bu durum çalışmamalarla da desteklenmektedir. Bu sebeple VRE-pozitif hasta taburcu olduktan sonra gerekli temizlik ve dezenfeksiyonun yapılarak, odadaki tüm yüzeylerden kültür alınmalı ortam kontaminasyonunu azaltmak için önerilmektedir. Bu tür çalışmalar enfeksiyon kontrol ekibi tarafından kontrol edilmeli, denetlenmeli, gerekli yönlendirme ve bilgilendirme yapılmalıdır (CDC, 1995).
5. Yayılım rezervuarları ve patenlerini belirlemek için belirlenmiş suşlar belirli aralıklarla moleküler tiplendirme işlemlerinden biriyle araştırılmalı ya da referans bir laboratuvarında incelenmesi önerilmektedir (CDC, 1995).

3.11. Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi

İzolatan enfeksiyon etkeni mi yoksa kolonizasyonu etkeni mi olduğu, VRE ile görüldüğünde bilinmesi gereken en önemli konudur (Korten V,2016).

Antibiyotiklere değişik düzeylerde direnç göstermeleri nedeni ile enterokok enfeksiyonlarının tedavisi, zordur. Enterokokların sebep olduğu peritonit, yara enfeksiyonlarının çoğu ve üriner enfeksiyonlar, ampisilin, penisilin, vankomisin ile tedavisi yapılabilir. Hücre duvarında etkili ilaçlar olan penisilin G, teikoplanin, ampisilin, vankomisin klinik olarak ulaşılabilir oranda enterokokların birçoğuna bakteriyostatik etki göstermektedir. Bakterisidal etki genellikle streptomisin veya gentamisinin ikili kullanımı ile oluşmaktadır (Özsoy S,2014).

3.12. Sürveyans Kültürleri

Sürveyans kültürlerinin alınması GİS kolonizasyonu saptamak için VRE'nin sınırlandırılabilmesi için çok önemlidir. VRE'nin kontrol altına alınmadığı hastanelerde düzenli olarak taramaların yapılması önerilmektedir. Taramalar sadece VRE tanılı hasta ile aynı odada bulunan hastaların taranmasıyla olabileceği gibi hasta ile aynı serviste yatan tüm hastalardan, risk oranı yüksek olan yoğun bakım ünitelerinden, transplantasyon servislerinden, hematoloji, onkoloji birimlerinden de yapılarak geniş çaplı da yapılabilir. Perirektal kültürler ile rektal kültürlerin gastrointestinal VRE taşıyıcılığını belirlemedeki hassasiyeti arasında fark görülmemiştir (Torun A, 2017).

3.13. Gastrointestinal Kolonizasyonun Eradikasyonu

VRE ile kolonize olan hastalarda enfeksiyonu azaltmak, hastaneki VRE rezervuarını azaltmak ve enfeksiyon kontrolü için yapılan harcamaları en aza indirmek, gastrointestinal kolonizasyonunun eradikasyonunun temel varmak istediği noktadır. Tüm bunları sağlayabilmek için bazı yollar az sayıda hastada denenmiş fakat hiçbir yöntem kalıcı eradikasyonda etkili olamamıştır (Torun A, 2017).



4. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamızın amacı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bebeklerde VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Çalışma retrospektif olgu kontrol çalışması şeklinde yapılmıştır. Çalışma retrospektif arşiv taraması şeklinde tasarlanmış olup çalışma için önceden örneklem büyüklüğü hesabı yapılmamıştır. Çalışmaya 01.01.2015 tarihinden başlanıp 31.12.2020 tarihine kadar hastanemiz YYBÜ'nde herhangi bir nedenle yatan preterm ve term 0-30 günlük bebekler dahil edilmiştir.

Perirektal sürüntü kültürü alınmış olan hastalardan VRE pozitif tespit edilenler hasta, negatif tespit edilip hasta grubuyla eşleştirilenler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Perirektal sürüntü kültürü alınmamış olan hastalar ile 01.01.2015- 31.12.2020 tarihleri arasında ADÜ Yenidoğan YBÜ'de yatmamış hastalar, çalışma kapsamına alınan tarihler arasında 30 günden büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından yapıldı. Araştırma verileri hastane arşiv sisteminden toplandı, araştırmacı tarafından önceden hazırlanmış veri toplama formuna bilgiler kaydedildi.

01.01.2015 tarihinden başlanıp 31.12.2020 tarihine kadar hastanemiz YDYBÜ'nde yatan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bebeklerin VRE kolonizasyon durumu değerlendirildi. Öncelikle VRE kolonizasyonu olan olgular belirlenip olgu grubuna dahil edildi. Kontrol grubu seçimi için yakın tarihlerde aynı ünite YYBÜ'de yatmakta olan benzer cinsiyet ve benzer doğum haftasındaki bebekler belirlendi. Bu bebekler içinden her bir olguya bir kontrol olacak şekilde bu grup içinden kura yöntemi ile rastgele seçim yapıldı.

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca ve minimum-maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin

parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edilmiştir.



5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 54 bebeğin 23'ü (%42,6) kız, 31'i (%57,4) erkek olup, bebeklerin takvim yaşı ortancası 35 (24-41) gün, doğum ağırlığı ortancası 2445 (570-3555) gram olarak bulunmuştur. Tablo I'de bebeklerin YDYBÜ'ye yatış tanıları değerlendirilmiştir. Bebeklerin tanısının en sık prematürite (n=18, %33,4), solunum sıkıntısı (n=9, %17,1) ve hiperbilirubinemi (n=8, %14,9) olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Bebeklerin Yatış Tanılarının Değerlendirilmesi

	n	%
Prematürite	18	33,4
Solunum Sıkıntısı	9	17,1
Hiperbilirubinemi	8	14,9
Konvülsiyon	3	5,7
Beslenme Eksikliği	2	3,8
Asfiksi	2	3,7
Atriyal Septal Defekt	1	1,9
Batında Kitle	1	1,9
Bronkopnömoni	1	1,9
Cilt Kuruluğu	1	1,9
Hidronefroz	1	1,9
Pnömoni	1	1,9
Pnömotoraks	1	1,9
Pulmoner Hipoplazi	1	1,9
Renal Ven Embolisi ve Trombozu	1	1,9
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1	1,9
Yarı Damak-Dudak	1	1,9
Yenidoğan Geçici Takipnesi	1	1,9

Tablo II'de tüm bebeklerin kültürlerinde saptanan diğer üremeler (VRE üremeleri hariç) değerlendirilmiştir. En sık kan kültürü pozitifliğinin eşlik ettiği görülmüştür.

Tablo 2. Tüm bebeklerin kültürlerinde saptanan diğer üremeler

	n	%
Kan kültürü	6	11,1
İdrar kültürü	2	3,7
Trakeal aspirat kültürü	3	5,6

Çalışma süresi boyunca kliniğimizde 1542 hastadan rektal sürüntü örneklerinden VRE kültürü gönderilmiş, hastaların 27'sinde (%1,7) VRE üremesi saptanmıştır. Bir hastada etken kabul edilen VRE üremesi varken diğerleri kolonizasyon olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada VRE+ bebeklerin ortalama yatış süresinin 13,5 (0-566) gün, ortalama total parenteral beslenme süresinin 1 (0-135) gün, ortalama ventilatörde takip süresinin 0,5 (0-147) gün olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bebeklerin yatışının ortalama 6'ncı (1-91) gününde VRE pozitif olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin altta yatan hastalık ve geçirilmiş abdominal cerrahi özellikleri incelendiğinde 4 (%7,4) bebeğin altta yatan hastalığının olduğu, 1 (%1,9) bebeğin ise abdominal cerrahi öyküsünün olduğu görülmüştür. Ek olarak bebeklerin 19'unda (%35,2) kateter, 29'unda (%53,7) OG/NG mevcut olduğu saptanmıştır.

Tablo III'de VRE üreme durumuna göre bebeklerin doğum özellikleri ve cinsiyetleri karşılaştırılmıştır. VRE+ ve VRE- olan bebekler arasında cinsiyet, takvim yaşı ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 3. VRE pozitifliğine göre bebeklerin doğum özelliklerinin ve cinsiyetinin karşılaştırılması

	Grup				P
	Hasta (VRE+)		Kontrol (VRE-)		
	n (27)	Ortanca (min-maks)	n (27)	Ortanca (min-maks)	
Takvim yaşı (gün)	35 (24-41)		35 (24-40)		0,952
Doğum ağırlığı (gr)	2360 (570-3555)		2560 (635-3980)		0,616
Cinsiyet	n	%	n	%	0,783
	Kız	12	44,4	11	
	Erkek	15	55,6	16	59,3

Tablo IV'te VRE üreme durumuna göre bebeklerin YDYBÜ yatış özellikleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yatış tanıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. YDYBÜ yatış özellikleri açısından diğer parametrelerde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4. VRE pozitifliğine göre bebeklerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup				p
	Hasta (VRE+)		Kontrol (VRE-)		
	(n=27)		(n=27)		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS			
Ventilatörde takip süresi (gün)	14,74±24,66	12,07±30,37			0,817
Total parenteral beslenme süresi (gün)	11,63±20,75	10,26±27,61			0,635
Yatış süresi (gün)	57,19±113,05	52,44±94,61			0,729
	n	%	n	%	
Altta yatan hastalık	3	11,1	1	3,7	0,610
Geçirilmiş abdominal cerrahi	0	0	1	3,7	1,000
Kateter varlığı	9	33,3	10	37,0	0,776
OG/NG varlığı	13	48,1	16	59,3	0,413

OG: orogastrik sonda, NG: nazogastrik sonda

Tablo V'te VRE üreme sonuçlarına göre bebeklerin diğer kültür sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki grubun da ek sık rastlanan üreme sonucu kan kültürü pozitifliğidir. Ancak hiçbir üreme açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5. VRE pozitifliğine göre bebeklerin kültürlerinde saptanan diğer üremelerin karşılaştırılması

	Grup				p
	Hasta (VRE+)		Kontrol (VRE-)		
	(n=27)		(n=27)		
	n	%	n	%	
Kan kültürü	4	14,8	2	7,4	0,669
İdrar kültürü	2	7,4	0	0	0,491
Trakeal aspirat kültürü	2	7,4	1	3,7	1,000

Genel olarak en sık kullanılan antibiyotiklerin amikasin ve ampisilin olduğu görülmüş (her ikisi için de n=27, %50) olup, onu vankomisin (n=15, %27,8) takip etmiştir. Toplam antibiyotik kullanım süreleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (3,0 [0-91,0] vs. 1,0 [0-87,0], p=0,599). Antibiyotik kullanım oranlarının VRE pozitifliğiyle

ilişkisi açısından yapılan karşılaştırmada, hiçbir antibiyotik kullanımıyla ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo VI).

Tablo 6. Bebeklerin aldığı antibiyotik tedavilerinin VRE pozitifliği açısından karşılaştırılması

	GRUP				P
	Hasta (VRE +)		Kontrol (VRE-)		
	n	%	n	%	
Antibiyotik kullanımı	15	55,6	15	55,6	1,000
Amikasin	14	51,9	13	48,1	0,785
Ampisilin	14	51,9	13	48,1	0,785
Vankomisin	8	29,6	7	25,9	0,761
Sefalosporin	5	18,5	4	14,8	1,000
Piperasilin-tazobaktam	4	14,8	4	14,8	1,000
Sefotaksim	4	14,8	2	7,4	0,669
Meropenem	4	14,8	4	14,8	1,000
Seftazidim	2	7,4	4	14,8	0,669
Ampisilin-sulbaktam	2	7,4	0	0	0,491
Sefazolin	1	3,7	4	14,8	0,351
Metronidazole	1	3,7	2	7,4	1,000
Teikoplanin	0	0	3	11,1	0,236
Gentamisin	0	0	2	7,4	0,491
Seftriakson	0	0	1	3,7	1,000

6. TARTIŞMA

Uygun olmayan ve fazla antibiyotik alımı, uzun süre hastanede yatma bir kısım patojenlerin daha da fazla direnç kazanmasına neden olmuştur. İnsan bağırsağında bulunması doğal olan enterekoklar, düşük virülansa sahip yapılarına rağmen, antibiyotiklerin gereksiz kullanımı sonucunda birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmıştır. Böylece en önemli SHİE etkenlerinden biri olmuştur (Özkan F, 2014). Çalışmamız boyunca ünitemizde saptanan VRE pozitifliği oranı %1,7'dir. Ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde belirlenen VRE oranının %0,4-13,6 arasında olduğu görülmüştür (Aguş ve ark, 2006). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve sağlıklı olan yenidoğanların karşılaştırıldığı bir araştırmada, VRE kolonizasyon sıklığı yoğun bakım ünitesindeki hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Yüce ve ark, 2001). Yiş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 123 rektal sürüntü örneği araştırılmış ve VRE kolonizasyon oranı %14,6 olarak bulunmuştur (Yiş ve ark, 2011). Bu oranın bizim çalışmamızla ve diğer çalışmalarla kıyaslandığında farkedilir olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin çalışmanın özellikle hasta yatış süresinin uzun ve antibiyotik kullanımının yoğun olduğu servislerde yapılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızdaki diğer çalışmalara nazaran daha düşük bir VRE kolonizasyon oranı saptanmasında düzenli olarak yapılan sürveyans çalışmaları, servis konsültan hekimleri, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı hekimleri ve enfeksiyon kontrol hemşiresinin katılımıyla yapılan günlük vizitlerde hastaların klinik durumları, kültür sonuçları ve antibiyotik kullanım endikasyonlarının koordine olarak sık sık değerlendirilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca klinikteki tüm ünite çalışanlarının enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından günlük denetimi de üreme ve kolonizasyon oranları üzerine olumlu etkide bulunmuş olabilir.

Benzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik yaşı VRE pozitif hastalarda $30,9 \pm 3,8$ hafta, doğum ağırlığı 1441 ± 543 g iken VRE negatif hastaların gebelik yaşları $34,5 \pm 4$ hafta, doğum ağırlığı 2396 ± 917 g olarak bulunmuştur (Benzer ve ark, 2012). Bu çalışmadaki hastalarla bizim çalışma hastalarımız bu özellikleriyle benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada VRE pozitif ve negatif bebeklerin mekanik ventilatörde takip edilme süreleri sırasıyla 15 (1-102) gün ve 3 (1-40) gün; hastanede yatış süreleri sırasıyla 34 (6-201) gün ve 9 (1-106) gün; antibiyotik kullanım süreleri ise sırasıyla 23 (7-90) gün ve 10 (1-42) gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu sürelerin daha kısa olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin çalışmamızdaki hastanede yatış süresinin literatürdeki

çalışmalara göre düşük olmasına buna bağlı olarakta mekanik ventilatörde takip sürelerinin ve antibiyotik kullanım sürelerinin de azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hastane ortamındaki VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bebeklerde ciddi bir mortalite ve morbitide sebeplerindedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin alt yapı ve cihazlarındaki gelişmeler, tedavilerdeki ve yapılan uygulamalardaki iyileşmeler ve işinde uzman kişilerin çoğalması, prematüre bebeklerin yaşama şansını artmıştır. Bu bebeklerde yaşama şansının artması ile altta yatan hastalıkları için invaziv girişimlere daha çok ihtiyaçları olmakta, hastanede yatış süreleri uzamakta ve yetersiz immün sistemleri nedeniyle nazokomiyal enfeksiyonlar görülme oranları çoğalmaktadır (Özer E, 2015). Torun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral venöz kateter varlığı %62,5 olarak bulunmuştur (Torun A, 2017). İstanbul Üniversitesi'nde yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran %93,8 olarak bulunmuştur (Kalkandelen S, 2012). Bu sonuçlar çalışmamızla benzer özellik göstermemektedir. Bunun nedeni, yapılan bu çalışmaların uzun süre hasta takip edilen, invaziv girişimlerin, antibiyotik kullanımının fazla olduğu, çocuk hemotoloji ve onkoloji hastalarında yapılmış olmasından kaynaklanabileceğini bize düşündürmektedir.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada da nazogastrik tüp kullanımı VRE kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır. Nazogastrik tüpler ile dirençli patojenler arasındaki ilişki, kısmende olsa, bu müdahalelerin gastrik asit bariyerini bypass etmesi veya tamponlamasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Çandır N, 2009). Bayraktar ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisin dirençli enterekok kolonizasyonu ilgili yapmış oldukları çalışmada total parenteral beslenme gününü 14,42 olarak bulmuşlardır (Bayraktar BT, Bayraktar S, 2017). Bu sonuç çalışmamızla benzer özellik göstermemektedir. Bunun nedeninin bizim çalışmamızda hastanede yatış süresinin, literatüre göre daha kısa olmasına, buna bağlı olarakta total parenteral beslenme süresinde kısa olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Total parenteral beslenmenin VRE risk faktörü olarak görülmesi Benzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada total parenteral beslenme süresi 8 olarak bulunmuştur.

Benzer ve arkadaşlarının çalışmasında yenidoğanların %44,2'sinde solunum sıkıntısı sendromu, %7,7'sinde geçici takipne, %3,8'inde düşük doğum ağırlığı olduğu bulunmuştur. (Benzer ve ark, 2012). Bizim çalışmamızda ise %9'u solunum sıkıntısı sendromu, %1,9'unda geçici takipne, %18'inde düşük doğum ağırlığı tanısı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışma sonuçlarımızın yapılan çalışmayla benzer olmadığı görülmüştür.

Gaziantep Üniversitesinde yapılan bir çalışmada VRE pozitif hastalarda kullanılan antibiyotiklere bakıldığında meronem %64,7, vankomisin %53,2, amikasin %49,6 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise meronem %14,8, vankomisin %29,6, amikasin 51,9 olarak bulunmuştur. Çalışmamız bu çalışma ile karşılaştırıldığında amikasin kullanım oranının benzer olduğu fakat vankomisin kullanımının çalışmamıza göre çok yüksek olduğu görülmüştür (Özkan F, 2014). Bu durumun hastaneler ve üniteler arasında değişen epidemiyolojik özelliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Devrim ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik haftasının, doğum ağırlığının, sefolosporin, vankomisin ve teikoplanin kullanımının VRE kolonizasyon oranını arttırmadığı, ancak antibiyotik kullanım süresinin arttıkça kolonizasyon oranının arttığı görülmüştür. Bu sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (Devrim ve ark, 2010).

VRE'ye bağlı olarak en sık karşılaşılan enfeksiyonlar, cerrahi alan, üriner sistem, intraabdominal, kan dolaşımı ve vasküler kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Sevindirici sayılabilecek olan durum, çalışmamızda VRE'lerin enfeksiyondan çok kolonizasyon şeklinde karşımıza çıkmış olmasıdır. Ancak gerekli önlemler alınmadığı takdirde kolonizasyon sonrası da enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Çalışmamızda kontrol önlemlerinin etkisi değerlendirilmemiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarda alına uygun kontrol önlemleri ile hastalarda VRE kolonizasyonunun belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (Yiş R ve ark, 2011). Kılıç ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çıkan bir salgını aldıkları uygun kontrol önlemleri ve antibiyotik protokollerinin değiştirilmesiyle %8,1 olarak bulunan VRE pozitiflik oranını %0,6 'ya kadar düşürebilmiştir (Kılıç ve ark, 2012). Aktürk ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada birimlerde enfeksiyon kontrolüne uygun fiziki koşulların sağlanması ve akılcı antibiyotik kullanımı vre kolonizasyonu ve buna bağlı enfeksiyonların kontrolünde temel unsur olduğunu bildirmişlerdir (Aktürk ve ark, 2015).

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde ve dünyada birçok merkezden VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu bildiren araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü küçük olduğu için anlamlı ilişki saptanmasa da VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin saptanması, alınacak tedbirlerin belirlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Vankomisin rezistan enterokok enfeksiyonları neden olabileceği morbidite ve mortalite riski nedeniyle enfeksiyon gelişmeden yayılımının engellenmesi gerekmektedir. VRE yayılımının önlenmesinde sağlık personelinin düzenli eğitimi çok önemlidir. Eğitimler davranış değişikliği oluşturmaya yönelik, kişiye cesaretlendiren, direnç ve kontrol önlemleri konusunda bilgilendiren şekilde olmalıdır. Burada enfeksiyon Kontrol komitesi (EKK)'inin rolü çok önemlidir. Hastane ortamında VRE için en önemli kaynak hastaların gastrointestinal sistemi olması nedeni ile riski yüksek hasta gruplarından sürveyans kültürlerinin alınması, VRE'nin kaynağının ve büyüklüğünün belirlenmesi, mikrobiyoloji laboratuvarı ile irtibata girerek kültür sonuçlarının değerlendirilmesi komitenin en önemli görevlerindedir. Sürveyans sonucunda VRE ile kolonize hastaların izolasyon önlemlerinin alınmasıyla, sağlık personellerinin elleriyle vrenin kontaminasyonu ve kolonize veya enfekte hasta oranlarının belirgin şekilde azaldığı unutulmamalıdır. Bu sayede hem dirençli bakterilerle oluşacak enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azalacak hem de tedavi maliyetlerini düşecektir. Çalışmamızda sevindirici olan VRE pozitif olan hastaların çoğunluğunun kolonizasyon olmasıdır. Fakat kolonize hastaların enfeksiyon için her zaman hastalık kaynağı olduğu da unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Aguş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A.** Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterekok Suşlarının Antibiyotik Direnci, ANKEM Dergisi, 2006, 20(3), 145-147.
- Aktaş G, Derbentli Ş.** Vankomisine Dirençli Enterokokların Önemi ve Epidemiyolojik Özellikleri, İnfeksiyon Dergisi, 2009, 23 (4), 201-209.
- Aktürk H, Sütçü M, Somer A, Acar M, Karapınar BA, Aydın D, Cihan R, İnce Z, Çopan A, Salman N,** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu: Kimler enfekte olacak, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2016, Volume 29, Issue 21,3478-3482.
- Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Hastane Enfeksiyonları Maliyet Analizi, Ankara, 2013, 2-6.
- Avcıoğlu F, Aytar A A, Öztürk E, Şahin İ, Çalışkan E.** Düzce Üniveristesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesinde Vankomisine Dirençli Enterekok Kolonizasyonun Değerlendirilmesi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi,2016,1881), 8-11.
- Aygün P.** Standart Önlemler ve İzolasyon Önlemleri, *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2016, 20(1), 9-12.
- Bayraktar BT, Bayraktar S.** Vancomycin Resistant Enterococci Colonization in a Neonatal Intensive Care Unit: Case-Control Study. *J Clin Anal Med* 2017;8(suppl 4): 276-9
- Benzer D, Yavuzcan D Ö, Gürsoy T, Öcalmaz Ş M, Karatekin G, Ovalı F H.** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisine Dirençli Enterekok Kolonizasyonu: Korunma ve Eradikasyon Deneyimi, *Mikrobiyoloji Bul*, 2012,46(4),682-688.
- Bulut A, Şengül H.** Sağlık hukuku yönünden hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, *Journal of socialandhumanitiessciencesresearch*, 2018, 5 (17), 275-283.
- Carceller A, Lebel MH, Larose G,** et al. New trends in pediatric endocarditis. *An Pediatr* 2005; 63: 396-402.

Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demiral M, Sınırtaş M, Demirtaş F, Çocuklarda Enterokokkal Enfeksiyonlar, J Pediatr Inf 2010, 4, 148-151.

Devrim I, Genel F, Atlıhan F, Özbek E, Gülfidan G. Risk Factor For Vancomycin-Resistant Enterococci Colonization In Infants In Neonatal Intensive Care Unit, Cent Eur J Med 2010, 5(4), 499-503.

Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100(3): F257-263.

Dağlı Ö, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonların İrdelenmesi ve Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, Gaziantep Üniversitesi, 2006.

Farrell DJ, Morrissey I, De RD. et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. J Infect 2003; 46: 94-100.

Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, et al. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. Circ J 2005; 69: 1266-70. 50.

http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=76&file_name=2000-5-1-024-033.htm&_pk=6848d880-6f4b-45d1-81b8-39c57b4c0e31 (02.09.2019).

http://www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org/managete/fu_folder/2000-04/html/2000-4-4-195-204.htm (02.09.2019)

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039349.htm> (17.02.2022).

Kalkandelen S, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Hastalarında Vde Enfeksiyon, Kolonizasyon Ve Klinik Sonuca Etkisi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2012.

Kaplow R, Hardin S R. Critical care nursing: synergy for optimal outcomes, Chapter 6 ,2007, p.:67-75.

- Kasaroğlu K**, Enterococcus Faecium Klinik İzolatlarında Çoklu İlaç Dirençlilik Mekanizmalarının Genetik Doğası, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013, 12
- Kılıç F, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Ercan G, Oruç Y, Özkök D, Okur D, Gülfidan G, Devrim İ, Atlıhan F.** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisine Dirençli Enterokok Kolonizasyonu Yönetimi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012, 2(3), 148-153.
- Korten V.** Çok ilaca dirençli gram-pozitif bakteriler (MRSA ve VRE)'in tedavisi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi.* 2016,20(1), 128-131.
- Mahalleh A A, Göncüoğlu M.** Enterokoklarda Antibiyotik Direnci ve Vankomisin Dirençli Enterokokların Önemi, Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2017, 8(1-2), 7-13.
- Merih Y D, Kocabey M Y, Sert T, Eksan H.** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Çalışanlarının Vankomisine Dirençli Enterokok İzolasyonu İlgili Bilgi Düzeyleri ve Eğitimin Önemi. *Flora Dergisi*, 2012, 17(3), 11-117.
- Nizet V, Klein J.** Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8 ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016:217-271.
- Özer E P,** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Kolistin Kullanımı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2015,46.
- Özkan F,** 2013-2014 Yılları Arasında Pediatri Kliniklerinde Yatan Vankomisin Rezistan Enterokok İle Kolonize Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniveritesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, 2014, 47.
- Özsoy S.** Clostridium Dıfficile Toksini Araştırılması İsteği İle Gönderilen Dışkı Örneklerindeki Vankomisin Dirençli Enterokok (Vre) Kolonizasyonunun Saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
- Pintado V, Cabellos C, Moreno S,** et al. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 346-64. İstanbul, 2014, 8-12.

- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al.** Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics 1999;103,39.
- Sandoe JA, Whitherden IR, Au-Yeung HC.** et al. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 1 consecutive cases. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 577-82.
- Saymer H.** Hastanemizde Sürveyansla Saptanan Vre'lerin Dağılımı, Antibiyotik Duyarlılıkları ve Kolonize Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008, 8-9.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al.** Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011;127(5):817-826.
- T.C. Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu, Hastane Enfeksiyonları ile Mücadele, Ankara, 2007,29-30.
- Tok N Ç.** Enterokoklarda Vankomisin Direnci, Uzmanlı Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006, 6.
- Torun A.** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012-2015 Yılları Arasında Görülen Vankomisin Dirençli Enterokokların Dağılımı ve İrdelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, 2017,71.
- Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi, Ankara, 2010.
- Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi, 2018.
- Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi, Ankara, 2017, 3.
- Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D.** Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suşu, ANKEM 1998,12(2), 113.
- Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, et al.** A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. J Paediatr Child Health 2010;46(6):337- 342.

Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, 11 Ağustos 2005 – 25903.

Yıldırım M, Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar, *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007, 2, 46-52.

Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. Gaziantep Çocuk Hastanesinde Vankomisine Dirençli Enterekok Kolonizasyonunun Değerlendirilmesi, *Mikrobiyoloji Bul*,2011,45(4), 646-654.

Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates, *Scandinavian Journal of InfektiousDiseases*, 2001 33(11), 803-805)

Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American rinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: