

HASTANE EPİDEMİLERİNİN ÖNLENMESİ VE KONTROLU

Semra ÇALANGU

İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Hastaneye yatan hastaların çoğul dirençli Gram-negatif çomaklar, metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi sorun yaratan bakterilerle kolonize olabildiği ve bu olasılığın yoğun bakım birimlerinde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm dünyada bu dirençli bakterilerle oluşan hastane epidemilerinin sıklığı artmaktadır. Küçük bir epidemiyeye gereken önem verilmez ve kontrol altına alınmazsa, bakteri endemik hale gelebilir. Bu nedenle çapraz bulaşmanın önlenmesi, kontrol programının en önemli basamağıdır. Geniş spektrumlu sefalosporinler ve vankomisin başta olmak üzere antibiyotik kullanımının direnç gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, dirençli bakterilerin yayılmasının önlenmesinde, doğru antibiyotik kullanımı en az bariyer önlemleri kadar önemlidir.

Anahtar sözcükler: ESBL, GISA, hastane epidemisi, VRE, VRSA

SUMMARY

Prevention and Control of Hospital Outbreaks

Colonization with multidrug resistant Gram-negative bacilli, methicilline-resistant staphylococci, or vancomycin-resistant enterococci has been extensively demonstrated to occur in hospitalized patients, particularly in the intensive-care units. These bacteria are increasingly involved in nosocomial epidemics throughout the world. Since an outbreak, if not brought under control, can evolve into endemicity, interventions to prevent cross-transmission should be included in all control programs. Exposure to antibiotics such as extended-spectrum cephalosporins and vancomycin is a well-defined risk factor; and the importance of rational use of all antibiotics should be emphasized as well as barrier precautions to reduce spread of resistant bacteria.

Key words: ESBL, GISA, nosocomial outbreak, VRE, VRSA

Hastane infeksiyonlarının yaklaşık % 5'i salgın (epidemi) şeklinde ortaya çıkar. Bir hastalığın bir hastane biriminde, belli bir süre içinde beklenenden daha fazla sayıda görülmesi veya kümeleşme göstermesi "salgın" olarak tanımlanır. Salgın belli bir infeksiyon alanını (cerrahi alan infeksiyonları, kateter infeksiyonları gibi) ilgilendirip değişik mikroorganizmalarla oluşabileceği gibi, tersine, tek bir mikroorganizma ile oluşan değişik infeksiyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Birinci durumda genellikle teknik bir neden söz konusudur: Kateterlerin uzun süre tutulması, sterilizasyon-dezenfeksiyon kurallarına yeterince uyulmaması gibi. Burada, özellikle ikinci durumdan, çok sayıda antibiyotiğe dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerle oluşan hastane epidemilerinden söz edilecektir.

Sürekli sürveyans uygulanan hastane birimlerinde, belli bir zaman dilimi içinde belli bir hastane infeksiyonunun veya belli bir mikroorganizma ile oluşan infeksiyonların artış gösterdiği kolayca fark edilebilir. Sürveyans uygulanmayan yerlerde ise salgının fark edilmesi, ya o birimde çalışan hekim ve hemşirelerin klinik gözlemleri, ya da klinik mikrobiyoloji

laboratuvarının o birimden gelen örneklerden elde ettiği verileri değerlendirmesi ile mümkün olur. Hastane salgınlarının en sık görüldüğü birimler hematoloji-onkoloji servisleri, yoğun bakım birimleri, transplantasyon ve diyaliz üniteleridir. Bir birimde o zamana kadar görülen hastane infeksiyonu etkenlerinden "farklı" tek bir olgunun görülmesi bile "salgın habercisi" olarak kabul edilmelidir. Özellikle glikopeptidlere duyarlılığı azalmış bir *Staphylococcus aureus* (GISA) veya vankomisine dirençli bir enterokok (VRE) veya stafilokok (VRSA, VRSE) suşunun herhangi bir laboratuvar örneğinden elde edilmesi, bu bakteriler ülkemizdeki hiçbir hastane infeksiyonunda etken olarak beklenmediği için, tüm dikkatleri bu örneğin alındığı hastaneye ve birime yöneltmeli, burada bir salgın başladığı kabul edilerek önlem alınmalıdır. Aksi halde tek bir olgu, önce epidemiyeye yol açar; sonra o mikroorganizma o birimde endemik olarak yerleşir^(4, 14). Tıpkı bugün ülkemizdeki pek çok yoğun bakım biriminde endemik hale gelmiş olan ve bir zamanlar 3.kuşak sefalosporinlerle kolayca tedavi edebildiğimiz, genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) üreten Gram negatif enterik çomaklar gibi!

Gerçekten, 1980’li yıllarda ilk ANKEM Kongrelerinde “Yeni Antibiyotikler” konulu konferans ve panellerin başlıca konusu, o yılların büyük buluşu olan 3.kuşak sefalosporinlerdi (8). Sefotaksim, seftriakson, sefoperazon, seftazidim gibi parenteral 3.kuşak sefalosporinler ve aztreonam *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. gibi başka β-laktam antibiyotiklere dirençli olabilen Gram negatif enterik çomaklara etkiliydiler; çünkü bu bakterilerin TEM-1 ve SHV-1 gibi plazmid kökenli β-laktamazları, “oksiimino” yan zinciri olan β-laktamları parçalayamıyordu^(13,16). *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* gibi kromozomal β-laktamaz yapan bakteriler bile 3.kuşak parenteral sefalosporinlere duyarlıydı; ne var ki, Amp-C tipi β-laktamaz üreten bu mikroorganizmalar, başlangıçta duyarlı olsalar bile, tedavi sırasında bu üretimi arttırarak (ya da dirençli olanlar seçilerek) oksiimino-β-laktamlara ve sefamisinlere direnç kazanabilirlerdi. Bu bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarında 3.kuşak sefalosporin kullanırken dikkatli olunmalıydı. Ama plazmid kökenli β-laktamazlar açısından bir sorun yoktu! Böylece 3.kuşak sefalosporinler hızla hayatımıza girdi; sadece empirik tedavide değil, cerrahi profilakside bile yoğun ve yaygın olarak kullanılmaya başladı^(1,11). Profilaksi ile ilgili çalışmaların sunulduğu kongrelere, aynı zamanda direnç gelişimi tehlikesine dikkat çeken ve endişeleri dile getiren bildirimler de sunuluyordu⁽²⁷⁾. Gerçekten, parenteral 3.kuşak sefalosporinlerin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra karbapenemler ve sefamisinler dışındaki tüm β-laktam antibiyotiklere (penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara) ve çoğu aminoglikozidlere dirençli *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları ile gelişen hastane infeksiyonu salgınları bildirilmeye başlandı^(12, 19, 20). Birden fazla antibiyotik sınıfına etkili olduğu için genişlemiş (“extended”) spektrumlu β-laktamaz (ESBL) adı verilen bu enzimi kodlayan çoğul direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile başka bakterilere de nakledilebildiği, üstelik *amp-C* geni taşıyan plazmidler aracılığı ile sefamisinlere de dirençli *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşları görüldüğü, yani “kromozomal” direncin “plazmid aracılığı ile taşınabilir” bir direnç haline geldiği anlaşıldığı zaman iş işten geçmişti! Bu bakteriler artık, başta yoğun bakım birimleri olmak üzere, çoğu hastanemizin çoğu servisinde “epidemik” olmaktan çıkıp “endemik” hale gelmişti bile!

ESBL üreten mikroorganizmalarla infekte olmayı kolaylaştıran risk faktörleri şöyle sıralanabilir⁽¹⁶⁾:

- Hastanede yatış süresinin uzaması
- Yoğun bakım biriminde kalış süresinin uzaması
- Yakın geçmişte antibiyotik (özellikle seftazidim ve aztreonam) kullanımı
- Arteriyel kateter, santral venöz kateter, idrar sondası varlığı
- Acil abdominal cerrahi girişim
- Gastrostomi veya jejunostomi tüpü varlığı
- APACHE skorunun yüksek olması
- Mekanik ventilasyon.

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla oluşabilecek salgınların önlenmesi için alınacak önlemler iki başlık altında toplanabilir:

- Antibiyotik kullanımının kısıtlanması (gereksiz ve yoğun antibiyotik kullanımından kaçınılması)
- Dirençli mikroorganizmaların hastanede ve hastalar arasında yayılmasının önlenmesi (el yıkama, antisepsi ve dezenfeksiyon kurallarından ödün verilmemesi, kolonize/infekte hastaların izolasyonu, riskli bölgelerde sürekli sürveyans uygulanarak verilerin ve alınan önlemlerin izlenmesi).

Bu bağlamda, bir birimde ortaya çıkan bir ESBL salgınının da kontrol altına alınması, ancak üç işlevin birlikte yürütülmesi ile mümkündür:

1. İnfekte veya kolonize hastaların izolasyonu⁽²⁰⁾
2. El yıkamaya her zamandan daha fazla özen gösterilmesi⁽¹²⁾
3. 3.kuşak sefalosporin kullanımının kısıtlanması^(20,23).

ESBL salgını genellikle gastrointestinal kaynaklıdır. ESBL infeksiyonunun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce gastrointestinal traktusun kolonize olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. İnfeksiyonun yayılmasında en önemli aracı, sağlık personelinin elleridir⁽¹⁹⁾. Hastane ortamında ESBL üreten bakterilerin seçilmesi ve salgın yapması ile geniş spektrumlu β-laktam antibiyotik kullanımını arasında da çok yakın bir bağlantı vardır. Bu nedenle ESBL salgını önlenmenin en etkili yolu, el yıkamaya önem vermek, özen göstermek ve hastanede doğru antibiyotik kullanmaktır⁽¹⁸⁾. Parenteral 3. kuşak sefalosporinlerin aşırı ve gereksiz kullanımı ESBL salgınlarına yol açan başlıca etken olduğundan, özellikle cerrahi, yoğun bakım ve hematoloji-onkoloji birimlerinde sürekli sürveyans eşliğinde yoğun parenteral sefalosporin kullanımından kaçınılması, alınabilecek en etkili önlemdir⁽²⁴⁾. Salgın ortaya çıkmışsa, yapılacak iki şey vardır: Salgını durdurmak ve dirençli bakterinin o birimde / hastanede endemik hale gelmesini önlemek. Bu aşamada izolasyon (bariyer) önlemlerinin alınması ve dirençli bakterilerin temas yoluyla diğer hastalara ve hastane personeline bulaşmasının önlenmesi şarttır^(2,7,9,24).

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımının bir diğer olumsuz sonucu da, hastane infeksiyonu etkenleri arasında enterokok sıklığının artmış olmasıdır. Enterokokların sefalosporinlere doğal dirençli olması yanında, penisilin, ampisilin ve glikopeptidlerin ancak bakteriyostatik etki göstermesi, aminoglikozidlerle yapılan kombinasyonların bakterisid etkinliğinin bu antibiyotiklerden birine direnç varsa ortadan kalkması da enterokok suşlarının hem hastane ortamında “seçilmesine” yol açmakta, hem de bu infeksiyonların tedavisi çok güç olmaktadır. Kısa bir süre öncesine kadar, pek çok antibiyotiğe dirençli olan enterokok infeksiyonlarının tedavisinde en güvendiğimiz antibiyotik vankomisindi. Ancak 1980’li yılların sonuna doğru önce İngiltere ve Fransa’da, sonra diğer Avrupa ülkelerinden ve Amerika Birleşik

Devletleri'nden vankomisine dirençli enterokok (VRE) ile oluşan hastane epidemileri bildirilmeğe başlandı. 1999 Marmara Depreminden sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Birimlerinde VRE salgını görüldüğü bilinmektedir (kişisel iletişim). Uygun önlemlerle her ikisi de kısa sürede kontrol altına alınabilmıştır. Bir hastanede ilk kez VRE saptandığında hemen gereken önlemler alınıp çapraz bulaşma kontrol altına alınmazsa sporadik olgular önce bir monoklonal epidemiyeye yol açacak, sonra da o hastanede poliklonal endemi yerleşecektir^(14,17).

Tıpkı ESBL üreten Gram negatif enterik çomaklar gibi VRE kaynağı da hastanede yatan hastaların gastrointestinal sistemidir. Kolonizasyon sıklığı, infeksiyon sıklığından çok fazladır ve sağlıklı kişilerde VRE kolonizasyonu önemli bir infeksiyon riski oluşturmaz. İnfeksiyon ve/veya kolonizasyon riski ESBL için tanımlanan risk faktörlerine çok benzer ve şöyle sıralanabilir^(3, 26):

- Hastanede yatış süresinin uzaması
- Yoğun bakımda kalış süresinin uzaması
- Vankomisin kullanımı (oral veya parenteral)
- 3.kuşak sefalosporin kullanımı
- Enteral beslenme tüpü varlığı
- Sukralfat kullanımı
- Karaciğer transplantasyonu sonrası reeksplorasyon
- Servisler/hastaneler arası hasta nakli.

VRE'nin diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olması hastane ortamında çoğalmasını ve yayılmasını kolaylaştırır. Hastaların odalarındaki yüzeyler ve eşyalar sıklıkla kontamine olur ve hastane içinde önemli bir VRE kaynağı oluşturur. Hasta çamaşırları, yatak takımları, karyola kenarları, kapı tokmakları, telefon, stetoskop, tansiyon aleti, elektronik termometre, EKG elektrotları, monitörler, masalar, oturaklı iskemle ve klozetler gibi tüm eşyalardan ve yüzeylerinden VRE izole edilebilir^(3,10). Özellikle hastada diare varsa, kontaminasyon olasılığı daha da yüksektir. VRE dış ortam koşullarına çok dayanıklıdır; bu yüzeyler üzerinde günlerce, haftalarca canlı kalabilir⁽³⁾. Bu yüzeylere dokunan ve el yıkama/antisepsi kurallarına özen göstermeyen hastane personelinin ellerindeki geçici kolonizasyon aracılığı ile hastane içinde ve diğer hastalara kolayca yayılır.VRE kolonizasyonu, hasta eve çıktıktan sonra da haftalarca, hatta aylarca devam edebilir. Bu nedenle VRE ile kolonize veya infekte olduğu saptanan hastanın çıkış epikrizinde bu durum altı çizilerek belirtilmeli ve tekrar hastaneye yatması gerekirse sürveyans kültürleri alınıp sonuçlanıncaya kadar hasta izole edilmelidir. Enterokoklarda vankomisin direncinin artması üzerine CDC'ye bağlı "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee" (HICPAC) 1995 yılında nozokomiyal VRE yayılmasını kontrol önlemlerine ilişkin bir "öneri paketi" yayınlamıştır⁽⁵⁾. Bu öneriler 4 başlık altında toplanmaktadır:

1. Vankomisin doğru kullanılması

2. Hastane personelinin eğitilmesi
3. Mikrobiyoloji laboratuvarının katkısı
4. Kontrol önlemleri.

Aşırı ve yersiz vankomisin kullanımının VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu için önde gelen risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca 3. kuşak sefalosporinlerin ve antianaerob etkinliği olan antibiyotiklerin de VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz kaldığı uzun süreli bir VRE epidemisinin ancak hastane antibiyotik formüllerini değiştirerek 3.kuşak sefalosporin, vankomisin ve klindamisin kullanımını kısıtlayıp formülere ampicilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam ekleyerek kontrol altına alınabilmesi bunun güzel bir örneğidir⁽²¹⁾. Bu nedenle HICPAC aşağıdaki durumlarda vankomisin "kullanılmamasını" önermektedir⁽⁵⁾:

- Rutin cerrahi profilaksi (Sadece MRSA veya MRSE infeksiyonu oranının yüksek olduğu merkezlerde protez implantasyonu için yapılan cerrahi girişim profilaksisinde 2 doz vankomisin uygulanabilir)
- Febril nötropenide empirik tedavi (Sadece MRSA prevalansının yüksek olduğu merkezlerde ve kateter infeksiyonu olasılığı varsa kullanılabilir)
- Kan kültüründe tek bir MRSE üremesi
- Empirik vankomisin tedavisine başlandığı halde, kültürde beta-laktamlara duyarlı bakteri üremesi
- Santral veya periferik ven kateteri olan hastada infeksiyon profilaksisi
- Gastrointestinal selektif dekontaminasyon
- Antibiyotiğe bağlı ishal veya Clostridium difficile kolitinde birincil tedavi
- MRSA kolonizasyonu eradikasyonu
- Ayaktan sürekli periton diyalizi veya hemodiyaliz hastalarında profilaksi
- İrrigasyon amacıyla solüsyon şeklinde veya topikal uygulama.

HICPAC önerileri doğrultusunda, hastanenizde/ biriminizde bir VRE salgını söz konusu olduğunda:

- Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitesi ile bağlantı kurunuz.
- Mikrobiyoloji laboratuvarından gelen sonuç, ikinci bir testle doğrulanıncaya kadar hastayı izole ediniz. Mümkünse hastayı içinde lavabo ve tuvaleti bulunan bir odaya tek başına alınız. Kapıyı kapalı tutunuz. Birden fazla kolonize/ infekte hasta varsa ve yeterli sayıda oda yoksa, hepsini tek bir odaya toplayabilirsiniz.
- Odaya ziyaretçi girişini kısıtlayınız. Oda kapısına "temas izolasyonu" uygulandığını belirten bir duyuru koyunuz.
- İçeriye girerken elinize temiz (steril olmasına gerek olmayan) eldiven giyiniz. Hastada ileostomi, kolostomi, açık yara, drenaj gibi çevreyi kolay kontamine edecek

- bir durum varsa veya odadaki eşyalara dokunmanız, odada uzunca bir süre geçirmeniz gerekecekse ayrıca temiz (steril olmasına gerek olmayan) bir gömlek giyiniz. Odaya giren herkesin (hemşire, doktor, temizlik personeli, ziyaretçi vb.) aynı şekilde hareket etmesini sağlayınız.
- Odadan çıkarken gömleği ve en son eldivenleri çıkararak hasta odasında bırakınız. Ellerinizi antiseptikli bir sabunla yıkayıp kâğıt havluyla kurulayınız (veya alkol bazlı bir el antiseptiği ile temizleyiniz ve durulamayınız). Odadan çıkarken herkesin aynı şekilde hareket etmesini sağlayınız. Eldivenleri ve gömleği çıkarıp ellerinizi yıkadıktan sonra odadaki hiçbir eşyaya ve yüzeye dokunmayınız.
 - Odada, sadece o hasta için kullanılacak bir stetoskop, tansiyon aleti, termometre bulundurunuz. Bunları ve benzeri gereçleri odadan dışarı çıkarmayınız, başka hastalarda kullanmayınız.
 - Hastayı, sürveyans kültürleri negatifleşinceye kadar, çok gerekli olmadıkça odasından dışarıya çıkarmayınız. Radyolojik inceleme vb. nedenlerle başka birimlere göndermeniz gerekirse, o birime önceden bilgi veriniz ve personelin önlem almasını (eldiven, gömlek, çevre dekontaminasyonu) sağlayınız. Havayolu ile VRE bulaşmasına ilişkin bir kanıt olmadığı için maske kullanılması şart değildir.
 - Aynı odada ve aynı serviste yatan tüm hastalardan rektal/perianal sürüntü kültürleri alınır. Birer hafta ara ile alınmış en az 3 dışkı (veya perianal sürüntü) kültürü negatif çıkıncaya kadar izolasyon önlemlerine devam ediniz.
 - VRE pozitifliği saptandığı sırada hastanın mutlaka hastanede kalmasını gerektiren bir durum yoksa, bir an önce evine çıkarınız. Çıkış epikrizine durumunu belirten bir not koyunuz. Bu hastayı tekrar yatırmanız gerekirse, VRE durumunu kesinleştirinceye kadar izole ediniz (tek yataklı bir odaya yatırınız). VRE ile kolonize bir hasta evine çıktığında aile bireylerini de kolonize edebilir; fakat sağlıklı bireylerde VRE kolonizasyonu önemli bir infeksiyon riski oluşturmaz.
 - Hasta çıktıktan sonra İnfeksiyon Kontrol Komitesi ile tekrar bağlantı kurarak odanın ve eşyaların dezenfeksiyonunu sağlayınız. Yüzey temizliği için özel bir yöntem veya dezenfektan gerekmez; her zaman kullanılan yüzey temizleyicileri ve dezenfektanları yeterlidir. Yüzeylerden alınan çevre kültürlerinde üreme olmadığından emin olmadıkça yeni hasta yatırmayınız.
 - Bizim koşullarımızda personel sıkıntısı önemli bir sorundur. Yeterli sayıda personel olmadığı durumlarda, VRE-pozitif hastalara bakım veren personel ile VRE-negatif olanlara bakım verenleri ayırınız.

Vankomisin direncinin tehdit oluşturduğu bir diğer mikroorganizma, stafilokok cinsidir^(6,22,25). VRE ile kolonize hastaların % 62'sinde intestinal *S.aureus* (çoğunlukla MRSA) kolonizasyonunun da birlikte bulunduğu gösterilmiştir⁽²²⁾.

Vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) izolatlarında *vanA* genlerinin varlığı, bu direncin birlikte bulunan VRE'den geçtiğini düşündürmektedir. Gerçekten, geçen yıl bir kronik ayak ülserinden izole edilen VRSA da VRE ile birlikte idi ve belli ki *S.aureus*'a vankomisin direnci genini aktaran *Enterococcus faecalis* idi⁽⁶⁾. CDC, vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokok infeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü için burun deliklerinden ve ellerden kültür alınmasını önermektedir⁽¹⁵⁾. Stafilokokların barsak florasını oluşturan bakteriler arasında sık yer almamasına karşın, VRSA-VRE birlikteliği nedeniyle muhtemelen, böyle bir olgu ile karşılaşılrsa bu önerilere, indeks olgudan ve onunla temas edenlerden dışkı kültürünün de alınmasını eklemek gerekecektir⁽²²⁾.

Sonuç olarak, dirençli bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarının kişisel ve toplumsal maliyetinin çok yüksek olmasına karşın, salgınların “önlenebilir” olması çok önemli bir avantajdır. Bu avantajın bilincinde olmak, akılcı antibiyotik kullanımı ve el yıkama kurallarına titizlikle uymak “iyi hekim-iyi cerrah” olmanın önde gelen koşullarından birisidir.

KAYNAKLAR

1. Alper A, Aksöyek S, Arıoğul O, Emre A, Uras A: Hepatobiliyer cerrahide ceftazidime'in profilaktik olarak perioperatif kullanımı, ANKEM Derg 1989;3:142.
2. Ay P, Karabey S: El yıkama ve el dezenfeksiyonu, Aktüel Tıp Derg 2001;6:52-6.
3. Boyce JM: Vancomycin-resistant Enterococcus: Detection, epidemiology, and control measures, Infect Dis Clin North Am 1997;11:367-84.
4. Canton R, Coque TM, Baquero F: Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics, Curr Opin Infect Dis 2003;16:315-25.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing spread of vancomycin resistance, Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13.
6. Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al: Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the *vanA* resistance gene, N Engl J Med 2003;348:1342-7.
7. Çağatay A: İzolasyon önlemleri, Aktüel Tıp Derg 2001;6:57-63.
8. Çalangu S: Yeni antibiyotiklerin özellikleri, Kükem Derg 1986;9:61-7.
9. Dokuzoğuz B: İzolasyon uygulamaları, Hastane İnfeksiyonları Derg 1997;1:67-74.
10. Eliopoulos GM: Vancomycin-resistant enterococci: Mechanism and clinical relevance, Infect Dis Clin North Am 1997;11:851-65.
11. Ergun B, Oğuz Y, Babuna C: Cefotaxime ile perioperatif infeksiyon profilaksisi, ANKEM Derg 1989;3:249.
12. French GL, Shannon KP, Simmons N: Hospital outbreak of Klebsiella pneumoniae resistant to broad-spectrum cephalosporins and β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β -lactamase, J Clin Microbiol 1996;34:358-63.
13. Goldberg DM: The cephalosporins, Med Clin North Am 1987;71:1113-34.
14. Hayden MK: Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci, Clin Infect Dis 2000;31:1058-65.
15. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infections associated with reduced susceptibility to vancomycin, MMWR 1997;

- 626-8,635.
16. Jacoby GA: Extended-spectrum b-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-b-lactams, *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 875-87.
 17. Kirkpatrick BD, Harrington SM, Smith D et al: An outbreak of vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* in a bone marrow transplant unit, *Clin Infect Dis* 1999;29:1268-73.
 18. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO: Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
 19. Lucet J-C, Chevret S, Decré D et al: Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 430-6.
 20. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal J: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins, *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
 21. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci, *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
 22. Ray AJ, Pultz NJ, Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ: Coexistence of vancomycin-resistant enterococci and *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients, *Clin Infect Dis* 2003;37: 875-81.
 23. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J et al: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
 24. Shlaes DM, Gerding DN, John JF et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 1997;25:584-99.
 25. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC et al: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
 26. Tornieporth NG, Roberts RB, John J et al: Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients, *Clin Infect Dis* 1996; 23:767-72.
 27. Tuncer İ, Özkalp B, Cenic AG: Enterobacteriaceae suşlarına aztreonamın in-vitro antibakteriyel etkisi, *ANKEM Derg* 1989;3:211.