

YOĞUN BAKIMDA GRAM POZİTİF BAKTERİ SORUNU

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
TRABZON
iftihar@yahoo.com

ÖZET

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastanelerin toplam yatak sayısının % 10'undan daha az bir kısmını oluşturmasına rağmen, hastanelerde sağlık hizmetleri (nozokomiyal) ile ilişkili infeksiyonların % 20'sinden daha fazlası YBÜ'lerinde gelişmektedir. YBÜ'lerinde gelişen infeksiyonlar morbidite, mortalite ve maliyet bakımından önemli infeksiyonlardır. Gram pozitif patojenler YBÜ hastalarından çok sık izole edilen mikroorganizmalardır. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve vankomisin dirençli enterokoklar gibi çoğul dirençli Gram pozitif bakteriler YBÜ'lerinde giderek artan sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır. Çoğul dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde linezolid, tigesiklin, kunupristin/dalfopristin ve daptomisin gibi yeni antibakteriyel ajanlar kullanılabilmesine rağmen, başarıda en önemli strateji direnç gelişimini minimize etmektir. YBÜ'lerinde direnç problemini önemseyen multidisipliner bir yaklaşım antibiyotik dirençli infeksiyonların gelişmesini ve direncin yayılmasını önleyecektir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Gram pozitif patojenler, yoğun bakım ünitesi infeksiyonları

SUMMARY

Gram Positive Bacteria Problem in Intensive Care Unit

Although intensive care units (ICUs) account for fewer than 10 percent of total beds in most hospitals, more than 20 percent of all healthcare-associated (nosocomial) infections are acquired in ICUs. ICU-acquired infections account for substantial morbidity, mortality, and expense. Gram-positive pathogens are very frequently isolated microorganisms from ICU patients. Multidrug-resistant (MDR) gram-positive pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are being isolated with increasing frequency in ICUs. Despite new antibacterial agents such as linezolid, and also tigecycline, quinupristin/dalfopristin and daptomycin, now being available for the treatment of infections due to MDR microorganisms, the best strategy for improving the cure rate is minimising the development of resistance. Careful, focused attention to resistance problem in the ICU, using a multidisciplinary approach, will have the greatest likelihood of limiting the development and dissemination of antibiotic-resistant infections.

Keywords: antimicrobial resistance, gram-positive pathogens, intensive care unit infections

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastanelerin toplam yatak sayılarının % 10'undan daha az bir kısmına sahip olmasına rağmen sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonların % 20'sinden daha fazlası YBÜ'lerinde gelişmektedir⁽¹⁶⁾. YBÜ'de gelişen infeksiyonlar morbidite ve mortalite yönünden önemli olup, tedavi maliyeti yüksek olan infeksiyonlardır. YBÜ'de gelişen infeksiyonlardan sorumlu olan patojenler genellikle direnç oranı yüksek olan, bazen de çoğul dirençli olan patojenlerdir.

YBÜ'de gelişen infeksiyonların % 60'dan çoğunu ventilatör ilişkili pnömoniler, kateter

ilişkili üriner sistem infeksiyonları ve intravas-küler cihaz ilişkili primer kan dolaşımı infeksiyonları oluşturmaktadır. Bu infeksiyonların etkenleri arasında Gram pozitif bakteriler çok önemli bir yere sahiptir. Pnömonili hastalarda % 17 oranı ile *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen patojendir. Üriner sistem patojenleri arasında Gram negatifler % 59 ile ilk sırada yer alırken primer kan dolaşımı infeksiyonlarında koagülaz negatif stafilokoklar % 39 oranı ile ilk sırada yer almakta ve bu patojeni % 12 ile *S.aureus*, % 11 ile enterokoklar izlemektedir. Bu infeksiyonların % 70'inden çoğu bir ya da bir-

den fazla antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalara bağlı olarak gelişmektedir⁽³⁵⁾.

Gram pozitif bakteriler YBÜ'lerinde ciddi seyirli infeksiyonlara neden olan patojenler olup metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) YBÜ'lerinde giderek artan sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır⁽³⁰⁾. Bu dirençli patojenlerle gelişen infeksiyonları tedavi etmek oldukça zordur⁽²⁷⁾.

GRAM POZİTİFLERDE DİRENCİN TARİHÇESİ

1980'li yıllarda ortaya çıkan metisilin direnci, bu dirençli infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin yaygın olarak kullanılmasına yol açmış, bu yaygın kullanım sonucunda 1990'lı yıllarda VRE'ler ortaya çıkmıştır. 1997'de glikopeptidlere karşı azalmış duyarlılığa sahip ilk *S.aureus* (GISA) izolatından sonra bu suşlara ait çok sayıda bildirim yapılmıştır. 2002 yılında vankomisin dirençli ilk *S.aureus* (VRSA) suşu bildirilmiştir^(8,9,23).

Ülkemizde de Gram pozitifler açısından durum dünyadan farklı olmayıp birçok merkezde YBÜ infeksiyonlarından izole edilen bakteriler arasında ilk beş sıra içinde Gram pozitif bakterilerin mutlaka yer aldığı görülmektedir. Akdeniz ve Atatürk Üniversiteleri'nde yoğun bakım infeksiyonu etkenleri arasında *S.aureus* ilk sırada yer almaktadır⁽³⁵⁾. Hastanemizde de benzer durum söz konusudur.

GRAM POZİTİFLERDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

YBÜ'deki patojenler arasında direnç hızla artmaktadır. 1999 Amerika National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) verilerine göre Amerika'da YBÜ'de izole edilen enterokokların % 24.7'sini VRE, *S.aureus* izolatlarının ise % 53.5'ini MRSA oluşturmaktadır⁽³⁰⁾.

Direnç için risk faktörleri

YBÜ'lerinde çoğul dirençli patojenlerin artması çok sayıda faktöre bağlıdır. Altta yatan komorbid hastalıklar (diyabet, renal yetmezlik, maligniteler gibi) dirençli bakterilerin kolonizasyonunu ve infeksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Yoğun bakım ünitesinden önce hastanede

kalış süresi bir diğer risk faktörüdür.

Hastanın YBÜ'den önce kullanmış olduğu antibiyotikler de çoğul direnç gelişimi için risk oluşturmaktadır. Örneğin hasta YBÜ'ne gelmeden önce kinolon tedavisi almışsa bu durum piperasilin dirençli *Pseudomonas aeruginosa* için risk oluşturmaktadır⁽¹⁸⁾. Santral venöz kateterler, Foley sondaları, endotrakeal tüpler gibi yabancı alet uygulamaları konağın doğal savunma mekanizmalarını bypass ederek dirençli patojenlerin yerleşmesini kolaylaştıracaktır. Hastaya yapılan sık manüplasyonlar, ellerin yıkanmadan hastalara müdahale edilmesi dirençli patojenlerin hastalar arasında yayılmasına yol açacaktır. Uygun el yıkama ve eldiven kullanılması bu riski azaltmakta önemli bir faktördür^(5,13,31).

Çoğul dirençli YBÜ'larının klinik seyri

Çoğul dirençli patojenlerin neden olduğu infeksiyonlar, yüksek mortalite oranlarına, hastanede kalış sürelerinde uzamaya ve hastane maliyetlerinde artışa neden olurlar^(18,23). Çoğul dirençli organizmalara bağlı infeksiyonu olan hastalar genellikle altta kronik sorunları ve karmaşık medikal durumları olan hastalardır. Bu hastalarda antibiyotik seçimi de ayrı bir sorundur. Çünkü ampirik başlanacak antibiyotikler, çoğul direnç sorunu olduğunda etkisiz kalabilme riskine sahiptir. Bu durum doğru tedavide gecikmelere ve dolayısı ile mortalite riskinde artışa neden olacaktır. İlk seçenek olarak kullanılması gereken daha etkili antibiyotiklere direnç olduğunda, tedavi etkinliği daha az olan ikinci seçenek antibiyotiklere yönelmesi tedavi başarısızlığına yol açabilir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan vankomisinin bakterisidal etkisinin antistafilokoksik penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinler kadar olmaması bu duruma örnek olarak verilebilir^(25,26).

Metisilin dirençli stafilokoklar

MRSA ilk kez 1961'de tanımlanmış ve günümüzde tüm dünyayı etkileyen bir problem haline almıştır⁽²⁾. MRSA'lar antibiyotik dirençli patojenler arasında ilk sırada yer alan mikroorganizmadır. MRSA'nın etken olduğu bakteremilerde mortalite oranı metisilin duyarlı *S.aureus*'a (MSSA) göre oldukça yüksektir⁽¹⁰⁾.

S.aureus'ta metisilin direnci oksasilin için

MİK ≥ 4 mcg/ml olarak tanımlanır. Oksasilin ya da metisiline direnç olması bu bakterinin sefalosporinler de dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olduğu anlamına gelir⁽⁶⁾. MRSA'yı geleneksel yöntemler olan oksasilin-tuz agar tarama besiyerleri, sefoksitin disk difüzyon testi ve otomasyon sistemleri ile; metisilin direncinden sorumlu olan *mecA* genini ise polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya lateks aglutinasyon testleri ile laboratuvarında belirlemek mümkündür^(19,21,29,36).

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler son derece etkili ilaçlar olup sadece birkaç çalışmada bu ajanlara direnç bildirilmiştir^(24,28). Duyarlı olmasına rağmen *S.aureus*'a bağlı alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin yüksek etkinlik gösteremeyebilir. Bu yetersiz etkide vankomisin farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri etkili olabilir. Özellikle nozokomiyal MRSA pnömonilerinde MRSA AUC/MIC değeri 125'den büyük olmalıdır⁽³²⁾.

Son yıllarda MRSA'ya etkili yeni ajanlar geliştirilmiştir. Oksazolidinonların ilk ve tek üyesi olan linezolid bunlardan biridir. Bu ilaç MRSA'lar dahil diğer ilaçlara dirençli Gram pozitif bakterilere etkilidir. Linezolidin hastane kaynaklı pnömonilerde klinik etkinliğinin araştırıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda linezolid grubunda % 53.4, vankomisin grubunda % 52.1 klinik cevap alınmıştır. Mikrobiyolojik iyileşme de benzer oranlarda bulunmuştur^(14,32).

Kunipristin/dalfopristin, MRSA'lara etkili bir diğer antibiyotiktir. Gram pozitif nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde etkinliği vankomisine eş değer bulunmuştur. Tigesiklin ve daptomisin dirençli Gram pozitiflerde etkili diğer iki yeni antibiyotiktir. Ancak yoğun bakım hastalarında yeterli deneyim yoktur. Tigesiklin bir çok bakteriye karşı bakteriyostatik etkili ancak geniş spektrumlu ve bir çok dokuya penetrasyonu iyi olan bir antibiyotiktir. SENTRY çalışması kapsamında *S.aureus*'un etken olduğu ve bu etkenlerin yarısının MRSA olduğu nozokomiyal pnömonilerde tigesiklinin bütün suşları elimine ettiği belirtilmektedir⁽³⁾.

Daptomisin *S.aureus*'a karşı hızlı bakterisidal etkinliğe sahip olan lipopeptid yeni bir antibiyotiktir. *S.aureus*'un neden olduğu kan dolaşı-

mı infeksiyonlarında etkili olmasına rağmen, akciğer surfaktanları ile inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde etkili değildir^(1,20).

Glikopeptidlere (vankomisine) orta düzeyde dirençli *S.aureus* (GISA-VISA)

Metisiline dirençli stafilokoklarda, *Clostridium difficile* ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde yaygın vankomisin kullanımı bu direncin ortaya çıkmasında önemli rol oynamıştır. Enterokoklardaki vankomisin direncinden yıllarca sonra, ilk kez 1997'de Japonya'dan bildirilmiştir. Daha sonra dünyanın farklı yerlerinden bildirimler yapılmıştır⁽²²⁾.

Peptidoglikan biyosentezindeki değişiklik sonucu ortaya çıkan bir direnç mekanizmasıdır. Bunun sonucunda sitoplazmik membrandaki hedefe ulaşabilen vankomisin miktarında azalma meydana gelmektedir. Vankomisin duyarlı suşlarda MİK değeri ≤ 2 mcg/ml iken VISA izolatlarında vankomisin MİK değeri 4-8 mcg/ml olarak ifade edilmektedir. VISA ve GISA ifadeleri birbirinin yerine kullanılabilen eş anlamlı ifadeler olmakla birlikte VISA daha yaygın kullanılmaktadır^(6,12,34).

Vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA)

Vankomisin ≥ 16 mcg/ml MİK değerine sahip *S.aureus*'lar VRSA olarak adlandırılırlar. Bu durumda vankomisin uygun dozlarda verilse bile tedavide başarısızlık olacaktır. İlk kez 2002 yılında belirlenmiş olup *vanA* geninin plazmid aracılığı ile enterokoklardan *S.aures*'a nakledilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır⁽⁴⁾. VRSA izolatlarında direnç, alternatif bir hücre duvar terminal peptidinin (D-ala-D-lac) normal terminal peptidinden (D-ala-D-ala) daha fazla sentezlenmesi nedeniyledir⁽¹⁰⁾. VRSA olguları şimdilik çok yaygın görülmesine de kolonize hastaların sayısındaki artış yakın bir gelecekte VRSA'nın ciddi bir sorun olacağını haberci-sidir^(17,33).

Heteroresistan vankomisin-dirençli *S.aureus* (h-VRSA, h-VISA, h-GISA)

Heteroresistan vankomisin-dirençli *S.aureus* suşu Japonya'dan bildirilmiştir. Bu subpopulasyonun MİK değerleri (4 mcg/ml), ana klinik izolatlardan yüksektir. VISA suşlarına benzer şekilde hVISA'lar da kalınlaşmış hücre

duvarları nedeni ile vankomisine direnç gösterirler. h-VISA'nın klinik önemi ile ilgili veriler sınırlıdır⁽²²⁾.

Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE)

Vankomisin dirençli enterokoklar en önemli nozokomiyal patojenler arasında yer almaya başlamıştır. VRE ilk önce 1987 yılında Avrupa'da tanımlanmış, sonraki yıllarda ise tüm dünyada görülen bir patojen haline almıştır. Günümüzde ise YBÜ'lerinin en korkulan patojenleri arasında bulunmaktadır. VRE'lerin klinik önemi hakkında farklı görüşler öne sürülmektedir. Ancak yapılan metaanaliz çalışmalarında VRE ile mortalite arasında pozitif ilişki gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Enterokoklar intrinsek olarak çok sayıda antimikrobiyal ilaca dirençlidir. Vankomisin direnci ise edinsel bir direnç olup, direnç varlığında hücre duvarındaki D-ala-D-ala ucunun yapısı değişerek, D-ala-D-laktat (Van A, Van B) veya D-ala-D-serin (Van C) ile biten peptidoglikan öncülleri sentezlenir. Vankomisin bu uca yüksek afiniteyle bağlanamaz ve hücre duvar sentezini inhibe edemez. Bu üç tip direnç mekanizmasına ilaveten son zamanlarda Van D ve Van E tipi direnç mekanizmaları da tanımlanmıştır. VRE, yoğun bakım gibi özellikli ünitelerde ciddi tehlike oluşturmakta ve olası yayılımı karşı ciddi önlemler alınması gerekmektedir⁽²⁰⁾.

VRE infeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Fosfomisin, nitrofurantoin, florokinolonlar, doksisisiklin ve kloramfenikol tedavi seçeneklerine örnek verilebilir. Teikoplanin in-vitro olarak Van B ve Van C enterokoklara etkilidir. VRE infeksiyonlarının tedavisinde streptograminler ve oksazolidinonlar iki yeni spesifik gruptur. Kuinupristin/dalfopristin *Enterococcus faecium*'a etkili iken *Enterococcus faecalis*'te bu ilaca karşı intrinsek direnç vardır. Bakteremili hastalarda kuinupristin/dalfopristine cevap % 60-70 dolayındadır. Linezolid ise tüm enterokok suşlarına etkili bir antibiyotiktir. Daptomisin ve tigesiklin VRE infeksiyonlarının tedavisinde yeni ilaçlar olup VRE suşlarının tümüne etkin bulunmuştur^(1,20).

YBÜ'de direncin önlenmesi

YBÜ'de çoğul dirençli bakterilerin yayılı-

mını engellemek ve korunmak için uygulanacak stratejiler içerisinde doğru antibiyotik kullanımı ve infeksiyon kontrol önlemleri en önemlileridir⁽²⁵⁾. Direncin önlenmesinde başta infeksiyon hastalıkları doktorları olmak üzere tüm yoğun bakım ekibine büyük görev düşmektedir⁽¹⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Arman D: Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonları: kullanımdaki tedavi seçenekleri, ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):287-96.
2. Benner EJ, Kayser FH: Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Lancet 1968;2(7571):741-4.
3. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN: Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Antimicrob Agents Chemother 2008;52(2):570-3.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(26):565-7.
5. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C: Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit, JAMA 1999;282(18):1745-51.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement, M100-S16, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard, Vol 26, No 3, CLSI, Wayne, PA (2006).
7. Contreras GA, DiazGranados CA, Cortes L et al: Nosocomial outbreak of *Enterococcus gallinarum*: untaming of rare species of enterococci, J Hosp Infect 2008;70(4):346-52.
8. Cosgrove SE: Evidence that prevention makes cents: Costs of catheter-associated bloodstream infections in the intensive care unit, Crit Care Med 2006;34(8):2243-4.
9. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, Clin Infect Dis 2004;39(4):539-45.
10. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible

- Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
11. Courvalin P: Vancomycin resistance in gram-positive cocci, *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl 1):S25-34.
 12. Cui L, Ma X, Sato K et al: Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *J Clin Microbiol* 2003;41(1):5-14.
 13. Dembry LM, Uzokwe K, Zervos MJ: Control of endemic glycopeptide-resistant enterococci, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(5):286-92.
 14. Deville JG, Adler S, Azimi PH et al: Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S158-63.
 15. Esposito S, Leone S: Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(5):494-500.
 16. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA: Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit, *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):479-96.
 17. Furuno JP, Perencevich EN, Johnson JA et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant Enterococci co-colonization, *Emerg Infect Dis* 2005;11(10):1539-47.
 18. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP et al: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):589-608.
 19. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J et al: Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study, *Crit Care* 2006;10(1):R25.
 20. Harris A: Infections in the intensive care unit www.uptodate.com 16.3 Erişim; 21.02.2009.
 21. Henze UU, Berger-Bächi B: *Staphylococcus aureus* penicillin-binding protein 4 and intrinsic beta-lactam resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(11):2415-22.
 22. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
 23. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, *Chest* 2000;118(1):146-55.
 24. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K: Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2637-51.
 25. Kollef MH, Fraser VJ: Antibiotic resistance in the intensive care unit, *Ann Intern Med* 2001;134(4):298-314.
 26. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients, *Chest* 1999;115(2):462-74.
 27. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE: Clinical and economic burden of antimicrobial resistance, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):751-63.
 28. Michel M, Gutmann L: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Therapeutic realities and possibilities, *Lancet* 1997;349(9069):1901-6.
 29. Miller MB, Meyer H, Rogers E, Gilligan PH: Comparison of conventional susceptibility testing, penicillin-binding protein 2a latex agglutination testing, and *mecA* real-time PCR for detection of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*, *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3450-2.
 30. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000, *Am J Infect Control* 2000;28(6):429-48.
 31. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH et al: Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region, *N Engl J Med* 2001;344(19):1427-33.
 32. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D: Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 5):S378-85.
 33. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006, *Clin Infect Dis* 2008;46(5):668-74.
 34. Tenover FC, Moellering RC Jr: The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*, *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1208-15.
 35. Ulusoy S: Yoğun bakım ünitesinde gram pozitif mikroorganizmalar ve direnç sorunu, *Yoğun Bakım Derg* 2003;3(2):118-28.
 36. Warren DK, Liao RS, Merz LR et al: Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from nasal swab specimens by a real-time PCR assay, *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5578-81.