

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZI ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLARIN VANKOMİSİN
DİRENÇLİ ENTEROKOKLAR (VRE) ÜZERİNE ETKİNLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Havva KAYA
Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet PARLAK

VAN – 2016

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BAZI ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLARIN VANKOMİSİN
DİRENÇLİ ENTEROKOKLAR (VRE) ÜZERİNE ETKİNLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Havva KAYA
Uzmanlık Tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet PARLAK**

VAN – 2016

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2015-TF-U014 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enterokoklar	3
2.1.1. Enterokokların tarihçesi.....	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Mikrobiyolojik özellikler.....	6
2.1.5. Kültür özellikleri	6
2.1.6. Biyokimyasal özellikleri.....	7
2.1.7. Klinik belirti ve bulgular	9
2.1.8. Enterokok enfeksiyonlarının tanısı	10
2.1.9. Antimikrobiyal direnç	10
2.1.10. VRE kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı	15
2.1.11. VRE enfeksiyonları için risk faktörleri	16
2.1.12. Tedavi	17
2.1.13. Korunma ve kontrol.....	19
2.2. Dezenfeksiyon	20
2.2.1. Terminoloji	20
2.2.2. Dezenfektanların sınıflandırılması	21
2.2.3. Dezenfeksiyonu etkileyen faktörler.....	27
2.2.4. Dezenfektanlara direnç gelişim mekanizmaları	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta Örneklerinde Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarının İzole Edilmesi	33
3.2. Epidemiyolojik Verilerin Toplanması	34
3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Yapılması.....	34
3.4. Dezenfektan Etkinliğinin Araştırılması	35
3.5. Gereçler	39
3.5.1. Laboratuvar gereçleri.....	39
3.5.2. Test maddeleri	39
3.6. İstatistik Yöntem	42
3.7. Çalışma Onayı	42
4. BULGULAR	43
4.1. Suşların Genel Özellikleri	43
4.2. Çalışmadaki Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri.....	46
4.3. Enterokok Suşlarının Dezenfektan Duyarlılıkları	47
4.3.1. Kontrol deneylerinin sonuçları	47
4.3.2. İzolatların dezenfektanlara duyarlılık sonuçları	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. KAYNAKLAR.....	67
7. ÖZGEÇMİŞ	71

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleki ve insanı konularda her türlü desteği gösteren, tezimin çalışılması sırasında uygun ortamı ve zemini hazırlayan YYÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD başkanı Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU ve Laboratuvar sorumlusu Doç. Dr. Yasemin BAYRAM'a

Van Y.Y.Ü.'ne yatay geçiş yaptıktan sonra tez danışmanlığımı yürüten, projenin hazırlanması ve yazılmasında, tez çalışmamın yapılmasının planlanmasında, tez yazım ve kontrol aşamasında hoşgörü ve itina ile yardım eden Yrd. Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a,

Tıpta uzmanlık eğitimimin ilk üç yılını geçirdiğim Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu olan, tez konumun belirlenmesinde, tezim için gerekli verilerin toplanmasında ve gerekli mikrobiyolojik örneklerin tarafıma gönderilmesinde katkısı olan Prof. Dr. M. Zahir BAKICI'ya,

Özveriyle eğitimimde önemli katkılar sunan Mikrobiyoloji AD başkanı Prof. Dr. Ömer POYRAZ ve AD dalındaki diğer hocalarıma,

Tezimin gerçekleşmesi için tıbbi malzeme alımında katkı sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı'na

Tezimin çalışılması aşamasında desteklerini esirgemeyen biolog arkadaşlarım Şuheda ALDEMİR, Hatun DAĞTEKİN, Semra BİLEN, Fethi BARLIK, Mustafa ADEN'e

Asistanlık eğitimim boyunca akademik ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Vefa KAYA'ya,

Bugünlere gelişimde en büyük emeği sergileyen sevgili babam ve anneme çok teşekkür ediyorum.

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARA: Arabinoz
ARG: Arjinin
AST: Antibiotic Sensitivity Test
ATCC: American Type Culture Collection
BE: Bile Esculin
BSE: Bovine Spongiform Encefalopathy
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CJD: Creutzfeldt-Jakob Disease
CNA: Colistin Nalidiksik Asit
CO₂: Karbondioksit
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
EKK: Enfeksiyon Kontrol Komitesi
FDA: Food and Drug Administration
HBV: Hepatit B Virüsü
HIV: Human Immunodeficiency Virus
ID: Identification
KKA: Koyun Kanlı Agar
LAP: Lösin- β -naftilamid
MAN: Mannitol
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon
MDR: Multi Drug
MGP: Metil- α -d-glikopiranozid
MRSA: Metisilin Rezistans *Staphylococcus aureus*
MSSA: Metisilin Sensitif *Staphylococcus aureus*
NaCl: Sodyum klorür
OPA: Orthophthaldehid
PCR: Polimerize Zincir Reaksiyonu
PYR: L-prolidonil- β -naftilamid

PYRaz: Prolidonil arilamidaz

PYU: Pirüvat

RAF: Rafinoz

RNA: Ribo Nükleik Asit

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SOR: Sorboz

TEL: Tellürit

TMP-SMZ: Trimethoprim- Sulfometoksazol

TSA: Triptik Soya Agar

VRE: Vankomisin Rezistans *Enterococci*

VREF: Vankomisin Rezistans *E. faecium*

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Enterokokların identifikasyon şeması	8
Şekil 2. Mikroorganizmaların dezenfektan ve antiseptiklere direnci	21



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Enterokokların sınıflandırılması	4
Tablo 2. Enterokokların biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması	7
Tablo 3. VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörleri.....	17
Tablo 4. Çalışılan enterokok izolatlarına ait epidemiyolojik veriler	44-45
Tablo 5. Çalışılan enterokokların kliniklere göre dağılımı	46
Tablo 6. Örnek türüne göre dağılım.....	46
Tablo 7. Suşların antibiyotik duyarlılık durumları	47
Tablo 8. Standart suşların çalışmada kullanılan dezenfektanlara karşı duyarlılığının incelenmesinde yöntem validasyon çalışmalarındaki kontrol deneylerinin sonuçları	49
Tablo 9. Tüm dezenfektanların enterokok suşlarına karşı logaritmik azalma analizleri	49
Tablo 10. Akacid plus uygulanan enterokok suşlarının test duyarlılık sonuçları	51-52
Tablo 11. %4 Klorheksidin ve %5'lik sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) dezenfektanları için uygulanan enterokok suşlarının dezenfektan duyarlılık test sonuçları.....	55-56
Tablo 12. Dezenfektan maddelerin farklı dakikalarda temiz ve kirli şartlardaki sonuçlarının istatistik olarak değerlendirilmesi	57

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Benmaride 21°C’de tutulan deney tüpleri	36
Resim 2. Kontrol petri (<i>E. faecium</i>)	48
Resim 3. Akacid plus’ın nötralizörü sonrası (<i>E. faecium</i>)	48
Resim 4. %4’lük Klorheksidinle kirli şartlarda 5 dakika temas süresi sonrası üremenin hiç olmadığı TSA petrileri.....	53



ÖZET

Enterokoklar, insanların gastrointestinal sistem normal florasında bulunan bakterilerdir. Antibiyotik kullanımı öyküsü (özellikle vankomisin), altta yatan ciddi hastalıklar, uzun süre hastanede yatış hikayeleri gastrointestinal sistemin vankomisin dirençli enterokoklarla kolonizasyonuna neden olurlar. VRE enfeksiyonlarının vankomisine duyarlı enterokok enfeksiyonlarına göre tedavilerinin daha zor, enfeksiyonlarının daha ciddi seyirli olması ve mortalitesinin yüksek olması gibi nedenler hastane kaynaklı dirençli mikroorganizmaların yayılımının önlenmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada hastaneden izole edilen VRE suşlarının bazı antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı duyarlılıklarının test edilmesi amaçlandı.

Bu çalışma Ocak 2012- Haziran 2014 tarihleri arasındaki Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan izole edilen 69 vankomisin dirençli *E. faecium* suşunu kapsamaktadır. VRE'ler üzerine temiz ve kirli şartlarda %5'lik sodyum hipokloritin 1/10, 1/100'lük dilüsyonları, klorheksidin glukonatin %4'lük konsantrasyonu ve Akacid plus'ın %0.1, %0.5'lik konsantrasyonlarının 1, 5, 15 ve 30. dakikalardaki etkinlikleri kantitatif süspansiyon test yöntemiyle in-vitro olarak test edildi.

Temiz ve kirli şartların her ikisinde en etkili dezenfektanın %5'lik sodyum hipokloritin 1/10'lük dilüsyonu olduğu görüldü. Ancak ortamdaki şartların kirli olmasından da en çok etkilenenin de %5 sodyum hipokloritin dilüsyonları olduğu görüldü. %4 klorheksidin glukonatin da ikinci etkili dezenfektan olduğu tespit edildi. Akacid plus'ın her iki konsantrasyonunda belirtilen süre ve şartların hiçbirinde suşların tamamını öldüremediği tespit edildi. Ayrıca ortam şartlarındaki değişikliğin aktivitesini en az etkilediği dezenfektanın da Akacid plus olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, VRE kolonizasyonu/ enfeksiyonunda etkenin yayılımının önlenmesinde temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinin yapılmasının çok önemli olduğu görülmüştür. Dezenfeksiyonda, o etkene karşı yapılan testlerde en etkili bulunmuş dezenfektanın seçimi dezenfeksiyonun başarısını artıracığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: VRE, dezenfektan, antiseptik

SUMMARY

Enterococci are the bacteria in the normal flora of human's gastrointestinal system. The stories such as antibiotic using (especially vancomycin), underlying severe diseases, prolonged hospitalizations cause colonization of vancomycin-resistant Enterococci in gastrointestinal system. The reasons such as more difficult treatment possibility of VRE infections rather than vancomycin sensitive Enterococci infections, more severe progress of infection and high rate of mortality require preventing of spread of hospital-acquired resistant microorganisms. In this study, It is aimed to test the sensitivity of VRE strains isolated from hospital against some antiseptics and disinfectants.

This study contains 69 vancomycin-resistant *E. faecium* strains which are isolated from Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Microbiology Laboratory between the date of January 2012-June 2014. It is tested the effectiveness of 1/10 and 1/100 dilutions of 5% sodium hypochloride, 4% chlorhexidine gluconate, 0.1% and 0,5% Akacid plus on VREs in 1st , 5th , 15th and 30th minutes in conditions of clean and dirty as in-vitro with quantitative suspension test method.

It was seen the 1/10 dilution of 5% sodium hypochloride as the most effective disinfectant in both clean and dirty conditions. But, at the same time it was seen that dilutions of 5% sodium hypochloride were affected most from dirty conditions. It was seen that 4% chlorhexidine gluconate was the second effective disinfectant. It was determined that both concentrations of Akacid plus could not be killed all of the strains in all contact times and conditions we explained. On the other hand, it was seen that the least affected disinfectant from the changes of environment conditions was Akacid plus.

As a result, it was seen that cleaning and disinfection were very important factors in order to prevent the spread of VRE colonization/infection. It was reached the result of that choosing disinfectant which was the most effective one on tested isolates increased the success of disinfection.

Key Words: VRE, disinfectant, antiseptic.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enterokoklar toprak, su ve yiyeceklerde bulunan, zor koşullar altında canlılıklarını sürdürebilen ve üreyebilen bakterilerdir. İnsan ve hayvanlarda normal bağırsak florasının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. İnsan dışkılarından en sık soyutlanan tür *E. faecalis*, ikinci sıklıkla soyutlanan tür ise *E. faecium*'dur (1). Enterokokların normal bağırsak florası elemanı olması nedeniyle bu bakterilere bağlı enfeksiyonlar sıklıkla kişinin kendi florasından kaynaklanmaktadır. Ancak hastanede yatan veya periton diyalizi olan hastalarda ekzojen kaynaklı da gelişebilmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan enterokok suşları, hastane ve bakımevlerinde sağlık personelinin ellerinde, çevredeki yüzeylerde ve ortak kullanılan malzemelerde bulunabilmektedir (2).

Enterokoklar, özellikle yoğun bakım enfeksiyonları olmak üzere hastane enfeksiyonlarının en sık etkenleri arasında yer almaktadır. Enterokok enfeksiyonları için en önemli risk faktörleri arasında uzun süre hastanede yatış (özellikle yoğun bakım ünitesinde), cerrahi operasyon geçirmiş olmak, hastanede kalış süresince antibiyotik tedavisi almak (özellikle vankomisinle antibiyoterapi) ve çevrenin vankomisin dirençli enterokoklarla (VRE) kontaminasyonu gelmektedir (3). Hastalarda en sık üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere; yara enfeksiyonları (çoğunlukla cerrahi, dekübit, yanık), intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar ve endokardite neden olmaktadır (4).

Enterokok türleri, kuru yüzeylerde 16 haftadan daha uzun süre yaşayabilmektedir (5) Dolayısıyla öncesinde VRE kolonize/enfekte bir hastanın yattığı oda, hastanın temas ettiği materyaller, malzemeler, tıbbi cihazlar, gastrointestinal sistem taşıyıcısı olan hastane personelinin elleri bir hastadan diğerine VRE'lerin transferinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle VRE enfeksiyonunu/kolonizasyonunu önlemede en önemli noktalardan biri kontamine olmuş materyal, yüzey, vücut bölgelerinin uygun maddelerle dezenfeksiyonudur.

VRE ve diğer dirençli hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizma enfeksiyonlarından korunmak için farklı dezenfektanlar, antiseptik maddeler kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan sodyum hipoklorit –çamaşır suyu-, klorhekzidin ve Akacid plus bileşiği bunlar arasındadır. Çamaşır suyu gerek hastanelerde gerek diğer yaşam alanlarında en sık kullanılan dezenfektanlardandır. Ucuz olması, kolay temin edilebilir olması, etkinliğinin yüksek olması gibi nedenlerle hala en çok tercih edilen

dezenfektanlardandır. Ancak irritasyon yapması, toksik etkilerinin olması kullanımını sınırlayan önemli nedenler arasındadır. Klorhekzidin özellikle cilt ve mukoza antiseptisinde kullanılan biguanid türevi antiseptiktir. Ciltte uzun süre kalabilme özelliği etkinliğini artıran bir durumdur. İritan özelliğinin olması ise kullanımını sınırlamaktadır. Akacid plus'ın diğer dezenfektanlardan farklı olarak buhar halinde kullanılabilir olması, diğer dezenfektanlar gibi bir uygulayıcı personele gereksinimsiz cihaza verilen talimatlar doğrultusunda oda dezenfeksiyonunda kullanılıyor olması önemli avantajlarıdır. Akacid plus'un kokusuz olması, iritan ve koroziv özelliklerinin olmayışı da üstün özellikleridir (6,7).

Bu üç ayrı dezenfektanın birbirlerinden ayrılan yanları ve birbirlerine farklı üstünlüklerinin olması nedeniyle etkinliklerini kıyaslamak açısından farklı konsantrasyonlarıyla çalışmamıza alınmıştır. Çalışmamızda VRE'ler üzerine %5'lik sodyum hipokloritin 1/10, 1/100'lük dilüsyonları, klorhekzidin glukonatın %4'lük konsantrasyonu ve Akacid plus'ın %0.1, %0.5'lik konsantrasyonlarının 1, 5, 15 ve 30. dakikalardaki etkinliğini in-vitro olarak araştırılmıştır. Vankomisin dirençli enterokoklarla kontamine olmuş cilt, mukoza, yüzey, aletlerin bu bakterilerden arındırılmasında en etkili dezenfektanın tespitiyle diğer hasta ve ortamlara bu mikroorganizmaların yayılımının engellenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enterokoklar

2.1.1. Enterokokların tarihçesi

İlk olarak 1899'da Fransa'da yayınlanan bir yazıda intestinal kaynaklı gram pozitif koklar 'enterocoque' olarak tanımlanmıştır. 1906 yılında endokarditli bir hastanın kanından izole edilen bakteriye *Streptococcus faecalis* adı verilmiş. *Streptococcus faecium*'un ilk tanımlanması 1919 yılında olmuştur. Enterokoklar uzun süre *Streptococcus* cinsi bakterilerin ana gruplarından kabul edilmiş, ancak fiziksel ve kimyasal ajanlara karşı daha dirençli olmaları ve grup D streptokokları içerisinde barındırmasıyla streptokoklardan ayrılmıştır. DNA-DNA ve DNA-ribozomal RNA hibridizasyon çalışmalarıyla *Streptococcus* cinsinin üyesi olmadığı gösterilmesiyle 1984'de *Enterococcus* cinsi içinde yeniden sınıflandırılmıştır (2).

2.1.2. Sınıflandırma

Schleifer ve Kilpper-Balz (1984) tarafından *Enterococcus* cinsinin kabulünden sonra, streptokoklardan ayrılan enterokoklar içerisinde *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri dahil edilmiştir. Enterokokların bir cins olarak kabulünden itibaren Thiercelin enterokokları intestinal organizmalar olarak tanımlamış ve cinsin sınıflandırılması ve ekolojisi 2003 yılında Klein tarafından revize edilmiştir. Günümüzde *Enterococcus* cinsinde en az 34 farklı tür tanımlanmıştır. Katalaz negatif, gram pozitif koklardan; BE (Bile Eskülin) besiyerinde üreyebilen, PYR (L-prolidonil- β -naftilamid) ve LAP (Lösin- β -naftilamid) testi pozitif olan, % 6.5 NaCl'de ve 45°C'yi tölere eden suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Enterokoklar bu şekilde, kendilerine çok benzerlik gösteren *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Vagococcus*'dan BE reaksiyonu ve % 6.5 NaCl içeren besiyerinde üreme yetenekleri ile ayırt edilebiliyor olsa da sonuçlardaki hatalar sınıflandırma yanlışlarına neden olmaktadır. Enterokokların %80'inde tespit edilebilen

Grup-D antijeni enterokoklar dışında *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve bazı *Vagococcus* 'larda da olduğu için bu antijenin taksonomi için yetersiz olduğu görülmüştür (8,9).

Tablo 1. Enterokokların sınıflandırılması (9)

KINGDOM	Bacteria
Division	Firmicutes
Class	Bacilli
Order	Lactobacillales
Family	Enterococcaceae
Genus	<i>Enterococcus</i>

Enterokoklar mannitol, sorbitol ve sorbozlu besiyerlerinde asit oluşturmalarına ve arginini hidroliz etmelerine göre beş gruba ayrılmaktadır.

Grup 1: *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. gilvus* bulunur. Bu türler mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturur, ancak arginini hidrolize etmezler.

Grup 2: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. gallinarum* bulunur. Bu türler mannitolden asit yaparlar ve arginini hidrolize ederler ancak sorbozdan asit yapamazlar. İnsanda hastalık yapan suşlar genellikle bu grupta yer almaktadır.

Grup 3: *E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol negatif varyantları bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler D antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asit oluşturmazlar.

Grup 4: *E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* bu grupta bulunmaktadır. Bu gruptaki türler mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmaz ve arginini hidrolize etmezler. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit oluştururken, *E. sulfureus* asit oluşturmaz.

Grup 5: *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis*, *E. italicus* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar,

sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler (9,10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Enterokoklar, yapısal özellikleri sayesinde zorlu çevre koşullarında, hemen her şart altında üreyebilirler. Doğada yaygın olarak bulunabilirler. Toprak, bitkiler, su, besinler, memeliler, sürüngenler, kuşlar da olmak üzere hayvanlarda bulunabilirler (10). Esas olarak insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde konaktırlar. Normal bağırsak florası elemanıdır ve dışkıının gramında 10^{5-7} cfu'dan daha fazla bulunurlar. Miktar olarak dışkıdakinden daha az olmakla beraber orofaringeal ve vajinal sekresyonlarda, ciltte ve perineal bölgede bulunabilirler. İnsan dışkısında en çok *E. faecalis* türü, ikinci sık olarak *E. faecium* bulunur (2).

İnsanlarda gastrointestinal sistemde normal flora elamanı olarak bulduklarından enfeksiyonlar sık olarak kendi florasından endojen kaynaklı olmaktadır. Enterokok enfeksiyonları hastanede yatan hastalarda ekzojen kaynaklı da olabilmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen enterokoklar hastane ve bakımevlerinde çalışan personelin ellerinde, çevredeki yüzeyde bulunabilmektedir (2).

Enterokokların, özellikle de vankomisin dirençli enterokokların enfeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörleri olarak altta yatan ciddi hastalık, renal yetmezlik, immüsupresyon, üriner veya santral katater gibi invaziv işlemler, hastane ve yoğun bakımda uzun süre kalma, önceden antibiyotik kullanımı (özellikle vankomisin, sefalosporinler, aminoglikozidlerle) gibi nedenler ön plana çıkmaktadır (2).

Enterokok suşları hastalar arasında, hastane içindeki bölümler arasında yayılabilir. Nozokomiyal enfeksiyon nedeni olan enterokoklar çevrede ve sağlık personelinin ellerinde bulunmaktadır. Enfeksiyon öncesi hasta ve sağlık personelindeki dirençli enterokoklar sık olarak gastrointestinal kanalda kolonize olabilmektedir. Gastrointestinal kanalda dirençli enterokokların kolonize olduğu sağlık personeli ilgilendiği hastalarda kolonizasyondan sorumlu olabilmektedir. Bu dirençli suşlarla kolonizasyonu ise aylarca, yıllarca sürebilmektedir. *E. faecium*'da vankomisin direnci *E. faecalis*'e göre daha sık olarak görülmektedir (2).

2.1.4. Mikrobiyolojik özellikler

Enterococcus cinsi üyeleri katalaz negatif, gram pozitif tekli, ikili ya da kısa zincirli koklardan oluşur. Gram boyama katı besiyerinde üreyen kolonilerden yapıldığında gram pozitif kokobasiller şeklinde görülmektedir. Kanlı agarda 24 saatlik inkübasyon sonrasında yaklaşık 1-2 mm boyutlarında görülürler. Koyun kanlı agarda hemoliz yapamayan *E. faecalis* türlerinin bir kısmı insan kanlı, tavşan ve at kanlı besiyerlerinde beta hemoliz yapabilmektedir. Diğer enterokoklar alfa ya da gama hemolitiklerdir (10).

Enterokoklar, fakültatif anaeroptur. Karbonhidratları fermente ederek laktik asit oluştururlar, gaz oluşturmazlar. İdeal üreme ısıları 35°C olsa da 10°C ve 45°C arasında üreyebilirler. Türlerin çoğu %6,5 NaCl içeren buyyonda ve pH 9.6'da üreyebilirler. Eskülünü hidrolize ederler. Birkaç tür haricindeki enterokoklar pirolidonil arilamidaz (pirolidonaz PYRaz) üretimi ile L-pirolidonil-β-naftilamid (PYR)'i hidrolize eder (*E. cecorum*, *E. columbae*, *E. pallens*, *E. saccharolyticus*, *E. canintestini*, *E. devriesei* ve *E. moraviensis* hariç). Enterokoklar hareketsizdirler, ancak *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* hareketlidir (10).

2.1.5. Kültür özellikleri

Enterokoklar triptikaz soya-%5 koyun kanlı agar, beyin kalp infüzyon-%5 koyun kanlı agar ya da içeriğinde %5 hayvan kanı içeren herhangi bir agarda da üreyebilir. Normal atmosfer koşullarında 35-37°C'de, artmış CO₂'ye ihtiyaç duymadan ürerler. Ekilen kültürlerde gram negatif bakteriler de varsa safra, eskülin, azid içeren besiyerleri kullanımı primer izolasyonda daha uygundur. Kromojenik besiyerleri de kullanıma girmiştir (10).

Son yıllarda vankomisine dirençli enterokoklar artması nedeniyle bu enterokokları seçen besiyerleri önem kazanmıştır. VRE kolonizasyonu ya da enfeksiyonunun erken tespitiyle alınacak önlemler yayılımını önleyecektir. Flora elemanlarını içeren dışkı örneklerinden VRE izolasyonunda farklı seçici besiyerleri kullanılmıştır. İçeriğindeki antibiyotikler ve bunların konsantrasyonu birbirinden farklı olan değişik besiyerleri vardır. Değişik vankomisin konsantrasyonu ile hazırlanan besiyerlerinin birçoğunda besiyeri olarak enterococcosel buyyon (BD Microbiology System, Sparks Md.) kullanılmıştır. En sık kullanılan vankomisin konsantrasyonu 6µl/ml'dir. Sonuç olarak kültüre dayalı

yöntemlerle VRE taranması iş yükü fazla, zaman alıcı, duyarlılığı değişken bir yöntem olması nedeniyle son yıllarda VRE taramasında PCR da öne çıkmıştır (10).

2.1.6. Biyokimyasal özellikleri

Enterokok türleri, karbonhidrat içeren buyyonlarda asit üretmeleri, arjinini hidrolize etmeleri, % 0.04 tellüriti tolere edebilmeleri, pirüvatı metabolik yollarında kullanmaları, metil- α -d-glikopiranozid (MGP)'den asit üretmeleri ve hareketlilik özellikleriyle birbirlerinden ayrılırlar. Enterokokların biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Enterokokların biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması (11).

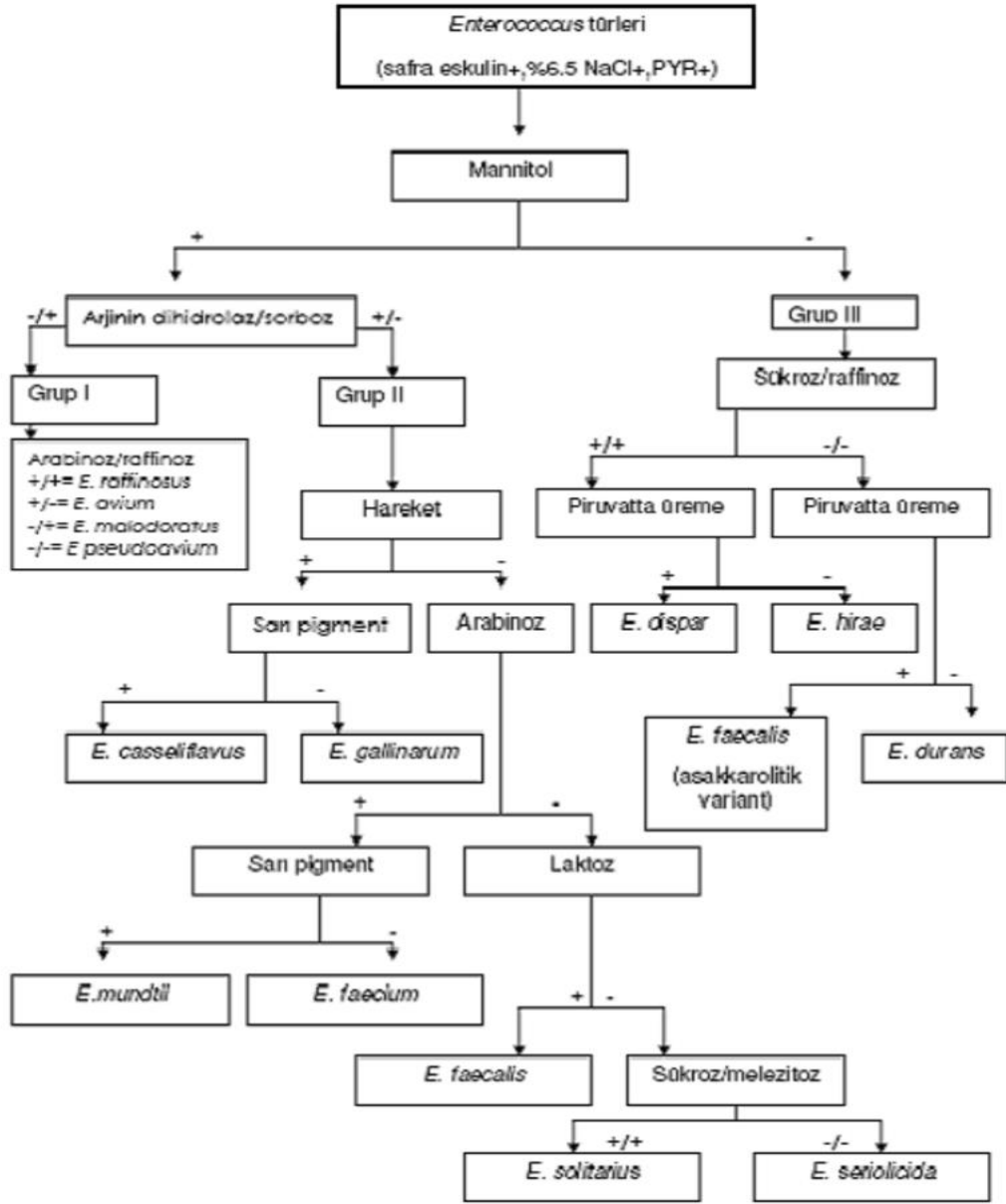
Enterokok türü	MAN	SOR	ARA	RAF	TEL	ARG	PYU	MGP	Motilite
<i>E. faecalis</i>	+	-	-	-	+	+	+	-	-
<i>E. faecium</i>	+	-	+	V	-	+	-	-	-
<i>E. durans</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>E. avium</i>	+	+	+	-	-	-	+	+	-
<i>E. casseliflavus</i>	+	-	+	+	-	-	V	+	+
<i>E. gallinarum</i>	+	-	+	+	-	+	-	+	+
<i>E. raffinosus</i>	+	+	+	+	-	-	+	+	-

MAN: mannitol; SOR: sorboz; ARA: arabinoz; RAF: rafinoz; TEL: tellürit; ARG: arjinin; PYU: pirüvat; MGP: metil α -D-glukopiranozid; +: olumlu test sonucu; -: olumsuz test sonucu; V: değişken test sonucu

E. faecalis, tellürit varlığında üreyebilmesi özelliğiyle, *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* ise hareketli olmalarıyla diğer enterokoklardan ayırt edilir.

Enterokoklara ait identifikasyon şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1. Enterokokların identifikasyon şeması (9)



2.1.7. Klinik belirti ve bulgular

Üriner sistem enfeksiyonları: Enterokokların en sık neden olduğu enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların çoğu nozokomiyaldir ve üriner kataterizasyon ya da üriner alet uygulanması gibi işlemler sonrası ortaya çıkar. Altta yatan üriner sistemle ilgili anomalisi olmayan, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olmayan sistitli genç, sağlıklı kadınlarda enterokoklar idrar yolu enfeksiyonlarının %5'inden daha azında etkindir. Komplike olmayan sistit, pyelonefrit, prostatit, perinefritik apseye de neden olabilirler.

Bakteriyemi ve endokardit: Endokardit toplum kökenli bakteriyemisi olan hastalarda nozokomiyal bakteriyemisi olanlara kıyasla daha sık görülmektedir. Enterokoklara bağlı bakteriyemilerin çoğu endokardit ilişkili değildir. Nozokomiyal enterokok bakteriyemisi sıklıkla polimikrobiyal olup bu organizmaların neden olduğu nozokomiyal bakteriyemiler giderek artmaktadır. Üriner sistem, yaralar, intraabdominal veya pelvik sepsis, intravenöz veya intraarteriyel kataterler enterokok bakteriyemisi için giriş yollarını oluşturmaktadır. Genellikle altta yatan immüsupresyon gibi durumu olan hastalar dışında primer enterokok bakteriyemisine rastlanmaz. Bu bakteriyemiler sıklıkla monomikrobiyal olup muhtemelen gastrointestinal kaynaklı olarak ortaya çıkmaktadır.

Enterokoklara bağlı bakteriyemiler sıklıkla geçici ve kendini sınırlayan özelliktedir. Ancak çok yaşlı hasta grubunda enterokoklara bağlı bakteriyemilerde mortalite yüksektir. Enfektif endokarditli hastaların yaklaşık %5-10'undan enterokoklar sorumludur. En sık görülen tür *E. faecalis*'dir. Enterokoklar anatomik olarak normal kapaklarda da enfeksiyon yapabilme yeteneğinde olsalarda olguların çoğunda altta yatan kalp kapakçığı ile ilgili hastalık ya da protez kapak öyküsü vardır. En çok mitral kapak tutulumu olmaktadır.

İntraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar: Abdominal ve pelvik bölgedeki enfeksiyonlar sıklıkla aerop, anaerop karışık enfeksiyonlardır. Periton diyalizli hastalarda peritonite neden olan enterokoklar nefrotik sendromlu ve sirozlu hastalarda da spontan peritonit yapabilirler. Akut salpenjit, sezeryandan sonra enterokoklara bağlı apse ve bakteriyemi gelişimi olabilmektedir.

Yara ve doku enfeksiyonları: Enterokoklar nadiren sellülit ve diğer derin doku enfeksiyonlarına yol açar. Cerrahi yara enfeksiyonları, dekübit ülserleri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında gram negatif basillerle ve anaeroplara beraber izole edilirler. Ancak bu olgularda yara enfeksiyonuna enterokokların katkısının ne olduğu tam bilinmemektedir.

Yanık hastalarında yara kolonizasyonu sonrası sepsis gelişiminde, kronik osteomyeliti olan diabetli ve diabetli olmayan hastalarda etken olabilmektedirler.

Menenjit: Sağlıklı erişkinlerde enterokoklara bağlı menenjit çok nadir görülür. Olguların çoğunda altta yatan santral sinir sistemi anatomik defekti, ventriküloperitoneal şant operasyonu, kafa travması hikayesi vardır.

Solunum yolu enfeksiyonları: Enterokoklar solunum yolları enfeksiyonlarında çok nadir etken olarak izole edilirler. Ancak altta yatan ciddi hastalığı olan, immüsupresyona neden olan hastalığı olanlarda pnömoni ve akciğer apsisi oluşturdukları bilinmektedir.

Yenidoğan sepsisi: Enterokoklar menenjit ve bakteriyemiye eşlik eden ateş, solunum güçlüğü ile karakterli yenidoğan sepsisi yapabilmektedir. Damar içi katater uygulanan ve nazogastrik tüp takılı düşük doğum ağırlıklı veya prematür bebeklerde *E. faecium* veya *E. faecalis*'e bağlı nozokomiyal bakteriyemi ve/veya menenjit salgınları olmuştur (2)

2.1.8. Enterokok enfeksiyonlarının tanısı

Enterokoklara bağlı enfeksiyonların tanısı klinik örneklerden enterokokların izolasyonu ile yapılır. Enterokoklar, %5 koyun kanlı agar, %5 koyun kanlı kolistin-nalidiksik asit (CNA) agar, çukulata agar gibi çoğu bakteriyel besiyerlerinde iyi ürerler. Koyun kanlı agardaki kolonilerin çoğu hemoliz yapmaz ya da alfa hemolitiklerdir. Suşlar 35-36 °C'de aerob şartlarda ürer. Ancak ortama CO₂ ilavesi üremelerini artırabilir. Gram negatif basillerle kontamine örneklerde besiyeri içerisine safra, eskülin, azid ilavesi enterokokların izolasyon şansını artırır (2)

Enterokokların tanımlanmasında biyokimyasal ve fizyolojik testler kullanılmaktadır. Suşların %80'i kapiller presipitasyon ve lateks aglütinasyon testleriyle Lancefield grup D antiserumu ile reaksiyon verir. Enterokok suşlarının çoğu % 40 safra varlığında eskülini hidrolize ederler ve %6.5 safra varlığında ürerler. Gram pozitif ve katalaz negatiftirler. PYR pozitiflerdir (10).

2.1.9. Antimikrobiyal direnç

Enterokoklar, gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı intrensek veya kazanılmış direnç paterni gösterirler. Dirençle ilgili bilgiler insanda

daha çok enfeksiyon yapan *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri üzerindeki çalışmalara dayanmaktadır. İntrensek direnç enterokokların çoğunda doğal olarak kromozomlarla kodlanmış yapısal dirençtir. Kazanılmış direnç ise DNA'daki mutasyonlar veya plazmid ya da transpozon üzerindeki bir genetik elemanın kazanımıyla ortaya çıkar. Enterokoklardaki intrensek direnç genel olarak iki grup antibiyotiklere karşı kendini göstermektedir. Bunlar beta-laktam antibiyotikler ve aminoglikozitlerdir. Tüm enterokoklar, düşük ağırlıklı penisilin bağlayan proteinlerin (özellikle PBP5) azalmış afiniteleri nedeniyle beta-laktam grubu antibiyotiklere göreceli direnç gösterirler. Yapısal direnç nedeniyle endokardit, menenjit, immün süprese hastalardaki sistemik enfeksiyonlarda tedavide beta-laktam antibiyotiklerden hücre duvarına etkili olan (penisilin) bir antibiyotik veya vankomisinle beraber aminoglikozit grubu (genellikle gentamisin veya streptomisin) antibiyotik verilir. Böylece sinerjistik etkiyle hücre duvarına etki eden antibiyotik sayesinde aminoglikozit antibiyotiğın hücre içine girmesi kolaylaşır ve yapısal direncin etkisi kırılarak enterokoklara üzerinde bakterisidal etki sağlanır (2, 10).

2.1.9.1.İntrinsik direnç

İntrinsik direnç tüm enterokoklarda bulunan kromozomal dirençtir. Enterokoklardaki intrinsik direnç şu şekildedir,

- Beta-laktam antibiyotik direnci (yüksek MİK değerleri)
- Aminoglikozit direnci (düşük düzeyde direnç)
- Linkozamid direnci (düşük düzeyde direnç)
- Trimetoprim-sülfametoksazol direnci (sadece in-vivo direnç)
- Kinupristin/dalfopristin direnci (*E. faecalis* suşları streptogramin A'ya intrensek olarak dirençlidir)

Beta-laktam antibiyotik direnci : *E. faecalis*'te nadir görülen ampisilin direnci, günümüzde hastane ilişkili *E. faecium* suşlarında %90'lara çıkmıştır. Enterokoklardaki intrensek penisilin direnci beta-laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren PBP5 varlığına bağlıdır. Özellikle *E. faecium* suşlarında dirençli suş oranı son yıllarda artış göstermektedir. Sefalosporinler klinik olarak enterokoklara etkisizdirler (2,12)

Aminoglikozid direnci: Aminoglikozitlere intrinsek direnç hücre duvarından ilacın penetrasyonundaki azalma nedeniyle gelişir. Hücre duvarına etkili bir antibiyotikle kombinasyonu yapılırsa etkinlik sağlanabilir (13).

Trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMZ) direnci: Enterokoklar eksojen folinik asit, dihidrofolat ve tetrahidrofolatı kullanabildikleri için in vitro testlerde duyarlı gözüküyor olsalar bile TMP-SMZ in vivo olarak etkisizdir (2).

Linkozamid direnci: Enterokoklar Linkozamid ve klindamisine karşı düşük düzeyde intrinsek dirence sahiptirler (14).

Kinupristin/dalfopristin direnci: İntrinsek direnç nedeniyle quinupristin/dalfopristin'in *E. faecalis* suşları üzerine hiç etkinliği yokken *E. faecium* izolatlarındaki direnç oranları da özellikle Avrupa ve Asya ülkelerinde giderek arttığı bildirilmiştir (15).

2.1.9.2. Kazanılmış direnç

Enterokoklardaki kazanılmış direnç sıklıkla plazmidler ve transpozonlar tarafından kodlanan genler aracılığıyla olmaktadır. Enterokoklar, edindikleri değişik genetik özellikler ile kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamid ve streptograminler, aminoglikozitler, beta-laktam antibiyotikler, glikopeptitler ve son olarak da kinolonlar gibi değişik antibiyotik gruplarına direnç kazanmışlardır. Enterokoklarda geçtiğimiz son birkaç dekad içerisinde ortaya çıkan kazanılmış antibiyotik direncinde özellikle yüksek düzey aminoglikozit direnci, beta-laktamlar ve glikopeptitlere direnç artan oranlarda bildirilmektedir. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci varlığında kombine tedavide sinerjizmden söz edilemez. Yüksek düzey aminoglikozit direncini saptamak için disk difüzyon, agar dilüsyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Aminoglikozitlere yüksek düzeyde dirençli *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının dünyada görülme sıklığı artmaktadır (2, 10).

Enterokoklardaki kazanılmış dirençler şu şekildedir,

- Aminoglikozit direnci (yüksek düzey direnç)
- Beta-laktam antibiyotik direnci (PBP'lerde değişiklik)
- Hücre duvarına etkili antibiyotiklere direnç (tolerans)
- Florokinolon direnci
- Linkozamid direnci(yüksek düzey direnç)
- Makrolid direnci

- Penisilin ve ampisilin (beta-laktamaz) direnci
- Rifampisin direnci
- Tetrasiklin direnci
- Vankomisin direnci
- Kinupristin/dalfopristin direnci
- Linezolid direnci

Aminoglikozit direnci: Enterokoklarda aminoglikozid direnci sık görülmektedir. Bu direnç profilleri ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklik, aminoglikozit transportunun değişmesi, aminoglikozit modifiye edici enzim üretilmesi mekanizmalarıyla olmaktadır. Enterokoklardaki yüksek düzey aminoglikozid direncinde en sık görülen mekanizma aminoglikozit modifiye edici enzim üretimi mekanizmasıdır. Bu enzimler sitoplazmaya geçen ilaçları inaktive edecek miktarda sitoplazmada bulunurlar. Plazmid ve transpozonlar tarafından kodlanan genler asetiltransferaz, adeniltransferaz, fosfotransferaz olmak üzere üç tiptir. Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozit direnci olduğunda kombine tedavi yapılsa dahi sinerjistik etki görülmez. Aminoglikozitlere yüksek düzey dirençli *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının sıklığı dünyada giderek artmaktadır(16).

B-laktam antibiyotik direnci: Enterokoklar beta-laktam antibiyotiklere karşı iki ayrı mekanizmayla direnç geliştirmektedir. Birincisi *E. faecium*'da görülen kromozomal dirençtir. Penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artmasıyla ortaya çıkar (17).

İkinci mekanizma beta-laktamaz üretimidir. Enterokoklardaki beta-laktamazların çoğu, yüksek düzeyde gentamisin direnç genini de taşıyan plazmid üzerinde kodlanmıştır. Enterokoklardaki beta-laktamazlar penisilin, ampisilin, piperasilin ve diğer üreidopenisilinleri hidrolize eder. Penisilnaz dirençli penisilinleri, sefalosporinleri, imipenemi etkilemez. Rutin duyarlılık testleriyle güvenli olarak beta-laktamaz aktivitesi saptanamadığından enterokok suşları için nitrosefin deneyi tavsiye edilir (17).

Glikopeptit direnci: Glikopeptit antibiyotikler, hücre duvarı sentezinde peptidoglikan polimerlerini oluşturacak öncül maddelerden olan D-ala-D-ala terminal ucuna bağlanarak hücre duvarı sentezini bozarlar. VRE ise ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirir ve D-ala-D-ala-laktat veya D-ala-D-ala-serin meydana getirir. Bu değişiklik vankomisin bağlanma yeteneği azalır ve hücre duvarı sentezi devam eder. Enterokoklardaki glikopeptid direncinin sınıflandırması spesifik ligaz genlerinin varlığına

göre yapılmaktadır. VanA, VanB ve VanD tipi direnç; D-ala-D-ala-laktat, VanC ve VanE tipi direnç ise D-ala-D-ala-serin üretimi ile ilişkilidir (18).

Enterokoklardaki glikopeptid direnci ilk olarak 1988 yılında İngiltere’de Uttley ve arkadaşları tarafından bildirilmiş, ardından dünyanın değişik yerlerinde görülmeye başlanmıştır (19). Türkiye’deki ilk VRE vakası 1998 yılında Antalya’da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nden bildirilmiştir. İlk vakanın Van A geni taşıyan *E. faecium* suşu olduğu tespit edilmiştir (20).

VRE suşları genotipik ve fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Enterokoklarda. VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG olmak üzere altı tip glikopeptid direnci tanımlanmıştır

VanA tipi dirençte; indüklenebilir yüksek düzeyde vankomisin (MİK >64 µg/ml) ve teikoplanin direnci (MİK> 16 µg/ml) görülür ve VanA geni tarafından kodlanır. İlk olarak *E. faecium*’da tespit edilen VanA geni daha sonra *E. faecalis*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus* gibi diğer enterokok türlerinde de saptanmıştır (18).

VanB tipi dirençte; vankomisine daha ılımlı seviyede indüklenebilir direnç vankomisin MİK>32-64 µg/ml görülürken teikoplanine duyarlılık vardır ve VanB genleri tarafından kodlanır. VanA direnci tüm enterokok izolatları arasında transfer edilebilirken, VanB sadece *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında görülmektedir (18).

VanC tipi dirençte; intrinsik düşük seviyede vankomisin direnci (MİK>4-32 µg/ml) ve teikoplanine duyarlılık görülür. VanC genleri tarafından kodlanır. *E.casseliflavus* ve *E. gallinarum* ve *E. flavescens*’de VanC direnci görülür. VanC direnci yapısal direnç olup indüklenemez ve transfer edilemez (18,21).

Enterokoklar arasında daha nadir olarak vanD, vanE ve vanG genleri tarafından kodlanan üç ek glikopeptid direnci de söz konusudur. Klinik olarak anlamlı enfeksiyonlardan vankomisin bağımlı ve vankomisine heterorezistan türlerin az da olsa izole edilmeye başlanması ise enterokok enfeksiyonlarının tedavi ve kontrolünde yeni ciddi tehditlerin göstergesidir (10, 22).

Enfeksiyon kontrol çalışmalarının hedefinde vanA veya vanB genleri tarafından kodlanan ve transfer edilebilir yüksek düzeyli vankomisin direnci içeren *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları bulunur. Transfer edilemeyen ve dirençli suşların yayılımında ilgisi

olmayan yapısal düşük düzeyli vanC direnci olan suşlar enfeksiyon kontrol sürveyans çalışmaları için önem arz etmezler (10).

2.1.10. VRE kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı

İlk kez 1988 yılında İngiltere’de Uttley ve arkadaşları tarafından soyutlanan vankomisin dirençli *E. faecium* suşu daha sonraki yıllarda ABD, Avrupa, Asya, Güney Amerika’ya hızla yayılmıştır. Enterokoklar; çevresel şartlara dayanıklılığı, bazı antibiyotiklere intrensek dirençli olmaları, yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı hastane enfeksiyonlarında daha çok yer almaya başlamıştır. ABD’de CDC tarafından 2006-2007 yıllarında yapılan sürveyans sonuçlarına göre hastane kaynaklı enfeksiyonların %12,5’inin enterokoklara bağlı olduğu ve bunların %30’unun VRE ile oluştuğu görülmüştür. Enterokoklardaki direnç oranının artmasında, hastanede kalış süresinin artması, enterokoklara etkinliği olmayan antibiyotiklerin fazlaca kullanılması bu nedenle de dirençli fenotiplerin seçilmesi ve yeni direnç mekanizmalarının gelişebilmesi gibi faktörler önemlidir.

VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişimindeki en önemli risk faktörü vankomisin kullanımınıdır. Vankomisin kullanımıyla sindirim sistemindeki gram pozitif bakterilerin üremesi engellenerek vankomisine dirençli enterokok suşlarının sindirim sisteminde kolonize olmasına ve çoğalmasına olanak sağlanmış olur. VRE enfeksiyonlarının vankomisine duyarlı enterokok enfeksiyonlarına göre tedavisi daha zor, enfeksiyon daha ciddi seyirli, mortalitesi daha yüksektir. Enterokoklar, gastrointestinal sistem, üriner sistem, solunum örnekleri, deri, mukoza, ve yara gibi anatomik bölgelerde kolonize olabileceğinden kolonizasyon-enfeksiyon ayrımı önem arz etmektedir (15).

Lokal ya da sistemik enfeksiyon bulgusu olmadan bir hastadan yüzeysel alanlardan, intravasküler kataterlerden, dirençlerden, piyürinin eşlik etmediği idrar kültürlerinden VRE izole edildiğinde kolonizasyon mutlaka akla getirilmelidir. İdrarda püy olması, yara gibi örneklerde püy, inflamasyonun lokal bulguları, lökositoz, ateş gibi sistemik bulgular varsa enfeksiyon ihtimalini düşündürmelidir. Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, metranidazol ve klindamisin gibi anaerobik etkinliği olan ilaçlar kullanımı, vankomisin kullanımı hikayesinin varlığı değerlendirilmelidir. Gaytada ya da rektal sürüntüde kültür pozitifliği, hastadan gönderilen önceki örnekte VRE pozitifliği, intraabdominal enfeksiyon varlığı, katater varlığı, hastanede çoklu ilaca dirençli enterokok insidansının yüksek olması,

nötropeni gibi hikayelerinin olması da antibiyotik kullanımının dışında değerlendirilmesi gereken durumlardır (15).

2.1.11. VRE enfeksiyonları için risk faktörleri

VRE ilk tanımlandığı 1988 yılından bu yana halk sağlığı açısından önemli bir tehdit halini almıştır. Avrupa'dan kısa bir süre sonra ABD'de de raporlanan VRE burada hızla epidemik ve bazı hastanelerde endemik hale gelmiştir. Avrupa'daki sağlıklı popülasyondaki rezervuar sayısının çokluğu hayvancılıkta büyümeyi artırmak için kullanılan avoparsin (bir glikopeptid) kullanımı nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir. Nitekim 1997 yılında Avrupa'da avoparsin yasaklandı ve VRE ile ilişkili enfeksiyon prevalansı azaldı. Ancak bu durum sadece birkaç yıl sürmüştür. 2000 yılından itibaren hastane kaynaklı olmayan rezervuarlarda glikopeptid direnci azalırken bazı Avrupa ülkelerindeki klinik izolatlardan izole edilen VRE oranları yükselişe geçmiştir. VRE'nin hastane içinde başarılı bir şekilde yayılımında hastaneye adapte olmuş ampisilin dirençli *E. faecium* suşlarını içeren belirgin bir subpopulasyonun anahtar rolü olduğu düşünülmektedir (23).

Bir toplumda VRE ile kolonize birey sayısı ne kadar fazla ise hastaneye yatan hastalar arasında da o kadar çok VRE pozitif hasta vardır. Son bir yılda antibiyotik kullanmayan hastalarda VRE kolonizasyonu %28 iken, glikopeptid grubu antibiyotik kullanan hastalarda oran %64'lardedir. Ayrıca bir bireyde VRE kolonizasyonu oluştuğunda bu durum en az 3 ay süreyle devam etmektedir (16). Tablo 3'de VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörleri yer almaktadır.

Tablo 3. VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu açısından risk faktörleri (24)

Hastaya ait faktörler
1. Kronik böbrek yetmezliği
2. Malignite
3. Nötropeni
4. Diabetes mellitus
5. Geçirilmiş intraabdominal cerrahi
6. Organ transplantasyonu
7. APACHE II skorunun yüksek olması
Hastaneye ait faktörler
1. Hastanede yatış süresinin uzun olması
2. Yoğun bakım, diyaliz, transplantasyon ve hematoloji - onkoloji ünitelerinde yatma
3. VRE ile kontamine ekipmanlara maruziyet
4. VRE'li hastalarla temas veya VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlere maruz kalmak
5. Enteral beslenme
6. Kortikosteroid kullanımı
7. Antineoplastik tedavi uygulanması
8. Sükralfat kullanımı
Antibiyotik kullanımı
1. Vankomisin
2. II. - III. kuşak sefalosporin
3. Metronidazol
4. Klindamisin
5. İmipenem
6. Tikarsilin-klavulonik asit

2.1.12. Tedavi

Enterokoklar, penisilin ve diğer beta-laktam grubu antibiyotiklerin aktivitesine toleranslıdır. *E. faecalis* suşlarında beta-laktam direnci az oranlarda görülürken, *E. faecium* suşlarının çoğunda beta-laktam direnci vardır. Enterokoklara in-vitro olarak ampisilin ve penisilinün etkinliği iyi olarak bildirilmiş olmasına rağmen bakteriyemi, menenjit gibi enfeksiyonlarda tek başına beta-laktamlar yetersiz olmaktadır. O nedenle bakterisidal etkinliğin sağlanabilmesi için bir aminoglikozid grubu antibiyotikle kombine edilmesi gerekir (2,15)

Beta-laktam direnci riski nedeniyle enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde ancak iki durum varlığında kullanılabilir. Birincisi beta laktamaz üreten *E. faecalis* suşlarında ampisilin-sulbaktam ile aminoglikozid kombinasyonu şeklinde, ikincisi ise ampisilin MİK

≤ 64 $\mu\text{g/ml}$ olan *E. faecium* suşlarında yüksek doz ampisilin ile aminoglikozid kombinasyonu şeklindedir (2,15)

Aminoglikozidler glikopeptid ya da beta-laktam grubu antibiyotikler gibi hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotiklerle kombine edildiklerinde bakterisidal etkinlik sağlarlar. Özellikle *E. faecium* suşlarındaki aminoglikozid 6'-asetil transferaz enzim geninden dolayı netilmisin, tobramisin, kanamisin, sisomisine intrensek dirençlidirler. O nedenle enterokok enfeksiyonlarında aminoglikozidlerden streptomisin ya da gentamisin önerilmektedir. Ancak son yıllarda aminoglikozid modifiye edici enzim mekanizmaları ve ribozomal mutasyon sonucu streptomisin ve gentamisine de yüksek düzey direnç gelişmiştir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığında beta-laktam antibiyotiklerle elde edilen sinerjistik etkiden doğan bakterisidal etkinlik de ortadan kalkar (2,15).

Glikopeptidlerden teikoplaninin, vankomisin duyarlı enterokokların tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik başarı oranı %84-87'lindedir. VRE enfeksiyonlarında eğer teikoplanine duyarlılık varsa teikoplanin-aminoglikozid kombinasyonu verilebilirse de teikoplanin tedavisi sırasında direnç gelişebilme ihtimali vardır.

VRE için yeni antimikrobiyallerin az oranda gelişmesi, hastalarda tedavinin başarısını etkileyecek ek hastalıkların bulunması, tekli antibiyotik tedavisinin yeterli olmadığı cerrahi enfeksiyonların varlığı, VRE enfeksiyonlarının çoğunun polimikrobiyal olması gibi nedenlerle çoklu ilaca dirençli enterokok sıklığında artış olmaktadır. Kloramfenikol, fosfomisin, nitrofurantoin, tetrasiklin, rifampisin gibi eski ilaçlar VRE tedavisinde kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir. Bu ilaçlardan kloramfenikol enterokoklara ve VRE suşlarına bakteriostatik olup, in vitro olarak etkindirler. Ancak in vivo etkinlikleri tam olarak bilinmemektedir. Tetrasiklin veya doksisisiklinin enterokoklara duyarlılıkları ise çalışmalarda oldukça değişken olup bazı serilerde %50'nin altında bildirilmiştir (15).

Enterokoklardaki intrinsik ve kazanılmış antibiyotik direnç durumları tedavilerinde yeni antibiyotiklerin kullanılması lüzumunu beraberinde getirmiştir.

Kinupristin-dalfopristin semisentetik bir streptogramin bileşiğidir. İlk olarak dalfopristin ribozomal 50S ünitesine yapışır, kalıcı bir yapısal değişiklik yaparak kinupristinin ribozomal bağlanmasını kolaylaştırır. Kinupristin peptid zincir uzamasını engeller, dalfopristin ise peptidil transferaz inhibe eder. Bu iki etki sonucu bakterisidal etkinlik sağlanmış olur. *E. faecium* suşlarına bakteriostatik etkilidirler (15).

Linezolid, bir oksazolidinon bileşimidir. Hem oral hem intravenöz formları olan bileşiğin biyoyararlanımı oldukça yüksektir. 30S ribozomal ünitesinin 50S ribozomal ünitesine bağlanma bölgesine yakın bir alandan bağlanarak 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını engeller. Gram pozitif etkinliği oldukça geniştir. Ancak enterokoklar üzerinde bakteriyostatik etkilidirler. Merkezi sinir sistemindeki farmakokinetik özelliklerinin çok iyi olması nedeniyle VRE menenjitinde iyi bir seçenektir (15).

Daptomisin *Streptomyces roseosporus*'dan elde edilen siklik bir lipopeptittir. Hücre duvarını parçalamadan, bakteri hücre lizisi yapmadan öldürme yeteneğine sahip olduğundan toksin salınımına bağlı komplikasyon riski de azdır. Gram pozitif mikroorganizmaların çoğuna karşı etkilidir. İn vitro çalışmalarda hem *E. faecalis* hem de *E. faecium* suşlarına etkinliğinin iyi olduğu tespit edilmiştir (15).

Tigesiklin, glisilsiklinlerin ilk üyesi olan minosiklinden türetilmiş bir antibiyotiktir. Tetrasiklinle benzer grupta ancak sentetik olarak N-alkil amido grubu eklenerek çoklu ilaca dirençli gram pozitif bakteriler (MRSA gibi) ve birçok gram negatif basillere karşı etkinliği artırılıp daha geniş spektrumlu hale getirilmiştir. 30S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Tetrasiklinlere göre ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanırlar. İn vitro çalışmalarda tigesiklinin *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında vankomisin, gentamisin, doksisisiklin ve rifampisinle sinerjistik etkili olduğu görülmüştür. VRE endokarditinde tigesiklin+ daptomisin kombinasyonu başarılı bulunmuştur (15).

2.1.13. Korunma ve kontrol

Hastane içinde VRE yayılımının kontrolünde, enfekte veya kolonize hastaların hızlı tespiti, hastaların tek kişilik odada kalması, ya da VRE'li hastaların aynı odada kalması, odaya girilirken eldiven giyilmesi, hasta ve çevresel yüzeyle teması olan personelin önlük kullanması CDC önerileri arasındadır (2).

Her hastanede Kalite Geliştirme Birimi ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) dışında Eczane ve Terapotik Komite, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Klinik Bölümler, Hemşirelik Hizmetleri, İdari ve Temizlik Hizmetleri birimlerinin de dahil olduğu geniş bir ekip tarafından VRE enfeksiyon/kolonizasyonunun kontrolü ve önlenmesi sağlanmalı ya da ilgili politikalar geliştirilmelidir (16). Bu amaçla her hastanenin Sağlık Bakanlığı tarafından hastane enfeksiyonlarının önlenmesi çalışmaları kapsamında 2014 yılında hazırlanan VRE sürveyans protokolüne uyması gerekmektedir (25).

2.2. Dezenfeksiyon

2.2.1. Terminoloji

Sterilizasyon, herhangi bir cisim veya maddenin birlikte bulunduğu tüm mikroorganizmaların her türlü canlı ve aktif şekillerinden (sporlar dahil) temizlenmesine denir.

Dezenfeksiyon, nesnelere üzerindeki potansiyel patojen mikroorganizmaları (sporlar hariç) yok eden işleme denir. İngiliz Standartları Enstitüsü ise mikroorganizmaları öldürmeyen fakat istenilen amaç doğrultusunda kabul edilebilir oranda azaltan işlem olarak tanımlamıştır.

Antisepsi, doku, cilt, mukoza gibi vücut bölgelerinin kimyasal maddeler kullanılarak patojen mikroorganizmalardan arındırılması işlemidir.

Dezenfektanların etki spektrumu oldukça değişkendir. Dezenfektanlar etki seviyelerine göre üç farklı gruba ayrılırlar:

-Yüksek Seviyeli Dezenfektanlar: Sporların çoğu dahil olmak üzere tüm mikroorganizmaları 20 dakika ve daha fazla zaman diliminde öldüren dezenfektanlardır. %2'lik gluteraldehit, %3-8'lik formaldehit, sodyum hipoklorit (1000 ppm serbest klor), %6'lık hidrojen peroksit bu grupta yer alır.

-Orta Seviyeli Dezenfektanlar: Mikobakteriler, zarfsız virüsler ve diğer mikroorganizmalara karşı etkili olup bakteri sporları üzerinde etkinliği olmayan dezenfektanlardır. %60-90'lık etil veya izopropil alkol, iyodoforlar (30-50 ppm serbest iyot), %0,4-5'lik fenol ve fenol bileşikleri bu grupta yer alırlar.

-Düşük Seviyeli Dezenfektanlar: Vejetatif bakteriler üzerinde etkili olup bakteri sporları, mikobakteriler, zarfsız virüsler üzerinde etkinlikleri olmayan dezenfektanlardır. < %50'lik etil veya izopropil alkol, sodyum hipoklorit (100 ppm serbest klor) bu grupta yer alırlar (6, 10).

Mikroorganizmaların dezenfektan ve antiseptikler maddelere direnci Şekil 2'de yukarıdan aşağı doğru azalan bir şekilde verilmiştir.

Şekil 2. Mikroorganizmaların dezenfektan ve antiseptiklere direnci (26).



2.2.2. Dezenfektanların sınıflandırılması

2.2.2.1. Asitler

Asidik dezenfektanlar nükleik asitler arasındaki bağları yıkararak, proteinleri presipite ederek ve ortamın pH'sını değiştirerek etki gösterirler. Konsantrasyon arttıkça yakıcı özellikleri ve toksik özellikleri artar. Yüksek konsantrasyonlarda havada toksik etkileri vardır. Bu durumlar da kullanım alanlarını sınırlar. Asetik asit, sitrik asit, benzoik asit, sorbik asit bu grup dezenfektanlara örnektir (6).

Asetik asitin piyasada %95'lik hali bulunur. Bu preparatın dilüe edilmesiyle %5'lik konsantrasyonu elde edilir. Piyasadaki konsantre hali cilt ve akciğerler için korozivdir. Ancak %5'lik dilüsyonu toksik etkili değildir ve iritan özelliği yoktur. %3'lük asetik asit

Ryssell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oldukça iyi bakterisidal etkili bulunmuş ve lokal antiseptik olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (27).

2.2.2.2. Alkaliler

Alkaliler yavaş etkili ancak sıcaklığın artırılmasıyla etkileri artan bileşiklerdir. Sodyum hidroksit, amonyum hidroksit, kalsiyum oksit, sodyum karbonat en sık kullanılanlarıdır. Alkalilerin mikrobisidal etkileri çok güçlü olmakla beraber oldukça korozivdirler.

Amonyum hidroksit, parazit yumurtalarına karşı etkilidir. Sodyum hidroksit, binaları dezenfekte etmekte kullanılan çok güçlü bir alkalidir. Uygulama öncesi mutlaka koruyucu giysi, eldiven ve koruyucu gözlük kullanılmalıdır. Sodyum hidroksitli preparatlara su dökerken çok dikkatli olunmalıdır. Çünkü suyla oldukça şiddetli bir reaksiyon oluşturur ve ortaya çıkan yüksek ısıyla içindeki plastiği eritebilirler.

Kalsiyum oksit, su ile karıştırıldığında kireç suyu oluşturur. Bu ürün de bakteri ve virüsler üzerine biosidal etkilidir (6).

2.2.2.3. Alkoller

Alkoller mikroorganizmalardaki proteinlerin denatürasyonu yoluyla ve lipidleri eriterek hücre zarının zarar görmesine ve böylece hücrenin parçalanmasına yol açan etkili bileşiklerdir. Alkoller renksiz ve uçucu bileşikler olduklarından uygulandıkları yüzeyde artık bırakmaz, o nedenle durulanmalarına gerek yoktur. Hızlı etkidirler. Toksik özellikleri yoktur ancak yüksek konsantrasyonlarda yanıcı ve patlayıcı olduklarından iyi havalandırılan, soğuk yerlerde muhafaza edilmeli ve alevden uzak tutulmalıdır (6).

Antimikrobik etki açısından alkol yoğunluğu önemlidir. Etil alkol %60, izopropil alkol %50 ve n-propil alkol %40'ın üzerinde konsantrasyonda etkilidir. Etil alkol %60-80 yoğunlukta etkili olmakla beraber cilt antiseptisi için %70 yoğunluk optimaldir. Yoğunluk % 50'nin altına indiğinde aktivite oldukça azalır (6).

Etkilerini proteinleri pıhtılaştırarak ve lipitleri eriterek gösterirler. Proteinlerin denatürasyonu için suya ihtiyaç olduğundan mutlak alkolün (%96) antimikrobik etkisi zayıftır. Bakterisit, fungusit, virüsit ve mikobakterisit etkilidir. Zarflı virüsler hızla aktivitesini kaybederken, zarfsız virüsler için daha uzun süre ve daha yüksek

konsantrasyona ihtiyaç vardır. İyi temizlik yapılmadan uygulandığında fiksatif özellikleri nedeniyle kirleri tespit ederler (6, 7).

2.2.2.4. Aldehidler

Aldehidler proteinleri denatüre ederek ve nükleik asitleri parçalayarak sterilizan etki gösteren oldukça geniş ve yüksek etki potansiyelli dezenfektanlardır. En yaygın kullanılanları gluteraldehit ve formaldehit olup, orthophthaldehid (OPA) ve benzaldehidler de sterilizan etkili diğer aldehitlerdir (6).

Aldehidler bakterilere, funguslara, virüslere, mikobakterilere ve sporlara karşı etkilidir. Metal, plastik ve kauçuk malzemelere koroziv değildirler. Ancak canlılar için temas ya da inhalasyon halinde oldukça toksik, kanserojen, iritan etkilidirler. Kullanımlarını sınırlayan en önemli neden de bu etkileridir. Yüksek ısıya ihtiyaç duyulmadan alet dezenfeksiyonunda etkili olduklarından dikkatli bir şekilde ve gerekli korunma önlemleri alınarak kullanılmalıdır (6).

Formaldehit hem sıvı hem gaz formda sterilizan ve dezenfektan etkinliğe sahiptir. Yüzey ve cihazların dezenfeksiyonunda kullanılır. Ucuzdur, eşyalara zarar vermez ve malzemelerin üzerinde organik materyal varlığından etkilenmez. 20°C'nin altındaki sıcaklıklarda aktif değildir ve aktiviteleri için en az %70 bağıl nem gerekir. Potansiyel karsinojendir. 8 saatlik maksimum maruziyet konsantrasyonu 0.75 ppm olduğundan çalışanların maruziyetinin izlenmesi gereklidir. O nedenle dezenfeksiyon amaçlı tercih edilmesi çok önerilmemektedir (6, 7).

Gluteraldehit de yüksek düzey dezenfektan ve kimyasal sterilizandır. Aköz solüsyonu asidiktir ve bu formda sporosidal değildir. Solüsyonun alkali hale getirilmesi halinde (pH 7.5-8.5) aktive olarak sporosidal etkili olur. %2'lik solüsyonu *M. tuberculosis*, mantarlar ve virüslere oda ısısında minimum 20 dk'da etki eder. Yüzey dezenfeksiyonu amacıyla kullanılmaz. Endoskoplar ve diğer aletler dezenfekte edildikten sonra çok iyi durulanmalıdır. Aksi takdirde kolit, keratopati, korneal dekompanzasyona neden olabilir. Gluteraldehit saatte 7-15 kez hava değişimi yapan hava sistemleri olan yerde, kapaklı kaplarda kullanılmalı, kullanım sırasında eldiven, maske gibi personel koruyucu önlemler alınmalıdır. Maruziyet sınırı 0.05 ppm'dir. Bu düzey gözleri, boğazı, burnu belirgin şekilde irrite eder (6, 7).

Ortofitaldehit (OPA), FDA tarafından onaylanmış yüksek düzey dezenfektandır. Geniş pH aralığında (pH 3-9) stabil olan OPA, gözler ve solunum yolları mukozasında ciddi irritasyon yapmaz, maruziyet sonrası monitorizasyon gerektirmez. Solüsyonun dezavantajı proteinleri griye boyamasıdır. Dolayısıyla iyi temizlenmemiş aletlerde renk değişikliğine neden olur. Temas sırasında kişisel koruyucu malzemeler kullanılmalıdır. Ayrıca malzemelerin iyi durulanmaması halinde hastanın cildinde veya mukozasında da renk değişimi olabilir. OPA solüsyonunun yüksek düzey dezenfeksiyon süresi 5-12 dakikadır (6, 7).

2.2.2.5. Biguanidler

Biguanidler, mikroorganizmaların hücre zarıyla reaksiyona girerek zar geçirgenliğini bozarlar. Antibakteriyel etkinlikleri geniş olmasına rağmen virüslere karşı etkileri sınırlıdır. Sporoidal etkinlikleri ise yoktur. Gram pozitif etkinlikleri gram negatiflere göre daha iyidir (6).

Organik maddelerin, sabunlar ve anyonik deterjanların varlığında aktivitelerini kaybederler. Diğer dezenfektanların çoğunda olan toksik ve iritan etkiler daha azdır. Cilt ve mukozalar için antiseptik olarak kullanılırlar (6).

Klorheksidin, bakterilerde sitoplazmik membranı yıkar ve buradaki protein ve nükleik asitlerin presipitasyonuna yol açar. Suda kolaylıkla çözünemediğinden preparatlarda çözülebilir tuzlar, glukonat, hidrokloritle beraber bulunur. Etkinliği pH ve konsantrasyona göre değişir. Sıvı sabunlarda %4 oranda kullanıldığında birçok bakteriye karşı etkilidir. Ancak bu konsantrasyonlarda cilt irritasyonu yapar. Derinin stratum corneum tabakasına bağlanma özelliği olduğundan 6 saat gibi uzun bir süre etkinlik gösterir. Klorheksidin ellerin, cildin dezenfeksiyonunda, kozmetik alanında ve farmasötik ürünlerin içinde (göz damlalarında prezervatif olarak, antiseptik ağız yıkama solüsyonlarında) kullanılır. Hastanelerde hijyenik ve cerrahi el yıkamada, özellikle yoğun bakım hastalarında ağız hijyeninin sağlanmasında, cilt antisepsisinde kullanılır (6, 7, 34, 35, 36).

Yeni nesil polimerik guanidin olan Akacid plus da kationik dezenfektan ailesindedir. Akacid plus 3:1 oranında poli-(hekzametilen-guanidium-klorür) ve poli(2-(2-etoksi)-etoksi-etil)-guanidium-klorürün sudaki %25 karışımıdır. Polimerler bu grubun daha az toksisiteyle beraber antimikrobiyal aktivitesini artırmak için geliştirilmiştir. Kendilerine

pozitif yük yüklenmesinden dolayı, bu bileşikler bakterilerin negatif yüklenmiş hücre duvarlarına ve membranlarına bağlanma açısından yüksek afiniteye sahiptirler ve böylece hücre duvarında ve hücre membranında hasara sebep olurlar. Bağımsız çalışmalarda insanlara, hayvanlara ya da çevreye karşı toksik etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Renksiz, kokusuzdur. İrritan, koroziv etkileri yoktur. Özellikle oda dezenfeksiyonunda foglama yöntemiyle buhar halinin kullanılabilirliği hastane kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde oldukça etkili olmaktadır (28, 29).

2.2.2.6. Halojen ve halojen içerikliler

Halojenler toksisiteyi az, ucuz, kolay kullanımlı ve etki spektrumu geniş bileşiklerdir. İyodoforlar ve klor bileşikleri bu gruba girmektedir

İyodin ve İyodoforlar: İyodoforlar hızlı etkili antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılabilen bileşiklerdir. Diğer dezenfektanlardan farklı olarak sulandırılmış halleri konsantre hallerine göre daha etkilidir. Bakterilere, mantarlara, mikobakterilere, virüslere karşı etkili geniş spektrumlu bileşiklerdir. Mikroorganizmalarda protein denatürasyonu yaparak enzimatik sistemlerine zarar vermek yoluyla etki gösterirler. Konsantre iyot bileşikleri ciltte irritasyon yapar, giysileri boyar, metal ve plastiklere zarar verebilir. Organik maddelerin varlığı aktivitelerini etkilemez. Cerrahi girişim öncesi cildin hazırlanmasında kullanılırlar. En yaygın kullanılanlardan birisi povidone-iyottur (6, 7)

Klor ve Klor Bileşikleri: Yüksek derecede oksitleyici özelliği sayesinde mikroorganizmalarda parçalanmalara neden olan bileşiklerdir. Yoğunluk ve temas sürelerine göre yüksek, orta, düşük düzeyde dezenfeksiyon sağlarlar. Organik maddelerin varlığı aktivitelerini azaltır. Klor içme suları, yüzme havuzlarında, gıda endüstrisinde kullanılan dezenfektandır. Klor gazı ve hipokloritler en önemli klor kaynaklarıdır (6, 7)

Hipokloritler çok eskiden beri kullanılan, ucuz, kolay elde edilen ve hızlı etkili bileşiklerdir. Sodyum hipoklorit en yaygın kullanılanıdır. Çamaşır suyundaki sodyum hipoklorit oranı %5,25 olup içerisinde 50.000 ppm serbest klor bulunur. Musluk suyuyla taze hazırlanan, kapalı opak şişelerde saklanan sodyum hipoklorit stabilitesini 1 ay kadar korur. Işıktaki yıkıma uğradıklarından, ağzı sık açılıp kapanması halinde aktif klor konsantrasyonunun azalmasına bağlı aktiviteleri azalacağından saklama koşullarına dikkat etmek gerekmektedir. Yüksek konsantrasyonları muköz membranlar, ciltte irritasyon yapar. Kullanılacağı ortama göre değişmekle beraber 1/10-1/100'e kadar sulandırılabilir.

Sodyum hipokloritin %5,25'lik çözeltisinin 1/10'luk sulandırılmış dilüsyonu CDC tarafından yere dökülen, etrafa sıçrayan kanların dezenfeksiyonu için önerilmektedir. Hipokloritler toksik klor gazı çıkışına neden olabileceğinden asitler, amonyak gibi kimyasallarla karıştırılmamalı (6, 7).

2.2.2.7. Oksitleyici ajanlar

Mikroorganizmaların protein ve lipid yapılarını denatüre ederek etki gösteren geniş spektrumlu ajanlardır. Dilüe çözeltileri güvenle kullanılabilen bu ajanların konsantre çözeltileri oldukça irritandır. Hidrojen peroksit ve parasetik asit yüksek düzey dezenfektanlardır (6).

Hidrojen peroksit, %5-20'lik konsantrasyonları bakterisidal, virüsidal, fungusidal etkili; daha yüksek konsantrasyonlarda sporosidal etkinliği olan bir ajandır. Özellikle buhar fazı oldukça sporosidaldir. Yöntemin toksik olmaması, ortama zararlı atıklar bırakmıyor olması, oda sıcaklığında da kullanılabilir olması etilen oksit ve formaldehit sterilizasyonuna tercih edilebilirliğini sağlar. Anaerobik etkinliği de olan hidrojen peroksit yara temizliğinde antiseptik olarak da kullanılır. Oda ısısında 30 dakikada yüksek düzey dezenfeksiyonun sağlandığı hidrojen peroksit dezenfeksiyonundan çıkan malzemeler çok iyi durulanmalıdır (6, 7).

Parasetik asit, hidrojen peroksit ve asetik asitin beraber oluşturduğu güçlü bir oksidize edici ajandır. Besin ve içecek endüstrisinde, sterilizasyon ünitelerinde soğuk sterilizasyonda kullanılan bir ajandır. Reaksiyon son ürünleri olarak asetik asit, su, oksijen ve hidrojen peroksit gibi ürünler olması; ayrıca artık bırakmıyor olması avantajlarıdır. Organik madde varlığından etkilenmez. Tıbbi cihazlar için kemosterilandır. Bakır, pirinç, bronz, çelik gibi metallere karşı koroziftir. Oldukça irritan olması nedeniyle tüm dezenfeksiyon, sterilizasyon işlemi kapalı bir sistemde yapılması gerekir (6, 7).

2.2.2.8. Fenoller

Mikroorganizmaların proteinlerini denatüre ederek, hücre duvar geçirgenliğini değiştirerek etki gösterirler. Bakterisidal, fungusidal, tüberkülosidal etkilidir; ancak sporlara ve zarfsız virüslere karşı etkinlikleri yoktur. Organik madde varlığından etkilenmez. Uygulandıktan sonra uzun süre yüzeylerde aktif olarak kalırlar. Fenoller tek

başına cilde, dokulara ve sistemlere oldukça toksik olduklarından fenol türevleri kullanılır. Orto-fenilfenol ve orto-benzil-para-klorofenol hastanede kullanılan fenol türevleridir. Ancak bu türevlerin etkinlikleri fenole göre daha azdır. Yarı kritik gözenekli materyallerde durulama sonrasında bile artık bırakmaları nedeniyle doku irritasyonu yaparlar. O nedenle kullanımları çok önerilmez (6, 7).

2.2.2.9. Kuaterner amonyum bileşikleri (katyonik sürfaktanlar)

Mikroorganizmaların yüzeyindeki negatif grupları hedef alan katyonik yapıdaki deterjanlardır. Gram pozitif bakterilere, gram negatif bakterilerden daha etkilidirler. Düşük düzey dezenfektan grubundadır. Organik madde varlığında, deterjanlarla, sabunlarla, sert suyla kolaylıkla aktivitelerini kaybederler. Hastanelerde genellikle kullanılmaz. Taban, mobilya, duvar gibi kritik önem taşımayan yerlerin dezenfeksiyonunda kullanılabilirler. En sık kullanılanlar benzalkonyum klorit (zefiran), benzotonyum klorittir (6, 7).

2.2.2.10. Ağır metaller

Civa, gümüş, arsenik, çinko, bakır gibi ağır metallerin iyonları germisidal etkilidirler. Çoğu bakteriostatiktirler. Ağır metaller çoğunlukla sülfidril gruplarıyla proteinle birleşip hücre proteinlerini çöktürürler; mikroorganizmaları inaktive ederler (6).

Civa klorit, aşıların inaktivasyonunda, antiserum ve antitoksinlerin korunmasında kullanılır. Gümüş nitrat, oftalmik gonoreyi önlemek amacıyla gözlere damlatılır (6).

2.2.3. Dezenfeksiyonu etkileyen faktörler

Dezenfeksiyonda amaç sporlar hariç patojen mikroorganizmaların tümü olmasa da çoğunun yok edilmesi ya da sayıca azaltılmasıdır. Ancak dezenfeksiyon sürecini de etkileyen birtakım faktörler vardır. Bunları üç ana başlık altında toplarsak (32);

- Mikroorganizmaya bağlı faktörler
- Dezenfektana bağlı faktörler
- Çevresel faktörler

2.2.3.1. Mikroorganizmaya bağlı faktörler

a) Mikroorganizmalarda doğal ve kazanılmış direnç: Mikroorganizmaların yapısal özelliklerindeki farklılıklar dezenfektanlara karşı duyarlılıklarının değişmesinde etkili olmaktadır. Doğal direnç, genellikle mikroorganizmanın dezenfektan maddeyi hücre içine alımının azalmasıyla olur. Bakteri sporları ve protozoon kistleri en dirençli grupken, vejetatif bakteriler ve zarflı virüsler en duyarlı olan gruptur.

Doğal direnç mekanizmalarının en başında sterilizasyona en dirençli yapı olan sporlar gelmektedir. Sporlar su içeriğinin az olması nedeniyle dirençlidirler. Gram negatif bakterilerin dış membran yapısının hidrofobik olması fiziksel bariyer oluşturarak dezenfektan maddenin hücre içine girişini kısıtlar. Mikobakterilerin kompleks hücre duvarı yapısı, hücre duvarının en dışındaki mikolik asitler, çok uzun karbon zincirlerinin olması – karbon zinciri uzadıkça hidrofobisite artar- bu özelliklerin toplamı mikobakteriye güçlü asit ve bazlara, toksik kimyasallara, antimikrobiyallere doğal direnç kazanmasını sağlar. Her iki bakteri grubu da gram pozitif bakterilere göre daha dirençli yapıdadırlar. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus spp.*, *Providencia stuartii* çok sayıda dezenfektana en fazla direnç gösteren bakterilerdir. *P.aeruginosa*'nın dış membran yapısının daha az geçirgen olması gerek antibiyotik gerekse dezenfektan direncinde önemli nedendir (30, 32).

Zarf içeren virüsler lipofilik olmaları nedeniyle dezenfektanlara daha duyarlıyken, zarfsız virüsler hidrofilik yapıda olmaları nedeniyle daha dirençlidirler.

Kazanılmış direnç kromozomal mutasyonlar veya plazmidler veya transpozonlar aracılığıyla olur. Dezenfektan hedefinde değişiklik olması, geçirgenlikte azalma, hücre dışına atım pompaları bu şekilde oluşan direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotiklerden farklı olarak dezenfektanlar birden çok sayıda hedefe karşı etki gösterdiklerinden, kazanılmış direncin dezenfektan direncinde ne gibi bir öneme sahip olduğu henüz netlik kazanmış değildir (32).

b)Mikroorganizma sayısı: Diğer şartların aynı kalması halinde mikroorganizma sayısı ne kadar çoksa, dezenfektanın o mikroorganizmaları öldürmek için daha fazla zamana ihtiyaç duyacaktır (32).

c)Biyofilm oluşumu: Canlı veya cansız yüzeye bağlı ekstraselüler polimerik madde içinde iyi organize olmuş mikrobiyal topluluğa biyofilm denir. Bakterilerin katı yüzeyle teması sonrasında biyofilm tabakası üzerinde bakteriler çok hızlı kolonize olurlar. Bu

tabakanın oluşmasıyla dezenfektanların mikroorganizmalara ulaşması zorlaşırken, bir yandan da biyofilm tabakadan salınan bir takım nötralizan kimyasallar ve enzimler sayesinde dezenfektanlar etkisiz hale getirilebilmektedirler. Tüm bunların yanısıra biyofilm tabakasında yer alan mikroorganizmalar değişime uğrayarak daha dirençli hale gelebilmektedirler (31, 32).

2.2.3.2. Dezenfektana bağlı faktörler

a) Dezenfektanın tipi ve konsantrasyonu:

Kullanılacak malzemenin risk düzeyine göre hangi yöntemin ve hangi dezenfektanın kullanılacağı belirlenir. Spaulding buna göre araçları kritik, yarı-kritik, kritik olmayan araçlar ve maddeler olarak üçe ayırmıştır.

Kritik araçlar normalde steril olan dokular, vücut boşlukları, organlara temas eden araçlardır. Cerrahi aletler, implantlar, kataterler, tüm intravasküler aletler bu gruba giren aletlere örneklerdir. Bu aletlerde hedef bakteri sporları da dahil olmak üzere tüm mikroorganizmalardan arındırmak, steril etmektir. Basıncılı buhar, hidrojen peroksit, plazma etilen oksit veya >%2 gluteraldehit, %7.5'lük hidrojen peroksit gibi kimyasal sterilizan maddelerle bu kritik aletlerin sterilizasyonu sağlanabilir.

Yarı kritik araçlar mukoza zarına veya bütünlüğü bozulmuş deriye temas eden ancak vücuda penetre olmayan araçlardır. Endoskoplar, anestezi cihazları, solunum cihazları, endokaviter problemler gibi aletler bu gruba girerler. Yarı kritik araçların bakteri sporlarının büyük çoğunluğu hariç tüm mikroorganizmalardan arındırılmış olması gerekir. >%2 gluteraldehit, %1 hidrojen peroksit+ %0.08 perasetik asit, klor ve klor bileşikleri gibi yüksek düzey dezenfektanlar bu aletlerin dezenfeksiyonunda kullanılabilir.

Kritik olmayan araçlar ve maddeler sadece sağlam deriyle temasa geçen, mukoza zarına veya bütünlüğü bozulmuş deriye temas etmeyenlerdir. Komodin, yatak kenarlıkları, stetoskop, tansiyon aleti, yerler, duvarlar bu gruba giren araç ve malzemelerdir. Bu araçların dezenfeksiyonunda hedef vejetatif bakteriler, mantarlar, zarflı virüslerin uzaklaştırılmasıdır. %70-90'lık izopropil alkol, klor 100 ppm, kuvaterner amonyum bileşikleri bu aletlerin düşük düzey dezenfeksiyonunda kullanılabilir.

Dezenfektanların önemli bir kısmı konsantre halde bulunurlar ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda sulandırılarak kullanılırlar. Eğer firma tarafından önerilenden daha düşük konsantrasyonda kullanılacak olsa etkinlikleri beklenenden düşük olabileceği gibi

olması gerekenden yüksek düzeyde kullanılması hem aletlere kimyasal hasar verebilir hem de dezenfektanın toksik etkileri artmış olur. Hazırlanan solüsyonlar uzun süre stabil olarak kalmadığı için solüsyon içerisindeki aktif maddenin konsantrasyonu zamanla çeşitli nedenlere bağlı olarak azalabilmektedir (7, 32).

b) Dezenfeksiyonun Süresi:

Bir aletin dezenfeksiyonunda sürenin önerilenden uzun tutulması alette irreversibl hasar oluşturabileceğinden yararsızdır. Dezenfeksiyonun süresi araçların infeksiyon riski düzeyine göre belirlenir ve her dezenfektana göre değişebilen bu süre üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmalıdır.

Kritik araçlarda hedef sporlar dahil yok edilmek suretiyle sterilizasyon olduğu için bu süre dezenfektan türüne göre 6-20 saat olabilir. Yarı kritik araçlarda yüksek düzey dezenfeksiyon seçilir ve seçilen dezenfektanın türüne göre 12-45 dakika yeterlidir. Kritik olmayan malzemelerde aracın cinsine göre değişmekle beraber minimum 1dk olmak üzere en fazla 10 dk'lık uygulama yeterlidir (32).

2.2.3.3. Çevresel faktörler

a) Ortamın pH'sı ve işlemin ısısı:

Ortamın pH düzeyindeki uç değerler mikroorganizmalarının çoğalmalarını etkilerler. Aynı zamanda ortam pH'sında meydana gelebilecek değişiklikler dezenfektanların molekül yapılarını bozarak antimikrobiyal aktivitelerini etkilerler. Ortam pH'sının artması bazı dezenfektanların etkilerini artırırken (örn: gluteraldehit), bazılarının aktivitelerini azaltabilir (örn: hipokloritler).

Dezenfektanların önemli bir kısmında ısı arttıkça dezenfektanın aktivitesi artar. Isı yüzey gerilimini azaltarak dezenfektan solüsyonunun ıslatılmasını kolaylaştırır ve kimyasal reaksiyon hızlanır (7, 32).

b) Kullanılan suyun sertliği:

Kullanılan suyun kalitesi temizlik sürecinde önemli bir faktördür. Eğer suda fazla miktarda kalsiyum ve magnezyum tuzu varsa sertlik derecesi artar. Bu kalsiyum ve magnezyum tuzları zamanla araçlar üzerinde birikip kalıntıların oluşmasına yol açar. Bu

kalıntılar da dezenfektanın ortama ya da alete yeterince nüfuz etmesine engel teşkil edebilir.

Suların filtre edilmesi, distilasyonu, ters osmosla iyonlarından arındırılması ve saf su oluşturulması muhtemel sorunların önlenmesi ve kaliteli dezenfeksiyonun ortaya çıkmasında gereklidir (7, 32).

c) Organik ve inorganik maddelerin varlığı ve tipi (temizlik)

Her türlü sterilizasyon ve dezenfeksiyon işleminin ilk ve vazgeçilmez aşaması temizliktir. Özellikle tekrar tekrar kullanılan aletler sterilize ve dezenfekte edilmeden mutlaka temizlenmelidir.

Organik maddelerin varlığında aletlerdeki kir yükü artacağından korozyon riskini beraberinde getirir. Kan, mukus, dışkı, doku parçaları gibi organik atıklar mikroorganizmayı çevrelediğinden dezenfektanın mikroorganizmaya geçişini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktördür. O nedenle bu kirlerin kuruyup alete sıkıca yapışmasına fırsat vermeden aleti en kısa zamanda bol su ile yıkamak gereklidir. Kan, doku gibi organik kirler daha çok protein yapıda olduğundan aletlerdeki bu kirleri uzaklaştırırken kullanılan suyun sıcaklığı da önemlidir. Suyun sıcaklığının 45°C veya daha düşük derecelerde olması uygundur. Sıcaklığın daha yüksek düzeyde olması proteinlerin koagüle olarak aletlere iyice yapışmasına böylece uzaklaştırılmasının güçleşmesine neden olacaktır. Lipid artıklar suda çözünmediğinden beraberinde suyun maddelerle temasını kolaylaştırarak yüzey gerilimini düşüren kimyasal maddelere (sümfaktan) ihtiyaç gösterirler.

Endoskop gibi eklem yerleri olan çoğul parçalı aletlerin dezenfeksiyonunda aletlerin tüm yüzeyinin dezenfektanla temas etmesi ve dezenfektan solüsyonun aletin bütün parçalarına, içine penetrasyonu sağlanmalıdır (7, 32).

2.2.4. Dezenfektanlara direnç gelişim mekanizmaları

Dezenfektanlara karşı direnç gelişimi de antibiyotiklere karşı direnç gelişimi gibi oldukça önemli bir konudur. Dezenfektanlara direnç gelişimi tıbbi cihaz ve aletlerin yetersiz dekontaminasyonuna ve buna bağlı çapraz infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bakterilerde dezenfektan direnci gelişiminde etkili olan mekanizmalar;

- a) **Hedef değişikliği:** Dezenfektan maddenin bakteri hücreesindeki hedefinin değişikliğe uğramasıdır. Antibiyotikler hücredeki spesifik bir hedefi etkilerken dezenfektan maddelerin hücrede genelde çok sayıda etkiledikleri hedef yapıları veya molekülleri vardır.
- b) **İmpermeabilite:** Hücre içerisinde dezenfektan madde birikiminin engellenmesi dezenfektan direncine yol açar. Gram negatif bakterilerdeki kazanılmış dezenfektan direncinde permeabilitenin azalmış olması rol oynar. Bu permeabilite değişiklikleri; hücre yüzeyinin hidrofobik yapısındaki değişiklikler, dış membran ultrastrüktüründeki değişiklikler, dış membran protein kompozisyonundaki değişiklikler, dış membran yağ asidi kompozisyonundaki değişikliklerden oluşmaktadır. Dış membran dezenfektan direncinde önemli bir yere sahiptir. Gram negatif bakteriler gram pozitif bakterilere göre dezenfektanlara daha dirençli olduklarından onların dış membranının harabiyete uğratılması dezenfektan duyarlılığını artırır. Biyofilm tabakası da daha önceden bahsedildiği gibi dezenfektanlara karşı dirençte önemlidir. Biyofilm içerisinde üreyen bakterilerde dezenfektanlara karşı direnç görülmesi, biyofilm tabakasının dezenfektan maddenin permeabilitesini engelliyor olmasından kaynaklanmaktadır. Bu tabaka antibiyotiklere dirençten de sorumludur.
- c) **'Efflux' pompaları:** Bakterilerde bulunan bazı 'efflux' sistemleri geniş spektrumlu olup birbirinden farklı yapıdaki birçok dezenfektanın hücre dışına atılımını sağlamaktadır. 'Multidrug efflux' (MDR) olarak da adlandırılan sistemden sorumlu genler genellikle plazmidler tarafından kodlanırlar (33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Örneklerinde Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarının İzole Edilmesi

Bu çalışma Ağustos - Kasım 2015 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2012 yılı Ocak ayından 2014 yılı Haziran ayına kadarki zaman diliminde farklı poliklinik ve servislerden gelen rektal sürüntü, gayta, idrar, kan, plevral mayi, yara yeri gibi değişik vücut örneklerinden izole edilen vankomisine dirençli *E. faecium* suşları dahil edilmiştir. İzolasyonu yapılan suşlar çalışma yapılıncaya kadar -80 °C' de muhafaza edilmiştir. Mükerrer hasta örnekleri çıkarıldıktan sonra 218 VRE suşundan $\alpha=0.05$, $p=0.04$, $d=0.038$, $t=1.96$ olarak alındığında örnekleme 218 örnekten 69 örnek alınmasına karar verilmiştir ($n=nt^2 pq/(n-1)d^2 + t^2 pq$). Alınacak örnekler belirlenirken sistematik örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Başlangıç sayısı rassal sayılar tablosu kullanılarak belirlenmiştir.

69 adet hastalardan izole edilen suşların yanı sıra *E. hirae* (ATCC 10541), *P. aeruginosa* (ATCC 15442), *S. aureus* (ATCC 6538), *E. coli* (ATCC 10536), *E. faecium* (ATCC 6057) , *E. faecalis* (ATCC 29212) standart suşları dahil olmak üzere 6 adet standart suşun eklenmesiyle toplam 75 bakteri suşu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalardan alınan perirektal sürüntü örnekleri ve diğer bölgelerden gelen kültürler iki ayrı besiyerine ekilmiştir. Birinci olarak laboratuvarımızda uygun şartlarda hazırlanan içerisinde 6 µg/ml vankomisin bulunan kanlı besiyerine ekimi yapılan örneğin ikinci olarak da Enterococel Agar'a (Becton Dickinson, USA) eş zamanlı ekimi yapıldı. 24 saatlik inkübasyon sonrası kanlı besiyerinde esmer 1-2 mm'lik koloniler araştırıldı. Enterococcosel agarda ise siyah renkli koloniler araştırıldı. 24 saatlik inkübasyonda üremenin olmadığı besiyerleri inkübasyonlarının 48. ve 72. saatlerinde tekrar değerlendirildi. Üremenin olmadığı besiyerlerinde işlem sonlandırıldı. Her iki besiyerinde tarif edilen bu koloniler görüldü ise o kolonilerden katalaz testi ve gram boyama yapıldı. %3'lük hidrojen peroksitle yapılan katalaz testi negatif bakterilerden gram boyamasında gram pozitif kok şeklinde görülen koloniden ileri identifikasyon testleri yapılmak üzere %5 Koyun Kanlı agara (Salubris, Türkiye) pasajlar yapıldı. Pasajlarda üreyen bakterilerin katalaz negatifliği ve gram boyada gram pozitif koklar olduğu teyit edildikten sonra Phoenix 100® (Beckton Dickinson, USA) tam otomatize sistemiyle identifikasyonu

yapıldı. İdentifikasyon sonucunda Vankomisine dirençli gözükten *E. faecium* suşları çalışmaya alındı. Hastane enfeksiyonları açısından önem arz etmeyen VanC tipi yapısal direnç gösteren enterokoklar (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavascens*) çalışmaya alınmadı. Her hastadan izole edilen şuslardan yalnızca bir suş işleme alınmıştır.

3.2. Epidemiyolojik Verilerin Toplanması

Çalışmada kullanılacak bakteri suşlarının elde edildiği hastalara ait yaş, cinsiyet, tarih, örneğin gönderildiği bölüm, bakteri türü gibi bilgiler hastanenin bilgi işlem sisteminden alınarak düzenlenmiştir.

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Yapılması

Hastalardan elde edilen bakteriler Phoenix 100® (Beckton Dickinson, USA) tam otomatize mikrobiyoloji sistemiyle identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerine alınmıştır. Bu cihazda kullanılan panellerde mikroorganizmanın identifikasyonu amaçlı ID, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarını vereceği AST kısımları vardır. ID kısmında 51 kuyucuk bulunur. Bu kuyucukların 45 tanesinde kuru biyokimyasal substratlar vardır, 2 tane floresan kontrol kuyucuğu vardır. AST kısmında 84 antimikrobiyal ajanın olduğu kuyucuk ve bir büyüme kontrol kuyucuğu olmak üzere 85 kuyucuktan oluşmuştur. % 5 Koyun Kanlı besiyerine (Salubris, Türkiye) pasajlanan katalaz negatif, gram pozitif, pirolidonil arilamidaz (pirolidonaz PYRaz) üretimi pozitif suşların kolonisinden Phoenix'in identifikasyon işleminde kullanılan ID tüpünün içine 0.5 Mc Farland bulanıklığı oluşturacak kadar aktarılır. ID tüpünden de 20 µl alınarak AST tüpüne aktarılır. AST tüpüne 1 damla da indikatöründen damlatıldıktan sonra ID tüpündeki bakteri süspansiyonu panelin ID kısmına; AST tüpündeki süspansiyon panelin AST kısmına dökülür. Bu bölümlerdeki kuyucuklara süspansiyonun homojen dağılımı görüldükten sonra panel cihaza verilir. AST kısmı broth bazlı mikrodilüsyon yöntemi kullanarak sonuç vermektedir. Cihaz içerisindeki redoks indikatör sayesinde kuyulardaki antimikrobiyal ajan varlığında üremenin var olup olmadığını bakteriyel turbiditeye bağlı indikatörde meydana gelen değişimin ölçülmesiyle tespit edilir. Vankomisin için MİK değeri >16µg/ml olan izolatlar, teikoplanin için MİK değeri >16µg/ml olan izolatlar tespit edildiğinde otomatik olarak cihaz tarafından dirençli olarak kabul edilmektedir.

3.4. Dezenfektan Etkinliğinin Araştırılması

Dezenfektan etkinliğinin araştırılması için suşlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na transfer edildi. Suşların -80°C'de muhafazası ve testin tüm aşamaları burada yapılmıştır.

VRE suşlarının dezenfektan duyarlılıklarının araştırılmasında Avrupa birliği ülkelerinde kullanılan kimyasal dezenfektanlar ve antiseptiklerin bakterisidal aktivitelerinin değerlendirilmesi için kantitatif (nicel) süspansiyon deneyi yöntemi EN 1276 (Mart 2010) kullanılmıştır.

Çalışmada dezenfektan olarak Akacid plus'ın %0.1 ve %0.5'lik konsantrasyonu, klorhekzidin'in %4'lük konsantrasyonu, %5'lik sodyum hipokloritin 1/10 ve 1/100'lük dilüsyonları kullanılmıştır.

Kantitatif süspansiyon test yöntemi:

Kantitatif süspansiyon test yönteminde 0.5 Mc Farland bulanıklığında test edilecek bakteri süspansiyonundan hazırlanır. İçerisinde kirletici madde bulunan (sığır albümini) tüp içerisine konulup bir ön karışım zamanından sonra dezenfektan madde tüpün üzerine ilave edilir. Belirli temas süresi geçtikten hemen sonra karışımdan bir miktar alınır içerisinde dezenfektanın etkisini durdurmak için konulan nötralizan maddenin olduğu tüpün içerisine bırakılır. Beş dakikalık nötralizasyon süresi sonunda iki adet 1 ml nötralize edilmiş süspansiyondan alınarak 2 adet TSA (Salubris, Türkiye) besiyerine ekimi yapılır. 36 ± 1 °C'de inkübasyona bırakılır. 24 saatlik inkübasyonun sonunda canlı kalan bakteri kolonileri sayılır. Logaritmik azalma hesaplanır.

Dezenfeksiyon işleminde, dezenfektanın etkili olması için canlı bakteri sayısında en az 5 log₁₀'luk (10⁵'lik) azalma olması gereklidir.

Zorunlu test mikroorganizmaları:

Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442

Escherichia coli ATCC 10536

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Enterococcus hirae ATCC 10541

Zorunlu sıcaklık

Test için zorunlu sıcaklık 20 ± 1 °C'dir.

Temas süresi

Testteki zorunlu temas süresi $t= 5$ dk, el dezenfektanları için $t=1$ dk'dır. İlave temas süreleri 1dk, 15 dk, 30 dk, 60 dk arasından seçilebilir. Bu çalışmada 1. dk, 5. dk, 15. dk, 30. dk.'lardaki dezenfektan etkinlikleri araştırıldı.

Resim 1. Benmaride 21°C'de tutulan deney tüpleri



Bakteri Süspansiyonları

-80°C'de saklanan suşlardan TSA besiyerlerine pasaj yapılarak stok kültürleri yapılmıştır. 24 saat 36 ± 1 °C'de inkübasyonu yapılan stok kültürden ikinci pasaj yapılarak subkültür işlemi yapılmıştır. Subkültür de aynı şartlarda inkübe edildikten sonra çalışmada kullanıma hazır hale gelmiştir. Kullanmış olduğumuz standart gereği (EN:1276) üçüncü kez pasaj işlemi yapıldıktan sonraki kültür de çalışmada kullanılabilir. Ancak kesinlikle dördüncü bir pasajlama işleminden elde edilen suşlar çalışmada kullanılmamıştır.

Çalışma için her bir bakteriden iki farklı bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Test süspansiyonu (N); dezenfektan duyarlılık testlerini yürütmede kullanılan bakteri süspansiyonudur. Validasyon süspansiyonu (N_v); kontrol deneylerinde kullanılan bakteri süspansiyonudur.

Test süspansiyonunun hazırlanması (N):

Çalışmada TSA besiyerinde üremiş bakteri kolonilerinden birkaç adet alınarak içerisinde dilüent bulunan tüp içerisine süspansiyon edilir. Homojen bir karışım haline gelmesi

için mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak homojen bakteri süspansiyonu hazırlanır. Süspansiyondaki bakteri sayısının $1,5 \times 10^8$ - $5,0 \times 10^8$ arasında olması gereklidir. Bu bakteri sayısı spektrofotometrik yöntemle (Spec Nephelometer, BD, USA) ayarlanmıştır. Sonrasında bakteri sayısının hesaplanması için seri dilüsyonlar yapılmıştır. Bunun için 7 adet tüp hazırlanarak herbirinin içerisine 2700 µl dilüent konulur. Tüplere 1'den 7'ye kadar numaralar verilir. Test süspansiyonunun olduğu tüpten 300 µl alınarak içinde dilüent bulunan 1. tüpe aktarılır (1/10 dilüsyon). 1. tüpten aynı şekilde 300 µl alınarak 2. tüpe aktarılır (1/10 dilüsyon). Bu şekilde 7. tüpe kadar dilüsyonu yapılarak son tüpten 300 µl dışarı atılır. Böylece 10^{-1} 'lik dilüsyondan 10^{-7} 'ye kadar dilüsyon yapılır. 10^{-7} 'lik dilüsyonun olduğu 7. tüpteki dilüsyondan ikişer adet 1 ml alınıp 2 adet TSA besiyerine ekimi yapılır. Aynı şekilde 6. tüpten de ikişer adet 1 ml alınıp 2 adet TSA besiyerine ekimi yapılır. Petrilerin 24 saat 36 ± 1 °C'de inkübasyonu yapıldıktan sonra yedinci ve altıncı tüpteki koloniler sayılır. $N_{10^{-7}}$ ve $N_{10^{-6}}$ olmak üzere koloni sayıları hesaplanarak ortalaması alınarak N hesaplanır. N_0 değeri başlangıçtaki koloni sayısının (N) 1/10'udur. Temas süresinin hemen öncesindeki bakteri sayısıdır. Çünkü çalışma prosedüründe içinde 100 µl kirletici olan (sığır albümini) tüpün içine 100 µl test süspansiyonundan ilave edilir. 2 dakikalık ön karışım zamanından sonra üzerine 800 µl çalışılacak dezenfektan eklenir. Bu şekilde başlangıçtaki koloni sayısı olan N değeri 1/10 oranında azalarak N_0 değeri elde edilmiş olur.

Validasyon süspansiyonunun hazırlanması:

Validasyon süspansiyonu deney şartlarının kontrolü, metodun validasyonu, nötralizör toksisite testi gibi deneyin kontrolünün yapıldığı testler için hazırlanan süspansiyondur. Validasyon süspansiyonu hazırlamak için 2 tüp daha kullanılır. Bu tüplerden birincisinin içine 3000 µl dilüent, ikincisinin içine 2700 µl dilüent konulur. Daha önceden hazırlanan tüplerden 5. tüp olan 10^{-5} 'lik dilüsyon tüpünden 1000 µl dilüent alınarak sonraki hazırlanan tüplerden 3000 µl dilüent bulunan ilk tüpe aktarılır. Böylece 1/4'lük bir dilüsyonu sağlanır. Bu çeyrek dilüsyonun sağlandığı tüpten sonraki hazırlanan içinde 2700 µl dilüent bulunan 2. tüpe 300 µl aktarım yapılarak 1/10'lük dilüsyonu yapılır. Tüm bu işlemlerden sonra 1/10'lük son dilüsyonun yapıldığı tüpten iki adet 1'er ml alınarak iki adet TSA besiyerine ekimi yapılır. 36 ± 1 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyonun sonunda koloniler sayımı yapılarak ortalaması alınıp 10 ile çarpılarak N_V değeri bulunur.

Kontrol deneyleri:

- **Deney şartlarının kontrolü (A):**

Birinci deneyimiz deney şartlarının kontrolü olup bu testle seçilen deney şartlarının validasyonu ve/veya test şartlarının letal etkisinin olmadığına doğrulanması amaçlanır. A deneyinde sert su ile kirletici maddenin (sığır albümini) mikroorganizmaya etkisi incelenir. Bunun için içerisinde 1 ml kirletici madde olan deney tüpünün içerisine 1ml validasyon süspansiyonundan (N_v) ve 8 ml sert sudan ilave edilip 21°C 'de su banyosunda belirlenen temas süresi kadar bekletilip sürenin sonunda iki adet 1'er ml örnek alınır. Bu örnekler iki adet TSA besiyerine ekilip $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda petrilerdeki üreyen koloni sayısı not edilir.

- **Nötralizörün kontrolü (B):**

İkinci deneyimiz nötralizörün kontrolü (B) olup bu deneyle nötralizörün toksisitesinin olmadığına gösterilmesi amaçlanır. B deneyinde içerisinde 8 ml nötralizör bulunan tüpe 1 ml su ilave edilir. Üzerine de 1 ml validasyon süspansiyonundan ilave edilerek 21°C 'deki su banyosunda nötralizasyon süresi olan 5 dk kadar beklenir. Sürenin sonunda iki adet 1 ml örnek alınıp iki TSA besiyerine ekimi yapılır. $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda petrilerdeki üreyen koloni sayısı not edilir.

- **Metodun validasyonu (C)**

Üçüncü deneyimiz metod validasyonu (C) olup nötralizörün dezenfektan maddeyi nötralize edip etmediğini test etmek amaçlanır. Bunun için içerisinde 1ml kirletici madde bulunan tüpün üzerine 1ml dilüent, 8 ml test edeceğimiz dezenfektandan eklenir. 21°C 'de su banyosunda temas süresi kadar beklendikten sonra bu karışımdan 1ml alınıp içerisinde 8 ml nötralizör bulunan ikinci deney tüpüne eklenir. Karışımla nötralizör nötralizasyon süresi olan 5 dk kadar bekletilir. Üzerine 1 ml validasyon süspansiyonundan eklenir. 21°C 'deki su banyosunda 30 dk bekletildikten sonra iki adet 1 ml örnek alınarak 2 TSA besiyerine ekilir. $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda petrilerdeki üreyen koloni sayısı not edilir.

3.5. Gereçler

3.5.1. Laboratuvar gereçleri

Otoklav

Su banyosu

Etüv

Ph-metre

Kronometre

Mekanik karıştırıcı (Vortex)

Membran filtresi

Buzdolabı

Derin dondurucu

Ayarlanabilir otomatik pipetler ve pipet uçları

Cam boncuk

Cam şişeler

Halka ve iğne uçlu öze

Eküvyon

Mc Farland ölçüm cihazı

Metal tüp sporu

Polikarbonat tüp

3.5.2. Test maddeleri

a)Su

Otoklavda steril edilmiş taze distile su.

b)TSA besiyeri

-Trypton.....15gr

-Soya peptonu.....5 gr

-Sodyum klorür (NaCl).....5 gr

-Agar.....15 gr

-Distile su.....1000 ml

c)Dilüent

Tripton sodyum klorid

- Tripton.....1 gr
- Sodyum klorür.....8.5 gr
- Distile su1000ml

d)Nötralizör

- Polisorbat 80.....30 gr
- Saponin.....30 gr
- Lesitin.....3 gr
- Histidin.....1 gr
- Sistein.....1 gr
- Sodyum tiyosülfat.....5 gr
- Dilüent1000ml

e) Sert su

Solüsyon A

- MgCl₂ 19,84 g.
- CaCl₂ 46,24 g.
- Distile su 1000 ml.

*Solüsyon A otoklavda sterilize edilir, buzdolabında en fazla 1 ay saklanarak kullanılır.

Solüsyon B

- NaHCO₃ 35,02 g.
- Distile su 1000 ml.

*Membran filtrasyon yöntemiyle sterilize edilir, buzdolabında en fazla 1 hafta saklanarak kullanılır.

Sert su çalışma solüsyonu:

- 6 ml. solüsyon A
- 8 ml. solüsyon B
- 1000 ml distile su

*Ph'sı 7.0 ± 0.2 olmalıdır. Çalışmalardan önce taze hazırlanıp 12 saat içinde kullanılır.

f) Kirletici madde

- Temiz şartlar:
 - 0,3 gr sığır albümini (Wicent Inc, Canada)
 - 100 ml distile su

*Membran filtrasyonla steril edilir. 1 ay içinde buzdolabı şartlarına saklanarak muhafaza edilir.

Testteki final sığır albümin konsantrasyonu 0,3 gr/l'dir.

- Kirli şartlar:
 - 3 gr sığır albümini (Wicent Inc, Canada)
 - 100 ml distile su

*Membran filtrasyonla steril edilir. 1 ay içinde buzdolabı şartlarına saklanarak muhafaza edilir.

Testteki final sığır albümin konsantrasyonu 3 gr/l'dir.

g) Dezenfektan ve antiseptik maddeler

Akacid plus :

Çalışmamızda Akacid plus'un (Akafog®, 5A-1210, Austria) %0.1 ve %0.5'lik konsantrasyonları kullanıldı. Akacid plus'un % 0.1'lik konsantrasyonu hazırlanırken %1'lik Akacid plus'dan 10 cc alınıp üzerine 90 cc ise steril distile su ilave edilerek steril kaba konuldu.

%0.5'lik Akacid plus hazırlanırken de %1'lik Akacid plus'dan 50cc alınıp üzerine 50 cc steril distile su ilave edilerek steril kaba konuldu.

Her iki konsantrasyonun hazırlanması çalışmadan hemen önce yapıldı.

Klorhekzidin diglukonat :

Çalışmada klorhekzidin diglukonatın %4'lük konsantrasyonunun (Acar Kimya, Türkiye) etkinliği araştırıldı. %25'lik klorheksizin diglukonattan 16 cc alınıp üzerine 84 cc steril distile su ilave edilerek steril kaba konuldu.

Klorhekzidin diglukonatın %4'lük konsantrasyonu da çalışma öncesi taze olarak hazırlandı.

Sodyum hipoklorit:

Sodyum hipokloritin %5'lik konsantrasyonu çamaşır suyu olarak bilinen konsantrasyondur.

Çalışmada sodyum hipoklorit'in %5'lik konsantrasyonunun (Carlo Erba, Türkiye) 1/10 ve 1/100 sulandırımının etkinliği araştırıldı. 1/10'luk sulandırımı için 10 cc çamaşır suyu üzerine 90 cc steril distile su kullanıldı. 1/100'lük sulandırım için 1 cc çamaşır suyu üzerine 99 cc steril distile su ilave edildi.

Çamaşır suyunun 1/10'luk ve 1/100'lük sulandırımı da taze olarak hazırlanıp çalışmada kullanılmıştır.

3.6. İstatistik Yöntem

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından dezenfektan maddesi dozlarının dakikalara göre değişimini karşılaştırmada Tekrarlanan Ölçümlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır

3.7. Çalışma Onayı

Bu uzmanlık tezi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izniyle (26.06.2014 tarih, karar no:2014-06/08) yapılmış, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 2015-TF-U014 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Suşların Genel Özellikleri

Çalışmada 69 *E. faecium* suşu kullanılmıştır. Bu suşların izole edildiği hastaların yaş ortalaması 54,55 (min:0, max:93, SS:26.2)'dür. Klinik örneklerin geldiği servislerdeki hastaların yaş ortalamasına bakıldığında aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya katılan kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların 42'si (%60,8) erkek, 27'si (%39,1) kadın olduğu belirlendi. Hastaların cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İzolatların 18'i (%26) 2012 yılına, 31'i (%44,9) 2013 yılına, 20'si (%28,9) 2014 yılına aitti. Yoğun bakımda yatmakta olan hastalar ise %21,7'lik kısmı oluşturmaktadır. Hastaların 67'si (%97) yatan hasta iken 2'si(%3) ayaktan hastaydı. Çalışmada kullanılan 69 enterokok suşuna ait epidemiyoloji verileri Tablo 4'de verilmiştir.

Enterokok suşları en çok iç hastalıkları servisinden 34 (%49,3) gelen örneklerden izole edilmiştir. İkinci sıklıkla yoğun bakım (erişkin+pediatri) hastalarından 15 (%21,7) izole edilmiştir. Diğer servislerden izole edilen suşların sayısı ve yüzdeleri Tablo 5'de verilmiştir.

Enterokokların en sık izole edildiği örnek türü 45 örnekle (%65,2) rektal sürüntü örnekleriydi. İkinci sıklıkla izole edilen örnek 15 (%21,7) örnekle idrardı. Diğer örneklere ait sayı ve yüzde oranları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 4. Çalışılan enterokok izolatlarına ait epidemiyolojik veriler

SUŞ NO	SERVİS	CİNS	YAŞI	MATERYAL	YATIŞ TARİHİ
1	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	73	Kan	2012
2	İç Hastalıkları	E	78	İdrar	2012
3	İç Hastalıkları	K	80	İdrar	2012
4	Acil	E	60	Plevra Sıvısı	2012
5	İç Hastalıkları	K	70	İdrar	2012
6	İç Hastalıkları	E	74	Kan	2012
7	İç Hastalıkları	K	43	İdrar	2012
8	İç Hastalıkları	K	59	İdrar	2012
9	İç Hastalıkları	E	43	İdrar	2013
10	İç Hastalıkları	K	84	İdrar	2013
11	İç Hastalıkları	E	75	Asit Sıvısı	2013
12	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	62	İdrar	2013
13	İç Hastalıkları	K	82	Kan	2013
14	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	65	Kan	2013
15	İç Hastalıkları	K	65	İdrar	2013
16	Yoğun Bakım (Erişkin)	K	83	İdrar	2013
17	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	60	İdrar	2013
18	İç Hastalıkları	E	55	Kan	2013
19	Pediatri	E	1	Kan	2013
20	Pediatri	E	1	İdrar	2013
21	İç Hastalıkları	E	67	İdrar	2014
22	Kardiyoloji	E	86	İdrar	2014
23	Enfeksiyon Hast.	K	46	İdrar	2014
24	Yoğun Bakım (Pediatri)	E	6	Rektal Sürüntü	2012
25	Yoğun Bakım (Pediatri)	E	0	Rektal Sürüntü	2012
26	Üroloji	K	82	Rektal Sürüntü	2012
27	İç Hastalıkları	E	48	Rektal Sürüntü	2012
28	Genel Cerrahi	K	47	Rektal Sürüntü	2014
29	Yoğun Bakım (Erişkin)	K	54	Rektal Sürüntü	2014
30	İç Hastalıkları	E	66	Rektal Sürüntü	2012
31	İç Hastalıkları	E	75	Rektal Sürüntü	2012
32	Pediatri	K	11	Rektal Sürüntü	2012
33	Pediatri	E	9	Rektal Sürüntü	2012
34	İç Hastalıkları	E	59	Rektal Sürüntü	2012
35	İç Hastalıkları	K	77	Rektal Sürüntü	2013

Tablo 4'ün devamı: Çalışılan enterokok izolatlarına ait epidemiyolojik veriler

SUŞ NO	SERVİS	CİNS	YAŞI	MATERYAL	YATIŞ TARİHİ
36	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	64	Rektal Sürüntü	2014
37	Yoğun Bakım (Pediatri)	E	0	Rektal Sürüntü	2013
38	İç Hastalıkları	K	72	Rektal Sürüntü	2013
39	Genel Cerrahi	K	73	Rektal Sürüntü	2014
40	Pediatri	E	0	Rektal Sürüntü	2013
41	Genel Cerrahi	E	50	Rektal Sürüntü	2013
42	Pediatri	E	12	Rektal Sürüntü	2013
43	Genel Cerrahi	K	49	Rektal Sürüntü	2013
44	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	79	Rektal Sürüntü	2013
45	İç Hastalıkları	K	50	Rektal Sürüntü	2013
46	İç Hastalıkları	E	48	Rektal Sürüntü	2013
47	Genel Cerrahi	K	46	Rektal Sürüntü	2013
48	Pediatri	E	14	Rektal Sürüntü	2013
49	İç Hastalıkları	K	36	Rektal Sürüntü	2013
50	İç Hastalıkları	K	93	Rektal Sürüntü	2013
51	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	28	Rektal Sürüntü	2014
52	İç Hastalıkları	E	78	Rektal Sürüntü	2013
53	İç Hastalıkları	E	26	Rektal Sürüntü	2013
54	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	63	Rektal Sürüntü	2014
55	Enfeksiyon Hast.	K	71	Rektal Sürüntü	2014
56	İç Hastalıkları	K	66	Rektal Sürüntü	2014
57	Genel Cerrahi	K	61	Rektal Sürüntü	2013
58	İç Hastalıkları	K	68	Rektal Sürüntü	2013
59	İç Hastalıkları	E	80	Rektal Sürüntü	2013
60	Yoğun Bakım (Erişkin)	E	66	Rektal Sürüntü	2014
61	İç Hastalıkları	K	79	Rektal Sürüntü	2014
62	Enfeksiyon Hast.	E	68	Rektal Sürüntü	2014
63	İç Hastalıkları	E	80	Rektal Sürüntü	2014
64	Pediatri	K	13	Rektal Sürüntü	2014
65	İç Hastalıkları	E	59	Rektal Sürüntü	2014
66	İç Hastalıkları	E	78	Rektal Sürüntü	2014
67	Yoğun Bakım (Pediatri)	E	7	Rektal Sürüntü	2014
68	İç Hastalıkları	E	61	Rektal Sürüntü	2014
69	İç Hastalıkları	E	80	Rektal Sürüntü	2012

Tablo 5. Çalışılan enterokokların kliniklere göre dağılımı

Servis	n	%
İç Hastalıkları	34	49,3
Yoğun Bakım (Erişkin)	11	15,9
Pediatri	8	11,6
Genel Cerrahi	6	8,7
Yoğun Bakım (Pediatri)	4	5,8
Enfeksiyon Hastalıkları	3	4,3
Acil	1	1,4
Kardiyoloji	1	1,4
Üroloji	1	1,4
Toplam	69	100,0

n: İzolat sayısı

Tablo 6. Örnek türüne göre dağılım

Materyal	n	%
Rektal Sürüntü	45	65,2
İdrar	15	21,7
Kan	6	8,7
Plevra Sıvısı	1	1,4
Asit Sıvısı	1	1,4
Gayta	1	1,4
Toplam	69	100,0

n: İzolat sayısı

4.2. Çalışmadaki Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri

Çalışmada en duyarlı bulunan antibiyotikler; daptomisin, linezolid ve qinupristin/dalfopristin olarak bulunmuştur. Daptomisin 65 suшта test edilmiş olup hiçbirinde direnç tespit edilmemiştir (%0). Duyarlılık daptomisinde %100 olarak görülmüştür. İkinci sıklıkta duyarlı olan antimikrobiyal ajan %98,3 ile linezolid olarak tespit edilmiştir. Linezolid 62 suшта test edilmiş olup bir suшта orta duyarlı saptandı, diğer suşların hiçbirinde direnç tespit edilmedi. Üçüncü sıklıkta duyarlı ajan %82 duyarlılıkla qinupristin/dalfopristin bulunmuştur. Tablo 7'de çalışmamızdaki tüm enterokok suşlarına ait antibiyotik duyarlılık durumları verilmiştir.

Tablo 7. Suşların antibiyotik duyarlılık durumları

Antibiyotik Adı	N	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)	Dirençli (R) (%)
Vankomisin	69	-	-	69	100
Nitrofurontain	17	-	-	17	100
Penisilin G	68	-	-	68	100
Ampisilin	69	1	-	68	98,5
Norfloksasin	16	-	1	15	93,7
Tetrasiklin	16	-	1	15	93,7
Gentamisin (yüksek düzey)	68	5	-	63	92,6
Teikoplanin	69	5	2	62	89,9
Qinupristin/Dalfopristin	67	55	11	1	1,5
Daptomisin	65	65	-	-	0
Linezolid	62	61	1	-	0

n: Test edilen suş sayısı, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli

4.3. Enterokok Suşlarının Dezenfektan Duyarlılıkları

4.3.1. Kontrol deneylerinin sonuçları

Çalışmada kullanılan bakterilerin dezenfektanlara duyarlılıklarını ölçerken kullanılan yöntemin geçerliliğini test etmek için üç ayrı kontrol deneyi yapılmıştır.

Bunlardan birincisi deney şartlarının kontrolü (A) olup bu testle seçilen deney şartlarının validasyonu ve/veya test şartlarının letal etkisinin olmadığı doğrulanması test edildi. İkinci deneyimiz nötralizörün kontrolü (B) olup bu deneyle nötralizörün toksisitesinin olmadığı gösterilmesi test edildi. Üçüncü deneyimiz metod validasyonu (C) olup nötralizörün dezenfektan maddeyi nötralize edip etmediğini test edildi.

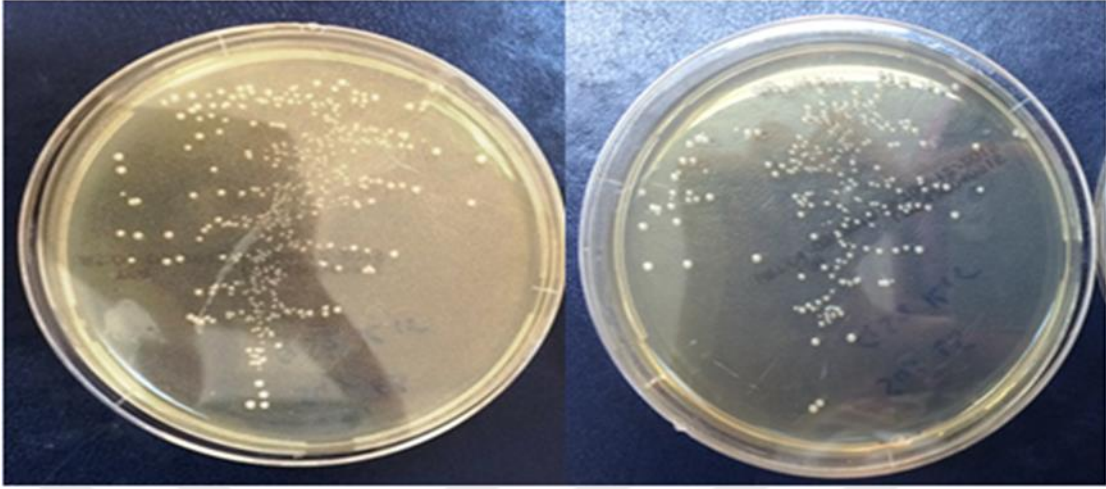
Kontrol deneylerinde zorunlu test mikroorganizmaları, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecium* ATCC 6057 ile koleksiyondaki *E. faecium* suşlarından birkaçı kullanıldı.

Akacid plus, klorhekzidin, sodyum hipokloritin her biri için ayrı ayrı yapılan Kontrol A, B, C deneylerinde test sonrasındaki bakteri sayısı, tüm zorunlu test mikroorganizmaları için $0.5 \times N_v$ 'nin üzerinde bulunmuştur.

Akacid plus için yapılan nötralizör kontrolü (Deney B) sonuçları Resim 2 ve 3'de yer almaktadır.

Resim 2. Kontrol petri (*E. faecium*)

Resim 3. Akacid plus'ın nötralizörü sonrası (*E.faecium*)



Bütün kontrol deneylerini sonuçları kullanılan tüm dezenfektanlar için Tablo 8.'de verilmiştir.

4.3.2. İzolatların dezenfektanlara duyarlılık sonuçları

Çalışmadaki tüm suşların test edilen üç dezenfektanın beş ayrı konsantrasyonuna karşı etkinlikleri birbirinden farklı olarak bulunmuştur. Bu konsantrasyonların 1, 5, 15, 30. dakikalardaki bakteriler üzerindeki etkinliklerine temiz ve kirli şartlar için ayrı ayrı bakılmıştır. Sürelerin sonunda ikişer adet TSA petrilere ekilen dezenfektanla muamele edilmiş bakteri süspansiyonları 36 ± 1 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu inkübasyon süresinin sonunda petrilereki koloniler sayılmıştır. Eğer petrilere hiç üreme olmamışsa üreme yok (0) şeklinde not edilmiştir. Koloni sayısı 0-330 arasında olan petrilereki sayılan koloni miktarı aynen not edilmiştir (Örn: 200). Koloni sayısı 330'dan fazla tespit edilmişse koloni sayısı 330'un üzerinde (↑) şeklinde kaydedilmiştir. 330'un üzerinde koloni tespit edildiğinde o dezenfektan belirtilen süre ve şartlarda (temiz/kirli) o suş üzerine etkisiz olarak kabul edilmiştir.

Başlangıçtaki test süspansiyonundaki (N) bakteri sayısının dezenfektanla muamele sonrasındaki bakteri sayısı arasında $5 \log_{10}$ 'luk azalma (10^5) olması dezenfektanın etkili olduğunun göstergesidir. Çalışmadaki dezenfektanların, belirtilen sürelerde test edilmesi sonucu bakteri sayılarındaki ortalama logaritmik azalma oranlarına ait sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Standart suşların çalışmada kullanılan dezenfektanlara karşı duyarlılığının incelenmesinde yöntem validasyon çalışmalarındaki kontrol deneylerinin sonuçları

Dezenfektan	Standart Suş	N _v (cfu/ml)	Deney A	Deney B	Deney C
Akacid plus	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	5.8x 10 ⁴	3.8x 10 ⁴	3,3 x 10 ⁴	4,1 x10 ⁴
	<i>E. faecium</i> ATCC 6057	2,7 x 10 ⁴	2,5 x 10 ⁴	2,1 x 10 ⁴	1,9 x10 ⁴
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442	3,2 x 10 ⁴	3 x 10 ⁴	2,9 x 10 ⁴	2,4 x 10 ⁴
	<i>E. coli</i> ATCC 10536	3,3 x 10 ⁴	3,2 x 10 ⁴	2,6 x 10 ⁴	2,9 x 10 ⁴
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	4,2 x 10 ⁴	4,0 x 10 ⁴	3,3 x 10 ⁴	3,8 x 10 ⁴
	<i>E. hirae</i> ATCC 10541	2,4 x 10 ⁴	2,2 x 10 ⁴	2,0 x 10 ⁴	2,1 x 10 ⁴
Klorhekzidin	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	5.8x 10 ⁴	4.8 x 10 ⁴	3,1x 10 ⁴	4,3 x10 ⁴
	<i>E. faecium</i> ATCC 6057	2,7 x 10 ⁴	2,6 x 10 ⁴	1,9 x 10 ⁴	2,4 x10 ⁴
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442	3,2 x 10 ⁴	3,1 x 10 ⁴	2,2 x 10 ⁴	2,9 x 10 ⁴
	<i>E. coli</i> ATCC 10536	3,3 x 10 ⁴	3,1 x 10 ⁴	2,1 x 10 ⁴	3,0 x 10 ⁴
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	4,2 x 10 ⁴	3,9 x 10 ⁴	2,9 x 10 ⁴	3,6 x 10 ⁴
	<i>E. hirae</i> ATCC 10541	2,4 x 10 ⁴	2,3 x 10 ⁴	1,7 x 10 ⁴	2,2 x 10 ⁴
Sodyum Hipoklorit	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	5.8x 10 ⁴	4.6x 10 ⁴	3,0x 10 ⁴	4,4 x10 ⁴
	<i>E. faecium</i> ATCC 6057	2,7 x 10 ⁴	2,6 x 10 ⁴	1,6 x 10 ⁴	2,5 x10 ⁴
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442	3,2 x 10 ⁴	3,0 x 10 ⁴	2,0 x 10 ⁴	2,7 x 10 ⁴
	<i>E. coli</i> ATCC 10536	3,3 x 10 ⁴	3,2x 10 ⁴	1,8x 10 ⁴	2,9 x 10 ⁴
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	4,2 x 10 ⁴	4,0x 10 ⁴	2,4 x 10 ⁴	3,8 x 10 ⁴
	<i>E. hirae</i> ATCC 10541	2,4 x 10 ⁴	2,2 x 10 ⁴	1,5x 10 ⁴	2,0 x 10 ⁴

Tablo 9. Tüm dezenfektanların enterokok suşlarına karşı logaritmik azalma analizleri

Dezenfektan maddeler	Şartlar	1. DK			5. DK			15. DK			30. DK		
		ort log	n	%**	ort log	n	%	ort log	n	%	ort log	n*	%
Akacid plus % 0.1	Temiz	3,7	1	1,4	4,5	17	24,6	5,5	36	52,2	5,9	45	65,2
	Kirli	3,6	0	0,0	4,1	9	13,0	5	29	42,0	5,6	39	56,5
Akacid plus % 0.5	Temiz	3,8	2	2,9	4,8	21	30,4	6,4	54	78,3	6,9	63	91,3
	Kirli	3,6	0	0,0	4,2	11	15,9	5,7	40	58,0	6,7	61	88,4
% 4 Klorhekzidin	Temiz	4,6	18	26,1	7	66	95,7	7,1	68	98,6	7,1	69	100
	Kirli	4,3	14	20,3	6,9	64	92,8	7	67	97,1	7,1	69	100
%5 Sodyum Hipoklorit (1/10)	Temiz	7	66	95,7	7,1	68	98,6	7,1	69	100	7,1	69	100
	Kirli	6,2	51	73,9	6,8	63	91,3	7,1	69	100	7,1	69	100
%5 Sodyum Hipoklorit (1/100)	Temiz	6,5	55	79,7	6,8	62	89,9	6,9	64	92,8	7,1	68	98,6
	Kirli	3,7	2	2,9	3,9	6	8,7	4	7	10,1	4,3	13	18,8

n: >5 log₁₀'luk etki gözlenen suş sayısı

Akacid plus'ın çalışmada %0.1 ve %0.5'lik konsantrasyonları kullanılmıştır.

Akacid plus'un % 0.1'lik konsantrasyonu temiz şartlarda 1. dakikada 69 suştan sadece 7 tanesine etkili, 5. dakikada 26 suşa etkili, 15. dakikada 39 suşa etkili,30. dakikada 47 suşa etkili bulunmuştur. Aynı konsantrasyonda kirli şartlarda 1. dakikada sadece 2 suşa etkili bulunurken 5. dakikada 16 suşa etkili, 15. dakikada 35 suşa etkili, 30. Dakikada 40 suşa etkili bulunmuştur.

Akacid plus'un % 0.5'lik konsantrasyonu temiz şartlarda 1. dakikada 9 suşa etkili, 5. dakikada 35 suşa, 15.dakikada 59 suşa, 30.dakikada 68 suşa karşı etkili olmuştur. Kirli şartlarda ise 1. dakikada 4 suşa etkili, 5. dakikada 18 suşa etkili, 15. dakika 49 suşa etkili, 30. dakikada 62 suşa etkili bulunmuştur.

Akacid plus'un test ettiğimiz konsantrasyonları olan %0.1 ve %0.5'lik konsantrasyonlarında, test ettiğimiz süreler olan 1, 5, 15, 30. dakikaların temiz ve kirli şartlarının hiç birinde tüm suşların tamamına etkili olduğu görülmemiştir. Dezenfektanla muamele süresi arttıkça etkinliğinin arttığı görülmüş ise de en yüksek etkinlik %0.5'lik konsantrasyonda 30. dakikada, temiz şartlarda 68 suş (%98,5) üzerinde olmuştur. Enterokok suşlarına karşı Akacid plus'un iki farklı konsantrasyonunun etkinliğinin ölçüldüğü testlerde alınan toplu sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Akacid plus uygulanan enterokok suşlarının test duyarlılık sonuçları

Suş No	N	AKACİD %0.1								AKACİD %0.5							
		TEMİZ (dakika)				KİRLİ (dakika)				TEMİZ (dakika)				KİRLİ (dakika)			
		1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30
SUŞ 1	5,0x10 ⁸	↑	100	0	0	↑	150	0	0	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
SUŞ 2	4,4x 10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	50	0	↑	↑	↑	200	↑	↑	↑	↑
SUŞ 3	2,3x 10 ⁸	↑	100	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 4	7,3x 10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	200	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 5	1,5x 10 ⁸	↑	↑	100	0	↑	↑	300	0	↑	↑	50	0	↑	↑	200	0
SUŞ 6	3,5x 10 ⁸	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 7	1,4x10 ⁸	↑	50	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 8	1,2x10 ⁸	300	0	0	0	↑	↑	150	50	↑	300	0	0	↑	200	↑	0
SUŞ 9	7,8x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	↑	0	0	↑	100	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 10	4,8x10 ⁸	↑	↑	150	0	↑	↑	200	0	↑	↑	0	0	↑	↑	300	0
SUŞ 11	3,4x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 12	1,2x 10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	200	0	250	↑	50	0	↑	↑	150	0
SUŞ 13	3,6x 10 ⁸	↑	250	0	0	↑	↑	100	0	↑	100	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 14	9,2x 10 ⁸	100	0	0	0	↑	50	0	0	50	50	0	0	50	50	0	0
SUŞ 15	2,4x 10 ⁸	50	0	0	0	↑	0	0	0	50	50	0	0	300	50	0	0
SUŞ 16	1,2x 10 ⁸	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0
SUŞ 17	4,7x10 ⁸	50	0	0	0	↑	50	0	0	150	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 18	1,9x 10 ⁸	150	0	0	0	200	0	0	0	50	0	0	0	200	0	0	0
SUŞ 19	2,4x 10 ⁸	↑	0	0	0	↑	100	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 20	2,4x10 ⁸	200	0	0	0	↑	50	50	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 21	2,8x 10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 22	2,0x10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	↑	↑	100	100	0	↑	↑	200	0
SUŞ 23	2,1 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 24	1,4x 10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 25	6,0x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 26	1,3 x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	100	0	0	↑	0	0	0	↑	100	0	0
SUŞ 27	3,7 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	0	0	0	↑	300	0	0
SUŞ 28	5,1 x10 ⁸	↑	150	0	0	↑	↑	0	0	↑	100	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 29	3,0 x10 ⁸	↑	300	0	0	↑	↑	0	0	↑	200	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 30	1,5 x10 ⁸	↑	200	0	0	↑	↑	0	0	↑	150	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 31	6,0 x10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	200	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 32	3,5 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	200	↑	↑	↑	↑
SUŞ 33	6,0 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 34	6,0 x10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 35	2,6 x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0

0: Üreme olmayan plaklar, ↑: 330 koloninin üzerinde koloni üremesi

Tablo 10'un devamı: Akacid plus dezenfektanı uygulanan enterokok suşlarının test duyarlılık sonuçları

Suş No	N	AKACİD %0.1								AKACİD %0.5							
		TEMİZ (dakika)				KİRLİ (dakika)				TEMİZ (dakika)				KİRLİ (dakika)			
		1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30
SUŞ 36	6,0 x10 ⁸	↑	200	0	0	↑	↑	0	0	↑	150	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 37	6,0 x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 38	1,7 x10 ⁸	↑	↑	↑	200	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 39	1,7 x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	0	0	0	150	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 40	5,3 x10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	0	0	↑	↑	200	0
SUŞ 41	1,3 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 42	2,1 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 43	2,0 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	150	↑	↑	↑	↑
SUŞ 44	1,1 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 45	1,8 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 46	2,0 x10 ⁸	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 47	1,3 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	250	100	0
SUŞ 48	1,5 x10 ⁸	↑	↑	100	0	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 49	2,5 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 50	1,2 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	50	0
SUŞ 51	1,8 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 52	1,1 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	100	0	0	↑	200	100	0
SUŞ 53	7,8 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 54	1,8 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 55	6,9 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 56	2,6 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 57	7,1 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 58	1,1 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 59	6,0 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	150	0	↑	↑	200	200
SUŞ 60	2,6 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 61	4,4 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	200	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 62	1,9 x10 ⁸	↑	↑	↑	150	↑	↑	↑	↑	0	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 63	3,8 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	150	0	0
SUŞ 64	1,4 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 65	2,2 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 66	1,3 x10 ⁸	↑	0	0	0	↑	50	0	0	↑	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 67	1,3 x10 ⁸	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	0	↑	200	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 68	1,3 x10 ⁸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 69	1,5 x10 ⁸	↑	50	0	0	↑	300	0	0	100	50	0	0	↑	↑	0	0

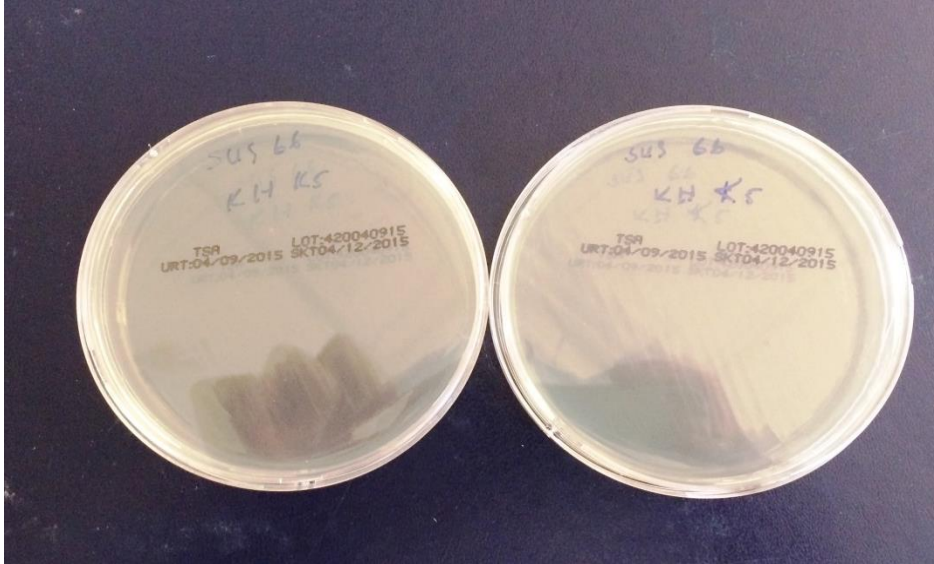
0: Üreme olmayan plaklar, ↑: 330 koloninin üzerinde koloni üremesi

Klorhekzidin'in sadece %4'lük konsantrasyonu çalışmamızda test edilmiştir.

Klorhekzidin'in %4'lük konsantrasyonu temiz şartlarda 1. dakikada 26 suş üzerinde, 5. dakikada 66 suş üzerinde, 15 ve 30. dakikalarda 69 suşun tamamı üzerinde etkili bulundu. Kirli şartlarda ise 1. dakikada 16 suş üzerine, 5. dakikada 65 suş üzerine, 15 ve 30. dakikalarda 69 suşun tamamına etkili bulundu.

Klorhekzidin için temiz ve kirli şartlar 1. dakikada etkinliğinde farklılık oluştururken temas sürelerinin artmasıyla her iki koşullarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Klorhekzidin'in 5. dakikadaki temiz ve kirli şartlardaki üremenin olmadığı TSA plakları Resim 4'de gösterilmiştir.

Resim 4. %4'lük Klorhekzidinle kirli şartlarda 5 dakika temas süresi sonrası üremenin olmadığı TSA petripleri



Çalışmada % 5'lik sodyum hipokloritin (çamaşır suyu) 1/10 ve 1/100'lük sulandırılmaları test edilmiştir.

Çamaşır suyunun 1/10 'lük dilüsyonunun temiz şartlarda 1, 5, 15, 30. dakikaların hepsinde 69 suşun tamamı üzerinde etkili olmuştur. Plaklarda hiç üreme saptanmamıştır. Kirli şartlarda ise 1. dakikada 57 suşa, 5. dakikada 66 suşa, 15. dakika ve 30. dakikalarda ise 69 suşun tamamına etkili bulunmuştur.

Çamaşır suyunun 1/100 'lük dilüsyonunu temiz şartlarda 1. dakikada 61 suşa, 5. dakikada 65 suşa, 15. dakikada 68 suşa, 30. dakikada 69 suşun tamamına etkili bulunmuştur. Kirli şartlarda ise 1. dakikada hiçbir suş üzerinde etkili bulunmadı. Tüm

petrilerde 330 koloniden fazla bakteri kolonisi sayıldı. 5. dakikada 7 suş üzerine, 15. dakikada 9 suş üzerine, 30. dakikada 13 suş üzerine etkili bulundu.

Çamaşır suyunun 1/100'lük dilüsyonunun kirli ortam şartlarında etkinliğinin az olduğu belirlenmiştir.

%4'lük Klorheksidin ve % 5'lik sodyum hipoklorit dezenfektanlarının uygulandığı enterokok suşlarının dezenfektan duyarlılık test sonuçları Tablo 11'de verilmiştir.



Tablo 11. %4 Klorhekzidin ve %5'lik sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) dezenfektanları için uygulanan enterokok suşlarının dezenfektan duyarlılık test sonuçları

Suş No	%4 Klorhekzidin				%5 Sodyum hipoklorit (1/10)				%5 Sodyum hipoklorit (1/100)															
	TEMİZ		KİRLİ		TEMİZ		KİRLİ		TEMİZ		KİRLİ													
	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30								
SUŞ 1	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	250	200	150	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 2	↑	↑	0	0	↑	↑	50	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 3	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 4	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 5	200	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 6	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 7	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 8	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 9	↑	0	0	0	↑	0	0	0	50	0	0	0	100	50	0	0	↑	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 10	100	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 11	50	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 12	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUŞ 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 15	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	50	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 18	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 19	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	50	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 21	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 22	100	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 24	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 25	100	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 26	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 28	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 29	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 30	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 31	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 32	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 33	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 34	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 35	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 11'in devamı: %4 Klorheksidin ve %5'lik sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) dezenfektanları için uygulanan enterokok suşlarının dezenfektan duyarlılık test sonuçları

Suş No	% 4 Klorheksidin								% 5 Sodyum Hipoklorit (1/10)								% 5 Sodyum Hipoklorit (1/100)							
	TEMİZ				KİRLİ				TEMİZ				KİRLİ				TEMİZ				KİRLİ			
	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30	1	5	15	30
SUŞ 36	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 37	200	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 38	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 41	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 42	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	100	50	0
SUŞ 44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 46	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 47	300	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 48	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 49	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	150	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 51	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 52	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	300	150	↑	↑	↑	↑
SUŞ 53	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 54	↑	0	0	0	↑	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 55	↑	↑	0	0	↑	↑	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	50	0	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 56	↑	0	0	0	↑	150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	0
SUŞ 57	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	0	0
SUŞ 58	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 59	↑	↑	50	0	↑	↑	50	0	100	0	0	0	150	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 60	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	150	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 61	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 62	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 63	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 64	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 65	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0	↑	↑	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 66	0	0	0	0	250	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	0	0	150	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 67	200	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	100	50	0	0	0	0	0	0	↑	0	0	0
SUŞ 68	↑	0	0	0	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑	↑	↑	↑
SUŞ 69	↑	0	0	0	↑	0	0	0	100	100	0	0	↑	150	0	0	100	100	50	0	↑	↑	150	0

0: Üreme olmayan plaklar, ↑: 330 koloninin üzerinde koloni üremesi

Tablo 12. Dezenfektan maddelerin farklı dakikalarda temiz ve kirli şartlardaki sonuçlarının istatistik olarak değerlendirilmesi

Dakika	Dezenfektan	Kirli				Temiz			
		Ort.	St.Sap.	Min.	Max.	Ort.	St.Sap.	Min.	Max.
1	%4 Klorhekzidin	A 260 b	132	0	330	A 223 b	147	0	330
	Akacid plus %0.5	A 312 a	64	1	330	A 297 a	90	0	330
	Akacid plus %0.1	A 319 a	53	1	330	A 308 a	70	0	330
	Sodyum hipoklorit1/10	A 72 c	126	0	330	A # 3 d	17	0	100
	Sodyum hipoklorit1/100	A 320 a	56	0	330	A # 50 c	112	0	330
5	%4 Klorhekzidin	B 21 c	78	0	330	B 19 c	77	0	330
	Akacid plus %0.5	B 255 b	129	0	330	B # 188 b	151	0	330
	Akacid plus %0.1	B262 b	126	0	330	B 225 a	145	0	330
	Sodyum hipoklorit1/10	B20 c	72	0	330	A # 1 c	12	0	100
	Sodyum hipoklorit1/100	AB297 a	97	0	330	AB # 26 c	86	0	330
15	%4 Klorhekzidin	B 1 d	8	0	50	B,72 c	6	0	50
	Akacid plus %0.5	C 115 c	149	0	330	C # 56 b	118	0	330
	Akacid plus %0.1	C 178 b	158	0	330	C 148 a	162	0	330
	Sodyum hipoklorit1/10	B 2 d	17	0	150	A 0 c	0	0	0
	Sodyum hipoklorit1/100	AB 289 a	106	0	330	B # 15 c	66	0	330
30	%4 Klorhekzidin	B 0 c	0	0	0	B 0 b	0	0	0
	Akacid plus%0.5	D 36 c	101	0	330	D 13 b	54	0	330
	Akacid plus %0.1	C137 b	162	0	330	C 110 a	154	0	330
	Sodyum hipoklorit1/10	B 0 c	0	0	0	A 0 b	0	0	0
	Sodyum hipoklorit1/100	B 266 a	130	0	330	B # 6 b	43	0	330

: Kirli ile Temiz grup farkını gösterir

a,b,c,d : ↓ Aynı Dakika içinde dezenfektan maddeler arası farkı göstermektedir.

A, B, C, D: Aynı dezenfektanın farklı temas sürelerindeki öldürme farkını göstermektedir.

Çalışmada kullandığımız dezenfektanların etkinliklerinin ölçüldüğü test sonuçlarının istatistik olarak analizinde şu sonuçlara varılmıştır:

- 1. dakika sonunda en etkili dezenfektanın %5 sodyum hipokloritin (çamaşır suyu) 1/10'lük dilüsyonu olduğu görülmüştür. 1. dakikada ortam şartlarının temiz veya kirli olmasından en çok etkilenen dezenfektan çamaşır suyunun 1/10 ve 1/100'lük dilüsyonlarının olduğu tespit edildi.%4'lük klorhekzidin ve Akacid plus'un %0.1, ve %0.5'lik konsantrasyonunda ortam şartlarının değişiyor olmasından kaynaklı etkilerinde istatistik olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.
- 5. dakikada en etkili dezenfektanların çamaşır suyunun 1/10'lük dilüsyonu ile %4'lük klorhekzidin oldukları görülmüştür. 5. dakikada ortam şartlarından en çok

etkilenen dezenfektanlar çamaşır suyunun her iki dilüsyonu ile Akacid plus'un %0.5'lik konsantrasyonu olmuştur.

- 15. dakikada en etkili dezenfektanların yine 5. dakikada olduğu gibi çamaşır suyunun 1/10'luk dilüsyonu ile %4'lük klorhekzidin olduğu görülmüştür. Bu dakikadan itibaren ortam şartlarının değişmesi çamaşır suyunun 1/10'luk sulandırımının etkisini değiştirmezken, çamaşır suyu 1/100'lük sulandırımı ve Akacid plus'un %0.5'lik konsantrasyonlarının etkinliği değişmiştir.
- 30. dakikada en etkili dezenfektanlar 5, 15. dakikalarda olduğu gibi çamaşır suyunun 1/10'luk dilüsyonu ile %4'lük klorhekzidin olduğu görülmüştür. Bu dakikadan itibaren ortam şartlarının kirli yönde değişmesinin sadece çamaşır suyunun 1/100'lük dilüsyonunun etkinliğini değiştirdiği görülmüştür.

Dezenfektan maddelerin aynı şartlarda temas sürelerinin değişimiyle mikroorganizma üremeleri üzerine etkilerine baktığımızda;

- %4'lük klorhekzidin'in temiz ve kirli şartlarda 1. dakikadaki etkinliği ile 5, 15, 30.dakikalardaki etkinlikleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunurken (1. dakikadan sonra etkinliği artmış) 5, 15, 30. dakikalardaki etkinlikler arasında istatistik olarak anlamlı fark görülmemiştir.
- Akacid plus'un %0.1'lik konsantrasyonunun temiz ve kirli şartlardaki etkinliği 1. dakika, 5. dakika, 15. dakikalar arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunurken 15. dakika ile 30. dakika arasında istatistik olarak anlamlı fark görülmemiştir. 15. dakikadan itibaren temas süresinin artıyor olması etkinliği değiştirmemiştir.
- Akacid plus'ın %0.5'lik konsantrasyonunun temiz ve kirli şartlardaki etkinliğinde test edilen tüm sürelerde istatistik olarak anlamlı fark görülmüştür. Temas süresi arttıkça dezenfektanın etkinliğinin arttığı görülmüştür.
- %5 Sodyum hipoklorit'in 1/10'luk dilüsyonunun temiz şartlarda etkinliğinde tüm sürelerde aynı olup istatistik olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ancak kirli şartlarda 1. dakikadaki etkinliği 5, 15, 30. dakikalara göre daha az olup istatistik olarak anlamlı fark görülmüştür. 5, 15, 30. dakikalardaki etkinlikleri arasında istatistik olarak anlamlı fark görülmemiştir.
- % 5 Sodyum hipoklorit'in 1/100'lük dilüsyonu temiz şartlarda 1. dakikadaki etkinliği 5, 15, 30. dakikalara göre daha az olup istatistik olarak anlamlı fark görülmüştür. Kirli şartlarda 1. dakikadaki etkinliği ile 5, 15. dakikadaki etkinlikleri

arasında anlamlı fark görülmezken, 1. dakika ile 30. dakika arasındaki etkinliğinde istatistik olarak anlamlı fark görülmüştür.

Çalışmada kullanılan dezenfektanların logaritmik azalma analizlerini istatistik olarak değerlendirdiğimizde şu sonuçlara varılmıştır:

- Temiz ve kirli koşullar logaritmik azalma açısından karşılaştırıldığında bu koşullar arasındaki fark %5 Sodyum hipokloritin 1/100'lük dilüsyonu dışında diğer dezenfektanlarda istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Dakika bazında karşılaştırma yapıldığında 1. dakika ile 15 ve 30. dakikalardaki azalma arasında önemli bir fark bulunmuş iken ($p < 0.05$), 5. dakika ile diğer tüm dakikalar arasındaki fark önemli bulunmamıştır.
- Dezenfektan maddeye göre kıyaslama yapıldığında Akacid plus'ın %0.1 ve %0.5'lik konsantrasyonları logaritmik azalmanın en az görüldüğü dezenfektanken, çamaşır suyunun 1/10'lük dilüsyonu ve %4'lük klorheksidinin yapmış olduğu logaritmik azalma arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Dezenfektanların etkileri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmakta ve hastanede yatan hastalarda ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Klasik enfeksiyon hastalıklarına göre daha ağır seyrettiğinden, tedavileri daha güç olmaktadır. Hastanın hastanede kalış süresini ortalama 5 gün- 7 hafta uzatmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının sıklığı dünya verilerine göre %3-%17 arasındadır. Yoğun bakım ve yanık üniteleri gibi birimlerde bu oran daha yüksektir (%20-40). Gelişmiş ülkelerde hastane enfeksiyonları kaynaklı ölümler ilk on ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında gram pozitiflerden en sık rastlanılanları *S. aureus* ve enterokok türleri; gram negatiflerden *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* türleridir(29, 40, 41).

Enterokoklar, doğada yaygın olarak bulunan, yapısal özellikleri sayesinde zorlu çevre koşullarında hemen her şartlar altında üreyebilen mikroorganizmalardır. Esas olarak insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde konaktırlar. Normal bağırsak florası elemanıdır. Dışkıdaki kadar yoğun olmasa da orofaringeal ve vajinal sekresyonlarda, ciltte ve perineal bölgede bulunabilirler. İnsan dışkısında en çok *E. faecalis* türü, ikinci sık olarak *E. faecium* bulunur (2, 10).

Enterokoklar çevresel şartlara dayanıklılığı, bazı antibiyotiklere intrinsek dirençli olmaları, yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı hastane enfeksiyonlarında daha çok yer almaya başlamıştır. ABD’de CDC tarafından 2006-2007 yıllarında yapılan süreyans sonuçlarına göre hastane kaynaklı enfeksiyonların %12.5’i enterokoklara bağlı olduğu ve bunların %30’unun VRE ile oluştuğu belirlenmiştir (15).

VRE için risk faktörleri; diyabet, kronik böbrek yetmezliği, immün supresyon, hastanede kalış süresinin uzun olması, yoğun bakım, diyaliz, onkoloji, transplantasyon gibi ünitelerde yatış hikayesi, VRE’li hastalarla temas ya da bu hastaların temas ettiği yüzey, alet, ekipmanla temas, antibiyotik kullanımı -vankomisin en sık olmak üzere ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler- hikayesinin olmasıdır (3, 24). Yaşın ilerlemesiyle beraber immün sistemin zayıflaması ve altta yatan hastalıkların artması, hastanede kalış süresini uzatmakta ve bu nedenle de VRE pozitifliğinde artışı beraberinde getirmektedir.

Antibiyotik kullanımıyla ilişkili VRE kolonizasyonu ile ilgili Hindistanda yapılan bir çalışmada Banerjee ve ark. (42) olguların %57’sinin erkek olduğu ve tamamının

hastanede yatan hastalardan olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde vankomisine dirençli enterokok suşlarının fenotipik ve genotipik olarak değerlendirildiği Coşkun ve ark.'nın (43) yaptığı bir çalışmada VRE tespit edilen hastaların %64 'ü erkek hastalar olup VRE pozitiflerin yaş ortalamasının da 56,8 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki suşların izole edildiği hastaların cinsiyet ve yaş ortalaması bu çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hastanede uzun süre yatış hikayesi VRE kolonizasyonu/enfeksiyonu açısından risk faktörleri arasındadır. Özellikle yoğun bakımda uzun süre yatış hikayesi de bu riski artıran durumlardandır (3). Çalışmamızdaki VRE izolatlarının 2. sıklıkla geldiği servis yoğun bakımlar olarak tespit edilmiştir.

E. faecium suşları *E. faecalis*'e göre enterokok tedavisinde kullanılan antibiyotiklere daha dirençlidir. Vankomisine dirençli enterokok izolatlarının çoğu *E. faecium* suşlarından oluşmaktadır. Ülkemizde Gülmez ve ark.'nın (44) yapmış olduğu bir çalışmada tespit edilen VRE izolatlarının %96,4'ünün *E. faecium* olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki vankomisin dirençli enterokokların tamamı *E. faecium*'dan oluşmaktaydı.

2000 yılından sonra ABD, Avrupa, Asya ülkelerinde yürütülen sürveyans çalışmalarında VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyalardan daptomisin ve linezolidin *E. faecium* suşları için en etkili antimikrobiyal olduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızdaki suşların antimikrobiyal duyarlılığı bu sürveyans çalışmalarındaki suşların sonuçlarıyla benzer nitelik taşımaktadır. Çalışmamızdaki izolatların en duyarlı olduğu antimikrobiyal daptomisin olarak bulunurken bunu linezolid takip etmiştir.

Enterokoklar kuru yüzeylerde 16 haftadan daha uzun süre canlı kalabilmektedir (45). VRE'li bir hastayla temas eden hasta yakını, sağlık çalışanı ve diğer hasta; bu hastanın temas ettiği yüzeyler, lavobo, aletler kontaminasyon için potansiyel riskli yerlerdir. Friedman ve ark.'larının (46) yaptığı bir çalışmada tuvalet, tuvalet zemini, tuvalet sifonu, hasta telefon ahizesi VRE pozitif çevre örneklerinin en yoğun olduğu yerler arasında olduğu tespit edilmiştir.

Karki ve ark.'nın 12 yıllık retrospektif kohort çalışmasında hastaneden taburcu edilen hastalarda uzun dönem VRE taşıyıcılığı araştırılmıştır. Bu çalışmayla taburcu edilen hastaların önemli bir kısmının 1 yıl sonra negatifleştiği ya da gaytayla VRE atılımının sona erdiği tespit edilse de taşıyıcılığın 4 yıla kadar da uzayabildiği görülmüştür. Uzamış fekal

taşıyıcılığın olduğu hastaların antibiyotik kullanımı, uzun hastanede kalış süresi, tekrarlayan hastaneye gelişler, cerrahi, diyaliz gibi riskli hasta grubunda olması gibi hikayelerinin olduğu tespit edilmiştir (47). VRE'ye bağlı enfeksiyonların tedavisinin zor ve daha mortal olması, VRE kolonizasyonlu hastalarda VRE pozitifliğinin uzun sürebilmesi ve buna bağlı olarak yayılım riskinin de çok olması bu ve benzeri dirençli mikroorganizmaların yayılımını önlemenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Hastane içinde dirençli mikroorganizmaların yayılımında gerekli tedbirlerin alınmadığı yerlerde sağlık çalışanları da enfeksiyon etkenini yaymada potansiyel risk taşıyan bir gruptur. Snyder ve ark.'nın sağlık çalışanlarının eldiven ve önlüklerinde MRSA ve VRE'ye bağlı kontaminasyonu araştırdığı bir çalışmada rutin hasta bakımı esnasında eldiven ve/veya önlüklerin MRSA ve/veya VRE'ye bağlı kontaminasyon oranı %18 bulunmuştur. MRSA tespit edilme oranı VRE'den daha sık, eldivenlerdeki her iki mikroorganizma sayısı da önlüklerdekine göre daha fazla çıkmıştır. Sağlık çalışanının hasta odasında kalış süresinin artmasının bu mikroorganizmalar tarafından kontaminasyonda artışı beraberinde getirdiği görülmüştür. Eldivenin çıkarılması esnasında nadir de olsa ellerin VRE ile kontamine olabildiği tespit edilmiştir (48).

Sağlık çalışanının eldiven taktıktan sonra VRE ile enfekte/kolonize bir alana temas sonrası, hastanın temiz başka bir vücut alanına, ya da endotrakeal tüp, katater gibi araçların takılı olduğu bölgelere temas etmesi mikroorganizmayla bu bölgelerin kontamine olmasına sebep olabilir. Eldiven çıkarma işlemi sırasında bile ellerin kontamine olma riski olması nedeniyle eldiven çıkarıldıktan sonra ellerin mutlaka yıkanması ve uygun dezenfektanla dezenfekte edilmesi gerekir (48).

Dezenfektanların etki spektrumları oldukça değişken olup etki düzeylerine göre yüksek, orta, düşük seviyeli dezenfektanlar olmak üzere üç gruba ayrılırlar.

Çalışmamızda sodyum hipoklorit (çamaşır suyu), klorheksidin, Akacid plus'un kullanılmıştır.

Sodyum hipoklorit VRE'li hastanın olduğu ya da taburcu olduğu odanın, eşyaların temizliğinde kullanılmaktadır. Sıklıkla % 5 sodyum hipokloritin 1/10 ve 1/100'lük dilüsyonları tercih edilmektedir.

Sodyum hipoklorit yüksek derecede oksitleyici özelliği sayesinde mikroorganizmalarda parçalanmalara neden olan; yoğunluk ve temas sürelerine göre yüksek, orta, düşük düzeyde dezenfeksiyon sağlayan bir dezenfektandır. Sodyum hipokloritin %5,25'inde 50.000 ppm serbest klor bulunur. Çalışmamızdaki 1/10'luk ve 1/100'lük dilüsyonlarında sırasıyla 5.000 ppm ve 500 ppm serbest klor bulunur.

Grabsch ve ark.'nın çamaşır suyu bazlı temizlik ve dezenfeksiyon programının VRE kolonizasyonu ve bakteriyemisi üzerine etkinliğini araştırdığı çalışmasında 1000 ppm sodyum hipoklorit ve deterjan karışımı kullanılmıştır. Çamaşır suyu-temizlik programının hastane içindeki VRE bakteriyemilerini ve yüksek riskli hasta grubundaki yeni VRE kolonizasyonlarını belirgin bir şekilde düşürdüğü görülmüştür (50).

Ülkemizde İrikli ve ark.'nın (49) hastane enfeksiyon etkeni olarak sık izole edilen mikroorganizmalar ve standart suşlar üzerinde bazı dezenfektanların etkinliğini araştırdığı çalışmalarında %5 sodyum hipokloritin 1/10, 1/100, 1/1000'lük sulandırımı test edilmiştir. 1/10'lük sulandırımının tüm kökenlere 2 dakikada etkili olduğu görülürken, 1/100'lük sulandırımının etkili olabilmesi için 10 dk temas süresinin gerekli olduğu görülmüştür. 1/1000'lik sulandırımın ise hiçbir bakteri suşuna 30 dk içinde etkili olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada temiz ve kirli olarak ayrı ayrı ortam hazırlanmamıştır. Bizim çalışmamızda temiz ve kirli şartların her ikisinde de en etkili dezenfektan sodyum hipokloritin 1/10'lük dilüsyonu olduğu tespit edilmiştir. 1/100'lük dilüsyon içinse temiz şartlarda 30 dk'da tüm suşlara etkili bulunurken, kirli şartlarda tüm bakterileri öldürmek için 30 dk yeterli olmamıştır.

Akacid plus polimerik kaytonik dezenfektanlar grubunun bir ailesidir. Akacid plus'a pozitif yük yüklenmiş olmasından dolayı, bakterilerin negatif yüklenmiş hücre duvarlarına ve membranlarına yüksek afiniteyle bağlanıp hücre duvarı ve hücre membranında bozulmalara sebep olurlar. Akacid plus Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı geniş in vitro aktiviteye sahip suda yüksek çözünürlüğü olan bir kimyasaldır (29).

Aydın ve ark.'nın (51) ülkemizde yapmış olduğu bir çalışmada yüksek riskli yerlerde Akacid plus foglamanın (buhar hali) etkinliği araştırılmıştır. Oda içerisine değişik yerlere *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Aspergillus spp.* yayılmıştır. Akacid plus'un %0.5'lik konsantrasyonu aerosol aplikatörle foglama yöntemi kullanılarak bir odanın dezenfeksiyonun 45 dakika boyunca

uygulanmıştır. Uygulamadan 2 saat sonra da ortam kültürleri alınmıştır. *E.faecalis* ve diğer mikroorganizmalardan hiçbirisi 45 dakikalık dezenfeksiyon sonrasında üreme göstermemiştir. Çalışmamızda Akacid plus'un %0.5'lik konsantrasyonu zorunlu temas süreleri olan 1, 5, 15, 30. dakikalar için temiz ve kirli şartlarda test edilmiştir. 30. dakikada temiz şartlarda 69 suşun 68'ine etkiliyken, kirli şartlarda 62 suşa karşı etkili olmuştur. Test edilen zorunlu temas süreleri içinde en uzun süre 30 dakikadır. Aydın ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada sürenin 45 dakika olması nedeniyle ve taklit kirli şartlar için dezenfektanın etkinliğine bakılmadığından bu çalışmadaki suşların tamamına etkili olduğu düşünülmüştür.

Unal ve ark.'nın (28) yapmış olduğu bir çalışmada hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların eradikasyonunda Akacid plus foglamanın etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada vankomisin dirençli *E. faecium* kullanılmıştır. Test temiz şartlarda ve %2 albuminin olduğu taklit kirli şartlarda ayrı ayrı yapılmıştır. Oda içerisine 45 dk boyunca %0.5'lik Akacid plus aerosol aplikatör yardımıyla uygulanmıştır. Uygulamadan 2 saat sonrasında ortam örnekleri alınmış ve başlangıçtaki koloni sayısı ile işlem sonrası koloni sayısı hesaplanmıştır. Albuminin hiç kullanılmadığı yüzeylerde VRE sayısı 10^7 'den 5×10^2 'ye düşerken, %2'lik albüminle kirli şartların oluşturulduğu yüzeylerde bakteri sayısı 10^7 'den $2,5 \times 10^3$ 'e düştüğü görülmüştür. Bir dezenfektanın etkin denilebilmesi için gerekli 10^5 'lik azalma vankomisin dirençli *E. faecium* için temiz şartlarda sağlanmışken, kirli şartlarda etkili olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda taklit temiz şart olarak %0.3'lük albumin, taklit kirli şart olarak %3'lük albumin kullanılmıştır. Her iki şartlardaki organik kir yükü Unal ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadan daha fazladır. O nedenle VRE sayısındaki azalma miktarı o nispette daha az bulunmuş ve bu çalışmanın sonucu çalışmamızla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Klorhekzidin bakterilerde sitoplazmik membranı yıkar ve buradaki protein ve nükleik asitlerin presipitasyonuna yol açmaktadır. Çalışmamızda klorhekzidin %4'lük konsantrasyonu test edilmiştir. Temiz ve kirli şartların her ikisinde de 15. dakikadan itibaren tam etkinlik göstermiştir.

Eryılmaz ve ark.'nın nozokomiyal enfeksiyon etkeni *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* izolatları üzerine bazı dezenfektanların etkinliklerini araştırdıkları çalışmada temas süreleri olan 3, 5 ve 10 dakikada %4'lük klorhekzidin izolatların tamamına karşı etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da temiz ve kirli şartlar diye ayrı

ayrı test edilmemiştir. Bizim çalışmamızda klorheksidin'in %4'lük konsantrasyonu temiz ve kirli şartların her ikisinde de 15. dakikadan itibaren suşların tamamına etkili olmuştur. Chen ve ark.'nın çalışmasında cilt antisepsisinde kullanılan klorheksidin banyosunun %2'lik konsantrasyonda dahi VRE enfeksiyonlarının insidansını belirgin bir şekilde düşürdüğünü tespit etmişlerdir (52). İrikli ve ark.'nın hastane enfeksiyonu etkeni mikroorganizmalara karşı dezenfektanların duyarlılığını test ettikleri çalışmada en etkili dezenfektan olarak %4 klorheksidin ve etil alkol bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 1. dk'da en etkili dezenfektan 1/10'luk sulandırımıyla sodyum hipoklorit iken, 5, 15, 30.dk'larda 1/10'luk sodyum hipoklorit ve % 4'lük klorheksidin en etkili dezenfektan olarak bulunmuştur (49).

Sonuç olarak, çalışmamıza aldığımız VRE suşlarının tamamının otomatize sistemle identifikasyonunda *E.faecium* olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki vankomisin dirençli *E.faecium* izolatlarına en etkili in vitro antimikrobiyal daptomisin (%100), ikinci duyarlı linezolid (%98.3), üçüncü duyarlı olarak kinupristin/dalfopristin (%82) bulunmuştur.

Vankomisin dirençli enterokokların hastalar arasında ve hastanede yayılımının önlenmesinde EKK ile sıkı işbirliği, uygun ve etkili dezenfeksiyon yöntemlerinin tespit edilmesi ve bu konuda sağlık personellerinin eğitiminin önemli olduğu düşünülmektedir.

Hastanelerde VRE sürveyans protokolünün bilinmesi ve uygulanması gerekmektedir. Bu protokole göre VRE tespit edilen hastalar panik bildirimle klinisyene ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi'ne (EKK) haber edilmelidir.

Hasta, hasta yakını ve sağlık çalışanlarının antisepsi işlemlerinin; oda, yüzey, aletlerin dezenfeksiyon işlemlerinin protokole uygun bir şekilde yapılması halinde VRE'ye bağlı enfeksiyon ve kolonizasyonların önemli oranda azalacağı düşünülmektedir.

%5 sodyum hipokloritin 1/10'luk sulandırımının tüm dakika ve şartlarda en etkili dezenfektan olduğu tespit edilmiştir. 1/100'lük sulandırımının ise kirli şartlarda etkinliğinde çok ciddi azalmalar olduğu görülmüştür. Kirli şartlarda test edilen tüm temas sürelerinde dezenfektanlar arasında en az etkinlik gösteren dezenfektanın çamaşır suyunun 1/100'lük dilüsyonu olduğu görülmüştür. Her iki sulandırmada da ortamın kirli olması, organik yükün fazla olması çamaşır suyunun etkinliğini çok olumsuz etkilediği görülmüştür. Dezenfeksiyon ve antisepsi işlemlerinden önce mutlaka temizlik işleminin yapılması gerektiğinin önemi çamaşır suyunda belirgin olarak görülmüştür.

Akacid plus dezenfektanının üretici firma tarafından önerilen %0.1 ve % 0.5'lik konsantrasyonu çalışmamızda kullanılmıştır. Tüm dakikalarda Akacid plus ortam şartlarının değişmesinden en az etkilenen dezenfektan olduğu görülmüştür. Akacid plus'un test ettiğimiz tüm temas sürelerinin hiçbirinde tüm suşların tamamına etkili olduğu görülmemiştir. Dezenfektanla muamele süresi arttıkça etkinliğinin arttığı görülmüş ise de en yüksek etkinlik %0.5'lik konsantrasyonda 30. dakikada, temiz şartlarda 68 suş (%98,5) üzerinde olmuştur. Akacid plus'un mikroorganizmayla temas süresinin 30 dakikanın üzerine çıkarılması halinde daha etkili olacağı düşünülmektedir.

%4'lük klorheksidin glukonat sadece 1. dakikada temiz ve kirli şartlarda etkisiz kalmıştır. 5. dakikadan itibaren etkinliği çamaşır suyunun 1/10 sulandırımıyla istatistik olarak aynı düzeyde etkili olmuştur. Akacid plus'ta olduğu gibi klorheksidinde de ortam şartlarının değişiyor olmasından kaynaklı aktivitelerinde azalma görülmemiştir.

Dezenfektanların etkili olması için firmanın önerdiği konsantrasyonda kullanılmalıdır. Önerilen konsantrasyondan daha seyreltilmiş olması etkinliğini azaltırken, daha yüksek konsantrasyonlarda kullanımı alet ve yüzeylerde korozyon yapabileceği gibi uygulayan/kullanan kişilerde toksik etkiler yapabilir. Dezenfektan dilüsyonu için uygun olan maddeyle seyreltilmeli, etkinliği için gerekli pH sağlanmalıdır.

Dezenfekte edilecek yüzeyler, aletler mutlaka işlem öncesinde temizlenmelidir. Buralarda kalan organik materyaller dezenfektanın etkinliğini düşüreceğinden mutlaka ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Her dezenfektanın etkinliği için gerekli temas süresi farklı olduğundan kullanılan dezenfektan için önerilen süreye uyulması gereklidir.

Antimikrobiyallerde olduğu gibi dezenfektanlara karşı da zaman içinde direnç gelişebileceğinden hastanelerde kullanılan dezenfektanların etkinliğinin belirli aralıklarla test edilmesi ve sonucuna göre tercihlerin yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Ayrıca aynı dezenfektanın sürekli kullanılması da dezenfektan dirençli suşların seçilmesine neden olacağından dezenfektanları rotasyonlar halinde kullanmanın faydalı olacağı düşünülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Turnbull PCB, Kramer JM. Bacillus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society for Microbiology, 1995:349
2. Willke A.: Enterokoklar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2057-2064 s., 2008
3. Pan SC, Wang JT, Chen YC, Chen ML, Chang SC.: Incidence of and risk factors for infection or colonisation of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. Plos One. October 10 2012.
4. Wendt C, Wiesenhal B, Dietz E, Ruden H.: Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. J Clin Microbiol. 1998;36:3734
5. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, VaN JV, Matushek M, Slaughter S et al.: Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant *Enterococci*. Lancet. 1996;348:1615–9.
6. Eryılmaz M, Akın A.: Dezenfeksiyon ve antisepsi. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2008;37 (4):311-31
7. Günaydın M, Perçin D, Esen Ş, Zenciroğlu D.: Dezenfeksiyon, kimyasal solüsyonlar ve dezenfeksiyon uygulamaları. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Rehberi kitabı 2015. s. 38-46
8. Fisher K, Phillips C.: The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*.2009;155:1749-1757
9. Akçimen B.: Hastane enfeksiyonlarından izole edilen vankomisin dirençli enterokokların pulsed field jel elektroforez yöntemiyle genotip tayini. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. 2010 20.s Adana
10. Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR.(Çeviren Ö. AKAN): *Enterococcus*“Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) (Çeviri ed: A.Basustaoglu): Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı” kitabında s.430-438, Atlas Kitapçılık, Ankara 2009
11. Lehman DC, Mahon CR, Suvarna K.: *Streptococcus*, *Enterococcus*, and other catalase-negative gram-positive cocci. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, eds. Textbook of Diagnostic Microbiology. Fourth Edition. Missouri: W.B Saunders Co 2011: 330-351.
12. Galloway-Pena JR, Nallapareddy SR, Arias CA, Eliopoulos GM, Murray BE.: Analysis of clonality and antibiotic resistance among early clinical isolates of *Enterococcus faecium* in the United States. J Infect Dis, 200 (10):1566–1573, 2009.
13. Arias CA, Murray BE.: The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol, 10(4):266–278, 2013.
14. Hollenbeck BL, Rice LB.: Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. Virulence, 3:421-433, 2012.)
15. Tünger Ö.: Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri. ANKEM Derg 2012;26(4):215-227.

16. Şen M.: Bir üniversite hastanesinde VRE epidemisi: Risk faktörlerinin belirlenmesi. Uzmanlık tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sivas 16.s, 2014
17. Derbentli Ş.: Nozokomiyal enterokok infeksiyonları. Galenos.1998;23: 14-1
18. Çiçekler Tok N.: Enterokoklarda vankomisin direnci. Uzmanlık tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, 16 s., 2006.
19. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC.: Vancomycin resistant *enterococci*. *Lanset* 1988; 1:57-58
20. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K.: Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *Ankem Derg* 1999; 13:501-505
21. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG.: Vancomycin-resistant *enterococci*. *Clin Microbiol Rev*, 13(4):686-707, 2000.
22. Şardan YÇ.: Enterokoklarda direnç sorunu. Ed: Şardan YÇ. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 10-16 s., 2004.
23. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, Cattoir V.: Changing trends in vancomycin-resistant *Enterococci* in French hospitals 2001-08. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:713-721
24. Karagöz G.: Yoğun bakım ünitesinde vankomisin dirençli enterokok taşıyıcılığının araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 23 s., 2005.
25. VRE sürveyans protokolü.: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Daire Başkanlığı, Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi Çalışmaları. 2014
26. McDonnell G, Russell D.: Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-79.
27. Ryssel H, Kloeters O, Germann G, Schafer TH, Wiedemann G, Oelbauer M.: The antimicrobial effect of acetic acid- An alternative to common local antiseptics? *Burns* 35, 695-700.2009.
28. Unal N, Yanik K, Karadağ A, Odabaşı H, Esen S, Gunaydın M.: Evaluation of the efficacy of akacid plus® fogging in eradicating causative microorganism in nosocomial infections. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5867-5871.
29. Kratzer C, Tobudic S, Assadian O, Buxbaum A, Graninger W, Georgopoulos A.: Validation of Akacid Plus as a room disinfectant in the hospital setting. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Jun; 72(6): 3826-3831.
30. Willke A.: Mycobacterium tuberculosis kompleksi. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2283-2302 s., 2008
31. Dongari-Bagtzoglou A.: Pathogenesis of mucosal biofilm infections: Challenges and progress. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(2):201-8.
32. Kartal ED.: Bakteriler ve dezenfektanlara direnç. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi-2007.63-69 s.

33. Çağlar K.: Dezenfektanlara direnç gelişim mekanizmaları? Dezenfeksiyon işlemini ne kadar tehdit etmektedir? 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kitabı. 2005.702-705 s.
34. World Health Organization.: October 2013. Retrieved 22 April 2014.
35. Thomas Güthner; et al.: "Guanidine and Derivatives", Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry (7th ed.) 2007, Wiley, p. 13
36. Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, Mylotte JM.: A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. Crit Care. 2009; 13(4): R117.
40. Eryılmaz M, Akın A, Akan OA.: Bazı dezenfektanların nozokomiyal enfeksiyon etkeni *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* İzolatları üzerine olan etkilerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 454-460.
41. Öztürk R.: Hastane enfeksiyonları: Sorunlar, yeni hedefler ve hukuki sorumluluk. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi No: 60 Ocak 2008; s. 23-29)
42. Banerjee T, Anupurba S, Filgona J, Singh DK.: Vancomycin-resistance enterococcal colonization in hospitalized patients in relation to Antibiotic usage in a tertiary care hospital of North India. J lab Physicians. 2015 Jul-Dec;7(2):108-11.
43. Coşkun FA, Mumcuoğlu İ, Aksu N, Karahan ZC, Us E, Tekeli FA, Baran I, Kanyılmaz D, Kurşun Ş.: Devlet hastanesinde vankomisine dirençli enterokok suşlarının fenotipik ve genotipik olarak değerlendirilmesi: İlk vanB-pozitif *Enterococcus faecium* İzolatları.
44. Gülmez D, Haşçelik G.: Enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde mikrodilüsyon yöntemi ile Phoenix otomatize sisteminin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 21-27) Mikrobiyol Bul 2012; 46(2): 276-282.
45. Theierfelder C, Keller PM, Kocker C, Gaudenz R, Hombach M, Bloemberg GV, Ruef C.: Vancomycin-resistant Enterococcus A multiple-strain outbreak of eight weeks duration at a Swiss tertiary care hospital. Swiss Medical Weekly, May 2012
46. Friedman ND, Walton AL, Boyd S, Tremonti C, Low J, Styles K, Cert IC, Harris O, Alfredson D, Athan E.: The effectiveness of a single-stage versus traditional three-staged protocol of hospital disinfection at eradicating vancomycin-resistant Enterococci from frequently touched surfaces. American Journal of Infection Control 41(2013) 227-31.
47. Karki S, Land G, Aitchison S, Kennon J, Johnson PDR, Ballard SA, Leder K, Cheng AC.: Long-term carriage of Vancomycin-resistant enterococci in patients discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. J Clin Microbiol. 2013 Oct; 51(10):3374-3379.)
48. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, Perencevich EN, Roghmann MC, Strauss SM, Netzer G.: Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant *Enterococci* on gowns and gloves of healthcare workers. Infection Control and Hospital Epidemiology. Vol.29, No.7 (July 2008),583-589).
49. İrikli S, Tatman-Otkun M.: Bazı antiseptik ve dezenfektanların in vitro antimikrobik aktivitelerinin araştırılması. İnfeksiyon derg 2007;21(1):7-13.

50. Grabsch EA, Mahony AA, Cameron DR, Martin RD, Heland M, Davey P, Petty M, Xie S, Grayson ML.: Significant reduction in vankomycin-resistant enterococcus colonization and bacteraemia after introduction of a bleach-based cleaning-disinfection programme. *J Hosp Infect.* 2012 Dec;82(4):234-42.

51. Aydın F, Atik TK, Bektöre B, Selek MB, Baylan O, Özyurt M.: Investigation of Akacid plus fogging effectiveness in high risk settings. 14. World Sterilization Congress. November 2013.

52. Chen W, Li S, Li L, Wu X, Zhang W.: Effects of daily bathing with chlorhexidine and acquired infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2013 Aug;5(4):518-24.



7. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Afyonkarahisar'ın Şuhut ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Afyonkarahisar'da tamamladı. 2003 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı. Tıp fakültesinden 2009 yılında mezun oldu. 2 yıl pratisyen hekim olarak sağlık ocağı, devlet hastanesi, toplum sağlığı merkezinde görev yaptı. Mayıs 2011 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Ekim 2011'de Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünde araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladı. 3 yıl burada çalıştıktan sonra Eylül 2014'te Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji bölümüne mazeretsiz yatay geçiş yaptı. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimine devam etmektedir. Evli olup bir çocuk sahibidir.