

## BÖLÜM 39

# GRAM POZİTİF BAKTERİLERİN TANISI, DİRENÇ VE KONTROLÜNDE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KULLANIMI



İştar DOLAPÇI<sup>1</sup>

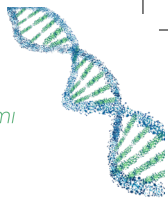
Klinik örneklerden izole edilen fakültatif anaerob, gram pozitif kokların büyük çoğunluğunu *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* cinslerine ait mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Yaygın olarak izole edilen bu gram pozitif koklar genellikle hücre morfolojisi, katalaz reaksiyonu ya da pirolidonil arilamidaz üretiminin değerlendirilmesi gibi birkaç temel fenotipik özellik belirlenerek doğru bir şekilde tanımlanabilmektedir. Bununla birlikte bakteriyel tanı ve tiplendirme yöntemleri her geçen gün gelişmekte ve özellikle moleküler biyoteknoloji alanında yaşanan yeniliklere paralel olarak her yıl yeni yöntemler uygulamaya girmektedir. Gram pozitif kokların tanısı için de nükleik asit prob testleri ve amplifikasyon yöntemleri geliştirilmiş ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmak üzere tanımlanmıştır. Bu yöntemler, stafilokok, streptokok veya enterokok izolatlarını dışlayarak nadir izole edilen, ancak tıbbi önemi olan gram pozitif koklarla fenotipik benzerlik gösteren, mikroorganizmaların tanımlanmasında da faydalı olabildikleri gibi, antimikrobiyal direncin tespiti ve epidemiyolo-

jik amaçlarla mikroorganizmalar arasındaki ilişkinin ortaya konulmasında da kullanılmaktadırlar<sup>1</sup>.

Antimikrobiyal direnç gösteren bakterilerin sayısındaki hızlı artış tüm dünyayı etkileyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Tedavide kullanılan ilaç seçeneklerinin azalması nedeniyle direnç yayılımının önlenmesi ve dolayısıyla bu bakterilerin hızlı tanı ve takibi gerekmektedir. Antimikrobiyal direnç saptanmasında moleküler yöntemler genellikle fenotipik yöntemlere ek olarak kullanılmakla birlikte altta yatan genetik mekanizma ya da mekanizmaların saptanmasında sağladıkları daha yüksek hız ve doğruluk nedeniyle birçok laboratuvar da fenotipik testlerin yerine kullanıldıkları da görülmektedir<sup>2</sup>.

Günümüzde birbirleriyle epidemiyolojik olarak ilişkili bakteri izolatlarının etkin bir şekilde ayırt edilebilmesi enfeksiyon hastalıklarının kontrolü için temel oluşturmaktadır. Özellikle antimikrobiyal dirençli bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların takip ve kontrolünde moleküler yöntemler geniş bir kullanım alanına sahiptir ve artık klinik mikrobiyoloji laboratuvarları için gerekli bir teknoloji haline gelmişlerdir<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ankara, dolapci@medicine.ankara.edu.tr



lunmuştur. İzolatlardan 7. kümede yer alan ikisi hariç diğerleri MLST ile ST80 olarak saptanmış, diğer iki izolatın ST992 olduğu belirlenmiştir. Çalışmada MLST verileri, MLST web sunucusu (<http://www.genomicepidemiology.org>) kullanılarak tam genom dizi analizinden çıkarılmıştır <sup>72</sup>.

Bir başka çalışmada *vanA* direnç geni taşıyan 86 izolat, PFGE, MALDI-TOF kütle spektrometresi ve tek nükleotit polimorfizmi yöntemleriyle tiplendirilmiştir. PFGE ile iki ana küme saptanmış, ilk kümede yer alan 56 izolatın salgını ilk başlatanlar oldukları görülmüştür. İkinci kümede yer alan 21 izolatın ikinci bir salgına ait oldukları ve iki salgının örtüşen zamanlarda görüldüğü belirlenmiştir. Araştırmada PFGE'de aynı baskın küme içerisinde yer alan tüm izolatların aynı tek nükleotit polimorfizmini paylaştığı saptanmıştır. Tüm tiplendirme yöntemlerinin iki salgını tanımladığı araştırmada, PFGE ile MALDI-TOF arasındaki uyum %63,2 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar PFGE'ye kıyasla daha düşük çözünürlüğe sahip olmasına rağmen, MALDI-TOF'un hızlı ve kolay bir yöntem olarak salgın yayılımını izlemede etkin olabileceğini belirtmişler ve tek nükleotit polimorfizmi saptanmasının da yine PFGE'ye kıyasla hız açısından avantaj sağlayabileceğini bildirmişlerdir <sup>69</sup>.

VRE bulaşının kanıtı için bir yıl boyunca toplanan tam genom dizi analizi verilerinin gözden geçirildiği bir çalışmada ise, daha önce tanımlanmamış olan birbirleriyle ilişkili 10 adet VRE (*E. faecium*) keşfedilmiştir. Kayıtlardan bu izolatları taşıyan 10 hastadan dokuzunun girişimsel radyoloji işlemi geçirdiği saptanmış ve radyoloji ünitesinde gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri alınmıştır. Araştırmada tam genom dizi analizi yönteminin salgın tanısında başarıyla kullanılabilceği vurgulanmıştır <sup>73</sup>.

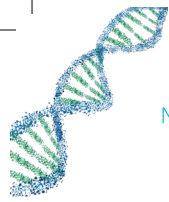
Sonuç olarak günümüzde, VRE salgın analizi ve tiplendirmesinde ilk tercih olarak kullanılan standart yöntem PFGE'dir. Bazı çalışmalarda tam genom dizileme yapılamıyorsa yerel salgınlarda PFGE kullanılabilceği ancak uzun süreli salgın söz konusu olduğunda MLST'nin hatta son ya-

ynlara göre cgMLST'nin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

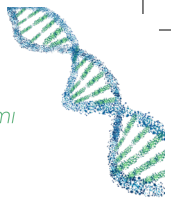
Araştırılan izolat ne olursa olsun seçilecek moleküler yöntemin, laboratuvarın mevcut kaynakları, araştırmanın amaç ve ölçeğiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla pek çok faktör nedeniyle, tüm durumlara uyan tek bir en iyi yöntemden söz edilememektedir. Bu nedenle, içinde bulunulan duruma ve yerel, ulusal veya uluslararası imkanlara bağlı olarak, bir veya daha fazla farklı tiplendirme yönteminin uygulanması en iyi seçenek olarak sunulmaktadır.

## Kaynaklar

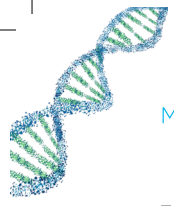
1. Nolte FS. Molecular Microbiology, pp: 54-90. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (Eds), Manual of Clinical Microbiology. 2015, 11th ed. ASM Press, Washington DC.
2. Anjum MF, Zankari E, Hasman H. Molecular Methods for Detection of Antimicrobial Resistance. Microbiol Spectr 2017;5(6): 1-17.
3. Bonofiglio L, Gardella N, Mollerach M. Application of Molecular Typing Methods to the Study of Medically Relevant Gram-Positive Cocci, pp:113-138. In: Magdelin S (Ed), Gel Electrophoresis – Advanced Techniques. 2012. IntechOpen, London.
4. Christensen JJ, Ruoff KL. General Approaches to Identification of Aerobic Gram-Positive Cocci, pp: 350-3. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (Eds), Manual of Clinical Microbiology. 2015, 11th ed. ASM Press, Washington DC.
5. Kim J, Hong J, Lim JA, Heu S, Roh E. Improved multiplex PCR primers for rapid identification of coagulase-negative staphylococci. Arch Microbiol 2018;200(1): 73-83.
6. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger HC, et al. (Eds) Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Chapter 12: Gram-Positive Cocci Part I: Staphylococci and Related Gram-Positive Cocci, pp: 671-738. 2017, 7th Ed. Jones & Bartlett Publishers, Philadelphia.
7. Johnson EJ, Zemanick ET, Accurso FJ, Wagner BD, Robertson CE, Harris JK. Molecular Identification of *Staphylococcus aureus* in Airway Samples from Children with Cystic Fibrosis. PLoS ONE 2016;11(1): e0147643.
8. Elf S, Olli J, Hirvonen S, Auvinen P, Eboigbodin KE. Molecular Detection of *Streptococcus pyogenes* by Strand Invasion Based Amplification Assay. Mol Diagn Ther 2018;22(5): 595-602.
9. Pokorski SJ, Vetter EA, Wollan PC, Cockerill FR 3rd. Comparison of Gen-Probe Group A streptococcus Direct Test with culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. J Clin Microbiol 1994;32(6): 1440-3.
10. Steed LL, Korgenski EK, Daly JA. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pediatric patient specimens by DNA probe. J Clin Microbiol 1993;31(11): 2996-3000.
11. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger HC, et al. (Eds) Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Chapter 13: Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci and the "Streptococcus-Like" Bacteria, pp: 739-844. 2017, 7th



- Ed. Jones & Bartlett Publishers, Philadelphia.
12. Tanz RR, Ranniger EJ, Rippe JL, Dietz RL, Oktem CL, Lowmiller CL, et al. Highly Sensitive Molecular Assay for Group A Streptococci Over-identifies Carriers and May Impact Outpatient Antimicrobial Stewardship. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(8): 769-74.
  13. Ferrieri P, Thonen-Kerr E, Nelson K, Arbefeville S. Prospective Evaluation of Xpert® Xpress Strep A Automated PCR Assay vs. Solana® Group A Streptococcal Nucleic Acid Amplification Testing vs. Conventional Throat Culture. *Curr Microbiol* 2021;78(8): 2956-60.
  14. Parker KG, Gandra S, Matushek S, Beavis KG, Tesic V, Charnot-Katsikas A. Comparison of 3 Nucleic Acid Amplification Tests and a Rapid Antigen Test with Culture for the Detection of Group A Streptococci from Throat Swabs. *J Appl Lab Med* 2019;4(2): 164-9.
  15. DeMuri G, Wald ER. Detection of Group A Streptococcus in the Saliva of Children Presenting With Pharyngitis Using the cobas Liat PCR System. *Clin Pediatr (Phila)* 2020;59(9-10): 856-8.
  16. Amrud K, Slinger R, Sant N, Ramotar K, Desjardins M. A comparison of the Quidel Solana GAS assay, the Lumindex Aries Group A Strep assay and the Focus Diagnostics Simplexa Group A Strep Direct assay for detection of Group A Streptococcus in throat swab specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;95(3): 114866.
  17. Serigstad S, Markussen D, Grewal HMS, Ebbesen M, Kommedal Ø, Heggelund L, et al. Rapid syndromic PCR testing in patients with respiratory tract infections reduces time to results and improves microbial yield. *Sci Rep* 2022;12(1): 326.
  18. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(1): 79-84.
  19. Kosecka-Strojek M, Wolska M, Zabicka D, Sadowy E, Miedzobrodzki J. Identification of clinically relevant *Streptococcus* and *Enterococcus* species based on biochemical methods and 16S rRNA, *sodA*, *tuf*, *rpoB*, and *recA* gene sequencing. *Pathogens* 2020;9(11): 939.
  20. Kosecka-Strojek M, Sabat AJ, Akkerboom V, Kooistra-Smith AMDM, Miedzobrodzki J, Friedrich AW. Development of a reference data set for assigning *Streptococcus* and *Enterococcus* species based on next generation sequencing of the 16S-23S rRNA region. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8: 178.
  21. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33(1): 24-7.
  22. Piepenburg O, Williams CH, Stemple DL, Armes NA. DNA detection using recombination proteins. *PLoS Biol* 2006;4(7): e204.
  23. Panpru P, Srisrattakarn A, Panthasri N, Tippyawat P, Chanawong A, Tavichakontrakool R, et al. Rapid detection of *Enterococcus* and vancomycin resistance using recombinase polymerase amplification. *PeerJ* 2021;9: e12561.
  24. Abbott AN, Fang FC. Molecular Detection of Antibacterial Drug Resistance, pp: 1379-89. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (Eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2015, 11th ed. ASM Press, Washington DC.
  25. Sanchini A. Recent Developments in Phenotypic and Molecular Diagnostic Methods for Antimicrobial Resistance Detection in *Staphylococcus aureus*: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1): 208.
  26. Abdalla AM, Silma LIA, Masri MAR. Molecular detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains (MRSA) isolated from wound infections. *American Journal of Research Communication* 2014;2(9): 69-81.
  27. Buonomini AR, Riva E, Di Bonaventura G, Gherardi G. Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Directly from Blood for the Diagnosis of Bloodstream Infections: A Mini-Review. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(10): 830.
  28. Tenover FC, Tickler IA. Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections Using Molecular Methods. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(2): 239.
  29. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4: 18033.
  30. Doğan B, Palaz M, İzgür M. Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Önemi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg* 2018;29(2): 157-16.
  31. Mangold KA, Peterson LR. Molecular Detection of *Staphylococcus aureus* Colonization and Infection, pp: 169-184. In: Persing DH, Tenover FC (Eds), *Molecular Microbiology, Diagnostic Principles and Practice*. 2016, 3rd Ed. ASM Press, Washington DC.
  32. Charnot-Katsikas A, Harrington A. In Vitro Testing of Antimicrobial Agents, pp: 1166-1182.e3. In: McPherson R, Pincus M (Eds), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 2022, 24th Ed. Elsevier Inc., Philadelphia.
  33. McGeer AJ, Willey BM. Detection of Vancomycin-Resistant *Enterococci*, pp: 212-231. In: Persing DH, Tenover FC (Eds), *Molecular Microbiology, Diagnostic Principles and Practice*. 2016, 3rd Ed. ASM Press, Washington DC.
  34. Faron ML, Ledebor NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* in the Health Care Setting. *J Clin Microbiol* 2016;54(10): 2436-47.
  35. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant *Enterococci*: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist* 2018;24(5): 590-606.
  36. Zhou X, Willems RJJ, Friedrich AW, Rossen JWA, Bathoorn E. *Enterococcus faecium*: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9(1): 130.
  37. Kariyama R, Mitsuhashi R, Chow JW, Clewell DB, Kumon H. Simple and reliable multiplex PCR assay for surveillance isolates of vancomycin-resistant *enterococci*. *J Clin Microbiol* 2000;38(8): 3092-5.
  38. Salvador BC, Lucchetta RC, Sarti FM, Ferreira FF, Tuesta EF, Riveros BS, et al. Cost-Effectiveness of Molecular Method Diagnostic for Rapid Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Value Health Reg Issues* 2022;27: 12-20.
  39. Özcan N, Akpolat N, Atmaca S, Gül K. GeneXpert *vanA/vanB* test and culture method in evaluation of Vancomycin Resistant *Enterococcus* (VRE) colonisation in a tertiary hospital. *International Archives of Medical Research* 2018;10(2): 33-9.
  40. Zerrouki H, Rebiahi SA, Hadjadj L, Rolain JM, Diene SM. Real-Time PCR Assay for Rapid and Simultaneous Detection of *vanA* and *vanB* Genes in Clinical Strains.



- Diagnosics (Basel) 2021;11(11): 2081.
41. Wang WY, Chiu CF, Lee YT, Hsueh PR, Tsao SM. Molecular epidemiology and phenotypes of invasive methicillin-resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; S1684-1182(21)00190-0.
  42. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(4): e00020-18.
  43. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Nasiri MJ, Goudarzi H, Sajadi Nia R, Dabiri H. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCCmec, spa, and agr locus types analysis. *Microb Pathog* 2017;104: 328-35.
  44. Tekeli A, Ocal DN, Ozmen BB, Karahan ZC, Dolapci I. Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Isolates in a Turkish University Hospital Between 2002 and 2012. *Microb Drug Resist* 2016;22(7): 564-9.
  45. Humphreys H, Coleman DC. Contribution of whole-genome sequencing to understanding of the epidemiology and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2019;102(2): 189-99.
  46. Nutman A, Marchaim D. How to: molecular investigation of a hospital outbreak. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(6): 688-95.
  47. Miao J, Chen L, Wang J, Wang W, Chen D, Li L, et al. Current methodologies on genotyping for nosocomial pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microb Pathog* 2017;107: 17-28.
  48. Agrahari G, Koirala A, Thapa R, Chaudhary MK, Tuladhar R. Antimicrobial resistance patterns and plasmid profiles of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *Nepal Journal of Biotechnology* 2019;7(1): 8-14.
  49. Ferreira C, Costa SS, Serrano M, Oliveira K, Trigueiro G, Pomba C, et al. Clonal Lineages, Antimicrobial Resistance, and PVL Carriage of *Staphylococcus aureus* Associated to Skin and Soft-Tissue Infections from Ambulatory Patients in Portugal. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(4): 345.
  50. Trees E, Rota PA, MacCannell D, Gerner-Smidt P. Molecular Epidemiology, pp: 131-160. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (Eds) *Manual of Clinical Microbiology*. 2015, 11th ed. ASM Press, Washington DC.
  51. Neoh HM, Tan XE, Sapri HF, Tan TL. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the "gold standard" for bacteria typing and current alternatives. *Infect Genet Evol* 2019;74: 103935.
  52. Goering RV. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. *Infect Genet Evol* 2010;10(7): 866-75.
  53. Asadollahi P, Farahani NN, Mirzaei M, Khoramrooz SS, van Belkum A, Asadollahi K, et al. Distribution of the Most Prevalent Spa Types among Clinical Isolates of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* around the World: A Review. *Front Microbiol* 2018;9: 163.
  54. Hallin M, Deplano A, Denis O, De Mendonça R, De Ryck R, Struelens MJ. Validation of pulsed-field gel electrophoresis and spa typing for long-term, nationwide epidemiological surveillance studies of *Staphylococcus aureus* infections. *J Clin Microbiol* 2007;45(1): 127-33.
  55. Kırca Yılmaz S, Acuner IC, Strommenger B, Bek Y, Witte W. Türkiye'nin Orta Karadeniz Bölgesinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin enfeksiyözite-rezistotip-genotip kümelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(1): 14-27.
  56. Khalili H, Najar-Peerayeh S, Mahrooghi M, Mansouri P, Bakhshi B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of infectious and non-infectious skin and soft tissue lesions in patients in Tehran. *BMC Microbiol* 2021;21(1): 282.
  57. Derakhshan S, Navidinia M, Haghi F. Antibiotic susceptibility of human-associated *Staphylococcus aureus* and its relation to agr typing, virulence genes, and biofilm formation. *BMC Infect Dis* 2021;21(1): 627.
  58. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43(10): 5026-33.
  59. Zhang K, McClure JA, Conly JM. Enhanced multiplex PCR assay for typing of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mol Cell Probes* 2012;26(5): 218-21.
  60. Yurtsever SG, Aygül A, Öztürk İ, Nemli SA, Kaya S, Ermertcan Ş. Investigation of Various Virulence Factors and SCCmec Types in the Healthcare-associated and Community-associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Eur J Ther* 2020;26(2): 111-6.
  61. Urushibara N, Aung MS, Kawaguchiya M, Kobayashi N. Novel staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type XIV (5A) and a truncated SCCmec element in SCC composite islands carrying speG in ST5 MRSA in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(1): 46-50.
  62. Dündar D, Willke A, Sayan M, Koc MM, Akan OA, Sumerkan B, et al. Epidemiological and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey: A multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;6: 44-9.
  63. Çakıcı N, Akçalı A, Demirel Zorba NN. Antibiotic resistance pattern and spa types of *Staphylococcus aureus* strains isolated from food business and hospital kitchen employees in Çanakkale, Turkey. *Turk J Med Sci* 2019;49: 675-82.
  64. AL-Tam F, Brunel AS, Bouzinbi N, Corne P, Bañuls AL, Shahbazkia HR. DNAGear--a free software for spa type identification in *Staphylococcus aureus*. *BMC Res Notes* 2012;5: 642.
  65. Güven Gökmen T, Kalaycı Y, Yaman A, Köksal F. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains by spa typing and pulsed field gel electrophoresis methods. *BMC Microbiol* 2018;18(1): 155.
  66. Bozdoğan B, Yıldız Ö, Oyaşın E, Kırdar S, Gülcü B, Aktepe O, et al. t030, Türkiye'deki Hastanelerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatları Arasında En Yaygın spa Tipidir. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4): 571-81.
  67. Bayık SA, Mumcuoğlu İ, Kurşun Ş, Aksu N. Vankomisin dirençli enterokok suşlarının rep-PCR yöntemi ile klonal analizlerinin değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2016;73(1): 1-8.
  68. Çetinkaya Y. Vankomisin Dirençli Enterokoklar: Epidemiyoloji ve Kontrol. *Flora* 2000;5(1): 24-33.
  69. Rangberg A, Larsen AL, Kacelnik O, Sæther HS, Bjørland M, Ringstad J, et al. Molecular analysis and epidemiological typing of Vancomycin-resistant *Enterococcus* outbreak strains. *Sci Rep* 2019;9(1): 11917.



70. Werner G. Molecular Typing of Enterococci/VRE. J Bacteriol Parasitol 2013;S5-001.
71. Lytsy B, Engstrand L, Gustafsson Å, Kaden R. Time to review the gold standard for genotyping vancomycin-resistant enterococci in epidemiology: Comparing whole-genome sequencing with PFGE and MLST in three suspected outbreaks in Sweden during 2013-2015. Infect Genet Evol 2017;54: 74-80.
72. Kitagawa D, Komatsu M, Nakamura A, Suzuki S, Oka M, Masuo K, et al. Nosocomial infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* in a Japanese general hospital and molecular genetic analysis. J Infect Chemother 2021;27(12): 1689-93.
73. Sundermann AJ, Babiker A, Marsh JW, Shutt KA, Mustapha MM, Pasculle AW, et al. Outbreak of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Interventional Radiology: Detection Through Whole-genome Sequencing-based Surveillance. Clin Infect Dis 2020;70(11): 2336-43.