

Dirençli Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları

Dr. Sercan ULUSOY*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

Gram pozitif bakteriler giderek artan sıklıkta hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmalarının yanısıra, ileri derecedeki antibiyotik direnci nedeniyle ciddi bir sorun haline gelmişler ve bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar son yıllarda yeniden önem kazanmaya başlamışlardır (1). Anaerob gram pozitif koklar, *Clostridium* ve *Bacillus* türleri, viridan streptokoklar ve beta-hemolitik streptokoklarda günümüzde önemli bir direnç sorunu dikkat çekmemektedir. Pnömonoklarda penisilin direnci yanında diğer antibiyotiklere de çoğul direnç görülmesi önemli bir konu olmakla beraber, bu bakterilerin hastane infeksiyonu etkeni olarak nispeten ender olarak soyutlanmaları ve infeksiyonlarının tedavisinde başka seçeneklerin bulunması nedeniyle şimdilik çok büyük bir sorun yoktur. Ancak, stafilokoklardaki metisilin direncinin ardından azalmış glikopeptid duyarlılığının ortaya çıkması, enterokoklardaki glikopeptid ve yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) bu bakterilerle oluşan infeksiyonların ayrı bir önem kazanmasına neden olmuştur (2-5). Bu yazıda daha ziyade, hastane infeksiyonlarının en sık rastlanan gram pozitif bakterileri olan ve tedavilerinde

önemli sorunlarla karşılaşılan dirençli enterokok ve stafilokok infeksiyonlarından söz edilecektir.

DİRENÇLİ ENTEROKOK İNFEKSİYONLARI

İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistem florasının bir üyesi olan ve yakın zamanlara kadar infeksiyon oluşturma potansiyelleri düşük bakteriler olarak kabul edilen enterokoklar; günümüzün önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadır (1,6,7). Çünkü, yüksek düzeylerdeki antibiyotik direnci, bu patojenin yoğun antibiyotik kullanılan ortamlarda canlı kalabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca; hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabilmekte, dolayısıyla el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde bu kişilerin elleri aracılığı ile hastane içinde kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu tür dirençli enterokoklar sağlık çalışanlarının, hatta hastaların gastrointestinal sisteminde kolaylıkla kolonize olabilmekte ve hastane içinde yayılımları için adeta bir rezervuar olmaktadır (6,8-10).

Birçok hastanede nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan enterokoklar nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının ortalama %16'sından, nozokomiyal yara infeksiyonlarının %12'sinden ve nozokomiyal bakteremilerin %9'undan sorumludur (1,9). "National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)" verilerine göre ABD'de tüm hastane infeksiyonlarının en sık rastlanan ikinci, nozokomiyal bakteremilerin ise üçüncü sıklıktaki etkenidirler (10). Nozokomiyal infeksiyonların değişen epidemi-

yolojisi bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların giderek artacağını düşündürmektedir.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium*, infeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan iki enterokok türüdür. Bu bakteriler, sağlıklı erişkinlerde sıklık sırasına göre gastrointestinal sistem, oral kavite, vajina, safra kesesi ve üretranın normal florasında bulunurlar. Önceleri düşük infeksiyon potansiyelli mikroorganizmalar olarak düşünülen bu bakterilerin artık bakteremi ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Ayrıca, batıncı infeksiyonlar, pelvik ve üriner sistem infeksiyonlarından da sorumludurlar. Daha az olarak menenjit, sellülit ve pnömoni nedeni de olabilirler (5,10).

Enterokoklar çok sayıda antibiyotiğe karşı intrensek (kromozomal) dirençleri ile dikkat çeken bakterilerdir. Beta-laktamlar, aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, TMP-SMX dahil birçok antibiyotiğe intrensek direnç gösterirler. Beta-laktamlara olan kısmi dirençleri penisilin bağlayan proteinlerinin (PBP) bu ajanlara karşı düşük afinitesi nedeniyledir. Üstelik, hiçbir sefalosporin enterokoklara etkili değildir. Aminoglikozidlerin hücre duvarından yeterince geçememeleri nedeniyle bu ajanlara karşı düşük düzeyde direnç gösterirler. Makrolid ve linkozamidlere de benzer mekanizma ile düşük düzeyde dirençlidirler. İn vitro olarak TMP-SMX'e duyarlı görünseler de eksojen folat kaynaklarını kullanma yeteneğinde olduklarından bu ajana da dirençlidirler.

İntrensek direncin dışında diğer bir sorun da ekstrensek (kazanılmış) dirençtir. Enterokoklar; plazmid veya transpozonlar aracılığı ile birçok antibiyotiğe karşı çok kolay direnç geliştirebilme yeteneğine sahip olup bu yolla tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler ve kloramfenikole dirençli hale gelmişlerdir. Çok sayıdaki farklı aminoglikozid modifiye edici enzimleri ile yüksek düzey aminoglikozid direnci gösterirler (5,9,11-14). Bütün bunlara ilave olarak; son yıllarda ortaya çıkan plazmid kökenli beta-laktamaz direnci de başka bir sorundur. Çoğu enterokok beta-laktamazları yüksek düzey gentamisin direnç geni de taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmıştır (15). Florokinolon direnci ise çok yüksek boyutlara ulaşmıştır. Ama, günümüzdeki en büyük sorun olan enterokoklardaki vankomisin direnci ise klinik olarak ilk kez 1988'de tanımlanmış ve ardından hızla tüm ABD ve Avrupa'ya yayılmıştır

(16). 1991'de Wade ve arkadaşları (17) ilk kez hem vankomisine ve penisiline dirençli, hem de YDAD gösteren *E. faecium* kökenini tanımlamışlardır. Daha sonra NNIS tarafından 1989'da %0.3 olan vankomisin dirençli enterokok (VDE) oranının 1993 yılında %7.9'a yükseldiği ve bu oranın yoğun bakım ünitelerinde daha da yüksek olduğu açıklanmıştır (6). Glikopeptid direnci daha ziyade *E. faecium*'da olup, *E. faecalis*'de daha azdır (6,7,11,12,18,19). Gerek intrensek direnç, gerekse hızlı gelişen çoklu ilaç direnci genlerini taşıyan bu kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisi için günümüzde etkili bir rejim bulunamaması sorunun büyüklüğünü göstermektedir. Gerçekten glikopeptid dirençli kökenlerin çoğu tedavi edilemeyen infeksiyonlara neden olmaktadır (6,7,14,16,17).

Enterokoklarda Vankomisin Direncinin Mekanizması

Enterokoklarda vankomisin direncinin mekanizmasının aydınlatılması son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biri olmuştur. Enterokoklarda; farklı klinik öneme sahip VanA, VanB, VanC olarak adlandırılan üç adet direnç fenotipi tanımlanmıştır (6,20). VanA ve VanB fenotipleri hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'da görülür. VanA fenotipi hem vankomisine (MİK> 256 mg/L) hem de teikoplanine (MİK> 32 mg/L) yüksek düzeyde direnç gösterir. VanA direnci indüklenebilir ve aktarılabılır bir dirençtir. *E. avium*, *E. durans* ve *E. mundtii*'de de saptanmıştır (20). Ülkemizde ilk kez Vural ve arkadaşları tarafından *E. casseliflavus*'da bildirilen VanA dirençli enterokokların sayısı bugün üçe ulaşmıştır (21). Buna karşın bazı ülkelerde vankomisin direnci ürkütücü boyutlardadır. Örneğin ABD'de VDE oranı %15'lere ulaşmıştır (6). VanB fenotipi indüklenebilir özelliktedir. Değişik düzeylerde vankomisin direnci (MİK: 16-256 mg/L) sözkonusu olup, teikoplanine duyarlılık devam etmektedir. VanC fenotipi ise indüklenebilir ve intrensek bir dirençtir. *E. gallinarum*'da saptanmış olup, bu kökenler düşük düzeyde vankomisin direnci gösterirler, ancak, teikoplanine duyarlıdırlar. Son zamanlarda *E. casseliflavus*'da genetik olarak farklı, VanC benzeri bir fenotip tanımlanmıştır (22). Bu direnç fenotipleri içinde genetik ve biyokimyasal yönden en ayrıntılı olarak araştırılan VanA fenotipidir. Vankomisin direncinden sorumlu genler Tn 1546 transpozonu üzerinde bulunmuştur. Bu transpozon enterokoklarda bulunan farklı

plazmidlerle taşınır. Glikopeptid antibiyotikler peptidoglikan prekürsörlerine bağlanarak etki ederler. Pentapeptitin serbest karboksil ucunda bulunan iki terminal D-alanine bağlanır ve peptidoglikan sentezini, dolayısıyla hücre duvarı sentezini engeller. VanA geni vankomisin varlığında bile hücre duvarı sentezini devam ettiren modifiye depsi-peptidlerin sentezini sağlayan VanA ligaz enzimini kodlar. VanH proteini; VanA ligaz enzimi için substrat üreten bir enzimdir. VanX konak hücre tarafından yapılan dipeptid prekürsörlerinin degradasyonu ile oluşan vankomisin direnci için gerekli olan bir diğer genidir. VanY ve VanZ aksesuar proteinlerdir. VanR ve VanS direnç genlerinin düzenlenmesinden sorumludur (22).

VanB fenotipini kodlayan genler deneysel olarak klonlanmış ve bunların bakteri kromozomu üzerinde lokalize olduğu görülmüştür. Fakat, VanB ve VanC fenotiplerinin mekanizması çok iyi anlaşılammıştır. Bununla birlikte VanB ve VanC ligazlar VanA ligazlarla homoloji göstermektedir. VanA'nın aksine VanB ve VanC genleri plazmidler üzerinde yer alamazlar (22).

VDE'lere Bağlı İnfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

VDE'lere bağlı infeksiyonların gelişiminde değişik risk faktörleri saptanmıştır.

- a. Uzun süreli hospitalizasyon,
- b. Yoğun bakım ünitesinde yatış,
- c. Hastane içinde koğuşlar arasında hasta nakli,
- d. Karaciğer transplantasyonunu takiben cerrahi re-explorasyon gereksinimi,
- e. Enteral beslenme tüpü veya sukralfat kullanımı,
- f. İmmünyetmezlik ve nötropeni,
- g. Özellikle sefalosporin ve vankomisin başta olmak üzere önceden antibiyotik kullanımı bunlar arasındadır (6,22).

Antibiyotik kullanımı VDE infeksiyonları için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. İnt-ravenöz vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı VDE kolonizasyonu ve infeksiyonları için önemli risk faktörleri arasındadır. Oral vankomisin kullanımının dahi VDE kolonizasyonu için bir risk faktörü olabileceği nedeniyle kolitis tedavisinde ilk seçenek olarak kullanımından kaçınılması önerilmektedir (22).

VDE'lere Bağlı İnfeksiyonların Klinik Önemi

VDE'lerle kolonizasyon oranları, bu bakterilere bağlı infeksiyon oranlarının çok üzerindedir. Bir çalışmada gastrointestinal sistemi kolonize eden bakterilerin %40'ı *E. gallinarum* olarak bulunmuş, ancak bunlara bağlı hiçbir infeksiyon saptanmamıştır (12). VDE bakteremili hastalarda mortalite oranı %60-70 civarındadır ve bunların yaklaşık yarısında ölüm direkt olarak infeksiyona bağlanmaktadır. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda VDE infeksiyonları yüksek oranda mortalite göstergesidir. Enterokokal infeksiyonla ilişkili mortalite düzeyi VDE bakteremili karaciğer hastalarında %46 olarak saptanmıştır. Bu oran vankomisine duyarlı enterokoklarla oluşan bakteremilerde görülen %25 mortalite oranına göre belirgin olarak yüksektir. Gerçekten VDE ve vankomisine duyarlı enterokok (VSE) bakteremilerinin mortalite oranları arasında anlamlı farklılıklar vardır. Oysa ki; VDE'lerin, aynı türün VSE'lerinden daha virülan olduklarına ilişkin hiçbir kanıt yoktur (6).

Birçok nozokomiyal enterokokal baktereminin polimikrobiyal olmasına rağmen birçok seride VDE bakteremilerinin %80-90'ı monomikrobiyal olarak bildirilmiştir. Çoğunlukla kateterle ilişkili olan bakteremilere ilaveten VDE'ler idrardan, intraabdominal apselerden, cerrahi sonrası yara infeksiyonlarından ve batın içindeki değişik infeksiyonlara bağlı uygulanan tüp ve drenlerden de soyutlanabilir. Rutin kültürlerde üreyen enterokokların infeksiyon veya kolonizasyon ayırımının yapılması, yani klinik önemlerinin saptanması her zaman kolay olmayabilir. Bu özellikle idrar veya solunum örneklerinden soyutlandığında veya polimikrobiyal infeksiyonlar içinde yer aldığı daha da zordur. Bu nedenle birçok olguda gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir (6).

Nozokomiyal VDE İnfeksiyonlarında Tedavi

Ciddi enterokokal infeksiyonların geleneksel tedavisi hücre duvarı sentezini inhibe eden bir ajanla bir aminoglikozidin kombinasyonudur (6,13,22,23). Ancak; başta *E. faecium* olmak üzere VDE'lere, özellikle de hem ampisilin, hem de yüksek düzey aminoglikozid dirençli kökenlere bağlı infeksiyonların tedavisi büyük bir sorun oluşturmaktadır. Üstelik VDE'lere bağlı infeksiyonların tedavisini tam anlamıyla değerlendirebilecek kontrollü in vivo çalışmalar da yoktur. Bu konudaki bilgiler daha çok in vitro çalışmalar ve

hayvan modelleri ile kısıtlıdır (22). Örneğin; Framow ve Venuti, hem VanA, hem de VanB fenotipine sahip vankomisine dirençli, ampisiline yüksek düzeyde dirençli *E. faecium* kökenlerini incelemişler ve ampisilin, vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun aminoglikozid duyarlı kökenlere karşı bakterisidal olmadığını göstermişlerdir (24). Leclercq ve arkadaşları, daptomisin ve gentamisin kombinasyonunun VDE'lere karşı bakterisidal olduğunu kanıtlamışlardır (25). Ancak, daptomisinin ileri düzeydeki toksisitesi bu kombinasyonun in vivo çalışmalarını engellemiştir. Çok merkezli bir çalışmada 42 çoğul dirençli enterokok kökeninin tümü kloramfenikol, novobiyosin ve trospektomisine, %93'ü ise doksisikline duyarlı bulunmuştur. Novobiyosin ile kinolon kombinasyonu aditif etki gösterirken, doksisiklin ve rifampisin kombinasyonunun antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir (22).

Siprofloksasin, rifampin ve gentamisin kombinasyonunun da in vitro bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni bir semisentetik streptogamin olan quinupristin/dalfopristin VDE'lere in vitro olarak etkili bulunmuş olup, in vivo çalışmaları devam etmekte, ancak çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Vankomisin ve siprofloksasin kombinasyonunun bazı VDE'lere sinerjik etkili olduğu da bildirilmiştir (22).

Tavşan endokardit modelinde teikoplanin ve daptomisinin tek başlarına ve gentamisinle kombinasyonlarının yüksek düzeyde glikopeptid dirençli *E. faecium* kökenlerine karşı etkinliği değerlendirilmiş ve tedavi için gereken serum düzeylerinin çok yüksek olduğu anlaşılmıştır. Florokinolonların tek başlarına etkinliklerinin çok kötü olmasına karşın siprofloksasin, rifampisin ve gentamisin ile kombinasyonu deneysel VDE endokarditi tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Oysa ki; birçok VDE kökeni rifampin ve gentamisine dirençlidir. Ayrıca, siprofloksasin ve novobiyosin kombinasyonunun VDE endokarditli tavşanlarda baktereminin temizlenmesinde belirgin etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (13,22). Bir başka deneysel endokardit çalışmasında ise vankomisin ve gentamisin kombinasyonu; orta düzey penisilin, yüksek düzey vankomisin ve düşük düzey aminoglikozid dirençli *E. faecium* kökenlerinde başarısız kalmıştır (6,22).

Penisilin ve vankomisin kombinasyonu ile sinerjistik bakteriyostatik etki gözlenmiş ancak,

mekanizması anlaşılamamıştır. Penisilin, vankomisin ve gentamisinin üçlü kombinasyonu veya yüksek doz penisilin ve gentamisin kombinasyonu ile aktivitenin arttığı bildirilmiştir (22). Diğer bir yeni çalışmada hayvan endokardit modelinde beta-laktam ve vankomisin sinerjisi gözlenmiştir. İşin ilginç yanı, seftriakson vankomisin ve gentamisin kombinasyonu, penisilin vankomisin gentamisin kombinasyonuna göre baktereminin temizlenmesinde daha etkili bulunmuştur (26).

VDE infeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda yeni yaklaşımlar hayvan modellerinde denenmektedir. Beta-laktam + beta-laktam kombinasyonları, beta-laktam + glikopeptid ve beta-laktam + florokinolon kombinasyonları bunlar arasındadır (13). Ancak, hiçbirinin şu ana kadar anlamlı bir yararı saptanamamıştır. VDE'lere in vitro etkili, araştırma aşamasındaki diğer ajanlar arasında oxazolidinonlar, glisilsiklinler ve ketolidler vardır. LY-333328 olarak bilinen semisentetik glikopeptid enterokoklara karşı bakteriyostatik olduğu kadar bakterisid etkisi ile oldukça iyi bir ajan olarak gözükmektedir. Tetrasiklinlere benzeyen yeni bir grup olan glisilsiklinlerden CL-331002 ve CL-344677 kodlu iki bileşik ve oksazolidinonlar grubundan eperozolid ve linezolid ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Glisilsiklinlerin enterokoklara in vitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu bildirilmektedir (6,22,27,28). Ancak, tüm bu ajanların VDE infeksiyonlarının tedavisindeki rolleri hakkında kesin olarak bir şeyler söyleyebilmek ve etkinliklerini değerlendirmek için erkendir.

Özellikle VanA fenotipleri başta olmak üzere VDE infeksiyonlarının optimal tedavisi halen bir soru işaretidir. VanB fenotipleri için teikoplanin seçilecek ilaç olabilir. Bakteremi, endokardit ve ciddi infeksiyonlarda eğer köken YDAD değil ise bir aminoglikozid eklenebilir. 18-24 gram gibi yüksek doz ampisilin, bu ajana dirençli olmayan kökenler için akılcı bir yaklaşım olabilir. VDE bakteremili nötropenik hastalarda daha düşük (2 gram, her 4 saatte bir) ampisilin ile gentamisin kombinasyonunun bakteri klirensini sağlayamadığı gözlenmiştir. Yüksek doz devamlı infüzyonla verilen ampisilin (20 g) veya ampisilin/sulbaktam (30 g) ile aminoglikozid kombinasyonu VDE bakteremisinde başarıyla kullanılmıştır. Küçük bir retrospektif çalışmada Norris ve arkadaşları VDE infeksiyonlu hastalarda kloramfenikolle %57 yanıt bildirmişlerdir (22).

Bir çalışmada karaciğer transplantlı bir hasta da gelişen VDE bakteremisinde gentamisinle kombine edilmiş günde 20 gram ampisilin (ortalama serum düzeyi 103 mg/ L) tedavisi ile başarısızlık bildirilmiştir (19). Aynı çalışmada daha sonra ampisilin yerine günde 30 gram ampisilinsulbaktam (20 g ampisiline eşdeğer, ortalama serum düzeyi 130 mg/ L) uygulanmış ve bakteremi tedavi edilmiştir. Araştırmacılar bu başarıyı ampisilin-sulbaktamın ampisiline kıyasla *E. faecium*'a karşı az da olsa daha iyi bir aktiviteye sahip olmasına bağlamışlardır (sırasıyla MİK 32 mg/L, 64 mg/L). Burada bir beta-laktamaz üretimi söz konusu değildir. Aslında bazı kökenlerin gerçekten ampisilin-sulbaktama ampisiline oranla bir dilüsyon daha duyarlı oldukları bilinen bir gerçekse de bu yaklaşımın bir yararı olacağı kuşku ile karşılanmaktadır.

Kloramfenikol; çoğul ilaç dirençli *E. faecium*'un birçok kökenine karşı in vitro aktivitesi bulunan birkaç ajandan biridir. Bu ilaç VDE enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış sınırlı (mortalitede azalma yok) veya orta derecede (%53 klinik yanıt) bir başarı elde edilmiştir (6,7). VDE'lerin bir kısmı tetrasiklinlere duyarlı olabilir. Doksisiklin sıklıkla diğer ilaçlarla kombine olarak VDE enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış, iyi sonuçlar bildirilmekle birlikte gerçek başarı oranlarını değerlendirmek güçtür. Novobiyosin ve siprofloksasin kombinasyonları ile çalışmalar vardır. Ancak yüksek relaps oranları bildirilmiştir. Günümüzde çok sık görülen kinolon direnci nedeniyle bu tür kombinasyonlar etkisizdir. Ayrıca, tek başına novobiyosin kullanımı da çok hızlı direnç gelişimine yol açar. Nitrofurantoin birçok VDE kökenine etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonu düşünüldüğünde alternatif bir ajan olarak düşünülmelidir (6,22).

Dalfopristin-quinupristin, streptograminler grubundan bakteriyostatik etkili olan ve vankomisin dirençli *E. faecium*'un birçok kökenine etkili bir antibakteriyel ilaçtır. Ancak, *E. faecalis*'e karşı etkisizdir. Hatta; *E. faecium* enfeksiyonu tedavisi sırasında *E. faecalis* süperenfeksiyonu bildirilmiştir. Tedaviden sonra relapsla birlikte ilacın MİK değerlerinde yükselmeler gözlenmiştir. Bununla birlikte vankomisin dirençli *E. faecium*'a bağlı çok değişik enfeksiyonlarda çok sayıda hastada belirgin başarı oranları bildirilmiştir (29).

Tedaviye; çok sayıda pozitif kan kültürü olan hastalarda in vitro duyarlılık sonuçlarına göre

başlanmalıdır. Tek bir pozitif kan kültürüne daima tereddütle bakılmalıdır. Tek pozitif kan kültürü hastaların büyük çoğunluğunun derideki VDE kolonizasyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Çok sayıda kan kültürü alma alışkanlığı edinilmeli ve tedavi klinik bulgulara dayandırılmalıdır. *E. faecium* bakteremilerinde mortalite oranı yüksektir. Ancak, bunun altta yatan hastalıklar, virülans faktörleri veya antibiyotik direncine mi bağlı olduğu konusu belirsizdir (6,22).

VDE'lerin Nozokomiyal Yayılımı

Klasik olarak enterokok enfeksiyonlarının endojen floradan köken aldığı düşünülür. Ancak, günümüzde bu bakterilerin nozokomiyal yayılım gösterdikleri de anlaşılmıştır. Moleküler epidemiyolojik teknikler kullanılarak tek bir enterokok kökeninin yayılmasıyla çeşitli salgınlar bildirilmiştir. VDE sağlık personelinin ellerinde, çevrede, değişik yüzeylerde çok uzun süre canlı kalabilmektedir. VDE salgını sırasında epidemik köken IV pompalardan, monitörlerden, yatak başındaki dolap ve masalardan, tansiyon cihazlarından, stetoskop gibi birçok eşyadan üretilebilmektedir (22).

Yukarıda sözü edilen direnç özellikleri göz önüne alındığında VDE'lerin hem hasta, hem klinisyen, hem de sağlık kuruluşu için çok önemli bir problem oluşturdukları anlaşılmaktadır. VDE ile infekte hastalar enfeksiyonla savaşta çok büyük olasılıkla yenilgiye aday olan kişilerdir. Günümüzde çoğul dirençli VDE'lere gerçekten etkinliği kanıtlanmış uygun bir seçenek bulunmaması nedeniyle çabalar daha ziyade bu bakterilerin hastane ortamında yayılımının engellenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastane enfeksiyon kontrol prosedürleri ve laboratuvar desteği ve personel eğitimi bu konuda çok önemlidir. Ancak, VDE enfeksiyonlarının asıl korkutucu yönü, bu bakterilerdeki vankomisin direnç determinantlarının diğer gram pozitif bakterilere, özellikle MRSA'lara yayılımının söz konusu olabileceğidir (1,6,7,22).

Nozokomiyal VDE Enfeksiyonları ve Yayılımının Kontrolü

VDE'lerin nozokomiyal yayılımının kontrolüne ilişkin CDC tarafından yapılan öneriler şunlardır:

- Vankomisin bilinci ve ihtiyatlı kullanımı,
- Hastane tıbbi personelinin eğitimi,

c. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin çalışması,

d. Eldiven giyme, el yıkama gibi infeksiyon kontrol önlemlerin kuralına uygun şekilde uygulanması (6).

1980'li yıllarda hastanelerde vankomisin kullanımını belirgin şekilde artma göstermiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu ilacın kullanımının kısıtlanmasının VDE salgınlarının kontrolünde belirgin derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve *C. difficile* kolitine sık neden olan ajanların kullanımını kısıtlayan politikaların da etkili olduğu belirtilmektedir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin çok ciddi uygulanmasının VDE salgınlarını önlemede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Hastada sonradan gelişecek bir infeksiyon riskini, kolonize hastalara uygulanan infeksiyon kontrol prosedürleri ile ilişkili hastane giderlerini ve çevredeki VDE rezervuarlarını azalttığı düşüncesiyle VDE'lerin gastrointestinal kolonizasyonunun eradikasyonunun yararı olduğu da öne sürülmüştür. Novobiyosin ile tetrasiklin veya doksisisiklin kombinasyonu 8 hastanın 7'sinde dışkıdan VDE eradikasyonunda başarısız olmuştur. Oral basitrasine daha iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak, gastrointestinal eradikasyonun yararı hakkında kesin bir şey söyleyebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (6,22).

DİRENÇLİ STAFİLOKOK İNFEKSİYONLARI

Staphylococcus aureus gerek toplum, gerekse hastane kökenli infeksiyonların en sık rastlanan etkenlerinden biridir (30). Gram pozitif bakterilere bağlı bakteremilerin en sık etkeni olmasının yanısıra, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, cerrahi alan infeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, endokardit gibi çok sayıda ciddi infeksiyona neden olur (31,32). Deri ve mukozaların normal florasında bulunan ve uzun yıllar fazla ciddiye alınmayan koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) da günümüzün en önemli hastane infeksiyonu etkenleri arasında yer almaktadırlar. Özellikle *S. epidermidis* damar içi kateter, beyin-omurilik sıvısı şantları, ortopedik implantlar, hemodiyaliz şantları, damar greftleri ve protez kalp kapakları infeksiyonlarının en önemli etkenleridir (30,33). Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinden önce ciddi stafilokokal infeksiyonların prognozunun son derece kötü olduğu bilinmektedir. 1940 yılında peni-

silinin kullanıma girmesiyle bu infeksiyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilinin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin) kullanımını kısıtlamıştır. Penisilinaz üretimi ilk kez 1944 yılında saptanmış ve bu tür kökenlerin hastane ortamındaki sıklığı iki yıl gibi kısa bir süre içinde %60'a yükselmiştir. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiş ise de bir yıl sonra metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenleri ortaya çıkmış ve giderek yayılmıştır (30).

Metisilin direncinin yayılımı, ilk ortaya çıktığı 1960 yılından sonra nispeten yavaş olmuştur. Ancak, 1970'li yılların ikinci yarısında, büyük olasılıkla sefalosporinlerin o yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmasına bağlı olarak çok hızlanmıştır. Günümüzde MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE) kökenlerinin görülme sıklığı çok artmış olmakla beraber ülkelere, bölgelere ve hastanelere, hatta aynı hastane içinde değişik servislere göre büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Örneğin; Danimarka'da %0.1 olan metisilin direnç oranı, Japonya'da %60'lara kadar çıkabilmektedir. ABD'de eyaletler arasında %5 ile %40 arasında değişmektedir (31-34). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kalp Damar Cerrahisi ve Nöroşirürji Klinikleri'nde metisilin direnci %80'in üzerindedir (35). Hastane kökenlerindeki metisilin direnci, toplumdan soyutlanan kökenlere oranla belirgin olarak fazladır. Metisiline dirençli kökenlerin birçok farklı gruptan antibiyotiklere de dirençli olmaları diğer bir önemli özellikleridir. Çünkü; metisiline dirençli kökenlerin neden olduğu infeksiyonlarda hiçbir beta-laktam antibiyotik kesinlikle kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır (34,36). Bu nedenle metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisin yıllardır ilk ve tek seçenek olarak kalmıştır (30,36,37). Daha sonra klinik kullanıma giren teikoplanin bir diğer glikopeptid olarak bu alandaki yerini almıştır (37,38). Kırk yılı aşkın bir zamandır kullanımda olmasına rağmen stafilokoklarda çok yakın zamana kadar vankomisin direncinin görülmemesi ilginçtir. Bunda yan etkileri ve fiyatı nedeniyle kullanımının geç-

miş yıllarda nispeten kısıtlı olmasının da rolü olabilir. Ancak, son yıllarda glikopeptid kullanımının belirgin şekilde arttığı çok iyi bilinmektedir. Çünkü, metisilin dirençli stafilokoklar ve bunların neden olduğu enfeksiyonlar belirgin derecede artmıştır. Ayrıca, diğer antibiyotiklere dirençli enterokok ve *Corynebacterium* enfeksiyonlarının giderek artması, bazı penisiline dirençli pnömokok enfeksiyonlarında ve *Clostridium difficile* enterokolitinde daha sık kullanılır olması yaygın vankomisin kullanımının diğer nedenleridir. Yaygın kullanım glikopeptid direncinin ortaya çıkmasındaki en önemli faktör olmuştur. Aslında vankomisine karşı duyarlılık azalması ilk olarak, daha az virülan olduğu düşünülen KNS'larda bildirilmiştir (30,33). Artmış MİK değerleri *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis*'te gösterilmiştir. Halbuki, *S. aureus*'un enterokoklardan daha virülan, kolonize personel aracılığı ile hastane ortamında kolayca yayılabilen, olumsuz çevre koşullarına adapte olabilme ve hemen tüm yeni antibiyotiklere kolayca direnç geliştirme yeteneğinde olan bir bakteri olması nedeniyle glikopeptid direncinin daha sonra gelişmesi ilginçtir. Nitekim, 1997 yılında önce Hiramatsu ve arkadaşları tarafından Japonya'dan, daha sonra CDC tarafından ABD'de vankomisine duyarlılığı azalmış (MİK = 8 mg/L) ilk *S. aureus* kökenleri bildirilmiştir (2,4). Bu kökenler vankomisin-intermediate *S. aureus* (VISA) olarak adlandırılmışlardır (30).

Stafilokoklarda Glikopeptid Direncinin Mekanizması

Stafilokoklardaki glikopeptid direncinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, VDE'lerdeki glikopeptid direncinden farklı bir mekanizma ile oluştuğu bilinmektedir. Günümüze değin az sayıda bildirilen glikopeptid dirençli klinik izolatlarda bazı biyokimyasal ve fenotipik değişiklikler dikkati çekmektedir.

- a. Moleküler ağırlığı 35, 37 veya 39 kDa olan bir veya birkaç yeni proteinin aşırı üretimi,
- b. PBP2'de modifikasyonlar (yüksek molekül ağırlıklı PBP),
- c. Peptidoglikan tabakasının çapraz peptid bağlarında yapısal değişiklikler,
- d. Koagülaz aktivitesinde azalma,
- e. Lizostafin duyarlılığında azalma,
- f. Hücre duvarı kalınlığının ve hücre çapının artması (30).

VDE'larda bir D-laktat şeklinde sonlanan bir depsipeptid peptidoglikan prekürsörü sentezlendiği anlaşılmıştır. Bu prekürsörler glikopeptidlere karşı çok düşük afinite gösterirler ama peptidoglikan sentezi için bir substrat görevi görürler. Van H; böyle dirençli enterokoklarda D-laktat üretiminden sorumlu plazmid tarafından kodlanan bir enzimdir. Bu nedenle, laboratuvar da elde edilmiş glikopeptide dirençli bir *S. aureus* izolatında D-laktat dehidrogenaz (D-LDH) enziminde (yapı ve işlev açısından Van H'ye benzeyen bir enzim) bir artış saptandığından *S. aureus*'daki glikopeptid direncinin D-laktat terminali bulunan öncü maddenin yapımına bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür. Bununla beraber D-LDH'ı kodlayan enzimin inaktivasyonu, bunun glikopeptid direnci için gerekli olmadığını göstermiştir. Dahası, HPLC analizleri göstermiştir ki; D-LDH aşırı üretimine rağmen D-laktat prekürsörü içermeyen dirençli kökenler de vardır. Bir vankomisin-dirençli *S. haemolyticus* kökeninde az miktarda D-laktat peptidoglikan prekürsörü saptanmıştır. Bu nedenle *S. haemolyticus*'daki vankomisin direncinde bu prekürsörlerin bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir (18,30).

Son zamanlarda birçok laboratuvar kökenli vankomisin dirençli *S. aureus* mutantlarında bunların duyarlı ebeveynleriyle karşılaştırıldıklarında PBP2 üretiminin arttığı saptanmış ve artmış PBP2 üretiminin glikopeptid direnci için bir neden olabileceği düşünülmüştür. Çünkü PBP2 ve vankomisin; peptidoglikan prekürsörünün D-ala-D-ala terminal ucu için yarışacaklardır. Japonya'da saptanan vankomisine düşük düzeyde direnç gösteren bir klinik *S. aureus* izolatında da benzer şekilde artmış PBP2 üretiminin saptanması bu görüşü desteklemektedir. Bu gözlemler vankomisine düşük düzeyde dirençli klinikten soyutlanmış *S. aureus* kökenlerinin laboratuvar da elde edilmiş dirençli mutantlarla benzer fenotipe sahip olduklarını düşündürmektedir (30).

Son zamanlarda vankomisin dirençli laboratuvar kökenlerinde PBP2 üretiminde artışın yanı sıra otolitik aktivitede azalma saptanmıştır. Azalmış otolitik aktivitenin vankomisine dirençli klinik izolatlarda da görülüp görülmeyeceği daha ilerideki çalışmalarla açığa çıkacaktır.

Tedavi

Metisiline duyarlı kökenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde penisilinaza dirençli penisilinler hala ilk seçenek ilaçlardır (30,31,36).

Sefalotin ve sefazolin gibi birinci kuşak sefalosporinler ise iyi birer alternatiflerdir. Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin gibi beta-laktamların sırasıyla sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonlarının da metisiline duyarlı stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde yararlı oldukları kanıtlanmıştır (30). Metisiline duyarlı stafilocoklara bağlı endokarditli hastalarda beta-laktamlara oranla vankomisin alan hastalarda ateş ve bakteremilerin daha uzun süreli olduğu ve beta-laktamlara oranla belirgin tedavi başarısızlıkları saptandığı bilinmektedir. Vankomisin in vitro olarak nafsiline oranla daha yavaş bir öldürme hızına sahiptir ve tavşanlardaki deneysel metisilin duyarlı stafilocoklara bağlı subkütanöz apselerin tedavisinde nafsilin ve sefazoline göre etkinliği daha azdır (40). Bu nedenle, metisiline duyarlı stafilocokların tedavisinde glikopeptidler rutin olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, glikopeptidler pahalı ve özellikle vankomisin toksik bir ilaçtır. Ayrıca *S. aureus*'da son zamanlarda saptanan duyarlılık azalması nedeniyle sık kullanımın direnç gelişimini hızlandırması kaçınılmazdır.

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde altın standart glikopeptidlerdir (34). TMP-SMX'de bu tür MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Ancak, damar içi ilaç kullananların stafilocokal infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin bu ajanlara oranla belirgin olarak etkili ve güvenli bulunmuştur. Üstelik TMP-SMX direnci bölgesel farklılıklar gösterir. Bu nedenle ciddi MRSA infeksiyonlarında glikopeptidler tercih edilmelidir (30). Başlangıçtaki in vitro çalışmalar değişik florokinolonların MRSA'lara karşı oldukça etkin olduğunu göstermesine karşın hızlı direnç gelişimi bu ilaçların kullanımını ve yararını belirgin olarak kısıtlamıştır.

Son zamanlarda sentetik bir glikopeptidin (LY-333328) MRSA ve vankomisin dirençli *E. faecium*'a (VDEF) etkili olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre bu ilaç metisilin dirençli stafilocoklara vankomisinden daha etkili görünmektedir. Bu ilaç gentamisin veya rifampisinle birlikte MRSA, MRSE ve VDEF kökenlerine sinerjistik etkilidir. Vankomisin dirençli *S. aureus*'a karşı etkinliği ise sınırlıdır (28).

Stafilocoksik olduğu düşünülen bir infeksiyonun empirik tedavisi için antimikrobiyal ilaç se-

çimi stafilocoklardaki bölgesel metisilin direnç oranını yansıtmalıdır. Metisilin direncinin muhtemelen yüksek olduğu klinik ortamında glikopeptidler empirik tedavide seçilecek ilaç olacaktır. Diğer durumlarda penisilinaze dirençli bir penisilin yeterli olacaktır (30,34).

Stafilocok infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi tartışmalı ve netleşmemiş bir konu olma özelliğini sürdürmektedir. Farklı teknikler ve kriterler kombinasyon rejimleriyle ilgili in vitro çalışmaların sağlıklı sonuçlar vermesini engellemektedir. Dahası, hasta popülasyonlarındaki, kökenler arasındaki ve infeksiyonların lokalizasyonları arasındaki farklılıklar klinik çalışma sonuçlarının yorumlanmasını ve değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ciddi stafilocok infeksiyonlarının kombine tedavisiyle ilgili fazla çalışma yoktur (34). MRSA infeksiyonlarının kombine tedavisinde vankomisine rifampisin, aminoglikozid veya fusidik asit eklenerek yapılan çalışmalar vardır. Yalnız vankomisin kullanılarak yanıt alınamayan olgularda rifampisinle kombinasyonun başarılı olduğu bulunmuştur. Ancak, MRSA endokarditinde vankomisin ve rifampisinin kombine kullanımında tedavi başarısızlığı ve yavaş klinik yanıt bildirilmiştir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yenidoğanlarda stafilocoksik bakteremilerde persistans saptanması bu kombinasyonun başarısızlığına diğer bir örnektir (30). Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun birçok MRSA kökenine sinerjik etkisi olduğu gösterilmiştir. Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonuna (metisiline dirençli kökenlerde) veya metisilin ve aminoglikozid kombinasyonuna (metisiline duyarlı kökenlerde) intravenöz rifampisin eklenmesi ile 24 saat içinde 10 yenidoğandan 8'inin bakteremisinin temizlendiği bildirilmiştir (30).

Fusidik asit metisiline duyarlı veya dirençli stafilocokların neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilir. Ancak, *S. aureus* kökenlerinde az sayıda da olsa dirençli mutantlar bulunabildiğinden tek başına kullanılmaması önerilmektedir. *S. aureus*'a bağlı bakteremilerde flukloksasilin ve fusidik asit kombinasyonunun relaps riskini çok azalttığı bildirilmiştir (41).

Vankomisin dirençli ve metisilin dirençli *S. aureus*'un neden olduğu infeksiyonların optimal tedavisini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara ve deneyimlere gereksinim vardır. Böyle dirençli bir kökenin neden olduğu bakteremili sa-

dece tek bir hasta Japonya'da ampisilin/sulbaktam ve arbekasin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (30).

Plazmid ve transpozonları üzerinde çok sayıda direnç genleri taşımalarına rağmen metisiline duyarlı stafilocokların non beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç oranlarında çok küçük değişiklikler olması ilginçtir. Ancak, aynı durum metisiline dirençli stafilocoklar için sözkonusu değildir. Bir çalışmada 2 yıllık bir periyod sonunda metisiline duyarlı izolatlarda non beta-laktam antibiyotiklere karşı çok küçük oranlarda direnç oranları artışı saptanırken aynı süre içinde metisiline dirençli kökenlerde kinolonlara, klindamisin, eritromisin TMP-SMX ve gentamisine karşı çok belirgin direnç artışı saptanmış ve üstelik çalışma sonunda klindamisin, eritromisin ve trimetoprim karşı direncin hemen hemen universal olduğu, kökenlerin çoğunun gentamisin ve kinolonlara dirençli olduğu belirlenmiştir (30).

Beta-laktam dışı birçok antibiyotiğe karşı direnç oranları coğrafik olarak farklılıklar gösterir ve belli direnç göstergelerini taşıyan epidemik kökenlerin varlığını geçici olarak yansıtabilir. Genellikle KNS'lerdeki direnç düzeyleri *S. aureus*'dan yüksektir. Chicago Üniversite Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada 1996-1997 yılları arasında bir yıllık dönemde soyutlanan tüm *S. aureus* kökenlerinde eritromisin, klindamisin, TMP-SMX ve siprofloksasin direnç oranları sırasıyla %51, %36, %13 ve %43 iken *S. epidermidis* kökenlerinde bu oranlar sırasıyla %80, %59, %53 ve %56 olarak bulunmuştur (30).

KAYNAKLAR

- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):725-8.
- Hiramatsu K. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan. *MMWR* 1997; 46:624-6.
- Centers for Disease Control. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States 1997. *MMWR* 1997;46:756-66.
- Centers for Disease Control. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States. *MMWR* 1997;46:813-15.
- Moellering RC. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14:1173-8.
- Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:851-65.
- Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:760-6.
- Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, et al. Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
- Henning K, Brown AE. Vancomycin-resistant Enterococci. *Infect Med* 1997;12:17-9.
- Johnson AP. Reviews: The pathogenicity of enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1083-9.
- Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. *J Hosp Infect* 1995; 30:483-93.
- Morris JG, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995;123:250-9.
- Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents. *J Infect Dis* 1996;173:909-13.
- Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22:663-70.
- Murray BE. Beta-lactamase producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Eng J Med* 1988;319:157-161.
- Wade J, Rolando N, Casewell M. Resistance of *Enterococcus faecium* to vancomycin and teicoplanin. *Lancet* 1991;337:1616.
- Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:585-9.
- Mekonen ET, Noskin GA, Hacek DM, et al. Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin resistant *Enterococcus faecium*. *Microbial Drug Resis* 1995;1:249-53.
- Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
- Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu. *ANKEM Derg* 1998;12:113.
- Stosor V, Noskin GA, Peterson LR. The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Med* 1998;13:24-31.
- Herman DJ, Gerding DN. Antimicrobial resistance among enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1-4.

24. Fraimow HS, Venuti E. Inconsistent bactericidal activity of triple-combination therapy with vancomycin, ampicillin and gentamicin against vancomycin-resistant, highly ampicillin resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1563-6.
25. Leclercq R, Bingen E, Su QH. Effects of combinations of beta-lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:92-8.
26. Caron F, Pestel M, Kitzis MD, et al. Comparison of different beta-lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly glycopeptide resistant isolate of *Enterococcus faecium*. J Infect Dis 1994;171:106-12.
27. Leclercq R. In-vitro activity of new oxazolidinones, eperozolid (U-100592) and linezolid (U-100766) against staphylococci and enterococci (abstract). Clin Microbiol Infect 1997;3:288-9.
28. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, et al. In-vitro activity of LY333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2416-9.
29. Chow JW, Davidson A, Sanford E, et al. Superinfection with *Enterococcus faecalis* during quinupristin/dalfopristin therapy. Clin Infect Dis 1997;24:91-2.
30. Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
31. Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Drugs 1996;52 (Suppl 2):50-4.
32. Muder RR. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Med 1994;9:8-12.
33. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilgan PH. Emergence of vancomycin-resistance in coagulase-negative staphylococci. N Eng J Med 1987;316:927-31.
34. Mulligan ME, Leisure KAM, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993;94:313-28.
35. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Kliniklere göre soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılık sonuçları 1996;26-31.
36. Duckworth GJ. Diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. BMJ 1993;307:1049-52.
37. Daschner FN, Krepec A. Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14(Suppl 1):12-7.
38. Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1995;171:1646-8.
39. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. Ann Intern Med 1989;110:9-16.
40. Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: The sequel. Ann Intern Med 1991;115:739-42.
41. Gosden PE, Reeves BC, Osborne JRS, Turner A, Millar MR. Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Infect 1997;3:32-40.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Sercan ULUSOY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
Bornova - İZMİR

Hastane İnfeksiyonları Dergisi'ne

Makale Gönderecek Olan Yazarlara Duyuru

Lütfen Dergimize Makale Göndermeden Önce Derginin
Yazım Kuralları Bölümünde Belirtilen Kuralların Tümüne
Uygun Olup Olmadığını Gözden Geçiriniz.

Teşekkürler...