

# Vankomisin Dirençli Enterokoklar

Dr. Meral GÜLTEKİN\*, Dr. Filiz GÜNSEREN\*\*

\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

\*\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

Tıp alanında sağlanan gelişmeler sonucu, bir taraftan insanoğlunun yaşam süresi uzuyor ve yaşam kalitesi artıyor iken, diğer taraftan tanı ve tedavi amacıyla uygulanan girişimler, yoğun antibiyotik kullanımı gibi etkenlerin faturası karşımıza “hastane infeksiyonları” olarak çıkmaktadır.

**Enterokoklar:** Flora üyeliğinden “sorun mikroorganizmalar” grubuna...

Enterokoklar insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinin üyeleridirler ve bu özelliklerinden dolayı günümüzden yüz yıl önce Fransız araştırmacı Thiercelin tarafından “enterococque” olarak adlandırılmışlardır (1). Bir yüzyıl boyunca endokardit olgularının önemli bir patojeni olarak tanımlanmışlardır. Ancak, 1970’li yıllardan bu yana, ki bu zaman dilimi enterokokların doğal olarak dirençli oldukları sefalosporinlerin yoğun olarak kullanıldığı yıllardır, hastane infeksiyonu etkenleri arasında enterokokların oranı giderek artış göstermiştir (2-4). Enterokoklar, nozokomiyal bakteremilerin üçüncü, üriner sistem infeksiyonlarının ve yara infeksiyonlarının ikinci sıklıkta saptanan etkenleridirler (5).

Enterokoklar, nozokomiyal infeksiyonlarda artan oranlarda görülmelerinin yanısıra, gerek doğal olarak taşıdıkları klindamisin, florokinolon, trimetoprim-sulfametoksazol, düşük düzey penisilin ve düşük düzey aminoglikozid direnç özellikleri; gerekse genetik madde aktarımı ya da mutasyon sonucu kazandıkları tetrasiklin, eritromisin, rifampin, kloramfenikol, nitrofurantoin, fusidik asit; yüksek düzey aminoglikozid, yüksek düzey beta-laktam, florokinolon ve konumuz olan vankomisin dirençleri nedeni ile günümüzün “sorun bakterileri” arasında yer alır duruma gelmişlerdir (6,7).

## VANKOMİSİN DİRENCİ:

### HARİKA ANTİBİYOTİĞİN TÜKENİŞİ Mİ?

“Yenen, fetheden” anlamına gelen “vanquish” kelimesinden adını alan vankomisin, 1956 yılında klinik kullanıma girmiştir. Ancak, o yıllardaki vankomisin preparatının saf olmaması, ciddi ve sık görülen yan etkileri nedeni ile ve metisilin de klinik kullanıma girmesi sonucu önemi kaybetmiştir. Daha sonraki yıllarda, vankomisin saflaştırılarak günümüzün vankomisin hidroklorürü elde edilmiş ve gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Ancak, uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucunda, direnç gelişmeyecek sanılan bu harika antibiyotiğe karşı da direnç gelişmiş ve vankomisine direnç geliştiren enterokoklar, “VRE (vankomisin dirençli enterokok)” olarak tıp literatürüne girmiştir (8,9).

**Tablo 1. Enterokoklarda Glikopeptid Direnç Fenotipleri.**

Özellik	Fenotip				
	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE
Vankomisin MİK (µg/mL)	64- >1000	4-1024	2-32	64-128	16
Teikoplanin MİK (µg/mL)	16-512	< 0.5	< 0.5	4	0.5
Direnç geni	Kazanılmış	Kazanılmış	İntrensek	Kazanılmış	Kazanılmış
AktarılabİLme	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

### Vankomisin Direnci Fenotipleri

Enterokoklarda VanA, VanB, VanC, VanD, VanE diye adlandırılan beş direnç fenotipi tanımlanmıştır. Fenotipik adlandırma, enterokok suşunun vankomisin ve teikoplanine direncine, direncin indüklenebilme ve diğer bakterilere aktarılabİLme özelliklerine göre yapılmaktadır (6,9-11,15) (Tablo 1).

VanA fenotipi, yüksek düzey vankomisin (MİK  $\geq$  64 µg/mL) ve teikoplanin direnci (MİK  $\geq$  16 µg/mL) gösterir ve glikopeptid antibiyotikler; polimiksin B, basitrasın, robenidin gibi diğer antibiyotikler ile indüklenebilir. VanA gen topluluğu; Tn1546'da yer alır ve bakteriler arası genetik bilgi aktarımının bu sıçrayıcı elemanları ile direnç diğer suşlar ve türler arasında hızla yayılabilir (7,8,12,13). VRE salgınlarının çoğu VanA fenotipi enterokok suşları ile gerçekleşmiştir (12).

VanB fenotipi, vankomisine değişik düzeyde (4-100 µg/mL) direnç gösterir, teikoplanine duyarlıdır; indüklenebilir. VanB direnç geni de büyük mobil elementler ile bir bakteriden diğerine aktarılabİLir (7,9,10). Son zamanlarda, mutant VanB fenotipleri saptanmıştır. Hayden MK ve arkadaşları teikoplanine dirençli VanB geni taşıyan *Enterococcus faecium* suşu izole etmişlerdir (14).

Enterokoklar arasında en yaygın fenotipler VanA ve VanB'dir. VanA ve VanB esas olarak *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* türlerinde bulunur, ancak nadir de olsa *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum* türlerinde de gösterilmiştir (15).

VanC fenotipi ise, vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK= 2-32 µg/mL), teikoplanine duyarlıdır. Kromozomaldır. *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens* türlerinde gösterilmiştir (6,13).

Van D direncinin özelliği ise, bu tip direnç *E. faecium*'da gösterilmiş olup, bu suşlar vankomisine orta düzey (MİK= 64-128 µg/mL) dirençli, teikoplanine duyarlı ya da düşük düzeyde (MİK= 4 µg/mL) dirençlidir. VanD direnç genleri kromozomda yer alır, bakteriler arasında aktarılamaz (9,15,16).

VanE direnci intrensek VanC direnci ile benzerlik göstermekte olup, direnç, *E. faecalis* BM4405 suşunda saptanmıştır ve bu direncin özelliği vankomisine düşük düzey dirençli (MİK= 16 µg) ve teikoplanine duyarlı oluşudur (11).

### Vankomisin Direnç Mekanizması

Enterokokda hücre duvarı sentez edilirken, ligaz enzimi ile iki D-alanin molekülü birbirine bağlanır ve D-alanin-D-alanin oluşur. Ardından, transglikolizasyon, transpeptidasyon ve peptidoglikan tabaka sentezi gerçekleşir (15). Vankomisin, pentapeptidin D-ala-D-ala terminal dizisine bağlanır ve hücre duvarı sentezini inhibe eder. VRE ise, ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirir ve D-ala-D-laktat meydana gelir ki bu farklı uca vankomisinin bağlanma yeteneği çok azdır; böylece hücre duvarı sentezi, dolayısı ile enterokokların üremeleri devam eder (6,9,15).

VanA direnç geni, VanA, VanR, VanS, VanH, VanX, VanY ve VanZ olarak adlandırılan ve bir transpozonda yer alan (Tn1546) genler topluluğudur. Bu genlerin ekspresyonu sonucu, "D-ala-D-laktat"la sonlanan peptidoglikan öncül molekülleri oluşur. Bu enzim sentezinde söz konusu proteinler birbirleri ile uyum içerisinde çalışırlar. VanH proteini, VanA geninin D-ala-D-lak oluşturabilmesi için gerekli D-laktatı oluşturan D-hid-

roksi asit dehidrogenazdır. Dolayısı ile D-laktat sentezinden sorumludur (17). VanX ise dipeptidaz aktivitesi ile, D-ala-D-ala havuzunu azaltır (18). VanS, ortamda vankomisin varlığını algılayan bir alıcıdır, vankomisin varlığında VanR'yi uyarır, VanH, VanX, VanA sentezi aktive olur (10).

VanB glikopeptid direnci de, VanA ligaz enzimi ile %76 oranında aminoasit benzerliği olan VanB ligaz enzimi ile sağlanır. VanB direnci de VanA gibi çok sayıda gen topluluğunun ürünü olan proteinlerce kodlanır. Önceleri VanB direnç genlerinin kromozomal yerleşiminden dolayı aktarılamadığı düşünülüyordu; ancak VanB direnç genleri aynı zamanda kromozomda büyük, hareketli genetik elemanlar olarak yer alırlar ve bakteriler arasında aktarılabirler (19).

VanC ligaz enzimi ise, D-ala-D-serin ile sonlanan pentapeptid oluşumuna neden olarak *E. gallinarum* suşlarında vankomisin direncine neden olur (10,13).

### VRE: Saatli Bomba

VanA fenotipine sahip VRE'lerde, vankomisin direncinin plazmidde, Tn 1546'da kodlanması ve laboratuvar koşullarında direncin, Grup A ve viridans grup streptokoklara, *Listeria monocytogenes* gibi bazı gram-pozitif bakterilere ve en önemlisi *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarılabilmesi, yakın gelecekte vankomisin direncinin diğer gram-pozitif genus üyeleri arasında hızla yayılabileceği endişesini doğurmuştur (20). Bugüne değin klinik *S. aureus* izolatlarına enterokoklardan direnç geni aktarıldığına dair bir veri yoktur. Franchi D ve arkadaşları, 45 VRE pozitif hastada (kolonize ya da infekte), VISA kolonizasyonunu araştırmışlar, 30 izolatın 2'sinde vankomisin duyarlılığını  $MİK = 1.5-2 \mu\text{g/mL}$  olarak bulmuşlardır (21). Plazmidal VanA geni içeren *S. aureus* suşlarının saptanmamış olması bugün için sevindiricidir. Ancak, insanlardan VanB genetik materyalini taşıyan *Streptococcus bovis* izole edilmiştir (22). VRE'ler, direnç genleri taşıdıkları transpozon ve plazmidleri ile birer saatli bombayı andırmaktadırlar.

### VRE EPİDEMİYOLOJİSİ

İlk VRE suşları, 1988 yılında İngiltere ve hemen ardından Fransa'dan bildirilmiştir (23,24). ABD'de daha sonra saptanmasına karşın, bu ülkede VRE infeksiyonları çok hızlı bir yayılım göstermiştir. Öyle ki; ilk kez 1990 yılında vankomisine dirençli *E. faecium* izolasyonu olan bir merkez-

de, aradan sadece iki yıl geçtikten sonra *E. faecium* izolatlarının %53'ü vankomisine dirençli hale gelmişlerdir (25). CDC istatistikleri, endişe vericidir: 1989 yılında, VRE suşları nozokomiyal infeksiyonların, %0.3'ünde etken iken, 1993'de olguların %11.4'ünden VRE soyutlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran 34 kat artış ile %0.4'den %13.6'ya yükselmiştir (26). Günümüzde, dünyanın hemen her yerinde VRE izole edildiğine ilişkin yazılar yayınlanmaktadır (27-31).

VRE suşlarının Avrupa ülkeleri ve ABD'de yayılımı farklı epidemiyolojik özellikler göstermektedir. ABD'de vankomisin MRSA sorunları nedeniyle çok yaygın kullanılmaktadır. Örneğin; 1993 yılında Danimarka'da vankomisin kullanımı 424 g/100 000 kişi iken, ABD'de bu sayı 4823 g/100 000 kişidir ve ABD'de vankomisin kullanımı 1981 yılından sonra on yıl içerisinde 20 kat artış göstermiştir (15,32).

Avrupa ülkelerinde VRE, klinik bulgusu olmayanlardan (taşıyıcılardan) ve toplumda kazanılmış infeksiyonlardan da soyutlanmaktadır (33).

### Yurdumuzda VRE İnfeksiyonları

Eskitürk A ve arkadaşları, araştırmalarında, 1997 yılında, hasta dışkılarında ve kanalizasyon örneklerinde VRE saptamadıklarını belirtmişlerdir (34). Ancak; küreselleşen ve uzaklıkların iyice yakınlaştığı dünyamızın dirençli mikroorganizmalarından Türkiye'nin de kaçamayacağı bir gerçektir. Ülkemizde diğer merkezlerce de doğrulanan ilk VRE izolasyonu, hastanemizde olmuştur (28). 1998 yılında, SSK Hastanesi'nden nakledilen malign histiyositozu olan ve bronkopulmoner infeksiyonu nedeniyle ampirik olarak vankomisin + amikasin tedavisi uygulanan 11 aylık erkek çocuğun iki ayrı plevra sıvısı örneğinde *E. faecium* üremiştir. Kocagöz S tarafından suş, VanA fenotipi olarak değerlendirilmiş, Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de tür ve fenotip çalışması yapılmıştır (35). Hemen ardından, yoğun serviste yatan menenjitli hastanın BOS örneğinde; ürosepsisi olan olgunun idrar, kan, dışkı örneklerinde; katatere bağlı bakteremisi olan hastanın katater, kan ve dışkı örneklerinde ve sürveyans araştırmasında aynı bölümde yatan iki hastanın rektal sürüntü örneklerinde ve tansiyon aletinde aynı fenotipik özelliklerde VRE izole edildi. Salgının yayılmasını önleyici, VRE eradikasyonuna yönelik önlemler alındı: HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) önerileri doğrultusunda, hastalar

**Tablo 2. Türkiye'de VRE Bildiriminde Bulunulan Araştırmalar.**

Araştırmacılar (kaynak no)	Tür	Fenotip	Özellikler
Başustaoğlu A ve ark. (37)	<i>E. faecium</i>	Van A	Kan kültürü
Başustaoğlu A ve ark. (38)	<i>E. faecium</i>	Van A	Pü
Ceryan N ve ark. (39)	<i>Enterococcus</i> spp. (n= 5)		Sürveyans (n= 244)
Çırak MY ve ark. (40)	<i>E. faecium</i> (n= 4) <i>E. faecalis</i> (n= 2)		Klinik örnekler (n= 60)
Öngen B ve ark. (41)	<i>E. faecium</i>	Van A	Santral venöz katater
Torun MM ve ark. (42)	<i>E. faecium</i>		Klinik örnekler (n= 111)
Vural T ve ark. (28)	<i>E. faecium</i>	Van A	Plevra sıvısı
Yüce A ve ark. (43)	<i>E. faecalis</i> (n= 5) <i>E. faecium</i> (n= 2) <i>E. gallinarum</i> (n= 1)		Yenidoğanlarda sürveyans (n= 110)

ayrı odalara alındı; ortam, tıbbi alet-malzeme dezenfeksiyonu uygulandı ve hastane idaresinin de ciddi, sorumlu yaklaşımı sonucunda, hastanemize sürgü yıkama makineleri kullanılmaya başlandı; glikopeptid kullanımı kısıtlandı ve küçük gruplara; "antibiyotik kullanımı, eldiven kullanımı ve el hijyeni" konularında eğitim verildi (63). Önce haftada bir, daha sonra ayda bir yapılan sürveyans çalışmalarında VRE izolasyonu olmadı (36).

Yurdumuzda, VRE bildiriminde bulunulan araştırmaları incelediğimizde, klinik örneklerden izole edilen ve fenotip çalışması yapılan suşların *E. faecium* VanA tipinde olduğunu görüyoruz (Tablo 2). Günümüzde, çok sayıda merkezde VRE izolasyonu yapıldığına ilişkin bilgi alışverişinde bulunduk; ancak veriler yazılı kayıtlarda olmadığından, simpozyumda tartışılacaktır.

#### VRE Kaynakları ve Bulaş Yolu

ABD'de en önemli kaynak, hastanede yatan, GİS'de VRE taşıyan hastalardır. GİS, *E. faecium*'un major rezervuarıdır ve bu kişiler genellikle asemptomatik olduklarından ancak sürveyans çalışmaları sırasında VRE taşıdıkları saptanabilir. Özellikle, yüksek risk grubundan olan hastalarda VRE kolonizasyonu haftalarca, hatta aylarca devam edebilmektedir. Ayrıca, diğer vücut bölgelerinde de kolonize olabilirler. Wade JJ, VRE enfeksiyonu olan hastaların %33'ünün boğaz kültürlerinde VRE saptadığını bildirmiştir (44). Hastane çalışanları, el antiseptisini doğru uygulama-

dıklarında, elleri hastalardan bulaşan VRE suşları ile geçici olarak kontamine olur ve nozokomial bulaş neden olurlar (15,45).

Avrupa'da kümes hayvanlarına gelişme faktörü olarak verilen, bir glikopeptid olan "avoparsin" kullanımı ile, hayvanlarda ve insanlarda VRE kolonizasyonu ile ilgili veriler "çiftlik hayvanları VRE rezervuarı olabilir ve etlerinin yenmesi ile VRE bulaşabilir mi?" sorusunu gündeme getirmiştir (46). Berchieri A, kümes hayvanlarının dışkılarından izole ettiği VanA enterokok süspansiyonunu içerek, süspansiyondaki enterokok yoğunluğuna bağlı olarak dışkılarında aynı suşun varlığını göstermiştir (47). Hayvanlarda avoparsin kullanılan çiftlik çalışanlarının yarısının dışkılarından VanA VRE izole edilmiştir. Avrupa'da, et tüketenlerin dışkılarında VRE saptanırken, vejeteryanlarda görülmemesi, hastanede yatmamış kişilerin de floralarında VRE bulunabilmesi, VRE içeren hayvan ile insanlara VRE bulaşabileceğini destekler verilerdir (46,48). ABD'de avoparsin kullanılmamaktadır ve hayvanların florasında VRE saptanmamıştır (49). Avrupa ülkelerinin çoğunda, söz konusu epidemiyolojik veriler üzerine avoparsin kullanımı yasaklanmıştır. Yurdumuzda, kümes hayvanları üreticisi ile yapılan kişisel görüşmede, avoparsinin kullanıldığı öğrenilmiştir.

Hastanelerde tıbbi alet-malzemeler, hasta odasında bulunan eşyalar (yatak, masa, kapı kolları, elektrik düğmeleri vb.) ve yüzeyler de

önemli bir VRE kaynağıdır. Elektronik termometre, EKG elektrodu gibi hastalarda ortak kullanılan aletler VRE yayılımından sorumlu olabilmektedir (50,51). VRE suşları, çoklu antibiyotik direnci gösterdiklerinden, dezenfeksiyon ve ısıya oldukça dirençli olduklarından dolayı, hastane ortamında canlılıklarını uzun süre devam ettirebilmektedirler (15,52). Yine bu aşamada da, tıbbi aletler ile bulaşın yanı sıra, hastane çalışanlarının elleri de devreye girmektedir.

Bakımevlerindeki hastalar, GIS'lerinde VRE kolonizasyonu nedeni ile, hastanelere nakil edildiklerinde, VRE kaynağı olarak bulaşda rol oynayabilirler (6).

Enterokokların etken olduğu bakteremiler genellikle polimikrobiyaldir, VRE bakteremilerinin %80-90'ında ise etken sadece enterokoktur. Klinik örneklerden en sıklıkla (%80-90) izole edilen enterokok türü, *E. faecalis*'dir. Özellikle, kateeter ile ilişkili infeksiyonlarda *E. faecalis* izolasyonu diğer türlere göre çok fazladır (53). *E. faecalis*'in *E. faecium*'a göre kateterlere adherensinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (54). Ancak, klinik örneklerde izolasyon oranı göreceli olarak az da olsa (%5-15) başlıca dirençli tür *E. faecium*'dur ve izolasyon oranı giderek artmaktadır (55). Students MJ ve arkadaşları, *E. faecalis* suşlarının %2,3'ünün vankomisine dirençli olduğunu, buna karşın *E. faecium*

suşlarının hemen hemen yarısının (%48) vankomisine dirençli olduğunu belirtmişlerdir (56).

Aynı türlerin vankomisine dirençli ya da duyarlı suşları arasında, dirençli olanların daha virülan olduklarına ilişkin veri yoktur; ancak vankomisine duyarlı enterokok suşlarının etken olduğu bakteremi olgularının %13.6-27'sinin kaybedilmesine karşın, bu oran VRE bakteremilerinde %36.6-%52'ye yükselmektedir. Nötropeni, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer transplantasyonu gibi risk grubundan hastaların kaybedilme oranları yüksek iken; ileri yaş, APACHE II gibi olumsuz faktörlerin olmadığı olgularda tedavi şansının daha fazla olduğu belirtilmektedir (6,45,57).

### Risk Faktörleri

VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu gelişimindeki risk faktörleri Tablo 3'de özetlenmiştir (6,15,58-61). En önemli risk faktörü, vankomisin kullanımınıdır. Vankomisin, barsak ekosisteminde bulunan gram-pozitif bakterilerin üremesini inhibe ederek, VRE suşlarına üremeleri için avantaj sağlar (8,62). Nitekim, ABD'de VRE suşlarının hızla yayılmalarının en önemli nedeni de aşırı vankomisin tüketimi olmuştur (15,32). Vankomisin kullanımı ile VRE arasındaki bu ilişkiden dolayı, vankomisin endikasyon alanı daraltılmıştır. Antibiyotiğe bağlı ishal olgularında primer ajan

**Tablo 3. VRE Kolonizasyonu ve/veya İnfeksiyonu Gelişiminde Risk Faktörleri.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral ya da parenteral glikopeptid kullanımı</li> <li>• Metronidazol, sefalosporin (özellikle üçüncü kuşak), florokinolon, karbapenem, beta-laktam antibiyotik kullanımı</li> <li>• Hastanede uzun süre -özellikle yoğun bakım, onkoloji, yanık, transplantasyon, kardiyotorasik cerrahi gibi birimlerde- yatanlar</li> <li>• Daha önceden hastane infeksiyonu olması</li> <li>• Nötropenik hastalar, diyaliz, böbrek yetmezliği, organ nakil hastaları</li> <li>• Santral venöz kateteri olanlar</li> <li>• Enteral tüple beslenenler</li> <li>• Servisler arası nakledilen hastalar</li> <li>• APACHE II skoru olanlar</li> <li>• HIV pozitif olanlar</li> <li>• IV ilaç kullananlar</li> <li>• Karaciğer transplantasyonunu takiben reeksplore olan hastalar</li> <li>• Karın içi cerrahi girişim uygulananlar</li> </ul>
--

olarak kullanılmaması, ancak metronidazole yanıt alınamayan ciddi olgularda tercih edilmesi önerilmektedir (63) (Tablo 4).

### VRE YAYILIMININ ÖNLENMESİ ve KONTROLÜ

Dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisi için, tıp dünyasında yeni antibiyotikler geliştirme yolunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Ancak, insanoğlunun mikroorganizmalar ile olan savaş tarihine bir göz atacak olursak, mikroorganizmaların yeni direnç mekanizmalarını geliştirmeleri şaşırtıcı olmayacaktır. Bu aşamada, önlem almak en akılcı yoldur. VRE savaşında ana özellikler şunlardır (6,15,63):

1. Vankomisin kullanımının kısıtlanması, uygun-akılcı antibiyotik kullanımı,
2. Eğitim çalışmaları,
3. Hastane mikrobiyoloji laboratuvarının etkili ve iyi bir şekilde çalışması,
4. İnfeksiyon kontrol kurallarına uyulması.

#### Akılcı Vankomisin ve Antibiyotik Kullanımı

Vankomisin, Tablo 4'de belirtilen endikasyonların dışında, profilaktik olarak, örneğin pratik uygulamada sıklıkla tanık olduğumuz gibi, cerrahi profilakside, SAPD olgularının profilaksisinde; gram-pozitif bakteri infeksiyonuna ilişkin bulguları olmayan febril nötropenik hastalarda, sadece bir kan kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremiş hastalarda kullanılmamalıdır (63).

VRE suşları, genellikle çoklu antibiyotik direnci gösterdiklerinden, diğer antibiyotiklerin de uygunsuz kullanımı, VRE'lere üremeleri için avantaj sağlayacaktır. Bu nedenle, akılcı antibiyotik kullanım politikasına özen gösterilmelidir (64). Smith DW, May AK ve arkadaşları hastanelerinde antibiyotik formüllerinin değiştirilmesi, sefalosporin kullanımının kısıtlanması ile VRE ve MRSA izolasyon oranında azalma saptadıklarını belirtmişlerdir (65,66).

### Eğitim

Öğrenciler de dahil olmak üzere, doktorlara, hemşirelere, eczacılara, hasta bakıcılarına, tüm hastane çalışanlarına VRE'nin önemi, salgınları, önleme yolları ile ilgili eğitim çalışmaları yapılmalıdır. İnfeksiyon etkeni olan, GİS'de ya da çevrede kolonize olan VRE suşları eller aracılığı ile kolayca yayılım olanağı bulduklarından, el antisepsisi ile ilgili sürekli eğitim verilmeli ve uygulamalar kontrol edilmelidir. Tüm hastane infeksiyonlarının önlenmesinde en basit ve ucuz yol el antisepsisini doğru uygulamaktır (67). VRE yayılımında sağlık personelinin ellerinin önemli bir yer tutmasına karşın, el kültürlerinin zahmetli oluşu da göz önüne alınarak, rutin tarama programlarında personel el kültürlerinin yeri yoktur. Ancak tüm hastane infeksiyonlarında olduğu gibi, ellerle taşıyıcılığın önemli bir rolü vardır ve buna uyulması konusunda infeksiyon kontrol komitesi sürekli eğitime devam etmelidir.

#### VRE ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

VRE suşlarının yayılımının önlenmesinde ilk defans hattı mikrobiyoloji laboratuvarıdır. VRE ile kolonize ya da infekte olguların erken tanımı, VRE yayılımını önleme programının ilk aşamasıdır ve tanımlamada gecikme, VRE ile savaşta hastaneye çok fazla maddi yük getirecektir. Daha önceki yıllarda, sadece kan, idrar gibi steril vücut sıvılarında enterokok üremesi gözönüne alınırdı. Bu geleneksel uygulama bazı laboratuvarlarda devam etmektedir. Oysa; VRE salgınlarında, izolatların ancak yarısı steril vücut sıvılarından izole edilmiştir. Diğer yarısının izolasyon yerleri, dışkı, boğaz, göbük çevresi, perianal bölge gibi vücudun diğer bölgeleridir. Bu nedenle, laboratuvar herhangi bir klinik örnekte enterokok izole ettiğinde tür tayini ve antibiyotik duyarlılık testlerini yapmalıdır (15).

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı enterokokları tür düzeyinde tanımlayabilmelidir. E. *faecium*

**Tablo 4. Vankomisin Kullanım Endikasyonları.**

- Beta-laktam antibiyotiklere dirençli, ciddi gram-pozitif infeksiyonların tedavisi
- Beta-laktam antibiyotiklere allerjisi olan hastalarda ciddi gram-pozitif infeksiyonların tedavisi
- Metronidazole yanıt vermeyen, ciddi antibiyotiğe bağlı ishallerin tedavisi
- Yüksek endokardit riski taşıyan hastaların profilaksisi
- MRSA veya MRSE endemisi olan hastanelerde büyük cerrahi girişim öncesi profilaksi (en fazla iki doz)

veya *E. faecalis* tanımlaması tedaviyi yönlendirecektir. Laboratuvar tür düzeyinde tanımlamayı geleneksel ve/veya otomatize identifikasyon yöntemleri ile doğru olarak yapabilmelidir. Laboratuvar, sadece otomatize sistem sonucuna güvenerek enterokok tiplendirmesi yaparsa, yanlışlığa düşebilir (68). Biz de ilk VRE izolatomuzı API 20 Strep ile *E. casseliflavus* olarak tiplendirdik, ancak PCR yöntemi ile suş *E. faecium* olarak tanımlandı (35,69). Otomatize sistemlerin, özellikle VanB fenotipini saptamada duyarlılıkları düşüktür (70). Direnç genlerinin hızlı yayılım riski nedeniyle, direnç profillerini çok iyi değerlendirmemiz gerektiğinden, VRE izolasyonu olduğunda laboratuvar suşu saklamalı ve diğer merkezler ile ilişkiye girerek verilerini tartışmaya açmaktan kaçınmamalıdır. Hedefe, ancak doğru verilerle gidilebilir. Rutin mikrobiyoloji laboratuvarları, moleküler yöntemleri çalışan laboratuvarlar ile işbirliğine girmelidir.

Laboratuvarda, sürveyans kültürlerinde, VRE izolasyonu için vankomisin içeren, seçici, izolasyon besiyerlerinin kullanımı maliyeti azaltacaktır (15).

Antibiyotik duyarlılık testi uygulanırken, (disk diffüzyon ya da MİK saptama yöntemleri ile) inkübasyon süresi 24 saat olmalıdır (71). Snell JJ ve arkadaşları, düşük düzey vankomisin direncinin saptanmasında, yoğun vankomisin içeren disklerin duyarlılığı az olduğundan, 5 µg'lık disklerin kullanılmasını önermektedirler (72). Kohner ve arkadaşları, 5 µg/mL vankomisin içeren agar tarama testinde VanC fenotipi direncin saptanamadığını; agar dilüsyon yönteminde "Brain-heart infusion agar" ile alınan sonuçların "Mueller-Hinton agar"a göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (68).

### **Hastanede VRE Saptandığında Alınacak Önlemler**

Hastanede tek bir birimde VRE saptandığında yayılımın önlenmesi, çok sayıda serviste VRE'li hasta saptanmasına göre daha kolay olacaktır, maddi fatura da daha az olacaktır. VRE saptandığında tüm hastaneyi kapsayan, multidisipliner yaklaşımla acil ve agresif önlemler alınması gerekmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarı herhangi bir klinik örnekte VRE saptadığında, diğer yöntemler ile doğrulamayı beklemeden acil olarak İnfeksiyon Kontrol Komitesi (İKK)'ne bildirimde bulunur ve HICPAC tarafından belirtilen aşağıdaki önlemler dizisi alınır (63):

#### **1. Bariyer izolasyonu önlemleri alınır:**

- İnfekte veya kolonize hastalar, tek kişilik odaya alınır ya da bu olanak yok ise "cohorting" (VRE pozitif hastaların aynı odada kalması) uygulanır.

- Odaya her girişte eldiven giyilir.

- Hastanın dışkı inkontinansı, diyaresi, ileostomi, kolostomi, açık yara drenajı varsa, hasta veya çevre yüzeyleri ile temas etme durumu varsa gömlek giyilir.

- Odadaki eşyalar ile gereksiz temas etmemeye çalışılır. Eğer, dışkı gibi VRE yoğunluğu fazla olan örnek ile temas edilirse eldiven değiştirilir.

- Odadan çıkarken, eldiven, önlük kirli sepetine atılır.

- Eldiven çıkarılırken VRE bulaşı olabileceğinden, eller klorheksidinli antiseptikle yıkanır. Sabunla yıkamak yeterli olmayacaktır (73). İn vitro koşullarda da enterokoklara en etkili antiseptiğin propanol ve klorheksidin kombinasyonu olduğu saptanmıştır (74).

2. Hasta bakımı ile ilgili aletler (steteskop, termometre vb.) her hasta için ayrılmalıdır. Eğer, bu olası değil ise, tıbbi aletler, her kullanımdan önce temizlenir, dezenfekte edilir. Tıbbi malzemenin hiçbiri odadan çıkarılmaz.

3. Hasta taburcu olana değin, oda yeni hasta yatışlarına kapatılır.

4. Hasta taburcu olduktan sonra, eşyalar, cihazlar temizlenir, dezenfekte edilir.

5. Saptanan yeni olguların odasında yatan hastaların rektal sürüntü kültürleri alınır. Rektal sürüntü kültürlerinin duyarlılığı dışkı kültürüne eşdeğerdir (75). VRE saptandığında izolasyon önlemleri uygulanır.

6. Odadaki tüm eşyalardan, malzemelerden kültür örnekleri alınır.

7. Sürveyans kültürlerine devam edilir. Haftada bir alınan kültürlerde, çeşitli örneklerde (dışkı, rektal, perineal bölge, aksillar bölge, kateter, kolostomi vb.) 3 hafta üst üste VRE saptanmaz ise sürveyans kültürlerinin aracılığı uzatılır, 4 haftada bir sürveyans kültürleri değerlendirilerek olası VRE kolonizasyonu saptanmaya çalışılır (76).

8. Kolonize ve infekte hastaların düzenli olarak verileri dosyalarına işlenir ve başka bir sağlık

merkezine bu bilgi ile hasta geldiğinde, hemen İKK'ye haber verilir. VRE, hastaneler arasında klonal yayılım gösterdiğinden, bu özenin gösterilmesi önemli ve gereklidir (77).

9. Riskli ünitelerde, yeni hasta yattığında, kültür sonucu çıkana değin 3-5 gün zaman geçtiğinden tüm hastalar için izolasyon kurallarının uygulanması önerilmektedir.

VRE'nin yayılımının önlenmesinde bazı hastanelerde, HICPAC'in söz konusu yeni bariyer önlemleri yerine standart temas izolasyonu ya da vücut sıvısı izolasyonu önlemleri uygulanmış ancak yeterli olmamıştır (78-80). Montecalvo MA ve arkadaşları, VRE endemisi olan hastanelerinde, bariyer önlemlerinin uygulandığı dönemde VRE infeksiyonu ve kolonizasyonu oranının, standart önlemlerin uygulandığı döneme göre önemli derecede azalma gösterdiğini belirtmişlerdir (81).

Henüz VRE saptanmamış hastanelerde ise, VRE'nin en önemli rezervuarı GİS olduğundan, hastane infeksiyonlarını önlemeye yönelik standart kuralların yanısıra, özellikle riskli servislerde yatan hastalardan periyodik olarak rektal kültürler alınmalıdır (63,82). Yurdumuzda henüz, hastaneler arasında hastalarda VRE kolonizasyonu ya da infeksiyonu ile ilgili bilgi aktarımı olmadığından, her hastane söz konusu tarama çalışmalarını yapmadığından, başka hastanelerden nakledilen riskli hastalardan rektal kültür alınması önerimizi tartışmaya açıyoruz.

#### KAYNAKLAR

- Murray BE. The life and times of *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev 1990;3:45-65.
- Spencer RC. Bacteremia caused by multi-resistant gram-positive microorganisms. Clin Microbiol Infect 1999;5:217-28.
- Spencer RC, Wheat PF, Magee JT, Brown EH. A three year survey in clinical isolates in the United Kingdom and their antibiotic susceptibility. J Antimicrob Chemother 1990;26:435-46.
- Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1998;41(Suppl D):7-11.
- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbiol etiology of nosocomial infections. Am J Med 1991;91(Suppl B):72-5.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707.
- Woodford N, Jones BL, Baccus Z, Ludlam HA, Brown DFJ. Linkage of vancomycin and high-level gentamicin resistance genes on the same plasmid in a clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother 1995;35:179-84.
- Töreci K. Glikopeptid antibiyotikler: Dünü. AN-KEM Derg 1999;13:272-7.
- Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Antibacterial therapy. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Infect Dis Clin North Am 2000;14:293-314.
- Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1563-71.
- Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahn DF, Courvalin P. VanE. A new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2161-4.
- French GL. Enterococci and vancomycin resistance. Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1):75-83.
- Murray BE. Problems and perils of vancomycin resistant enterococci. Braz J Infect Dis 2000;4:9-14.
- Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, et al. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. J Infect Dis 1993;167:1224-7.
- Boyce JM. Nosocomial infections. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. Detection, epidemiology and control measures. Infect Dis North Am 1997;11:367-84.
- Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2016-8.
- Arthur M, Molinas C, Dutka-Malen S, Courvalin P. Structural relationship between vancomycin resistance protein VanH and 2-hidroxy-carboxylic acid dehydrogenase. Gene 1991;103:133-4.
- Wu Z, Wright GD, Walsh CT. Overexpression, purification and characterization of VanX, a D-D dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* B4147. Biochemistry 1995;34:2455-63.
- Quintiliani R, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistant determinant VanB between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. FEMS Microbiol Lett 1994;119:359-64.
- Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;93:195-8.
- Franchi D, Climo MW, Wong AH, Edmond MB, Wenzel RP. Seeking vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* among patients with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1999;29:1566-8.
- Poyart C, Pierre C, Quesne G, Pron B, Berche B, Trieu-Cuot P. Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: Characterization of an VanB transferable determinant in *Streptococcus bovis*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41: 24-9.
- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.
- Leclercq R, Deriot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Eng J Med 1988;319: 157-61.



25. Mato R, de Lencastre H, Roberts RB, Tomasz A. Multiplicity of genetic back grounds among vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates recovered from an outbreak in a New York City Hospital. *Microbiol Drug Res* 1996;2:309-17.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in the United States, 1989-1993. *MMWR* 1993;42:597-9.
27. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE. Current perspectives on glycopeptid resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:585-615.
28. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vancomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999;13:1-4.
29. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal blood stream infections. *J Infect Dis* 1995;172:993-1000.
30. McCarthy L, Rao GG, Lorek A, et al. Outbreak of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal unit. *Clin Microb Infect* 1999;5:103-4.
31. McAlister T, George N, Faogali J, Bell J. Isolation of beta-lactamase positive vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*; first case in Australia. *Commun Dis Intell* 2000;2:237-9.
32. Kirst HA, Thompson DG, Nigas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1303-4.
33. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: Differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:546-51.
34. Eskitürk A, Ekti M, Çulha G, Korten V. Hastanede yatan hastalarda ve kanalizasyon örneklerinde vancomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok suşlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bült* 1997;31:219-29.
35. Kocagöz S. Türkiye'de ilk defa glikopeptid dirençli enterokok tanımlaması. *ANKEM Derg* 1999;13:5-6.
36. Günsere F, Çolak D, Özçelik FT, Gültekin M. Eradication of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from a Turkish hospital (yayına gönderildi).
37. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C ve ark. Kan kültüründen izole edilen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *Flora* 2000;5:142-7.
38. Başustaoğlu A, Aydoğan H, Beşirbellioğlu B, Alaca R, Özyurt M. GATA'da izole edilen ikinci glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*. XXIX. Türk Mikrobiyoloji kongresi 8-13 Ekim 2000, Antalya; Program ve özet kitabı: 14-06.
39. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz AO, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci. XXIX. Türk Mikrobiyoloji kongresi 8-13 Ekim 2000, Antalya; Program ve özet kitabı: 12-25.
40. Cırak MY, Sultan N. Prevalence of high level aminoglycoside and vancomycin resistance among enterococci in Turkey. *Acta Microbiol Pol* 1998;47:267-73.
41. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999;13:501-5.
42. Torun MM, Bahar H, Altınkum S, Yüksel P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid ve vancomisin direncinin araştırılması. *ANKEM Derg* 1999;13:105.
43. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yeni doğanlarda vancomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. *ANKEM Derg* 1999;13:7-11.
44. Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. *J Hospital Infect* 1995;30(Suppl):136-7.
45. Tornieport NG, Roberts RB, John J, et al. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonisation in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996;23:767-72.
46. Taylot DJ. Antimicrobial use in animals and its consequences for human health. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:119-24.
47. Berchieri A Jr. Intestinal colonisation of a human subject by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect* 1998;5:97-100.
48. Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH, et al. Transmission of VanA type vancomycin-resistant enterococci and VanA resistance element between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. *Microb Drug Resist* 1998;4:313-8.
49. Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhyusen PC, Murray BE. Vancomycin resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2605-9.
50. Livornese LL, Dias S, Amel C, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometer. *Ann Intern Med* 1992;117:112-6.
51. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:575-82.
52. Kearns AM, Freeman R, Lightfoot NF. Nosocomial enterococci: Resistance to heat and sodium chloride. *J Hospital Infect* 1995;30:193-9.
53. Road I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaisie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheter: A quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993;168:400-7.
54. Joyanes P, Pascual A, Martinez L, Hevia A, Perea E. In vitro adherence of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* to plastic biomaterials. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:382-6.
55. Noskin GA, Peterson CR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: Acquisition and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20:296-301.
56. Strulens MJ, Byl B, Vincent J-L. Antibiotic policy: A tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:519-24.

57. Edmond MB, Ober JB, Weinbaum DL. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-33.
58. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:145-58.
59. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;24:545-56.
60. Stroud L, Edwards J, Danzig L, et al. Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. *Control Hosp Epidemiol* 1996;17:576-80.
61. Hawley HB, Elder BL. Multiple-drug resistant enterococci: Laboratory identification, prevention and treatment. *Antimicrob Infect Dis Newsletter* 1997;16:65-8.
62. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptide on the fecal flora of human volunteers: Selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996;173:1229-36.
63. Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1995;44:1-13.
64. Töreci K. Bakterilerde antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonları ile ilişkisi. *Hast Infeksiyon Derg* 1999;3:117-25.
65. Smith DW. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999;19:129-32.
66. Ay AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use a trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000;14:259-64.
67. Köksal F. Deri antisepsisi ve el hijyeni. Sterilizasyon, dezenfeksiyon *Hastane İnf. Semp.* 21-22 Ekim 1999, Samsun; *Semp. Kitabı*:121-5.
68. Kohner PC, Patel R, Uhl R, et al. Comparison of agar dilution, broth microdilution, E test, disc diffusion and automated Vitek methods for testing susceptibilities of *Enterococcus* spp. to vancomycin. *1997;35:3258-63.*
69. Vural T, Şekericioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vancomisine dirençli *Enterococcus cresseliflavus* suşu. *ANKEM Derg* 1998;12:113.
70. Okabe T, Oana K, Kawakami Y. Limitations of Vitek GPS-418 cards in exact detection of vancomycin-resistant enterococci with the VanB genotype. *J Clin Microbiol* 2000;2:2409-11.
71. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests. Ninth Informational Supplement M100-S9, Vol 19, No 1 National Committee for Clinical Laboratory Standards 1999, Villanova.
72. Snell JJ, Brown DF, Perry SF, George R. Antimicrobial susceptibility testing of enterococci results of a survey conducted by the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Microbiology. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:401-11.
73. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992;327:88-93.
74. Kampf G, Hofer M, Wendt C. Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *J Hosp Infect* 1999;42:143-50.1.
75. Weinstein JW, Tallapragra S, Farrel P, Demby LM. Comparison of rectal and perirectal swabs for detection of colonization with vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1996;34:210-2.
76. Handwerker S, Raucher B, Altarac D. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993;16:750-5.
77. Chown JW, Kuritza A, Shlaes DM, Green M, Sahn DF, Zervos MJ. Clonal spread of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* between in three hospitals in two states. *J Clin Microbiol* 1993;31:1609-11.
78. Garner JS, Simmons BP. CDC Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1983;4:245-325.
79. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multi-drug resistant *Enterococcus faecium* with transferable VanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53.
80. Karanfil LV, Murphy M, Josephson A, et al. A cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an intensive care unit. *Infect control Hosp Epidemiol* 1992;13:195-200.
81. Montecalvo MA, Jarvis WR, Iman J, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med* 1999;17:269-72.
82. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53-80.

#### YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Meral GÜLTEKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

07070 ANTALYA