

VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOKLARIN ÖNEMİ VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

THE IMPORTANCE AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI

Gülseren AKTAŞ ve Şengül DERBENTLİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Anahtar Sözcükler: Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), VRE fenotipleri, nosokomiyal infeksiyonlar

Keywords: Vancomycin-resistant enterococci (VRE), VRE phenotypes, nosocomial infections

Geliş: 10 Şubat 2009

Kabul: 17 Şubat 2009

ÖZET

1980'li yıllardan bu yana nosokomiyal infeksiyonların önemli etkenlerinden olan vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), nosokomiyal patojenler arasında da üst sıralarda yer almaktadır. Enterokok suşlarındaki glikopeptid direncine ek olarak görülen penisilin-ampisilin direnci ve yüksek düzeyde aminoglikozit direnci, tedavi olanaklarını kısıtlamaktadır. Ayrıca vankomisine direnç genlerinin, laboratuvar koşullarında enterokoklardan *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarılabilmesi ve bugüne kadar dünyada dokuz metisiline dirençli *S. aureus* suşunun tanımlanması, VRE suşlarına ilişkin endişeleri artırmıştır. Çünkü ülkemiz gibi hem metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve hem de VRE prevalansı yüksek olan ülkelerde vankomisine dirençli MRSA suşlarının yayılma olasılığı da yüksektir. Bu nedenlerle, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Hospital Infections Control Practices Advisory Committee (HICPAC), VRE'nin yayılımını önlemek için kontrol önlemleri geliştirmiştir. Bu önlemler VRE ile kolonize/infekte hastaların belirlenmesi için sürveyans çalışmalarının yapılması, çarpaz infeksiyonların önlenmesi için temas izolasyonu önlemlerinin alınması ve kontrollü antibiyotik kullanımınıdır.

SUMMARY

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) which have been among the important agents of nosocomial infections since 1980 have an upper place among nosocomial pathogens. Penicillin-ampicillin resistance and high-level aminoglycoside resistance which are seen in addition to glycopeptide resistance in enterococci, limit the possibility of therapy. Furthermore, because vancomycin resistance genes can be transferred to *Staphylococcus aureus* from enterococci *in-vitro* and nine methicillin-resistant *S.aureus* strains have been determined up to now in the world, concerns towards VRE has increased. It is highly possible for vancomycin-resistant methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains to spread in countries similar to ours where both MRSA and VRE prevalences are high. The emergence of VRE has raised serious concerns and in response, the Hospital Infections Control Practices Advisory Committee (HICPAC), in collaboration with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), has developed recommendations for preventing the spread of VRE. Specific recommendations were made for surveillance measures to identify patients colonized or infected with VRE, isolation measures to prevent person-to-person transmission of VRE, and rational antibiotic usage.

Enterokoklar gerek doğal olarak taşıdıkları düşük düzeyde beta-laktam ve aminoglikozit direnci yanında klindamisin, linkomisin, trimetoprim/sulfametoksazol dirençleri, gerekse genetik madde aktarımı ya da mutasyon sonucu

kazandıkları tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, florokinolon, yüksek düzeyde beta-laktam ve aminoglikozit ile vankomisin dirençleri nedeniyle günümüzün sorun yaratan bakterilerindendir (1, 2). Ayrıca enterokoklardaki, penisilinler ve vankomisin gibi hücre duvarına etki eden

antibiyotiklere tolerans nedeniyle, bu antibiyotikler öldürücü değil ama üremeyi durdurucu etki gösterirler (3). İlk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşunun 1988 yılında bildirilmesinden sonra (4), Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamış ve birçok hastanede sıklıkla diyaliz, transplantasyon, hematoloji ve yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere, zaman zaman epidemilere de neden olan VRE'ler hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri arasındaki yerini almıştır (5). Özellikle altta yatan ciddi hastalığı olanlarda VRE infeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Enterokokların infeksiyon etkeni olarak sıkça izole edilmelerinin yanı sıra, çoğul antibiyotik direncine sahip suşların son yıllarda artması, tedaviyi güçleştirmektedir (6, 7). Enterokokların laboratuvar koşullarında bile olsa vankomisin direncini *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarabilmesi tehlikenin bir başka boyutunu oluşturmaktadır (8). Bütün bu nedenlerle, VRE kontrolünde sürveyans, hızlı ve doğru tanı büyük önem taşımaktadır.

Genel özellikler

Enterokoklar ilk olarak enterik gram-pozitif koklar olarak sınıflandırılmıştır ve daha sonra *Streptococcus* cinsine dahil edilmişlerdir. 1930'lu yıllarda Lancefield'in serolojik tiplendirme sisteminin oluşmasıyla grup D streptokoklar olarak sınıflandırılmış ve daha sonra biyokimyasal özellikleri ile *Streptococcus bovis* gibi non-enterokokal grup D streptokoklardan ayrılmışlardır. Daha sonra Sherman enterokok adlandırımının özellikle 10-45° C, pH 9.6, %6.5 NaCl'de üreyen ve 60° C'de 30 dakika canlı kalabilen streptokoklar için kullanılmasını önermiştir. Bu bakteriler, safra varlığında eskülini hidrolize etme yeteneğindedir. 1980'li yıllarda genetik farklılıklarına göre enterokoklar *Streptococcus* cinsinden çıkarılıp *Enterococcus* cinsi olarak ayrılmışlardır. Enterokoklar, fakültatif anaerob bakterilerdir. İnsan bağırsak florasının yanısıra, ağız, üretra, vajina ve safra yollarında da normal flora bakterileri olarak bulunurlar. Çevre koşullarına oldukça dayanıklıdırlar ve dış ortamda canlılığını sürdürebilir ve üreyebilirler. Hastane yüzeylerinde birkaç gün canlı kalabilirler (1, 9, 10).

İnsandan insana bulaşma (çapraz infeksiyon) moleküler epidemiyolojik analiz ile gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ve sağlık personelinin barsağında kolonize olabilirler. Kolonizasyon sağlıklı bireylerde infeksiyon oluşumu için bir risk oluşturmayabilir. Ancak özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda ya da altta

yatan hastalığı olanlarda bu bakterilerle kolonizasyon, infeksiyon için bir risk faktörüdür. Vankomisine dirençli enterokokların yayılımında bağırsak kolonizasyonu en önemli kaynaktır. Asemptomatik bağırsak kolonizasyonu aylarca sürebilir. Bu kişiler VRE infeksiyonu riski taşırlar ve bu suşların sağlık çalışanlarının ellerine, derisine ve böylece diğer hastalara yayılmasında potansiyel bir kaynaktırlar. Enterokokların hastane ortamındaki yoğun antibiyotik baskısının varlığında üreyebilme yeteneği, onların nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmasına yol açar. Sıklıkla endokardit, bakteremi, üriner sistem infeksiyonu, yara infeksiyonu ve karın içi ve pelvik infeksiyonlara, daha ender olarak da meninjit, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına yol açarlar (3, 11).

En az 12 *Enterococcus* türü tanımlanmasına rağmen, enterokok infeksiyonlarının % 80-90'ında *E. faecalis*, % 5-10'unda ise *E. faecium* etken olmuştur (12). Ancak son yıllara kadar *E. faecalis* klinik izolatlardan en çok izole edilen tür iken, günümüzde *E. faecium* da sık izole edilmektedir. Diğer enterokok türleri (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. avium*, *E. raffinosus*, *E. cecorum*, *E. hirae*, *E. malodoratus*, *E. dispar*, *E. mundii*) nadiren infeksiyon etkeni olarak izole edilmiştir (10, 13).

Vankomisin direnci

Enterokok türlerinin birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmaları ve plazmit ve transpozon aracılığı ile kazanılmış direncin diğer suşlara da aktarılması, vankomisin de dahil olmak üzere çoğul antibiyotik direnci gösteren suşların hızla yayılmasına yol açmıştır (8). Hastanede yatan ve uzun süre vankomisin tedavisi almış kişiler, VRE infeksiyonu gelişmesi açısından risk altındadırlar (14). Ayrıca *Clostridium difficile* infeksiyonu, hastanın yaşı, altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, immun sistemin baskılanması ve cerrahi girişimler diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (15). Vankomisine direnç genlerinin plazmitte kodlanması ve laboratuvar da *S. aureus* suşlarına aktarılabilmesi (8), doğada da vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıkabileceği korkusunu yaratmıştır (16).

Vankomisine dirençli enterokoklar ilk olarak 1988 yılında İngiltere'den (4) ve Fransa'dan (17) bildirilmiştir. Bunu diğer Avrupa ülkeleri ve ABD'den bildirilen olgular izlemiştir (3, 5). Bundan sonra VRE suşları hızla yayılmıştır.

Glikopeptit antibiyotiklerin ilk örneği olan vankomisin 1950'li yıllarda *Streptomyces orientalis*'den elde edilmiştir. Önce bileşik 05865, sonra denendiği bütün

stafilokokları öldürdüğü için 'vanquish = yenen' kelimesinden türetilen vankomisin adı verilmiştir (18).

İki beta-hidroksiklorotiazin, üç fenilglisin, bir N-metillisin ve bir aspartik asit amidinden oluşan yedi alt ünütlü peptid zincirine glikoz ve vankozaminden oluşan bir disakkaridin bağlandığı çok büyük (1448 dalton) ve kompleks bir moleküldür. Bu karmaşık yapı, vankomisinin bulunuşundan yaklaşık 20 yıl sonra, 1978 yılında açıklanabilmiştir. Molekül büyüklüğünden dolayı gram-negatif çomaklarda hücre duvarı dış zarını geçerek hedef moleküllere ulaşmaz. Bu nedenle gram-negatif bakteriler vankomisine intrinsek dirençlidirler. Vankomisin hemen bütün gram-pozitif aerop ve anaerop bakterilere etkilidir. Bu bakterilerde peptidoglikan sentezinin belkemiğini oluşturan N-asetil glikozamin-N asetil müramik asit disakkaridinde müramik aside bağlı pentapeptit zincirinin sonunda yer alan D-alanil-D-alanin dipeptidine bağlanırlar. Bu bağlanma peptidoglikan sentezi için gerekli olan transglikozilasyon ve transpeptidasyon süreçlerini engeller. Böylece hücre duvarı sentezi engellenir ve bakteri lize olur (19).

Enterokoklarda doğal (intrinsek) ve kazanılmış (ekstrensek) olmak üzere iki tip vankomisin direnci vardır. *Enterococcus gallinarum* ve *E. casseliflavus* suşları intrinsek olarak düşük düzeyde vankomisin direncine sahiptir. Enterokoklar diğer mikro-organizmalardan genetik bilginin alınmasıyla vankomisine direnç kazanabilirler. Bu direnç en sıklıkla *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında görülürse de, *E. avium*, *E. durans* ve diğer bazı enterokok türlerinde de görülebilir. Enterokoklardaki bu direnç *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* ve *vanG* genleriyle meydana gelir (11, 19).

Vankomisine direnç fenotipleri: Bugüne kadar altı ayrı vankomisine direnç fenotipi tanımlanmıştır. Bunlar *VanA*, *VanB*, *VanC*, *VanD*, *VanE* ve *VanG*'dir (Tablo 1) (19, 20). Bunlardan *VanA* ve *VanB* direnci sonradan kazanılan gen dizileri tarafından meydana getirilir ve özellikle *E. faecalis* ve *E. faecium*'da meydana gelir.

VanA dirençli suşlar vankomisin (MİK \geq 64 μ g/ml) ve teikoplanine (MİK \geq 16 μ g/ml) yüksek düzeyde ve indüklenebilir dirence sahiptirler (21, 22). *VanA* tipi direnç, glikopeptit antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin, avoparsin, ristosetin) dışında basitrasin, polimiksin B gibi glikopeptid olmayan ajanların kullanımıyla da indüklenebilir (23). *VanA* tipi direnç genleri konjugatif bir plazmide yerleşebilen Tn1546 transpozonunda taşınmaktadır. Bu transpozon plazmitten kromozoma veya plazmit içinde

yer değiştirebilir ve konjugatif plazmidlerle taşınarak enterokok suşları arasında hareket edebilir (21, 24).

VanB suşlarında vankomisine direnç düzeyi 4-1000 μ g/ml arasında değişebilir, fakat bu suşlar teikoplanine duyarlıdır (3, 19, 21). *VanB* direnç genlerinin başlangıçta diğer bakterilere geçmediği düşünülmüş, fakat daha sonra plazmitlerde ve hatta kromozomda bile olduğunda büyük hareketli elementlerde yerleştiği ve taşındığı gösterilmiştir (25).

VanC direnç fenotipi, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve *E. flavescens* suşlarında yapısal olarak bulunan sırasıyla *vanC1*, *vanC2* ve *vanC3* genleri tarafından oluşturulur (19). Bu genler düşük düzeyde vankomisin direncine (MİK: 2-32 μ g/ml) neden olurlar ve transfer edilemezler. Bu türler teikoplanine duyarlıdır (22). *Van D* fenotipi vankomisine yapısal olarak dirençlidir (MİK: 64 μ g/ml) ve düşük düzeyde teikoplanin direnci (MİK: 4 μ g/ml) gösterir (26). *VanE* fenotipi vankomisine yapısal dirençli (MİK: 16 μ g/ml) fakat teikoplanine duyarlıdır (27). *VanE* ve *VanG* fenotipleri *VanC* fenotipine benzer, ancak *E. faecalis* suşlarında görülür (27, 28).

VanA ve *VanB* fenotipleri klinik olarak önemlidir. Yedi geni içeren kazanılmış ve transfer edilebilen *vanA* ve *vanB* operonları tarafından meydana getirilir.

Vankomisin direncinin genetik temeli en iyi *VanA* direnç tipinde açıklanmıştır (8, 29): *vanS* ve *vanR* genleri, direnci düzenleyen *VanS* ve *VanR* proteinlerini kodlar. *VanS*, vankomisinin varlığını tesbit eden bir sensör gibi işlev görür. *VanR*, cevap düzenleyicidir ve *vanH*, *vanA*, *vanX* genlerinin transkripsiyonunu aktive eder. Bu genlerin vankomisin direncinin ekspresyonu için esas olan proteinleri kodlar. *VanH* bir dehidrogenazdır ve kullanılmak üzere D-laktat havuzu oluşturur. *VanA* proteini bir ligazdır ve D-laktat ile D-alanini bağlayarak D-ala-D-lak oluşturur. D-ala-D-lak hücre duvarı sentezi için gerekli olan pentapeptit prekürsörünü oluşturmak için bir tripeptit prekürsörüne hücrel enzim ile bağlanır. *VanX* bir dipeptidazdır. Enterokok ligazı tarafından bağlanan D-ala-D-ala'yı ayırır. Böylece, D-Ala-D-Ala miktarı azalır ve normal dipeptit sentezini en aza indirir. *VanY* proteini bir D-D-karboksipeptidazdır. Sentezlenmiş normal bir pentapeptit zincirinden uçtaki D-alanini ayırır. Transpeptidasyon reaksiyonu için gerekli enerjinin kaynağı olan terminal D-alaninin ayrılması ile bu prekürsörler etkisiz hale gelir. Böylece orta düzeyde dirence sebep olabilirler. *VanZ* geni mekanizması tam bilinmemesine rağmen teikop-

Tablo 1. Glikopeptide dirençli enterokokların özellikleri (3, 19, 21).

Fenotip	Vankomisin (µg/ml)	Teikoplanin (µg/ml)	Gen yerleşimi	Transfer edilebilirliği	Bulunduğu enterokok türleri
<i>VanA</i>	Yüksek düzeyde MİK:64-1000	Dirençli MİK: 16-512	Tn1546	Evet	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. avium</i> (nadir) <i>E. durans</i> (nadir)
<i>VanB</i>	Değişken MİK:4-1000	Duyarlı MİK:0.5-1	Tn1547 Tn1549	Evet	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. flavescens</i>
<i>VanC*</i>	Düşük düzeyde MİK:2-32	Duyarlı MİK:0.5-1	Kromozom	Hayır	<i>E. faecium</i>
<i>VanD</i>	Orta düzeyde MİK:64-128	Duyarlı MİK:4-64	Kromozom	Hayır	<i>E. faecium</i>
<i>VanE</i>	Düşük düzeyde MİK:16	Duyarlı MİK: 0.5	Kromozom	Hayır	<i>E. faecalis</i>
<i>VanG</i>	Düşük düzeyde MİK:8-16	Duyarlı MİK:0.5	Kromozom	Hayır	<i>E. faecalis</i>

*doğal direnç

lanin MİK değerini arttırır, fakat vankomisin direnci oluşmasında gerekli bir protein değildir (20, 22).

VanB direncinin mekanizması *VanA*'ya benzer. *VanA* tipi dirence sahip VRE suşlarında vankomisin direncinin ekspresyonu için *vanH*, *vanA* ve *vanX* genlerinin kodladığı proteinler esastır. *VanB* tipi direnci sağlayan *vanHB*, *vanB*, *vanXB* genleri, *VanA* direnç tipindeki *vanH*, *vanA*, *vanX* genlerine benzer aktivite gösterirler (2, 20).

Kromozomal DNA dizilerinin incelenmesi, vankomisin direnci operonlarının glikopeptid antibiyotiklerin doğal üreticisi olan *Streptomyces orientalis* türünden kaynaklandığını göstermiştir. Vankomisin klinik kullanıma girmesinden uzun zaman sonra enterokoklarda direnç bildirimi başlamıştır. Bunun nedeninin, 1980'li yılların başlarında ABD'de *Clostridium difficile* ile oluşan pseudomembranöz kolit olgularının tedavisinde vankomisin kullanılmaya başlanması sonucunda, glikopeptidin doğal üreticisinin kolonizasyonu ve sonra da direnç genlerinin enterokoklara aktarılması olduğu düşünülmüştür (3, 20).

Epidemiyoloji

İlk VRE suşları 1988 yılında İngiltere'den (4) hemen arkasından Fransa'dan (17), ABD'de ise 1989'da (30) New York'dan bildirilmiş ve bu bildirimden sonra VRE hızla tüm ülkeye yayılmıştır. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) verilerine göre, 1989'da izole edilen nozokomial etkenler arasında VRE oranı % 0.3 iken, 1993'de % 7.9'a, 1995'de % > 10'a ulaşmıştır (5, 31). Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran

% 0.4'den % 13.6'ya (3), 2000'de ise % 26'ya yükselmiştir (32).

Vankomisine dirençli enterokok suşlarının epidemiyolojik özellikleri ABD ve Avrupa'da farklıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk raporlarda, hastane kaynaklı VRE salgınlarının tek VRE suşunun yayılmasıyla oluştuğu ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile salgınların kısa sürede kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir. Daha sonraki salgınlarda, vankomisin direnç determinantlarının enterokok suşları arasında yayıldığı ve klonalite yönünden farklı suşların vankomisin direnci gösterdiği saptanmıştır. Böyle poliklonal salgınlarda enfeksiyon kontrol önlemleri kolonizasyon prevalansının artışı engelleyebilmiş fakat VRE'yi hastaneden elimine etmemiştir (3, 33-35).

Amerika Birleşik Devletleri'nde VRE genellikle hastanede yatan kişilerden izole edilmiştir. Çiftlik hayvanları ve tavuk etleri veya dışkıları ile yapılan çalışmalarda VRE izole edilmemiştir. Sadece bir çiftlikte tavukların beslenme kabından *VanB* direnci gösteren enterokok suşu izole edildiği bildirilmiştir (36).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk büyük VRE salgını, Cleveland'da 1992-1994 yılları arasında meydana gelmiştir. Bu salgında 13 hastaneden izole edilen 300'den fazla VRE suşunun pulsed-field gel elektroforez (PFGE) ile yapılan analizi sonucunda 30 farklı suş belirlenmiştir. Bunlardan bir suş (PFGE TipA), bütün hastanelerde saptanırken, yedi suş en az üç veya daha fazla hastanede saptanmıştır. Ayrıca, çeşitli bölgelerdeki pek çok bakımevinde yatan hastalardan izole edilen VRE suşlar-

ının analizi, tüm bakımevlerinde görülen predominant PFGE TipA ile birlikte değişik salgın suşlarını ortaya çıkarmıştır. Yapılan duyarlılık deneyi ve PCR sonucunda VRE salgınlarının %79'unun *VanB* fenotipinde, %21'inin *VanA* fenotipinde olduğunu göstermiştir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nin aksine Avrupa'da, VRE'nin rezervuarı toplumdur ve hastaların çoğunun bu bakteriyi toplumdaki edindiği görülmüştür. *VanA* direnci gösteren enterokok suşları, çeşitli hayvan çiftliklerinden, tavuk etleri ve diğer et ürünlerinden ve lağım sularından izole edilmiştir (3). Alman toplumunda, 1994'de sağlıklı insanlarda yapılan taramada % 12 oranında VRE taşıyıcısı olduğu bulunmuştur (37). Belçika'da gönüllü sağlıklı kişilerde yapılan taramada ise bu oran %28 olarak saptanmıştır (38).

Avrupa'da 1970'li yıllardan beri çiftlik hayvanlarının hızlı büyümesi için bir glikopeptit antibiyotik olan avoparsin kullanılmasının, seçici baskı sonucunda VRE'nin yayılmasına neden olduğu düşünülmektedir. Almanya'da hayvan yemlerinde avoparsin kullanımına son verilmesinden sonra sağlıklı kişilerde VRE'nin barsak kolonizasyonu prevalansı, %12'den %3'e düşmüştür (37). Bu bulguları destekleyen diğer bir çalışmada (39), avoparsin kullanan çiftliklerdeki tavuk dışkı örneklerinden *VanA* tipi VRE izole edildiği halde, avoparsin kullanmayan çiftliklerden alınan örneklerden VRE izole edilmemiştir. Bu bulgular, avoparsinin hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmasının yasaklanmasına yol açmıştır (40).

Avrupa'da VRE'nin, sağlıklı kişilerden sıklıkla izole edilmesine karşın, nozokomiyal patojen olarak önemi ABD'ye göre daha azdır. Avrupa ve Amerika VRE suşlarındaki antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre, tüm ABD suşları ampisiline yüksek düzeyde dirençli bulunurken, Avrupa izolatlarında bu oran %33 bulunmuştur. Bu sonuç Avrupa'da sağlıklı hayvanın sindirim sistemi lümenindeki enterokoklarda vankomisin direnci gelişmesine yol açan genetik değişikliğin, ABD'deki suşlardan tamamen farklı bir enterokok popülasyonunda meydana geldiğini gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, vankomisin direnci, ciddi hastalığı olan hastaların sindirim sistemlerindeki enterokoklarda meydana gelen genetik değişiklik sonucunda gelişmiştir (3).

2003 yılında, VRE suşlarında antibiyotik duyarlılık modellerini, direncin coğrafik dağılımını ve klonal yayılımı izlemek için yapılan SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı çalışmasında, Kuzey Amerika'da 26 ayrı

bölgeden 839 ve Avrupa'dan 10 ayrı bölgeden 56 VRE suşu izole edilmiştir. Suşların %91'i *E. faecium*, % 7.8'i *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. *VanA* fenotipi Kuzey Amerika'da (%76) Avrupa'ya (%40) göre daha yaygın bulunmuştur. Ayrıca benzer direnç profili gösteren 155 suş PFGE ile tiplendirilmiştir. Her iki kıtada da çoğul antibiyotik direnci gösteren VRE'nin yayılmasında klonal yayılımın en önemli faktör olduğu ve bu yayılımın izlenmesinin dirençli suşların kontrolünde yararlı olacağı sonucuna varılmıştır (41).

Avustralya kıtasında meydana gelen salgınlardan *VanB* tipi VRE'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (42). 2001 yılında Avustralya'da *VanB* fenotipine sahip tek bir vankomisine dirençli *E. faecium* suşuyla oluşan bir hastane salgınında dört hasta infekte olmuş ayrıca 64 kolonizasyon saptanmıştır. Alınan 1977 çevre örneğinin 54'ünden aynı suş izole edilmiştir (45). Japonya'da ise ilk VRE infeksiyonu 1996 yılında bildirilmiştir (44).

Ülkemizde ilk VRE suşu 1998 yılında Vural ve ark. (45) tarafından Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiş ve bunu diğer suşlar izlemiştir (46-60). Bu suşlar genellikle *E. faecium* suşudur ve *vanA* genini taşıdıkları saptanmıştır.

Enterococcus faecium hastanelerde en sıklıkla izole edilen türdür (61-63). Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk vankomisine dirençli *E. faecium* suşu 1990'da izole edilmiştir. Aynı yıl, 1991 ve 1992'de izole edilen *E. faecium* suşlarının sırasıyla % 9, %14 ve %53'ü vankomisine dirençli bulunmuştur (64). *Enterococcus faecalis* suşlarında vankomisin direnci daha az görülür. Diğer enterokok türlerinde de vankomisin direncine rastlanmaktadır (12).

Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının kontrolü

VRE'nin yayılmasında bağırsak kanalı en önemli kaynaktır. Vankomisine dirençli enterokok izole edilen hastalarda asemptomatik bağırsak kolonizasyonu aylarca sürebilir ve bu kişiler VRE'nin yayılmasında ciddi bir risk oluştururlar (20, 22). Böylece VRE, sağlık çalışanlarının ellerine çevreye ve diğer hastalara yayılabilir. Hastane ortamında yaygın olarak bulunabilmesi ve cansız yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi, VRE salgınlarının başlıca nedenidir (65).

Antibiyotiklere maruz kalmak, VRE'nin barsak kolonizasyonu ve barsak kanalında yüksek sayılara ulaşması için en önemli faktördür. Vankomisine dirençli enterokok

kolonizasyonu veya infeksiyonu riskini arttıran faktörler şöyle sıralanabilir: Uzun süre hastanede yatma, VRE ile kolonize veya infekte olmuş diğer hastalara yakınlık, temas izolasyonunun sağlanmadığı yoğun bakım ünitesinde uzun yatış süresi ve hastanın ciddi bir hastalığının olması veya daha fazla sayıda predispozan faktöre sahip olmak (3, 16).

Enterokok kolonizasyonu ve infeksiyonunun gelişmesinde, antibiyotiklerin seçici baskısının rol oynadığı bilinmektedir. Geniş spektrumlu sefalosporin, vankomisin ve imipenem, metronidazol ve klindamisin gibi anti-anaerob antibiyotiklerin alımı ile enterokok kolonizasyon veya infeksiyon oranlarında artış görüldüğü bildirilmektedir (3, 66).

Center for Disease Control (CDC) 1994 yılında vankomisin direncinin yayılmasını önlemek için bir dizi öneri yayınlamıştır (67). Buna göre, mikrobiyoloji laboratuvarı, infeksiyon kontrol komitesi, eczane, temizlik servisleri ve hasta ile direkt temas eden tüm personelin iyi koordine edilmesi ve multidisipliner çalışmanın gerekliliği üzerinde durulmuştur. Ayrıca VRE ile kolonize olmuş hastaların belirlenmesi için sörveyans çalışmalarının yapılması, VRE'nin hastadan hastaya geçişinin önlenmesi için izolasyon önlemlerinin alınması ve vankomisin kullanımının kısıtlanması önerilmiştir. Bu önlemler önemli bir değişikliğe uğramadan günümüzde de uygulanmaktadır (3, 68-70).

Vankomisine dirençli enterokokların hastanelerde çarpaz bulaşma ile yayılımını önlemek için önerilen izolasyon önlemleri şunlardır:

- VRE ile infekte/kolonize hastaların özel odaya alınması veya aynı odaya sadece VRE ile infekte/kolonize hastaların yerleştirilmesi (kohort uygulaması),
- İzolasyon odalarına girişte eldiven giyilmesi ve eğer hasta veya çevresi ile temas riski varsa, o odaya özel gömlek giyilmesi,
- Odadan ayrılmadan önce gömleğin ve eldivenlerin çıkarılması ve antiseptikli sabun ile ellerin yıkanması,
- VRE ile infekte/kolonize hastalar için ayrı stetoskoplar, basınç manşonları ve termometrelerin kullanılması.

Belli aralıklarla yapılan sörveyans kültürleri ile birlikte alınan bu izolasyon önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanmasının, bir tek klonun yayılması ile oluşabilecek küçük VRE salgınlarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (3). Fakat izolasyon önlemleri ve sörveyans kültürlerinin yapılması da dahil tüm infeksiyon kontrol uygulamalarının büyük poliklonal salgınların oluşmasında ve VRE

yayılımını azaltmada etkili olmadığı bildirilmiştir (34, 35, 71).

Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir salgında VRE ilk izole edildikten hemen sonra uygulanan infeksiyon önlemlerine rağmen, aynı bölgede bulunan çeşitli hastanelerde önemli VRE salgınları gözlenmiştir (34). Aynı şekilde, vankomisin gerekli olduğu zaman kullanılması önerilmekle birlikte, vankomisin kullanımının sınırlandırılmasının büyük bir poliklonal salgında VRE kolonizasyonunu azaltmadığı saptanmıştır (35). Sık kullanılan diğer antibiyotikler de çoğul antibiyotik direncine sahip VRE suşlarının seçilerek çoğalmasına neden olduğundan, sadece vankomisin kullanımının kısıtlanması VRE salgınını durdurmaz (3).

Sadece klinik örnekler incelendiği zaman, VRE ile kolonize hastaların çoğu belirlenemediği için, en azından yüksek infeksiyon riskli hastalarda barsak kolonizasyonunun saptanması için tarama çalışmalarının periyodik olarak yapılması önerilmektedir (3, 72). Metisiline dirençli ve VRE gibi çoğul antimikrobiyal dirençli patojenlerin yayılımını önlemek ve bunlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi olanaklarını arttırmak, gelişmiş ülkelerde toplum, medyanın ve kanun koyucuların ilgi odağı olmuştur. Örneğin, ABD'deki iki eyalette MRSA ve bir eyalette VRE tarama kültürlerinin yapılması zorunlu hale getirilmiştir (70). Birer hafta aralıklarla yapılan üç dışkı/rektal sürüntü kültür sonucunun negatif bulunması, kolonizasyonun eradike olduğu şeklinde yorumlanır. Ancak birçok çalışma bu hastalarda bir yıl içinde VRE kolonizasyonu nöksleri görüldüğünü bildirmiştir ve VRE dekolonizasyonu için bir protokol oluşturulamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 'The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee' (HICPAC), VRE infeksiyon riski taşıyan kişileri; hastanede yatanlar, uzun süre vankomisin ve diğer antibiyotiklerle tedavi edilenler, onkoloji, yoğun bakım ve transplantasyon ünitelerinde yatan zayıf immun sistemli hastalar, cerrahi girişim uygulananlar, üriner ya da santral venöz kateterliler ve VRE ile kolonize olmuş hastalar olarak tanımlamıştır. Aynı komite VRE'in bu bakteriler ile infekte/kolonize hastalarla veya kontamine yüzeylerle temas etmiş eller aracılığı ile yayıldığını ve bu nedenle el yıkama ve temas izolasyonu önlemlerine ek olarak hastane ortamındaki yüzeylerin sık aralarla temizlik ve dezenfeksiyonunun gerekli olduğunu belirtmektedir (5, 73, 74).

Enterokoklar yüksek virulans özelliği göstermeyen bakterilerdendir. Ancak, örneğin ABD'de 1980'li yılların ortala-

rından itibaren kan dolaşımı ineksiyonu etkenleri arasında üçüncü sırayı almaları bir rastlantı değildir. Çünkü suşları arasında giderek yaygınlaşan çoğul antimikrobiyal direnci, gerçekte sahip oldukları çok önemli bir virulans faktörüdür. Bu nedenle VRE suşlarının yayılımı

kontrol altına alınmalı ve rasyonel antibiyotik kullanımı, aktif süreyans, sürekli hizmet içi eğitim ve izolasyon kurallarına titizlikle uyulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* **1990**; 3: 46-65.
2. Rice LB, Shlaes DM. Vancomycin resistance in the enterococcus. Relevance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* **1995**; 42: 601-17.
3. Donskey CJ, Rice LB. Vancomycin resistance in enterococci. In: Moellering RC Jr, ed. *Emerging Pathogens: Implications for the Future*. Chicago: PharmaLibri Publ Inc., **2000**: 5-32.
4. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* **1988**; 1 (8575-6): 57-8.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR-Morb Mortal Wkly Rep* **1993**; 42: 597-9.
6. Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli enterokoklar. *Hastane Infek Derg* **2000**; 4: 195-204.
7. 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.
8. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* **1992**; 72: 195-8.
9. Boyce JM, Mermel LA, Zervos MJ, et al. Controlling vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1995**; 16: 634-7.
10. Winn W Jr, Allen S, Janda W, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2006**: 672-764.
11. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* **1997**; 102: 284-93.
12. Teixeira LM, Facklam RR. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, **2003**: 422-33.
13. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. *Jawetz, Melnick&Adelberg's Medical Microbiology*. 24th ed. NY, Lange Medical Books Mc Hraw Hill Inc., **2007**: 233-48.
14. Mainous MR, Lipsett PA, O'Brien M. Enterococcal bacteremia in the surgical intensive care unit. Does vancomycin resistance affect mortality? The Johns Hopkins SICU Study Group. *Arch Surg* **1997**; 132: 76-81.
15. Roghmann MC, McCarter RJ Jr, Brewrink J, Cross AS, Morris JG Jr. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 1056-9.
16. Edmond MB. Multidrug-resistant enterococci and the threat of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: Wenzel RP ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, **1997**: 339-55.
17. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* **1988**; 319: 157-61.
18. Töreci K. Glikopeptid antibiyotikler: Dünü. *ANKEM Derg* **1999**; 13: 272-7.
19. Bryskier A, Veyssier P. Glycopeptides and lipoglycopeptides. In: Byskier A, ed. *Antimicrobial Agents. Antibacterials and Antifungals*. Washington, DC: ASM Press, **2005**: 880-905.
20. Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 2147-57.
21. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37: 1563-71.
22. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* **2000**; 13: 687-707.
23. Lai MH, Kirsch DR. Induction signals for vancomycin resistance encoded by the vanA gene cluster in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**; 40: 1645-8.
24. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol* **1993**; 175: 117-27.
25. Quintiliani R Jr, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant vanB between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS Microbiol Lett* **1994**; 119: 359-64.
26. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41: 2016-8.
27. 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.
28. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. Detection of the van alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* **2004**; 42: 5857-60.
29. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol* **1996**; 4: 401-7.
30. Frieden TR, Munsiff SS, Lowe DE, et al. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City. *Lancet* **1993**; 342: 76-9.
31. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* **1996**; 335: 1445-53.
32. Çetinkaya Y. Türkiye'de vankomisine dirençli enterokoklar: Hacettepe örneği. *ANKEM Derg* **2003**; 17: 151-2.

33. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1148-53.
34. Donskey CJ, Schreiber JR, Jacobs MR, et al. A polyclonal outbreak of predominantly VanB vancomycin-resistant enterococci in northeast Ohio. Northeast Ohio Vancomycin-Resistant Enterococcus Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 573-9.
35. 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.
36. Schwalbe RS, McIntosh AC, Qaiyumi S, Johnson JA, Morris JG Jr. Isolation of vancomycin-resistant enterococci from animal feed in USA. *Lancet* 1999; 353: 722.
37. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist* 1999; 5: 45-52.
38. van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 1129-36.
39. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W. VanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 125: 165-71.
40. Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH, et al. Transmission of VanA-type vancomycin-resistant enterococci and vanA resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 313-8.
41. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 163-70.
42. Pearman JW, Peterson AM, Lee RC. The epidemiology of a large single-strain outbreak of *Enterococcus faecium* vanB in an Australian teaching hospital. *Aust Infect Control* 2003; 8: 77-87.
43. Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci - from disaster to ongoing control. *J Hosp Infect* 2006; 63: 14-26.
44. Oquri T, Misawa S, Nakamura A, Iqari J, Ishii Y, Yamauchi K. Epidemiological study on vancomycin-resistant enterococci from fecal samples in the east area of Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75: 541-50.
45. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 1999; 13: 1-4.
46. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli E. faecium suşu. *ANKEM Derg* 1999; 13: 501.
47. Mamal Torun M, Bahar H, Altinkum S, Yüksel P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması. *ANKEM Derg* 1999; 13: 105.
48. Yüce A, Özkütük A, Gülay Z, Yuluğ N. Enterokoklarda aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması. *ANKEM Derg* 1999; 13: 105.
49. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*. *Flora* 2000; 5: 142-7.
50. Gündeş SG, Willke A, Karadenizli A, Ateş B. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk vankomisine dirençli enterokok izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalansı çalışması sonuçları. *KLİMİK Derg* 2002; 15: 78-81.
51. Akıncı E, Kılıç H, Karabiber M ve ark. İki hastanın kan kültüründen izole edilen vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşları. *Flora* 2002; 7: 126.
52. Aydoğan H, Beşirbellioğlu B, Alaca R, Başustaoğlu A, Dizer U, Özyurt M. GATA'da izole edilen ikinci glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*. *Gülhane Tıp Derg* 2002; 44: 82.
53. Tuncer İ, Altun B, Reisli İ, Köksal Y, Kaya M, Arslan U. Meram Tıp Fakültesi hastanesinde izole edilen ilk glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* 2003; 17: 405-8.
54. Ertek M, Yazgı H, Aktaş AE, Erol S. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2003; 4: 447-51.
55. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *ANKEM Derg* 2004; 18: 49-52.
56. Celkan T, Apak H, Özkan A, Özer Y, Diren Ş, Yıldız İ. Bir hematoloji servisinde vankomisine dirençli enterokok sepsisi ve kolonizasyonu. *ANKEM Derg* 2004; 18: 176-9.
57. Mamal Torun M, Altinkum SM, Bahar H, Kocagöz S, Biçer P, Demirci M. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kökenlerinde genotipik ve fenotipik özelliklerin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35: 153-8.
58. Mete B, Saraçlı MA, Aygün G ve ark. Vankomisine dirençli enterokok salgınının epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik olarak irdelenmesi. *ANKEM Derg* 2005; 19 (Ek 1): 29.
59. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2006; 20: 145-7.
60. Cömert FB, Kulah C, Aktas E, Ozlu N, Celebi G. First isolation of vancomycin-resistant enterococci and spread of a single clone in a university hospital in Northwestern Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 57-61.
61. Brennen C, Wagener MM, Muder RR. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 157-60.
62. Fridkin SK, Yokoe DS, Whitney CG, Onderdonk A, Hooper DC. Epidemiology of a dominant clonal strain of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at separate hospitals in Boston, Massachusetts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 965-70.
63. Robert C, Moellering JR. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2147.
64. Mato R, de Lencastre H, Roberts RB, Tomasz A. Multiplicity of genetic backgrounds among vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates recovered from an outbreak in a New York City hospital. *Microb Drug Resist* 1996; 2: 309-17.
65. Derbentli Ş. Nozokomiyal enterokok infeksiyonları. *Galenos Derg* 1998; 25: 14-7.

66. **Yu V.** Enterococcal superinfection and colonization after therapy with moxalactam, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann Intern Med* **1981**; 94: 784-5.
67. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Preventing the spread of vancomycin resistance-report from the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Federal Register* **1994**; 59: 25758-63.
68. **Derbentli Ş.** Çoğul antibiyotik dirençli enterokoklar ve hastanelerdeki önemi. *Aktüel Tıp Derg* **2002**; 7: 5-8.
69. **Derbentli Ş, Anğ Küçükler M, Yenen OŞ (Çevirenler), Anğ Ö (Çeviri ed):** *Hastanede İnfeksiyon Kontrolü Kılavuzu* (Wenzel R, Edmond M, Pittet D, Devaster J-M, Brewer TF, Geddes A, Butzler J-P, eds: *A Guide to Infection Control in the Hospital*, BC Decker Inc.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2007**: 132-5.
70. **Weber SG, Huang SS, Oriol S, et al.** Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Am J Infect Control* **2007**; 35:73-85.
71. **Wells CL, Juni BA, Cameron SB, et al.** Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis* **1995**; 21: 45-50.
72. **Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, et al.** Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. **2006**; 42: 739-46.
73. **Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L.** Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* **2007**; 35 (10 Suppl 2): S165-93.
74. **HICPAC.** Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* **1995**; 44 (RR-12):1-13.

İLETİŞİM

Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İSTANBUL
e-posta: derbentlis@istanbul.edu.tr