

KISA BİLDİRİ:
YATAN HASTALARDA VANKOMİSİN VE YÜKSEK DÜZEY
AMİNOGLİKOZİD DİRENÇLİ ENTEROKOK TAŞIYICILIĞININ VE DİRENÇ
İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

SHORT COMMUNICATION:
 INVESTIGATION OF VANCOMYCIN AND HIGH-LEVEL AMINOGLYCOSIDE
 RESISTANT *ENTEROCOCCUS* CARRIAGE AND THE RISK FACTORS
 RELATED TO RESISTANCE IN HOSPITALIZED PATIENTS

Mustafa YILDIRIM¹, İrfan ŞENCAN², Davut ÖZDEMİR¹
Şükrü ÖKSÜZ³, Zeynep YILMAZ⁴, İdris ŞAHİN⁵

ÖZET: Bu çalışmada, Düzce Tıp Fakültesi hastanesinde yatan hastalarda fekal vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu, yüksek düzey aminoglikozid ve diğer antibiyotiklere direnç durumları ile antibiyotik direncine neden olabilecek risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Dahili (n: 61) ve cerrahi (n: 44) kliniklerinde yatan toplam 105 hastadan (%54.3'ü kadın; yaş ortalaması: 47.2±24.54 yıl) alınan birer adet dışkı örneği enterokok seçici besiyerlerine (BioMerieux, Fransa) ekilmiş ve tanımlama klasik mikrobiyolojik yöntemler ve APİ 20 Strep test kullanılarak yapılmıştır. İzolatların beta-laktamaz aktiviteyi nitrosetin diskleri ile araştırılmış, antimikrobiyal duyarlılık testleri ise disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Hastaların 81'inin (%77) dışkı örneğinden *Enterococcus spp.* izole edilmiş ve izole edilen türler *E.faecium* (%60.5), *E.faecalis* (%13.6), *E.gallinarum* (%11.1), *E.durans* (%7.4), *E.raffinosis* (%2.5), *E.mundtii* (%2.5), *E.casseliflavus* (%1.2) ve *E.avium* (%1.2) olarak tanımlanmıştır. Tüm izolatlar arasında yüksek düzey streptomisin direnci %19.8, yüksek düzey gentamisin direnci ise %9.9, olarak saptanmıştır. Diğer antimikrobiyallere direnç oranları; ampisiline %18.5, penisiline %27.2, nitrofurantoine %34.6, norfloksasine %65.4, tetrasiklin ve siprofloksasine %70.4 olarak bulunmuştur. Hiçbir enterokok suşunda vankomisin direnci ve beta-laktamaz aktivitesi tespit edilememiştir. Hastanede uzun süre kalma, antibiyotik kullanımı ve intra-abdominal operasyon hikayesinin, dirençli bakteri kolonizasyonu ile

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce. (mustafayildirim81@yahoo.com.tr)

² Sağlık Bakanlığı Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

³ Sağlık Bakanlığı Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Bölümü, Düzce.

⁴ Sağlık Bakanlığı Bozüyük Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bozüyük.

⁵ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce.

ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, hastanemizde yatan hastalarda fekal VRE taşıyıcılığı bulunmamakla birlikte, dirençli suşların erken saptanabilmesi için periyodik olarak tarama testlerinin yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Enterokok, kolonizasyon, antimikrobiyal direnç, risk faktörleri.

ABSTRACT: The aims of this study were to detect the prevalence of fecal vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE) colonization with high-level resistance to aminoglycoside and other antibiotics and, the risk factors related to resistance in hospitalized patients in Düzce Medical Faculty Hospital, Turkey. A total of 105 patients (61 from internal medicine, 44 from surgery clinics; 54.3% female, mean age: 47.2 ± 24.54 years) were included to the study and a single stool sample was collected from each of the patients. Specimens were cultivated in *Enterococcus* selective media (BioMerieux, France), and the isolates were identified by conventional microbiological methods together with the API 20 Strep test. Beta-lactamase activities of the isolates were tested with nitrocefin disk, and antibiotic susceptibilities were determined by the disk diffusion method. *Enterococcus spp.* were isolated from 81 (77%) of the patients' samples and 60.5% were identified as *E.faecium*, 13.6% as *E.faecalis*, 11.1% as *E.gallinarum*, 7.4% as *E.durans*, 2.5% as *E.raffinosis*, 2.5% as *E.mundtii*, 1.2% as *E.casseliflavus*, and 1.2% as *E.avium*. High-level streptomycin and gentamicin resistance rates were found in 19.8% and 9.9% of the isolates, respectively. The resistance rates for the other antibiotics were found as follows; 18.5% to ampicillin, 27.2% to penicilin, 34.6% to nitrofurantoin, 65.4% to norfloxacin, and 70.4% to both tetracycline and ciprofloxacin. No vancomycin resistance was detected, and none of the enterococci had beta-lactamase activity. Long hospitalization period, antibiotic usage and experience of intra-abdominal operation were found as the significant risk factors for colonization of the resistant bacteria. Our results demonstrated that there was no fecal VRE carriage in our hospital during the study period, however, it was concluded that the screening tests should be done periodically in order to detect resistant strains as soon as possible.

Key words: Enterococcus, colonization, antibiotic resistance, risk factors.

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, hastanede uzun süre kalanlarda ve daha önceden antibiyotik kullananlarda enterokok enfeksiyonlarına karşı eğilimin arttığı bilinmektedir¹. Son yıllarda, enterokokların vankomisine dirençli suşlarının nozokomiyal enfeksiyonlara neden olduğu ve bu enfeksiyonlarda kaynak olarak sıklıkla bu mikroorganizma ile kolonize kişilerin fekal taşıyıcılığının rol oynadığı görülmektedir².

Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalarda VRE'lerin fekal taşıyıcılığı ile izole edilen tüm enterokok suşlarında başta yüksek düzey aminoglikozid direnci olmak üzere çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının ve antimikrobiyal direnç ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin dahili (61) ve cerrahi (44) kliniklerinde yatan toplam 105 hastadan alınan birer dışkı örneği dahil edildi. Hastaların %54.3'ü kadın, %45.7'si erkek olup, yaş ortalaması 47.2 ± 24.54 yıl idi. Epidemiyolojik veriler kısa bir anket uygulanarak toplandı.

Dışkı örneklerinden enterokok izolasyonu için eskülin içeren enterokok seçici buyyon ve agar (BioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) besiyerleri kullanıldı. İzolatlar; Gram pozitif diplokok olmaları, katalaz negatif olmaları, %6.5'lik NaCl'lü ortamda üremeleri, PYR hidroliz deneylerinin pozitif olması, 10°C ve 45°C'de üremeleri ve eskülini hidrolize etmeleri dikkate alınarak *Enterococcus spp.* olarak tanımlandı. Tür tayininde, karbonhidratlı sıvı besiyerlerinde asit oluşturma, arginin hidrolizi, pigment oluşumu ve hareketlilik gibi özellikler dikkate alındı³. Tiplendirilemeyen izolatlar APİ 20 Strep (BioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) testi ile tanımlandı. Suşların beta-laktamaz varlığı, ticari nitrosefin diskleri (Becton Dickinson, USA) kullanılarak araştırıldı.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, penisilin G, ampisilin, norfloksasin, nitrofurantoin, tetrasiklin, siprofloksasin, vankomisin, yüksek düzey (300 µg) streptomisin (YDS) ve yüksek düzey (120 µg) gentamisin (YDG) diskleri (Oxoid, UK) kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine uygun olarak yapıldı⁴. Vankomisin direncini saptamada, 6 µg/mL vankomisin içeren enterokok seçici agar besiyerleri kullanılarak agar tarama yöntemi uygulandı.

İstatistiksel değerlendirme için tüm veriler "SPSS 11.0 for Windows" programına kaydedildi. Gruplar arası farkları belirlemede ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. İzolatların antimikrobiyal direnci ile çeşitli risk faktörleri arasındaki korelasyon "multivariate" lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, tarama yapılan 105 hastanın 81'inin (%77.1) dışkı kültüründen enterokok türleri izole edilmiş ve klinikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo I). Enterokok suşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumları Tablo II'de verilmiştir. İzolatların hiçbirisinde vankomisin direnci ve beta-laktamaz üretimi saptanmamış, türlerin antimikrobiyal direnç oranları açısından dahili ve cerrahi klinikleri arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo I. İzole Edilen Enterokok Türleri ve Kliniklere Göre Dağılımı

<i>Enterococcus spp.</i>	Dahili Klinikler Sayı (%)	Cerrahi Klinikler Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
<i>E. faecium</i>	29 (61.7)	20 (58.8)	49 (60.5)
<i>E. faecalis</i>	6 (12.8)	5 (14.7)	11 (13.6)
<i>E. gallinarum</i>	4 (8.5)	5 (14.7)	9 (11.1)
<i>E. durans</i>	4 (8.5)	2 (5.9)	6 (7.4)
<i>E. raffinosus</i>	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.5)
<i>E. mundtii</i>	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.5)
<i>E. avium</i>	1 (2.1)	0	1 (1.2)
<i>E. casseliflavus</i>	1 (2.1)	0	1 (1.2)
Toplam	47 (100)	34 (100)	81 (100)

Tablo II. Enterokok Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Durumları

Enterokok Türleri (Sayı)	Dirençli Sus Sayısı (%)							
	Pen-G*	Amp.*	Norflok.*	Nitro.*	Tetra.*	Sipro.*	YDS*	YDG*
	19	14	36	21	32	40	11	6
<i>E.faecium</i> (49)	(38.8)	(28.6)	(73.5)	(42.9)	(65.3)	(81.6)	(22.4)	(12.2)
	1		6	1	10	5	2	2
<i>E.faecalis</i> (11)	(9.1)	0	(54.5)	(9.1)	(90.9)	(45.5)	(18.2)	(18.2)
<i>E.gallinarum</i> (9)	0	0	7	1	9	7	2	0
<i>E.durans</i> (6)	0	0	0	3	2	1	0	0
<i>E.casseliflavus</i> (1)	0	0	1	0	1	1	0	0
<i>E.raffinosis</i> (2)	1	1	1	1	1	1	0	0
<i>E.mundtii</i> (2)	1	0	1	1	2	1	1	0
<i>E.avium</i> (1)	0	0	1	0	0	1	0	0
Toplam (81)	22	15	53	28	57	57	16	8
	(27.2)	(18.5)	(65.4)	(34.6)	(70.4)	(70.4)	(19.8)	(9.9)

* Pen-G: Penisilin G, Amp: Ampisilin, Norflok: Norfloksasin, Nitro: Nitrofurantoin, Tetra: Tetrasiklin, Sipro: Siprofloksasin, YDS: Yüksek düzey streptomisin, YDG: Yüksek düzey gentamisin.

E.faecium ve *E.faecalis* suşlarının antimikrobik direnç oranları karşılaştırıldığında; ampisilin, nitrofurantoin ve siprofloksasin direncinin *E.faecium*'da anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir (sırasıyla; $p=0.039$, $p=0.034$ ve $p=0.021$). İzolatların bazı antibiyotiklere karşı direnci ile ilişkili olduğu saptanan risk faktörleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Enterokoklarda Antimikrobiyal Direnç İle Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Antibiyotik direnci	Risk faktörü	P	Odds Ratio	%95 Güvenlik Aralığı
Ampisilin	Hastanede 7 günden fazla kalma	0.034	3.639	1.10–12.00
Tetrasiklin	Son 6 ayda antibiyotik kullanımı	0.011	5.100	1.46–17.81
YDS*	Hastanede 7 günden fazla kalma	0.004	6.150	1.76–21.50
YDG*	Son 1 yılda operasyon geçirme	0.027	0.160	0.03–0.81
	Son 6 ayda antibiyotik kullanımı	0.042	0.179	0.03–0.94

*YDS: Yüksek düzey streptomisin, YDG: Yüksek düzey gentamisin.

TARTIŞMA

Vankomisine dirençli enterokok (VRE)'lerle oluşan hastane enfeksiyonlarının en önemli kaynağı, bakteri ile kolonize olan hasta ve/veya hastane personelidir². Klinik örneklerden en sık izole edilen türün *E.faecalis* (%85-90) olmasına karşın,

E.faecium'un da giderek artan oranlarda izole edildiği bildirilmektedir⁵⁻⁷. Dahili ve cerrahi servislerinde yatan toplam 105 hastada yaptığımız tarama sonunda da, hastaların %77'sinden enterokok izolasyonu yapılmış ve *E.faecium* %60.5'lik oran ile ilk sırayı alırken *E.faecalis* %13.6 oranı ile onu izlemiştir.

Hastane servislerinin çoğunda, antibiyotiklerin yaygın olarak hatta kontrolsüz kullanılması, dirençli suşların artışına yol açmaktadır. Suppola ve arkadaşlarının⁸ çalışmasında, dışkı örneklerinden *E.faecium* izole edilen hastaların %93'ünde üçüncü kuşak sefalosporin kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %45.7'sinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur. *E.faecium*'da antibiyotik direncinin *E.faecalis*'den daha yüksek olduğu bildirilmektedir^{9,10}. *E.faecium* çalışmamızda da ampisilin (p=0.039), nitrofurantoin (p=0.034) ve siprofloksasin (p=0.021) açısından *E.faecalis*'den daha dirençli bulunmuştur. Bu nedenle özellikle ciddi enfeksiyonlarda tür tayininin yapılması ve antibiyotik direnç paterninin saptanması önem taşımaktadır.

Enterokoklarda glikopeptid direnci giderek yayılmaktadır. Türkiye'de ilk VRE suşu 1998 yılında Vural ve arkadaşları¹¹ tarafından saptanmış ve değişik çalışmalarda fekal taşıyıcılık oranı %7.3 ile %19.1 olarak bildirilmiştir^{2,12}. Bizim izolatlarımızda vankomisin direncinin saptanmamış olması hastanemiz açısından sevindiricidir, ancak sürveyans çalışmalarının devam etmesi gereklidir.

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde son yıllarda karşılaşılan en önemli güçlüklerden biri de yüksek düzey aminoglikozid direncidir. Enterokok suşlarında yüksek düzey gentamisin (YDG) direncinin %4-64.8, yüksek düzey streptomisin (YDS) direncinin %15-60 arasında değiştiği rapor edilmektedir^{8-10,13,14}. Çalışmamızda, enterokoklarda saptanan YDG direnci %9.9, YDS direnci ise %19.8 olup, bu oranlar diğer çalışmalarla uyumludur. Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler olan penisilin ve ampisilin direnci ise çalışmamızda sırasıyla %27.2 ve %18.5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar, ülkemizde yapılan çalışmalarda sırasıyla %22-28 ve %16-22 olarak bildirilmektedir^{15,16}.

Enterokokların florokinolon direnci bir yurtdışı çalışmada %11.4 olarak bildirilirken¹⁷, ülkemizde yapılan bir çalışmada *E.faecalis* için %37, *E.faecium* için %52 olarak rapor edilmiştir¹⁸. Bizim izolatlarımızda da ortalama %67.5 olarak belirlenen florokinolon direnci, ülkemizde enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kinolonların tercih edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, enterokoklarda saptanan %34.6 oranındaki nitrofurantoin direnci ise, ülkemizden bildirilen %5.5¹⁹ ve %9.7¹⁸ oranlarından yüksek iken; %70.4 olarak tespit edilen tetrasiklin direnci diğer çalışmalarla (%77.6¹⁸ ve %94.4¹⁹) benzerdir. Yurtdışı yayınlarda enterokok suşlarında beta-laktamaz üretiminin bildirilmesine rağmen^{9,20}, bu çalışmamız da dahil olmak üzere ülkemizde yapılan çalışmalarda henüz beta-laktamaz üreten enterokok suşu tespit edilmemiştir^{7,14,21}.

Yapılan çalışmalar, enterokoklarda antimikrobiyal direnç ile uzun süre hastanede kalma, önceden antibiyotik kullanımı, perioperatif antimikrobiyal profilaksi ve geçirilmiş cerrahi işlemler arasında bir ilişki olduğunu

göstermektedir^{22,23}. Bizim çalışmamızda, enterokoklarda antimikrobiyallere karşı direnç gelişimine katkıda bulunduğu bildirilen bu risk faktörleri de değerlendirilmiş ve yedi günden fazla hastanede kalma süresi ile YDS ve ampisilin direnci arasında, antibiyotik kullanımı ve geçirilmiş cerrahi işlemler ile YDG direnci arasında ve antibiyotik kullanımı ile tetrasiklin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo III). Dolayısıyla hastanede uzun süre yatan, antibiyotik kullanan ve geçirilmiş cerrahi operasyon hikayesi olan hastalarda gelişen enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde bu ilişkiler dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda, hastanede yatan hastalarda fekal VRE kolonizasyonunun saptanmaması olası sevindirici olmakla birlikte, risk faktörleri olan yatan hastalarda periyodik olarak tarama yapılması, dirençli suşların erkenden fark edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Moellering RC Jr. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species, pp: 2411-21. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, New York.
2. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yenidoğanlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. *Ankem Derg* 1999; 13: 7-11.
3. Teixeira LA, Facklam RR. *Enterococcus*, pp: 422-33. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute Document. Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları (Çeviri). 2005, 15. Bilgi Eki. Döküman M100-S15. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, Ankara.
5. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1280-5.
6. Marcus N, Peled N, Yagupsky P. Rapid increase in the prevalence of antimicrobial drug resistance among enterococcal blood isolates in Southern Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 913-5.
7. Gökahmetoğlu S, Sümerkan B, Eşel D, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençlerinin araştırılması. *Ankem Derg* 1999; 13: 57-62.
8. Suppola JP, Volin L, Valtonen VV, Vaara M. Overgrowth of *Enterococcus faecium* in the feces of patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 694-7.
9. Gordon S, Swenson JM, Hill BC, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2373-8.
10. Louie M, Simor AE, Szeto S, Patel M, Kreiswirth B, Low DE. Susceptibility testing of clinical isolates of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 41-5.
11. Vural T, Şekericioğlu AO, Öğünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu. *Ankem Derg* 1998; 12: 113.
12. Ertek M, Yazgı H, Aktaş AE, Erol S, Taşyaran MA. Vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17: 447-51.
13. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 24-8.

14. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. *Flora* 1999; 4: 114-9.
15. Töreci K, Öngen B. Antibiotic resistance in enterococci isolated from urine with emphasis to high-level resistance to beta-lactams and aminoglycosides. *Ankem Derg* 1993; 7: 217-24.
16. Moaddab SR, Töreci K. Enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 1999; 13: 104.
17. Vandamme P, Vercauteren E, Lammens C, et al. Survey of enterococcal susceptibility patterns in Belgium. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2572-6.
18. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA, Tokbaş A. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un antibiyotik direncinin araştırılması. *Ankem Derg* 1995; 9: 12-6.
19. Hoşgör M, Ulusoy S, Özinel MA, Tünger A, Tokbaş A. Aminoglikozitlere yüksek düzeyde direnç gösteren enterokokların değişik antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksi Derg* 1994; 8: 115-7.
20. Coudron PE, Markowitz SM, Wong ES. Isolation of a beta-lactamase-producing, aminoglycoside-resistant strain of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1125-6.
21. Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G. Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci. *Ankem Derg* 1995; 9: 351-4.
22. Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G, Isenberg HD. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 700-5.
23. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996; 348: 1615-19.