

# Yoğun Bakım Ünitelerinde Mikroorganizma Profilineki Değişim

## Gram-Pozitif Bakteriler

Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU\*

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Yoğun bakım infeksiyonları, tüm dünyada ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir ve hastanelerin tüm birimleriyle birlikte yoğun bakımlarda da antimikrobiyal direnç oranları yıllar içerisinde istikrarlı bir şekilde artmaktadır.

Tüm dünyada 1980'li yılların başına kadar hastane infeksiyonlarının ve buna paralel olarak yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'ndeki infeksiyonların büyük çoğunluğuna gram-negatif basiller neden olurken, bu yıllardan itibaren gram-pozitif koklar ve mayalar ön plana çıkmıştır. Gram-pozitif koklar içerisinde en belirgin sıklık artışı ise (özellikle büyük eğitim hastanelerinde) koagülaz-negatif stafilokoklarda gözlenmiştir. Bunun yanında, geçen yıl yayınlanmış olan son verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde YBÜ'lerde hastane infeksiyonu etkeni olarak saptanan stafilokokların %60'ını metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları oluşturmaktadır.

Kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ) hastane birimleri içerisinde en fazla yoğun bakımlarda görülür. Tablo 1'de; ABD "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sistemine bağlı hastanelerde, Batı Avrupa'da ve Türkiye'de yoğun bakımlardan izole edilmiş olan nozokomiyal KDİ etkenlerinin çeşitli yıllardaki dağılımının seyri, ulaşılabilen yayınlara dayanılarak gösterilmiştir. Görüldüğü gibi; hem ABD, hem Batı Avrupa hem de ülkemizde, 1990'lı yılların sonları ve 2000'li yılların başlarına gelindiğinde gram-pozitif kokların etkenler içerisindeki sıklığı yer yer %50'nin üzerine çıkmıştır.

Tablo 1'de izlenen eğilime karşın, ABD'de kardiyotorasik bir yoğun bakımda yapılan bir çalışmada; KDİ etkenleri arasında en sık saptanan bakteri *S. aureus* olmasına rağmen, gram-pozitif kokların tüm etkenler arasındaki sıklığı 1986-1995 yılları arasında hep %30'larda kalmıştır.

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
e-mail: bbesir@gata.edu.tr

**Tablo 1. Nozokomiyal KDI etkenleri (rakamlar “%” olarak verilmiştir).**

	Gram-negatif basiller	Gram-pozitif koklar	Mantarlar	Diğer
ABD (NNIS) 1980-1982	42	31	3	24
ABD (NNIS) 1990-1996	17	55.5	5	22.5
Kuzey Amerika (SENTRY) 1997	44.2	55.8	*	0.2
ABD (SCOPE) 1995-2002	30.1	60.9	9	-
Avrupa 1992	24.3	66.4	9.3	-
Avrupa 1997-1998	52.6	43.9	3.5	-
Avrupa 2004-2005	27	65.5	7.4	-
Türkiye 1999	44.2	51.1	0.3	4.4
GATA 1998-1999**	29.6	69.1	1.2	-
GATA 2003-2006**	43.7	54	2.2	-

\* Mantarlar değerlendirmeye alınmamış.

\*\* Yayınlanmamış veriler.

Öte yandan; ABD NNIS sistemine dahil olan hastanelerin yoğun bakım infeksiyonları ile “International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)” sürveyans çalışması ile gelişmekte olan ülkelerin yoğun bakım infeksiyonlarına ait toplanan veriler karşılaştırılmış olup; gelişmekte olan ülkelerde alet ile ilişkili (device-associated) infeksiyon oranlarının ve bu infeksiyonlarda saptanan *S. aureus* suşlarının metisiline direnç oranının ABD’ye göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (%59’a karşı %84). Bununla birlikte, vankomisine dirençli enterokok (VRE) sıklığında tersine bir durum söz konusudur (%29’a karşı %5).

Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada da ülkemizdeki 12 farklı hastaneye ait 13 YBÜ’de saptanan alet ile ilişkili infeksiyonlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının %89.2’si metisiline dirençli olarak bulunmuştur.

#### **YBÜ’LERDE GRAM-POZİTİF BAKTERİ PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİKLİĞİN NEDENLERİ**

##### **Geniş Spektrumlu Antibiyotiklerin Yoğun Olarak Kullanımı**

Üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve intravenöz olarak kullanılan yeni kinolonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotikler YBÜ’lerde diğer ünitelere oranla daha sık kullanılır. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin 1980’li yıllardan itibaren yoğun olarak kul-

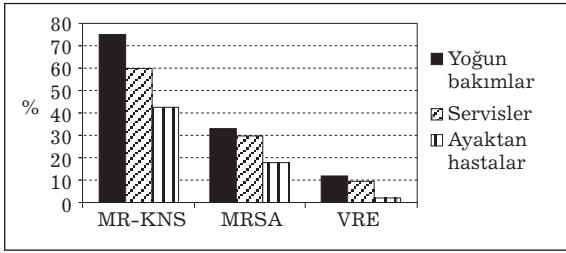
lanıma girmesi gram-pozitif kokların ve mayaların yoğun bakım infeksiyonlarında ön plana çıkmasına neden olmuştur. Bunun yanında; glikopeptidlerin, yeni florokinolonların, karbapenemlerin ve beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonlarının son 20 yıldır yoğun kullanımı ile VRE ve glikopeptid intermediate *S. aureus* (GISA) suşlarının ortaya çıkışı da paralellik göstermektedir.

Ventilatör kullanımına bağlı gelişen ve etkeni *S. aureus* olan pnömoni vakalarının irdelediği bir çalışmada; etken MRSA olan hastaların %100’ünün pnömoni başlangıcından önce antibiyotik kullandığı, etken metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olan hastaların ise sadece %21’inin pnömoni başlangıcından önce antibiyotik kullandığı saptanmıştır.

##### **Dirençli Gram-Pozitif Bakterilerin Yoğun Bakım İçerisinde Çapraz Kontaminasyonu**

Dirençli gram-pozitif kokların görülme sıklığı, genel durumu en kötü olan hastaların yatırılarak bakım verildiği YBÜ’lerde hastanelerin diğer bölümlerine oranla daha yüksektir ve bu bakteriler önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Şekil 1’de, ABD’de 1996-1998 yılları arasında 41 hastaneden toplanan önemli gram-pozitif kokların direnç durumları gösterilmiş olup, bu bakterilerin YBÜ’lerde çok daha sıklıkla ortaya çıktıkları izlenmektedir.

Özellikle yoğun bakım personelinin temas izolasyonu önlemlerine uyumsuzluğu sonucun-



**Şekil 1. ABD’de 1996-1998 yılları arasında 41 hastaneden toplanan önemli gram-pozitif kokların direnç durumları (33 no’lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).**

da hastadan hastaya, hastadan çevreye ve çevreden hastaya dirençli gram-pozitif bakterilerin bulaşması gerçekleşmektedir. YBÜ’lerde bu tür bakterilerin sıklığının artmasında en az antibiyotik baskısına bağlı seleksiyon kadar, bu bulaşmaların da önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

Kuzey Amerika Kıtası YBÜ’lerden izole edilen hastane infeksiyonu etkenlerini değerlendiren ve 2001 yılında tamamlanan SENTRY programına göre; *S. aureus*’larda 1997 yılında %77.6 olan metisilin duyarlılığı, 2001 yılına gelindiğinde %61.3’e düşmüştür ve bunun önemli bir nedenlerinden birisinin de yetersiz infeksiyon kontrol politikaları olduğu ifade edilmektedir.

#### **Damar İçi Kateter Kullanımının Artması**

YBÜ’lerde damar içi kateter kullanım sıklığı ile gram-pozitif koklara bağlı KDI gelişimi sıklığı arasındaki paralel ilişki uzun süredir bilinen bir gerçek olmakla birlikte, yakın zamanda damar içi kateter kullanımı ile ilişkilendirilebilen bazı MRSA salgınları da bildirilmektedir.

“Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)” raporunda, hemodiyaliz alan hastalarda saptanan kateter ile ilişkili KDI’lerden izole edilen etkenlerin görülme oranının; koagülaz-negatif stafilocoklar için %38, *S. aureus* için %29 ve diğer gram-pozitif koklar için %10 olduğu bildirilmiştir. Öte yandan; ülkemizde, İnan ve arkadaşları tarafından yapılan ve yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, bir üniversite hastanesinin YBÜ’lerinde kateter ile ilişkili KDI’lerde yine koagülaz-negatif stafilocoklar en sık saptanan etken olarak bulunmuştur.

#### **Bağışıklığı Baskılanmış Hastaların Sıklığının Artması**

Yıllar geçtikçe YBÜ’lerdeki yatak sayılarının, toplam hastane yatak sayılarına oranı gittikçe artmaktadır. Bunun yanında hastanelere yatırılan hastaların genel durumları daha kötü olmakta ve bu hastalar tıbbi teknolojilerin, tıbbi tekniklerin ve olanakların artmış olmasından dolayı daha uzun süre yaşatılabilmektedir. Dolayısıyla bu hastaların altta yatan hastalıklarına veya uygulanan tedavilere bağlı olarak bağışıklık sistemlerinde ortaya çıkan yetersizlikler, hastane infeksiyonu gelişmesi riskini; bu arada dirençli gram-pozitif bakteri infeksiyonları riskini de arttırmaktadır.

#### **YBÜ’LERDE GRAM-POZİTİF BAKTERİ PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİKLİĞİN SONUÇLARI**

YBÜ’lerde gram-pozitif bakteri profilinde yaşanan değişiklikler sonucunda; gram-pozitif bakteriler yeni gelişen antimikrobiyal direnç modellerinde ve bunların doğurduğu sonuçlarda çok önemli bir yere sahip olmuşlardır. Bu direnç modelleri ve doğurduğu sonuçlar dört farklı alt başlık altında şu şekilde sıralanabilir:

#### **Vankomisin-Intermediate *S. aureus* (VISA) Suşlarının Ortaya Çıkması ve Dünyaya Yayılması**

Aslında bu suşlara GISA suşları denmesi daha doğrudur. Bu suşlar, 1990’lı yıllardan itibaren dünyanın çeşitli ülkelerinden bildirilmeye başlamıştır. Aslında VISA’dan önce, 1980’li yıllarda VRE suşları ortaya çıkmıştı. Ancak enterokoklar öncelikle yoğun bakım hastalarında infeksiyonlara neden olmalarına rağmen, *S. aureus* kadar virülen olmadıklarından ve genelde sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi infeksiyonlara neden olduklarından, GISA kadar önemli olmadılar.

#### **MRSA Suşlarının Hastane Ortamından Topluma Yayılımı**

Patojen ve antimikrobiyallere dirençli bakterilerin önce hastanelerde ve YBÜ’lerde ortaya çıkması ve bir süre sonra toplumda kolonizasyon ve infeksiyonlara neden olması; daha önce de yaşanmış olaylar olup, penisiline dirençli *S. aureus* suşları bu konudaki ilk örneklerden biridir. MRSA endemik yoğun bakımlara yatan hastaların çoğu beş-yedi gün içerisinde MRSA ile kolonize olur. MRSA suşlarının hastane ortamında ve YBÜ’lerde yoğun olarak

kolonizasyonu ve infeksiyonlara yol açması, bu bakterinin toplumda da yayılmaya başlayacağına bir habercisi olmuştur ve günümüzde artık dünyanın birçok ülkesinden toplum kökenli MRSA suşları bildirilmektedir.

Ancak toplum kökenli MRSA suşlarının; en sık olarak sıkışık yaşam koşullarında yaşayan çocuk ve genç erişkinleri tutması, en sık olarak cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarına neden olması ve direnç geliştirme mekanizmaları hastane kökenli MRSA'lar ile aynı olmasına rağmen glikopeptidler dışında birçok antibiyotiğe de (makrolidler, klindamisin, florokinolonlar gibi) duyarlı olması gibi farklı bazı özellikleri dikkat çekicidir. Hastane ortamında MRSA suşlarının ortaya çıkması ile birlikte, o yıllarda glikopeptid kullanımında dramatik bir artış yaşanmış iken; toplum kökenli suşların glikopeptid dışında birçok antibiyotiğe duyarlı olması nedeniyle, gelişen infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin ilk seçenek olmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

#### Toplumda Çoğul Dirençli Pnömonokların Yayılımı

Pnömonok infeksiyonları tüm dünyada özellikle yaşlılar, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte bireyler ve sigara içicilerde olmak üzere halen toplum kökenli infeksiyonlar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde toplum kökenli pnömonok infeksiyonlarında penisilin direnci oldukça yaygın olup, bu direnç gelişimi hastane izolatlarındaki direnç gelişimi ile paralel olarak ortaya çıkmıştır.

Penisiline dirençli pnömonoklarda, çapraz beta-laktam direnci nedeniyle, diğer beta-laktam antibiyotiklere ait minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerinde de yükselmeler saptanmaktadır. Penisiline dirençli pnömonokların ortaya çıkışından sonra endişe verici diğer gelişmeler ise yeni kinolonlara dirençli ve vankomisine toleran pnömonokların toplum kökenli infeksiyonlardan izole edilmesidir.

#### VRE Suşlarının Yayılımı

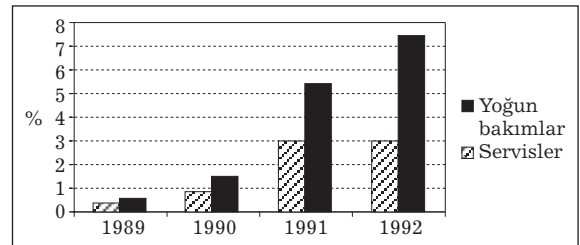
VRE suşları 1980'li yıllardan itibaren tüm dünyada artan sıklıkta görülmeye devam etmekte olup, ilk defa YBÜ'lerde, özellikle de transplant alıcılarında ortaya çıkmıştır. Tüm birimlerde saptanan enterokokal infeksiyonlar arasında VRE etkenli hastane infeksiyonlarının oranı 1989 yılından 1993 yılına kadar

%0.3'ten %7.9'a yükselmiş olup; bu oranın yoğun bakımlardaki artışı aynı dönemde yaklaşık 34 kat (%0.4'ten %13.6'ya) olmuştur.

Özellikle *Enterococcus faecium* infeksiyonlarında vankomisin direnci halen artan sıklıkta görülen önemli bir problemdir. ABD'de 1990'lı yıllarda yapılan ve 49 hastaneyi kapsayan üç yıllık bir çalışmada, çoğunluğu yoğun bakım almakta olan hastalarda gelişen nozokomiyal KDI'lerden izole edilen *E. faecium* suşlarının yarısında vankomisin direnci saptanırken, *Enterococcus faecalis* suşlarında bu oran %3 bulunmuştur. Aynı çalışmanın devamında veriler 2000'li yılların başlarını da kapsayacak şekilde genişletildiğinde; *E. faecium* suşlarının %70'inde vankomisin direnci saptanırken, *E. faecalis* suşlarında bu oran azalarak %2 olmuştur.

Başlangıçta VRE bildirimleri ABD'den yapılmış olmasına rağmen sonrasında dünyanın birçok bölgesinden bu bildirimler yapılmaya başlamıştır. 2000'li yıllarda sürdürülen "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" kapsamında Kuzey Amerika Kıtası ve Avrupa'da saptanan VRE suşlarının %91'i *E. faecium* iken, %7.8'i *E. faecalis* olarak bulunmuştur. VRE sıklığındaki bu artış, kinupristin/dalfopristin ve linezolid gibi iki yeni antibiyotiğin kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur. Ancak aynı "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" sonuçlarında kinupristin/dalfopristine karşı Avrupa kıtasında *E. faecium* suşlarında %10 oranında direnç bildirilirken, linezolide karşı Kuzey Amerika Kıtası'nda her iki suşta da %0.8-1.8 arasında direnç oranları bildirilmektedir.

Şekil 2'de, NNIS sistemine dahil hastanelerin servis ve YBÜ'lerinde izole edilen nozokomiyal



Şekil 2. NNIS sistemine dahil hastanelerin servis ve YBÜ'lerinde izole edilen nozokomiyal enterokok suşlarının yıllara göre "%" olarak vankomisin direnci (34 no'luk kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

miyal enterokok suşlarında yıllara göre vankomisin direncinin ortaya çıkışı gösterilerek yoğun bakımlar ile servisler arasındaki karşılıklı etkileşim şematize edilmiştir.

### SONUÇ

Tüm dünyada tıp alanındaki gelişmeler yanında; bağışıklığı baskılanmış hastaların sıklığındaki artış, ortalama hasta yaşının yükselmesi ve altta yatan hastalıkların çeşitlenmesi gibi hasta özelliklerindeki değişimler sonucunda yoğun bakım uygulamalarının çeşitliliği ve sıklığı artmakta olup, önceki bölümlerde sayılan nedenlerden dolayı gram-pozitif kokların önemi gittikçe artmaktadır. Bunun ötesinde; tüm bakteri gruplarında olduğu gibi gram-pozitif bakterilerde de antibiyotik direnci her geçen gün önemini arttırmakta ve özellikle YBÜ'lerde ciddi problemlere yol açmaktadır. Yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesinin ise, sadece yeni direnç problemlerine yol açtığı ve infeksiyonların bir sorun olmaktan çıkmasında etkin bir rolü olmadığı tamamen anlaşılmıştır.

Bu nedenlerden dolayı; tüm bu sorunların çözümünde en etkin yöntem halen (ve muhtemelen ileriki yıllarda da) "klasik infeksiyon kontrol yöntemleri" olarak görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 2006;34:11-9.
2. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med* 1991;16;91(3B):86-9.
3. Bakır M. Nozokomial gram negatif bakteriyemi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:200-9.
4. Kayabaş Ü, Aygen B, Güven M ve ark. Gevher Nesibe Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 119 nozokomial sepsis olgusunun özellikleri. *Gevher Nesibe Tıp Günleri Hastane İnfeksiyonları Kongresi, 1999 Kayseri: Abs 5.*
5. Özgüneş İ, Doyuk E, Çolak H ve ark. Bir üniversite hastanesinde saptanan nozokomial bakteriyemi etkenleri. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Antalya, 1999:327.
6. Dağ F, Yıldırım T, Eroğlu M ve ark. Yüziki gerçek bakteriyemi olgusunun analizi. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Antalya, 1997: Abs K18.
7. Hoste EAJ, Blot SI, Lameire NH, et al. Effect of nosocomial bloodstream infection on the outcome of critically ill patients with acute renal failure treated with renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:454-62.
8. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:76-81.
9. [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis\\_pubs.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis_pubs.html)
10. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and The SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: Frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 17:62-70.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
12. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz J, and The European SENTRY Participants. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European University Hospitals Participating in the European Arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:617-25.
13. Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:349-56.
14. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006;145:582-91.
15. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, et al, the Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital Infection* 2007;65:251-7.
16. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 1545-9.
17. Edgeworth JD, Yadegarfar G, Pathak S, et al. An outbreak in an intensive care unit of a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 239 associated with an increased rate of vascular access device related bacteremia 2007; 44:493-501.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients-United States, 2005. *MMWR* 2007;56:197-9.

19. Inan D, Saba R, Yalcin AN, et al. Device-associated nosocomial infection rates in Turkish medical-surgical intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:343-8.
20. Schentag JJ. Antimicrobial management strategies for gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):100-7.
21. Centers for Disease Control and Prevention: Four pediatric deaths from community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR* 1999; 48:707-10.
22. Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:864-8.
23. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: The role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:101-12.
24. McGowan JE. Increasing threat of gram-positive bacterial infections in the intensive care unit setting. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):69-74.
25. Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:403-12.
26. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:686-707.
27. Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 2002;62:425-41.
28. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
29. van den Braak N, Ott A, van Belkum A, et al. Prevalence and determinants of fecal colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* in hospitalized patients in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:520-4.
30. McCarthy KM, Van Nierop W, Duse A, et al. Control of an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an oncology ward in South Africa: Effective use of limited resources. *J Hosp Infect* 2000;44:294-300.
31. Nourse C, Byrne C, Kaufmann M, et al. VRE in the Republic of Ireland: Clinical significance, characteristics, and molecular similarity of isolates. *J Hosp Infect* 2000;44:288-93.
32. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, et al. 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.
33. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2<sup>nd</sup>. *Clin Infect Dis* 1999; 29:245-52.
34. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:428-42.