

# HASTANE İNFEKSİYONLARINDA DİRENÇ PROBLEMİ

Serhat ÜNAL

*Problem of antibiotic resistance in hospital infections.*

Hastane infeksiyonları uzun zamandır önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinmektedir. Bu tür infeksiyonlara ayrıca hastalık tedavi maliyetlerinin yükselmesine de neden olmaktadır. Bu nedenlerle konu klinisyen doktorlar, hastane infeksiyon kontrol komitesi çalışanları, mikrobiyologlar ve farmakoekonomistler için önemli bir uğraşı alanı haline gelmiş ve bu tür infeksiyonların kontrolü için ortak çalışma programları geliştirilmiştir. Ancak alınan tüm tedbirlere rağmen hataneye yatan hastalarda % 5 civarında hastane infeksiyonu görülmektedir. Hastane infeksiyonlarının kontrolünde ve özellikle tedavisinde başarılı olunabilmesi için bu tür infeksiyonlara neden olan etken mikroorganizmalar iyi bilinmelidir. Bu yazıda hastane infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar gözden geçirilecektir.

Hastane infeksiyonlarına neden olan pek çok tür mikroorganizma vardır (Tablo 1). Sıklık açısından bu mikroorganizmalar içerisinde en önemli yeri aerop bakteriler almaktadır.

Tablo 1. Hastane infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	%
Aerop bakteriler	91
Anaerop bakteriler	2
Mantarlar	6
Diğer (Virus, Protozoon ve Parazitler)	1

Hastane infeksiyonlarına neden olan aerop bakteriler tıbbi uygulamalara, özellikle kullanılan antibiyotiklere göre periyodik olarak değişiklik gösterirler. Bu değişiklik ülke çapında olduğu gibi hastaneden hastaneye ve hatta aynı hastane içinde değişik birimler arasında olabilir.

Antibiyotik öncesi dönemde hastane infeksiyonlarının en önemli etkenleri Gram-pozitif koklar *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* ve *S.aureus* idi. Ancak 1940 ve 1950'lerde penisilin ve sulfonamidlerin kullanıma girmesi ile *S.aureus* ön plana çıkmış ve 1970'lere kadar en sık rastlanılan etken olarak önemini korumuştur. 1970'lerin başında sefalosporinler ve aminoglikozid antibiyotiklerin yaygınlaşması ile stafilokoklar en sık hastane infeksiyonuna neden olan ajanlar olarak yerini Gram-negatif çomaklara bırakmıştır. 1980'li yılların başından itibaren ise Gram-negatif bakterilere çok etkili antibiyotiklerin (3.jenerasyon sefalosporinler, kinolonlar vb) devreye girmesi ve kalıcı intravenöz kateterlerin ve değişik immunosupresif tedavi yöntemlerinin klinik uygulamada yer almaları nedeniyle Gram-pozitif bakteriler yeniden ön plana çıkmışlardır. Ancak bu dönemde görülme sıklıkları artan Gram-pozitif bakterilerin

koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar gibi daha az virulan olan türler oldukları tespit edilmiştir. Bu tür bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar önceleri sadece büyük eğitim hastanelerinde problem olmaktadır son yıllarda daha küçük hastanelerde de ortaya çıkmaya başlamışlardır.

Nozokomiyal infeksiyonlarda etken olan bakteriler hastane ortamında mevcut mikroorganizmalardan (hastane mikroflorası) köken alır. Hastane mikroflorası, geniş spektrumlu antibiyotiklerin hastane içinde kullanım sıklığı ve yaygınlığına paralel olarak, çoğu kere multipl dirençli bakterilerden oluşur. Hastaneye yatan hastalarda ilk bir hafta içinde normal floranın yerini hastane florasındaki bakterilerin aldığı bilinmektedir. Hastane mikroflorası açısından her hastanenin kendine özgü farklılıkları (bakteri türlerinin sıklığı, direnç durumu gibi) vardır. Bu farklı özellikler aynı hastane içinde sürekli olarak dinamik bir değişim gösterirler.

Hastane infeksiyon etkeni olan bakterilerin sıklıkları yukarıda belirtildiği gibi değişik ülkeler arasında, ülke genelinde ve hatta aynı hastane içinde değişiklikler gösterebilmektedir. Bu nedenle direnç takibi ve önleme, bunun devamı olarak etkin hastane infeksiyon kontrol programlarının belirlenebilmesi için bu tür infeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların sıklıkları ve direnç durumları sürekli olarak izlenmelidir. Bu tür izlemler için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Hastane temelinde takip için "Hacettepe Üniversitesi Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Sistemi" (Tablo 2.3). ülke genelindeki taramalar için Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen "National Nosocomial Infections Surveillance System" (Tablo 4) ve ülkeler arası takip için de "European Prevalance of Infection in Intensive Care" (Tablo 5) programları gösterilebilecek iyi örneklerdir.

Tablo 2. Hacettepe Üniversitesi Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Sistemi.

Mikroorganizma	1990 (%)	1995 (%)
Gram-negatifler	67	67
Enterik	50	54
E.coli	19	20
Klebsiella/Enterobacter	25	28
Diğer	6	6
Non-enterik	17	13
Pseudomonas	14	11
Diğer	3	2
Gram-pozitifler	12	34
Stafilokoklar	11	28
Koagülaz pozitif	5	15
Koagülaz negatif	6	13
Enterokoklar	2	5
Diğer	1	<1

Tablo 3. H.Ü.T.F.'de P.aeruginosa, E.cloacae ve E.coli'de amikasinseftazidim, siprofloksasin ve imipenem direnç oranları (%).

Antibiyotik	Mikroorganizma	1990	1995
Seftazidim	P.aeruginosa	< 1	46
	E.cloacae	< 1	50
	E. coli	< 1	29
Amikasin	P.aeruginosa	< 1	49
	E.cloacae	< 1	27
	E. coli	< 1	24
Siprofloksasin	P.aeruginosa	< 1	49
	E.cloacae	< 1	15
	E. coli	< 1	5
İmipenem	P.aeruginosa	< 1	13
	E.cloacae	< 1	7
	E. coli	< 1	4

Tablo 4. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) 1986-1989.

Patojen	USİ	CYİ	PNÖ	KAN	TOP
E.coli	26	10	6	6	16
Enterokoklar	16	13	2	8	12
P.aeruginosa	12	8	17	4	11
S.aureus2	17	16	16	10	
Koa.neg. stafilokoklar	4	12	2	27	9
Enterobacter	6	8	11	5	7
K.pneumoniae	6	3	7	4	5
C.albicans	7	2	4	5	5
P.mirabilis	5	4	3	1	4
Streptokoklar	0	3	1	4	2
Citrobacter	2	2	1	1	2
Candida2	0	1	3	2	
S.marcescens	1	1	4	1	2

Tablo 5. European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC).

Mikroorganizma	%
Tüm Enterobacteriaceae	34
S.aureus (MRSA % 60)	30.1
P.aeruginosa	28.7
Diğer stafilokoklar	19.1
Mantar	17.1
E.coli	12.7
Enterokoklar	11.7
Acinetobacter	9.3
Klebsiella	8.1
Diğer streptokoklar	7.1
Enterobacter	6.6

Hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların önemli özellikleri pek çok antibiyotiklere dirençli olmalarıdır. Bu tür infeksiyonlarla mücadelede etken olarak sık görülen bakterilerin değişik antibiyotiklere direnç durumları ve bu dirençlerin mekanizmalarının bilinmesi de önemlidir. Yukarıda belirtildiği gibi hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların görülme sıklıkları ve dirençlilikleri pek çok faktöre göre değişiklikler göstermekle beraber bazı bakteriler hemen her ortamda sıklıkla bulunabilmekte ve değişik mekanizmalarla pek çok antibiyotiğe direnç kazanabilmektedirler. Bu bakteriler içerisinde en sık karşılaşılanları ve yine sık rastlanan değişik antibiyotiklere direnç durumları aşağıda belirtilmiştir.

**MRSA:** MRSA, 1960'lı yıllarda Avrupa'da, 1970'li yıllarda ise Amerika'daki hastanelerde salgınlar yapmaya başlamıştır. Amerika'da 1975 ve 1991 yılları arasında metisiline dirençli *S.aureus* suşlarının oranı % 2.4'ten % 29'a çıkarak dramatik bir artış göstermiştir. Benzer şekilde, askeri hastanelerin 1975 yılında 137'sinden 3'ünde (%2.2), 1984 yılında ise 111'inde (%81) MRSA izole edilmiştir.

MRSA suşlarının belirli bir hastanede görülmeye başlanmasından sonra eradikasyonu çok zordur. Bu aşamadan sonra o hastanede nozokomial *S.aureus* infeksiyonlarının insidansında artış olduğu birçok araştırmacı tarafından gözlenmiştir. Ayrıca, Muder ve ark. uzun süre hastanede yatan ve MRSA suşları ile kolonize olan hastalarda infeksiyon görülme riskinin, metisiline duyarlı *S.aureus* suşu taşıyanlara veya *S.aureus* ile kolonize olmayan hastalara nazaran daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir.

Nozokomial MRSA oranı bütün olarak artış göstermekle birlikte, MRSA suşlarının hastanelere göre dağılımı homojen değildir. Amerika'da MRSA oranı, 200'den az yatak kapasiteli hastanelerde %15 iken, 500 ve daha çok yataklı hastanelerde %38'e çıkmaktadır. Bunun da ötesinde, insidans bölgelere göre de büyük farklılık göstermektedir. Örneğin, birçok Avrupa ülkesinde MRSA oranı %2'nin altındayken (Danimarka'da %0.1, İsveç'te %0.3, Hollanda'da %1.5, İsviçre'de %1.8), diğer ülkelerde bu oran %20'nin üzerindedir (Avusturya'da %21.6, Belçika'da %25.1, İspanya'da %30.3, Fransa'da %33.6). Türkiye için ise hastanelerin büyüklüklerine göre değişiklikler olmak üzere %0 ile %47 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.

Nozokomial MRSA insidansı arttıkça, MRSA suşlarının kolonizasyonu ve infeksiyonu ile ilgili epidemiyolojik bulgular da değişmiştir. Önceleri hastaların çoğu MRSA suşları ile hastanelerde karşılaşırken bugün çok sayıda hasta bu suşlarla toplumda ya da bakım ünitelerinde kolonize olmakta ve hastaneye yattıklarında bu suşlar için rezervuar oluşturmaktadır.

Uzun süre hastanede yatış, geniş spektrumlu veya uzun süreli antibiyotik tedavisi, yoğun bakım veya yanık ünitesinde tedavi, MRSA ile kolonize olan başka bir hasta ile yakın temas ve cerrahi yaralar, MRSA suşlarıyla kolonizasyon ve infeksiyon gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleridir.

**Antibiyotik dirençli enterokok:** 1980'li yıllarda enterokoklar nozokomial patojenler arasına girmiştir. 1990-1992 yılları arasında enterokokların, üriner infeksiyonların %16'sında, cerrahi yara infeksiyonlarının %12'sinde ve hematojen infeksiyonların %9'unda olmak üzere nozokomial infeksiyonların %10'unda etken olduğu saptanmıştır. Ülkemizde hastane infeksiyonlarında enterokokların sıklığını gösterir çalışmalar çok nadirdir. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde bu oran % 3-6 arasında saptanmıştır.

Enterokoklarda, klindamisin ve aminoglikozidlere düşük düzeyde olmak üzere, adı geçen bu antibiyotikler ile sefalosporinlere ve semisentetik penisilinaza dirençli

penisilinlere intrinsik direnç söz konusudur. Streptokoklarla karşılaştırıldığında enterokoklar, penisilin, ampisilin ve ürcidopenisilinlere de daha dirençlidir. Bu mikroorganizma intrinsik direncin dışında kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, florokinolonlar ve son yıllarda vankomisine de direnç kazanmış, enterokok suşlarında yüksek düzeyde aminoglikozid ve klindamisin direnci görülmeye başlanmıştır. Enterokoklar, birçok antimikrobiyal ajana dirençli olmaları nedeniyle hastane ortamında da kolaylıkla üreyebilmektedir.

Massachusetts Hastanesi'nde 1973-1976 yılları arasında izole edilen enterokok suşlarında in-vitro streptomisin direnci %54, kanamisin direnci ise %49 olarak saptanmıştır. 1979'da Avrupalı araştırmacılar enterokok suşlarında yüksek düzeyde gentamisin direncini ilk kez bildirmişlerdir. Bu suşlara bağlı kolonizasyon ve infeksiyon artık Amerika'daki bütün hastanelerde yaygın olarak görülmektedir. 1980'li yılların ortalarında Michigan Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen suşların %16'sının, Ann Arbor Askeri Hastanesi'nde izole edilen suşların ise %55'inin yüksek düzeyde gentamisin dirençli olduğu saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde genel olarak enterokoklarda aminoglikozid antibiyotiklere yüksek direnç %20 civarındadır.

1983 yılında Murray'in beta-laktamaz üreten ilk *E.faecalis* suşunu tanımlamasını takiben, beş farklı eyalette en az altı hastanede bu tür suşlar tanımlanmıştır. 1992 yılında ise Coudron ve ark. beta-laktamaz üreten ilk *E.faecium* izolatını bildirmişlerdir. Bundan sonra, beta-laktamaz üreten, yüksek düzeyde gentamisin dirençli *E.faecalis* suşları birçok hastanede hızla yayılmıştır. Ampisiline dirençli, beta-laktamaz negatif enterokoklar da endemi ve epidemiler yapmaktadır. Chirurgi ve ark. askeri hastanelerde izole edilen enterokokların %9'unun ampisiline dirençli olduğunu bildirmiştir.

Toala ve ark.'nın 1969 yılında vankomisin MIC değeri 8 µg/ml ve üzerinde olan enterokok suşlarını tanımlamasından sonra 1988'de ilk vankomisine dirençli *E.faecium* suşu Leclercq ve ark. tarafından bildirilmiş ve daha sonra bu suşlar tüm dünyada yaygın hale gelmiştir. Bu suşlar vankomisine dirençli enterokok adı altında anılıyorsa da aslında çoğu elde bulunan antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençlidir. Amerika'da vankomisine dirençli enterokok suşları hastanelerin çoğunlukla yoğun bakım, transplantasyon, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde izole edilmektedir. NNIS verilerine göre vankomisine dirençli izolatların yüzdesi, hastanenin eğitim hastanesi olup olmamasına (eğitim hastanelerinde %3, diğerlerinde %0.6) ve yatak kapasitesine (200 yataktan az ise %0, 200-500 yataklı hastanelerde %1.8, 500'ün üzerinde yatağı olan hastanelerde %3.6) göre farklılık göstermektedir. Jones ve Sader, 46 eyalette izole edilen 1936 enterokok suşunun %4.4'ünde vankomisin direnci saptamışlardır.

Vankomisin dirençli enterokokların yayılımının çok hızlı olduğunu gösteren birçok yayın mevcuttur. Eylül 1989'dan Ekim 1991'e kadar New York'da izole edilen vankomisine dirençli suş sayısı 1'den 361'e; bu suşların tanımlandığı hastanelerin sayısı ise 1'den 38'e çıkmıştır. Boyle ve ark. da kendi hastanelerinde vankomisine dirençli enterokok suşlarının sayısında benzer bir artış kaydetmiştir. 1990-1992 yılları arasında enterokok suşları arasında *E.faecium* suşlarının oranı %10.9'dan 34'e yükselirken, vankomisine duyarlı suşların oranı %85.7'den %25.8'e düşmüştür. Chow ve ark.'nın yaptığı moleküler epidemiyolojik bir çalışmanın verileri, bu organizmanın yayılımının sadece bir hastanenin kendi içinde ya da bir şehirdeki hastaneler arasında değil, değişik eyaletlerdeki hastaneler arasında da söz konusu olabileceğini göstermiştir. Ülkemizden henüz vankomisin dirençli enterokok suşu bildirilmemiştir.

Hastalar dirençli enterokoklarla genellikle hospitalizasyon sırasında karşılaşmaktadır. Chirurji, ampisiline dirençli enterokokların hastanede yatış süresi ortalama 11.3 günü geçmeden rektal kültürlerden izole edilmediğini göstermiştir. Dirençli enterokoklarla kolonizasyon ve infeksiyon için zemin hazırlayan risk faktörleri, antibiyotiğe direnç durumuna ve çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Ancak uzun süreli hospitalizasyon veya antibiyotik kullanım öyküsünün dirençli enterokoklar için risk faktörü oluşturduğu birden fazla çalışmada gösterilmiştir. Birçok çalışmada, imipenem, klindamisin veya vankomisin kullanımının dirençli enterokoklarla infeksiyon için zemin hazırladığı saptanmıştır. Ayrıca ileri yaş, cinsiyet (kadın), APACHE II'ye göre altta yatan ciddi hastalık varlığı veya geçirilmiş nozokomial infeksiyon öyküsünün de dirençli enterokok infeksiyonunun gelişmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Dirençli enterokoklar, muhtemelen hastaların gastrointestinal sisteminde, çevrede veya sağlık personelinin ellerinde canlı kalarak endemiye yol açmaktadır. Birçok çalışmada, hastanelerde çevreden alınan kültürlerde dirençli enterokoklar izole edilirken, bazı çalışmalarda da dirençli enterokoklarla kolonize olmuş sağlık personelinin olduğu gösterilmiştir.

Wade ve ark. sağlık personeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada, enterokokların el üzerinde en az 30 dakika canlı kalabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca bakterinin sabunla el yıkamayı takiben canlı kalabildiği, klorheksidin veya %60 izopropil alkol ile yıkama sonrası ise öldüğü saptanmıştır. Bu bulgu, dirençli enterokok infeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan hastaların tedavi gördüğü ünitelerde sabun değil klorheksidin veya %60 izopropil alkol kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Buna ek olarak, dirençli enterokok infeksiyonu için tedavi gören hastaların odalarının temizliği ve dezenfeksiyonu titizlikle gerçekleştirilmelidir.

**Dirençli Gram-negatif organizmalar:** Birçok Gram-negatif nozokomial patojen, yeni beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *C.freundii*, *Serratia* türleri, *Providencia* türleri, *M.morganii* ve *P.aeruginosa* gibi bazı Gram-negatif bakteriler, kromozomal kökenli ve indüklenebilen tip I sefalosporinaz enzimleri içermektedir. Bu enzimlerin bütün sefalosporinleri ve penisilinleri inaktive etmesi nedeniyle bu suşlar yeni jenerasyon sefalosprirlere duyarlı değildir. Bu enzimler indüklenmeden, mikrodilüsyon yöntemi ve otomatize ya da kısmen otomatize duyarlılık testleri gibi az miktarda bakteri inokulumunun test edildiği yöntemlerle saptanamayabilmektedir.

Bazı Gram-negatif bakteriler, plazmidlerce kodlanan ve sefotaksim, seftazidim, aztreonam gibi oksimino-beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden geniş spektrumlu beta-laktamazlar içerir. Bu bulguyla çelişkili olarak, aslında bu antibiyotikler plazmid kökenli beta-laktamazlarla inaktivasyona dirençli olmaları amacıyla üretilmişlerdir. Bu beta-laktamazların çoğu, TEM enzimlerinin türevleri olmakla birlikte, bu gruba dahil olmayan en az 16 geniş spektrumlu beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimlere en sık *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında rastlanmakla birlikte, *M.morganii*, *C.freundii*, *K.oxytoca* ve *P.aeruginosa* suşları da geniş spektrumlu beta-laktamaz enzimi içerebilmektedir. Bu enzimler, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin çoğunu inaktive etmeleri ve bu suşların başka direnç determinantları da taşıyabilme olasılığı nedeniyle sorun teşkil etmektedir. Bu enzimleri salgılayan suşların sayıları artış göstermektedir, ancak bu tür direncin antimikrobiyal duyarlılık testleriyle saptanması çok zordur.

**Diğer dirençli organizmalar:** Antimikrobiyallere dirençli mikro-organizmalar, 1990'lı yıllarda daha da önem kazanacaktır. *S.pneumoniae* gibi nadiren salgınlar yapan ve antibiyotiklere duyarlı olan organizmaların, önemli nozokomial patojenler arasına girmesi ve antibiyotiklere dirençli hale gelmesi söz konusu olabilir. Amerika'daki pnömokok suşlarının %5-10'u penisiline orta derecede duyarlıken, bazı Avrupa ülkelerinde penisilin direnci %50'ye varmaktadır. Vankomisine dirençli enterokokların yanısıra, birçok araştırmacı çoklu antibiyotik direnci gösteren *S.haemolyticus* suşlarının olduğunu bildirmiş ve Schwalbe ve ark. vankomisine dirençli bir suş izole etmiştir. *Pediococcus acidilactici*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* türleri gibi nadir rastlanan ve vankomisine intrinsik direnç gösteren mikro-organizmaların yanısıra *Agrobacterium radiobacter* ve *S.maltophilia* gibi birçok antimikrobiyal ajana dirençli olan bakteriler nozokomial infeksiyonlarda etken olabilir.

**Candida türleri:** Önceleri patojen olmadığı düşünülen *Candida* türleri, hematojen nozokomial infeksiyonların 1984 yılında %5.6'sında, 1990-1992 yılları arasında ise %7'sinde etken olarak saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde de *Candida* türleri ile hastane infeksiyonları saptanmıştır. *Candida* türleri immüno-kompromize ve düşükün hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. Kandidemiye bağlı kaba ölüm hızı %25-57 arasında değişmekte olup düzeltilmiş mortalite hızı %38'dir. Kandidemi sonrası hayatta kalabilen hastalarda hastanede yatış süresi, altta yatan hastalığın tedavisi için gerekenden 30 gün daha uzun olmaktadır. Kandidemiye zemin hazırlayan faktörler, yanıklar, travma, malnütrisyon, nötropeni, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hematolojik malignansiler ve organ transplantasyonudur. Wey ve ark., bunların dışında antibiyotik kullanımı, kan dışındaki kültürlerden *Candida* izolasyonu, hemodiyaliz ve Hickman kateter kullanımı gibi faktörlerin de kandidemi için risk oluşturduğunu göstermiştir.

**Viral patojenler:** Nozokomial viral infeksiyonların sıklığının belirlenebilmesi çok zordur. Bu infeksiyonlar en sık pediatri servislerinde görülmekte olup, *Rotavirus*, *Respiratory Syncytial Virus*, *Parainfluenzavirus* ve *Adenovirus* en çok rastlanan patojenlerdir. Influenza, kızamık, su çiçeği, hepatit A ve hepatit B gibi diğer viral hastalık salgınları hastane infeksiyonu olarak çocuk ve erişkinlerde görülebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Işık F, Baykal M, Sayek İ: Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde hastane infeksiyonları, *ANKEM Derg* 4: 276 (1990).
- 2- Akalın HE, Köksal İ, Kardeş T: Gram negative bacteria isolated in hospital infections and their antibiotic sensitivities, *Antibiotica Monitor* 5: 96 (1985).
- 3- Boyce JM: Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 12: 46 (1991).
- 4- Centers for Disease Control: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993, *Morbidity Mortal Weekly Rep* 42: 597 (1993).
- 5- Chirugi VA, Oster SE, Goldberg AA, McCabe RE: Nosocomial acquisition of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant enterococcus, *Arch Intern Med* 152: 1457 (1992).
- 6- Chow JW, Kurytza A, Shlaes DM, Green M, Sahn DF, Zervos MJ: Clonal spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* between patients in three hospitals in two states, *J Clin Microbiol* 31: 1609 (1993).

- 7- Cohen SH, Morita MM, Bradford M: A seven-year experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Am J Med* 91 (Suppl 3B): S 233 (1991).
- 8- Coudron PE, Markowitz SM, Wong ES: Isolation of beta-lactamase-producing, aminoglycoside-resistant strain of *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1125 (1992).
- 9- Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory, *Clin Microbiol Rev* 6: 428 (1993).
- 10- Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, Eisner W, Warren S, Kreiswirth B: Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City, *Lancet* 342: 76 (1993).
- 11- Jacoby GA, Mederios AA: More extended-spectrum beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1697 (1994).
- 12- Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA: Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases, *Clin Microbiol* 32: 691 (1994).
- 13- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319: 157 (1988).
- 14- Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, Yee YC, Miller JM, Yu VL: Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility, *Ann Intern Med* 114: 107 (1991).
- 15- Neu HC: The crisis in antibiotic resistance, *Science* 257: 1064 (1992).
- 16- Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 50 (1994).
- 17- Wade JJ, Desai N, Casewell MW: Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and gentamicin-resistant *Enterobacter cloacae*, *J Hosp Infect* 18: 211 (1991).