

Hastane Personelinde Burun Portörlüğü ve İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Duyarlılıkları(*)

Bekir KOCAZEYBEK(), Abdullah AYYILDIZ(***), Özkan GÜLSOY(***), Osman BAYINDIR(****)
Bingür SÖNMEZ(*****), Cem' i DEMİROĞLU(*****)**

(*)15. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (ANKEM)'nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).

(**) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Cerrahpaşa, İstanbul.

(***) Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli, İstanbul.

(****) Florence Nightingale Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şişli, İstanbul.

(*****) Memorial Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Okmeydanı, İstanbul.

(*****) Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, Şişli, İstanbul.

ÖZET

Son yıllarda hastane infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların başında stafilokokların geldiği ve burun portörlerinin de bu infeksiyonların oluşmasında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda Florence Nightingale Hastanesinin değişik ünitelerinde çalışan sağlık ve yardımcı sağlık personelinin burun portörlüğünü ve izole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. 1998 yılında 165, 1999 yılında ise 235 olmak üzere toplam 400 personelden alınan burun sürüntü örneklerinin koyun kanlı agar ve ENDO agar ekimleri yapılmıştır. Üreyen kolonilerin Gram boyamaları, katalaz, koagülaz testleri, morfolojik ve mikroskopik özellikleri incelenmiştir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin identifikasyon ve antibiyotik duyarlılıkları Sceptor (Becton Dickinson) cihazında belirlenmiştir.

Toplam 73 (% 18.3) personelden 39 (% 9.8) metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), altı (% 1.5) metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), dokuz (% 2.3) *Klebsiella oxytoca*, sekiz (% 2) *Klebsiella pneumoniae*, dört (% 1) *Proteus mirabilis*, üç (% 0.8) *Enterobacter aerogenes*, iki (% 0.5) *Enterobacter cloacae*, bir (% 0.3) *Acinetobacter baumannii*, bir (% 0.3) *Citrobacter freundii* suşu izole edilmiştir. *S. aureus* suşlarına vankomisin % 100, teikoplanin % 100, ofloksasin % 89, Gram negatif suşlara ise imipenem % 100, siprofloksasin % 90' la en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur.

Hastane personelinde burun portörlüğünün periyodik olarak araştırılması ve gerekli önlemlerin alınmasıyla burun portörlüğüne bağlı hastane infeksiyonlarının belirli oranda azalacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hastane personeli, burun portörlüğü antibiyotiklere duyarlılık

SUMMARY

The Nasal Carriage in Hospital Staff and the Antimicrobial Susceptibilities of the Isolated Microorganisms.

In the recent years the primary microorganisms causing nosocomial infections has been staphylococcus and nasal carriage is known as an important factor in the formation of these infections. In this study we investigated the nasal carriage of the staff from the different units of the Florence Nightingale Hospital and the antimicrobial susceptibilities of the isolated strains. Totaly the nose cultures of 400 staff were performed including 165 in 1998 and 235 in 1999. The nose smear samples were cultured on sheep blood agar and endo agar. The gram stain, catalase, coagulase testing, morphological and microscopic properties of the bred colonies were investigated. The identification and antimicrobial susceptibility testing of gram positive and gram negative bacteria were done in the Sceptor (Becton Dickinson) device.

In a total amount of 73 staff, 39 (9.8 %) *Staphylococcus aureus* susceptible to meticilline (MSSA); 6 (1.5 %) meticilline resistant *S.aureus* (MRSA), 9 (2.3 %) *Klebsiella oxytoca*, 8 (2 %) *Klebsiella pneumoniae*, 4 (1 %) *Proteus mirabilis*, 3 (0.8 %) *Enterobacter aerogenes*, 2 (0.5 %) *Enterobacter cloacae*, 1 (0.3 %) *Acinetobacter baumannii*, 1 (0.3 %) *Citrobacter freundii* were isolated. For *S.aureus* strains vancomycin 100 %, teicoplanin 100 % ofloxacin 89 % and for gram negative strains imipenem 100 %, ciprofloxacin 90 % were found to be the most effective antimicrobials.

We think that by the periodical investigation of the nasal carriage of the hospital staff and by maintaining the necessary precautions, the nosocomial infections will decrease in a certain ratio.

Key Words: Hospital staff, nasal carriage, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

İnsanların normal vucut florasında bulunabilen *S. aureus*, hastaneden ve toplumdan kazanılan infeksiyonlarda en sık rol oynayan patojenlerden birisidir (1). Vücudun değişik bölgeleri ve özellikle yerleşim bölgesi olarak burun mukozasında bulunabilen bu patojenin, sağlıklı kişilerin % 20-40' ında kolonize olarak bulunduğu bildirilmiştir (2). *S. aureus* taşıyıcısı hastane personelinin hastane infeksiyonlarının artmasında bir etken olduğu bilinmektedir. Gram negatifler ise uzun süre antibiyotik kullanımı veya değişik nedenlerle burunda geçici olarak yerleşebilmektedirler.

Bu çalışmada hastane personelinde *S. aureus* taşıyıcılığı, etkenin metisiline ve bazı antibiyotiklere direnci, ayrıca burunda geçici olarak yerleşebilen diğer bakteriler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Florence Nightingale Hastanesi Ameliyathane, Cerrahi ve Dahili Yoğun Bakım Ünitelerinde görevli, 1998 yılı başında 28 doktor, 105 hemşire, 22 teknisyen, 10 hizmetli; 1999 yılı başında ise 44 (25' i önceki yılda kontrolü yapılan aynı kişiler) doktor, 137 (98' i önceki yılda kontrolü yapılan aynı kişiler) hemşire, 38 (18' i önceki yılda kontrolü yapılan aynı kişiler) teknisyen, 16 (9' u önceki yılda kontrolü yapılan aynı kişiler) hizmetli olmak üzere toplam 400 kişinin rutin hastane infeksiyon kontrolü çalışmalarından nazal taşıyıcılık sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Örnekler triptik soy buyyonla ıslatılan steril pamuk eküvyonun her iki burun boşluğuna sokulup, hafifçe bastırılarak ve bir kaç kez çevrilerek alınmıştır. Örneklerin 1/2 saat içinde % 5 koyun kanlı agar ve ENDO agara azaltma yöntemi ile ekimleri yapılarak, bir gece 37 °C' de izleyen iki gün oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. İlk gün sonunda üreyen bakterilerin koloni morfolojisi, mikroskopik görünimleri, katalaz ve koagülaz aktiviteleri incelenmiş-

tir. Koagülaz pozitif stafilokoklar ve Gram negatif bakterilerin identifikasyonu Becton Dickinson firmasının Sceptor cihazında 414 Staphylococcus ve 430 Gram negatif panellerinde yapılmıştır ve antibiyotiklerin breakpointe göre MIC değerleri saptanmıştır (poliklinik ve yatan hastalara uygulanan kısıtlı antibiyotik duyarlılık deneyi sonucuna göre belli antibiyotiklere duyarlılıklar değerlendirilmiştir). NCCLS (3) kriterlerine göre Sceptor cihazı 414 Staphylococcus panelinde bulunan oksasiline karşı ≥ 4 mg/ml MIC değeri saptanan *S. aureus* suşları dirençli olarak kabul edilip, yine NCCLS önerileri doğrultusunda Müller Hinton Agarda disk difüzyon yöntemi ile standart 1 mg oksasilin diski (Oxoid) kullanılarak, metisilin direnci tekrar çalışılmıştır. 24 saat inkübasyon sonucunda oksasilin (1 mg) *S. aureus* için ≥ 13 mm duyarlı, 11-12 mm orta derece duyarlı, ≤ 10 mm dirençli olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Burun kültürü yapılan 400 kişinin 73' (%18)' ünde *S.aureus* ve çeşitli Gram negatif bakteri üremesi tespit edilmiştir. (Tablo 1). *S. aureus* 1998 yılında 12 (%7,2), 1999 yılında ise 33 (% 14) kişide saptanmış olup metisilin direnci ise sırasıyla % 16,6

Tablo 1.Hastane personelinde burun kültüründeki üremelerin türlerine göre dağılımı

Üreyen bakteriler	1998(n 165)	1999(n 235)	Toplam(n 400)
	n	n	n
MSSA	10	29	39
MRSA	2	4	6
<i>K. oxytoca</i>	4	5	9
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	8
<i>P. mirabilis</i>	3	1	4
<i>E. aerogenes</i>	1	2	3
<i>E. cloacae</i>	1	1	2
<i>A. baumannii</i>	-	1	1
<i>C. freundii</i>	-	1	1
Toplam	25	48	73

Tablo 2.S.aureus ve MRSA göre dağılımı

	1998 Yılı		1999 Yılı		Toplam	
	<i>S.aureus</i>	MRSA	<i>S.aureus</i>	MRSA	<i>S.aureus</i>	MRSA
Doktor(28-44)	3	1	8(1)*	1	13	2
Hemşire(105-137)	7	1	14(2)*	1	23	2
Teknisyen(22-38)	-	-	5	1	6	1
Hizmetli(10-16)	-	-	2	1	3	1
Toplam(165-235)	10	2	29	4	45	6

*1998 yılında tespit edilen *S. aureus* taşıyıcılarında 1999 yılında tekrar saptanmıştır.

Tablo 3.Üreyen mikroorganizmaların kemoterapötiklere duyarlılıkları(%)

Saptanan Bakteriler	Kemoterapötikler									
	CC	E	GM	OFX	P	VA	TEIC	TMP/S		
MSSA (n 39)	77	77	87	95	25	100	100	87		
MRSA (n 6)	50	66	83	83	17	100	100	83		
	AM	AMC	C	CRO	CIP	GM	IPM	TE	TMP/S	TM
K. oxytoca (n 9)	33	44	--	78	89	89	100	78	78	89
K. pneumoniae (n 8)	37	50	--	75	100	75	100	75	75	87
P. mirabilis (n 4)	25	50	--	50	75	75	100	75	50	75
E. aerogenes (n 3)	33	66	--	66	66	66	100	66	66	100
E. cloacae (n 2)	50	50	--	100	100	50	100	50	50	100
A. baumannii (n 1)	0	0	--	100	100	100	100	0	100	100
C. freundii (n 1)	0	100	--	100	100	100	100	100	0	100

Not:CC:Klindamisin, E:Eritromisin, GM:Gentamisin, OFX:Ofloksasin, OX:Oksasilin, P:Penisilin, TEIC:Teikoplanin, TMP/S:Trimetoprim/Sulfametoksazole, VA:Vankomisin, C:Kloramfenikol, AM:Ampisilin, AMC:Amoksilin/Klavulanik asit, CRO:Seftriakson, CIP:Siprofloksasin, IPM:İmipenem, TE:Tetrasiklin, TM:Tobramisin.

ve % 12 olarak bulunmuştur. En fazla *S. aureus* taşıyıcılığı doktorlarda tespit edilmiştir (Tablo 2). *S. aureus* suşlarının ve Gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları (% olarak) Tablo 3’ de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Hastane personelinde gerek Gram pozitif kok gerek Gram negatif çomaklara bağlı nazal taşıyıcılık genellikle hasta veya hastane ortamından alınan suşlarla olur. Personel ve hasta arasındaki bu ilişkinin, özellikle operasyon sonrası cerrahi yoğun bakım üniteleri ve dahili yoğun bakım ünitelerinde büyük bir önemi vardır.

Hastane personeli ve hospitalize hastalarda çok yüksek oranda bildirilen nazal taşıyıcılıkta en önemli mikroorganizma Gram pozitif koklardan *S. aureus*’ tur (4). Bu bakteri aynı zamanda nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (1). Nazal *S. aureus* taşıyıcılığının prevalansının yaş, ırk, antibiyotik kullanımı ve hospitalizasyon gibi faktörlerden etkilendiği, hatta farklı HLA tiplerine sahip popülasyonlarda *S. aureus* taşıyıcılık sıklığının farklı olduğu, DR3’ ün nazal *S. aureus* taşıyıcılığında predispozan faktör olduğu bildirilmiştir (4,5). *S. aureus* kolonizasyonu oluşumunda sürecin adherensle başladığı, taşıyıcı-larda mikroorganizmanın nazal epitel hücrelerine afinitesinin, taşıyıcı olmayanlara göre fazla olduğu bildirilmiştir (4). Burada rol oynayan en önemli moleküler yapının vücut sıvılarında ve mukozal yüzeylerde bulunan glikoprotein yapıda yüksek ağırlıklı fibronektin olduğu, *S. aureus*’ ta bu-

lunan fibronektin bağlayan bir proteinin fibronektine bağlandığı bildirilmektedir (6). Bundan başka adherenste *S. aureus*’ un hücre duvarında bulunan teikoik asitin de rol oynadığı bildirilmiştir (7). Burunun koku florasındaki bakterilerle olan interferens de nazal *S. aureus* taşıyıcılığında başka bir belirleyici faktördür. Literatürlerde (8,9) burunda kolonize olan *S. aureus* vb. patojen mikroor-ganizmaların hava yoluyla yara yerinin cerahat-lenmesine veya solunum yoluyla alt solunum yolu enfeksiyonu yaptıkları belirtilerek, özellikle yoğun bakım ünitesi personelinin boğaz ve burun salgılarının rutin kontrollerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Nitekim araştırma yaptığımız merkezde 1998 yılında rutin hastane enfeksiyon kontrolü çalışmalarında burnunda MRSA saptanan bir hemşireden hastanın yara yerinde aynı bakteriyle enfeksiyon meydana gelmiş, hemşirenin görev yeri değiştirilmiş ve nazal taşıyıcılık tedavisine alınmıştır. Literatür hastane personelinin hastane dışında çalışan kişilere göre daha yüksek oranda *S. aureus* taşıdıklarını ve hastalara bulaşmanın engellenmesi için taşıyıcıların tedavi edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (10).

Araştırmamızda hastane personeli arasında 1998 yılında % 7.2, 1999 yılında ise % 14 *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Saptanan *S. aureus* suşlarında 1998 yılında % 16.6, 1999 yılında ise % 14 metisilin direnci bulunmuştur. Bal ve ark (11) cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde çalışan personelde nasal *S. aureus* taşıyıcılığını % 43,6, metisilin direncini ise % 56,3 olarak; Kaleli ve ark. (12) hastane personelinde *S. aureus* taşıyıcılığını % 29,2, metisilin direncini ise

% 9 olarak bulmuşlardır. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise nasal *S. aureus* taşıyıcılığının % 14.3-52.5, metisilin direnç oranının ise % 5.8-38.3 arasında değiştiği bildirilmiştir (7,13,14). Araştırma sonuçlarımızın literatürlerle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen *S. aureus* taşıyıcılarına yeni bir topikal ajan olan mupirosin günde üç kez beş gün süreyle uygulanmış ve yapılan kontrollerde eradikasyonun sağlandığı belirlenmiştir. 1999 yılındaki çalışmada doktorlardan 1 (% 11), hemşirelerden 2 (% 14.5) kişide tekrar *S. aureus* izole edilmiştir. Bunun literatürde %10-20 olarak bildirilen aralıklı nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. *S. aureus* taşıyıcılığının mesleklere göre dağılımına baktığımızda bazı çalışmalarda (12,15) bildirildiği gibi en fazla taşıyıcılık doktorlarda tespit edilmiştir.

Araştırmamızda nazal Gram negatif çomak kolonizasyonu %7 olarak tespit edilmiş, bakteri olarak da ilk iki sırayı *K. oxytoca* ve *K. pneumoniae* almıştır. Literatür, Gram negatif çomakların fibronektine bağlanmasını sağlayan bir proteine sahip olmadıkları için fibronektine spesifik bağlanmayı gerçekleştiremediklerini belirtmektedir(6).

İzole edilen suşlara değişik antibiyotiklerin etkinliklerini incelediğimizde glikopeptitler % 100 ile hem MRSA hem de MSSA suşlarına en etkili, penisilin ise en az etkili antibiyotikler olarak saptanmış. Mert ve ark (16). tarama yaptıkları 300 kişiden izole ettikleri *S. aureus* suşlarına en etkili glikopeptitleri en az etkili antibiyotik olarak penisilini tespit etmişlerdir. Tewodros ve ark (17) da beş farklı hastanenin cerrahi personelinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarına karşı yine glikopeptitlerin en etkili, penisilinin ise en az etkili antibiyotikler olduğunu bildirmişlerdir. Literatürlerde MRSA suşlarında glikopeptitlerden vankomisine karşı yüksek ya da düşük düzeyde toleran suşların belirlendiği, 1997 yılında ABD’ de ve Japonya’ da MRSA suşlarında az sayıda da olsa vankomisin duyarlılığının azalması ve MİK değerlerinin yükseldiği (MİK:8 mg/ml) bildirilmiş daha sonra bu suşların vankomisine heterojen direnç gösteren suşlar olduğu belirtilmiştir (18,19,20,21,22). Araştırmamızda nazal kökenli MRSA ve MSSA suşları arasında diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarında farklılık belirlenmiş, MRSA suşlarının diğer antibiyotikle-

re karşı daha dirençli olduğu tespit edilmiş, Avrupa’da klinik izolatlarla yapılan bir çalışmada metisilin dirençli suşlarda aminoglikozit direnci % 4-6 arasında, metisilin duyarlı suşlarda ise % 65-93 olarak bildirilmiştir (23). İmipenem ise yine % 100 ile Gram negatif suşlara karşı en etkili antibiyotikler olarak tespit edilmiştir. İmipenem etkinliğinin ilk sırada olmasının bu antibiyotiğin hidroksietil yan zincirinin diğer beta laktamazlardan farklı olarak trans pozisyonunda olması, kromozomal ve plazmide bağlı beta-laktamazlara karşı dirençli olması ve MIC değerinin inokulum büyüklüğünden etkilenmemesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ampisilin ise Gram negatiflere en az etkili antibiyotik olarak saptanmıştır. Araştırmacının (24) aynı merkezde aynı dönemde 351 Gram negatif nozokomiyal suşla yaptığı direnç surveyans çalışmasında klinik izolatlarda imipeneme karşı % 16.4 direnç saptanmıştır. Hastane personelinin burnundan izole edilen Gram negatif çomaklarda duyarlılık oranının % 100 olması, bu bakterilerin buruna geçici olarak yerleşmiş olabileceğini ve hastane florasına ait suşlarla ilişkili olamayabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Sonuç olarak çoğunlukla *S. aureus* az da olsa Gram negatif çomak kolonizasyonuna bağlı gelişebilecek hastane infeksiyonlarının önlenmesinde, hastane personelinin özellikle yoğun bakım personelinin portör taramalarının periyodik olarak araştırılması, izlenmesi, tedavi edilmesi ve personele gerekli eğitimin verilmesinin önemli bir adım olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Mandel GL, Bennet JE, Raphael D: Principles and Practice of Infectious Diseases. p 1754, 4th Ed, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 2- Scully BE, Briones F, Gu J, Neu HC: Mupirocin treatment of nasal Staphylococcal colonisation, Arch Intern Med 152: 353 (1992).
- 3- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 9 th Ed, informational supplement. M2-A6 and m7-A4. (1999).
- 4- Casewell MW, Hill RLR: The carrier state: meticillin resistance Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 18(suppl A): 1 (1986).
- 5- Kinsman OS, McKenna R, Noble WC: Association between histocompatibility antigens (HLA) and nasal carriage of Staphylococcus aureus. J Med Microbiol 16:215

(1983).

6- Struelens MJ, Mertens R: National survey of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals: detection methods, prevalence trends and infection control measures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1: 56 (1994).

7- Çetinkaya Y, Ünal S: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları : Epidemiyolojisi ve kontrol. *Flora* 1(3 Ek) :3 (1996).

8- Cruse P: Surgical infection : Incisional wounds. “ Bennet JV, Brachman PS (eds): Hospital Infection” p 423, second Ed, Little Brown and Company, Boston/Toronto (1986).

9- Sanford JP: Lower respiratory tract infection. “Bennet JV, Brachman PS (eds): Hospital Infection” p 385, second Ed, Little Brown and Company, Boston/Toronto (1986).

10- Goldman DA: Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and Group-A Streptococci. “ Bennet JV, Brachman PS (eds): Hospital Infection” p 483, second Ed, Little Brown and Company, Boston/Toronto (1986).

11- Bal Ç, Aydın MD, Anğ Ö: Tıp personelinde nazal stafilokok kolonizasyonu. *İnfek Derg* 11: 237 (1997).

12- Kaleli İ, Özen N, Yalçın AN, Akşit F: Hastane personelinde burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının saptanması. *İnfek Derg* 11:243 (1997).

13- Kluytmans J, Van Belkum, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risk. *Clin Microbiol Rev* 10: 505 (1997).

14- Na'was T, Fakhoury J: Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by hospital staff in North Jordan. *J Hosp Infect* 17: 223 (1991).

15- Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı. *İnfek Derg* 13:195 (1999).

16- Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Eroğlu C, Sağlam S, Öztürk R: Cerrahpaşa kliniklerinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg* 10:380 (1996).

17- Tewodros W, Gedebo M: Nasal carrier rates and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and non-hospital populations, Addis Ababa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 314 (1984).

18- Hanaki H, Hiramatsu K: Combination effect of teicoplanin and various antibiotics against hetero-VRSA and VRSA. *Kansenshogaku Zasshi* 73:1048 (1999).

19- Hanaki H, Labischinski H, Sasaki K, Kuwahara-Araki K, Inaba Y, Hiramatsu K: Mechanism of vancomycin resistance in MRSA strains Mu50. *Jpn J Antibiot* 51: 237 (1998).

20- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 6;350(9092): 1670 (1997).

21- Hiramatsu K: The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 29;104(5A): 7S (1998).

22- Howe RA, Wotton M, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP: Expression and detection of hetero-vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 44: 675 (1999).

23- Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M: The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 43:253 (1999).

24- Kocazeybek B, Küçükateş E, Ayyıldız A, Çakan H, Ordu A, Gülsoy Ö: Anti-microbial resistance surveillance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey: The evaluation of the prevalence of extended spectrum b-lactamase and inducible b-lactamase by using different E-test strips and direct induction methods. 3rd European Congress of Chemotherapy (2000)