

# Pediyatrik Enfeksiyonlarda Zorlu Patojen: Enterokoklar

## A Difficult Pathogen in Pediatric Infections: Enterococcus

Ümit Çelik, Emre Alhan\*

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

Enterokoklar gram pozitif, düşük intrinsik virülanslı fakültatif bakterilerdir. Normal insan florasında kolonize oldukları için, kültürlerin klinikte dikkatli değerlendirilmesi, gereksiz ve potansiyel yan etkili antimikrobiyal kullanımdan kaçınmak için önemlidir. Ayrıca intrensek ve sonradan kazanılmış antibiyotik direncinden dolayı son yıllarda hastane enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilmektedirler. Bu yazıda enterokokların genel özellikleri, çocuklardaki klinik tabloları ve tedavi yöntemleri anlatılmıştır. (*Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 58-66)

**Anahtar kelimeler:** Enterokokkal enfeksiyonlar, çocuk

### Summary

Enterococci are gram-positive, facultative bacteria with low intrinsic virulence. Since enterococci constitute part of the normal colonizing flora, careful clinical interpretation of cultures that grow enterococci is paramount to avoid unnecessary and potentially deleterious antimicrobial therapy. Due to the fact that they have intrinsic and acquired resistance to many antimicrobial agents, they have been one of the most frequently isolated microorganisms from hospital infection in recent years.

In this article, enterococci bacteria, clinical characteristics in children and treatment were described. (*J Pediatr Inf* 2008; 2: 58-66)

**Key words:** Enterococcal infections, child

### Giriş

Enterokoklar virülans faktörlerine sahip olmamalarına rağmen, çevre şartlarına dayanıklı olmaları, çeşitli antibiyotiklere intrensek direnç göstermeleri ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı, son on yıldır hastane enfeksiyonlarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır.

Enterokokların ciddi bir patojen haline gelmeleri birçok nedenden kaynaklanmaktadır (1). Duyarlı popülasyonun hızındaki artış (immün eksiklikli ve kritik hastalar), intravasküler kateter kullanımındaki artış, hastanede yatış süresinde uzama, antibiyotiklerin yoğun kullanımı (özellikle sefalosporinler ve antistafilokkal penisilinlerin) enterokokları intrensek olarak dirençli hale getirmiştir. Önceleri enterokokkal enfeksiyonların genellikle hastanın kendi florasından kaynaklanan endojen enfeksiyonlar olduğu düşünülmekteydi.

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, enterokokların ekzojen yolla da yayılabileceği gösterilmiştir. Özellikle dirençli enterokok türleri, hastadan hastaya veya kolonize hastane personeli tarafından hastalara bulaştırılabilmekte ve böylece hastane içinde veya hastaneler arasında kolaylıkla yayılabilmektedir (2,3).

Vankomisine dirençli enterokok epidemiyolojisi Avrupa ve ABD’de farklılıklar göstermektedir. Avrupa’da VRE sıklıkla hayvanlardan izole edilmiş ve bu da tarımsal endüstride avoparcinin yoğun kullanımına bağlanmıştır. Bu nedenle 1997’de avoparcin tarım sektöründe kullanımdan kaldırılmıştır (4). Avrupa’da hastanelerde raporlanan VRE oranı düşük olmasına rağmen, hem gaita hem de klinik örneklerde giderek sıklığı artmaktadır. Öte yandan ABD’de avoparcin hiçbir zaman kullanılmadığı için VRE hayvanlarda ve sağlıklı kişilerde izole edilememiştir. Bu-

Geliş Tarihi: 20.05.2008  
Kabul Tarihi: 11.06.2008

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence Address**  
Dr. Ümit Çelik  
Çukurova Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk  
Enfeksiyon Bilim Dalı  
Adana, Türkiye  
Tel.: +90 322 338 60 60  
E-posta  
adresi:ucelik@cu.edu.tr

nunla birlikte, nozokomiyal VRE enfeksiyonu ABD'de Avrupa'ya göre daha yaygındır. Son yayınlar, hastaneye yatırılan hastalarda VRE'den metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a *VanA* geninin horizontal yayılımının yüksek düzeyde vankomisin direncine neden olduğunu göstermiştir (5-7).

## Mikrobiyoloji

Enterokoklar tekli, ikili ya da kısa zincirler halinde görülen, fakültatif anaerob, Gram pozitif koklardır. Mikroskopik olarak streptokok türlerinden ayırt edilemezler. Bazen Gram pozitif kokobasil şeklinde görülebilirler. Katalaz negatiftir, fakat bazı kökenlerinde 'pseudo catalase' yapımı vardır (8). Alfa, beta veya gama hemoliz yapabilirler. Kuruluk, yüksek ısı gibi çevresel koşullara ve bazı anti-septiklere dayanıklı olup, cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilmeleri nedeniyle, hastane enfeksiyonları için çok önemli bir patojendir.

Bugüne kadar 35 tip enterokok tanımlanmıştır. Ama klinik olarak en önemli iki patojen *E. faecalis* ve *E. faecium*'dur. Tüm enterokok enfeksiyonlarının %80'inden bu iki mikroorganizma sorumludur. *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*, *E. durans*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum* ve *E. mundtii* de daha az sıklıkla insanlarda enfeksiyona neden olur.

Ticari paneller enterokokların tiplendirilmesinde kullanılabilir. Pulsed field gel electrophoresis (PFGE), multilokus sekans tiplendirme (MLST), randomize amplifiye polimorfik DNA (RAPD) analizi, gen sekans analizi, amplifiye fragman length polimorfizm (AFLP) analizi, ve real-time polymerase chain reaction (PCR) hem identifikasyon hem de epidemiyolojik araştırmalarda da kullanılmaktadır (9-11). Tiplendirme, tüm vakaların klinik yönetiminde önerilmemekle birlikte, ciddi invaziv enfeksiyonlarda antibiyotik seçimini etkileyebileceği için tiplendirme önerilmektedir.

## Epidemiyoloji

İnsanlarda, esas olarak gastrointestinal florada bulunmaları nedeni ile gerek hastane gerekse hastane dışı ortamda endojen kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. İnfantlar doğumdan hemen sonra kolonize olmaktadır. *E. faecalis* diğer enterokok türlerine göre dışkıda daha yüksek oranda bulunmaktadır (1,12). Hastane ortamında bulunan stetoskop, kapı tokmağı, yatak, komidin gibi cansız maddeler üzerinde uzun süre yaşayabilmektedir. Dirençli enterokokların yayılımına elektronik termometreler de yardım edebilir. Bu nedenle enterokoklar gerek cansız maddeler aracılığı ile, gerekse sağlık personeli ile hastadan hastaya taşınarak hastane enfeksiyonu etkeni olarak salgınlarına yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, enterokokların hastadan

hastaya ve hatta hastaneler arası yayılabilmesinde bu bakterilerin normal barsak florasında bulunmasının temel risk faktörü olduğunu göstermiştir (1). Nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan enterokok türleri sağlık personelinin ellerinden ve hastane ile bakım evlerindeki çevresel kaynaklardan izole edilmiştir.

Enterokokkal enfeksiyonların insidansındaki artış yalnız erişkin hastalarla sınırlı değildir. En önemli etkilerini yenidoğan, çocuk yoğun bakım üniteleri ve hematolojik-onkoloji ünitelerinde göstermiştir. 1999 yılında 29 farklı yenidoğan ünitesinde 827 yenidoğan taranmış ve enterokoklar, koagülaz negatif stafilkokoklar ve kandidalardan sonra üçüncü sıklıkta etken olarak identifiye edilmiştir (13). Tipik olarak, *E. faecalis* tüm klinik enterokokkal enfeksiyonların en sık nedenidir.

Antibiyotik direncinin epidemiyolojisi de değişmiştir. Özellikle ampisilin-dirençli *E. faecium* suşlarının artışı dramatiktir. 2001 yılı European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSS) verilerine göre 841 kan izolatının %71'i aminopenisilinlere dirençlidir (14). Rezistans oranı İrlanda için %40, Avusturya için %86 olarak bildirilmiştir. Ampisilin dirençli *E. faecium* suşlarında plazmid aracılı yüksek düzeyde glikopeptid direnci ilk kez 1988'de bildirilmiştir (15,16). ABD'de 1995-2002 yılları arasında izolatlar glikopeptid direnci açısından değerlendirilmiş ve *E. faecium* suşlarında *E. faecalis*'e oranla çok belirgin bir direnç artışı tespit edilmiştir (17).

Türkiye'de vankomisin dirençli ilk *E. faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden Vural ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu suş, malign histiyositozis tanısı almış bronkopulmoner enfeksiyonu olan 11 aylık bir erkek çocuktan, 15 gün arayla alınmış iki ayrı plevra sıvısından izole edilmiştir. Bu suşta aynı zamanda yüksek düzeyde gentamisin direnci de saptanmıştır (18).

Oxazolidinonlar rezistan enfeksiyonların tedavisinde kortarıcı gibi görünse de 2001'de, Gonzales beş hastada linezolid dirençli *E. faecium* rapor etmiştir (19). Ardından da sporadik vakalar bildirilmiştir (19-24). ABD'de 2004 yılında *E. faecalis* ve *E. faecium* için linezolid hassasiyeti sırasıyla %99.5 ve %96.4 olarak raporlanmıştır (25).

## Direnç Gelişim Mekanizmaları

Enterokoklar sefalosporinler, monobaktamlar ve anti-stafilokokkal penisilinlere intrensek direnç gösterirken, düşük veya orta derecede klindamisin ve aminoglikozid direnci göstermektedirler. 'Duyarlı' enterokoklar bile, duyarlı streptokoklara göre kat be kat daha az beta-laktam antibiyotik duyarlılığı göstermektedir (26). Beta laktamlar için azalmış affinite, enterokokların penisilin bağlayan proteinlere azalmış affinitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak bazı suşlar beta laktamlara tolerans göstermektedirler.

Ampisilin, duyarlı enterokkal enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilir. Beta-laktam monoterapinin endokardit tedavisinde suboptimal olduğu kanıtlanmış ve bu nedenle aminoglikozidlerden genelde gentamisinle kombine edilmesi önerilmiştir. Beraber kullanıldığında ise, hücre duvarına aktif antibiyotikler ile aminoglikozidlerin selüler aktivitesi kolaylaştırılır ve sinerjistik etki elde edilir. Genelde *E. faecium*, *E. faecalis*'e göre beta laktamlara daha dirençlidir. The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ciddi enfeksiyonlarda tüm izolatların beta laktamaz üretimi açısından test edilmesini önermektedir (27). Bu izolatlar beta laktamaz inhibitör kombinasyonla daha etkili olarak tedavi edilmektedir (26).

Yüksek düzeyde penisilin direncinin penisilinazlarla ilişkili olamayabileceği, daha çok penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerle alakalı olduğu düşünülmektedir. Glikopeptidler hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterirler. 'Dirençli' bakteriler, glikopeptidlere azalmış affinite gösteren yeni peptidoglikanlar üretmektedir. Fenotipik ve genotipik bazda 6 tip direnç gösterilmiştir. *Van A*, *B*, *D*, *F* ve *G* kazanılmış direnç ve *VanC* intrinsek kromozomal aracılı direnç göstermektedir. İndüklenmiş yüksek derecede hem vankomisin hem de teikoplanin direnci *VanA* fenotip direncidir (28,29).

*VanA* tipi dirençte, vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde direnç sözkonusudur. (Vankomisin için 64 mg/mL, teikoplanin için 16 mg/mL) *VanA* geni ilk olarak *E. faecium*'da tespit edilmiştir. Ancak *E. faecalis*, *E. durans*, *E. gallinorum*, *E. avium*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus* gibi diğer enterokok türlerinde de saptanmıştır. İndüklenebilir *VanA* direncinde, yalnızca vankomisin varlığında oluşan penisilin bağlayan proteinlerin artışı sonucunda beta-laktam antibiyotiklere karşı bir duyarlılık meydana gelmektedir.

*VanB* tipi direnç, *VanA* ligaza yapısal olarak benzerlik gösteren *VanB* ligazı ile oluşur. Kromozomal yerleşimlidir, ancak transpozon (Tn 1547, Tn 5382) veya plazmid üzerinde de olabilir ve transfer edilebilir. Bu tip direnç vankomisine değişik düzeyde direnç göstermektedir (MİK 4->1024 mg/mL) oysa teikoplanine duyarlıdır (MİK 0.5-2 mg/mL). Vankomisin tarafından indüklenirken, teikoplanin ile indüklenmez. (30).

*VanC* tipi dirençte, vankomisine düşük düzeyde direnç sözkonusudur. *VanC* tipi dirence sahip olan suşlar teikoplanine duyarlıdır. Yapısal olarak indüklenemez ve transfer edilemezler (30).

*VanD* tipi direnç, sadece *E. faecium*'da bildirilmiştir. Hem vankomisine hem de teikoplanine dirençlidir. *VanD* geni kromozomaldır ve konjugasyon ile transfer edilemez (30).

*VanE* tipi direnç, *E. faecalis* BM4405 izolatında tanımlanmıştır. Düşük düzeyde vankomisin direnci (MİK 16mg/mL) sözkonusudur, oysa teikoplanine duyarlıdır.

*VanG* tipi direnç ilk olarak *E. faecalis* WCH9 suşunda tanımlanmıştır. Tipik olarak vankomisine düşük düzeyde dirençli (MİK 12-16 mg/mL), teikoplanine ise duyarlıdır (MİK 0.5 mg/mL).

## Enterokokkal Enfeksiyonlar

Enterokoklar klinik olarak en sık üst üriner sistem enfeksiyonları ve ürosepsise neden olmaktadır. Ayrıca, kolonize yaralarda bulunarak yara enfeksiyonuna yol açabilirler. Ancak, yanık veya kronik ülserlerde bulunan enterokokların varlığı her zaman enfeksiyon olarak yorumlanmamalıdır.

Enterokoklar toplumsal kaynaklı neonatal sepsis ve endokarditinde nedeni olabilirler. Bununla birlikte neonatal bakteremili vakaların çoğu, daha büyük yenidoğanlar olup, uzun süre yoğun bakımda yatış öyküsü olan, yoğun antimikrobiyal ilaç kullanılan vakalardır. Hastanede yatan hastalarda daha çok kan akımı enfeksiyonlarına, ürosepsise, intraabdominal sepsise yol açarken, daha nadiren de menenjit, pnömoni-kemik-eklem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1). Aşağıda, enterokoklara bağlı sık görülen enfeksiyonlar tartışılmıştır.

## Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE)

Enterokokların en sık neden olduğu enfeksiyonlar ÜSE'dir. Enterokokkal enfeksiyonlar daha çok altta yatan üriner anomalileri olan kişilerde enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmektedirler (31,32). Komplike olmamış sistit, perinefritik apse ve prostatite neden olabilmektedirler. Çoğu enterokokkal ÜSE'ler nozokomiyal kökenlidir. Kuzey Amerika'da bir poliklinikte takip edilen 1ay-99 yaş arası hastaların idrar izolatlarının %6.6'sında etken olarak enterokoklar izole edilmiştir (33). Benzer olarak İngiltere'den yapılmış bir yayında 1291 üriner izolatın %6'sının enfeksiyon etkeni olarak enterokoklar bulunmuştur (34).

Enterokok enfeksiyonlarındaki olası risk faktörleri; alet kullanımı, yapısal anomaliler ve önceden antimikrobiyal kullanımıdır. Cerrahi ihtiyacı olan, tekrarlayan skarları bulunan hastaların prognozu bu riskleri taşımayanlara göre daha kötüdür.

Yoğun bakımda izlenen hastaların enfeksiyon alanları erişkin hastalardan farklılık göstermektedir. Örneğin; erişkinlerde en sık nozokomiyal enfeksiyon odağı ÜSE iken, çocuklarda ÜSE ve primer kan akımı enfeksiyonları eşit sıklıkta görülmektedir. Nozokomiyal ÜSE'de yaşla ilişkili bir risk de bildirilmiştir. ÜSE sıklığı 2 ay ve altındaki çocuklarda %12, 12 yaş üzerinde ise %22'dir. Bunlar arasında enterokoklar %10.3 oranında görülmektedir (35). Günümüze kadar toplum kökenli ÜSE'de glikopeptid rezistansı önemli bir problem gibi görülmezken, nozokomiyal ÜSE içinde bu durum geçerlidir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, nozokomial üriner sistem enfeksiyonları değerlendirilmiş ve enterokoklar %6.9 sıklığı ile *E. coli* ve kandidalardan sonra 3. etken olarak izole edilmiştir (36).

### Kan Akımı Enfeksiyonları

Sık olarak nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonlarda sık görülen bir etkidir. Hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım ünitelerinde de gitikçe artan oranlarda görülmeye başlanmıştır.

Nozokomiyal kaynaklı enterokokkal bakteriyemilerin çoğunda infektif endokardit birlikteliği yoktur, ancak hastane dışında gelişen bakteriyemilerin 1/3'ünde endokardit olaya eşlik etmektedir. Enterokoklar, pozitif kan kültürlerinin yaklaşık %5'inden izole edilmektedirler. Enterokokların neden olduğu bakteremide en sık görülen odak (%19-24) üriner sistemdir. Enterokokkal bakteremiler, %40'a varan oranlarda polimikrobiyaldir ve mortaliteleri yüksektir. Tek başına enterokokların etken olduğu bakteremilerde ise mortalite %28 civarındadır. Primer enterokokkal bakteremiler daha çok immün eksiklikli hastalarda ve monomikrobiyal olarak görülmekte olup, kaynak genellikle gastrointestinal sistemdir.

### Neonatal Sepsis

Enterokoklar, erken başlangıçlı neonatal sepsisin nadir etkeni olsa da, salgın dönemlerinde daha yüksek oranlarda görülmektedir (37-40). Enterokoklar, neonatal bakteremi ve septisemi vakalarının yaklaşık %10'undan sorumlu olup, yıldan yıla bu oran artmaktadır. Bunun nedeninin; nozokomiyal yayılım ve prematürlerin yaşam sürelerindeki artış olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyon dağılımı kateter ilişkili enfeksiyon %23, menenjit ve pnömoni %15 oranında görülmüş ve eş zamanlı nekrotizan enterokolit vakaları bildirilmiştir (41).

Enterokok enfeksiyonlarında etkilenen infantların daha küçük prematürel ve düşük doğum ağırlıklı bebekler olduğu ve daha çok nozokomiyal salgınlarda görülmeye eğilimli oldukları rapor edilmiştir (42,43). Bu yaş grubunda enterokokkal bakteremi için risk faktörleri; uzamış hastane yatışı, uzun süre antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter kullanımı ve nekrotizan enterokolittir.

### Yenidoğan Sonrası Enfeksiyonları

Boulanger ve ark., 18'i infant ve 32'si çocuk olan 50 enterokok bakteremisi vakasının %82'sinin nozokomiyal kökenli, %92'sinin ise altta yatan ek bir patolojisi varlığını ve çoğununda yakınlarda geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (42). Christie ve ark. 83 epizodun %69'unun nozokomiyal kökenli, komorbiditenin ise %81 olduğunu raporlamışlardır. Enfeksiyon için

risk faktörler; invaziv prosedürler, santral kateter, ventilasyon, drenaj tüpü ve antimikrobiyal kullanımıdır (43).

*E. faecalis* en sık görülen patojen olarak bildirilmektedir. Birmingham çalışmasında ise etken olarak, *E. faecalis* ve *E. faecium* eşit sıklıkta bulunmuştur.

Benzer olarak Das ve ark., 75 epizotta, sıklıkla altta yatan bir hastalık olduğunu (%89), önceden antimikrobiyal kullanımının (%64), nozokomiyal kazanımın (%63) ve polimikrobiyal enfeksiyonun sık olduğunu (%35) belirtmişlerdir (44).

### Kateter-İlişkili Bakteremi

Genellikle yoğun bakım ünitelerinde izlenen çocuklarda görülmektedir ki, bu üniteler kateterlerin en sık kullanıldığı yerlerdir. Ayrıca tünelli alet yerleştirilen onkoloji hastalarında ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı olan infantlarda da enterokoklar görülmektedir. 2002'de Sandoe ve ark.'nın bildirdiği 61 enterokokkal kateter ilişkili enfeksiyon epizodunda, sadece 7 vakanın çocuk olduğu görülmüştür. Dört hastaya, hücre duvar ajanları ve aminoglikozidler uygulanmış ve bu vakalara kateter uzaklaştırma uygulanmamış ve uygun antimikrobiyal kullanıldığı kateter kurtarmanın mümkün olabileceği sonucuna varmışlardır (45).

Çocuklarda ve infantlarda replasman seçenekleri kısıtlı olabileceği için, kateter kurtarma kritik bir konudur. Genel olarak kateter geçici yerleştirmişse de, kateter yenileme önerilmektedir. Tünelli kateterlerde, hasta stabilize, komplike olmamışsa, kateter kurtarma uygulanabilir (46). Bu konuda iki yaklaşım kabul görmektedir: Bunlardan birincisi, enfekte alana antibiyotiklerin direkt uygulanması, diğeri ise sistemik antibiyotiklere ek olarak antibiyotik kilit terapisi uygulanması yöntemidir. Kateter çıkarılması endikasyonları, uygun tedaviye rağmen persistan bakteremi, hemodinamik instabilite, komplikasyon mevcudiyeti, septik tromboz, metastatik yayılım ve endokardittir. Kateter enfeksiyonlarındaki virulans faktörleri net olarak tanımlanmadıkça de, bioprotetik karakterler, esp geni, biyofilm yapısının enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### Endokardit

Enterokoklar, streptokok ve stafilokoklardan sonra endokarditin üçüncü sıklıkta nedeni olmasına karşılık, endokardit enterokokkal baktereminin nadir bir komplikasyonu olarak görülmektedir (47,48). Endokardit yaşamın uç dönemlerinde görülmeye eğilimlidir. Enterokokkal endokardit çocuklarda nadir bir bulgudur. Japonya'dan yapılan bir çalışmada, 188 vakanın sadece 1'inde enterokoklar etken olarak bildirilmiştir (49). Kanada'da ise, 18 yaşından küçük 56 vakanın sadece birinde, polimikrobiyal floranın etkenlerinden birisi olarak üretilmiştir (50). Enterokokkal

enfeksiyonu olan infant veya çocuklarda, eğer alta yatan konjenital kalp hastalığı varsa veya uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen bakteremi devam ediyorsa endokarditten şüphelenilmelidir. Tüm enterokokal endokarditlerde en sık izole edilen suş *E. faecalis* olup, bunu *E. faecium* izlemektedir.

### İntra-abdominal Enfeksiyon

Enterokoklar barsakta bulunan diğer aerob ve anaerob bakterilerle birlikte polimikrobiyal floranın bir parçası olduğu için, ikinci sıklıkta izole edildikleri enfeksiyonlar intraabdominal enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarda, *E. coli* veya *Bacteroides* spp'e göre daha az oranda bakteriyemi yapmaktadır. Enterokokların mikst intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlardaki rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da, iyi bilinen, bu mikroorganizmaların siroz veya nefrotik sendromlu hastalardaki spontan peritonit ve peritoneal diyalizli hastalardaki peritonitin etkeni olduğudur.

Enterokokkal kan akımı enfeksiyonlarında gastrointestinal traktus vakaların %14-16'ında esas odak gibi görünmektedir. Yenidoğanlarda bu oran daha da yüksektir. Gastrointestinal içerik enterokokkal enfeksiyonların gelişiminde önemli bir faktördür. Neonatal nekrotizan enterokolit ve neonatal abdominal cerrahi, intraabdominal enterokokkal sepsis gelişimi için de önemli risk faktörleridir.

Saf enterokokkal peritonit abdominal cerrahi veya travma komplikasyonu olarak görülür. Akut salpenjit veya endometrit komplikasyonu olarak abse veya bakteriyemi nedeni olabilmektedirler. İntraabdominal enfeksiyondan kaynaklanan enterokokal bakteriyemilerde mortalite %40 civarındadır.

### Menenjit

Enterokokkal menenjit spontan veya postoperatif olarak her yaşta gözlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda enterokoklara bağlı menenjit oranının %0-3 olduğu görülmüştür (51-53). Vakaların büyük bir kısmı, bir yaşın altındaki çocuklardır. Çocukların çoğunun alta yatan predispoze faktörü ise geçirilmiş nörocerrahi öyküsünün olmasıdır. Prematürel, çocuklarda en sık rastlanılan komorbid durumdur. Tayvan'da yarısı çocuk olan 12 enterokok menenjiti olgusu değerlendirilmiş, çoğunda etkenin *E. faecalis* olduğu ve erişkin hastaların aksine çocuk hastalarda alta yatan bir santral sinir sistemi patolojisinin olduğu bildirilmiştir. Bu seride; santral sinir sistemi kateterizasyonunun en önemli risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Pintado'nun 39 vakalık enterokok menenjiti serisinde, spontan menenjit gelişen hastaların semptomlarının ateş, değişken mental durum, baş ağrısı gibi diğer menenjit etkenlerinin semptomlarına benzer olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların bir nedeninin de, hastaların daha çok yenidoğan

olmasından kaynaklanabileceği rapor edilmiştir. Enterokoklara bağlı menenjitte mortalite oranı, toplumsal kökenli menenjitten daha yüksektir (54).

### İmmünsüprese Hastalar

Böbrek transplant hastalarında enterokoklar sıklıkla rastlanılan mikroorganizmalar olup, bakteremi, ÜSE ve cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliğinin kendisi de, VRE gelişmesi açısından bir risk faktörüdür (55). Bir çalışmada, böbrek transplant hastalarında VRE'nin fekal kolonizasyon prevalansı %13.6 olarak raporlanırken, bu oranın diğer hemodiyaliz hastaları ve yoğun bakım hastalarında gözlenenenden daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bunun da transplant öncesi ve sonrası vankomisin kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Karaciğer transplant adayı hastalarda da, transplant öncesi VRE prevalansı %3.4 iken, transplant sonrası %44'e kadar çıkmaktadır (56).

Son yıllarda malignensili hastalarda özellikle VRE enfeksiyonları ciddi bir oranda görülmeye başlanmıştır. Martar ve ark.'nın retrospektif 2115 hastayı kolonizasyon açısından değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların %4.7'sinde fekal kolonizasyon saptamışlardır. Hastaların %29'unda bakteremi gelişmiş ve bu hastaların başka anatomik alanlarında da VRE epizotları bildirilmiştir (57). Solid tümörü olan hastalarda VRE bakteremi oranı, hematolojik malignensilere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. VRE kolonizasyonunun, VRE bakteremisi gelişimi açısından pozitif prediktif değeri %29.3 iken, negatif prediktif değeri %99.9 bulunmuştur. Bu nedenle yüksek riskli hastaların nötropeni epizodu sırasındaki tedavisinde preemtif VRE tedavisinin fayda sağlayabileceği fikrine varmışlardır (57).

Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Programme (CANCER)'in toplam 32 hematoloji-onkoloji merkezinin 3970 izolatin değerlendirildiği çalışmasında, enterokoklar en sık görülen beş patojenden dördüncüsü olup, %22'isi vankomisine dirençli bulunmuştur.

ABD'den Avery ve ark. çalışmasında allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda gelişen VRE enfeksiyonuna bakılmış ve enfeksiyon primer olarak VRE'ye bağlı olmasa dahi, klinik olarak kötüye gidişle alakalı olduğu saptanmıştır (58). VRE kolonizasyonun değerlendirildiği bir çalışmada, uzun süre hastanede yatanlarda, akut myeloid lösemi vakalarında, ağır mukoziti olanlarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, başvurudan 1 ay önce antibiyotik kullanımı ve düşük albumin düzeyinin bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (59). VRE salgınlarında uzamış hospitalizasyon, sık cerrahi, yeni tecrübesiz hastane personeli risk faktörü olarak bulunmuş ve ani personel sirkülasyonundan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir.

## Tedavi

İlginç antibiyotik duyarlılık özellikleri göstermeleri ve duyarlılıklarının mikrobiyoloji laboratuvarlarınınca doğru olarak tespit edilememesi nedeniyle, Enterokok enfeksiyonlarının tedavisi oldukça zor ve karmaşıktır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarının tam olarak beta laktamaz üretimini, antibiyotik sinerjisini ve vankomisin direncini tespit etmesi gereklidir. Optimum tedavi izolatin duyarlılığına ve enfeksiyon alanına bağlıdır (1). Genelde komplike olmamış üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonlarında monoterapi yeterlidir. Ampisilin veya penisilin bu tür enfeksiyonların tedavisinde seçenek olabilir. Nitrofurantoin idrar yolu enfeksiyonu için iyi bir alternatif olabilir. Beta laktamaz üreten suşlarda amoxicillin-clavulanate ve nitrofurantoin, ampisilin veya penisiline tercih edilebilir. Yüksek düzeyde penisilin direnci veya nitrofurantoin direnci varsa, tedavi seçenekleri glikopeptidler veya linezolid olabilir. ÜSE'de glikopeptid direnci sıklığı nadirdir. Bu suşlarda nitrofurantoin hassasiyeti mevcuttur ve bu nedenle iyi bir alternatif olabilir. Nitrofurantoin rezistansı da varsa veya komplike enfeksiyonlarsa linezolid önerilebilir. İmmun sistemi baskılanmamış konakta oluşan üriner sistem, peritonit, yumuşak doku enfeksiyonu gibi derin yerleşimli ve intravasküler olmayan enfeksiyonlarda bakterisid etki gerektirmeyen tek antibiyotik ile tedavi yeterlidir. Bu enfeksiyonlarda penisilin, ampisilin veya amoksisilinden herhangi biri kullanılabilir. Önerilen tedavi süresi 7-14 gündür.

Endokardit tedavisinde hücre duvarına etkili bir ajan ve bir aminoglikozid kombinasyonu verilmelidir (1). Ancak izolatin duyarlılık paterni çok önemlidir. Duyarlı izolatlar için ampisillin veya penisilinle birlikte bir aminoglikozid kombinasyonu (gentamisin) tercih edilmektedir. Oldukça yeni bir çalışmada, monoterapi ile tedavi edilen hastaların daha ağır komplikasyonlarla seyrettiği gösterilmiştir (60).

Bazı yazarlar ampisilinin penisiline daha üstün olduğunu bildirmektedir. Penisilin allerjik hastalarda vankomisin önerilmektedir. Eğer yüksek düzeyde penisilin direnci varsa vankomisin veya teikoplaninle yer değiştirilebilir. Yüksek düzeyde aminoglikozid direncinde (gentamisin için MIC>2000 µg/ml) iyi bir bakterisidal seviyeye ulaşılmadığı için tedavide ciddi sıkıntılar çıkmaktadır. Vankomisin alan hastalarda, vankomisin düzeyi rutin olarak monitörize edilmelidir. Bununla birlikte teikoplanin verilecekse uygun kan düzeyini sağlayacak doz verilmelidir, çünkü yetersiz kan seviyesi suboptimal tedaviye neden olabilmektedir. Endokardit tedavisi mutlaka intravenöz yoldan verilmeli ve tedavi süresi 4-6 hafta arası olmalıdır. Semptomları 3 aydan kısa olan ve ampicillin veya penisilin ve gentamisinle kombine tedavi verilen kişilerde tedavi süresi 4 hafta olmalıdır. Altı haftalık tedavi ise, vankomisin veya ampisilin monoterapisi verilen ve semptomları 6 haftadan daha fazla süreli olan hastalara verilmelidir. Prostetik

kapağı olan veya prostetik materyal takılan kişilerde tedavi süresi minimum 6 hafta olmalıdır (61). Yüksek düzeyde gentamisin direnci olmadıkça kombinasyon tedavisi tedavi süresince uygulanmalıdır (62).

Penisilin-dirençli suşlar glikopeptid ile tedavi edilebilir. Gentamisinle kombinasyon tedavisinde baktereminin ve endokarditin temizlendiğinden emin olunana kadar dikkatli olunmalıdır. Linezolid glikopeptidlere alternatif olabilir. Bununla beraber ekonomik maliyeti kısıtlayıcı olabilmektedir.

Enterokokkal menenjitte kombinasyonu monoterapiyle karşılaştıran kanıt bazlı bir kılavuz yoktur. Pintado 117 enterokokkal menenjit vakasını retrospektif değerlendirdiği bir çalışmada; 44 (38%) hastaya hücre duvarına etkili bir ajan ve gentamisin kullanılırken 65 (%57) hastada ikili antienterokokkal tedavi kullanılmış ve kombinasyon tedavisi kullanımının mortalite hızını etkilemediği görüşüne varmışlardır (63). Kanıt olmasa da bazı otörler, kombinasyon tedavisini önermektedirler. Diğerleri ise kombinasyon tedavisi kullanmayı, sadece serebrospinal sıvı steril olana kadar önermektedir. Ardından yüksek doz ampisilin veya penisilinle devamını 14-21 gün olarak önermektedirler.

Kateter ilişkili enterokokkal bakteremide, acilen kateter uzaklaştırılmalıdır. Bir neonatal enterokok çalışmasında, baktereminin tüm hastalarda kateter uzaklaştırılınca kadar devam ettiği görülmüştür (41).

## VRE Tedavisi

Tedaviye başlamadan önce, kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Kolonizasyon için risk faktörleri; hastanede yatış süresi ve antimikrobiyal kullanımı (üçüncü kuşak sefalosporinler, metronidazol ve vankomisin) olarak görülmektedir. Kolonizasyon genelde haftalardan ziyade aylar zarfında oluşmaktadır (1).

Lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu gelişmeyen bir hastada; yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibakteriyel tedaviye gerek yoktur. Tedavide seçilecek ajan, antimikrobiyal duyarlılık verilerine, suşların fenotiplerine (*VanA*, *VanB*) ve diğer antimikrobiyallere direnç varlığına bağlıdır. Bazı *VanA* suşları, vankomisine dirençli *E. faecalis* enfeksiyonları, beta laktam antibiyotiklere ve gentamisine hassasiyet gösterebilirler. Vankomisine dirençli *E. faecium* ise penisilin ve ampisiline daha dirençlidir. Teikoplanin, *VanB* tipi direnç taşıyan VRE suşlarının çoğuna etkilidir. Eğer yüksek düzey aminoglikozid direnci yoksa bir aminoglikozid ile birlikte kullanılarak bakterisidal etki elde edilebilir. Ancak teikoplanin tedavisi sırasında direnç gelişebileceği de bildirilmiştir. *VanB* tipi VRE'lerin etken olduğu endokarditlerin tedavisinde teikoplanin ve diğer bir aktif ajan (örn:aminoglikozid) kombinasyonu başarılı bulunmuştur.

Çok ilaca dirençli enterokokkal enfeksiyonlarda birçok ajan araştırılmıştır. Bunlar florokinolonlar, streptograminler, oxazolidinonlar, semisentetik glikopeptidler ve glisilsiklinlerdir.

Glikopeptid-dirençli *E. faecium* suşları tipik olarak amipiline de rezistandır ve yüksek düzeyde gentamisin direnci gösterebilir. Quinupristin-dalfopristin (Synercid®) bir streptogramin antibiyotik olup protein sentezini iki farklı hedef alanı seçerek inhibe eder. Bu ajan rezistan *E. faecium* enfeksiyonlarında, çocuklarda da başarıyla kullanılmaktadır (64,65). Loeffler 127 enterokok enfeksiyonuna sahip hastanın, 131 epizodunu quinupristin-dalfopristin ile tedavi etmiş ve ve yan etki oranını %8 olarak bildirmiştir (65). Glikopeptid-dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları genellikle linezolidde hassastır. Çocuklarda prematürel de bile kullanılmış ve etkili bulunmuştur (66-69). Bakteremi tedavisinde, ÜSE, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve pnömonide kullanılmıştır. Kemiğe ve beyin zarlarına iyi penetre olmaktadır, bu nedenle dirençli Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde potansiyel olarak etkilidir. Endokardit tedavisinde de kullanılmıştır. Linezolid genellikle iyi tolere edilmektedir ve en sık gözlenen yan etkiler ishal, kusma, döküntü ve ateştir. Doz bağımlı nötropeni ve trombositopeni adultlarda bildirilmiştir, ancak bu sorun çocuklarda daha az görülmeye eğilimlidir (70,71). Reversible optik nöropati, ve irrevesibl periferik nöropati erişkinlerde daha çok uzamış tedaviyle ilgilidir (72,73). Bu bulgu mitokondrial protein sentezinin inhibisyonu ile ilgili olabilir (74). Bu nedenle uzun süre kullanımından kaçınmak gerekmektedir.

Oritavansin, yeni bir semisentetik glikopeptid olup, tüm gram pozitif patojenlere karşı (streptokok, stafilokok, VRE) bakterisid etkili olup faz III çalışmaları devam etmektedir (75).

## Sonuç

Enterokoklar, geçmişten farklı olarak günümüzde sağlığı tehdit eden ve tedavide sorun çıkaran mikroorganizmalar haline gelmişlerdir. Çok ilaca dirençli olmaları ve bu direncin gittikçe artması, güç klinik enfeksiyonlara neden olması gibi sorunlar artarak devam etmektedir. Bu nedenle tüm enfeksiyon ajanlarında olduğu gibi enterokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisinde de akılcı antibiyotik kullanılması gerekmekte ve özellikle ciddi VRE enfeksiyonuna sahip çocuk hastalar, mutlaka Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlarıyla konsülte edilmelidir.

## Kaynaklar

- Butler KM. Enterococcal Infection in Children. Seminars in Pediatric Infectious Disease 2006; 128-39.
- Moellering RC. Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992; 14: 1173-78.
- Herwaldt LA, Wenzel RP. Dynamics of hospital-acquired infection. Manual of Clinical Microbiology. 6th edition, Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1995: 169-81.
- Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? Lancet Infect Dis 2001; 1: 314-25.
- Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003; 348: 1342-7.
- Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 275-80.
- Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flanagan SE, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. Science 2003; 302: 1569-71.
- Ruoff KL, Maza L, Murtagh MS, et al. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J. Clin. Microbiol 1990; 28: 435-7.
- Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, et al. Genotyping and pre-emptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2006; 42: 739-46.
- 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.
- Nourse C, Murphy H, Byrne C, et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. Eur J Pediatr 1998; 157: 20-7.
- Luginbuhl LM, Rotbart HA, Facklam RR, et al. Neonatal enterococcal sepsis: case-control study and description of an outbreak. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 1022-26.
- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139: 821-7.
- (www.rivm.nl.earss).
- LeClerq R, Derlot I, Duval J, et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-61.
- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, et al. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57-8.
- Rudy M, Zientara M, Bek T, et al. Occurrence of antibiotic resistant enterococci in clinical specimens from a pediatric hospital. Pol J Microbiol 2005; 54: 77-80.
- Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, ve ark. Vankomisine dirençli *E. faecium* suşu. Ankem Derg, 1999; 13: 1-5.
- Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, et al. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. Lancet 2001; 357: 1179.
- Rahim S, Pillai SK, Gold HS, et al. Linezolid-resistant, vancomycin resistant *Enterococcus faecium* infection in patients without prior exposure to linezolid. Clin Infect Dis 2003; 36: 146-8.
- Krawczyk B, Samet A, Bronk M, et al. Emerging linezolid-resistant vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from a patient of a haematological unit in Poland. Pol J Microbiol 2004; 53: 193-6.
- Burleson BS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. *Enterococcus faecalis* resistant to linezolid: case series and review of the literature. Pharmacotherapy 2004; 24: 1225-31.
- Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 787-9.

24. Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, et al. In vitro activity of linezolid against key gram-positive organisms isolated in the united states: results of the LEADER 2004 surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5024-32.
25. Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, et al. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 279-87.
26. Arias, CA, Murray, BE UpToDate 13.3. 8-2-2005
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically Approved standard. Document M7-A6. Approved Standard Document 2006
28. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, et al. 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.
29. Clark NC, Weigel LM, Patel JB, et al. Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 470-2.
30. Başustaoğlu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2004: 141-58.
31. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, et al. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 1999; 770-71.
32. Bitsori M, Maraki S, Raissaki M, et al. Community-acquired enterococcal urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2005; 1583-86.
33. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 380-88.
34. Farrell DJ, Morrissey I, De RD, et al. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003; 46: 94-100.
35. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1999; 103:e39.
36. Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med J* 2006; 55: 188-93.
37. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-9.
38. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
39. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
40. McNeeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ. Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 800-05.
41. Dobson SR, Baker CJ: Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. *Pediatrics* 1990; 85: 165-71.
42. Boulanger JM, Ford-Jones EL, Matlow AG. Enterococcal bacteremia in a pediatric institution: a four-year review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 847-56.
43. Christie C, Hammond J, Reising S, et al. Clinical and molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in a pediatric teaching hospital. *J Pediatr* 1994; 125: 392-9.
44. Das I, Gray J. Enterococcal bacteremia in children: a review of seventy five episodes in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1154-8.
45. Sandoe JA, Whitherden IR, Au-Yeung HC, et al. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 1 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 577-82.
46. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
47. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: 394-434.
48. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002; 109: 931-43.
49. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, et al. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. *Circ J* 2005; 69: 1266-70.
50. Carceller A, Lebel MH, Larose G, et al. New trends in pediatric endocarditis. *An Pediatr* 2005; 63: 396-402.
51. Anon. Bacterial meningitis in Canada: hospitalizations (1994-2001). *Can Commun Dis Rep* 2005; 31: 241-7.
52. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
53. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-59.
54. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, et al. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 346-64.
55. Freitas MCS, Pacheco-Silva A, Barbosa D, Silbert S, Sader H, Sesso R, Camargo LFA. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus fecal* colonization among kidney transplant patients. *BMC Infectious Diseases* 2006; 133: 1-7.
56. Bakir M, Bova JL, Newell KA, Millis JM, Buell JF, Arnow PM. Epidemiology and clinical consequences of vancomycin-resistant *enterococci* in liver transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 1032-7.
57. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant enterococcus among patients with cancer. *AJIC* 2006; 34: 534-6.
58. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, Sobecks R, Kuczkowski E, Andresen S, Mossad S, Shamp J, Curtis J, Kosar J, Sands K, Serafin M, Bolwell B. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 497-9.
59. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* 2002; 116: 826-33.



60. Martínez Odriozola P, Muñoz Sánchez J, Arriola Martínez P, Lizarralde Palacios E, Santamaría Jáuregui JM, Zuazo Meabe J, Cisterna Cáncer R, de la Villa FM. Enterococcal infective endocarditis: Description of 12 cases. *An Med Interna*. 2007; 24: 539-42.
61. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al: Unique features of infective endocarditis in childhood. *Pediatrics* 2002; 109: 931-43.
62. Linden PK. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE.) *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 632-45.
63. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, et al: Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 346-64.
64. Gray JW, Darbyshire PJ, Beath SV, et al. Experience with quinupristin/ dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 234-8.
65. Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, et al. Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 950-6.
66. Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, et al. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 193-200.
67. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677-86.
68. Kaplan SL. Use of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 870-2.
69. Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 172-7.
70. Bishop E, Melvani S, Howden BP, et al. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1599-602.
71. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 186-92.
72. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006; 66: 595-8.
73. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1137-44.
74. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1111-7.
75. Poulakou G, Giamarellou H. Oritavancin: a new promising agent in the treatment of infections due to Gram-positive pathogens. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17: 225-43.