

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci

Antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from various clinical samples

Murat ARAL¹, Nuriye İsmihan Ece PAKÖZ¹, İbrahim ARAL², Serpil DOĞAN¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ocak 2007-Mayıs 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen numunelerden izole edilen 158 *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının *in vitro* antibiyotik duyarlılık oranlarının araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Kültürü yapılmak üzere gönderilen örnekler koyun kanlı agara ve eosin methylene-blue (EMB) agara ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda Gram pozitif kok görünümünde, katalaz testi negatif, PYR testi olumlu koloniler elde edilmiştir. Tüm suşlar VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) identifikasyon yöntemi ile tür düzeyinde tanımlanmıştır. İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılıkları The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak belirlenmiştir. Aynı hastadan izole edilen ardışık suşlar test edilmemiştir.

Bulgular: 158 örnekten 96'sında *E.faecium*, 62'sinde *E.faecalis* suşu izole edilmiştir. *E.faecalis* ve *E.faecium* farklı örneklerde benzer oranlarda bulunmuş olup, bu oranlar sırasıyla idrarda % 55, % 59; kanda % 14, % 17; balgamda % 3, % 6; yarada % 22, % 23'dür. *E.faecium* suşlarının % 59'u idrardan, % 23'ü yara örneklerinden izole edilmiştir. *E.faecalis* suşu ampisilin, klindamisin ve trimetoprim/sulfametoksazole % 100 dirençli bulunmuştur. İzole

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the *in vitro* antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from 158 clinical samples of in-patients from various clinics of the Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Hospital between January 2007 - May 2010.

Method: Sheep blood agar and eosin methylene-blue (EMB) agar were used for culturing. At the end of 18-24 hours incubation at 37°C, Gram-positive cocci colonies with negative catalase test and positive PYR test were obtained. Species-level identification of these strains, were identified by VITEK 2 (bioMerieux, France) method. The antibiotic susceptibility of isolated strains are defined according to of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards. Multiple isolates from the same patient has not been tested.

Results: Total of 158 strains were isolated and, 96 of them were *E.faecium* and 62 were *E.faecalis*. *E.faecalis* and *E.faecium* strains isolated from different samples have got similar rates which were very close to each other. *E.faecalis* and *E.faecium* strains were isolated 55%, 59% from urine; 14%, 17% from blood; 3% and 6% from mucus; 22%, 23% from wound, respectively. It was determined that 59% of *E.faecium* strains isolated from urine and 23% from wounds. *E.faecalis* strains were determined as resistant to ampicillin,

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KAHRAMANMARAŞ

² Refik Saydam Hifzıssıhha Merkezi Başkanlığı, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Murat ARAL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KAHRAMANMARAŞ

Tel : +90 344 225 75 75-516

E-posta / E-mail : aralmurat@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 13.10.2010

Kabul Tarihi / Accepted : 10.04.2011

edilen suşlar ardışık olmayıp enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmişlerdir. Çalışmanın yapıldığı dönemde vankomisin dirençli enterokok salgını olmamıştır. Vankomisin ve teikoplanin direnci *E.faecalis* için saptanmazken, *E.faecium* için sırasıyla % 7 ve % 6 oranında belirlenmiştir. Linezolid direnci de her iki suş için oldukça düşük oranda (% 2-3) saptanmıştır. Enterokok suşları en sık çocuk hastalıkları (% 34) ve cerrahi kliniklerinden (% 27) gönderilen numunelerden izole edilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının vankomisin, teikoplanin ve linezolidine diğer antibiyotiklere göre daha yüksek duyarlılıkta olduğu gözlenmiş ve tedavide kullanımı uygun bulunmuştur. Fakat direnç oranları gözardı edilmemeli ve hastanelerin kendi antibiyogram değerlendirmelerine göre antibiyotik kullanım politikası oluşturmaları gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, vankomisin, teikoplanin, linezolid, antibiyotik direnci

clindamycin, and trimethoprim/sulfamethoxazole (100%). The isolated strains were recognized as cause of infection is not consecutive. Has not been an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in the study was conducted. Although vancomycin and teicoplanin resistance was not determined for *E.faecalis*, resistance rate for *E.faecium* were 7% and 6%, respectively. Linezolid resistance is also quite low for both strains (2-3%). The most of enterococci strains were isolated in the samples submitted from pediatrics (34%) and surgical clinics (27%).

Conclusion: As a result, *E. faecium* and *E. faecalis* strains were observed with a higher sensitivity to vancomycin, teicoplanin and linezolid than other antibiotics and were found as appropriate for treatment. However, resistance rates should not be ignored and each hospitals should establish their antibiotic policies according to assessing their antibiogram evaluations.

Keywords: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, vancomycin, teicoplanin, linezolid, antibiotic resistance

GİRİŞ

İnsan bağırsağı, ağız, vajina, üretra ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunan enterokoklar; düşük virülansa sahip olmalarına rağmen hastane enfeksiyonlarında ve toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak saptanmaya başlanmışlardır (1,2). Son yıllarda dikkatlerin enterokoklar üzerinde yoğunlaşmasının nedeni sadece hastane enfeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli enfeksiyonlarda daha sık saptanmaya başlanmaları değil, aynı zamanda birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve artan derecede direnç kazanmalarındır (3).

Son yıllarda enterokok türlerinde ampisilin ve penisiline direnç artışı gözlenmekte, ayrıca vankomisine dirençli suşlara da rastlanmaktadır. Özellikle vankomisine dirençli suşların diğer birçok

antibiyotiğe de dirençli olması tedavide güçlükler neden olmaktadır (4). Ülkemizde yapılan bazı araştırmaların sonuçları, enterokok suşlarındaki antibiyotik direncinin göz ardı edilemeyecek düzeyde olduğunu göstermektedir (5,6).

Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli kliniklerden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarını belirlemek ve bu konuda yapılan çeşitli çalışmalara katkıda bulunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2007-Mayıs 2010 yılları

arasında farklı kliniklerden gönderilen numunelerden izole edilen 158 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Kültürü yapılmak üzere gönderilen örnekler koyun kanlı agara ve eosin metylen blue agara (EMB) ekilmiştir. 37° C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda Gram pozitif, katalaz testi negatif, PYR testi (L-pirolidonil-β-naftilamid) olumlu suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Tüm suşların VİTEK 2 (bioMerieux, Fransa) yöntemi ile tür düzeyindeki tanımlaması yapılmış ve antibiyotik direnç oranları CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre belirlenmiştir.

BULGULAR

İzole edilen 62 *E. faecalis* ve 96 *E. faecium* türlerinin örneklerle göre dağılımı Tablo1'de gösterilmektedir. Saptanan enterokokların % 39'u *E. faecalis*, % 61'i *E. faecium*'dur. Hem *E. faecalis* (% 55) hem de *E. faecium* (% 59) suşları en sık idrar örneklerinden izole edilmiştir.

Tablo 1. Enterokok türlerinin örneklerle göre dağılımı [n (%)]

Örnek	<i>E. faecalis</i> [n (%)]	<i>E. faecium</i> [n (%)]	Toplam [n (%)]
İdrar	34 (% 55)	57 (% 59)	91 (% 58)
Kan	9 (% 14)	16 (% 17)	25 (% 16)
Balgam	2 (% 3)	6 (% 6)	8 (% 5)
Yara	14 (% 22)	13 (% 23)	27 (% 17)
Diğer*	3 (% 4)	4 (% 4)	7 (% 4)
Toplam	62 (% 39)	96 (% 61)	158

*Sperm, vajen, kateter ucu, tüp ucu

İzole edilen suşlar en sık hastanemizin çocuk hastalıkları (% 34) ve cerrahi kliniklerinden (% 27) gönderilen örneklerden saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. İzole edilen enterokok suşlarının kliniklere göre dağılımı [n (%)]

Klinikler	n (%)
Çocuk Hastalıkları	54 (% 34)
Cerrahi	43 (% 27)
Yoğun Bakım	31 (% 20)
Dahiliye	15 (% 9)
Ortopedi	6 (% 4)
Üroloji	3 (% 2)
Diğer*	6 (% 4)
Toplam	158

*Acil, Dahiliye, Göğüs Hastalıkları, Kulak-Burun-Boğaz (KBB)

İzole edilen 62 *E. faecalis* suşu ampisilin, klindamisin ve trimetoprim/sulfametoksazole %100 dirençli bulunurken vankomisin, teikoplanin ve imipeneme ise herhangi bir direnç saptanamamıştır. Diğer antibiyotiklere ise % 3 ile % 56 arasında direnç belirlenmiştir (Tablo 3).

İzole edilen 96 *E. faecium* suşunun ise eritromisin, trimetoprim/sulfametoksazole %100, ampisilin (% 92), klindamisin (% 99) ve imipeneme (% 94) ise yüksek oranda dirençli olduğu belirlenmiştir. Linezolid (% 2), teikoplanin (% 6) ve vankomisin (% 7) gibi antibiyotiklere ise düşük oranda direnç bulunmuştur (Tablo 3).

TARTIŞMA

Enterokokların en önemli özelliği, Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajana karşı kısmi veya tam direnç göstermeleridir (1). Enterokokların birçok antibiyotiğe intrensek direnç göstermelerinin yanında, dikkat çekici bir şekilde yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturduğu ve bu direnci aktarabildiği bilinmektedir (7). Bu nedenle klinik örneklerden izole edilen enterokokların duyarlılığının saptanması uygun tedavinin seçilebilmesi için büyük önem taşımaktadır (1).

Tablo 3. İzole edilen 158 enterokok suşunun türlere göre antibiyotik direnç oranları [n (%)]

Antibiyotik	Antibiyotik direnç oranları		Toplam direnç oranı
	<i>E.faecalis</i> [n (%)]	<i>E.faecium</i> [n (%)]	Toplam [n (%)]
Ampisilin	62 (% 100)	88 (% 92)	150 (% 95)
Siprofloksasin	17 (% 27)	66 (% 69)	83 (% 52,5)
Klindamisin	62 (% 100)	95 (% 99)	157 (% 99)
Eritromisin	35 (% 56)	96 (% 100)	131 (% 83)
Yüksek Düzey Gentamisin	10 (% 16)	58 (% 60)	68 (% 43)
Yüksek Düzey Streptomisin	26 (% 42)	62 (% 65)	88 (% 55)
Imipenem	0 (% 0)	90 (% 94)	90 (% 57)
Linezolid	2 (% 3)	2 (% 2)	4 (% 2,5)
Moksifloksasin	16 (% 26)	63 (% 65)	79 (% 50)
Trimetoprim/sulfametoksazol	62 (% 100)	96 (% 100)	158 (% 100)
Teikoplanin	0 (% 0)	6 (% 6)	6 (% 3)
Vankomisin	0 (% 0)	7 (% 7)	7 (% 4)

*Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Enterokokların her tür nozokomiyal enfeksiyonlardan, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarından izolasyon sıklığı gittikçe artmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmaların çoğunda enterokoklar en sık idrardan izole edilmişlerdir (8-11). Mert-Dinç ve ark. (12)'nin yaptığı çalışmada *E.faecium* suşu % 100 oranında idrardan izole edilirken, idrar örneklerinde *E.faecalis* suşuna hiç rastlanmamıştır. Aynı çalışmada *E.faecalis* % 62,5 oran ile en sık kandan saptanmıştır. Gazi ve ark. (13)'nin yaptığı çalışmada ise *E.faecalis* suşu % 60 oranında en sık idrardan izole edilirken *E.faecium* suşu % 100 oranında kateter ucundan, % 50 oranında kandan ve % 40 oranında idrardan izole edilmiştir. Aykut-Arca ve ark. (14)'nin yaptığı çalışmada ise *E.faecalis* suşları % 13,48 ile en sık idrardan, ikinci sıklıkta (% 12,3) yara örneklerinden izole edilmiştir. *E.faecium* suşları ise % 18,47 oranı ile en sık idrardan izole edilirken, yara örneklerinden ise % 14,36 oranında izole edilmiştir. Çalışmamızda ise diğer çalışmalarla uyumlu olarak *E.faecalis* ve

E.faecium suşlarına sırasıyla % 55 ve % 59 oranlarıyla en sık idrarda rastlanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda beta-laktam antibiyotiklere dirençli enterokokların giderek arttığına dikkat çekilerek, bu artışta penisilinlere dirençli, beta-laktamaz üretmeyen suşların rol aldığı gösterilmiştir (11). Penisilin ve ampisilin direncini Gazi ve ark. (13) % 46 ve % 46, Ruhi ve ark. (15) % 60,8 ve % 31,8, Esen ve ark. (8) % 51 ve % 33 oranında saptamışlardır. Mert-Dinç ve ark. (12)'nin yaptığı çalışmada ise enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde önemli bir seçenek olan ampisiline direnç *E.faecalis* suşlarında %3, *E.faecium* suşlarında ise % 89 bulunmuştur. Meriç ve ark. (16) ve Kaçmaz ve ark. (17) ampisilin direncini *E.faecalis* izolatlarında sırasıyla % 4 ve % 11, *E.faecium* izolatlarında ise sırasıyla % 78 ve % 77 olarak tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan ve tür tayinin yapılmadığı çalışmalarda ise enterokokların ampisilin direnci % 23 ile % 70 arasındadır (1,18). Simonsen ve ark.

(19) ve Hallgren ve ark. (20) çalışmalarında ampisilin direncini *E.faecium* suşlarında sırasıyla % 49 ve %74 olarak tespit ederken, her iki araştırma grubu da *E.faecalis* izolatlarında hiç ampisilin direncine rastlamamışlardır. Rodriquez ve ark. (21) ise ampisilin direncini *E.faecalis* suşlarında % 1, *E.faecium* suşlarında ise % 80 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise ampisiline direnç, *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında sırasıyla % 100 ve % 92 oranında bulunmuştur. *E.faecalis* 'in *E.faecium*'a göre direnç oranı daha yüksek olmakla birlikte, her ikisinin de ampisiline direnç oranları beklenenin üzerinde bulunmuştur. *E.faecalis* suşlarındaki ampisilin direnci ise beklenenin çok üzerindedir. *E.faecalis* suşlarında ampisiline bu denli yüksek oranda direnç bulunmasının nedeni hastanemizde CLSI standartlarına göre kısıtlı bildirim yapılmasına rağmen kliniklerin çoğunun bu bildirimini dikkate almamasından kaynaklanmış olabilir.

Yüksek düzey aminoglikozid direncinin giderek yaygınlaşması, enterokokların neden olduğu, aminoglikozidlerin sinerjik etkisi beklenen enfeksiyonların tedavisinde önemli bir sorundur. Çünkü böyle bir direncin varlığında penisilin ve aminoglikozid kombinasyonunun etkisi ortadan kalkar. Bu nedenle enterokoklar ile oluşan ağır enfeksiyonlarda yüksek düzey aminoglikozid direncinin belirlenmesi gerekmektedir (7). Çalışmamızda yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisin direnç oranları *E.faecalis* suşunda sırasıyla % 16 ve % 42 iken, *E.faecium* suşunda ise sırasıyla % 60 ve % 65'tir. Mert-Dinç ve ark. (12)'nin yaptığı çalışmada aynı antibiyotiklere direnç oranlarını yine sırasıyla *E.faecalis* suşunda % 14 ve % 11 bulurken, *E.faecium* suşunda ise % 52 ve % 61,5 bulmuşlardır. Meriç ve ark. (16)'nin yaptığı çalışmada *E.faecalis* suşlarında yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları sırasıyla % 13 ve % 22 belirlenirken, *E.faecium* suşlarında direnç oranları % 41 ve % 67 belirlenmiştir. Kaçmaz ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmada da yüksek düzey gentamisin direnç oranları *E.faecalis* için % 8 iken *E.faecium* için % 41 olarak saptanmıştır. Karadenizli ve ark. (22)'nin enterokok türlerine göre

yüksek düzey aminoglikozid düzeyleri üzerine yaptığı çalışmada da *E.faecalis* suşları için yüksek düzey gentamisin ve yüksek düzey streptomisin direnç oranları sırasıyla % 7,5 ve % 6,4 olarak, *E.faecium* suşları için % 25,6 ve % 11,6 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları, ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Teikoplaninin ve vankomisin halen enterokoklara en etkili antibiyotikler olduğunu bildiren çok sayıda yayın bulunmasına karşılık, vankomisine dirençli suşların sayısında önemli oranlarda artış olduğu da bildirilmektedir (23-29). Ulusoy ve ark. (30)'nın yaptığı çalışmada incelenen 72 *E.faecalis* ve 31 *E.faecium* suşunda vankomisin direnci saptanmamıştır. Mert-Dinç ve ark. (12) çalışmalarında tüm suşları vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulmuşlardır. Gazi ve ark. (13) vankomisine direnci % 1 oranında saptamışlar ve dirençli suşların *E.faecium* olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarına en yüksek duyarlılık teikoplanin ve vankomisine bulunmuştur. *E.faecalis* suşları teikoplanin ve vankomisine % 100 duyarlıyken, *E.faecium* suşları bu antibiyotiklere sırasıyla % 6 ve % 7 oranlarında direnç göstermektedirler. Buna göre belirttiğimiz direnç oranları literatürle uyumludur fakat *E.faecium* suşlarında görülen direnç oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir. Bu dönemde vankomisin dirençli enterokoka bağlı hastane enfeksiyonu gelişmemiştir.

Linezolid oksazolidinonlar sınıfından yeni bir antibiyotik olup klinik açıdan önemli tüm Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Linezolid direnci ile ilgili yapılan yurtdışı kaynaklı yayınlarda hiç direnç saptamayan çalışmalar olduğu gibi linezolid direncinin (enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan diğer antimikrobiyallerin aksine) *E.faecalis* suşlarında *E.faecium* suşlarına göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (20,21,31-33). Dilek ve ark. (34)'nin yaptığı çalışmada ise enterokok suşlarında linezolid direnç

saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda linezolid direnci *E.faecalis* suşlarında (% 3) *E.faecium* suşlarına oranla (% 2) daha yüksek bulunmuştur. Linezolide karşı spontan mutasyon sonucu direnç gelişimi oldukça düşük olmasına karşın linezolidin suboptimal dozlarda kullanılmasının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olacağı bildirilmektedir (35). Bu nedenle diğer antibiyotiklerde olduğu gibi linezolidin de uygun dozlarda ve gerekli endikasyonlarda kullanılması gerekmektedir.

Siprofloksasinin enterokoklara in-vitro aktivitesi olmasına rağmen, bakterisidal olmaması nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır. Gazi ve ark. (13) çalışmalarında kinolon grubu siprofloksasin ve levofloksasin dirençlerini araştırmışlardır. Buna göre *E.faecalis* suşlarının siprofloksasin ve levofloksasin direnci sırasıyla % 44 ve % 23 oranında bulunurken, *E.faecium* suşlarının bu antibiyotiklere direnç oranı sırasıyla % 39 ve % 21'dir. Çalışmamızda ise siprofloksasine direnç *E.faecium* için % 69, *E.faecalis* için % 27 oranında saptanmıştır. Kinolon türevi bir antibiyotik olan moksifloksasine direnç oranlarının ise siprofloksasine benzer oranlarda olduğu belirlenmiştir. Bu oranlar *E.faecium* suşunda % 65 ve *E.faecalis* suşunda % 26 oranlarında bulunmuştur.

Makrolid grubu antibiyotikler ve klindamisine karşı gerek *E.faecalis* gerekse *E.faecium* için belirlenen direnç oranları oldukça yüksektir (% 40-% 100) (30). Benzer sonuçlar Pesce ve ark. (36) tarafından da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara benzer olarak; makrolid grubu antibiyotik olan eritromisine direnç *E.faecalis* ve *E.faecium* suşları için sırasıyla % 56 ve % 100 oranında bulunurken, klindamisine direnç ise sırasıyla % 100 ve % 99 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak, enterokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin birçoğunda değişik direnç oranları olduğu belirlenmiştir. Özellikle ampisilin direncinin yüksek oranda bulunması dikkat çekicidir. Vankomisin, teikoplanin ve linezolidin diğer antibiyotiklere göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gözlenmiştir ve tedavide kullanımı uygun bulunmuştur. Ancak direnç oranlarının gözardı edilmemesi ve hastanelerin kendi antibiyogram değerlendirmelerine göre antibiyotik kullanım politikası oluşturmaları gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg, 2006; 20(3): 145-7.
2. Ekşi F, Gayyurhan DE. Klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2008; 22(2): 53-8.
3. Erbek S, Özakin C, Gedikoğlu S. Enterokok suşlarında saptanan yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direnci. Hastane İnfek Derg, 2002;6: 142-9.
4. Murray BE. The life and times of *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev, 1990; 3(1): 46-65.
5. Erbek S, Özakin C, Gedikoğlu S. Toplum ve hastane kaynaklı olarak dışkıda enterokok türlerinin dağılımı. İnfek Derg, 2002; 4: 451-7.
6. Usluer G. Çoklu direnç patojenler: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora, 2002; 7: 135-41.
7. Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species, "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.2147-56, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.

8. Esen Ş, Sünbül M, Şener B, Eroğlu C, Saniç A, Leblebicioğlu H. Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin enterokoklara in-vitro etkinliği. ANKEM Derg, 2001; 15(1): 59-63.
9. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi. Flora, 1999; 4:40.
10. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora, 1999; 4:114.
11. Gür D. Beta-laktamazlar. Flora, 1997;2(3):3
12. Mert-Dinç B, Aykut-Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2009;66(3): 117-21.
13. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. ANKEM Derg, 2004; 18(1): 49-52.
14. Aykut-Arca E, Mert-Dinç B, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin kliniklere dağılımı. Türk Hij Den Biyol Derg, 2009; 66 (1): 1-5.
15. Ruhi MZ, Aysev D, Aksu G. AÜTF Çocuk Hastalıkları Kliniğinde izole edilen enterokok suşlarının türlere göre dağılımı ve antimikrobiklere direnç durumu. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Özet Kitabı s.154, Antalya, 1997.
16. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg, 2004;18(3):141-4.
17. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. Infek Derg, 2004;18(3): 287-92.
18. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2005; 19(2): 92-9.
19. Simonsen GS, Smabrekke L, Monnet DL, et al. Prevalance of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isoltes from clinical specimens and use of antimicrobials in fivae Nordic hospitals. J Antimicrob Chemother, 2003; 51(2): 323-31.
20. Hallgren A, Abednazari H, Ekdohl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care untis in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. J Antimicrob Chemother, 2001;48(1): 53-62.
21. Rodriquez J, Vasquez GJ, Bermudez M, et al. Prospective study using standardizes methodology for antimicrobial susceptibility of Gram positive cocci isolated from the Puerto Rico Medical Center. PR Health Sci, 2002;21(4): 343-7.
22. Karadenizli A, Kolaylı F. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2002; 32(3-4): 212-5.
23. Barry AL, Jones RN, Gavan TL, Thornsberry C. Quality control limits for teicoplanin susceptibility tests and conformation of disk diffusion interpretive criteria. J Clin Microbiol, 1987; 25: 1812.
24. Graninger W, Ragette R. Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. Clin Infect Dis, 1992; 15: 49.
25. Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakuakorn C. Enterococcal bacteremia in teo large community teaching hospitals, Am J Med, 1986; 81: 60.
26. Schmit JL. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. Clin Infect Dis, 1992; 12: 302.
27. Shorekan D, Milduan D, Handwerger S. Comparative in vitro activities of teicoplanin, daptomycin, ramoplanin, vancomycin and PD 1227.39 against blood isolates of Gram-positive cocci. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1570.
28. Bezia MC, Ribon Musqelie B. In-vitro activity of vancomycin and teicoplanin against Gram-positive cocci. Pathol Biol, 1992; 40: 461.
29. Uttley AHC, Collins CH, Naidodo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet, 1998; 1:57.
30. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA, Tokbaş A. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un antibiyotik direncinin araştırılması. ANKEM Derg, 1995; 9(1): 12-16.
31. Ballow CH, Biedenbach DJ, Rossi F, Jones RN. Multicenter assasment of the linezolid spectrum and activity using the disk diffusion and E test methods: report of the Zyvox (R) antimicrobial potency study in Latin America (LA-ZPS). Braz J Infect Dis, 2002; 6(3): 100-9.
32. Billström H, Lund B, Sullivan A, Nord CE. Virulence and antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecium*. Int J Antimicrob Agents, 2008; 32(5): 374-7.

33. Bell JM, Turnidge JD, Ballow CH, Jones RN. Multicentre evaluation of the in vitro activity of linezolid in the Western Pacific. *J Antimicrob Chemother*, 2003; 51(2): 339-45.
34. Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bülent Y, Toraman Z. Linezolidin MRSA ve *Enterococcus* spp suşlarına in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg*, 2007; 21(4): 211-3.
35. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002; 42(2): 137.
36. Pesce A, Debbia EA, Toni M, Schito GC. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Enterococcus* in Italy. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 490.