

Enterokoklar ve Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar

Mustafa YILDIRIM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Düzce

ÖZET

Enterokoklar tekli, ikili veya kısa zincirler oluşturan gram pozitif koklardır. Bu mikroorganizmalar insan ve hayvanlarda normal barsak florasının önemli bir kısmını oluştururlar. Enterokoklar hastane içi ve hastane dışı enfeksiyonlara sebep olabilirler. Bu bakteriler kalp kapakçıklarına ve böbrek epitel hücrelerine tutunma yeteneğine sahiptirler. Enterokokların üriner sistem enfeksiyonlarına, bakteriyemiye, endokardite, intraabdominal enfeksiyonlara, yumuşak doku enfeksiyonlarına ve neonatal sepsise neden oldukları gösterilmiştir. Bu mikroorganizmalar çok sayıda antimikrobiyal ajana (özellikle, sefalosporinler, klindamisin, kotrimoksazol) intrinsek olarak dirençli olduğu gibi; plazmid ve transpozonlar yoluyla yeni direnç mekanizmaları geliştirebilecek yeteneğe sahiptirler. Üriner sistem enfeksiyonları, peritonit ve yara enfeksiyonları gibi enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle penisilin G veya ampisilin tercih edilmelidir. Penisiline allerjisi olan hastalarda veya penisiline yüksek düzey dirençli mikroorganizmalar için vankomisin (veya teikoplanin) alternatif tedavi seçenekleridir. Vankomisin dirençli enterokok (VRE)'lerin neden olduğu enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde quinupristin-dalfopristin veya linezolid en uygun tedavi rejimidir. Enterokokal endokardit yada menenjit için kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Enterokoklar, klinik enfeksiyonları, antibiyotik direnci, tedavi

Enterococci and Infections caused by Enterococci

Summary

Enterococci are gram-positive cocci that occur in singles, pairs, and short chains. The major habitat of these microorganisms appears to be the gastrointestinal tract of humans and of other animals, where they make up a significant portion of the normal gut flora. Enterococci are capable of causing infections both in and out of the hospital setting. These microorganisms are able to adhere to heart valves and renal epithelial cells. Enterococci have been shown to cause urinary tract infections, bacteremia, endocarditis, intraabdominal infections, soft tissue infections, and neonatal sepsis. Not only are these microorganisms intrinsically resistant to a large number of antimicrobial agents (especially, cephalosporins, clindamycin, and co-trimoxazole), but they also show a remarkable ability to acquire new mechanisms of resistance via plasmid and transposons. As noted previously, penicillin G or ampicillin remain the antibiotics of choice for treating enterococcal infections such as urinary tract infections, peritonitis, and wound infections. Vancomycin (or teicoplanin) is the alternative agent in patients who are allergic to penicillin or for organisms with high-level penicillin resistance. Quinupristin-dalfopristin or linezolid are the most relevant treatment regimens for the treatment of vancomycin resistant enterococcus (VRE) infections. Combination therapy is optimal for enterococcal endocarditis and enterococcal meningitis.

Key words: Enterococci, clinical infections, antibiotic resistance, therapy.

Giris

Insan gastrointestinal sistem normal flora mikroorganizmaları olan enterokoklar'ın ağız boşluğu, safra yolları ve genitoüriner sistemde kolonizasyon gösterdiği bilinmektedir. Immünyüpresif hastalarda, hastanede uzun süre kalanlarda ve daha önceden antibiyotik

kullanan hastalarda enterokok enfeksiyonlarına eğilim artmaktadır(1). Enterokokların vankomisin dirençli kökenleri son yıllarda nozokomial enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2).

Enterokoklar tekli, ikili ya da kısa zincirler

halinde bulunan gram pozitif koklardır. Son zamanlara kadar streptokok cinsi içinde sınıflandırılmışlardır. *Streptococcus faecalis* 1906 yılında Andrewes ve Horder tarafından, *Streptococcus faecium* ise 1919 yılında Orla-Jensen tarafından tanımlanmıştır. Schleifer ve Kilpper-Balz 1984'te *S. faecalis* ve *S. faecium*'un streptokoklardan ayrılarak *Enterococcus* cinsine aktarılmasını önermişlerdir. Daha sonra bu cins içindeki bakteriler *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. malodoratus*, *E. hirae*, *E. gallinarum*, *E. mundtii*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. flavescens*, *E. dispar*, *E. sulfureus*, *E. saccharolyticus*, *E. columbae* ve *E. cecorum* gibi çeşitli türlere ayrılmışlardır (3).

Enterokoklar 10-45 °C'de üreyebilen, %6.5 NaCl'li ortamlarda üremeyi sürdürebilen, 60 °C'de 30 dakika canlı kalabilen ve eskülünü hidrolize edebilen bakterilerdir. Ayrıca pH 9.6'da, %40 safra tuzu içeren besiyerinde üreyebilirler. Fakültatif anaerob bakterilerdir. Sitokrom enzimleri olmadığından katalaz negatiftirler. Glikozdan gaz oluşturmazlar. Kanlı jelozda enterokok kolonileri büyükçe, gri, parlak, bugulu görünümde olup alfa, beta hemolitik ya da non-hemolitiklerdir. *E. cecorum*, *E. columbae* ve *E. saccharolyticus* dışında kalan tüm kökenler pirolidonil beta-naftilamid (PYN) maddesini hidrolize ederler. *E. flavescens*, *E. casseliflavus*, ve *E. gallinarum* gibi bazı kökenler hareketlidirler. *E. faecalis*, *E. faecium*'un tersine %0.04 tellürit içeren ortamda ürer ve agarda siyah koloniler yaparlar. Bu özellikleri enterokokları tanımlamada yeterli ise de, daha az rastlanan *Lactococcus*, *Aerococcus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi bazı gram pozitif, katalaz negatif koklarda da benzer özellikler bulunur. *Lactococcus* ve *Aerococcus* türleri grup D antiserumu ile reaksiyon vermemeleri; *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri de PYN negatif olmaları ile enterokoklardan ayrılırlar (4).

Patojenite ve virulans

Enterokoklar düşük virulanslı mikroorga-

nizmalar olmalarına karsin toplum kaynaklı ve özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli etkenlerdir. *E. faecalis* ve *E. faecium*'un bazı susları tarafından üretilen sitolizin insan ve hayvan eritrositleri için hemolizin aktivitesi gösterir. *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri tarafından üretilen agregasyon maddesi'nin enterokokların kap kapakları ve renal hücrelere bağlanmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Ayrıca *E. faecalis*'te görülen biyofilm oluşumu bu mikroorganizmaların üriner sisteme, vasküler kateterlere ve kalp kapaklarına kolonize olmasını kolaylaştırmaktadır (1).

Epidemiyoloji

Yakın zamanlara kadar enterokok enfeksiyonlarının, insanların kendi floralarından endojen olarak kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda, enterokoklar hastane enfeksiyon patojeni olarak adlandırılmaya başlamışlardır. Vankomisin, sefalosporin ve aminoglikozid gibi antibiyotiklerin sık kullanımı nozokomial enterokok enfeksiyonlarındaki artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (1). Enterokokal enfeksiyonlar içerisinde *E. faecalis* ile oluşan enfeksiyonların oranı diğer türlere göre 10 kat fazladır. Ancak son yıllarda, vankomisine dirençli enterokok (VRE)'lerin ortaya çıkması nedeniyle bu oran gittikçe düşmüş ve *E. faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır. Bugün, "National Nosocomial Infections Study System (NNIS)" sonuçlarına bakıldığında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen enterokoklar içerisinde VRE'lerin oranının %20'leri bulduğu görülmektedir. Avrupa'da VRE'nin muhtemel rezervuarı hayvan çiftlikleridir. ABD'de ise VRE kaynağı; hastane çalışanları ve hastaların elleri, stetoskop, termometreler ve bunun gibi birden fazla hastaya kullanılabilen tıbbi cihazlardır. ABD'de asiri antibiyotik kullanımı Avrupa'da ise hayvanlarda büyümeyi artırıcı olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevidir olan avoparsin'in kullanımının vankomisin direncinin artmasına neden olduğu kabul

edilmektedir (5).

Enterokoklarla gelişen infeksiyon hastalıkları

1-Üriner sistem enfeksiyonları: Üriner sistem enfeksiyonları enterokokların yol açtığı klinik hastalıkların en sık görülen tipidir ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen enterokokların en sık kaynağı idrar kültürleridir (1). Enterokokların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu nozokomiyaldir ve çoğunlukla üriner kateterizasyon ile birlikte bulunur. Özellikle yapısal bozukluğu veya tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda siktir (6). Enterokoklar hastanede yatmayan genç, sağlıklı kadınlarda komplike olmamış sistit gibi üriner enfeksiyonların %5'inden azını oluşturur (7).

2-Endokardit: Enterokoklar viridens streptokoklar ve *Staphylococcus aureus*'dan sonra üçüncü en sık rastlanan infektif endokardit etkenidir (8). Enterokoklar bakteriyel endokarditlerin yüzde 5-15'ini oluştururlar (1). Enterokok endokarditi süt çocuklarında nadirdir, çocuklarda bazen görülebilir. Erkeklerde ve 50 yaş üzeri popülasyonda daha siktir. Sıklıkla etken *E. faecalis*'dir. Vakaların çoğunda altta yatan bir kalp kapak hastalığı veya prostetik kapak bulunmakla beraber, enterokoklar normal kapaklarda da enfeksiyona yol açabilirler. IV ilaç bağımlılarında %5-53 oranında etken olabildikleri gösterilmiştir (6,8). Hastalık cerrahi yolla ya da manüplasyonlarla gastrointestinal sistemden veya çoğunlukla da genitoüriner enfeksiyon ve genitoüriner bölgeye tıbbi girişim uygulanmasından kaynaklanır. En sık aort ve mitral kapak tutulur. Enterokoklar genellikle subakut bakteriyel endokardite neden olurlar (1).

3-Bakteriyemi: Enterokok bakteriyemisi enterokok endokarditinden daha sık görülen bir enfeksiyondur ve sıklığı giderek artmaktadır. Endokardit hastane dışı kaynaklı enterokok bakteriyemilerinin 1/3'ünde görülürken nozokomiyal bakteriyemilerde

endokardit oranı %1'in altındadır (6). Nozokomiyal enterokok bakteriyemileri genellikle polimikrobiyaldir ve sıklıkla üriner sistem enfeksiyonlarından ve karin içi enfeksiyonlardan kaynaklanır. Pelvik sepsis, yaralar (özellikle termal yanıklar, dekübitus ülserleri veya diyabetik ayak enfeksiyonları), intravenöz veya intraarteriyel kateterizasyon veya kolanjit diğer giriş yollarını oluşturmaktadır (1).

4-Karin içi ve pelvik enfeksiyonlar: Enterokoklar karin içi ve pelvik enfeksiyonlarda sıklıkla mikrobik aerob ve anaerobik floranın bir parçası olarak bulunurlar. Ancak bu enfeksiyonlardaki rolü tartışmalıdır. Bu enfeksiyonlarda çoğu zaman enterokoklara etkisi olmayan antimikrobik ilaçlarla yapılan tedavi ile başarılı sonuç almak mümkün olmuştur (1,8). Bununla birlikte enterokokların nefrotik sendrom ya da sirozlu hastalar ile ayaktan sürekli periton diyalizi gören hastalarda peritonit yaptığı, akut salpenjit, peripartum maternal enfeksiyonlar (endometrit gibi) ile sezeryan sonrası apseye neden oldukları bilinmektedir (1,6).

5-Yara ve yumuşak doku enfeksiyonları: Enterokoklar nadiren selülit veya diğer derin doku enfeksiyonlarına yol açarlar. Sıklıkla cerrahi yara enfeksiyonları, dekübitus ülserleri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında alınan klinik örneklerden gram negatif basil ve anaerob bakteriler ile birlikte izole edilebilirler. Ancak bu olgularda enterokokların klinik önemini değerlendirmek karin içi apselerinde olduğu gibi zordur (1).

6-Menenjit: Enterokok menenjitleri genellikle santral sinir sisteminde anatomik bir defekt, önceden geçirilmiş beyin ameliyatı ya da kafa travması gibi predispozan faktörlerin varlığında görülür (1,8). Ayrıca bakteriyemi düzeyi yüksek olan endokardit ve neonatal sepsisli hastalarla, AIDS ve akut lösemi gibi immünsüprese hastalarda bazen enterokoklara bağlı menenjitler görülebilmektedir (9). Neonatal dönem dışında enterokokal menenjit çok nadir görülür ve bu dönemde olgular genellikle epidemiler şeklinde ortaya çıkar.

Eriskinlerde bildirilen olguların çoğu enterokokal endokarditi veya üriner sistem infeksiyonu olan, beyin cerrahisi ile ilgili girişim uygulanan ya da immun sistemi baskılanmış hastalardır. Enterokokal menenjit olgularında serebrospinal sivida her zaman pleositoz bulunmayabilir (çogunlukla $< 200/\text{mm}^3$) (10).

7-Pediatric enfeksiyonlar: Bakteriyolojik olarak konfirme edilmiş neonatal sepsis ve menenjit olgularının %13'ünde enterokokların etken olduğu bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, erken doğum, uzun süreli non-umbilikal santral venöz kateterizasyon, bağırsak rezeksiyonu veya diğer abdominal cerrahi girişimler, uzun süreli hospitalizasyon ve sefalosporin grubu antibiyotik tedavileri yenidoğan yaş grubunda enterokokal sepsis gelişimi için önemli risk faktörleridir (10).

Enterokoklarda antibiyotik direnci

Enterokoklardaki antibiyotik direnci intrinsek (türe özgü) ve kazanılmış olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Intrinsek dirence örnek olarak sefalosporinlere, antistafilokokal penisilinlere (metisilin, nafsilin gibi), aminoglikozidlere (düşük düzeyde) ve klindamisine (düşük düzeyde) olan direnç gösterilebilir. Enterokoklar plazmid ve transpozonlar yoluyla son yıllarda belirgin bir şekilde kazanılmış direnç geliştirmiştir. Bunlar arasında en önemli olanları yüksek düzey aminoglikozid direnci, beta laktamaz yapımı veya diğer mekanizmalarla gelişen yüksek düzey penisilin direncidir. Su anda enterokokların çok önemli bir kısmı bu yol ile eritromisin, klindamisin ve tetrasiklinlere direnç kazanmış durumdadır (8).

1. Beta-laktam direnci: Bu dirençte rol oynayan asıl mekanizma, düşük afiniteli penisilin bağlayan protein (PBP)'lerin üretilmesi ile ilişkilidir. Düşük afiniteli PBP'lerin (özellikle PBP 5) asiri üretiminin penisilin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Betalaktamaz üretimi ise oldukça nadir görülen, edinsel ve inokulumla bağimli bir dirençtir (5). Genellikle sefalosporinler

enterokoklara karşı penisilinden daha az etkilidir ve sefalosporinlerin hiçbirisinin klinikte enterokoklara karşı kullanılması uygun değildir (1).

2. Aminoglikozid direnci: Enterokoklarda aminoglikozid direnci üç farklı mekanizma ile meydana gelir.

a. Permeabiliteye bağlı direnç: Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyon sonucunda membrandaki permeabilitenin azalması ile oluşan direnç yüksek düzeyde olmamakla birlikte tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç şeklindedir. Bu tip direnç beta-laktam antibiyotikler ile birlikte kullanılarak bertaraf edilebilir (5).

b. Aminoglikozid modifiye edici enzimlere bağlı direnç: Aminoglikozidlerdeki en sık gözlenen yüksek düzeydeki ($\geq 2000 \mu\text{g/mL}$) edinsel direnç, plazmid veya transpozon kaynaklı asetiltransferaz (AAC), adeniltransferaz (ANT), fosfattransferaz (APH) gibi modifiye edici enzimlerle antibiyotigin inaktive edilmesidir (5). Yüksek düzey gentamisin direncine neden olan enzim 6' asetiltransferaz-2'' fosfo-transferaz enzim kompleksi olup streptomisin hariç klinik kullanımda olan tüm aminoglikozidlere (gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin) yüksek düzeyli direncin ortaya çıkmasında etkilidir. Streptomisine enzimatik yoldan kazanılan yüksek düzey direnç ise 6 adeniltransferaz (AAD 6) enzimi ile olmaktadır. Bu enzim varlığında sadece streptomisine karşı yüksek düzeyde direnç gelişmektedir (11).

E. faecalis kökenlerinde yüksek düzeyde aminoglikozid direnci yoksa penisilin ile aminoglikozid antibiyotikleri arasında sinerjizm görülür. *E. faecium* kökenlerinde ise yüksek düzey aminoglikozid direnci bulunmasa da penisilin ile sadece gentamisin ve streptomisin sinerjistik etkili olabilir. Çünkü *E. faecium* kökenleri intrinsek olarak tobramisin, netilmisin, kanamisin ve sisomisini modifiye eden 6' asetiltransferaz (AAC-6') enzimini oluşturlar. AAC 6' enzimi *aac(6')-li* geni

tarafından kodlanır. Bu durumda yüksek düzey aminoglikozid direnci olmamakla beraber (MIK<2000 mg/L) hücre duvarına etkili antibiyotikler ile sayılan bu 4 aminoglikozid arasındaki sinerji bozulmaktadır (12).

c. Ribozomal direnç: Bir ribozomal proteinde oluşan tek bir aminoasit değişikliği, o ribozomun antibiyotige karşı düşük afinite göstermesine neden olur. Bu direnç tipi klinik olarak oldukça nadir görülmekte ve diğer aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmamaktadır (5).

3. Vankomisin direnci: Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç ilk kez 1988 yılında Uttley ve arkadaşları (13) tarafından bildirilmiş ve daha sonra tüm dünyada hızla yayılmıştır. Türkiye’de ise ilk VRE susu Antalya’da saptanmış olup 1998 yılında Vural ve arkadaşları (14) tarafından ANKEM kongresinde sunulmuştur. Vankomisin direncinde farklı genler rol oynamaktadır. VanA tipi, vankomisine ve teicoplanine yüksek düzeyde direnç gösteren (vankomisin için $\geq 64 \mu\text{g/mL}$, teikoplanin için $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) ve enterokoklarda en sık görülen direnç tipidir. Dirence neden olan membran proteini ancak vankomisin varlığında bakteri üretilirse sentezlenir. VanB tipi direnç ise vankomisin ile indüklenirken, teikoplaninden etkilenmez. Ancak vankomisin ile indüklenme teikoplanin direncine de neden olabilmektedir. VanC tipi direnç özelliğine sahip suslar sadece vankomisine düşük düzeyde konstitütif direnç gösterir, teikoplanine duyarlıdır. VanD tipi izolatlar ise konstitütif olarak vankomisin (64-256 $\mu\text{g/mL}$) ve teikoplanine (4-32 $\mu\text{g/mL}$) dirençlidirler. Yeni ortaya çıkarılan VanE ve VanG tipi dirençte düşük düzeyde vankomisine direnç (16 $\mu\text{g/mL}$) mevcut olup bu suslar teikoplanine duyarlıdır (0.5 $\mu\text{g/mL}$) (15).

Enterokok enfeksiyonlarında tedavi

Sefalosporinler, aminoglikozidler (yüksek düzey dışında), klindamisin ve ko-trimoksazol invitro olarak etkin gözükebilir, ancak klinik olarak etkisizdirler ve enterokok

enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır (16). Florokinolonlar, eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikol için de klinik başarısızlıklar bildirilmiştir (1).

Günümüzde enterokokların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları, peritonit ve yara enfeksiyonlarının çoğu ampisilin, penisilin G ya da vankomisin gibi tek ilaçla tedavi edilebilir (16).

Enterokok endokarditi ve menenjit için kombinasyon tedavisi gereklidir. Bu enfeksiyonlarda standart tedavi bakterisidal etkili olmalıdır. Kombinasyon tedavisi hücre duvarına etkili ajanla (penisilin G, ampisilin veya vankomisin) aminoglikozid (streptomisin veya gentamisin) antibiyotigin beraber verilmesi ile uygulanır. Penisilin allerjisi olan hastalarda veya yüksek düzey penisilin direnci olduğu zaman penisilin G veya ampisilin yerine vankomisin kullanılabilir (1).

Yüksek düzey gentamisin dirençli enterokoklarla oluşan menenjit veya endokarditli hastalarda yüksek düzey streptomisin direnci aranmalıdır. Streptomisine karşı yüksek düzey direnç yoksa kombinasyon tedavisinde gentamisin yerine kullanılır. Streptomisine yüksek düzey dirençli endokardit veya menenjit durumunda gentamisine direnç saptanmadıysa kombinasyon tedavisinde streptomisin yerine gentamisin kullanılır. Gentamisin ve streptomisin her ikisine karşı da yüksek düzeyde direnç içeren susların oluşturdugu endokardit gibi bakterisidal tedavi amaçlanan durumlarda IV ampisilin ile uzun süre (8-12 hafta) devamlı infüzyon tedavileri önerilmektedir (1). Ancak sadece intravenöz ampisilin tedavisinin yeterli olduğu olguların yanısıra kapak replasmanı gerektiren olgular ve relapslar da bildirilmiştir (10).

Beta-laktamaz üreten enterokok enfeksiyonlarında vankomisin, ampisilinsulbaktam ve amoksisilin-klavulanat gibi beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri kullanılabilir (10).

VRE’lerin bir kısmı (özellikle *E. faecalis*)

penisilin G veya ampisiline duyarli olabilir. Bu nedenle, VRE infeksiyonlarının tedavisinde penisilin G yada ampisilin denenebilir. Hem penisilin G'ye hem de vankomisine yüksek düzeyde dirençli enterokokların (genellikle *E. faecium*) neden olduğu infeksiyonların tedavisi büyük bir sorundur. Vankomisin + penisilin G veya ampisilin kombinasyonunun bu mikroorganizmaların bazıları üzerinde in vitro koşullarda bakteriyostatik etki gösterdiği; ampisilin + vankomisin + gentamisin kombinasyonunun hayvan modellerinde bakterisidal etki gösterdiği bilinmektedir (10).

Van B fenotipli VRE'ler in vitro olarak teikoplanine duyarli olsalar da, bu tür mikroorganizma enfeksiyonlarının tek başına bu antibiyotikle tedavisi sırasında genellikle direnç gelişir. Teikoplanin + aminoglikozid kombinasyonu bu tür olgularda daha başarılı bulunmuştur (10).

Günümüzde VRE'lerin neden olduğu enterokok infeksiyonlarının tedavisinde quinupristin-dalfopristin ve linezolid yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Quinupristin-dalfopristin kombinasyonu *E. faecalis* intrensek olarak dirençli olduğu için yalnızca *E. faecium* infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Linezolid hem *E. faecium* hem de *E. faecalis*'e karşı in vitro aktivite göstermektedir. Her iki antibiyotik te enterokoklara karşı bakteriyostatik etkili olması nedeniyle endokardit gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır. Son zamanlarda daptomycin ve oritavancin (LY333328) gibi enterokoklara karşı bakterisidal etkili ajanlar geliştirilmiş olup bu ilaçlarla ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir (1).

Yazisma adresi:

Uzm. Dr. Mustafa YILDIRIM Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Konuralp, DÜZCE
Tel: 0.380.5414107 / 2134 Fax: 0.380.5414105
e-mail: mustafayildirim81@yahoo.com.tr

KAYNAKLAR:

1. Moellering RC, JR: *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. New York. Churchill Livingstone. pp: 2411-2421, 2005.
2. Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yulug N. Yenidoganlarda vankomisin dirençli enterokokların fekal taşıyıcılığı. ANKEM Derg. 13:7-11, 1999.
3. Facklam RR, Teixeira LM: Enterococcus. In Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2 (Systematic Bacteriology). 9th edition. London. Edward Arnold. pp: 669-682, 1998.
4. Teixeira LA, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Eighth edition, Washington. ASM Press. pp: 422-433, 2003.
5. Basustaoglu A, Aydoğan H Enterokoklar. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi. 5:45-60, 2002.
6. Murray BE. Enterococci. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases. Second edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company. pp: 1723-1730, 1998.
7. Söyletir G, Çerikçioğlu N: Streptokok infeksiyonları. In Willke TA, Söyletir G, Doganay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları. İkinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti, pp: 2:1467-1497, 2002.
8. Korten V: Enterokoklar. In Willke TA, Söyletir G, Doganay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları. İkinci baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 2:1497-1506, 2002.
9. Eroğlu C, Aydoğan S, Pekbay A : Nozokomiyal *Enterococcus faecium* menenjitisi: Olgu sunumu. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 17:205-207, 2003.
10. Çetinkaya Sardan Y: Enterokoklarla Gelisen Enfeksiyonlar. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi 5:61-67, 2002.
11. Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Noel A, Molinas C, Derlot E, Arthur M, Duval J, Courvalin P: Resistance of enterococci to

- aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis. 15:495-501, 1992.
12. Simjee S, Gill MJ: Gene transfer, gentamicin resistance and enterococci. J Hosp Infect. 36:249-259, 1997.
 13. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1:57-58, 1988.
 14. Vural T, Sekercioglu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yesilipek A, Kocagöz S, Ünal S, Mutlu G Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* susu. ANKEM Derg. 12:113, 1998.
 15. Courvalin P: Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. Clinical Infectious Diseases, 42:S25-34, 2006.
 16. Antimikrobik Duyarlilik Testleri için Uygulama Standartlari; Onbesinci Bilgi Eki. CLSI dökümanı M100-S15. CLSI, Ankara. TMC Yayini 2005.