

Hastanede yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi

Evaluation of antibiotic susceptibilities of enterococcus strains isolated from clinical samples of hospitalized patients

İlker ÖDEMİŞ¹, Şükran KÖSE², Gürsel ERSAN², Didem ÇELİK², İlkey AKBULUT²

ÖZET

Amaç: Enterokoklar idraryolu yara yeri enfeksiyonları ile bakteriyemiye neden olabilmektedir. Hastane kökenli enfeksiyonlarda en sık saptanan etkenlerden birisidir. Enterokoklarda son yıllarda antibiyotiklere karşı artan oranda direnç gözlenmektedir. Kültürlerden izole edilen enterokokların dağılımı ve antibiyotik direncinin sağlık bakım merkezleri arasında değişebildiği, bu nedenle de merkezin kendi sonuçlarını belli aralıklarla değerlendirmesinin faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu çalışmanın amacı hastanemizde yatan hastaların idrar, kan, yara, balgam ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının ampisilin, gentamisin, streptomisin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid gibi antibiyotiklere direnç oranlarını belirlemektir.

Yöntem: Ocak 2010 - Ocak 2015 arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 390 enterokok suşu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Suşların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları; tam otomatize bakteri tanımlama sistemi VITEK-2

ABSTRACT

Objective: Enterococci can cause urinary tract infection, wound infection and bacteremia. It is one of the most commonly detected agents in hospital-acquired infections. Increasing resistance to antibiotics has been observed in enterococci in recent years. The distribution of enterococci isolated from cultures and antibiotic resistance may vary between health care centers, so it would be beneficial for each center to evaluate its own results at certain intervals. The aim of this study is to determine the antibiotic resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from urine, blood, wound, sputum and cerebrospinal fluid (CSF) specimens of patients hospitalized in our hospital, such as ampicillin, gentamicin, streptomycin, ciprofloxacin, vancomycin, teicoplanin and linezolid.

Methods: Between January 2010 and January 2015, 390 Enterococcus strains isolated from various clinical specimens of patients in İzmir Tepecik Training and Research Hospital were evaluated retrospectively. Identification and antibiotic susceptibility testing of the enterococci strains were performed by fully

¹Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Niğde
²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir



İletişim / Corresponding Author : İlker ÖDEMİŞ

Aşağı Kayabaşı Mah., Ömer Halisdemir EAH İntaniye Dr. Odası 51000 Niğde - Türkiye
Tel : +90 505 416 30 35 E-posta / E-mail : begumevranos@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.05.2017
Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2018

(bioMerieux, Fransa) ile çalışılmıştır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlılıkları E-test (bioMerieux, Fransa) ile de test edilmiştir. Duyarlılık sonuçları ise Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterleri esas alınarak belirlenmiştir.

Bulgular: İdentifiye edilen toplam 390 suşun 154 (%40)'ü *E. faecalis*, 236 (%60)'sı *E. faecium* olarak tanımlandı. *E. faecium* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler sırasıyla; 126 (%53)'sı idrar, 65 (%27)'i kan, 39 (%17)'u yara yeri, 4 (%2)'ü balgam ve 2 (%1)'si BOS'dur. *E. faecalis* suşlarının izole edildikleri klinik örnekler ise 77 (%50)'si idrar, 50 (%33)'si kan, 22 (%14)'si yara yeri, 3 (%2)'ü balgam ve 2 (%1)'si ise BOS'dur. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının her ikisi için en duyarlı bulunan antibiyotik linezolid'dir. Hem *E. faecalis* hem de *E. faecium* için en dirençli antibiyotiğin ampisilin olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda hem *E. faecalis* hem de *E. faecium* suşlarında ampisilin, vankomisin ve teikoplanin direncinin yüksek saptanması, bu suşlara yönelik ampirik antibiyotik seçiminde dikkate alınması gereken bir veri olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, enterokok antibiyotik duyarlılığı, enterokok enfeksiyonu

automated bacterial identification system VITEK-2 (bioMerieux, France). Vancomycin, teicoplanin and linezolid resistance was also tested by the E-test method (bioMerieux, Fransa). Susceptibility results were evaluated according to the guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: A total of 390 strains were identified as follows; 154 (%40) were *E. faecalis*, 236 (%60) were *E. faecium*. Clinical specimens from which *E. faecium* strains were isolated were; 126 (53%) urine, 65 (27%) blood, 39 (17%) wound, 4 (2%) sputum and 2 (1%) CSF. Clinical specimens from which *E. faecalis* strains were isolated were; 77 (50%) urine, 50 (33%) blood, 22 (14%) wound, 3 (2%) sputum and 2 (1%) CSF. Linezolid was the most sensitive antibiotic against both *E. faecalis* and *E. faecium* strains, Ampicillin was the most resistant antibiotic for both *E. faecalis* and *E. faecium* strains.

Conclusion: In our study; the detection of high ampicillin, vancomycin and teicoplanin resistance in both *E. faecalis* and *E. faecium* strains is considered to be a data that should be taken into consideration in the selection of empirical antibiotics for these strains.

Key Words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, enterococcus antibiotic resistance, enterococcal infection

GİRİŞ

Enterokoklar; insan barsağında, genital bölgesinde, orofarinksinde, üretrasında ayrıca çeşitli sıcak kanlı hayvanlarda floranın üyesidir (1, 2). Uygunsuz çevre koşullarına oldukça dayanıklıdırlar. Dış ortam koşullarına dayanıklılığı ve bazı antibiyotiklere dirençli olmaları nedeniyle toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilirler (1, 3). Enterokoklar idrar yolu enfeksiyonuna, intraabdominal apseye, bakteriyemiye, endokardite, cerrahi alan enfeksiyonuna ve daha az sıklıkla menenjitte, yumuşak doku enfeksiyonuna ve osteoartiküler enfeksiyonlara neden olurlar (2, 3).

Enterokoklar; hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları ve yara yeri enfeksiyonlarında ikinci, bakteriyemilerde ise üçüncü sıklıkta izole edilen etken olarak bildirilmektedir (1).

Yaklaşık olarak yirmi kadar enterokok türü bulunmaktadır. Toplum kaynaklı enterokok enfeksiyonlarında izole edilen etkenlerin %80-90'ını *Enterococcus faecalis*, %10-20'sini ise *Enterococcus faecium* oluşturmaktadır (1). Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SXT) ve

aminoglikozidlere karşı kalıtsal olarak dirençlidirler (3, 4). Ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid gibi antibiyotiklere karşı gelişen direnç klinisyenlerin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinin seçiminde zorluklar yaşamasına sebep olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının kullanımda olan antibiyotiklere direnç oranlarını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 - Ocak 2015 arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde farklı servislerde yatarak tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 390 Enterokok suşunun antibiyotik duyarlılıkları retrospektif değerlendirilmiştir. Örneklerin 224 (%57)'ü yoğun bakım ünitesinde, 166 (%43)'sı dahili ve cerrahi birim servislerinde yatmakta olan hastalardan alınmıştır. Yeterli sayıda kültürde identifiye edilememeleri nedeniyle *E. faecalis* ve *E. faecium* dışındaki enterokok suşları çalışmaya dahil edilmemiştir. En az 48 saattir hastanede yatan hastaların örnekleri çalışma kapsamına alınmıştır.

Suşların identifikasyonu ve antibiyogramları; tam otomatize bakteri tanımlama sistemi VITEK-2 (bioMerieux, Fransa) ile çalışılmıştır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlılıkları E-test

(bioMerieux, Fransa) ile de analiz edilmiştir. Duyarlılık sonuçları ise; Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterleri esas alınarak belirlenmiştir (5). Vankomisin ve teikoplanin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri $\geq 32 \mu\text{g/mL}$, linezolid için MİK değeri $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar dirençli kabul edilmiştir. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. Veriler retrospektif olarak otomasyon sistemleri taranarak elde edilmiştir.

BULGULAR

izole edilen toplam 390 suşun 154 (%40)'ü *E. faecalis*, 236 (%60)'sı *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan suşların elde edildiği hastaların 223 (%57)'ü kadındır. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerde üreyen Enterokokların dağılımı tablo-1'de belirtilmiştir. Üreme saptanan örnekler farklı servislerden elde edilmiştir (Tablo-2).

Çalışma kapsamında değerlendirilen suşların ampisilin, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid duyarlılık oranları incelenmiştir.

Hem *E. faecalis* hemde *E. faecium* suşlarında linezolid en duyarlı, ampisilin ise suşların en dirençli olduğu antibiyotik olarak saptanmıştır. Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 3 ve 4'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen enterokok suşlarının ürediği örnekler, 2010-2015

Örnek	<i>E. faecium</i>		<i>E. faecalis</i>	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kan	65	27	50	33
İdrar	126	53	77	50
Doku	39	17	22	14
Derin Trakeal Aspirasyon	4	2	3	2
BOS	2	1	2	1
Toplam	236	100	154	100

Tablo 2. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen enterokok suşlarının üreme saptandığı klinikler, 2010-2015

Örneğin Gönderildiği Klinik	<i>E. faecium</i>		<i>E. faecalis</i>	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yoğun Bakım Ünitesi	141	59	83	54
Dahili Birimler	44	19	29	18
Cerrahi Birimler	51	22	42	28
Toplam	236	100	154	100

Tablo 3. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen *E. faecium* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, 2010-2015

Antibiyotikler	Duyarlı suşların	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Linezolid	224	94
Teikoplanin	200	84
Vankomisin	198	83
Siprofloksasin	34	14
Gentamisin	78	33
Streptomisin	58	24
Ampisilin	16	6
Çalışılan suş sayısı / yüzdesi	236	100

Tablo 4. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen *E. faecalis* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, 2010-2015

Antibiyotikler	Duyarlı suşların	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Linezolid	153	99
Teikoplanin	150	97
Vankomisin	151	98
Siprofloksasin	100	64
Gentamisin	90	58
Streptomisin	98	63
Ampisilin	78	50
Çalışılan suş sayısı / yüzdesi	154	100

TARTIŞMA

Enterokoklar, hastane enfeksiyonlarına sebep olan gram pozitif etkenler arasında en sık görülen etkenlerden birisi olarak dikkat çekmektedir (6). Enterokok suşları kendi aralarında görülme sıklığı, antibiyotik direnci ve sebep oldukları enfeksiyonların yeri açısından farklılıklar göstermektedir.

Ulusal çalışmaların sonuçlarında izole edilen enterokok türleri arasında sıklık sırasına göre ilk sırada *E. faecalis*, ikinci sırada *E. faecium* bulunmuştur (1, 3). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak *E. faecium* oranı daha fazla saptanmıştır. Bu farklılığa; çalışmaya alınan hastaların %57'sinin yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan yatağa bağımlı hastalar olması, uzun süre hastanede tedavi almaları ve bu süre içerisinde uzun süreli antibiyotik kullanımının neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hem *E. faecalis* hemde *E. faecium* en sık idrar kültürlerinden izole edilmiştir. Sonuçlarımızla uyumlu olarak ülkemizde yapılan araştırmalarda enterokoklar en sık idrar örneklerinden izole edilmişlerdir (6, 7).

Ampisilin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde duyarlılık saptanması halinde öncelikle tercih edilmesi gereken antimikrobiyal ajanlardan birisidir ancak artan direnç oranı nedeniyle ampirik tedavide kullanımında tedavi başarısızlıkları görülebilmektedir. Ülkemizden yapılan bildirimlerde enterokoklarda ampisilin direncinin *E. faecalis* için %3-74, *E. faecium* için %89-96 arasında dağılım gösterdiği gözlenmektedir (8, 9). Çin'de Jia ve ark. yaptığı çalışmada *E. faecalis* için %5, *E. faecium* için %82 ampisilin direnci saptanmıştır (10). Çalışmamızdaki ampisilin direnci bazı merkezlerden bildirilen sonuçlara yakın bulunurken, bir kısmından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu farklılığın; kültür örnekleri alınan hastaların çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar olması, bu hastalarda üreyen etkenlerin hastane kaynaklı enterokoklar olması ve toplum kaynaklı duyarlı etkenlerin sık görüldüğü poliklinik hastalarının çalışmaya alınmamasından

kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kinolonlar; enterokok enfeksiyonları içerisinde sadece üriner sistem enfeksiyonlarında A grubu ilaçların kullanılmadığı durumlarda önerilmektedir ve B grubu ilaçlar içerisinde yer almaktadır (3, 11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasine *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %47-72, %84-92 direnç bildirilmiştir (6, 12). Güney Kore'de Lee ve ark. yaptıkları çalışmada *E. faecalis* ve *E. faecium* için sırasıyla %35, %95 kinolon direnci olduğu saptanmıştır (13). Çalışmamızda siprofloksasin direnci diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Kinolonların toplumda ve hastanelerde sık kullanılmasının bir sonucu olarak kinolon direnç oranlarının yüksek bulunduğu tahmin edilmektedir. *E. faecium*'da doğal ve kazanılmış direncin *E. faecalis*'e göre daha sık gözlenmesine bağlı olarak siprofloksasin direncinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Enterokoklar hücre duvarından geçememesi sebebiyle aminoglikozidlere doğal dirençlidirler. Enterokoklarda aminoglikozidler tedavide ilk seçenek antibiyotikler içinde değildir. Ancak ilk seçenek antimikrobiyal ajanlara dirençli, yüksek düzey aminoglikozid direncinin saptanmadığı enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde sinerjistik etkinliklerinden faydalanılmak amacıyla aminoglikozidler kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. "Avrupa Vankomisine Dirençli Enterokok Çalışma" grubunun yaptığı çalışmada Türkiye'de yüksek düzey aminoglikozid direncinin %48.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (14). "Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance"(CAESAR) raporunda ülkemizdeki *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında, yüksek düzey gentamisin direnci sırasıyla %22 ve %43 olarak bildirilmiştir (15). Ulusal bildirimlerde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları; sırasıyla *E. faecalis* suşları için %13-42 ve %42-44, *E. faecium* suşları için %58-69 ve %74-79 arasında saptanmıştır (9, 12, 16). Çalışmamızda yüksek düzey aminoglikozid direncinin ülkemizdeki diğer çalışmalarla benzer olduğu saptanmıştır.

Hastanemizdeki direnç oranının diğer merkezlerle benzer saptanmasında; aminoglikozidleri sadece dirençli etkenlerin kombinasyon tedavisinde tercih etmemize bağlı olarak aminoglikozidlerin kısıtlı sayıda hastada kullanılmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Glikopeptidler özellikle beta laktam ve aminoglikozid dirençli enfeksiyonların tedavisinde sık tercih edilmektedir. Yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere vankomisin'in sık kullanımı direnç oranlarının artışına neden olmaktadır. "Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı" verilerine ve diğer çalışmalara göre ülkemizdeki vankomisin direnci; *E. faecalis*'te %0-4, *E. faecium*'da ise %0-23 belirtilmektedir (1, 12, 16, 17). Küba'da Medell ve ark. *E. faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direncini sırasıyla %50 ve %30, *E. faecium* suşlarında ise %50 ve %40 saptamıştır (18). Çalışmamızda glikopeptid direnci önceki yıllarda yapılan çalışmalardan yüksek, yakın zamanda yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur. Bu durum son yıllarda enterokoklarda artan antibiyotik direnci nedeniyle glikopeptidlerin tedavide daha sık kullanılmasıyla, çalışmaya alınan hasta grubunun büyük oranda yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar gibi glikopeptid kullanımının sık olduğu ve uzun süreli hasta yatışının olduğu hasta grubunda yapılmış olmasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

Linezolid; vankomisin dirençli enterokoklar da dahil olmak üzere tüm gram pozitif mikroorganizmalara etkili, oksazolidinon grubu bir antimikrobiktir. CAESAR verilerine göre ülkemizde *E. faecalis*'te %3, *E. faecium*'da ise %4 linezolid direnci bildirilmiştir ancak yayınlanan bazı çalışmalarda ise enterokok suşlarında linezolid direncine rastlanmamıştır (3, 8, 15, 19). Hindistan'da Deshpande ve ark. çalışmalarında *E. faecalis* suşlarının %0.5'ini, *E. faecium* suşlarının %6.9'unu dirençli bulunmuş (20). Küba'da Medell ve ark. çalışmalarında ise *E. faecalis* suşlarında linezolid direnci saptanmazken, *E. faecium* suşlarının %20'sinde linezolid direnci saptanmıştır (18). Çalışmamızda direnç oranı diğer çalışmalarla

benzer saptanmıştır. Bu benzerlikte linezolid'in sadece glikopeptid antibiyotiklere dirençli gram pozitif etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının ve diğer antibiyotiklere göre daha kısa zamandır kullanımda olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmalarda enterokoklar arasında en sık saptanan tür olan *E. faecalis*' in ampirik tedavisinde ampisilin kullanılabileceği belirtilmektedir (9, 16). Ancak çalışmamızdaki *E. faecalis* suşlarında ampisiline yüksek direnç saptanması nedeniyle hastanede yatan hastaların ampirik tedavilerinin planlanmasında dikkatli olunmalıdır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci *E. faecalis* suşlarında nadiren görülmesi nedeniyle ampirik tedavide bu antibiyotikler klinisyenler için uygun seçenekler olarak görülmektedir (1, 3).

Enterokoklar arasında ikinci sıklıkta görülen *E. faecium*, hastanede izlenen hastalarda topluma göre daha sık görülmektedir ve *E. faecalis*'e göre antibiyotiklere daha dirençli bulunmaktadır (2, 3). Çalışmamızda ve daha birçok çalışmada *E. faecium* suşlarında ampisiline, streptomisine, gentamisine ve siprofloksasine yüksek oranda direnç saptanması nedeniyle bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımı sonucunda tedavi başarısızlıkları görülmektedir (9, 16). Glikopeptidlere artan direnç oranı ampirik tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (12, 16, 20). Linezolid direnci az görülmesi sebebiyle ampirik tedavi seçiminde linezolid uygun bir ajan konumundadır (3, 6, 12).

Enterokok üremesi saptandığında antibiyotik kısıtlı bildirim kurallarına uygun antibiyogram sonucu verilmesi ve ampirik geniş spektrumlu başlanan tedavilerin, kültür sonucuna göre de-eskalasyon yapılarak düzenlenmesi gelecekte vankomisin, teikoplanin ve linezolid dirençli suşların artışının önüne geçilmesinde faydalı bir strateji olacaktır (11).

Çalışmamızda *E. faecium* ve *E. faecalis* dışı enterokok suşlarının sayısının az olması nedeniyle çalışmaya dahil edilememesi çalışmamızda kısıtlılık oluşturmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda glikopeptid dirençli suşlarla beraber linezolid direncinin de görülmesi dikkat çekici bir sonuç olmuştur. Çalışmamızın hastanemizdeki enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını göstermesi, kültür sonucu elde edilemediği

durumlarda klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Her merkezin kendi duyarlılık profilini belirlemesi, belirli aralıklarla takip etmesi; enterokok enfeksiyonlarının erken ve etkili ampirik tedavisinde faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirilmesi. *Flora Derg*, 2007; 12: 98-102.
2. Atalay S, Ece G, Şamlıoğlu P, Maraş G, Köse I, Köse Ş. İzmir’de üçüncü basamak bir hastanede görülen vankomisine dirençli enterokok olgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46(4): 553-9.
3. Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2011; 41(2): 86-90.
4. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi Bakteri Tanımlama ve ADT Standart Uygulama Prosedürleri. 2014 p23-24. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Ankara. (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/uamdss.html>) (Erişim Tarihi:10.10.2017).
5. Watts JL, Clinical and LS Institute. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals: approved standard. 2008: National Committee for Clinical Laboratory Standards.
6. Özseven AG, Çetin E, Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2011; 25(4): 256-62.
7. Aral M, Paköz NİP, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*: 2011; 68 (2): 85-92.
8. Dinç BM, Arca EA, 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): 117-22.
9. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2014; 44(3): 107-13.
10. Jia W, Li G, Wang W. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a hospital-based study in China. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(3): 3424-42.

11. Gür D, Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. Cilt 46, Ek sayı 2016. Basım yeri: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., Basım yılı:2016. (http://tmc.dergisi.org/pdf/tmc_supplement_2016.pdf).
12. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2012; 26(4): 176-80.
13. Lee DS, Choe HS, Lee SJ, Bae WJ, Cho HJ, Han CH et al. Antimicrobial susceptibility pattern and epidemiology of female urinary tract infections in South Korea, 2010-2011. Antimicrob, Agents and Chemother, 2013; 57: 5384-93.
14. Schouten MA, Hoogkamp-Korstance JAA, Meis JFG, Voss A and European VRE Study Group. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis ,2001; 19: 816-22.
15. World Health Organization: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016 p80. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2016/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016>. (Erişim Tarihi: 15.10.2018).
16. Butcu M, Akcay SS, Inan AS, Aksaray S, Engin DO, Calisici G. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. J Infect Chemother, 2011; 17(4): 575-8.
17. T.C.Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu, Özet Veri 2015; 42.
18. Medell M, Hart M, Batista ML. Sensibilidad antimicrobiana in vitro en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. Biomédica 2014; 34(Supl.1): 50-7.
19. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı, ANKEM Derg, 2011; 25(3): 173-7.
20. Deshpande VR, Karmarkar MG, Mehta PR. Prevalence of multidrug-resistant enterococci in a tertiary care hospital in Mumbai, India. J Infect Dev Ctries, 2013; 7(2): 155-8.