

Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi

The evaluation of antimicrobial resistances of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains isolated from clinical specimens

Ünsal Savcı¹, Mustafa Şahin², Barış Eser³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Çorum, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği, Çorum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Enterokoklar insan florasında bulunurlar ve oldukça düşük virulansa sahiptirler. Ancak, enterokoklar hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmakta ve son yıllarda bu enfeksiyonlarda antibiyotik direnç oranlarında artış gözlenmektedir. Bu çalışmada en sık izole edilen enterokok türleri olan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2012 - 2016 yılları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 727 enterokok suşu değerlendirmeye alınmıştır. Tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel metodlar ve VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı ile yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada izole edilen 727 enterokok suşunun 450'si (%61,9) *E. faecalis*, 277'si (%38,1) *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının izole edildiği hastaların cinsiyet dağılımı; 387 (%53,2) kadın, 340 (%46,8) erkektir. Klinik örneklerin dağılımı; 467 (%64,2) idrar, 110 (%15,1) kan, 77 (%10,6) gaita, 43 (%5,9) yara ve 30 (%4,1) diğer örneklerdir. Enterokok suşları en sık idrar örneklerinden izole edilmiştir. İzole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının tamamı tigesikline duyarlı olarak saptanmıştır. Vankomisin direnç oranı *E. faecium* izolatlarında %29,9 (80/268), *E. faecalis* izolatlarında %8,6 (37/432) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Enterokoklarda son zamanlarda giderek artan direnç oranları bu enfeksiyonlara karşı birçok antibiyotiğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Her hastanenin kendi sürveyans programını oluşturarak enterokokların tür düzeyinde tanımlanması, antibiyogram duyarlılık testlerini yapılması ve tedavi protokollerinin bu direnç paternlerine göre uygulanmasının enterokok enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında etkili olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vankomisin, tigesiklin, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Aim: Enterococci are found in human flora and have quite low virulence. However, enterococci causenosocomial and community acquired infections, and in recent years there has been an increase in antibiotic resistance rates in these infections. The aim of this study was to evaluate the antibiotic susceptibility of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, the most frequently isolated enterococcal species.

Material and Method: In our study, we evaluated 727 enterococcus strains obtained from various clinical specimens that was accepted in medical microbiology laboratory from 2012 to 2016. Species identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and VITEK®-2 (BioMérieux, France) automated identification analyzer.

Results: In this study, 450 (61.9%) *E. faecalis* and 277 (38.1%) *E. faecium* were detected from 727 enterococci strains isolated. Gender distribution of patients with Enterococcus strains isolated; 387 (53.2%) women, 340 (46.8%) males. The distribution of the clinical specimens follows as 467 (64.2%) urine, 110 (15.1%) blood, 77 (10.6%) gaita, 43 (5.9%) wound and 30 (4.1%) other specimens. Enterococci strains were most frequently isolated from urine specimens. All isolates of *E. faecium* and *E. faecalis* strains were susceptible to tigecycline. Vancomycin resistance rates were determined as 29.9% (80/268) in *E. faecium* isolates and 8.6% (37/432) in *E. faecalis* isolates.

Conclusion: Increasing resistance rates in enterococci limit the use of many antibiotics against these infections. We thought that each hospital's own surveillance programming, identification of enterococci at species level, doing antibiotic susceptibility testing, and application of treatment protocols according to these resistance patterns are effective in controlling enterococcal infections.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vancomycin, tigecycline, antibiotic resistance

Sorumlu Yazar: Ünsal Savcı, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 19040, Çorum, Türkiye

E-posta: unsalsavci@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.03.2018 **Kabul Tarihi:** 05.04.2018

Corresponding Author: Ünsal Savcı, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, 19040, Çorum, Turkey

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Received: 2018.03.14

Accepted: 2018.04.05

Cite this article as: Savcı Ü, Şahin M, Eser B. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. *J Health Sci Med* 2018; 1(1): 4-8.

GİRİŞ

İnsan florasında bulunan mikroorganizmalar arasında yer alan enterokoklar, dış ortam şartlarına oldukça dayanıklı olmaları ve son yıllarda antimikrobiyal ajanlara karşı artan oranda direnç göstermeleri ile birçok enfeksiyonun etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Enterokoklar özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde nozokomiyal bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, neonatal sepsis, intraabdominal ve pelvik enfeksiyon yapabilmektedir (2). *Enterococcus* cinsi yaklaşık yirmi tür içermektedir. Bu türler içerisinde insanlarda en sık *E. faecalis* ve *E. faecium* saptanmaktadır (3). Son yıllarda enterokok türlerinde özellikle yüksek düzey aminoglikozidlere, beta-laktamlara ve glikopeptidlere karşı artan oranda kazanılmış bir direnç bildirilmekte ve kombinasyon tedavilerini etkisizleştirerek önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı antibiyotik dirençlerinin düzenli periyotlar ile takip edilmesi tedavi rejimlerine yardımcı olacaktır (4). Bu çalışmanın amacı hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarını belirlemek, tedavi rejimlerine yardımcı olmak ve bu konuda yapılan araştırmalara katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2012 - 2016 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 727 enterokok suşu retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Klinik ör-

nekler %5 koyun kanlı agar ve eosin metylen blue agar (EMB) besiyerlerine ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda gram pozitif, katalaz testi negatif ve PYR testi (L-pirolidonil-β-naftilamid) pozitif suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Tüm suşların VITEK®-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon cihazı ile tür tanımlamaları ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Direnç oranları CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartlarına göre belirlenmiştir. Kullanılan antibiyotiklere orta düzeyde duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

BULGULAR

İzole edilen 727 enterokok suşunun 450 (%61,9)'si *E. faecalis*, 277 (%38,1)'si *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının izole edildiği hastaların 387 (%53,2)'si kadın, 340 (%46,8)'i erkektir. Klinik örneklerin 467 (%64,2)'si idrar, 110 (%15,1)'u kan, 77 (%10,6)'si gaita, 43 (%5,9)'ü yara ve 30 (%4,1)'u diğer klinik örneklerden oluşmuştur. Enterokok suşları en sık idrar örneklerinden izole edilmiştir. 2012-2016 yılları arasında *E. faecium* türlerine ait beş yıllık antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

2012-2016 yılları arasında *E. faecalis* türlerine ait beş yıllık antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

İzole edilen toplam 727 *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının 2012-2016 yılları arasında beş yıllık genel antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. 2012-2016 yılları arası *E. faecium* direnç oranları

Antibiyotikler	2012 n(%)	2013 n(%)	2014 n(%)	2015 n(%)	2016 n(%)	Toplam n(%)
Ampisilin	19/24(79,2)	31/38(81,6)	29/39(74,4)	57/61(93,4)	102/107(95,3)	238/269(88,5)
Siprofloksasin	16/24(66,7)	33/39(84,6)	32/39(82,1)	53/61(86,9)	98/107(91,6)	232/270(86,0)
Klindamisin	21/24(87,5)	30/39(76,9)	25/39(64,1)	56/61(91,8)	105/107(98,1)	237/270(87,8)
Eritromisin	19/24(79,2)	34/39(87,2)	33/39(84,6)	61/61(100)	107/107(100,0)	254/270(94,1)
YD Gentamisin	16/24(66,7)	17/39(43,6)	12/39(30,8)	7/33(21,2)	-	52/135(38,5)
YD Streptomisin	12/24(50,0)	20/39(51,3)	19/39(48,7)	22/33(66,7)	-	73/135(54,1)
Linezolid	0/24(0,0)	4/39(10,3)	3/39(7,8)	6/61(9,8)	9/107(8,4)	22/270(8,1)
Moksifloksasin	16/24(66,7)	33/39(84,6)	32/39(82,1)	26/33(78,8)	-	107/135(79,3)
Tetrasiklin	12/24(50,0)	16/39(41,0)	18/39(46,2)	24/61(39,3)	63/107(58,9)	133/270(49,3)
SXT	24/24(100)	39/39(100)	38/39(97,4)	60/61(98,4)	107/107(100,0)	268/270(99,3)
Teikoplanin	0/24(0,0)	2/39(5,1)	6/39(15,4)	20/61(32,8)	53/107(49,5)	81/270(30,0)
Tigesiklin	0/24(0,0)	0/37(0,0)	0/36(0,0)	0/58(0,0)	0/107(0,0)	0/262(0,0)
Vankomisin	0/24(0,0)	2/39(5,1)	5/39(12,8)	19/60(31,7)	54/106(50,5)	80/268(29,9)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol

Tablo 2. 2012-2016 yılları arası *E. faecalis* direnç oranları

Antibiyotikler	2012 n(%)	2013 n(%)	2014 n(%)	2015 n(%)	2016 n(%)	Toplam n(%)
Ampisilin	6/50(12,0)	8/78(10,3)	3/80(3,8)	13/104(12,5)	30/121(24,8)	60/433(13,9)
Siprofloksasin	16/50(32,0)	31/78(39,7)	37/80(46,3)	48/104(46,2)	64/121(52,9)	196/433(45,3)
Klindamisin	50/50(100,0)	77/78(98,7)	78/79(98,7)	104/104(100,0)	119/119(100,0)	428/430(99,5)
Eritromisin	32/50(64,0)	49/78(62,8)	68/80(85,0)	104/104(100,0)	122/122(100,0)	375/434(86,4)
YD Gentamisin	21/50(42,0)	28/77(36,4)	35/77(43,8)	25/54(46,3)	-	109/258(42,2)
YD Streptomisin	20/49(40,8)	27/76(35,5)	41/77(53,2)	26/54(48,1)	-	114/256(44,5)
Linezolid	5/50(10,0)	8/78(10,3)	0/80(0,0)	4/104(3,8)	11/121(9,1)	28/433(6,5)
Moksifloksasin	16/49(32,7)	31/78(39,7)	37/80(46,3)	24/54(44,4)	-	108/261(41,4)
Tetrasiklin	37/50(74,0)	65/78(83,3)	71/80(88,8)	96/104(92,3)	101/121(83,5)	370/433(85,5)
SXT	50/50(100,0)	77/78(98,7)	79/80(98,8)	104/104(100,0)	120/121(99,2)	430/433(99,3)
Teikoplanin	0/50(0,0)	6/78(7,7)	0/80(0,0)	12/103(11,7)	15/121(12,4)	33/432(7,6)
Tigesiklin	0/48(0,0)	0/73(0,0)	0/81(0,0)	0/95(0,0)	0/117(0,0)	0/414(0,0)
Vankomisin	2/50(4,0)	6/78(7,7)	2/79(2,5)	12/104(11,5)	15/121(12,4)	37/432(8,6)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametaksazol

Tablo 3. *E. faecalis* ve *E. faecium* genel direnç oranlarının karşılaştırılması

Antibiyotikler	<i>E. faecium</i> n (%)	<i>E. faecalis</i> n (%)
Ampisilin	238/269(88,5)	60/433(13,9)
Siprofloksasin	232/270(86,0)	196/433(45,3)
Klindamisin	237/270(87,8)	428/430(99,5)
Eritromisin	254/270(94,1)	375/434(86,4)
YD Gentamisin	52/135(38,5)	109/258(42,2)
YD Streptomisin	73/135(54,1)	114/256(44,5)
Linezolid	22/270(8,1)	28/433(6,5)
Moksifloksasin	107/135(79,3)	108/261(41,4)
Tetrasiklin	133/270(49,3)	370/433(85,5)
SXT	268/270(99,3)	430/433(99,3)
Teikoplanin	81/270(30,0)	33/432(7,6)
Tigesiklin	0/262(0,0)	0/414(0,0)
Vankomisin	80/268(29,9)	37/432(8,6)

YD: Yüksek düzey SXT: Trimetoprim/sulfametaksazol

E. faecium izolatlarında direnç oranları sırasıyla; vankomisin %29,9 (80/268), yüksek düzey gentamisin %38,5 (52/135), yüksek düzey streptomisin %54,1 (73/135), *E. faecalis* izolatlarında direnç oranları sırasıyla; vankomisin %8,6 (37/432), yüksek düzey gentamisin %42,2 (109/258), yüksek düzey streptomisin %44,5 (114/256) olarak belirlenmiştir. İzole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının tamamı tigesikline duyarlı olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Enterokoklar insan mikrobiyotasının üyeleridir ve doğada yaygın olarak bulunurlar. Bununla birlikte, son yıllarda antibiyotik direnci arttıkça, iki enterokok türü (*E. faecalis* ve *E. faecium*) önemli nozokomiyal patojenler haline gelmiş ve geniş antibiyotik direnci kazanmışlardır (5). Enterokoklar toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkenidir (1). Enterokokların neden olduğu en sık klinik hastalık üriner sistem enfeksiyonudur ve sıklıkla idrar örneklerinden izole edilirler. Bu üriner sistem enfeksiyonlarının çoğunluğu nozokomiyal kaynaklı olup, %5'inden daha azı ise hastanede yatmayan, genç, sağlıklı kadınlarda komplike olmamış sistit olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Çalışmamızda da idrar örnekleri enterokokların en sık izole edildiği klinik örnek olmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. faecalis* türleri %50-93, *E. faecium* türleri %7-47 oranları arasında izole edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 727 enterokok suşunun %61,9'u *E. faecalis*, %38,1'i *E. faecium* olarak izole edilmiştir ve bildirilen çalışmalar ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır (6). Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antibiyotik, enteroklarda artan dirençten dolayı etkili olamamaktadır. Bu yüzden klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi oldukça önemlidir (2). Son yıllarda enterokok türlerinde penisilin ve ampisiline karşı artan direnç oranları bildirilmekte ve tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır (7). Ampirik tedavide önemli bir seçenek olan ampisiline direnç oranlarını Mert-Dinç ve ark. (8), Meriç ve ark. (9) ve Kaçmaz ve

ark. (10) *E. faecalis* izolatlarında sırasıyla %3, %4 ve %11, *E. faecium* izolatlarında sırasıyla %89, %78 ve %77 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %13,9 ve %88,5 oranları saptanmıştır. Enterokok türlerinde son yıllarda ampisilin direncindeki artış, özellikle *E. faecium* suşlarının ampirik tedavisinde kullanımının güçleştiğini düşündürmektedir. Yüksek düzey aminoglikozid direncine (YDAD), aminoglikozid modifiye eden enzimler neden olmaktadır.

Ülkemizden yapılan bildirimlerde ise yüksek düzey gentamisin direncinin (YDGD) %9-65, yüksek düzey streptomisin direncinin (YDSD) %18-54 arasında değiştiği bildirilmiştir (11-13). Bizim çalışmamızda YDGD *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %42,2 ve %38,5, YDSD *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %44,5 ve %54,1 oranları saptanmıştır. Kinolonların enterokoklara in vitro aktivitesi olmasına rağmen, bu grup antibiyotikler bakterisidal olmamasından dolayı tedavide kullanımı sınırlıdır. Kinolonlar yalnızca enterokok kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları için alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (4). Enterokoklarda moksifloksasine karşı direnç oranlarını Güçkan ve ark. (2) %47, Aral ve ark. (14) *E. faecium* suşlarında %65 ve *E. faecalis* suşlarında %26 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda moksifloksasine karşı *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla %79,3 ve %41,4 direnç oranları tespit edilmiştir. Linezolid oksazolidinonlar sınıfı yeni bir antibiyotiktir ve klinikte önemli olan tüm Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel bir in vitro aktiviteye sahiptir. Diğer protein sentez inhibitörlerine benzer şekilde bakteriyostatik etkiye sahip olan linezolid, faz III çalışmalarda çok az toksik veya yan etkisi olduğu ve direncin nadiren görüldüğü bildirilmektedir (15). Linezolide karşı direnç saptanmayan çalışmalar bildirildiği gibi, Zhanel ve ark. (16) %1,8, Özseven ve ark. (17) %3,4, Aral ve ark. (14) %2,5, Güçkan ve ark. (2) %4, Etiz ve ark. (1) *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla %2,8 ve %6,8 olarak düşük direnç oranları bildirmişlerdir. Bildirilen direnç oranlarından daha yüksek olarak çalışmamızda *E. faecium* ve *E. faecalis* suşları için sırasıyla linezolid direnç oranları %8,1 ve %6,5 olarak belirlenmiştir. Tigesiklin, vankomisine dirençli enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren glisilsiklin türevi yeni bir antibiyotiktir. Food and Drug Administration (FDA) tigesiklin için sadece vankomisine dirençli *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisi için onay vermiştir. Şimdiye kadar yapılan yurtiçi çalışmaların çoğunda tigesiklin direnci bildirilmemiştir. Çalışmamızda da tüm suşlarda direnç saptanamayan tek antibiyotik tigesiklin olmuştur. Tigesiklin vankomisine dirençli enterokokların tedavisinde en etkili antibiyotik olarak öne çıkmaktadır. Glikopeptid

grubu antibiyotikler enterokoklara karşı hala en etkili antimikrobiyal ajanlar olarak bilinirken, ülkemiz ve tüm dünyadan artan oranda vankomisin ve teikoplanin direnci bildirilmektedir. Hastanede yatarak uzun süre vankomisin tedavisi alan hastalar, vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonu açısından risk altındadırlar (18). İlk VRE suşları Fransa ve İngiltere'den bildirilmiştir (7,17,19,20). Ülkemizde ilk glikopeptid grubu antibiyotiklere dirençli enterokok suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Vural ve ark. (21) tarafından bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda Güçkan ve ark. (2) vankomisin ve teikoplanin direnci saptamazken, Aral ve ark. (14) ve Etiz ve ark. (1) vankomisin için direnç oranlarını sırasıyla %4 ve %14,7, teikoplanin direnç oranlarını sırasıyla %3 ve %14,3 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda *E. faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci sırasıyla %8,6 ve %7,6, *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci sırasıyla %29,9 ve %30,0 olarak oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. Çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda bildirildiği gibi, *E. faecium* suşlarında vankomisin başta olmak üzere tüm antibiyotiklere direnç oranının *E. faecalis* suşlarından yüksek olduğu görülmüştür. Bu tablo tedavi protokollerinde ve ampirik tedaviye yol göstermede enterokokların tür düzeyinde tanımlanmasının önemini göstermektedir. Vankomisin yakın zamana kadar çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarında güvenle kullanılır iken, son zamanlarda vankomisin direnç oranı hızla artmış ve VRE günümüzün sorunlu bakterileri arasına girmiştir (22).

Sonuç olarak; enterokoklarda hızla artan direnç oranları bu enfeksiyonlara karşı birçok antibiyotik kullanımını sınırlandırmaktadır. Her hastanenin kendi süreyans programını oluşturması, enterokokların tür düzeyinde tanımlanması, antibiyogram duyarlılık testlerinin yapılması ve tedavi protokollerinin bu direnç paternlerine göre uygulanmasının enterokok enfeksiyonlarının kontrolünde etkili olacağı düşünülmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44: 107-13. doi:10.5222/TMCD.2014.107
2. Güçkan R, Elmas A, Tilgel S, Yüksel G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. Int J Basic Clin Med 2013; 1: 74-7.

3. Taşbakan Işıkgöz M. Vankomisine dirençli enterokok olguları. ANKEM Derg 2010; 24: 82-4.
4. Yüksel Ergin Ö, Deniz Bayram E, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültüründen izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. ANKEM Derg 2013; 27: 173-8.
5. Gaol W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital adapted opportunistic pathogen. Current Opinion in Microbiol 2018; 41: 76-82.
6. Altun D, Erdem G, Çöplü N, Çağatay M. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının çeşitli yöntemlerle araştırılması. ANKEM Derg 2013; 27: 130-4. doi: 0.5222/ankem.2013.130.
7. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005; 19: 92-9.
8. 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: 117-21.
9. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg, 2004; 18: 141-4.
10. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2004; 18: 287-92.
11. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. ANKEM Derg 2005; 19: 61-5.
12. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sümbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora Derg 1999; 4: 114-9.
13. Kaçmaz B, Altan A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2005; 12: 535-8.
14. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2011; 68: 85-92.
15. Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bülent Y, Toraman Z. Linezolidin MRSA ve *Enterococcus* spp suşlarına in-vitro etkinliği ANKEM Derg 2007; 21: 211-3.
16. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1430-7.
17. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011; 25: 256-62.
18. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. İnfeksiyon Derg 2009; 23: 201-9.
19. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2006; 20: 145-7.
20. Çetinkaya Y, Falle P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686-707.
21. Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg 1999; 13: 1-4.
22. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. Klimik Derg 2011; 24: 105-7. <http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>.