

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Gamze GÖZÜBÖYÜK, M. Hamidullah UYANIK, Hayrunisa HANCI,
Osman AKTAŞ, Ahmet ÖZBEK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Son yıllarda tüm dünyada hastane kaynaklı enterokoklarda artan vankomisin direnç gelişimi, özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda önemli problemlere neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kan kültürlerinden izole edilen enterokokların türlerini ve çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumlarını belirlemektir.

Çalışmamızda, Ekim 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında hastanede yatmakta olan hastalardan gönderilen toplam 30,417 kan kültürü örneğinden izole edilen enterokok türleri incelenmiştir. Klasik yöntemlerle enterokok oldukları düşünülen izolatların tür düzeyinde tanımlanması API-20 STREP ve/veya VITEK 2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. İzole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Kan kültürü örneklerinden 93 farklı hastadan izole edilen enterokok cinsi bakteri tür düzeyinde tanımlanmıştır. Bu bakterilerin 61'i (% 65.6) *Enterococcus faecium*, 32'si (% 34.4) ise *Enterococcus faecalis* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen suşlardan sekiz *E.faecium* suşunun vankomisin dirençli olduğu saptanmıştır. Bütün suşlar linezolid duyarlı olarak bulunmuştur.

Hastanemizdeki kan kültürlerinden izole edilen sekiz VRE suşu enterokoklara bağlı infeksiyonların ileride daha büyük sorunlara neden olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, linezolidin VRE'ler de dahil olmak üzere enterokok suşlarına karşı in-vitro olarak etkili olduğu saptanmıştır. Hastanemizdeki dirençli enterokokal infeksiyonların tedavisinde linezolidin iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: enterokok, kan kültürü, linezolid, VRE

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of *Enterococcus* Strains Isolated from Blood Cultures

Increasing vancomycin resistance in *Enterococcus* strains have been an important problem all over the world especially in hospital-acquired infections. The aim of this study was to determine the enterococci species and antimicrobial susceptibilities of enterococci strains isolated from blood cultures.

In this study, *Enterococcus* spp. isolated from 30,417 blood culture samples of hospitalized patients were examined during the period from October 2008 to January 2013. Isolates suspected to be *Enterococcus* spp. by conventional methods were identified by API-20 STREP and/or automated VITEK 2 system (bioMerieux). Antimicrobial susceptibility to various antibiotics was determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI guidelines.

Ninety-three strains isolated from blood cultures of different patients were identified to species level. Sixty-one (65.6 %) were identified as *Enterococcus faecium*, and 32 (34.4 %) as *Enterococcus faecalis*. Eight *E.faecium* isolates were resistant to vancomycin. All of isolates were susceptible to linezolid.

Eight VRE strains isolated from blood cultures in our hospital show that the isolates mentioned above may cause significant problems in the future. In addition, linezolid showed in-vitro activity against enterococci including VRE strains. Linezolid may be a good alternative for the treatment of the resistant enterococcal infections in our hospital.

Keywords: blood culture, enterococcus, linezolid, VRE

İletişim adresi: M. Hamidullah Uyanık, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

Tel: (0442) 231 69 32, GSM: (0535) 387 71 33

e-posta: mhuyanik@hotmail.com

Alındığı tarih: 30.05.2013, Yayına kabul: 06.08.2013

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, gastrointestinal sistemde normal flora elemanı olarak bulunan enterokokların hastane ve toplum kaynaklı ciddi infeksiyonlara neden olduğunu göstermektedir. Enterokoklar önceleri streptokok cinsi içinde yer almış ancak daha sonra yapılan moleküler çalışmalar sonucunda yeni bir cins olarak tanımlanmışlardır. Birçok fenotipik özelliklerinin farklı olması, konak savunması bozulmuş olan hastaları daha kolay infekte edebilmeleri ve tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda direnç gözlenmesi enterokoklarla oluşan infeksiyonların önemine dikkatleri çekmektedir^(4,23).

Enterokoklar hastane ortamında kolaylıkla yaşayabilen dayanıklı mikroorganizmalardır⁽²⁴⁾. Epidemiyolojik çalışmalar, enterokokların hastadan hastaya veya hastaneler arasında yayılabilmesinde bu bakterilerin normal barsak florasında bulunmasının temel risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olan enterokok türleri sağlık personelinin ellerinden, hastane ortamından ve bakım evlerindeki çevresel kaynaklardan izole edilmişlerdir^(29,30).

Enterokoklar düşük virülanslı mikroorganizmalar olmalarına rağmen toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların önemli etkenleridirler. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla enterokokal bakteriyemili hastalarda mortalitenin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un bazı suşları tarafından üretilen sitolizin insan ve hayvan eritrositleri için hemolizin aktivitesi gösterir. *E.faecalis* ve *E.faecium* türleri tarafından üretilen agregasyon maddesinin enterokokların kalp 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^(4,23,27).

Enterokoklar son yıllarda hastane kaynaklı patojenler arasında yer almaktadır. Vankomisin, enterokokların intrensek olarak dirençli olduğu üçüncü kuşak sefalosporinler, metronidazol, imipenem ve klindamisin gibi antibiyotiklerin sık kullanımının enterokok kolonizasyonu ve

infeksiyonlarındaki artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Kolonizasyon ve infeksiyon gelişiminin antibiyotiklerin seçici baskılamasının sonucu olarak geliştiği bilinmektedir^(2,9,27).

Özellikle kan dolaşımı infeksiyonlarında enterokokların direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu infeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredebilmektedir. Bu nedenle kan dolaşımı infeksiyonlarında uygun antibiyotiğin seçimi önemlidir. Yapılan birçok çalışmada uygun ampirik tedavinin hasta prognozunu iyi yönde etkilediği gösterilmiştir^(10,14,16).

İnfeeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotiğin seçiminde mikrobiyolojik verilerin analizi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, laboratuvarımıza gelen kan kültürlerinden izole edilen enterokokların tür tayini ve tedavide kullanılacak çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ekim 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında hastanede yatmakta olan hastalardan gönderilen 30,417 kan kültürü örneğinden izole edilen enterokok türleri incelenmiştir. Kan kültürleri Bactec 9240 (Becton Dickinson) tam otomatik kan kültürü cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden pasaj ekimleri yapılarak klasik yöntemlerle enterokok düşünülen izolatların tür düzeyinde tanımlanması API-20 STREP ve/veya VITEK 2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır.

İzole edilen suşların penisilin, vankomisin, linezolid, kinupristin-dalfopristin (Q/D), tetrasiklin, rifampisin, kloramfenikol ve eritromisin duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda (Oxoid) araştırılmıştır⁽⁵⁾.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitelerinden toplam 28

Tablo. Kan kültüründen izole edilen enterokok türlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları [n (%)].

Antibiyotikler	E.faecium (n:61)			E.faecalis (n:32)		
	S	I	R	S	I	R
Penisilin	14 (23)		31 (77)	29 (90.7)		3 (9.3)
Vankomisin	53 (86.9)		8 (13.1)	32 (100)		0
Linezolid	61 (100)	1 (1.6)	0	32 (100)	1 (3.1)	0
Q/D	55 (90.2)		5 (8.2)	8 (25)	1 (3.1)	23 (71.9)
Tetrasiklin	47 (77.1)		14 (22.9)	11 (34.4)	8 (25)	20 (62.5)
Rifampisin	8 (13.2)	4 (6.6)	53 (86.8)	7 (21.9)		17 (53.1)
Kloramfenikol	55 (90.1)	5 (8.2)	2 (3.3)	25 (78.1)		7 (21.9)
Eritromisin	7 (11.5)		49 (80.3)	14 (43.7)		18 (56.3)
Ampisilin	13 (21.4)		48 (78.6)	19 (59.4)		13 (40.6)

S: Duyarlı, I: Orta derecede duyarlı, R: Dirençli

(dahiliye 7, nöroloji 10, yenidoğan 11), dahili bilimlerden toplam 50 (dahiliye 19, çocuk hastalıkları 26, kardiyoloji 3, nöroloji 2) ve cerrahi bilimlerden toplam 15 (genel cerrahi 8, ortopedi 3, plastik cerrahi 2, organ nakli 1 ve kalp damar cerrahisi 1) olmak üzere 93 farklı hastaya ait kan kültürü örneğinden enterokok cinsi bakteri izole edilmiştir. Üreyen 93 enterokok suşunun 61'i (% 65.6) *E.faecium*, 32'si (% 34.4) ise *E.fecalis* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen suşlardan sekiz (% 8.6) *E.faecium* suşunun (üçü nöroloji yoğun bakım, ikisi yenidoğan yoğun bakım, ikisi çocuk hastalıkları, biri dahiliye yoğun bakım) vankomisin dirençli olduğu saptanmıştır.

Enterokok suşlarına karşı en etkili antibiyotik linezolid (% 100) olarak bulunmuştur. Suşların antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Uzun yıllar zararsız olduğuna inanılan enterokoklar ürettikleri bakteriosinlerden dolayı gıda endüstrisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ancak son yıllarda hastane infeksiyonları etkenleri arasında önemli bir yer almışlardır. İngiltere'de 2005 yılında bakteriyemi etkeni olarak 7,066 enterokok rapor edilmiş ve bu sayının 2004 yılına oranla % 8 artış gösterdiği bildirilmiştir^(9,24).

Enterokoklar linkozamidler, aminoglikozidler, trimetoprim/sülfametoksazol ve sefalosporinlere doğal olarak dirençlidirler. Ayrıca düşük afiniteli PBP'ler nedeniyle beta-

laktamların klinik etkinlikleri sınırlıdır. Enterokokların direnç kazandıkları diğer antibiyotikler arasında aminoglikozidler (yüksek düzey), kloramfenikol, makrolidler, linkozamid, streptograminler, florokinolonlar, tetrasiklin ve rifampinin yanı sıra glikopeptidler de bulunmaktadır⁽¹¹⁾.

Genellikle konak savunması bozulmuş olan hastaları infekte eden enterokoklar, yaygın kullanılan antimikrobiklerin çoğuna direnç geliştirmeleri nedeniyle tedavide güçlükler neden olmaktadır. Enterokoklara karşı pek çok antibiyotik zayıf aktivite gösterdiğinden endokardit, menenjit ve diğer sistemik ciddi infeksiyonların tedavisinde beta-laktam veya vankomisin gibi hücre duvarını etkileyen ilaçlarla bir aminoglikozid kombinasyonu kullanılmaktadır⁽⁷⁾.

Vankomisin, Gram pozitif bakterilerden kaynaklanan ciddi infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan ve aktivitesini peptidoglikan sentezini inhibe ederek gösteren glikopeptid türevi bir antibiyotiktir. Ancak son 20 yılda özellikle *E.faecium* suşlarında glikopeptid direnci artmıştır⁽¹⁷⁾. Bugüne kadar glikopeptid direncinde *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* ve *vanG* olmak üzere altı fenotip tanımlanmıştır. Bu fenotiplerden ilk üçü en sık rastlananlarıdır⁽⁶⁾. Plazmitte kodlanan vankomisin direnç genlerinin enterokoklar dışında laboratuvar şartlarında *Staphylococcus aureus* suşlarına da aktarılabilmesi vankomisin dirençli suşların artmasına ilişkin endişeleri beraberinde getirmiştir. 1970'li yıllardan beri hayvanlarda büyümeyi artırıcı olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsinin

kullanımının vankomisin direncinin artmasına neden olduğu kabul edilmektedir⁽²⁾.

Vankomisine dirençli enterokok türleri ilk kez 1987 yılında Fransa ve İngiltere’de bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Türkiye’de ilk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşu 1998 yılında Vural ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından izole edilmiştir. Zaman zaman epidemilere de neden olabilen VRE’ler hastane infeksiyonu etkenleri arasında önemli bir yer almıştır⁽²⁾.

Gastrointestinal sisteminde VRE taşıyan hastalar en önemli rezervuarlardır. Bu nedenle VRE infeksiyonları genellikle endojen kaynaklıdır ancak hasta odalarındaki kolonize tıbbi cihazlar ve eşyalar da rezervuar olabildiğinden ekzojen yolla da kazanılabilmektedir⁽¹⁾. VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu için belirlenen risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı (sefalosporin, vankomisin, imipenem, metronidazol vb.), altta yatan ciddi hastalık (böbrek yetmezliği, kanser, diyabet, transplantasyon vb.), yoğun bakım, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde yatma, invazif işlemler ve uzun süre hospitalizasyon gibi faktörlerdir^(1,3,13,18). Duyarlı suşlara bağlı ölüm oranı % 45 iken VRE suşlarına bağlı infeksiyonlarda bu oran % 75’e çıkmaktadır⁽⁹⁾. Günümüzde hastane infeksiyonu etkeni olarak sıkça izole edilmeleri, çoklu antibiyotik direncine sahip suşların artışı gibi nedenlerden dolayı VRE’lerin hızlı ve doğru tanısının yanı sıra bu etkene yönelik sürveyans çalışmaları oldukça önemlidir⁽²⁾.

2005 yılındaki SENTRY çalışmasında Fransa, İsveç ve İsviçre’de VRE oranı % 0 iken, İngiltere’de % 66.7, İrlanda’da % 71.4’tür. Bu çalışmada Türkiye’den giden sonuçlara göre oran *E.faecalis*’te % 0, *E.faecium*’da ise % 8.6’dır⁽¹¹⁾. Çalışmamızda izole edilen sekiz *E.faecium* suşunun (üçü nöroloji yoğun bakım, ikisi yenidoğan yoğun bakım, ikisi çocuk hastalıkları, biri dahiliye yoğun bakım) vankomisin’e dirençli olduğu bulunmuştur.

Fransa’da yapılan bir çalışmada 105 hastanede bir ay içerisinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E.faecalis* izolatlarında penisilin direnci % 13, diğer enterokoklarda % 57 bulunmuştur⁽¹²⁾. 2008 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada penisilin direnci % 74 olarak saptanmıştır⁽⁸⁾. Yinnon ve ark.⁽²⁸⁾ beş yıllık bakteri-

yemi analizi sonucu enterokoklarda ampisilin direncinin % 14’den % 21’e çıktığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise penisilin ve ampisilin dirençleri sırayla *E.faecalis* izolatları için % 9.3, % 40.6; *E.faecium* izolatları için ise % 77, % 78.6 olarak tespit edilmiştir.

Direnç genlerinin enterokoklar arasında transferi ilk olarak 1964 yılında gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda enterokokların % 20-42’sinin kloramfenikole dirençli olduğu ve dirençten en sık sorumlu mekanizmanın kloramfenikol asetiltransferaz üretimi olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Özseven ve ark.⁽²⁰⁾’na ait çalışmada kloramfenikol direnci poliklinik hastalarında % 39, servis hastalarında % 31’dir. Kloramfenikol direnci çalışmamızda *E.faecalis* suşlarında % 21.9, *E.faecium* suşlarında %3.3 olarak bulunmuştur. ABD, Asya ve Avrupa ülkelerinde yapılan sürveyans çalışmalarında da kloramfenikolün *E.faecium* suşlarına etkinliğinin iyi olduğu bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Genellikle *ermB* geni ile ilişkili olan eritromisin direnci enterokoklarda karşılaşılan bir diğer direnç türüdür. *ermB* geni ribozomal RNA’nın metilasyonuna neden olur ve bu sayede eritromisin ribozomlara bağlanamaz. Klindamisinine karşı yüksek düzeyde direncin sorumlusu da yine aynı mekanizmadır⁽²⁶⁾. Ekşi ve Gayyurhan⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada enterokok suşlarında eritromisin direncini % 74 olarak bulmuşlardır. Özseven ve ark.⁽²⁰⁾ ise eritromisin direncini poliklinik hastalarında % 75 olarak bulurken servis hastalarında % 85 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda *E.faecalis* ve *E.faecium* için eritromisin dirençleri sırası ile % 56.3 ve % 80.3 olarak bulunmuştur.

Enterokoklarda konjugasyon yoluyla kazanılan dirence en tipik örnek tetrasiklin direncidir⁽²²⁾. *tetL*, *tetM*, *tetN*, *tetO* gibi farklı genler eflux sistemini aktive ederek veya ribozomları tetrasiklinden koruyarak dirence neden olurlar⁽¹⁹⁾. Ekşi ve Gayyurhan⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada enterokok suşlarında tetrasiklin direncini % 52 olarak tespit etmişlerdir. İdrar örneklerinden izole edilen enterokok suşları ile yapılan diğer bir çalışmada tetrasiklin direnci % 28.4 olarak bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Coşkun ve ark.⁽⁶⁾ da çalışmalarında tetrasiklin direncini % 45 olarak bulmuşlardır. Tetrasiklin direnci çalışmamızda

E.faecalis suşları için % 62.5, *E.faecium* suşları için % 22.9 olarak tespit edilmiştir.

Enterokoklarda rifampin, kinupristin-dalfopristin ve linezolid karşı da direnç gelişebilir. ABD, Asya ve Avrupa ülkelerinde yürütülen sürveyans çalışmalarında kinupristin-dalfopristinin *E.faecalis* suşlarında neredeyse hiç etkin olmadığı belirlenmiştir^(21,24). Özseven ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada poliklinik hastalarından izole ettikleri enterokok suşlarında % 92 oranında rifampin, % 4 oranında linezolid; servis hastalarından izole edilen enterokok suşlarında % 95 rifampin, % 3 linezolid direnci saptamışlardır. Çalışmamızda hiçbir suşta linezolid direncine rastlanmazken *E.faecalis* suşlarında % 53.1, *E.faecium* suşlarında % 86.8 rifampin direnci bulunmuştur. Kinupristin-dalfopristin için ise *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında sırası ile % 71.9 ve % 8.2 oranlarında direnç tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, VRE türleri ile gelişen infeksiyonlarla her geçen gün daha sık karşılaşılmasına rağmen, vankomisin enterokoklara karşı hala etkin bir ajan olduğu saptanmıştır. Hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen sekiz VRE suşu enterokoklara bağlı infeksiyonların ileride daha büyük sorunlara neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda izole edilen VRE suşları da dahil olmak üzere tüm suşlara etkili olduğu saptanan linezolidin dirençli enterokok infeksiyonlarında iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akıncı E, Kılıç H, Karabiber N ve ark. İki hastanın kan kültüründen izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşları, *Flora* 2002;7(2):126-8.
2. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(4):201-9.
3. Boyce JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):367-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70361-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70361-5)
4. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):686-707. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.686-707.2000>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI, Wayne, Pa (2008).
6. Coşkun FA, Mumcuoğlu İ, Aksu N ve ark. Bir devlet hastanesinde vankomisine dirençli enterokok suşlarının fenotipik ve genotipik olarak değerlendirilmesi: ilk vanB- pozitif *Enterococcus faecium* izolatları, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2):276-82. PMID:22639316
7. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):13-7.
8. Ekşi F, Gayyurhan ED. Klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(2):53-8.
9. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*, *Microbiology* 2009;155(Pt 6):1749-57. <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.026385-0> PMID:19383684
10. Fraser A, Paul M, Almanasreh N et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay, *Am J Med* 2006;119(11):970-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.034> PMID:17071166
11. Gülay Z. Gram pozitif bakteri infeksiyonları: direnç ve epidemiyoloji, *ANKEM Derg* 2008;22(Ek 2):276-86.
12. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V et al. Blood culture, Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection, *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(4):329-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.11.015> PMID:15784313
13. Heath CH, Blackmore TK, Gordon DL. Emerging resistance in *Enterococcus* spp., *Med J Aust* 1996;164(2):116-20. PMID:8569563
14. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting, *Chest* 2000;118(1):146-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.1.146> PMID:10893372
15. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, PMID:11023964 PMID:PMC88957

- Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi, *Klinik Derg* 2011;24(2):105-7.
<http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>
16. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589-96.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
PMid:16625125
 17. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N. d-Ala-d-Ser VanN-Type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(10):4606.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00714-11>
PMid:21807981 PMCID:PMC3187002
 18. Low DE, Willey BM, Betschel S, Kreiswirth B. *Enterococcus*: pathogens of 90s., *Eur J Surg Suppl* 1994;573:19-24.
PMid:7524791
 19. Murray BE. The life and times of the enterococcus, *Clin Microbiol Rev* 1990;3(1):46-65.
PMid:2404568 PMCID:PMC358140
 20. 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(4):256-62.
 21. Robert C, Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 6. baskı" kitabında s.2411-7, Elsevier, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2005).
 22. Şardan YÇ. Enterokoklarda direnç sorunu, "Şardan YÇ (ed). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar" kitabında s.10-16, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
 23. Teixeira LM, Carvalho Maria da Gloria Siqueira, Facklam RR. *Enterococcus*. "Murray PR (ed). Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s.430-42, ASM, Washington DC (2007).
 24. Tünger Ö. Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri, *ANKEM Derg* 2012;26(4):215-27.
 25. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13:1-4.
 26. Weinstein RA, Hayden MK. Multiply drug resistant pathogens: epidemiology and control, "Bennett JV, Brachman PS (eds). Hospital Infections, 4. baskı" kitabında s.215-36, Lippincott, Philadelphia (1998).
 27. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen infeksiyonlar, *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2007;2:46-52.
 28. Yinnon AM, Schlesinger Y, Gabbay D, Rudensky B. Analysis of 5 years of bacteraemias: importance of stratification of microbial susceptibilities by source of patients, *J Infect* 1997;35(1):17-23.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(97\)90857-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(97)90857-4)
 29. Zervos MJ, Terpennig MS, Schaberg DR, Therasse PM, Medendorp SV, Kauffman CA. High-level aminoglycoside resistant enterococci: colonization of nursing home and acute care hospital patients, *Arch Intern Med* 1987;147(9):1591-4.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1987.00370090069013>
PMid:3632167
 30. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection, *J Infect Dis* 1986;153(6):1073-83.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/153.6.1075>