

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ TÜR DÜZEYİNDE TANIMLANMASI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ ÇEŞİTLİ YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Derya ALTUN, Gül ERDEM, Nilay ÇÖPLÜ, Mustafa ÇAĞATAY

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ağustos 2010-Mart 2011 tarihleri arasında farklı kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 199 enterokok cinsi bakteri tür tayini ve antibiyotik duyarlılıkları yönünden değerlendirilmiştir. Enterokokların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının tespitinde VITEK 2 otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) ve klasik yöntemler kullanılmış ve bu yöntemlerin birbirleriyle uyumlulukları araştırılmıştır. İzolatların büyük kısmı idrar (% 53.3) ve kan (% 30.7) kültürlerinden izole edilmiştir.

Suşların 143'ünün (% 71.9) *Enterococcus faecalis*, 51'inin (% 25.6) *Enterococcus faecium*, üçünün (% 1.5) *Enterococcus gallinarum*, birer suşun da *Enterococcus avium* ve *Enterococcus durans* olduğu tespit edilmiştir. *E. faecium* izolatlarının 20 adeti rektal sürüntülerden elde edilen, linezolid ve tigesiklin hariç denenen tüm antibiyotiklere dirençli bulunan vankomisine dirençli enterokok (VRE) izolatları oldukları için direnç yönünden değerlendirilirken diğer enterokoklardan ayrılmışlardır.

Vancomisin duyarlılığı üç yöntemle çalışılmış ve tüm yöntemlerde çalışılan enterokokların 25'i VRE olarak tespit edilmiştir. VRE'lerin tamamı (% 100) *E. faecium*'dur. VITEK 2 sonuçları E-test sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Rektal sürüntüler hariç izole edilen enterokoklarda penisilin ve ampisilin direnci sırasıyla % 27 ve % 26 bulunurken, penisilin/ampisilin direnci *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla % 9/13.6 ve % 1.7/1.7 olarak bulunmuştur.

Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) ise hem VITEK 2 hem de disk difüzyon yöntemleriyle araştırılmıştır. VITEK 2 sonuçlarına göre, rektal sürüntüler hariç izole edilen enterokoklarda yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) % 41.2, yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) % 56.3 saptanmıştır. Disk difüzyon sonuçlarına göre ise YDGD % 42.7, YDSD % 54.8 saptanmıştır.

Sonuç olarak; VITEK 2 otomatize sisteminin enterokoklarda tür düzeyinde tanımlamada kullanılabilceği ve vancomisin, teikoplanin, linezolid duyarlılıklarının saptanmasında E-test ile uyumlu olduğu düşünüldüğünde, YDAD'nin başka bir yöntem ile doğrulanması gerektiği görülmüştür. Enterokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde en doğru yaklaşım, ampirik tedaviye başlarken hastanelerin kendi direnç profillerinin dikkate alınması, izolasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerine göre gerekli durumlarda antibiyotik tedavisinin yeniden düzenlenmesi olmalıdır.

Anahtar sözcükler: disk difüzyon, E-test, penisilin direnci, vancomisin direnci, VITEK 2, yüksek düzey aminoglikozid direnci

SUMMARY

Investigation of *Enterococcus* Strains Isolated from Clinical Materials to Species Level and Determination of Antibiotic Susceptibilities by Various Methods

In this study, 199 *Enterococcus* spp. which had been isolated from various clinical materials from different clinics at S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Laboratory of Clinical Microbiology between August 2010-March 2011, were evaluated in terms of species identification and antibiotic susceptibility. For identification and determination of antibiotic susceptibility of enterococci, VITEK 2 automated system (BioMérieux, France) and classical methods has been used and compared. Most of the isolates were isolated from urine (53.3 %) and blood (30.7 %) cultures.

Of the strains, 143 (71.9 %) were identified as *Enterococcus faecalis*, 51 (25.6 %) *Enterococcus faecium*, three (1.5 %) *Enterococcus gallinarum*, one *Enterococcus avium* and one *Enterococcus durans*. Among the enterococci, 20 *E. faecium* isolates were from rectal swabs and, other than linezolid and tigesiklin, the strains were resistant to the tested antibiotics so that they were excluded during evaluation of the vancomycin resistant enterococci (VRE) isolates.

Vancomycin resistance for enterococci were studied by three methods and with all methods, 25 strains were identified as VRE. All of the VRE strains were *E. faecium*. VITEK 2 results were found as consistent with the results of E-test.

Other than rectal swab isolates, penicillin and ampicillin resistance for enterococci were 27 % and 26 %, respectively. Penicillin/ampicillin resistance for *E. faecium* and *E. faecalis* 9/13.6 % and 1.7/1.7 %, respectively.

High Level Aminoglycoside Resistance (HLAR) of enterococci was investigated by VITEK 2 and the disk diffusion methods. According to the results of VITEK 2, other than rectal swabs, High Level Gentamicin Resistance (HLGR) was 41.2 % and High Level Streptomycin Resistance (HLSR) was 56.3 %. According to the results of disk diffusion HLGR was 42.7 % and HLSR was 54.8 %.

In conclusion, the VITEK 2 automated system can be used in identification of enterococci at species level, and its results for vancomycin, teicoplanin, linezolid susceptibility is consistent with E-test. It is also observed that HLAR needs to be verified by different methods. The most appropriate approach in the treatment of infections caused by enterococci, their resistance profiles of hospitals should be considered for empirical treatment, and after isolation and antibiotic susceptibility testing should be based on the reorganization of antibiotic therapy if necessary.

Keywords: disk diffusion, E-test, high level aminoglycoside resistance, penicillin resistance, vancomycin resistance, VITEK 2

İletişim adresi: Derya Altun, S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Tel: (0312) 596 26 70

e-posta: derya_pilavci@hotmail.com

Alındığı tarih: 16.04.2013, Yayına kabul: 20.09.2013

GİRİŞ

Gastrointestinal ve genital sistemin normal flora üyesi olan enterokoklar, kronik hastalığı olan yaşlılar ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, invazif işlem uygulanmış, uzun süre hastanede yatış hikayesi olan hastalarda fırsatçı infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁵⁾.

Enterokoklar insan ve hayvanların normal aerobik barsak florasının önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar⁽¹¹⁾. Enterokoklar bakteriyemi, endokardit, üriner infeksiyonlar, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, yara ve doku infeksiyonları, kolesistit, menenjit, neonatal sepsis, hastane kaynaklı pnömoni ve septisemi gibi infeksiyonlara neden olabilirler⁽²⁾. En çok izole edildikleri infeksiyonlar üriner sistem infeksiyonlarıdır. Enterokok infeksiyonlarının % 60'ı nozokomiyaldir. Bu infeksiyonların da yarısı yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir⁽⁴⁾.

Enterokoklar intrinsik olarak çok sayıda antibiyotiğe dirençli olmalarının yanı sıra, pek çok antibiyotiğe de sonradan direnç kazanabilmektedirler. 1980'lerde enterokokların betalaktam antibiyotiklere ve yüksek düzey aminoglikozidlere direnç geliştirdikleri tespit edilmiştir. Daha sonra enterokokların tedavisinde vankomisin kullanılmaya başlanmıştır. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ortaya çıkmasıyla beraber tedavileri de zorlu bir sürece girmiştir⁽¹¹⁾.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde yatarak veya ayaktan tedavi edilen hastalardan izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması, antimikrobiyal direnç oranlarını saptamak ve ampirik tedaviye yol göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ağustos 2010-Mart 2011 tarihleri arasında farklı klinik örneklerden izole edilen 199 enterokok suşu incelenmiştir. Örnekler insan kanlı ve EMB agar besiyerlerine, rektal sürüntü örnekleri ise insan kanlı agar ve 6 µg/ml vankomisin, 1 µg/ml meropenem içeren safra eskülin besiyerine (VRE tarama besiyeri) ekilmiştir. 35°C'de 24-48 saat inkübasyonu takiben, Gram pozitif kok morfolojisinde, katalaz testi negatif, PYR testi pozitif bakteri kolonileri % 6.5 NaCl besiyerinde ve safra eskülin besiyerinde üremeleri saptandıktan sonra enterokok olarak kabul edilmiştir. Tür düzeyinde tanımlama için VITEK 2 otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa), API 20 Strep (BioMérieux, Fransa) yarı otomatize sistemi ve şeker fermentasyon testleri (mannitol, sorbitol, arabinoz) kullanılmıştır.

Vankomisin, teikoplanin, linezolid, yüksek düzey aminoglikozid antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 otomatize sistemi ve disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Vankomisin, penisilin ve ampisilin duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışılmıştır⁽⁵⁾. Tüm sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011 önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir⁽³⁾. Kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC® 29212 suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Enterokok izole edilen hastaların 147'si (% 73.9) hastanede yatan hastalar (yoğun bakımlardan % 42.7; diğer servislerden % 31.2), 52'si (% 26.1) ayaktan takip edilen poliklinik hastaları

Tablo 1. Enterokok türleri ve izole edildikleri klinik örnekler [n (%)].

Tür	İdrar	Kan	Rektal Sürüntü	Yara	Kateter	Kıst sıvısı	Toplam
<i>E.faecalis</i>	88	48	0	6	1	0	143 (71.9)
<i>E.faecium</i>	14	13	20	2	1	1	51 (25.6)
<i>E.gallinarum</i>	2	0	0	0	0	1	3 (1.5)
<i>E.avium</i>	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)
<i>E.durans</i>	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Toplam	106 (53.3)	61 (30.7)	20 (10.5)	8 (4)	2 (1)	2 (1)	199

Tablo 2. Dirençli enterokokların sayılarının farklı test yöntemlerine göre dağılımı.

	Vankomisin ^a			Linezolid		Tigesiklin		Gentamisin		Streptomisin		Ampisilin	Penisilin
	Vitek 2	DD	E-test	Vitek 2	DD	Vitek 2	DD	Vitek 2	DD ^b	Vitek 2	DD ^b	E-test	E-test
<i>E.faecalis</i> (143)	0	0	0	0	0	0	0	61	63	82	84	23	23
<i>E.faecium</i> ^c (31)	5	5	5	0	0	0	0	21	22	26	22	24	26
<i>E.gallinarum</i> (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2
<i>E.avium</i> (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
<i>E.durans</i> (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam ^c (179)	5	5	5	0	0	0	0	82	85	110	109	49	51

^aVankomisin dirençli olan suşların tümü YDAD, ampisilin ve penisilin direnci de göstermektedir.

^bGentamisin 120 µg, Streptomisin 300 µg'lık diskler kullanılmıştır.

^cRektal sürüntülerden elde edilen *E.faecium* izolatları tabloda değerlendirilmemiştir.

olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen enterokok suşlarının türleri ve izole edildikleri klinik örnekler Tablo 1'de, dirençli enterokok suşlarının türlere, antibiyotiklere ve antibiyotik duyarlılık test yöntemlerine göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Vankomisin, ampisilin ve penisilin duyarlılıkları E-test yöntemi ile kantitatif olarak saptanmıştır.

Enterokoklarda vankomisin direnci VITEK 2, disk difüzyon ve E-test yöntemleriyle araştırılmış, üç yöntem de % 100 uyumlu bulunmuştur. Çalışılan 199 enterokok suşunun 25'i her üç yöntemle de vankomisine dirençli olarak saptanmıştır. Vankomisin dirençli olan suşların tümü *E.faecium*'dur. VRE'lerin izole edildikleri klinik örnekler 20 (% 80) rektal sürüntü, iki (% 8) kan, iki (% 8) idrar, bir (% 4) yara olarak saptanmıştır. VRE'lerin izole edildikleri klinik örnekler ve servislere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. VRE'lerin izole edildikleri klinik örnekler ve servislere göre dağılımı.

Örnek	Sayı	İzole edilen Servis
Yara	1	İnfeksiyon Hastalıkları Servisi
İdrar	1	Anestezi Reanimasyon YBÜ
İdrar	1	Fizik Tedavi Servisi
Kan	1	Anestezi Reanimasyon YBÜ
Kan	1	Kalp Damar Cerrahi YBÜ
Rektal Sürüntü	7	Dahiliye YBÜ
Rektal Sürüntü	5	Cerrahi YBÜ
Rektal Sürüntü	2	Anestezi Reanimasyon YBÜ
Rektal Sürüntü	2	Beyin Cerrahi YBÜ
Rektal Sürüntü	1	Kalp Damar Cerrahi YBÜ
Rektal Sürüntü	1	Kalp Damar Cerrahi Servisi
Rektal Sürüntü	1	Fizik Tedavi Servisi
Rektal Sürüntü	1	Göğüs Hastalıkları Servisi

Rektal sürüntüler hariç izole edilen enterokoklarda penisilin/ampisilin direnci *E.faecium* ve *E.faecalis* için sırasıyla % 9/13.6 ve % 1.7/1.7 olarak bulunmuştur. Üç *E.gallinarum* suşunun ikisinde direnç saptanırken, bir *E.avium* ve bir *E.durans* suşunda ise penisilin ve ampisilin direnci saptanmamıştır.

Enterokoklarda YDAD ise hem VITEK 2 hem de disk difüzyon yöntemleriyle araştırılmıştır. Rektal sürüntüler hariç izole edilen enterokoklarda YDGD, VITEK 2 ve disk difüzyon yöntemleriyle sırasıyla 82 suşta (% 41.2) ve 85 suşta (% 42.7), YDSD ise yine sırasıyla 112 suşta (% 56.3) ve 109 suşta (% 54.8) saptanmıştır.

VITEK 2 otomatize sistemi ve disk difüzyon testi ile 199 enterokok arasında linezolid ve tigesiklin direnci saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Enterokoklar son 20 yılda önemli hastane patojenlerinden biri olmuştur. Enterokok türleri arasında antibiyotik duyarlılığı farklılıklar gösterdiğinden, klinik örneklerden izole edilecek enterokokların tür düzeyinde adlandırılıp, antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, uygun tedavinin seçilebilmesi için önem arz etmektedir.

Bu çalışmada *E.faecalis* ve *E.faecium* en fazla izole edilen enterokok türleridir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E.faecalis*'in % 50-93, *E.faecium*'un ise % 7-47 arasında izole edildikleri ve bu oranların bulgularımızla uyumlu olduğu gözlenmiştir^(8,13,19).

Enterokok izole edilen hastaların çoğun-

lukla hastanede, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar olup, klinik örnekler de çoğunlukla sırasıyla idrar, kan ve rektal sürüntüden izole edilmektedir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmaların bulguları da bizim bulgularımızla uyumludur^(6,10).

Antimikrobiyal duyarlılık test yöntemlerine göre, YDAD dışında tüm testler uyumlu sonuç vermiştir. YDAD için ise sekiz suşta farklı sonuç bulunmuştur. Benzeri bir çalışmada disk difüzyon ve E-test yönteminin altın standart yöntemler olan sıvı mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle eşit duyarlılıkta olduğu öne sürülmektedir^(3,14). Böyle durumlarda disk difüzyon yönteminin sonucunun dikkate alınmasının yerinde olacağı düşünülmüştür. Bir diğer çalışmada ise VITEK 2 sonuçları standart yöntemlerle karşılaştırılmış ve mutlaka doğrulanmaları gerektiği belirtilmiştir⁽⁸⁾. Bu nedenle bu çalışmada disk difüzyon sonuçları geçerli kabul edilmiştir.

Bu çalışmada pek çok diğer çalışmada gözlemlendiği gibi *E.faecium* suşlarında vankomisin, penisilin ve ampisilin direnci *E.faecalis*'e göre yüksek bulunmuştur^(6,8,9,12). Bu durum ampirik tedavide tür düzeyinde tanımlamanın önemini göstermektedir.

Birçok çalışmada çeşitli yöntemlerle VRE varlığı araştırılmıştır^(4,6,8,9,13). VRE tespitinde de otomatize sistemlerin yeterince güvenilir olmadıkları, agar dilüsyon, agar tarama, sıvı mikrodilüsyon ve E-test yöntemlerinin bu konuda en güvenilir ve tercih edilmesi gereken yöntemler oldukları bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre VITEK 2 sonuçlarının E-test sonuçları ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Vural ve ark.⁽³⁷⁾ tarafından *E.faecium* olarak bildirilmiştir. Bunu takiben çoğu merkezden artarak VRE bildirimleri yapılmaya başlanmıştır^(12,16). Bizim bulgularımıza göre VRE yalnızca *E.faecium* suşlarında saptanmıştır. Rektal sürüntüler hariç diğer materyallerden izole edilen enterokoklar değerlendirildiğinde % 3 oranında VRE bulunmuştur. Doksanlı yıllarda yapılan bir çalışmada disk difüzyon yönteminin VRE/VSE ayırımını yapmada yetersiz kaldığı, VITEK yönteminin *Van A* ve *Van B* direnci saptamada yanlış sonuç-

lar verdiği, E-Test ve agar tarama yönteminin en güvenilir yöntemler olduğu belirtilmiştir. Ayrıca dirençli veya orta duyarlı bir suş bulunduğu mutlakla PCR ile *Van A*, *Van B* direnci bakılması gerektiği vurgulanmıştır^(5,18). Vankomisin direncinin artmasının engellenmesi amacıyla, her hastanede izole edilen enterokokların tür düzeyinde tanımlanması yapılmalı, antibiyotik duyarlılığı belirlenmelidir. Duyarlı oldukları antibiyotiklerle tedavileri yapıp glikopeptidlerin gereksiz kullanılmaları önlenmelidir.

Çoğu çalışmada gözlemlendiği gibi bu çalışmada da YDSD, tüm enterokok suşları için YDGD'den daha yüksek bulunmuştur. YDAD suşların penisilinlerle sinerji sağlanması mümkün olmadığı için önem taşımaktadır. Bu çalışmada daha çok *E.faecalis* olmak üzere suşların yaklaşık yarısı sinerjiden yararlanamamaktadır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da YDSD % 16-53.5 arasında değişirken, YDGD % 15 ila 31.5 arasında değişmektedir^(6,10,14).

Bu çalışmada vankomisin dirençli bulunan suşlar, linezolid ve tigesiklin dışında çalışılmış olan tüm antibiyotiklere de direnç göstermektedir. Çok ilaca direnç tedavide önemli bir sorun yaratmaktadır, ancak bu çalışmanın suşlarında direnç saptanmamış olması nedeniyle linezolid ve tigesiklinin tedavide seçenek olabileceği görülmektedir. Bu durum özellikle VRE suşlarının tedavisinde hayat kurtarıcıdır. Ancak son yıllarda çeşitli çalışmalarda linezolid direnci de bildirilmeye başlanmıştır^(1,2). Tigesiklinin enterokoklardaki etkinliği ise devam etmektedir⁽⁹⁾.

Enterokoklarda da diğer bakteriler gibi dirençli ve çok ilaca dirençli suşlar gün geçtikçe artmaktadır. Bunun önüne geçebilmek için direnç oranlarının bilinmesi ve artmasını engelleyecek antimikrobiyal kullanım politikalarının geliştirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Afşar İ, Barış İ, Şener AG, Köksal V, Demirci M. Linezolide dirençli *Enterococcus faecium*: Türkiye'deki ilk G2576T mutasyonu, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(3):516-8. PMID:22951666

2. Aktaş G, Bozdoğan B, Derbentli Ş. Linezolid ve dalbavansinin vankomisine dirençli enterokok suşlarına karşı in vitro aktivitesi, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(3):359-65. PMID:22951648
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement; pp.84-7, (2011).
4. Durmaz G. Enterokoklar, "Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı" kitabında, s.2057-65, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2008).
5. Endtz HP, Van Den Braak N, Van Den Belkum A et al. Comparison of eight methods to detect vancomycin resistance in enterococci, *J Clin Microbiol* 1998; 36(2):592-4.
6. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(2):92-6.
7. Garcia-Garrote F, Cercenado E, Bouza E. Evaluation of a new system, VITEK 2, for identification and antimicrobial susceptibility testing of enterococci, *J Clin Microbiol* 2000;38(6):2108-11. PMID:10834961 PMCID:PMC86739
8. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli E.faecalis ve E. faecium suşlarında antimikrobiyal direnç, *ANKEM Derg* 2004;18(1):49-52.
9. Karaoğlan İ, Zer Y, Namıduru M. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigesiklinin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(3):153-5.
10. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18(3):141-4.
11. Moellering RC. Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.2411-7, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
12. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karakay S, Töreci K. Glikopeptidlere ve denendiği bütün antibiyotiklere dirençli Enterococcus faecium suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(4):501-5.
13. Şekercioğlu AO, Vural T, Çolak D, Ögünç D, Ongut G. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik duyarlılık ve yüksek düzey gentamisin dirençliliklerinin saptanması, *ANKEM Derg* 1998;12(2):114.
14. Şirin MC, Adiloğlu AK. Comparison of five antimicrobial susceptibility tests in detecting high level aminoglycoside and vancomycin resistances in hospital-acquired Enterococcus isolates, *Clin Lab* 2011;57(3-4):157-62. PMID:21500722
15. Teixeira LM, Facklam RR. Enterococcus, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s.422-34, ASM Press, Washington, DC (2003).
16. Torun MM, Bahar H, Altınkum SM, Yüksel P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1999;13(2):105.
17. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(1):1-4.
18. Yamane N, Miyagama S, Nokasone I, Sakamoto F, Tosaho M. Laboratory evaluation of antimicrobial susceptibility testings to detect VRE, *Rinsho Byori* 1997;45(4):381-90. PMID:9136603
19. Yüce A, Özkütük A, Gülay Z, Yuluğ N. Enterokoklarda aminoglikozid ve vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1999;13(2): 105.