

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ENTEROCOCCUS* TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ*

Özlem YÜKSEL ERGİN¹, E. Deniz BAYRAM¹, Berrin UZUN², Serdar GÜNGÖR²,
Tuna DEMİRDAL³

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

ÖZET

Enterokoklar normal florada bulunmalarına ve virülanslarının düşük olmasına rağmen hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlara neden olabilen Gram pozitif koklardır. Enterokoklarda son yıllarda antimikrobik ajanlara karşı artan oranda direnç gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizdeki yatarak ve ayakta tedavi gören hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Enterococcus* türlerini ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemektir.

Şubat-Aralık 2012 tarihleri arasında idrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

Toplam 8,253 idrar örneği incelenmiştir, bunların 1,591'inde üreme saptanmış ve 47 örnekte enterokok izole edilmiştir. Çalışmaya alınan 47 enterokok suşundan % 44.7'si (n:21) *Enterococcus faecalis*, % 38.3'ü (n:18) *Enterococcus faecium*, % 12.8'i (n:6) *Enterococcus gallinarum* ve % 4.2'si (n:2) *Enterococcus durans* olarak tanımlanmıştır. Tüm suşlar linezolidde duyarlı bulunmuştur. Ampisilin, penisilin, vankomisin, teikoplanin, yüksek düzey gentamisin ve streptomisin, tetrasiklin ve siprofloksasine karşı direnç oranları sırasıyla *E.faecalis* suşlarında % 38, % 10, % 5, % 0, % 14, % 38, % 86, % 90; *E.faecium* suşlarında % 100, % 100, % 11, % 6, % 77, % 77, % 77, % 100 olarak saptanmıştır. Vankomisine doğal dirençli *E.gallinarum* izolatları ampisilin, penisilin, tetrasiklin ve siprofloksasine % 100 dirençli iken; teikoplanin, yüksek düzey gentamisin ve streptomisine direnç sırasıyla % 17, % 67, % 67 oranında saptanmıştır. *E.durans* suşları tetrasiklinlere dirençli, diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Bu çalışmada glikopeptid antibiyotiklere karşı ülkemizdeki diğer çalışmalara oranla yüksek direnç oranları saptanmıştır. Saptanan teikoplanin ve vankomisin direnci, bu antibiyotiklerin hastanemizdeki enterokok infeksiyonlarında dikkatli kullanılmasının gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal direnç, *Enterococcus* türleri, idrar kültürü

SUMMARY

Enterococcus Species Isolated from Urine Cultures and Their Antibiotic Resistance

Enterococci are Gram positive cocci which may cause hospital and community acquired infections even though they are found in normal flora and have low virulence. In recent years, enterococci have become increasingly resistant to a wide range of antimicrobial agents. The aim of this study was to determine *Enterococcus* species and their antimicrobial resistance rates isolated from urine cultures of inpatients and outpatients in our region.

Antibiotic resistance of *Enterococcus* strains isolated from urine cultures between February 2012 and December 2012 were assessed retrospectively.

A total of 8,253 urine samples were examined. Bacterial growth was detected in 1,591 of the samples and *Enterococcus* spp. was isolated in 47 samples. Of the 47 *Enterococcus* strains evaluated, 44.7 % (n:21) were identified as *Enterococcus faecalis*, 38.3 % (n:18) as *Enterococcus faecium*, % 12.8 (n:6) as *Enterococcus gallinarum* and % 4.2 (n:2) as *Enterococcus durans*. All strains were sensitive to linezolid. Ampicillin, penicillin, vancomycin, teicoplanin, highdose gentamicin and streptomycin, tetracycline, ciprofloxacin resistance rates detected in *E.faecalis* strains were 38 %, 10 %, 5 %, 0 %, 14 %, 38 %, 86 %, 90 %; in *E.faecium* strains 100 %, 100 %, 11 %, 6 %, 77 %, 77 %, 77 %, 100 %, respectively. *E.gallinarum* isolates with natural resistance to vancomycin were 100 % resistant to ampicillin, penicillin, tetracycline and ciprofloxacin. Resistance to teicoplanin, high level gentamicin and streptomycin were % 17, % 67 and % 67 respectively. *E.durans* strains were found resistant to tetracyclines, sensitive to other antibiotics.

In this study we determined high resistance rates against glycopeptide antibiotics in comparison with other studies in our country. Teicoplanin and vancomycin resistance detected in our hospital showed that these antibiotics must be used carefully for treatment of enterococcal infections.

Keywords: antimicrobial resistance, *Enterococcus* species, urine culture

İletişim adresi: Berrin Uzun, Sağlık Bakanlığı İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 35360 İZMİR

Tel: (0232) 243 43 43

e-posta: berrinuzun@gmail.com

Alındığı tarih: 15.07.2013, Yayına kabul: 10.10.2013

*The 5th Eurasia Congress of Infectious Diseases Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No: 25 (15-18 Mayıs 2013, Tiran, Arnavutluk)

GİRİŞ

İnsan florasında yer alan mikroorganizmalardan biri olan enterokoklar, dış ortam koşullarına ve birçok antibiyotiğe dayanıklı olmaları nedeniyle yıllar içerisinde gittikçe artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁾. Enterokoklar A.B.D.'nde hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), yara infeksiyonları ve bakteriyemi etkenleri arasında ikinci veya üçüncü sıraya yükselmişlerdir. ÜSİ enterokok infeksiyonlarının en sık rastlanan şeklidir. Enterokoklar tüm ÜSİ'lerin % 10'undan, hastane kaynaklı ÜSİ'lerinin ise % 16'sından sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁹⁾. Ülkemizde gerçekleştirilen pek çok çalışmada enterokoklar en sık idrar örneklerinden izole edilmişlerdir^(1,3,5,12,17).

Son yıllarda enterokokların klinik önemindeki artış, hastane infeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli infeksiyonlardan daha sık izole edilmelerinin yanı sıra, birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve gittikçe artan düzeyde direnç kazanmalarından kaynaklanmaktadır⁽⁷⁾. Antimikrobiyal direnç yapısal veya kazanılmış olabilir. Yapısal direnç tümünde veya bazı enterokok türlerine özel iken kazanılmış direnç değişkendir. Mevcut DNA'daki mutasyonlarla veya plazmid ya da transpozon üzerindeki bir genetik elemanın kazanımıyla ortaya çıkar. Aminoglikozitler ve beta-laktamlara karşı yapısal direncin üstesinden bu antibiyotiklerin birlikte kullanımı ile sağlanan sinerjik etkiyle gelinmeye çalışılmaktadır. Enterokoklar ayrıca edindikleri değişik genetik özellikler ile kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamid ve streptograminler, aminoglikozitler, beta-laktamlar, glikopeptitler ve kinolonlar gibi değişik antibiyotik gruplarına direnç kazanmışlardır. Son yıllarda kazanılmış dirençte özellikle yüksek düzey aminoglikozit direnci, beta-laktamlar ve glikopeptitlere direnç artan oranlarda bildirilmekte, kombinasyon tedavilerinin etkinliğini yok edeceğinden ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle antibiyotik direncinin periyodik olarak belirlenmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır⁽¹⁹⁾.

Çalışmamız, 2012 yılı içerisinde yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların idrar kültürlerinden izole edilen enterokok türlerinin belirlen-

mesi ve çeşitli antibiyotiklere dirençlerinin incelenerek konu ile ilgili ülkemiz verilerine katkıda bulunmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat-Aralık 2012 tarihleri arasında çeşitli servis ve polikliniklerden laboratuvara gönderilmiş idrar örneklerinden izole edilen 47 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Aseptik koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 koyun kanlı agara ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekilip % 5-10 CO₂'li ortamda 35±2°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 100.000 cfu/ml ve üzerinde üreme saptanan kökenler ileri incelemeye alınmıştır. Kanlı agarda uygun koloni morfolojisine sahip, Gram pozitif kok görünümünde, katalaz testi negatif, pirolidonil aril amidaz (PYR) testi pozitif koloniler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle incelenmiştir. Eskülin hidrolizi pozitif olan ve % 6.5 NaCl'lü besiyerinde üreyen koloniler enterokok olarak tanımlanmıştır. İzole edilen enterokok suşları ticari identifikasyon kiti (Crystal GP, Becton Dickinson, Amerika) ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile test edilip değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. Yüksek düzey aminoglikozit direnci için 120 µg'lık gentamisin ve 300 µg'lık streptomisin diski kullanılmıştır. Test edilen ilaca orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir. Disk difüzyon testi ile vankomisin ve teikoplanine dirençli saptanan izolatların E-test (Liofilchem, Italy) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde toplam 8,253 idrar numunesi kültür ve antibiyogram için laboratuvarımıza gönderilmiştir. İdrar kültürlerinden 1,591 (% 19) numunede üreme

Tablo. Enterokok türlerinin antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotikler	E.faecalis		E.faecium		E.gallinarum		*Toplam (4 tip suş)	
	n (21)	%	n (18)	%	n (6)	%	n (45)	%
Ampisilin	8	38	18	100	6	100	21	45
Penisilin	2	10	18	100	6	100	18	38
Vankomisin	1	5	2	11	6	100	9	20
Teikoplanin	0	0	1	6	1	17	2	4
Gentamisin	3	14	14	77	4	67	15	32
Streptomisin	8	38	14	77	4	67	23	23
Tetrasiklin	18	86	14	77	6	100	32	68
Siprofloksasin	19	90	18	100	6	100	41	87
Linezolid	0	0	0	0	0	0	0	0

**E.durans* olarak isimlendirilen 2 suş tetrasiklinlere karşı dirençli, diğer tüm antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur. Bu suşlar toplam sütununda belirtilmiş ayrı bir sütunla belirtilmemiştir.

olmuş, 47'sinde (% 3) enterokok izole edilmiştir. Enterokok saptanan örneklerin 25'i (% 53) erkek, 22'si (% 47) kadın hastalara ait bulunmuştur. İzole edilen suşların 20'si (% 42.5) poliklinik ve 27'si (% 57.5) yatan hastalara ait bulunmuştur. Numunelerin geldiği klinikler üroloji (% 51), dahiliye (% 21.3), infeksiyon hastalıkları (% 8.5), fizik tedavi (% 8.5), hematoloji (% 4.3), ortopedi (% 4.3) şeklindedir. Enterokoklar; 21 suş (% 44.7) *Enterococcus faecalis*, 18 suş (% 38.3) *Enterococcus faecium*, altı suş (% 12.8) *Enterococcus gallinarum* ve iki suş (% 4.2) *Enterococcus durans* olarak tanımlandırılmışlardır. Enterokok türlerinin antibiyotik direnç oranları Tablo'da izlenmektedir.

TARTIŞMA

Enterokokların en önemli özelliği, Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobik ajana karşı direnç göstermeleridir. Penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar ve aminoglikozitler (yüksek düzey hariç) gibi çok sayıda antibiyotiğe intrensek direnç göstermelerinin yanı sıra enterokokların dikkat çekici bir şekilde yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturduğu ve bu direnci aktarabildiği bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de enterokoklardaki çoklu antibiyotik direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda enterokok tiplerinin dağılımı incelendiğinde, Özseven ve ark.⁽¹⁷⁾, Türk Dağı ve ark.⁽²⁰⁾ ve

Aktepe ve ark.⁽²⁾ sırasıyla *E.faecalis*'i % 52, % 54, % 62.7 oranlarında; *E.faecium*'u % 48, % 46, % 37.2 oranlarında izole etmişlerdir. İzolatların yarısının idrar örneği olan başka bir çalışmada *E.faecalis*, *E.faecium* ve *E.durans* % 73, % 25, % 9 oranlarında incelemişlerdir⁽¹²⁾. Çalışmamızda *E.faecalis* ve *E.faecium* için benzer oranlar görülmesine karşın vankomisine karşı doğal dirençli bir enterokok türü olan *E.gallinarum*'un % 4 oranında tespit edilmesi bu çalışmanın dikkat çekici yönüdür.

Çalışmamızda, *E.gallinarum* türü yüksek oranda izole edilmiş ve glikopeptit antibiyotiklere özellikle vankomisine karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. *E.faecalis* suşlarında linezolid ve teikoplanin, *E.faecium* ve *E.gallinarum* suşlarında linezolid direncine rastlanmamıştır. Teikoplanine karşı *E.faecalis* suşlarında direnç saptanmazken *E.faecium* suşlarında % 6, *E.gallinarum* suşlarında % 17; vankomisine karşı *E.faecalis* suşlarında % 5, *E.faecium* suşlarında % 11 direnç saptanmıştır. *E.faecalis* suşları literatürle uyumlu olarak birçok antibiyotiğe duyarlı iken *E.faecium* ve *E.gallinarum* suşları diğer antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek direnç oranlarına sahiptir. Bunun yanında, *E.faecalis* suşlarında penisilin ve vankomisine karşı aynı oranda direnç görülmesi vankomisinin yatan hastalarda sık kullanımına bağlı gelişebilecek kazanılmış direnç mekanizmalarını düşündürmekle birlikte çalışmamızda irdelenmemiştir. Ayrıca enterokok infeksiyonlarında yalnızca üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilen siprofloksasine karşı saptanan direnç oranı, artık bu antibiyotiğin enterokoka bağlı üriner sistem

infeksiyonlarında tercih edilemeyeceğini göstermektedir.

Linezolid, klinik infeksiyonlara neden olan tüm Gram pozitif bakterilerde güçlü in vitro aktivite gösteren ve son yıllarda klinik kullanımı artan yeni bir antimikrobiyal ajandır. Başta vankomisine dirençli *E.faecium* suşları olmak üzere, çoklu ilaç dirençli Gram pozitif patojenlerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajana karşı spontan mutasyonlar sonucunda direnç gelişimi çok düşük düzeylerde gözlenmesine karşın, tedavide yanlış olarak linezolidin suboptimal dozlarda kullanılmasının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda bu ajana karşı direnç tespit edilmemesi sevindirici olmakla birlikte, direnç gelişiminin engellenmesi için diğer tüm antimikrobiyallerde olduğu gibi bu ajanın da antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun endikasyonlarda ve yeterli dozlarda kullanılması gerekmektedir.

Glikopeptidler enterokoklara karşı halen en etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizden ve dünyadan giderek artan oranda vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir. ABD ulusal sürveyans raporlarına göre vankomisin ve sefalosporinlerin aşırı kullanımı ile ilişkili olarak enterokoklardaki direnç oranı % 10.4'ten % 28.5'e yükselmiştir^(15,16). Bazı yayınlarda^(2,10,11,17) % 100 duyarlılık veya yüksek duyarlılık oranları bildirilmesine karşın çalışmamızda özellikle *E.faecium* suşlarında vankomisine % 11, teikoplanine % 6 direnç bulunmuştur. Aynı suşlarda % 6 teikoplanine ve % 7 vankomisin direncinin bildirildiği Aral ve ark.⁽³⁾'ün çalışması gibi ülkemizdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hastanemiz izolatları yüksek oranda vankomisin direncine sahiptir. Bu veriler, hastanemizde enterokok infeksiyonlarının tedavisinde vankomisinin gereksiz kullanımının mutlaka kısıtlanmasının ve duyarlılık oranlarının takip edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Enterokoklarda antimikrobiyallere karşı intrensek ve kazanılmış tipte direnç sinerjistik kombine antibiyotik tedavisini zorunlu kılmaktadır. Aminoglikozitlerin hücre zarından geçişlerindeki zorluk, düşük düzeyde aminoglikozit

direncine neden olmaktadır. Bu nedenle, sinerjistik etki oluşturmak amacıyla hücre duvarı sentezini inhibe eden bir antibiyotikle aminoglikozit grubu antibiyotik kombine kullanımı, tedavide başarı oranını artırmaktadır. Ancak plazmid ve transpozonlar aracılığı ile kazanılmış direnç gelişimi, bu sinerjistik etkiyi ortadan kaldırmaktadır⁽¹⁰⁾. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda hastane kaynaklı enterokok infeksiyonlarında yüksek düzey aminoglikozit direnci değişik oranlarda bildirilmiş ve bu direncin gün geçtikçe artmakta olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek düzey gentamisin direncini *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında sırasıyla Meriç ve ark.⁽¹²⁾ % 13 ve % 41, Mert Dinç ve ark.⁽¹³⁾ % 14 ve % 52, Aral ve ark.⁽³⁾ % 16 ve % 60, Yavuz ve ark.⁽²¹⁾ % 36 ve % 67, Mengeloğlu ve ark.⁽¹¹⁾ % 30 ve % 75 oranında; yüksek düzey streptomisin direncini yine *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında sırasıyla Meriç ve ark.⁽¹²⁾ % 22 ve % 67, Mert Dinç ve ark.⁽¹³⁾ % 11 ve % 62, Aral ve ark.⁽³⁾ % 42 ve % 65, Yavuz ve ark.⁽²¹⁾ % 30 ve 89 oranlarında bildirmişlerdir. Türk Dağı ve ark.⁽²⁰⁾ yüksek düzey gentamisin direncini *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında % 43 ve % 66 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda yüksek düzey gentamisin direnci sırasıyla % 14 ve % 77, yüksek düzey streptomisin direnci % 38 ve % 77 olarak saptanmıştır. Bu direncin türlere göre dağılımı incelendiğinde, ülkemizden bildirilen verilerle uyumlu olarak *E.faecium* suşlarında daha yüksek oranlarda direnç bulunduğu gözlenmiştir. Yüksek düzey aminoglikozit direncinin varlığının ampisilin, penisilin veya vankomisin ile kombine kullanımında elde edilecek sinerjistik etkinliği ortadan kaldıracağı düşünüldüğünde, enterokokların neden olduğu ciddi infeksiyonlarda ampirik tedavi planlanırken bu ihtimal göz önünde bulundurulmalıdır.

Siprofloksasin in vitro olarak enterokoklara karşı aktif bir ajan olmasına rağmen, bakterisidal etkisinin olmaması nedeniyle bu bakterinin sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanımı sınırlıdır⁽¹⁷⁾. Enterokok infeksiyonları arasında yalnızca üriner sistem infeksiyonlarında alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır⁽⁸⁾. Ülkemizdeki çalışmalarda % 61 ile % 90 arasında tespit edilen siprofloksasin direnci, çalışmamızda daha yüksek (*E.faecalis* suşlarında % 90 ve *E.faecium* suşlarında % 100) oran-

larda bulunmuştur^(2,11,17,20). Son yıllarda bildirilen, özellikle idrarda üreyen enterokokların değerlendirildiği bir çalışmaya göre çalışmamız oldukça yüksek direnç oranına (% 53) sahiptir⁽¹³⁾. Bu artışın, kinolonların toplumda ve hastanelerde sık kullanımının bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Linezolid ve glikopeptidlerin enterokokların neden olduğu hastane kaynaklı ciddi infeksiyonların tedavisinde, ampirik olarak tercih edilmesi doğru bir yaklaşım olabilir⁽¹⁷⁾. Bununla birlikte çalışmamızdaki, *E.faecalis* suşlarında % 5 vankomisin direnci ve *E.faecium* suşlarında % 11 vankomisin ve % 6 teikoplanin direnci, bu antibiyotiklerin hastanemiz izolatlarında oldukça dikkatli kullanılması gerekliliği için bir alarm noktası teşkil etmektedir. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılıklarının takibinin, doğru tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli yaklaşım olduğu aşikardır. Sık kullanılan antibiyotiklere karşı direncin arttığı enterokok türlerinde bölgesel olarak değişen antibiyotik direnç oranları nedeniyle hastanelerde infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılığının ve tür düzeyinde isimlendirilmesi, gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının engellemesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2006;20(3): 145-7.
2. 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.
3. Aral M, Paköz NİE, 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.
4. Arıkan Akan Ö. Enterokok türlerinin mikrobiyolojisi ve antimikrobiyal direnç, "Arman D, Ünal S (eds): Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar, 1. baskı" kitabında s.123-36, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
5. Aykut Arca E, Mert Dinç B, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin kliniklere dağılımı, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009;66(1):1-5.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth informational supplement, Document M100S21, CLSI, Wayne PA (2011).
7. Erbek S, Özakın C, Gedikoğlu S. Enterokok suşlarında saptanan yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direnci, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2002;6(3):14-29.
8. Gordon S, Swenson JM, Hill BC et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States, *J Clin Microbiol* 1992;30(9):2373-8. PMID:1401001 PMCID:PMC265508
9. Jones RN, DellaLatta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42(2):137-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S07328893\(01\)003339](http://dx.doi.org/10.1016/S07328893(01)003339)
10. Kalaycı Ö, Gül Yurtsever S, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen Enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 2011;24(2): 105-7. <http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>
11. Mengeloğlu FZ, Çakır D, Terzi HA. Comparison of resistance in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, *J Microbiol Infect Dis* 2011;1(1):10-3. <http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.02.2011.01.0003>
12. 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.
13. 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(3):117-21.
14. Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. baskı" kitabında, s.2147-56 Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Inc, (2000).
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from

- October 1986-April 1998, issued June 1998, *Am J Infect Control* 1998;26(5):522-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/S01966553\(98\)700264](http://dx.doi.org/10.1016/S01966553(98)700264)
16. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>
PMid:15573054
17. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli örneklerden izole edilen enterokok şuşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011;25(4):256-62.
18. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance, *Microbes Infect* 2002;4(2):2152-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S12864579\(01\)015301](http://dx.doi.org/10.1016/S12864579(01)015301)
19. Teixeira LM, Carvalho MGS, Facklam RR. Enterococcus, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manuel of Clinical Microbiology, 10. baskı" kitabında, s.430-43, Washington DC: ASM Press (2009).
20. Türkdagi H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41(3):103-6.
21. Yavuz MT, Şahin İ, Öztürk E, Behçet M, Kaya D. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Enterococcus türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(4):195-9.