

Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Orhan Cem AKTEPE *, Gülşah AŞIK *, İ.Hakkı ÇİFTÇİ **, Zafer ÇETİNKAYA *

* Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ** Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Enterokokların hem hastane hem toplum kökenli enfeksiyonlarda önemi giderek artmaktadır. Enterokokların yol açtığı enfeksiyonlarda etkenlerin izolasyonu, doğru tanımlanması ve uygun yöntemlerle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ne kadar öncelikliyse, bu bakterilere ilişkin antibiyotik duyarlılık profillerinin izlenmesi de o denli yaşamsal önem taşımaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 71'i kandan, 39'u idrardan, 27'si yara yeri örneklerinden izole edilen, toplam 137 enterokok suşunun antibiyotik direnç oranları gözden geçirilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılıkları standart mikrobiyolojik yöntemler ve otomatize sistemlerle yapılmıştır.

Bulgular: Ampisiline % 81.5, imipeneme % 51.9, siprofloksasine % 61.1 ve moxifloksasine % 38.9 oranında direnç gözlenirken, vankomisin, teikoplanin, linezolit ve tigesikline direnç saptanmamıştır. Yüksek düzey aminoglikozit direnci gentamisin için % 46, streptomisin için % 44.5 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Glikopeptit dirençli enterokok suşuna rastlanmasına rağmen, çalışmamız yüksek düzey aminoglikozit direncinin artan oranda olduğunu ve bu nedenle ciddi seyirli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Enterococcus türleri, antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Antibiotic Resistance Rates in Enterococcus Strains Isolated from Clinical Specimens

Objective: The importance of enterococci has been increasing in either nosocomial or community acquired infections. Not only does the isolation, identification and antimicrobial susceptibility detection but also the follow up of antibiotic susceptibility profiles has a great priority for enterococcal infections.

Materials and Methods: In this study, antibiotic resistance rates of a total of 137 enterococcus strains isolated in Afyon Kocatepe University Medical Faculty Microbiology Laboratories were evaluated. Of the isolated strains 71 were from blood, 39 were from urine and 27 were from wound samples. Identification of bacteria and antibiotic susceptibility testing were performed by standard microbiological identification procedures and by an automated system.

Results: Resistance rates were found as 81.5 % for ampicillin, 51.9 % for imipenem, 61.1 % for ciprofloxacin and 38.9 % for moxifloxacin. No resistance was shown to vancomycin, teicoplanin, linezolid and tigecycline. High level aminoglycoside resistance was detected as 46 % for gentamycin and 44.5 % for streptomycin.

Conclusion: Despite any glycopeptide resistant strains was not detected, our study demonstrated the increasing rates of aminoglycoside resistance, and indicated the necessity to be attentive in the treatment of serious enterococcal infections.

Key words: Enterococcus species, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

İnsan normal florasında yer alan mikroorganizmalardan biri olan enterokoklar, dış ortam koşullarına ve bazı antibiyotiklere dayanıklı olmaları nedeniyle yıllar içerisinde gittikçe artan oranlarda, çok çeşitli

enfeksiyonların etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁾. Üriner sistem başta olmak üzere yara ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar, endokardit ve bakteriyemilerden sıklıkla etken olarak izole edilmektedir. Enterokok türleri halen hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları

Alındığı tarih: 14.04.2011

Kabul tarihi: 16.05.2011

Yazışma adresi: Gülşah Aşık, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 03200, Afyonkarahisar

e-posta: gulsahmet@hotmail.com

ve yara yeri enfeksiyonlarında ikinci, bakteriyemilerde ise üçüncü sıklıkta rastlanan etken olarak bildirilmektedir ⁽²⁾. Yaklaşık olarak yirmi kadar enterokok türü bulunmaktadır ve bu türler içerisinde *Enterococcus faecalis*, klinik örneklerden izole edilen enterokokların % 80-90'ını, *Enterococcus faecium* ise % 5-15'ini oluşturmaktadır ⁽³⁾. Hastane enfeksiyonlarında bu oran *E. faecium* lehine artmaktadır ⁽¹⁾.

Enterokok suşları ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde yaklaşım genellikle, beta-laktam ve aminoglikozid grubu bir antibiyotik kombinasyonu, eğer bunlara direnç var ise glikopeptid antibiyotik seçilmesi şeklinde olmaktadır. Ancak, sahip oldukları mobil genetik elementler nedeniyle belirgin bir şekilde kazanılmış direnç geliştiren enterokok türlerinde, son yıllarda özellikle ampicilin ve aminoglikozidlere karşı artan direnç ampirik tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamıştır ⁽³⁾.

Bu çalışmada, hastanemizde 2010-2011 yıllarında izole edilen enterokokların klinikte kullanılmakta olan bazı antibiyotiklere direnç durumunun gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi ANS Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 2010-2011 yıllarına ait 137 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmış ve otomatize sistemle tiplendirilerek antibiyotik direnci araştırılmıştır. Enterokok suşlarının tanımlanmasında koloni morfolojisi, Gram boyama yöntemi, katalaz testi, % 40 safra içeren eskülinli agar besiyerinde üreme ve eskülin hidrolizi, % 6,5 NaCl içeren besiyerinde üreme özelliklerinden yararlanılmıştır. Enterokok olarak tanımlanan suşların Vitek-2 Gram Positive ID panelleri (Biomerieux, Fransa) tür tayini yapılmış ve Vitek-2 AST-P592 panelleri (Biomerieux, Fransa) antibiyotik duyarlılıklarına bakılmıştır. Antimikrobik ajanlardan ampicilin (AMP), vankomisin (VA), teikoplanin (TEC), linezolid (LZD), tigesiklin (TİG), moksifloksasin (MOX), siprofloksasin (CİP) ve eritromisin (E) üretici firmanın 2010 yılına ait Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri

Tablo 1. İzolatların kliniklere göre dağılımı (n=137).

Klinikler	n	%
Anestezi	39	28.5
Dahiliye	32	23.4
Genel Cerrahi	31	22.6
Çocuk	25	18.2
Diğer	10	7.3

doğrultusunda belirlendiği MIC eşik değerlerine göre; duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak değerlendirirken CLSI değerlendirmesi içinde yer almayan imipenem (IPM) için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından belirlenen MIC eşik değeri esas alınmıştır ^(4,5). Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) için gentamisin MIC konsantrasyonu >500µg/ml ise, streptomisin MIC konsantrasyonu >1000µg/ml ise dirençli olarak değerlendirilmiştir. Kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 137 enterokok suşunun 86'sı *E. faecalis*, 51'i *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan 137 izolatın 69'u erkek hastalardan, ağırlıklı olarak anestezi ve dahiliye servislerinden izole edilmiştir. İzolatların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzolatların 71'i kan, 39'u idrar, 27'si yara örneklerinde saptanmış olup, enterokok türleri ve örneklerle göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. İncelenen izolatların hiçbirisinde VA, TEC, LZD ve TİG'e direnç ya da orta duyarlılık saptanmamıştır. Yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) 63 suşta (% 46), yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) 61 suşta (% 44.5) bulunmuştur. Diğer antibiyotikler için saptanan direnç oranları; AMP % 81.5, IPM % 51.9, CİP % 61.1, MOX % 38.9, E % 55.6 şeklindedir. Değerlendirmede temel alınan MIC değerleri ve duyarlılık oranları

Tablo 2. Enterokok türleri ve örneklerle göre dağılımı.

Örnekler	Türler (n)		Toplam	
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	n	%
Kan	39	32	71	51.8
İdrar	31	8	39	28.5
Yara	16	11	27	19.7

Tablo 3. Üretici firma MIC breakpoint değerleri ve antibiyotik duyarlılık oranları.

Antibiyotik	MIC breakpoint değerleri (µg/ml)			Duyarlılık oranları (%)	
	≤S	I	>R	S	R
VA	4	8-16	32	100	-
TEC	8	16	32	100	-
LZD	2	4	8	100	-
TIG	0.25	-	-	100	-
AMP	8	-	16	18.5	81.5
IPM	4	8	16	48.1	51.9
CIP	1	2	4	38.9	61.1
MOX	1	2	4	61.1	38.9
E	0.5	1-4	8	44.4	55.6
YDGD	500		500	54	46
YDSD	1000		1000	55.6	44.5

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

VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, LZD: Linezolid, TIG: Tigesiklin, AMP: Ampisilin, IPM: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, MOX: Moksifloksasin, E: Eritromisin, YDGD: Yüksek düzey gentamisin direnci, YDSD: Yüksek düzey streptomisin direnci.

Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Enterokokların en önemli özelliği, gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobik ajana karşı direnç göstermeleridir. Penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar ve düşük düzeyde aminoglikozidler gibi çok sayıda antibiyotikçe intrinsek direnç göstermelerinin yanı sıra enterokokların dikkat çekici bir şekilde yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturduğu ve bu direnci aktarabildiği bilinmektedir ⁽⁶⁾. İntrinsek olarak var olan beta laktam direnci, sinerjistik kombinasyon tedavisini gerekli kılmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de enterokoklardaki çoklu antibiyotik direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre izole edilen enterokok türlerinin % 72.9-80'ini *E. faecalis*, % 19-25.2'sini ise *E. faecium* oluşturmaktadır ⁽⁷⁻⁹⁾. Cömert ve ark. ⁽²⁾ tür tayini yaptıkları 115 izolatın % 67.3'ünün *E. faecalis* % 26.9'unun *E. faecium* olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde izolatların % 62.7'si *E. faecalis*, % 37.2'si *E. faecium* olarak bulunmuştur.

Enterokoklar genellikle penisilin ve ampisiline intrinsek olarak dirençlidirler. Bu direnç düşük afiniteli

penisilin bağlayan proteinin (PBP5) fazla üretimi ve diğer PBP'lerin beta laktamlara olan afinitesindeki azalma sonucu gelişmektedir ⁽¹⁰⁾. Ülkemizden yapılan bildirimlerde enterekoklarda ampisilin direncinin % 16.7-78.0 arasında oldukça geniş aralıkta dağılım gösterdiği gözlenmektedir ^(7,8,11). Hastanemiz verilerine göre yıllar içerisinde iki katın üzerinde artış gösteren ampisilin direnci çalışmamızda % 81.5 olarak bulunmuştur ve bu oran bazı merkezlerden bildirilen sonuçlara yakın bulunurken, bir kısmından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Farklı oranlardan; bölgesel farklılıklar, dahil edilen suş sayıları ve örneklerin izole edildiği ünitelerin özelliklerinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Kinolonların enterokoklara etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle in vitro duyarlı bile olsalar ciddi enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmemelidir ⁽¹²⁾. Enterokok enfeksiyonları arasında yalnızca üriner sistem enfeksiyonlarında alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ⁽¹³⁾. Yurt dışında yapılan çalışmalarda enterokoklarda siprofloksasin direnci % 27-60 arasında değişen oranlarda rapor edilirken, Türkiye'de bu oranı Kaçmaz ve ark. ⁽¹²⁾ % 25, Akıncı ve ark. ⁽¹⁴⁾ % 55.7, Ruhi ve ark. ⁽¹⁵⁾ % 87.2 olarak bildirmiştir. Yeni kuşak kinolonlar siprofloksasin ile karşılaştırıldığında gram pozitif bakterilere karşı artmış etkinlik göstermektedir ⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda siprofloksasin direnci % 61.1 oranında saptanırken, yeni kuşak kinolonlardan moksifloksasin için direnç % 38.9 olarak bulunmuştur. Yedi yıl önceki hastanemiz verileri ile karşılaştırıldığında siprofloksasin direncinin % 10.3'ten % 61.1'e yükseldiği saptanmıştır ⁽¹⁷⁾. Kinolonlara direnç yönünden yıllar içindeki değişim değerlendirildiğinde kinolon direncinin artması kinolonların toplumda ve hastanelerde sık kullanımının bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Enterokoklarda eritromisin direncini % 47-61 aralığında bildiren çalışmalar mevcuttur ^(12,17). Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda eritromisin direncinin % 55.6 olduğu ve 2002-2003 yıllarda hastanemizde % 51.3 olarak saptanan direnç oranında belirgin bir artış olmadığı görülmüştür ⁽¹⁷⁾.

Karbapenemlerden imipenemin enterokoklarda kullanımı için CLSI önerisi mevcut değildir. İmipenem her ne kadar CLSI değerlendirmesi içinde olmasa da EUCAST tarafından kabul edilen MIC eşik değeri

bulunmaktadır (4 µg/ml≤duyarlı, 8 µg/ml≥dirençli). Daha önce yapılan bir çalışmada enterokoklarda imipenem direnci % 19.0 olarak bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda % 51.9 olarak tespit edilen imipenem direnç oranının *E. faecium* suşlarında % 70'lere ulaştığı görülmüştür. Ülkemizde sık kullanılan bu antibiyotik için direnç oranının gösterdiği artış dikkat çekici boyuttadır.

YDAD, plazmid kökenli aminoglikozid modifiye edici enzimlerle veya ribozomal mutasyonlarla (yalnızca streptomisin için) gelişmektedir ⁽⁶⁾. YDAD varlığında beta laktam-aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik bakterisidal etkisi ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın klinik kullanımı olan aminoglikozidlere karşı yüksek düzey direncin sık görülmesi rutin duyarlılık testleriyle araştırılmasının gereğini ortaya koymaktadır. Ayrıca YDAD'li enterokoklar diğer antibiyotiklere de dirençli olabileceği için önemlidir. "Avrupa Vankomisine Dirençli Enterokok Çalışma" grubunun yaptığı çalışmada Türkiye'de YDAD'nin % 48.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾. Ülkemizden yapılan bildirimlerde ise YDSD'nin % 18-54, YDGD'nin % 9-65 arasında değiştiği gözlenmektedir ⁽²⁰⁻²³⁾. Bu farklı oranlar hasta popülasyonunun değişikliğinden ve hastaneler arasındaki antibiyotik direncindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda YDSD % 44.5, YDGD % 46 arasında saptanmıştır. Hastanemizde yedi yıl önce yapılan çalışmada % 10.8 olarak saptanan YDGD oranındaki belirgin artış dikkati çekmiştir ⁽¹⁷⁾.

Gelişmiş ülkelerde enterokoklarda glikopeptid direncinin hızla arttığı gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ne (ABD) oranla Avrupa ülkelerinde vankomisin dirençli enterokok (VRE) suşlarına daha az sıklıkta rastlanmaktadır ⁽²⁴⁾. Ülkemizdeki VRE oranı için geniş çaplı, çok merkezli çalışmalar mevcut olmasa da bu oranın %1-2 olduğu düşünülmektedir ⁽²⁾. Ancak, çalışmaların çoğunda vankomisin ve teikoplanin için direnç saptanmamıştır ^(7,18,25). Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda da vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır.

Linezolid; selektif olarak 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini durduran, gram pozitif mikroorganizmalara etkili, oksazolidinon grubu bir antimikrobiktir ⁽²⁶⁾. Başta vankomisine dirençli

E. faecium suşları olmak üzere, çoklu ilaç dirençli gram pozitif patojenlerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Yenişehirli ve ark. ⁽¹¹⁾, yoğun bakım ünitelerinden elde ettikleri enterokok suşlarında yaptıkları çalışmalarında, linezolid direncine rastlamadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda da linezolid dirençli suşa rastlanmamıştır.

Glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesi olan tigesiklin gibi bazı yeni antibiyotik grupları VRE ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanıma girmiştir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından tigesiklin yalnızca vankomisine dirençli *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisi için onay almıştır ve Türkiye'de de henüz VRE enfeksiyonlarının tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır ⁽²⁷⁾. Bu nedenle sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda tigesiklin direnci bildirilmemiştir ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Çalışmamızda da tigesiklin direnci tespit edilmemiştir.

Ciddi enterekokal enfeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidlerin, beta-laktam ve glikopeptidlerle kombinasyonu sinerjistik bakterisidal etkinlik sağlamaktadır. Ancak, ülkemizde yüksek oranlarda gözlenen aminoglikozid direnci bu kombinasyonun yararlılığını azaltmaktadır. Enterokok suşlarında glikopeptid direnci saptamamış olmamıza rağmen, 2003 yılı verilerine göre ampisilin direncinde iki katın üzerinde, yüksek düzey gentamisin direncinde yaklaşık dört kat ve kinolon direncinde altı kat artış gözlenmesi bu cinse ait suşların direnç profillerinin yakından izlenimini gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arıkan Akan Ö. Enterokok türlerinin mikrobiyolojisi ve antimikrobiyal direnç. In: Arman D, Ünal S, eds. Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:123-36.
2. Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirmesi. *Flora Derg* 2007; 12:98-102.
3. Teixeira LM, Facklam RR. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manuel of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington DC: ASM press, 2009:430-43.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement, M100-S20. Wayne PA: CLSI, 2010.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2010 [http://www.eucast.org/eucast_susceptibility_testing/v.1.1.1]
6. Moellering RC. *Enterococcus species, Streptococcus bovis*

- and *Leuconostoc species*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2000:2147-56.
7. Kaçmaz B, Akça G, Çağlar K, Sultan N. Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık. *ANKEM Derg* 2003; 17:28-32.
 8. 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. PMID:11023964 PMCID:88957
 9. Çetinkaya Y, Falle P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:686-707. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.686-707.2000> PMID:7811006 PMCID:284671
 10. Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, Lopez H, Sucari A, Sata G. Over production of a low-affinity penicilin binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1980-3.
 11. Yenışehirli G, Bulut Y. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26:477-82. PMID:1401001 PMCID:265508
 12. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranının araştırılması. *İnfek Derg* 2004; 18:287-92.
 13. 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; 30:2373-8.
 14. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi. *Flora Dergisi* 1999; 4:40-5.
 15. Ruhi MZ, Aysev D, Aksu G. AÜTF Çocuk Hastalıkları Kliniğinden izole edilen enterokok suşlarının türlere göre dağılımı ve antimikrobiklere direnç durumu. In: Tekeli E, Willke A eds. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 06-10 Ekim 1997, Antalya: Türkiye. Sayfa 154.
 16. Leblebicioğlu H, Akova M. Moksifloksasin. *Flora Dergisi* 2002; 7:6-7.
 17. Aktepe OC, Altındış M, Çetinkaya Z, Kırıyıld N, Yumlu N. Enterokoklarda antibiyotik direncinin araştırılması. In: Eraksoy H eds. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul: Türkiye. Sayfa 348.
 18. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005; 19:92-6. PMID:6756909
 19. Schouten MA, Hoogkamp-Korstance JAA, Meis JFG, Voss A and European VRE Study Group. Prevalance of vancomycin-resistant enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 19:816-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960000390>
 20. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sümbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. *Flora Dergisi* 1999; 4:114-9.
 21. Akgül S, Sümerkan B. Enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13:67-70.
 22. Ünlü M, Ünlü G, Bakıcı MZ, Şahin A. Klinik örneklerden soyutlanan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16:471-5.
 23. Kaçmaz B, Altan A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 12:535-8. PMID:11418512
 24. Hallgren A, Abednazari H, Ekdahl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoints systems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:53-62. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/48.1.53>
 25. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *ANKEM Derg* 2004; 18:49-52. PMID:9333036 PMCID:164081
 26. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. The oxazolidinone eperezolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2127-31.
 27. Karaoğlu İ, Zer Y, Namıduru M. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigeciklinin in vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2008; 22:153-5.
 28. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylycine, GAR-936 tested against 1203 clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:19-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(99\)00092-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(99)00092-9) PMID:16940120 PMCID:1563514
 29. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug resistant, including pan-resistant, gram negative and gram positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3166-9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00322-06>