

ENTEROKOKLARDA ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK*

Birgül KAÇMAZ¹, Gülçin AKCA², Kayhan ÇAĞLAR², Nedim SULTAN²

ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında üretilen 62 farklı enterokok suşunda ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve yüksek düzey gentamisin (YDG) direnci araştırılmıştır.

Ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve YDG direncinin saptanmasında disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Her izolatın minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ampisilin ve gentamisine karşı buyyonda mikrodilüsyon testi ile, vankomisine karşı agar dilüsyon testi ile saptanmıştır. Standart konvansiyonel yöntemler kullanılarak 62 enterokok suşu tür düzeyinde tanımlanmıştır. İzolatların % 74'ü *Enterococcus faecalis*, % 19'u *Enterococcus faecium* ve % 7'si *Enterococcus durans* olarak tiplendirilmiştir. Disk difüzyon testi ile 13 (% 21) enterokok izolatu ampisiline dirençli olarak bulunmuştur. Bu 13 izolatın buyyonda mikrodilüsyon testi ile MİK değerleri ≥ 16 µg/ml olarak saptanmıştır. Ampisilin direnç tespitinde disk difüzyon ve buyyonda mikrodilüsyon testi arasında uyum gözlenmiştir. Disk difüzyon testinde sadece beş izolatta YDG direncine rastlanmıştır. Sıvı mikrodilüsyon testi ile bu beş izolatın MİK değerleri > 500 µg/ml olarak bulunmuştur. Sadece bir izolatta disk difüzyon testi kullanılarak gentamisine karşı orta düzeyde direnç tespit edilmiştir. Bu izolatın MİK değeri 250 µg/ml olarak saptanmıştır. Çalışılan enterokok suşlarında disk difüzyon ve agar dilüsyon testi ile vankomisine direnç belirlenmemiştir.

Sonuç olarak enterokoklarda ampisilin ve glikopeptid direnci ile YDG direncinin araştırılmasında disk difüzyon yönteminin güvenilir olduğu görülmüştür. Disk difüzyon yöntemiyle yüksek gentamisin içerikli diskle saptanan YDG direnci şüpheli olan bakterilerde direnci kesinleştirmek için agar tarama veya buyyonda mikrodilüsyon testi yapılmasının uygun olacağı tespit edilmiştir. Ciddi infeksiyonların varlığında (endokardit, bakteriyemi vb.) YDG direnci, uygun tedavi rejimini seçmek amacıyla araştırılmalıdır. Hastanemiz için vankomisin dirençli enterokokun henüz bir sorun oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Enterococcus*, antimikrobiyal direnç, yüksek düzey gentamisin direnci

SUMMARY

Antimicrobial susceptibility of enterococci.

Susceptibility to ampicillin, vancomycin, teicoplanin and high level resistance to gentamicin were investigated among 62 clinical isolates of enterococci at Clinical Microbiology Laboratory, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara.

Disk diffusion test was used for detecting the resistance to ampicillin, vancomycin, teicoplanin and high level resistance to gentamicin. The values of minimum inhibitory concentrations (MIC) of each isolates were determined; for ampicillin and gentamicin by the broth microdilution tests and for vancomycin by agar dilution test. By standart conventional tests strains were identified as *E.faecalis* (74 %), *E.faecium* (19 %), *E.durans* (7 %). Thirteen isolates were found to be resistant to ampicillin by disk diffusion test. The MIC values of these 13 isolates were detected as ≥ 16 µg/ml by using broth microdilution test. Excellent correlation was observed between the disk diffusion and the broth microdilution test results in the detection of ampicillin resistance. Only five isolates showed high level gentamicin resistance (HLG) by disk diffusion test. The MIC values of these five isolates were detected as > 500 µg/ml by the broth microdilution test. Only one isolate was found as intermediately susceptible to gentamicin by disk diffusion test. The MIC value of this isolate was 250 µg/ml by broth microdilution test. We did not observe resistance to vancomycin in our strains by disk diffusion and agar dilution tests.

In conclusion, we observed that the disk diffusion test was reliable for the investigation of the resistance to ampicillin, glycopeptides and high level resistance to gentamicin in enterococci. While using high-content disks in the disk diffusion test for the detection of high level gentamicin resistance, the test is inconclusive if the inhibition zone is 7 to 9 mm. In order to confirm this resistance, agar dilution or broth microdilution tests should be performed. The HLG resistance should be investigated in serious infections for choosing correct treatment regimen. It was concluded that the vancomycin resistant enterococci (VRE) was not an issue for our hospital, yet.

Key words: *Enterococcus*, antimicrobial resistance, high level gentamicin resistance

*XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.

GİRİŞ

Enterokoklar endojen florada bulunan bakterilerdir. Düşük virulansa sahip olmalarına rağmen ciddi infeksiyonlara neden olabilmektedirler. Çeşitli ülkelerde nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında enterokokların ikinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. En sık infeksiyon etkeni olan türlerinden *Enterococcus faecalis* klinik örneklerden izole edilen enterokokların % 85-95'ini, *E.faecium* ise % 5-10'unu oluşturur (18).

Enterokoklar antibiyotiklere intrinsek (kromozomal) ya da ekstrinsek (kazanılmış) direnç gösterebilirler. İntrinsek direnç, aminoglikozidlere (düşük düzeyde), özellikle beta-laktam antibiyotiklere, ekstrinsek direnç ise aminoglikozidlere (yüksek düzey) ve florokinolonlar gibi çeşitli antibiyotiklere karşı gelişebilmektedir. Aminoglikozidlere karşı intrinsek direnç düşük düzeyde görülür. Bu dirence rağmen aminoglikozidler etkili bir ajanla beraber kullanıldıklarında hücre duvarına sinerjistik etkileşim sonucu bakterisit etki

sağlayabilmektedir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığında beta-laktam antibiyotikler ile sinerjistik etkileşim söz konusu değildir (4).

Bu dirençli suşların tespit edilmesi enterokokal infeksiyonlu hasta için doğru tedavi rejimini seçmek, aynı zamanda hastane kaynaklı salgınları önlemek ve kontrol etmek açısından önemlidir (5).

Çalışmanın amacı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Merkez Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda disk difüzyon yöntemi ile ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve yüksek düzey gentamisin (YDG) direncini araştırmaktır. Aynı zamanda izole edilen enterokokların buyyonda mikrodilüsyon yöntemiyle ampisiline ve gentamisine (yüksek düzey) karşı, agar dilüsyon yöntemiyle vankomisine karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini ölçmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

GÜTF Merkez Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 62 farklı enterokok suşu çalışmaya alınmıştır.

Enterokokların tanımlanmasında kanlı agarda koloni morfolojisi, koyun kanlı agarda hemoliz karakteri, Gram boyaması, katalaz testi, % 40 safra içeren eskülinli agar besiyerinde eskülin hidrolizi ve % 6.5 NaCl içeren Brain-heart infüzyonlu sıvı besiyerinde üreme ve pyrodilonyl arylamidase (PYR-Oxoid) testleri kullanılmıştır.

Katalaz testi negatif, safra-eskülinli besiyerinde siyahlık oluşturan ve % 6.5 NaCl içeren sıvı besiyerinde üreyen ve PYR testi pozitif olan Gram pozitif koklar enterokok olarak tanımlanmıştır.

Bakteriler konvansiyonel yöntemler kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır (4). Tür düzeyinde identifikasyon için mannitol, sorbitol, laktoz, arabinoz fermentasyonları ve

arginin dihidrolaz testi uygulanmıştır. Karbonhidrat fermentasyonları bromkrezol moru ve % 1 karbonhidrat içeren Brain-heart sıvı besiyeri, arginin dihidrolaz testi ise Moeller dekarboksilaz besiyerinde çalışılmıştır (9).

Bakterilerin NCCLS standartlarına uygun olarak antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle ampisilin, vankomisin, teikoplanin (Oxoid) duyarlılıkları ve yüksek gentamisin içerikli diskle (120 µg) (Bioanalyse) YDG direnci değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bakterilerin MİK değerleri ampisiline (Fako İlaçları A.Ş.) ve gentamisine (I.E. Ulagay) karşı buyyonda mikrodilüsyon yöntemiyle, vankomisine (Abbott) karşı agar dilüsyon yöntemiyle saptanmıştır.

Çalışma süresince tüm deneylerde kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışılan 62 enterokok suşundan 51 (% 74)'i *E.faecalis*, beş (% 19)'i *E.faecium* ve altı (% 7)'sı da *E.durans* olarak ta-

anımlanmıştır. Bakterilerin poliklinik ve servis hastalarına göre dağılımı tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Bakterilerin poliklinik ve servis hastalarına göre dağılımı.

| Kaynak | E. faecalis (%) | E.faecium (%) | E.durans (%) | Toplam |
|------------|-----------------|---------------|--------------|------------|
| Servis | 20 (74)* | 5 (19)* | 2 (7)* | 27 (44)** |
| Poliklinik | 31 (89)* | - | 4 (11)* | 35 (56)** |
| Toplam | 51 (82)* | 5 (8)* | 6 (10)* | 62 (100)** |

* satır yüzdesi, **kolon yüzdesi.

Bakterilerin 27 (% 44)'si değişik servislerde yatan hastalardan üretilirken, 35 (% 56)'i çeşitli poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Servislerde yatan hastalardan gelen örneklerden *E.faecalis*, *E.faecium* ve *E.durans* türleri izole edilmiştir. Poliklinik hastalarında *E.faecium* türüne rastlanmamıştır. Servis hastalarından üretilen bakterilerin izole edildikleri yerlere göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada enterokoklar en çok idrar örneklerinden üretilmiş olup idrar örneklerinde en sık tespit edilen tür *E.faecalis* olmuştur. Bu örneklerden izole edilen 20 suşun % 65'i *E.feacalis*, % 25'i *E.faecium* ve % 10'u *E.durans* olarak belirlenmiştir. Kan, kateter, safra ve yara örneklerinden ise sadece *E.faecalis* üretilmiştir.

Poliklinik hastalarının sadece idrar örneklerinde *E.fae-calis* ve *E.durans* türleri üretilmiştir, *E.faecium* türüne rastlanmamıştır.

İzole edilen toplam 62 suşun disk difüzyon yöntemiyle ampisilin, vankomisin, teikoplanin duyarlılıkları ve yüksek gentamisin içerikli diskle YDG direnci tablo 3'de sunulmuştur.

Buyyonda mikrodilüsyon yöntemiyle 62 enterokok suşunun 13'ü (% 21) ampisilin dirençli (MİK \geq 16 μ g/ml), 49'u (% 79) ampisilin duyarlı (MİK \leq 8 μ g/ml) olarak saptanmıştır. Veriler tablo 4'te sunulmuştur.

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak gentamisin ile enterokoklara karşı elde edilen MİK değerleri ise tablo 5'de sunulmuştur. Çalışılan 62 enterokok suşunun beşinde (% 8) YDG direnci (MİK $>$ 500 μ g/ml) belirlenirken, 57 suşta (% 92) YDG direnci olmadığı (MİK \leq 500 μ g/ml) tespit edilmiştir.

Agar tarama yöntemiyle 62 enterokok suşunun hepsi vankomisine duyarlı (MİK $<$ 6 μ g/ml) olarak bulunmuştur.

Tablo 2. Servis izolatlarının üretildikleri yerlere göre dağılımı.

| Bakteri | İdrar (%) | Kan (%) | Kateter (%) | Safra (%) | Yara (%) | Toplam (%) |
|-------------------|-----------|---------|-------------|-----------|----------|------------|
| <i>E.faecalis</i> | 13 (65)* | 3 (15)* | 2 (10)* | 1 (5)* | 1 (5)* | 20 (74)** |
| <i>E.faecium</i> | 5 (100)* | - | - | - | - | 5 (19)** |
| <i>E.durans</i> | 2 (100)* | - | - | - | - | 2 (7)** |
| Toplam | 20 (74)* | 3 (11)* | 2 (7)* | 1 (4)* | 1 (4)* | 27 (100)** |

* satır yüzdesi, **kolon yüzdesi.

Tablo 3. İzolatların disk difüzyon yöntemine göre antimikrobiyal duyarlılıkları.

| Bakteri | Ampisilin | | Gentamisin* | | | Vankomisin | | Teikoplanin | |
|--------------------------|-----------|----|-------------|---|----|------------|----|-------------|----|
| | R | S | R | I | S | R | S | R | S |
| <i>E.faecalis</i> (n:51) | 2 | 49 | 1 | 1 | 49 | - | 51 | - | 51 |
| <i>E.faecium</i> (n:5) | 5 | - | 4 | - | 1 | - | 5 | - | 5 |
| <i>E.durans</i> (n:6) | 6 | - | - | - | 6 | - | 6 | - | 6 |
| Toplam (n:62) | 13 | 49 | 5 | 1 | 56 | - | 62 | - | 62 |

* yüksek düzey direnç, R: dirençli, S: duyarlı, I:orta düzeyde duyarlı.

Tablo 4. Enterokoklara karşı ölçülen ampisilin MİK (μ g/ml) değerlerinin dağılımı.

| Bakteri | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 |
|--------------------------|------|-----|----|---|---|---|----|----|----|-----|
| <i>E.faecalis</i> (n:51) | 14 | 12 | 11 | 3 | 4 | 5 | 1 | - | - | 1 |
| <i>E.faecium</i> (n:5) | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 3 |
| <i>E.durans</i> (n:6) | - | - | - | - | - | - | 3 | - | 2 | 1 |

Tablo 5. Enterokoklara karşı ölçülen gentamisin MİK (μ g/ml) değerlerinin dağılımı.

| Bakteri | 125 | 250 | 500 | 1000 | 2000 |
|--------------------------|-----|-----|-----|------|------|
| <i>E.faecalis</i> (n:51) | 48 | 1 | 1 | - | 1 |
| <i>E.faecium</i> (n:5) | 1 | - | - | 1 | 3 |
| <i>E.durans</i> (n:6) | 5 | 1 | - | - | - |

TARTIŞMA

E.faecalis (% 85-95) ve *E.faecium* (% 5-10) klinik izolasyonu en fazla olan enterokok türleridir. Bu çalışmada da izole edilen enterokok suşlarının çoğunluğunu *E.faecalis* (% 82) oluşturmuştur. *E.faecalis* suşlarının çoğu üriner sistem infeksiyon etkeni olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Zouain ve ark. (18) en fazla izole edilen enterokok türünü *E.feacalis* olarak bulmuşlar ve bunların çoğunu idrardan izole etmişlerdir.

Enterokoklar renal epitel hücrelerine bağlanma ve üriner sistem infeksiyonu oluşturma yeteneğine sahiptirler. Bu bağlanmaya yol açan faktörler tam olarak tanımlanamamıştır. Ama başlangıçta bir enterokokkal virulans faktör olarak tanımlanan *esp* gen ekspresyonunun bu bağlanmada rol oynadığı düşünülmektedir. Bu gen epitelyal yüzeye tutunmayı artıran enterokokkal yüzey proteinini kodlar. Bu yolla üriner sistem infeksiyonu ve kolonizasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (3).

Çalışmada izole edilen 62 enterokok suşundan 13 (% 21)'ü ampisiline dirençli olarak saptanmıştır. Şekercioğlu ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada da ampisilin direnç oranını % 30, Akıncı ve ark. (2) ise % 21 olarak bulmuşlardır. İki çalışmada da elde edilen ampisilin direnç oranının bu çalışmada elde edilen orana yakın ve benzer olduğu görülmüştür.

Ampisiline dirençli bulunan 13 bakterinin ampisilin inhibisyon zonu ≤ 16 mm iken aynı bakterilerin buyyonda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan MİK değerleri de ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Yapılan disk difüzyon sonuçlarıyla mikrodilüsyon sonuçlarının birbirleriyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Enterokoklarda ampisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon yönteminin güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmada izole edilen beş *E.faecium* ve altı *E.durans* türlerinin hepsinin ampisilin dirençli olduğu gözlenmiştir. Her iki tür içinde ampisilin direnç oranı bu çalışma için % 100 bulunmuştur. *E.faecalis* için bu oran % 4 olarak saptanmıştır. *E.faecium*'un *E.feacalis*'e göre beta-laktam ajanlara daha dirençli olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10,16). Bu dirençten düşük molekül ağırlıklı penisilin bağlayan proteinlerin (özellikle PBP 5) azalmış afinitesi ve bazı suşların sahip olduğu plazmid aracılı beta-laktamazlar sorumlu tutulmuştur (6).

Yurdumuzda yapılan çeşitli çalışmalarda *E.faecium*'da saptanan ampisilin direnç oranı % 35-88 arasında saptanmıştır (6,7). Avrupa ülkelerinde ise % 23-94 gibi değişen oranlar bildirilmiştir (10,16). Bu çalışmada 62 adet enterokok suşunun sadece beş (% 8)'i *E.feacium* olarak tanımlanmıştır ve ampisilin direnci izole edilen bakterilerin hepsinde tespit edilmiştir, dolayısıyla ampisilin direnç oranı % 100 bulunmuştur. Daha fazla *E.feacium* suşunun çalışılması ile daha doğru sonuçlara ulaşılabilecektir.

Disk difüzyon yöntemine göre beş (% 8) suşta YDG direnci bulunmuştur. Kalan 57 suşun 56'sında YDG direncine rastlanmamış, bir suşta 8 mm'lik inhibisyon zonu ölçülmüş ve orta düzeyde duyarlı olarak tespit edilmiştir. Testin tekrarda yine aynı sonuç elde edilmiştir.

Swenson ve ark. (13) enterokoklarda YDG direncini tespit etmek için agar dilüsyon, buyyonda mikrodilüsyon ve yüksek gentamisin içerikli disklerle yapılan disk difüzyon testlerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada NCCLS önerileri doğrultusunda 120 μg gentamisin içeren disklerle yapılan disk difüzyon yönteminde ≤ 6 mm'lik inhibisyon zonu yüksek düzey direnci, 7-9 mm'lik inhibisyon zonu şüpheli direnci ve ≥ 10 mm'lik inhibisyon zonu ise duyarlılığı göstermektedir. Bu çalışma sonuçlarına göre yüksek gentamisin içerikli diskle YDG direnci tespit edilecekse inhibisyon zonu 7-9 mm olan testler şüpheli olarak değerlendirilmeli ve direnci kesinleştirmek için agar dilüsyon veya mikrodilüsyon tarama testi uygulanmalıdır.

Bu çalışmada disk difüzyon yöntemine göre 120 μg 'lık gentamisin diski etrafında 8 mm'lik inhibisyon zonu bulunan suşun mikrodilüsyon ile MİK değeri 250 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Suşta YDG direnci olmadığı anlaşılmıştır. Sonuçta 7-9 mm'lik inhibisyon zonu bulunan bakterilerin direncinin tespitinde mutlaka agar dilüsyon veya buyyonda mikrodilüsyon tarama testlerinin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Disk difüzyon yöntemine göre YDG direnci bulunan beş suş için ölçülen buyyonda mikrodilüsyon MİK değerleri >500 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Disk difüzyon ve buyyonda mikrodilüsyon sonuçları arasında uyum gözlenmiştir.

Yüksek düzey gentamisin direnci bulunan bakterilerin dördü *E.feacium*, biri *E.faecalis* olarak bulunmuştur. *E.feacium* suşlarında YDG direnci % 80 oranında bulunurken *E.faecalis*'de bu oran % 20 olarak tespit edilmiştir.

Yurt dışında yapılan bazı araştırmalarda *E.faecium*'da YDG direnç oranını *E.feacalis*'e göre yüksek bulan çalışmalar olmasına rağmen her iki tür arasında eşit direnç oranları bildiren raporlar da yayınlanmıştır (8,11,17). Bununla birlikte Papaparaskevas ve ark. (12) Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada sadece *E.faecalis*'de YDG direncine rastlamışlardır. Yurdumuzda da böyle farklı direnç oranları bildirilmiştir (1,6). Bu değişik direnç oranlarının hastaneler arası antibiyotik direncindeki epidemiyolojik farklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Vankomisin 30 yıldan daha uzun bir süre direnç sorunu olmadan klinikte kullanılmış bir glikopeptid antibiyotiktir. İlk vankomisin dirençli enterokok (VRE) 1988 yılında Uttley ve ark. (15) tarafından İngiltere'de bildirilmiştir. Bu çalışmada, incelenen 62 enterokok suşundan hiç birinde disk difüzyon ve agar tarama yöntemleri ile vankomisine direnç saptanmamıştır.

Sonuç olarak enterokoklarda ampisilin ve glikopeptid direnci ile yüksek düzey gentamisin direncinin araştırılmasında disk difüzyon yönteminin güvenilir olduğu görülmüştür. Disk difüzyon yöntemiyle yüksek gentamisin içerikli diskle saptanan YDG direnci şüpheli olan bakterilerde direnci kesinleştirmek için agar tarama veya buyyonda mikrobi-

lüsyon testi yapılmasının uygun olacağı tespit edilmiştir. Ciddi enfeksiyonların varlığında (endokardit, bakteriyemi v.b.) YDG direnci, uygun tedavi rejimini seçmek amacıyla araştırılmalıdır. Hastanemiz için VRE'nin henüz bir sorun oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Akgül SG, Sümerkan B: Enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozit direncinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 13:67 (1999).
- 2- Akıncı E, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı*, s.154, Antalya (1998).
- 3- Bonten MJB, Willems R, Weinstein RA: Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from?, *Lancet Infect Dis* 1:314 (2001).
- 4- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 13:686 (2000).
- 5- Chen Y, Marshall SA, Winokur PL et al: Use of molecular and reference susceptibility testing methods in a multicenter evaluation of microscan dried overnight Gram-positive MIC panels for detection of vancomycin and high-level aminoglycoside resistances in enterococci, *J Clin Microbiol* 36:2996 (1998).
- 6- Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M: Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması, *Flora* 4:114 (1999).
- 7- Esen Ş, Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H: Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin enterokoklara in-vitro etkinliği, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı*, s.154, Antalya (1998).
- 8- Gordon S, Swenson JM, Hill BC et al: Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in the United States. Enterococcal Study Group, *J Clin Microbiol* 30:2372 (1992).
- 9- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4. baskı" kitabında s. 452, JB Lippincott Co., Philadelphia (1992).
- 10- Marcus N, Peled N, Yagupsky P: Rapid increase in the prevalence of antimicrobial drug resistance among enterococcal blood isolates in Southern Israel, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:913 (1997).
- 11- McNamara EB, King EM, Smyth EG: A survey of antimicrobial susceptibility of clinical isolates of Enterococcus spp. from Irish hospitals, *J Antimicrob Chemother* 35:185 (1995).
- 12- Papaparaskevas J, Vatopoulos A, Tassios PT, Avlami A, Legakis NJ, Kalapothaki V: Diversity among high-level aminoglycoside-resistant enterococci, *J Antimicrob Chemother* 45:277 (2000).
- 13- Swenson JM, Ferraro MJ, Sahn DF et al: Multilaboratory evaluation of screening methods for detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci, *J Clin Microbiol* 33:3008 (1995).
- 14- Şekercioğlu AO, Vural T, Ögünç D, Çolak D: Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin identifikasyonu, antibiyotiklere duyarlılıkları, yüksek düzey gentamisin direnç özelliklerinin ve beta-laktamaz aktivitelerinin araştırılması, *XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı*, s. 154, Antalya (1998).
- 15- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 57 (1988).
- 16- Vandamme P, Vercauteren E, Lammens C et al: Survey of enterococcal susceptibility patterns in Belgium, *J Clin Microbiol* 34:2572 (1996).
- 17- Woodford N, Morrison D, Cookson B, George RC: Comparison of high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecium isolates from different continents, *Antimicrob Agents Chemother* 37:681 (1993).
- 18- Zouain MG, Araj GF: Antimicrobial resistance of enterococci in Lebanon, *Int J Antimicrob Agents* 17:209 (2001).