

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YILLAR İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ*

Neval AĞUŞ, Mümtaz Cem ŞİRİN, Nisel YILMAZ, Pınar ŞAMLIOĞLU, Yeşer KARACA DERİCİ, Sevgi YILMAZ HANCI, Arzu BAYRAM, Nursen AKGÜRE, Fatma ÇOKPINAR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

ÖZET

Enterokokların hem hastane hem de toplum kökenli infeksiyonlarda önemi giderek artmaktadır. Enterokok türlerinin yol açtığı infeksiyonlarda, etkenlerin doğru tanımlanması ve uygun yöntemlerle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi kadar antibiyotik direnç profillerindeki değişikliklerin de izlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türlerinin antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi ve bu direncin yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Üretilen 3225 enterokokun 2478'i *E.faecalis*, 747'si *E.faecium* olarak tanımlanmıştır. Ampisilin direnci *E.faecalis*'te 2011, 2012 ve 2013 yıllarında sırasıyla % 31, % 14 ve % 5 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak belirgin azalma saptanmıştır ($p<0.05$). *E.faecalis*'te siprofloksasin direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla % 19, % 25, % 24 olarak saptanmış olup 2011-2012 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir direnç artışı saptanmıştır ($p<0.05$). *E.faecium*'da 2011, 2012, 2013 yıllarında direnç oranları sırasıyla siprofloksasin için % 77, % 83, % 81 ve yüksek düzey gentamisin için % 69, % 61, % 57 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). *E.faecalis*'te 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 0, % 0.6, % 0.4 ve teikoplanin direnci % 0.5, % 0.6, % 0.7 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). *E.faecium*'da ise 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 17, % 14, % 7 ve teikoplanin direnci % 17, % 13, % 5 olarak bulunmuş olup her iki antibiyotik için 2011-2012 yılları arasında anlamlı bir değişiklik saptanmazken ($p>0.05$), 2012-2013 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Linezolid direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla *E.faecalis*'te % 4, % 3, % 2 ve *E.faecium*'da % 8, % 5, % 3 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak, hastanemizde *E.faecalis* ve *E.faecium* türlerinin antibiyotik direncinde yıllar içinde bazı değişiklikler olduğu gözlenmiş olup bu değişikliklerinin tedavide dikkate alınmasının antibiyotik direncinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*

SUMMARY

The Change of Antibiotic Resistance Over the Years in Enterococci Isolated from Clinical Specimens

The importance of enterococci has been increasing in both nosocomial and community acquired infections. Not only the accurate identification of the agents and the determination of antibiotic susceptibility by appropriate methods but also the monitoring of the changes in antibiotic resistance profiles has importance in infections caused by *Enterococcus* spp. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from various clinical samples in Medical Microbiology Laboratory of İzmir Tepecik Training and Research Hospital between January 2011-December 2013 and to investigate the change of these resistance rates over the years.

Of the 3225 enterococci isolated, 2478 were identified as *E.faecalis* and 747 were identified as *E.faecium*. Ampicillin resistance in *E.faecalis* was determined as 31 %, 14 %, 5 % respectively in 2011, 2012, 2013 and statistically significant decrease was found over the years ($p<0.05$). Ciprofloxacin resistance in *E.faecalis* was determined as 19 %, 25 %, 24 % respectively in 2011, 2012, 2013 and statistically significant increase was found between the years 2011 to 2012 ($p<0.05$). The resistance rates of *E.faecium* for ciprofloxacin 77 %, 83 %, 81 %, and for high level gentamicin 69 %, 61 %, 51 % was determined respectively in 2011, 2012, 2013 and there was no statistically significant difference over the years ($p > 0.05$). Vancomycin resistance; 0 %, 0.6 %, 0.4 % and teicoplanin resistance; 0.5 %, 0.6 %, 0.7 % was determined respectively in 2011, 2012, 2013 in *E.faecalis* strains and there was no statistically significant difference over the years ($p>0.05$). Vancomycin resistance; 17 %, 14 %, 7 % and teicoplanin resistance; 17 %, 13 %, 5 % was determined respectively in 2011, 2012, 2013 in *E.faecium* strains and there was no statistically significant difference between the years 2011 to 2012 ($p>0.05$), but statistically significant decrease was found between the years 2012 to 2013 ($p<0.05$) in both antibiotics. Linezolid resistance in *E.faecalis*; 4 %, 3 %, 2 % and in *E.faecium*; 8 %, 5 %, 3 % was determined respectively in 2011, 2012, 2013 and there was no statistically significant difference over the years ($p>0.05$).

In conclusion, some changes were observed in antibiotic resistance of *E.faecalis* and *E.faecium* strains in our hospital over the years and it has been thought that the taking into consideration of these changes in the treatment could contribute to the reduction of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*

İletişim adresi: Mümtaz Cem Şirin, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR
Tel: 444 35 60/1799; GSM: (0532) 790 52 88
e-posta: drmcemsirin@yahoo.com

Alındığı tarih: 15.08.2014, Yayına kabul: 07.11.2014

*29. ANKEM Akılcı Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Sözlü Sunu No.10
(28-31 Mayıs 2014, Muğla)

GİRİŞ

Enterokok cinsi bakteriler insan bağırsak, ağız, üretra, vagina ve safra yollarında normal flora bakterileri olarak bulunurlar ve düşük virülansa sahip olmalarına rağmen ciddi infeksiyonlara sebep olabilirler. Özellikle immün sistemi zayıflamış kişilerin endojen florasından kaynaklanarak intraabdominal veya pelvik infeksiyonlar, üriner sistem infeksiyonları, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, menenjit, bakteriyemi, neonatal sepsis gibi çeşitli infeksiyonlara neden olabilmektedirler⁽¹⁾. Enterokokların birçok antibakteriyel ajana intrensek ve kazanılmış tipte direnç göstermesi nedeniyle bu infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır⁽⁸⁾.

Bu çalışmada hastanemize başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden üretilen enterokokların antibiyotik direnç durumlarının ve bunun yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında yatan ve poliklinik hastalarının çeşitli örneklerinden izole edilen 3,225 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örnekler kanlı agar ve EMB agar (Salubris, Türkiye) besiyerlerine ekilmiş, 35°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kanlı agarda üreyen, katalaz testi negatif, safralı eskülin besiyerinde siyahlık oluşturan, % 6.5'lik NaCl içeren besiyerinde üreyen Gram pozitif koklar *Enterococcus* spp. olarak tanımlanmış olup tür tanımlamaları ve antibiyogramları VITEK 2 tam otomatize identifikasyon cihazında (bioMérieux, Fransa) yapılmıştır. Vankomisin direnci E-test (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile de test edilmiştir. Kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır. Aynı hastadan birden fazla olan üremelerden sadece bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içindeki değişiminin ista-

tistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare veya "Fisher's exact" testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 3225 enterokok suşunun 2,478'i (% 77) *E.faecalis*, 747'si (% 23) *E.faecium* olarak tanımlanmıştır. *E.faecalis* suşlarının % 87'si ve *E.faecium* suşlarının % 70'i idrar örneklerinden üretilmiştir. Enterokok suşlarının örneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Enterokok suşlarının örneklere göre dağılımı [n (%)].

| Örnek | E. faecalis | E. faecium | Toplam |
|--------|-------------|------------|-------------|
| İdrar | 2,165 (87) | 524 (70) | 2,689 (83) |
| Kan | 145 (6) | 106 (14) | 251 (8) |
| Yara | 133 (5) | 78 (10) | 211 (7) |
| Diğer | 35 (2) | 39 (6) | 74 (2) |
| Toplam | 2,478 (77) | 747 (23) | 3,225 (100) |

Enterokokların 1202'si (% 37) yatan hastalardan, 2,023'ü (% 63) polikliniklerden gönderilen örneklerden üretilmiştir. 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla *E.faecalis* suşlarının % 73, % 72, % 69'u poliklinik hastalarından, *E.faecium* suşlarının ise % 60, % 66, % 73'ü yatan hasta grubundan izole edilmiştir. Poliklinik ve yatan hastalardan üretilen enterokok türlerinin yıllara göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Poliklinik (P) ve yatan (Y) hastalardan üretilen enterokokların yıllara göre dağılımı [n (%)].

| Yıllar | E. faecalis | | E. faecium | | Toplam | |
|--------|-------------|----------|------------|----------|-----------|-----------|
| | P | Y | P | Y | P | Y |
| 2011 | 624 (73) | 232 (27) | 93 (40) | 139 (60) | 717 (66) | 371 (33) |
| 2012 | 624 (72) | 239 (28) | 92 (34) | 178 (66) | 716 (63) | 417 (37) |
| 2013 | 524 (69) | 235 (31) | 66 (27) | 179 (73) | 590 (59) | 414 (41) |
| Toplam | 1772 (72) | 706 (28) | 251 (34) | 496 (66) | 2023 (63) | 1202 (37) |

E.faecalis'te ampisilin direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla % 31, % 14, % 5 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak belirgin azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). *E.faecalis*'te siprofloksasin direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında

sırasıyla % 19, % 25, % 24 olarak saptanmış olup 2011-2012 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir direnç artışı saptanmıştır ($p < 0.05$). *E.faecium*'da 2011, 2012, 2013 yıllarında direnç oranları sırasıyla siprofloksasin için % 77, % 83, % 81 ve yüksek düzey gentamisin için % 69, % 61, % 51 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$). *E.faecalis*'te 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 0, % 0.6, % 0.4 ve teikoplanin direnci % 0.5, % 0.6, % 0.7 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$). *E.faecium*'da ise 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci % 17, % 14, % 7 ve teikoplanin direnci % 17, % 13, % 5 olarak bulunmuş olup her iki antibiyotik için 2011-2012 yılları arasında anlamlı bir değişiklik saptanmazken ($p > 0.05$), 2012-2013 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Linezolid direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla *E.faecalis*'te % 4, % 3, % 2 ve *E.faecium*'da % 8, % 5, % 3 olarak bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0.05$). Enterokok suşlarının yıllara göre antibiyotik dirençleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Enterokok suşlarının yıllara göre antibiyotik dirençleri (%).

| Antibiyotik | Yıllar | E.faecalis | E.faecium |
|--|--------|------------|-----------|
| Ampisilin | 2011 | 31 | 88 |
| | 2012 | 14 | 83 |
| | 2013 | 5 | 87 |
| Siprofloksasin | 2011 | 19 | 77 |
| | 2012 | 25 | 83 |
| | 2013 | 24 | 81 |
| Yüksek Düzey Gentamisin Direnci (YDGD) | 2011 | 37 | 69 |
| | 2012 | 35 | 61 |
| | 2013 | 31 | 57 |
| Yüksek Düzey Streptomisin Direnci (YDSD) | 2011 | 42 | 84 |
| | 2012 | 37 | 83 |
| | 2013 | 35 | 76 |
| Vankomisin | 2011 | 0 | 17 |
| | 2012 | 0.6 | 14 |
| | 2013 | 0.4 | 7 |
| Teikoplanin | 2011 | 0.5 | 17 |
| | 2012 | 0.6 | 13 |
| | 2013 | 0.7 | 5 |
| Linezolid | 2011 | 4 | 8 |
| | 2012 | 3 | 5 |
| | 2013 | 2 | 3 |

TARTIŞMA

Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların önde gelen sebepleri arasında olan enterokoklar, antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek oranda direnç geliştirebilmektedirler⁽³⁾. Bu nedenle izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılığının saptanması, uygun tedavinin seçilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Enterokok infeksiyonlarında beta-laktam, aminoglikozid ve glikopeptid antibiyotikler en sık kullanılan antibakteriyel ajanlardır⁽⁸⁾.

Son zamanlarda çeşitli çalışmalarda enterokok türlerinde penisilin ve ampisiline karşı direnç artışı bildirilmektedir. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda Ersoy ve ark.⁽⁶⁾ ampisilin direncini % 23.1, Şirin ve ark.⁽¹⁹⁾ % 28 bulmuşlardır. Iraz ve ark.⁽⁸⁾ ampisilin direncini *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında sırasıyla % 92 ve % 4 olarak bulmuştur. Servis ve yoğun bakımlarda yatan hasta örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ampisilin direnci *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında sırasıyla % 89 ve % 3 bulunmuştur⁽⁵⁾. 2004 yılında hastanemizde yaptığımız bir çalışmada enterokoklarda ampisilin direnci % 54 olarak saptanmıştır⁽¹⁾. Bu çalışmada ise *E.faecalis*'te ampisilin direnci 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla % 31, % 14, % 5 olarak saptanmış olup yıllar içinde istatistiksel olarak belirgin azalma saptanırken ($p < 0.05$), *E.faecium* türlerinde azalma saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum *E.faecalis*'in genelde poliklinikten başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilmesine ve üriner sistem infeksiyonu kuşkusu olan hastalarda ampirik olarak ampisilin kullanımının az olmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuç poliklinik hastalarında uygulanan ampirik tedavilerde ampisilin halen seçilebilecek bir antibiyotik olduğunu desteklemektedir.

Enterokoklarda yüksek düzeyli aminoglikozid direnci artan sıklıkta bildirilmektedir ve genellikle florokinolon direnci ile birlikte dir⁽¹⁷⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda % 10-96 arasında değişen oranlarda yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) bildirilmiştir^(6,7,12). Kalaycı ve ark.⁽⁹⁾ yüksek düzey gentamisin direncini (YDGD) % 51.2 ve yüksek düzey streptomisin direncini (YDSD) % 60.6; Çiçek ve ark.⁽⁴⁾ kan kültürlerinden izole ettikleri enterokok türlerinin

de YDGD'ni % 29, YDSD'ni ise % 38 olarak bildirmişlerdir. Mengeloğlu ve ark.⁽¹²⁾ YDGD ve YDSD oranlarını *E.faecium* suşlarında % 75 ve % 96, *E.faecalis* suşlarında % 30 ve % 38 olarak saptamıştır. Dinç ve ark.⁽⁵⁾ tarafından YDGD ve YDSD oranları *E.faecium* suşlarında % 52 ve % 61.5, *E.faecalis* suşlarında % 14 ve % 11 olarak saptanmıştır. Iraz ve ark.⁽⁸⁾ ise YDGD ve YDSD oranlarını *E.faecium* suşlarında % 69 ve % 79, *E.faecalis* suşlarında % 42 ve % 44 olarak tespit etmişlerdir. Yurt dışında yapılan üç ayrı çalışmada^(2,10,15) enterokoklardaki YDGD sırasıyla % 30, % 66 ve % 31 olarak bildirilmiştir. Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada ise Türkiye % 48.1 oranı ile ikinci en yüksek YDAD'ne sahip ülke olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda ise *E.faecium*'da YDGD ve YDSD oranlarının *E.faecalis*'te saptanan direnç oranlarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Sonuçlarımız değerlendirildiğinde hastanemizde yıllar içinde YDAD direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnci farklı çalışmalarda değişik oranlarda bulunmuştur. Siprofloksasin direncini Mengeloğlu ve ark.⁽¹²⁾, Iraz ve ark.⁽⁸⁾, Meriç ve ark.⁽¹³⁾ ve Şirin ve ark.⁽¹⁹⁾ sırasıyla *E.faecalis* için % 55, % 47, % 21 ve % 6.2, *E.faecium* için % 100, % 84, % 78 ve % 17.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda siprofloksasin direnci *E.faecalis*'te % 24, *E.faecium*'da % 81 olarak saptanmış olup diğer çalışmalarla benzer olarak *E.faecalis*'te direnç *E.faecium*'dan daha düşük bulunmuştur. *E.faecalis*'te 2011-2012 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir direnç artışı ($p<0.05$) olduğu halde, 2012-2013 arasında direnç artışı saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durum *E.faecalis*'in genelde poliklinikten başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilmesine ve üriner sistem infeksiyonu kuşku olan hastalarda ampirik olarak siprofloksasin kullanımına bağlı olduğunu düşündürmüştür. *E.faecium*'da ise siprofloksasin direncinde yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada vankomisin dirençli enterokok (VRE) oranının giderek arttığı vurgulanmış ve % 5.1 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Klare ve ark.⁽¹¹⁾ tarafın-

dan Almanya'da yapılan bir çalışmada ise *E.faecium* suşlarında vankomisin direncinin % 14'e ulaştığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda dirençli suş saptanmamıştır^(4,5,9,12). Iraz ve ark.⁽⁸⁾ vankomisin ve teikoplanin direncini *E.faecalis* suşlarında % 4 ve % 5, *E.faecium* suşlarında ise % 23 ve % 21 olarak saptamıştır. Çalışmamızda 2011, 2012 ve 2013 yıllarında vankomisin ve teikoplanin direnci *E.faecalis*'te düşük oranda bulunmuş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). *E.faecium*'da ise hem vankomisin ve hem de teikoplanin için 2011-2012 yılları arasında anlamlı bir değişiklik yokken ($p>0.05$), 2012-2013 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Hastanemizde izole edilen enterokoklarda vankomisin, teikoplanin direncindeki azalmanın kısıtlı antibiyogram bildirimine, profilaktik ve etkene yönelik tedavide glikopeptid kullanımının kısıtlanmasına, uygun antibiyotik kullanımına ve hastane personelinin VRE'li hasta bakımı konusunda eğitimine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Özseven ve ark.⁽¹⁴⁾ ve Iraz ve ark.⁽⁸⁾ linezolid'e *E.faecalis*'te sırasıyla % 3 ve % 1, *E.faecium*'da % 1 ve % 4 oranında direnç bildirirken, Kalaycı ve ark.⁽⁹⁾ ve Dinç ve ark.⁽⁵⁾ direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda linezolid direnç oranı düşük olup her iki türde de yıllar içinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak, hastanelerin kendi antibiyogram sonuçlarını dikkate alması, yıllar içindeki direnç değişimlerinin araştırılması ve antibiyotik kullanım politikalarının buna göre düzenlenmesinin uygun olmayan antibiyotik kullanımını engelleyeceği ve enterokok infeksiyonlarında antibiyotik direncinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

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. Akhter S, Asna ZH, Rahman MM. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterococcus speci-

- es isolated from clinical specimens, *Mymensingh Med J* 2011;20(4):694-9.
3. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34:24-8.
 4. 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.
 5. Dinç BM, Arca EA, 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.
 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. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıtürk S. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozit direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2002;16(1):96-9.
 8. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2012;26(4):176-80. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.176>
 9. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, 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>
 10. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M. Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India, *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(2):101-3.
 11. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G et al. Spread of ampicillin/vancomycin resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(12):815-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-0056-0>
 12. 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>
 13. 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.
 14. 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.
 15. Qui-ones Pérez D, Abreu Capote M, Marrero D et al. Antimicrobial susceptibility and genetic bases for resistance of infection-causing *Enterococcus* strains in Cuba, *Rev Panam Salud Publica* 2011; 30(6):549-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011001200009>
 16. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres, *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(1): 28-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.03.016>
 17. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA and The European VRE Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns of *Enterococci* causing infections in Europe, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(10):2542-6.
 18. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Voss A. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(11):816-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960000390>
 19. Sirin MC, Adiloglu 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.