

Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Enterokok Suşlarında Antibiyotik Direnci

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF ENTEROCOCCI ISOLATED FROM AN INTENSIVE CARE UNIT

Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ,^a Dr. Yunus BULUT^a

^aMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TOKAT

Özet

Amaç: Son yıllarda enterokokların etken olduğu hastane enfeksiyonlarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların büyük bir kısmı yoğun bakım ünitesinden kaynaklanmaktadır. Enterokoklar intrinsek olarak beta laktamlara ve aminoglikozidlere dirençli oldukları ve diğer birçok antimikrobiyal ajana kazanılmış yüksek düzey direnç gösterdiklerinden enterokok enfeksiyonlarının tedavisi için yeni antimikrobiyal ajanlara gereksinim duyulmuştur.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinden izole edilen 137 enterokok suşunun (96 *Enterococcus faecalis* ve 41 *Enterococcus faecium*), ampisilin ve siprofloksasine duyarlılıkları agar dilüsyon; vankomisin, teikoplanin, linezolid ve kinupristin/dalfopristine MİK değerleri E-test yöntemiyle belirlendi. Gentamisine yüksek düzey direnç ise agar tarama yöntemi ile saptandı.

Bulgular: Tüm enterokok izolatları vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı bulundu. Yüksek düzey gentamisin direnci *E. faecalis* suşlarının %21.9'unda ve *E. faecium* suşlarının %26.8'inde gözlemlendi. *E. faecalis* suşlarının sadece %16.7'si ampisiline dirençli bulunurken, bu oran *E. faecium* suşlarında %73.2 olarak saptandı. Gentamisin yüksek düzey dirençli *E. faecalis* suşlarının %90'ı, *E. faecium* suşlarının ise %100'ü siprofloksasine dirençli bulundu.

Sonuç: Kinupristin/dalfopristin; ülkemizde henüz klinik kullanıma girmemiş olmasına rağmen, kinupristin/dalfopristin direnci; *E. faecium* suşlarında %7.3, *E. faecalis* suşlarında ise %72.9 olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antimikrobiyal direnç

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:477-482

Abstract

Objective: Recently, there has been a dramatic increase in the number of nosocomial infections caused by enterococci. Intensive care unit is the part of the hospital with the highest frequency of nosocomial enterococcal infections. Since enterococci are intrinsically resistant to β -lactams and aminoglycosides and they acquired high-level resistance to many other antimicrobial agents, new classes of antimicrobial agents became available in several countries.

Material and Methods: In this study, the in vitro activities of ampicillin, ciprofloxacin, vancomycin, teicoplanin, linezolid and quinupristin/dalfopristin (Q/D) and high level resistance to gentamycin were determined for 137 *Enterococcus* species (96 *E. faecalis* and 41 *E. faecium*) isolated from our intensive care unit.

Results: MICs of vancomycin, teicoplanin, linezolid and Q/D were determined by E-test. All enterococcal isolates were susceptible to vancomycin, teicoplanin and linezolid. High-level resistance to gentamycin was observed in 21.9% of *E. faecalis* and 26.8% of *E. faecium* isolates. While ampicillin resistance rate was 16.7% for *E. faecalis* isolates, it was 73.2% for *E. faecium* strains. Ninety percent of *E. faecalis* and 100% *E. faecium* isolates with high-level resistance to gentamycin were also resistant to ciprofloxacin.

Conclusions: Although Q/D is not available in clinical settings in our country, 7.3% of *E. faecium* and 72.9% of *E. faecalis* isolates were resistant to this drug.

Key Words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antimicrobial resistance

Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyon görülme sıklığı; hastanın alta yatan hastalığının ciddiyetine, sık antibiyotik kullanımına ve uygulanan invaziv girişimlere

bağlı olarak artmaktadır.¹ Son 10 yılda enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve ampisilin direnci ile beraber çoklu ilaç direncinin de görülmesiyle birlikte; enterokoklar nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu önemli bir patojen haline gelmiştir.² Enterokoklar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde nozokomiyal enfeksiyonlardan 2., hastane kaynaklı bakteremilerden ise 3. sıklıkta sorumlu mikroorganizmalardır.³ Birçok Avrupa ülkesinden ve Kuzey Amerika'dan enterokoklarda glikopeptid direncinin hızla arttığı rapor edilmek-

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 06.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, TOKAT
gulguny@gop.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

tedir.^{4,5} Bu sebeplerden dolayı yüksek düzeyde gentamisin ya da glikopeptid dirençli enterokokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobiyal ajanlara gereksinim duyulmaktadır.

Kinupristin/dalfopristin, streptogramin A ve B bileşiklerinin semisentetik karışımıdır. Çoklu antibiyotik direnci taşıyan gram pozitif bakterilere ve vankomisine dirençli *E. faecium*'a etkili olduğu bildirilmiştir.⁶

Linezolid, yeni kullanıma giren oksazolidinon grubu bir antimikrobiyal ajandır. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve yüksek düzey gentamisin ya da vankomisine dirençli enterokok (VRE)'ların da içinde bulunduğu gram pozitif bakterilere in vitro etkili olduğu gösterilmiştir.⁷

Bu çalışmanın amacı; hastanemiz yoğun bakım ünitesinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen enterokok suşlarının; ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin/dalfopristin ve yüksek düzey gentamisinin in vitro etkinliklerini belirlemek ve doğru tedavi yaklaşımlarının seçilmesine katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Suşlar: Çalışmaya Mart 2003-Şubat 2006 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan alınan kan, solunum yolu, yara ve idrar örneklerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 96 *E. faecalis* ve 41 *E. faecium* suşu dahil edildi. Aynı hastanın benzer örneğinden izole edilen ve benzer antibiyotik duyarlılık profiline sahip suşlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Suşlar, BD PHOENIX (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, Md.) ve standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak tanımlandı. Suşlar duyarlılık testleri yapılabildiği kadar -86°C'de %10 gliserol içeren beyin-kalp infüzyon buyyonda saklandı.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Antibiyotik duyarlılık testleri ampisilin ve siprofloksasin için "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile belirlendi.⁸ Test edilecek bakteriler Mueller-Hinton buyyonda 0.5 McFarland

bulanıklığa ayarlandıktan sonra, son inokulum 10^4 cfu/mL olacak şekilde sulandırılarak 0.006-128 µg/mL konsantrasyonlarda antibiyotik içeren Mueller-Hinton agara inoküle edildi. Plaklar 35°C'de 18 saat (vankomisin için 24 saat) normal atmosferde inkübe edildi. *E. faecalis* ATCC 29212 her teste kontrol suşu olarak çalışıldı.

Gentamisin agar tarama yöntemi: Agar tarama yöntemi NCCLS önerileri doğrultusunda uygulandı.⁸ Test edilecek bakteriler 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlandı. Ardından bu süspansiyonlardan 10 µL alınarak, 500 µg/mL konsantrasyonda gentamisin içeren beyin-kalp infüzyon agar yüzeyine inoküle edildi. Plaklar 35°C'de 24 saat normal atmosferde inkübe edildi. *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecalis* ATCC 51299 kontrol suşu olarak çalışıldı.

E-test: E-test yöntemi üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı. Vankomisin ve teikoplanin E-testi için, Mueller-Hinton buyyonda 2 McFarland bulanıklığa ayarlanan bakteri süspansiyonları beyin-kalp infüzyon agara, linezolid ve kinupristin/dalfopristin E-testleri için Mueller-Hinton buyyonda 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agara steril eküvyon yardımıyla yayıldı. Plaklar 35°C'de 18 saat (vankomisin için 24 saat) normal atmosferde inkübe edildi.

Çalışılan izolatların duyarlılık durumları NCCLS ve üretici firmanın önerdiği sınır değerlere göre belirlendi. Test edilen antibiyotiklerin MİK sınır değerleri şu şekildedir: Ampisilin MİK ≤8 µg/mL duyarlı, ≥16 µg/mL dirençli; vankomisin MİK ≤4 µg/mL duyarlı, ≥32 µg/mL dirençli; teikoplanin MİK ≤8 µg/mL duyarlı, ≥32 µg/mL dirençli; siprofloksasin MİK ≤1 µg/mL duyarlı, ≥4 µg/mL dirençli; gentamisin MİK ≥500 µg/mL yüksek düzey direnç; linezolid ≤2 µg/mL duyarlı, ≥8 µg/mL dirençli; kinupristin/dalfopristin MİK ≤1 µg/mL duyarlı, ≥4 µg/mL dirençli.

İstatistiksel analiz

Sonuçların istatistiksel analizi "Statistics Package for Social Science 10.0 (SPSS 10.0)" bilgisayar programı yardımıyla χ^2 testiyle yapıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 137 enterokok suşunun (96 *E. faecalis*, 41 *E. faecium*) ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin için elde edilen MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ve duyarlılık yüzdeleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmektedir. *E. faecalis* izolatlarının %83.3'ü, *E. faecium* izolatlarının %26.8'i ampisiline duyarlı bulundu. Gentamisin yüksek düzey direnç *E. faecalis* izolatlarında %21.9, *E. faecium* izolatlarında %26.8 olarak belirlendi. Tüm enterokoklarda vankomisin, teikoplanin ve linezolid karşı direnç saptanmamakla birlikte; *E. faecalis* suşlarının %72.9'u, *E. faecium* suşlarının ise %7.3'ü kinupristin/dalfopristine dirençli olarak bulundu. Siprofloksasin direnci *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %41.7 ve 61 olarak belirlendi.

Tartışma

Son yıllarda enterokokların etken olduğu yoğun bakım ünitesi kaynaklı enfeksiyonlarda belirgin bir artış gözlenmektedir. Başta *E. faecium* olmak üzere, enterokokların büyük bir kısmı beta laktam ve aminoglikozidlere intrensek, diğer birçok antimikrobiyal ajanlara ise kazanılmış direnç gösterirler. Bu tür dirençli enterokokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde vankomisin kullanılmaktadır. Günümüzde VRE'lerin tüm dünyada görülme sıklığının artması vankomisin klinik etkinliğini düşürmektedir.⁹ Özellikle ABD'de yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokokların yaklaşık dörtte birinin VRE olduğu rapor edilmektedir.¹⁰ Bu durum tedavide yeni antimikrobiyal ajanların kullanılması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Linezolid; selektif olarak 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini durduran, gram pozitif mikroorganizmalara

Tablo 1. *E. faecalis* (n= 96) izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumları.

Antibiyotik	<i>E. faecalis</i> (n= 96)					
	MİK aralığı (µg/mL)	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	Duyarlı (%)	Orta dirençli (%)	Dirençli (%)
Ampisilin	0.25-64	4	64	83.3	0	16.7
Siprofloksasin	0.125-64	2	64	50	8.3	41.7
Vankomisin E-test	0.5-4	2	4	100	0	0
Teikoplanin E-test	0.38-2	0.5	1	100	0	0
Linezolid E-test	0.38-2	1	1.5	100	0	0
Kinupristin/dalfopristin E-test	0.75-16	4	12	7.3	19.8	72.9
Gentamisin*						21.9

* Yüksek düzey direnç.

Tablo 2. *E. faecium* (n= 41) izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumları.

Antibiyotik	<i>E. faecium</i> (n= 41)					
	MİK aralığı (µg/mL)	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	Duyarlı (%)	Orta dirençli (%)	Dirençli (%)
Ampisilin	0.125-64	16	64	26.8	0	73.2
Siprofloksasin	0.5-64	4	64	22	17	61
Vankomisin E-test	0.25-4	2	4	100	0	0
Teikoplanin E-test	0.38-2	0.5	1.5	100	0	0
Linezolid E-test	0.38-2	1	1.5	100	0	0
Kinupristin/dalfopristin E-test	0.19-4	1	2	63.4	29.3	7.3
Gentamisin*						26.8

* Yüksek düzey direnç.

ra etkili, oksazolidinon grubu bir antimikrobiyaldir.^{11,12} Kinupristin/dalfopristin; 50S ribozomal alt birime bağlanarak protein sentezini bozar. ABD’de yakın zamanda klinik kullanıma girmiş, streptogramin A ve B bileşiklerinin oluşturduğu semisentetik bir protein sentez inhibitörüdür. Başta vankomisine dirençli *E. faecium* suşları olmak üzere, çoklu ilaç dirençli gram pozitif patojenlerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.⁶

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinden izole edilen tüm enterokok suşları vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı bulundu. Ülkemizde ilk defa glikopeptid dirençli enterokok 1998 yılında bildirilmiştir.¹³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan 2 farklı çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda vankomisin direncine rastlanmamıştır.^{14,15} İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hematoloji servisinde yatan hastalardan 2’si kolonizasyon, 1’i klinik izolat olmak üzere; toplam 3 VRE suşu rapor edilmiştir.¹⁶ Diğer ülkelerle karşılaştırdığımızda VRE bizim ülkemiz için henüz büyük bir problem oluşturmamaktadır.¹⁴⁻¹⁸ Yazgı ve ark. çalışmalarında, vankomisin dirençli 13 enterokok suşunun (9 *E. faecium*, 3 *E. faecalis*, 1 *Enterococcus gallinarum*) tamamını linezolide duyarlı olarak bulmuşlardır.¹⁹ İsveç’te yoğun bakımdan izole edilen enterokoklar üzerinde yapılan bir çalışmada *E. faecalis* suşlarının tamamı vankomisin, teikoplanin ve linezolide duyarlı bulunmuş, *E. faecium* suşlarında ise vankomisin direnci %1.4 bulunurken teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmadığı rapor edilmiştir.²⁰ İngiltere’de yapılan benzer bir çalışmada *E. faecalis* suşlarının %3’ü, *E. faecium* suşlarının %18’i vankomisin dirençli olarak rapor edilmiştir.²¹ Aynı yıl 8 Avrupa ülkesini kapsayan çok merkezli bir çalışmada vankomisin direnci *E. faecalis* izolatlarında %0.8, *E. faecium* izolatlarında %2.1 olarak bildirilmiştir.²² Çalışmamızda kinupristin/dalfopristin direnci; *E. faecium* suşlarında %7.3 olarak gözlenirken, *E. faecalis* suşlarında %72.9 olarak belirlendi ($p < 0.05$). Benzer sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda da elde edilmiştir.^{20,23,24} Yapılan birçok çalışmada; *E. faecalis* izolatlarının, *E. faecium* izolatlarına göre

kinupristin/dalfopristine daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi, *E. faecalis* izolatlarının kinupristin/dalfopristine intrensek olarak dirençli olmasıdır.²³ Son zamanlarda *E. faecium* enfeksiyonlarının kinupristin/dalfopristin ile tedavisi sırasında direnç geliştiğine dair raporlar bildirilmektedir.²⁵ Virginiamisin; streptogramin A ve B bileşiklerinden oluşmaktadır ve yıllardır Avrupa’da hayvan besiciliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Virginiamisine dirençli enterokok izolatları aynı zamanda kinupristin/dalfopristin karşı da çapraz direnç göstermektedir. Enterokoklardaki kinupristin/dalfopristin ve virginiamisin direncinden sorumlu Vat D ve Vat E asetil transferazların varlığı farklı Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir.⁶

Enterokoklar genellikle penisilin ve ampisiline intrensek olarak dirençlidirler. Bu direnç düşük afiniteli penisilin bağlayan proteinin (PBP5) fazla üretimi ve diğer PBP’lerin beta laktamlara olan afinitesindeki azalma sonucu gelişmektedir.²⁶ Çalışmamızda ampisilin direnci *E. faecalis* suşlarında %16.7, *E. faecium* suşlarında %73.2 olarak bulundu. Kaçmaz ve ark.nın yaptıkları çalışmada; ampisilin direnci *E. faecalis* suşlarında %11, *E. faecium* suşlarında %77 olarak rapor edilmiştir.²⁷ Ülkemizde Meriç ve ark.nın yaptıkları diğer bir çalışmada; *E. faecalis* suşlarında penisilin ve ampisilin direnç oranları sırasıyla %10 ve %4, *E. faecium* suşlarında ise sırasıyla %74 ve %78 olarak bulunmuştur.²⁸ İsveç’te yoğun bakım ünitesinden izole edilen *E. faecalis* suşlarında ampisilin direnci görülmemesine rağmen, *E. faecium* suşlarında %74.3 olarak rapor edilmiştir.²⁰ Son yıllarda Batı Pasifik Bölgesi’nde yapılan çok merkezli bir çalışmada ampisilin direnci *E. faecalis* suşlarında %1.7, *E. faecium* suşlarında %82.6 olarak bildirilmiştir.²³

Bu çalışmada gentamisine yüksek düzey direnç; *E. faecalis* suşlarında %21.9, *E. faecium* suşlarında ise %26.8 olarak belirlendi. Özkuyumcu ve ark., Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde yatan 372 hastayı inceledikleri çalışmada rektal sürüntü örneklerinden izole edilen enterokokların %11.4’ünde yüksek düzey gentamisin direncine rastlamışlardır. Aynı çalışmada yüksek düzey aminoglikozid direnci ile hastanede yatma süresi, steroid kullanımı, cerrahi girişim, yoğun bakım

ünitesinde yatma, lavman yapılması ve sefalosporin kullanımını arasında anlamlı ilişki bulunmazken, antibiyotik kullanımı, penisilin grubu antibiyotik ve aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımının yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonu ile anlamlı ilişkisi olduğu rapor edilmektedir.¹⁸ Meriç ve ark. çalışmalarında, *E. faecalis* suşlarında gentamisin yüksek düzey direnci %13, *E. faecium* suşlarında %41 olarak bildirmişlerdir.²⁸ Erzurum'da Yazgı ve ark.'nın 163 yatan hastanın rektal sürüntü örneklerini inceledikleri çalışmada; 116 enterokok suşu izole etmişler, bu suşlarda gentamisin yüksek düzey direnci %25.9 bulurken, beta laktamaz varlığına rastlamamışlardır.²⁹ Akıncı ve ark.; *E. faecium* suşlarında penisilin, ampicilin, siprofloksasin ve yüksek düzey gentamisin direncinin *E. faecalis* suşlarından anlamlı ölçüde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.³⁰ Yirmi yedi Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmada, gentamisin yüksek düzey direnç *E. faecalis* suşlarında %20, *E. faecium* suşlarında ise %23 olarak gözlenmiştir.³¹ Enterokoklardaki gentamisin yüksek düzey direncinin sıklıkla florokinolon direnci ile kombine olduğu bildirilmektedir.³¹ Bu çalışmada gentamisin yüksek düzey dirençli *E. faecalis* suşlarının %90'ı, *E. faecium* suşlarının ise %100'ü siprofloksasine dirençli bulundu ($p < 0.05$). Gentamisin yüksek düzey direnç ile siprofloksasin direnci arasındaki ilişki henüz açıklanamamaktadır.

Sonuç olarak, merkezimizde yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokoklarda vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci bulunmamasına rağmen, henüz ülkemizde klinik kullanıma girmemiş olan kinupristin/dalfopristine karşı direnç (özellikle *E. faecalis* suşlarında) dikkat çekici boyutta yüksektir. Yüksek düzey gentamisin ve siprofloksasin direncinin de yüksek olması bu antibiyotiklerin tedavi de kullanımını kısıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erlandsson CM, Hanberger H, Eliasson I, et al. Surveillance of antibiotic resistance in ICUs in southeastern Sweden. ICU Study Group of the South East of Sweden. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:815-20.
2. Gray JW, Stewart D, Pedler SJ. Species identification and antibiotic susceptibility testing of enterococci isolated from hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1943-5.
3. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91:72S-75S.
4. Kjerulf A, Pallesen L, Westh H. Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. APMIS 1996;104:475-9.
5. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: Differences between the United States and Europe. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:546-51.
6. Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N. Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat and hospital patients in Western Europe. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:433-6.
7. Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. J Med Chem 1996;39:673-9.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard M7-A6. 2003, 6th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa.
9. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27:520-32.
11. Daly JS, Eliopoulos GM, Willey S, Moellering RC Jr. Mechanism of action and in vitro and in vivo activities of S-6123, a new oxazolidinone compound. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1341-6.
12. 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.
13. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve diğ. Vankomisin dirençli *E. faecium* suşu, ANKEM Derg 1999;13:1-4.
14. Karadenizli A, Kolaylı F. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:212-5.
15. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19:92-6.
16. Celkan T, Apak H, Özkan A, Özer Y, Diren Ş, Yıldız İ. Bir hematoloji servisinde vankomisin dirençli enterokok sepsisi ve kolonizasyonu. ANKEM Derg 2004;18:176-9.
17. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıttürk S. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. ANKEM Derg 2002;1:96-9.
18. Özkuyumcu C, Köseoğlu Ö, Günalp A. Hastanede yatan hastalarda vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonunun araştırılması. Mikrobiyol Bül 1998;32:185-94.

19. Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkurt Z, Taşyaran MA. Vankomisine dirençli enterokoklara in vitro linezolid etkinliği. ANKEM Derg 2004;2:113-6.
20. Hallgren A, Abednazari H, Ekdahl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. J Antimicrob Chemother 2001;48:53-62.
21. Johnson AP, Henwood C, Mushtag S, James D, Warner M, Livermore DM. ICU Study Group. Susceptibility of gram-positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents. J Hosp Infect 2003;54:179-87.
22. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P. European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. J Antimicrob Chemother 2003;51(Suppl 3):iii5-12.
23. McDonald LC, Lauderdale TL, Shiau YR, et al. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among gram-positive pathogens: The Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) programme, 2000. Int J Antimicrob Agents 2004;23:362-70.
24. Bell JM, Turnidge JD, Ballow CH, Jones RN; ZAPS Regional Participants. Multicentre evaluation of the in vitro activity of linezolid in the Western Pacific. J Antimicrob Chemother 2003;51:339-45.
25. Chow JW, Donahedian SM, Zervos MJ. Emergence of increased resistance to quinupristin/dalfopristin during therapy for *Enterococcus faecium* bacteremia. Clin Infect Dis 1997;24:90-1.
26. Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, Lopez H, Sucari A, Sata G. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1980-3.
27. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. Enfeksiyon Dergisi 2004;18:287-92.
28. 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.
29. Yazgı H, Ertek M, Uslu H, Kadanalı A. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci ile beta-laktamaz üretimi ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33:333-6.
30. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi. Flora 1999;4:40-5.
31. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. The European VRE Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2542-6.