
Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Türlerinin Antimikrobiyal Duyarlılığının Belirlenmesi

Esragül AKINCI*, İsmail BALIK**, Emin TEKELİ**

* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada Ağustos 1996-Haziran 1997 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden toplanan 70 enterokok suşu türlerine ayrılarak antimikrobiyal duyarlılıklarına bakılmıştır. Suşların %67.2'si *Enterococcus faecalis*, %28.6'sı *E. faecium*, %2.8'i *E. gallinarum* olarak tanımlanmıştır. Penisilin ve ampisilin direnci %21.4 oranında saptanmış, beta-laktamaz enzimi tesbit edilmemiştir. Yüksek düzeyde gentamisin ve streptomisin direnci sırasıyla %31.4 ve %22.8 oranlarında bulunmuştur. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. *E. gallinarum* suşları ise vankomisine orta duyarlı, teikoplanine duyarlı olarak tesbit edilmiştir. Suşların %20'sinin siprofloksasine dirençli olduğu görülmüştür.

E. faecium suşlarında penisilin, ampisilin, siprofloksasin ve yüksek düzeyde gentamisin direnci *E. faecalis* suşlarından anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Yüksek düzeyde streptomisin direnci de *E. faecium* suşlarında daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Enterokok, Antimikrobiyal direnç

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of *Enterococcus* Species Collected from Clinical Specimens

Seventy isolates of enterococci with species identification were collected from clinical specimens between August 1996-June 1997 and antimicrobial susceptibility tests were performed. Using conventional tests, 67.2% of the isolates were identified as *Enterococcus faecalis*, 28.6% of the isolates as *E. faecium* and 2.8% of the isolates as *E. gallinarum*. Penicillin and ampicillin resistance were present in 21.4% of the isolates and there was no β -lactamase producer. High-level resistance to gentamicin and streptomycin were detected in 31.4% and 22.8% of the isolates, respectively. While there was no vancomycin and teicoplanin resistance in *E. faecalis* and *E. faecium* strains, *E. gallinarum* strains were moderately susceptible to vancomycin but susceptible to teicoplanin. Ciprofloxacin resistance was present in 20% of the isolates.

Penicillin, ampicillin, ciprofloxacin and gentamicin resistance were significantly higher in *E. faecium* strains than that in *E. faecalis* strains ($p < 0.001$). Streptomycin resistance was also higher in *E. faecium* strains but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

Key Words: *Enterococcus*, Antimicrobial resistance

Enterokoklar beta-laktamlar, aminoglikozidler ve linkozamidlere intrinsik olarak dirençlidir^[1]. Bununla birlikte son yıllarda yeni direnç mekanizmaları da kazanmışlardır. 1970'li yılların başında streptomisine, 1979 yılında ise gentamisine karşı yüksek düzeyde direnç gelişmiştir^[2]. Tüm dünyada hızla arttığı bildirilen yüksek düzeyde aminoglikozid direnci, penisilin-aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik bakterisidal etkisini de ortadan kaldırmaktadır^[3].

Son yıllarda yapılan araştırmalar özellikle *Enterococcus faecium* suşlarında penisilin direncinin giderek arttığını ortaya koymuştur^[2]. Penisiline yüksek düzeyde dirençli *E. faecium* suşlarıyla (MİK: 32-256 µg/mL) meydana gelen ciddi infeksiyonlar bildirilmiştir^[2]. Enterokoklarda beta-laktamaz üretimi ilk kez 1983 yılında gösterilmesine rağmen seyrek olarak rapor edilmiştir^[4]. Bununla birlikte son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde beta-laktamaz üreten enterokok insidansında artış olduğu bildirilmektedir^[5].

Yakın zamanda ortaya çıkan önemli bir gelişme de ilk kez 1988 yılında klinik örneklerden vankomisine dirençli enterokok suşlarının izole edilmesi olmuştur^[6]. Modifiye hücre duvarı öncüllerinin sentezi sonucu gelişen vankomisin direnci, bazı Avrupa ülkelerinde de görülmesine rağmen, özellikle ABD'de gittikçe artan ciddi bir problem haline gelmiştir^[7]. Vankomisine dirençli suşların çoğunlukla diğer antimikrobiyal ajanlara da dirençli bulunması tedavide büyük güçlükler yaratmış ve fatal seyreden infeksiyonlara sebep olmuştur^[8].

Ülkemizde yapılan araştırma sonuçları enterokok suşlarında antimikrobiyal direncin azımsanmayacak düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, tür düzeyinde antimikrobiyal duyarlılık belirlenerek bu konuda yapılan araştırma sonuçlarına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ağustos 1996-Haziran 1997 tarihleri arasında kan, idrar, yara, plevral sıvı, apse ve safra kültürlerinden izole edilen enterokok suşları çalışmaya alınmıştır. %5 koyun kanlı agar da koloni morfolojisi enterokoklara benzeyen nonhemolitik ve alfa-hemolitik gram pozitif koklar toplanarak bu suşlara katalaz, tuz tolerans, safra eskulin ve PYR testleri uygulanmıştır. Yapılan bu testlerin sonucunda katalaz testi negatif; tuz tolerans, safra eskulin ve PYR testleri pozitif olan suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Tür tayininde Facklam ve Collins tarafından geliştirilen biyokimyasal testler kullanılmıştır^[8]. Bu amaçla, arginin dihidrolaz testi, mannitol, sorbitol,

arabinoz ve laktoz fermantasyon testleri, tellürit testi ve motilite testi uygulanmış; pigmentasyon yapımına bakılmıştır. Sonuçlar identifikasyon şemasına göre değerlendirilmiştir^[9].

Antimikrobiyal duyarlılık testleri NCCLS'nin önerileri doğrultusunda yapılmıştır^[10]. Penisilin G, ampisilin ve siprofloksasin duyarlılığı agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Vankomisin, teikoplanin, yüksek düzeyde streptomisin ve yüksek düzeyde gentamisin direnci agar tarama yöntemi ile test edilmiştir. Vankomisin ve teikoplanin için 6 µg/mL, streptomisin ve gentamisin için sırasıyla 2000 µg/mL ve 500 µg/mL konsantrasyonunda antibiyotik içeren brain heart infüzyon agar plakları hazırlanmıştır. Elde edilen sonuçlar NCCLS'nin belirlediği MİK breakpoint değerlerine göre değerlendirilmiştir. Beta-laktamaz üretimi nitrosefin testi ile araştırılmıştır. Tüm testlerde *E. faecalis* ATCC 29212 standart suşu ile kalite kontrolü yapılmış, türler arasındaki antimikrobiyal direnç farklılığının istatistiksel analizinde ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada kullanılan 70 enterokok suşunun 48'i (%68.6) idrar, 14'ü (%20) yara, 3'ü (%4.3) kan, 2'si (%2.8) plevral sıvı, birer tanesi de direnç mayi, perianal apse ve safra kültürlerinden izole edilmiştir. Bunların 47'si (%67.2) *E. faecalis*, 20'si (%28.6) *E. faecium*, 2'si (%2.8) *E. gallinarum* olarak tanımlanmıştır. Bir suşun ise kullanılan bu testlerle türü belirlenmemiştir.

Tüm suşlarda penisilin ve ampisilin duyarlılık patternleri aynı (penisiline dirençli suşlar ampisiline de dirençli; penisiline duyarlı suşlar ampisiline de duyarlı) bulunmuştur. Ancak bazı suşlarda ampisilinin MİK değerleri penisilinden birkaç dilüsyon daha düşük saptanmıştır. *E. faecium* suşlarında penisilin ve ampisilin direnci *E. faecalis* suşlarından anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Test sonuçları Tablo 1' de gösterilmiştir.

E. gallinarum suşlarının her ikisinde 6 µg/mL konsantrasyonunda vankomisine direnç saptanmıştır. Bu suşlar daha yüksek konsantrasyonlarda test edildiklerinde MİK değerleri 16 µg/mL bulunmuş ve orta duyarlı olarak değerlendirilmiştir. *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında vankomisin direnci tespit edilmemiştir. Test edilen tüm suşlar teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

Gentamisin ve streptomisine yüksek düzeyde direnç test sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Direnç

Tablo 1. Enterokoklarda penisilin, ampisilin duyarlılığı ve MİK ($\mu\text{g}/\text{mL}$) değerleri

	Duyarlı		Dirençli		MİK Aralığı		Penisilin ve Ampisilin	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Penisilin	Ampisilin	MİK ₅₀	MİK ₉₀
• <i>E. faecalis</i> n = 47	47	(100)	0	(0)	≤ 4-8	≤ 4	≤ 4	≤ 4
• <i>E. faecium</i> n = 20	5	(25)	15	(75)	8- > 32	≤ 4 - > 32	> 32	> 32
• Toplam n = 70*	55	(78.6)	15	(21.4)	≤ 4- > 32	≤ 4 - > 32	≤ 4	> 32

* Toplam suşlar arasında 2 *E. gallinarum* ve 1 türü belirlenemeyen enterokok suşu mevcuttur.

Tablo 2. Enterokoklarda yüksek düzeyde gentamisin ve yüksek düzeyde streptomisin direnci

	Gentamisin		Streptomisin		Gentamisin + Streptomisin	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
• <i>E. faecalis</i> n = 47	10	(21.3)	9	(19)	4	(8.5)
• <i>E. faecium</i> n = 20	11	(55)	7	(35)	4	(20)
• Toplam n = 70*	22	(31.4)	16	(22.8)	8	(11.4)

* Toplam suşlar arasında 2 *E. gallinarum* ve 1 türü belirlenemeyen enterokok suşu mevcuttur.

Tablo 3. Enterokoklarda siprofloksasin duyarlılığı ve MİK ($\mu\text{g}/\text{mL}$) değerleri

	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli		MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)			
• <i>E. faecalis</i> n = 47	27	(57.5)	19	(40.4)	1	(2.1)	≤ 0.5-4	1	2
• <i>E. faecium</i> n = 20	1	(5)	6	(30)	13	(65)	1- > 8	4	> 8
• Toplam n = 70*	31	(44.3)	25	(35.7)	14	(20)	≤ 0.5- > 8	2	8

* Toplam suşlar arasında 2 *E. gallinarum* ve 1 türü belirlenemeyen enterokok suşu mevcuttur.

E. faecium suşlarında, *E. faecalis* suşlarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Aradaki fark gentamisin için anlamlı iken ($p < 0.05$), streptomisinde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3'te siprofloksasin duyarlılık test sonuçları belirtilmiştir. *E. faecium* suşlarında direnç anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Sadece idrar izolatları incelendiğinde, siprofloksasine tüm suşların %45.9'u duyarlı, %33.3'ü orta duyarlı, %20.8'i dirençli olarak belirlenmiştir.

Nitrosetin testi ile suşların hiç birinde beta-laktamaz enzimi tesbit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 70 enterokok suşu tanımlanmış ve antimikrobiyal duyarlılıkları incelenmiştir. Suşların %21.4'ü penisilin ve ampisiline dirençli bulunmuştur. *E. faecium* suşlarında penisilin ve ampisilin direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Yapılan diğer araştırmalarda da penisiline ve

ampisiline dirençli enterokok suşlarının giderek arttığına dikkat çekilerek bu artışta çoğunlukla penisilinlere dirençli, beta-laktamaz üretmeyen *E. faecium* suşlarının rol oynadığı tesbit edilmiştir^[11]. *E. faecium* suşlarında ampisilin direncini McCarthy ve arkadaşları %87, Grayson ve arkadaşları %78, Gray ve arkadaşları %63.2, Gordon ve arkadaşları %59 oranında bulmuşlardır^[12-15]. Bu çalışmalarda *E. faecalis* suşlarında direnç tesbit edilmemiştir. Bush ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *E. faecium* suşlarının sadece %13'ünün penisiline duyarlı olduğunu, %33'ünde ise yüksek düzeyde penisilin direnci (MİK ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) saptadıklarını bildirmişlerdir^[16]. Bu çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızla uyumludur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Bunun nedeni, çalışılan hasta popülasyonunun ya da kullanılan test yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Penisilin ve ampisilin direncini Ruhi ve arkadaşları %60.8 ve %31.8, Berkem ve arkadaşları %16.6 ve %13.3 oranında saptamışlardır^[17,18]. Kocagöz ve arkadaşları ise nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole ettikleri enterokoklarda %72 oranında ampisilin direnci bildirmişlerdir^[19]. Ulusoy ve arkadaşları *E. faecalis* suşlarında %6, *E. faecium* suşlarında ise %64 oranında ampisiline direnç tesbit etmişlerdir^[20].

Enterokoklarda penisilin direnci çoğunlukla *E. faecium* suşlarında, daha az oranda da *E. raffinosus* ve *E. gallinarum* suşlarında bildirilmiştir^[11]. *E. faecium* suşlarında son yıllarda görülen penisilin direncinin, penisiline düşük affiniteli PBP-5'teki ileri modifikasyonla ya da PBP-5'in fazla miktarda sentezlenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir^[11].

İncelediğimiz suşlar arasında beta-laktamaz üreten bir suşa rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da enterokok suşlarında şimdiye kadar beta-laktamaz enzimi gösterilmemiştir^[21]. Yapılan çalışmalarda beta-laktamaz enzimi daha çok *E. faecalis* suşlarında saptanmış ve özellikle ABD'de bir çok hastanede tesbit edilmiştir^[22]. Beta-laktamaz üreten enterokokların klonal yayılımı bildirilmesine rağmen, bu direnç şekli spesifik hastanelerde sınırlı kalmış ve enterokoklarda penisilin direncindeki artıştan sorumlu tutulmamıştır^[11].

Bu çalışmada *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da, yakın zamanda bildirilen bir *E. casseliflavus* suşu (Van-A) dışında, vankomisin direnci tesbit edilmemiştir^[17-20,23,24]. Oysa vankomisine dirençli enterokoklar

ABD'de gittikçe artan bir problem haline gelmiştir. 1989'da enterokokların %0.5'ten azı vankomisine dirençli iken 1995'te %10'dan fazlası dirençli bulunmuştur^[7]. Vankomisine dirençli enterokoklar ilk kez Avrupa'da tespit edilmesine rağmen Avrupa ülkelerinde nadir olarak (%1-0.7) bildirilmiştir^[25]. Bu çalışmada *E. gallinarum* suşları vankomisine orta duyarlı (MİK: 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$), teikoplanine duyarlı olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, *E. gallinarum* suşlarının vankomisine intrinsik olarak dirençli (MİK: 4-32 $\mu\text{g}/\text{mL}$), teikoplanine duyarlı olduğu (Van-C fenotipi) gösterilmiştir^[26].

Bu çalışmada incelenen enterokok suşlarında yüksek düzeyde gentamisin direnci %31.4, yüksek düzeyde streptomisin direnci %22.8 oranında bulunmuştur. ABD'de gentamisine direnç oranları çeşitli merkezlerde %1-70 arasında bildirilmiştir^[5]. Çoğu ABD hastanesinde streptomisine direnç oranlarının %25-55 arasında değiştiği rapor edilmiştir^[27]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar alınmıştır. Yüksek düzeyde gentamisin ve streptomisin direncini sırasıyla Hasçelik ve arkadaşları %30 ve %35, Berkem ve arkadaşları %30 ve %21.6, Ruhi ve arkadaşları %19.6 ve %7.4, Karabiber ve arkadaşları %25 ve %41 olarak bulmuşlardır^[17,18,23,28]. Nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direncini araştıran Kocagöz ve arkadaşları çalışmalarında gentamisin ve streptomisin dirençlerini sırasıyla %52 ve %54 olarak saptamışlardır^[19]. Bu farklılıklar çalışılan hasta popülasyonunun farklı olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmada yüksek düzeyde aminoglikozid direnci *E. faecium* suşlarında daha yüksek bulunmuştur. *E. faecium* suşlarında yüksek düzeyde gentamisin direnci ilk defa 1987 yılında Boston'da gösterilmiştir^[29]. Daha sonra dirençte hızlı bir artış gözlenmiştir^[2]. *E. faecium* suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin dirençlerini sırasıyla Grayson ve arkadaşları %83 ve %61, Sahm ve arkadaşları %56 ve %49, Watanakunakorn ve arkadaşları %62 ve %31 oranında göstermişlerdir^[13,30,31]. Ruoff ve arkadaşları çalışmalarında *E. faecium* suşlarının %50'sinde, *E. faecalis* suşlarının da %12.6'sında yüksek düzeyde gentamisine direnç bulmuşlardır^[32]. Guiney ve arkadaşları *E. faecium* suşlarında %51.6 oranında yüksek düzeyde streptomisin direnci saptamışlardır^[33]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hoşgör ve arkadaşları *E. faecium* suşlarında gentamisin ve streptomisin direncini sırasıyla %30 ve %28 olarak bulurken *E. faecalis* suşla-

rında %20 ve %16 oranında direnç saptamışlardır^[34]. Haşcelik ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında *E. faecalis* suşlarında yüksek düzeyde gentamisin direncini %23.8 olarak göstermişlerdir^[35].

Siprofloksasinin enterokoklara etkinliği sınırlıdır. Enterokoklara in vitro aktivitesi olmasına rağmen bakterisidal değildir^[36]. Enterokokal infeksiyonlar arasında sadece üriner sistem infeksiyonlarında alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır^[1,15,36]. Bu çalışmada idrardan izole edilen suşların %45.9'u siprofloksasine duyarlı, %33.3'ü orta duyarlı, %20.8'i dirençli bulunmuştur. Ülkemizde yapılan araştırmalarda, Ruhi ve arkadaşları enterokoklarda %23.3 oranında siprofloksasine direnç tespit etmişler; suşların %63.9'unu orta duyarlı olarak bulmuşlardır^[17]. Schaberg ve arkadaşları yaptıkları araştırmada son yıllarda enterokoklarda siprofloksasin direncinin giderek arttığını bildirmişlerdir^[36].

Sonuç olarak, bu çalışmada enterokoklarda aminoglikozid direnci yüksek bulunmuştur. Bu durum, özellikle steril vücut sıvılarından izole edilen suşlarda, yüksek düzeyde aminoglikozid direncinin belirlenmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Glikopeptid direnci ise henüz ülkemiz için bir problem oluşturmamaktadır. Bununla birlikte izole edilen tüm suşlarda glikopeptid duyarlılığına bakılması, ortaya çıkacak olan glikopeptid direncinin erken tanınması açısından yararlı olacaktır. Çalışmada, klinik örneklerden en sık izole edilen *E. faecalis* suşlarında penisilin ve ampicilin direnci görülmemiştir. Bu sonuç üriner sistem infeksiyonu, yara infeksiyonu gibi basit enterokokal infeksiyonlarda penisilin veya ampicilin ilk tercih olarak seçilebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak yine de tür identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testinin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Moellering RC. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-8.
- Moellering RC. The enterococcus: A classic example of the impact of antimicrobial resistance on therapeutic options. J Antimicrob Chemother 1991;28:1-8.
- Leclercq R, Malen SD, Noel AB, Molinas C. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis 1992;15:495-501.
- Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(11):2355-9.
- Taylor ANS, Bailey E, Rybak MJ. *Enterococcus*, an emerging pathogen. Ann Pharmacother 1993;27:1231-41.
- Spera RV, Farber BF. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. Drugs 1994;48(5):678-88.
- Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. New Engl J Med 1996;335(19):1445-53.
- Wade JJ. *Enterococcus faecium* in hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16(2):113-9.
- Facklam RR, Collins MD. Identification of *Enterococcus* species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin M 1989;27(4):731-4.
- NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard 1995; M7-A3.
- Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. Clin Infect Dis 1997;24(suppl 1):80-4.
- McCarthy AE, Victor G, Ramotar K, Towe B. Risk factors for acquiring ampicillin-resistant enterococci and clinical outcomes at a Canadian tertiary-care hospital. J Clin Microbiol 1994;32(11):2671-6.
- Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, et al. Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: A 22-year review at one institution. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(11):2180-4.
- Gray JW, Stewart D, Pedler SJ. Species identification and antibiotic susceptibility testing of enterococci isolated from hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(9):1943-5.
- 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
- Bush LM, Calmon J, Cherney CL, Wendeler M, et al. High-level penicillin resistance among isolates of enterococci. Ann Intern Med 1989;110:515-20.
- Ruhi MZ, Aysev D, Aksu G. AÜTF Çocuk Hastalıkları Kliniği'nde izole edilen enterokok suşlarının türlerine göre dağılımı ve antimikrobiklere direnç durumu. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon hastalıkları Kongresi, Antalya, 1997. Abstr N-7.
- Berkem R, Üstün C, Acar NS. Ankara Hastanesi'nde izole edilen enterokok türlerinin in vitro antibiyotik direnci. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon hastalıkları Kongresi, Antalya, 1997. Abstr N-3.
- Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö ve ark. Hastane infeksiyonlarından izole edilmiş stafilocok ve enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Flora 1997;2(4):284-7.
- Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA, Tokbaş A. *E. faecalis* ve *E. faecium*'un antibiyotik direncinin araştırılması. Ankem Derg 1995;9(1):12-6.
- Gür D. Beta-laktamazlar. Flora 1997;2(ek 3):3-16.
- Kaufhold A, Ferrieri P. The Microbiologic aspects, including diagnosis of beta-hemolytic streptococcal and enterococcal infections. Infect Dis Clin North Am 1993;7(2):235-55.
- Haşcelik G, Gür D, Özkuyumcu C, Akalın E. Enterokoklarda aminoglikozid, glikopeptid ve beta-laktam direncinin araştırılması. Ankem Derg 1993;7(2):51.
- Vural T, Şekerioğlu AO, Öğünç D ve ark. Vankomisine dirençli *E. casseliflavus* suşu. Ankem Derg 1998;12(2):113.
- Michel M, Gutmann L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Therapeutic realities and possibilities. Lancet 1997;349:1901-6.

26. Leclercq R, Malen SD, Duval J, Courvalin P. Vancomycin resistance gene van C is specific to *Enterococcus gallinarum*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(3):2005-8.
27. Nachamkin I, Axelrod P, Talbot GH, Ficher SH, et al. Multipl high level aminoglycoside resistant enterococci isolated from patients in a university hospital. J Clin Microbiol 1988;26(7):1287-91.
28. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. ANKEM Dergisi 1995;9(1):1-7.
29. Eliopoulos GM, Wennersten C, Daum SZ, Reiszner E, et al. High level resistance to gentamicin in clinical isolates of *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32(10):1528-32.
30. Sahn D, Boonlayangoor S, Schulz JE. Detection of high level aminoglycoside resistance in enterococci other than *Enterococcus faecalis*. J Clin Microbiol 1991;29(11): 2595-8.
31. Watanakunakorn C. Rapid increase in the prevalence of high level aminoglycoside resistance among enterococci isolated from blood cultures during 1989-1991. J Antimicrob Chemother 1992;30:289-93.
32. Ruoff KL, Maza L, Murtagh MJ, Sporgo JD, Ferraro MJ. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990;28(3):435-7.
33. Guiney M, Urwin G. Frequency and antimicrobial susceptibility of clinical isolates of enterococci. Eur J Clin Microbiol 1993;12:362-6.
34. Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel MA. Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci. İnfek Derg 1997;11(1):7-9.
35. Haşçelik G, Gür D, Akalın E. Çeşitli örneklerden izole edilen enterokokların tiplendirilmesi ve gentamisin direnç düzeylerinin saptanması. Ankem Derg 1990;4(2):240.
36. Schaberg DR, Dillon WI, Terpenning MS, Robinson KA et al. Increasing resistance of enterococci to ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(11):2533-5.

Yazışma Adresi:

Dr. Eragül AKINCI

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 18.08.1998

Kabul Tarihi 12.12.1998

4. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ KLİNİK-LABORATUVAR UYGULAMALARI VE YENİLİKLER

**17-19 Mayıs 1999
Eresin Hotel-İstanbul**

**Düzenleyen
TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ**

KONGRE SEKRETERLİĞİ

Doç. Dr. Çiğdem BAL

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

34390 Çapa İSTANBUL

Tel + Fax: (0212) 635 11 86