
Enterokoklarda Yüksek Düzey Gentamisin ve Streptomisin Direncinin Araştırılması

Teoman ÇINAR*, Hakan LEBLEBİCİOĞLU*, Mustafa SÜNBUĞL*,
Cafer EROĞLU*, Şaban ESEN*, Murat GÜNAYDIN**

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

ÖZET

Bu çalışmada enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direncini araştırmak amacıyla, klinik materyallerden izole edilen III enterokok suşu API 20 Strep ile tanımlanmış ve beta-laktamaz yapımı nitrosefin metodu ile araştırılmıştır. Penisilin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi ile, gentamisin ve streptomisin yüksek düzey direnci broth mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemleri ile araştırılmıştır. *Enterococcus faecalis* (%67.6) en fazla izole edilen enterokok cinsi olarak saptanmış, beta-laktamaz yapımı suşların hiçbirisinde tespit edilmemiştir. İzolatların %52.3'ünde penisiline direnç saptanırken, yüksek düzey direnç gentamisine %50.5, streptomisine ise %41.4 oranında tespit edilmiştir. Gentamisin ve streptomisin yüksek düzey direncini saptamada broth mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemleri arasındaki uyum %100 bulunmuştur. Enterokoklar artan sıklıkta nozokomiyal infeksiyonlara neden olmaktadır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci gösteren enterokok suşları sıklıkla sinerjistik beta-laktam antibiyotik aminoglikozid kombinasyonlarına da direnç göstermektedir. Bu nedenle kan ve vücut sıvılarından izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzey aminoglikozid direnci araştırılmalıdır ve bu amaçla agar tarama testi rutin laboratuvar pratiğinde güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus*, Yüksek düzey direnç, Aminoglikozidler

SUMMARY

Determination of High-level Gentamicin and Streptomycin Resistance in Enterococci

To determine the prevalence of high level resistance to aminoglycosides in enterococci, III *Enterococcus* species isolated from clinical materials were identified with API 20 Strep and nitrocefin was used to detect beta-lactamase production. Penicillin susceptibility testing of enterococci was performed by means of broth microdilution. High level resistance to gentamicin and streptomycin was determined by both broth microdilution and agar screening tests. *Enterococcus faecalis* (67.5%) was the predominant isolate and none of them was producing beta-lactamase. Of the isolates 52.3% were resistant to penicillin. The rate of high level resistance to gentamicin and streptomycin was 50.5% and 41.4%, respectively. Agreement between broth microdilution and agar screening tests was 100%.

Enterococcal isolates are increasingly responsible for nosocomial infections. Enterococci exhibiting high level resistance to aminoglycosides are usually resistant to all synergistic combinations of beta-lactam antibiotics and aminoglycosides. Therefore enterococci which were isolated from blood and body fluids should be tested for the presence of high level resistance and for this purpose agar screening test is reliable and applicable to routine laboratory practice.

Key Words: *Enterococcus*, High level resistance, Aminoglycosides

Enterokoklar özellikle nozokomiyal infeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak görülmektedir. Bu mikroorganizmalar halen nozokomiyal ürünler sistem infeksiyonu ve cerrahi infeksiyonlarda en yaygın ikinci etken iken, nozokomiyal baktereminin en yaygın üçüncü nedenidir^[1].

Tüm enterokokların beta-laktam antibiyotiklere intrinsek olarak dirençli olmaları ve aminoglikozidlere karşı da düşük düzeyde direnç göstermeleri, bu bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisinde güçlük yaratmaktadır, ancak aminoglikozidler beta-laktam veya glikopeptid gibi hücre duvarı sentezini engelleyen bir antibiyotik ile kombine edildiklerinde, hücre duvarı geçirgenliğinin artması ile birlikte kolaylıkla hücre duvarından geçebilirler ve düşük düzey aminoglikozid dirençli enterokok infeksiyonlarında etkili olurlar^[2]. Enterokoklarda aminoglikozid antibiyotiklere karşı görülen asıl önemli direnç, beta-laktamlar ile arasındaki sinerjistik etkinin ortadan kalkmasına yol açması nedeniyle, yüksek düzeyli aminoglikozid direnci (YDAD)'dir. Bu direnç tipinin enterokokal infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açabilmesi nedeniyle tedavi planlanırken YDAD'nin dikkate alınması ve bu direncin araştırılması gerekmektedir^[3].

Bu çalışmada klinik materyallerden soyutlanan enterokok kökenlerinde penisilin ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılık oranlarının broth mikrodilüsyon yöntemi ile saptanması, ayrıca agar tarama yöntemi ile YDAD'nin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mart 1997-Eylül 1997 tarihleri arasında kan, periton mayi, idrar, eksuda, yara ve BOS gibi örneklerden izole edilen hastane infeksiyonu etkeni 111 farklı enterokok suşu çalışma kapsamına alınmıştır.

İdentifikasyon

Enterokokların identifikasyonunda Gram boyaması, katalaz testi, %40 safra içeren eskülinli agar besiyerinde eskülin hidrolizi ve %6.5 NaCl içeren Brain-hearth buyyon besiyerinde üreme özellikleri araştırılmıştır. Katalaz testi negatif, safra-eskülinli besiyerinde siyahlık oluşturan ve %6.5 NaCl içeren Brain-hearth besiyerinde üreyen suşlar enterokok olarak kabul edilmiştir^[4]. Tüm enterokoklar API 20 Strep (BioMerioux) identifikasyon metodu ile tanımlanmıştır.

Beta-laktamaz yapımı: Beta-laktamaz üreten enterokokları saptamak için nitrosefin içeren beta-laktamaz stikleri (Oxoid) kullanılmıştır. Firmanın önerileri doğrultusunda enterokok kolonilerine değiştirilen stikler nemli ve steril ortamda 5 dakika, test negatifse 15 dakika bekletilmiştir. Beta-laktamaz test pozitifliği için stiklerde sarı renkten pembe veya kırmızı renge dönüşüm aranmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Yöntemleri

Broth mikrodilüsyon yöntemi: Penisilin G, streptomisin (Sigma, UK) ve gentamisin (Fako İlaçları A.Ş., Türkiye) stok solüsyonları hazırlandı. İzole edilen enterokoklardan 5×10^5 koloni/mL bakteri süspansiyonu hazırlanarak, Mueller Hinton besiyerinde mikrodilüsyon yöntemi ile penisilin, gentamisin ve streptomisin duyarlılıkları araştırılmıştır. Her antibiyotik için iki katlık seri sulandırımı yapılarak 1-2048 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda test edilmiştir. Her plate'de antibiyotik içermeyen bakteri kontrolü ve bakteri içermeyen besiyeri kontrolü kullanılmıştır. 35°C 'de 16-20 saat süre sonunda çıplak gözle üremenin saptanmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak belirlenmiştir^[5]. Kontrol suşu olarak standart *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 kullanılmıştır.

Penisilin için MİK $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ olan suşlar penisiline dirençli olarak kabul edilmiştir. Gentamisin için MİK $\geq 512 \mu\text{g/mL}$, streptomisin MİK $\geq 2048 \mu\text{g/mL}$ saptanan suşlar yüksek düzey aminoglikozid dirençli olarak kabul edilmiştir.

Agar tarama testi: Gentamisin 500 $\mu\text{g/mL}$ ve streptomisin 2000 $\mu\text{g/mL}$ içeren Brain-hearth infüzyon agara son bakteri inokulumu 10^6 koloni/mL olacak şekilde 10 μL bakteri süspansiyonu steril otomatik pipetle kuru agar yüzeyine inoküle edilerek, 35°C 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Streptomisin için eğer 24 saat sonunda üreme saptanmadıysa inkübasyon 48 saate uzatılmıştır. Bir koloni üzerindeki üremeler dirençlilik olarak değerlendirilmiştir^[5]. Kontrol suşu olarak *E. faecalis* ATCC 29212 kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz: Elde edilen veriler Excel for Windows 6.0 programına kayıt edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede iki yüzde arasındaki farkın anlamlılık testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 111 enterokok suşunun 75 (%67.6)'i *E. faecalis*, 34 (%30.6)'ü *E. faecium*, 1 (%0.9)'i *E. avium* ve 1 (%0.9)'i *E. casseliflavus* olarak saptanmıştır. Nitrosefin testi ile suşların hiçbirinde beta-laktamaz yapımı tespit edilmemiştir.

Broth mikrodilüsyon yöntemi 111 enterokok suşundan 58 (%52.3)'ü penisiline dirençli (MİK \geq 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 53 (%47.7)'ü ise penisiline duyarlı (MİK \leq 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak saptanmıştır. *E. faecium* suşlarında *E. faecalis* suşlarına göre penisilin direnci daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Yüksek düzey aminoglikozid direncinin saptanmasında agar tarama yöntemiyle, broth mikrodilüsyon yöntemi aynı sonucu vermiştir. Yüzonbir enterokok suşundan 56 (%50.5)'sı yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) (Broth mikrodilüsyon ile MİK

$\geq 512 \mu\text{g}/\text{mL}$, agar tarama ile MİK $> 500 \mu\text{g}/\text{mL}$), 46 (%41.4)'sı yüksek düzey streptomisin direnci (Broth mikrodilüsyon ile MİK $\geq 2048 \mu\text{g}/\text{mL}$, agar tarama ile MİK $> 2000 \mu\text{g}/\text{mL}$) göstermiştir. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci saptanan enterokok türlerinin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Yüksek düzey aminoglikozid yapımı açısından *E. faecalis* ve *E. faecium* arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Streptomisin ve gentamisine birlikte yüksek düzey direnç (YDD) gösteren 34 (%30.6) enterokok

Tablo 1. Enterokok suşlarının penisilin direnci

Tür	n	Penisilin		p		
		Dirençli	Duyarlı	n	%	
• <i>E. faecalis</i>	75	27	36.0	48	64.0	p < 0.001
• <i>E. faecium</i>	34	30	88.2	4	11.8	
• <i>E. casseliflavus</i>	1	1	-	-	-	
• <i>E. avium</i>	1	-	-	1	-	
• Toplam	111	58	52.3	53	47.7	

Tablo 2. Enterokok suşlarının yüksek düzey aminoglikozid direnci

Mikroorganizma	n	YDGD*		YDSD**		p
		n	%	n	%	
• <i>E. faecalis</i>	75	32	42.7	32	42.7	p > 0.05
• <i>E. faecium</i>	34	23	67.6	13	38.2	
• <i>E. casseliflavus</i>	1	1	-	1	-	
• <i>E. avium</i>	1	-	-	-	-	
• Toplam	111	56	50.5	46	41.4	

* YDGD: Yüksek düzey gentamisin direnci.
** YDSD: Yüksek düzey streptomisin direnci.

Tablo 3. Enterokok suşlarının yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin birlikteliği

YDSD**		YDGD*		Toplam
		Pozitif	Negatif	
	Pozitif	34 (30.6)	12 (10.8)	46
	Negatif	22 (19.8)	43 (38.7)	65
	Toplam	56	55	111

* Yüksek düzey gentamisin direnci.
** Yüksek düzey streptomisin direnci.

suşu izole edilirken, 68 (%61.3) enterokok suşunun ise en az bir aminoglikozide karşı YDD gösterdiği belirlendi. Enterokok suşlarının yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin birlikteliği Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Enterokoklarda çoğul antibiyotik direnci tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların in vitro direnç durumlarının saptanması, uygun antimikrobiyal tedavinin seçilebilmesi için önem taşımaktadır. Yaygın çoklu direnç nedeniyle genellikle bu grup bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak çok fazla sayıda antimikrobiyal ajan yoktur. Ayrıca direncin araştırılması için seçilen in vitro yöntemin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kolay uygulanabilir ve güvenilir olması gerekmektedir^[6].

E. faecalis (%85-90) ve *E. faecium* (%5-10) klinik izolasyonu en fazla olan enterokok türleridir^[7]. *E. avium* ve *E. casseliflavus* gibi diğer enterokok türleri infeksiyonlarda giderek artan oranlarda izole edilmektedir^[7,8]. Çalışmamızda da izole edilen enterokok suşlarının çoğunluğunu (%98.2) *E. faecalis* ve *E. faecium* oluşturdu.

Çalışmamızda 111 enterokok suşunda kromojenik sefalosporin yöntemi ile beta-laktamaz üretimi araştırılmış, ancak suşların hiçbirisinde beta-laktamaz yapımı tespit edilmemiştir. Spesifik kromojenik sefalosporin testlerinin devreye girmesiyle enterokoklarda beta-laktamaz üretimi ile ilgili raporlarda artış kaydedilmektedir^[9]. Çalışmamızda izole edilen 111 enterokok suşundan 58 (%52.2)'i penisiline dirençli olarak saptanmıştır. Penisilin direncinde düşük afiniteli PBP'lerin rolü *E. hirae* ATCC 9790 suşu ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. *E. faecium* ve *E. faecalis*'in düşük afiniteli PBP'leri ile yapısal bir homoloji gösterdikleri düşünülmektedir. Düşük afiniteli PBP'lerin (özellikle PBP5) aşırı üretiminin penisilin direncine neden olduğu gösterilmiştir^[10]. Çalışmamızda da nitrosefin ile beta-laktamaz üretimi tespit edilmediği için penisilin direnci, muhtemelen düşük afiniteli PBP'lerin (özellikle PBP5) aşırı üretimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Özellikle *E. faecium* suşları arasında yüksek düzeyli intrinsek beta-laktamaz direnci önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hoşgör ve arkadaşları^[11], YDAD bulunan enterokok suşlarında Kirby-Bauer standart disk difüzyon yöntemi ile *E. faecalis* kökenlerinde penisilin G duyarlılığını %80 saptamışlar, *E. faecium* kökenlerinde ise sadece %6 duyarlılık bulmuşlardır. Ulusoy ve ar-

kadaşları^[12] 1995 yılında Kirby-Bauer standart disk difüzyon yöntemi ile penisilin direncini 72 *E. faecalis* suşunda %18, 31 *E. faecium* suşunda %81 bulmuşlar, ayrıca *E. faecium* için belirlenen direnç oranlarını, *E. faecalis*'e oranla belirgin düzeyde yüksek saptamışlardır. Bu araştırmalara benzer olarak çalışmamızda da *E. faecium* suşlarında daha fazla (%88.2) yüksek düzey penisilin direnci saptandı.

Gentamisine YDD gösteren *E. faecalis* kökenleri ilk defa 1979'da, tüm aminoglikozidlere (streptomisin dahil) YDD ise 1983'te bildirilmiştir^[13]. Aminoglikozidlere YDD'nin prevalansında giderek artış ortaya çıkmış, özellikle *E. faecium* suşları arasında bu artış daha belirgin olarak gözlenmiştir^[14].

Karabiber ve arkadaşları^[15] streptomisin için 2000 µg/mL, gentamisin için 500 µg/mL konsantrasyonda antibiyotik içeren tüp dilüsyon yöntemini uygulayarak 100 enterokok suşunda yaptıkları çalışmada tek başına veya kombine olmak üzere streptomisine YDD oranını %41, gentamisine YDD oranını %25 olarak belirlemişlerdir. Töreci ve arkadaşları^[16] idrardan izole ettikleri 47 enterokok suşundan 17'sinde bir veya daha fazla aminoglikozide YDD saptamışlardır. Altı *E. faecium* izolatından 5'inde YDD saptamaları enterokokun bu cinsinde direncin daha fazla olduğunu düşündürmüş ancak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Haşçelik ve arkadaşları^[17] yaptıkları çalışmada gentamisin direncini %23.8 olarak saptamışlardır. Öztürk ve arkadaşları^[18] çeşitli klinik örneklerden izole edilen 124 enterokok kökeninden 10'u *E. faecalis*, 4'ü *E. faecium* olan 14 kökenden (%11.2) YDGD (MİK ≥ 500 µg/mL) saptamışlardır. Çalışmamızda ise 111 enterokok suşundan 56 (%50.5)'si gentamisine yüksek düzeyde dirençli bulundu ve bu suşların 23 (%41.1)'ü *E. faecium*, 32 (%57.1)'si *E. faecalis* idi. 46 (%41.4) suş ise streptomisine yüksek düzeyde dirençliydi. YDSD saptanan suşların ise 13 (%28.3)'ünü *E. faecium*, 32 (%69.6)'sini *E. faecalis* oluşturmaktaydı. İncelediğimiz yerli ve yabancı literatürlerde, çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında gentamisin direnç oranı %0-60 arasında, streptomisin direnç oranı %20-53 arasında değişmektedir^[3,15-22]. Saptadığımız direnç oranları yurt dışından bildirilen direnç oranlarıyla uyumlu olmakla birlikte, ülkemizde çeşitli merkezlerden bildirilen YDAD oranları ile karşılaştırıldığında, bu direncin hastanemizde daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Bu farklılığın nedeni, incelediğimiz enterokok suşlarının tamamının hastane kaynaklı olması, bunlarında çoğunun kliniklerin yoğun bakım üniteleri gibi, dirençli mikroor-

ganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyon riskinin yüksek olduğu bölümlerde yatan hastalardan izole edilmiş olması olabilir^[23,24].

Çalışmamızda gentamisine YDD gösteren ancak streptomisine YDD gözlenmeyen (%19.8) enterokok saptanmıştır. Enterokoklarda YDGD'ye APH(3') enziminin tek başına yol açabildiği bilinmektedir^[25]. Klinikte önemli bu tip dirence neden olan diğer enzimde bifonksiyonel AAC(6')-APH(2'') enzim kompleksidir. Bu enzim kompleksi aac(6')-aph(2'') geni tarafından kodlanmaktadır. Streptomisin hariç klinik kullanımda olan tüm aminoglikozidlere (gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin) yüksek düzeyli direncin ortaya çıkmasında etkilidir. Bu gen (aac6'-aph2'') plazmidler ve transpozonlar yoluyla enterokoklar ve stafilkoklar arasında geniş dağılım göstermektedir. Çalışmamızda gentamisine YDD gösteren buna karşılık streptomisine YDD gözlenmeyen enterokoklarda bu dirence tipinden sorumlu enzimlerin APH(3') ve AAC(6')-APH(2'') olduğu düşünülebilir^[26].

Streptomisine YDD için de aminoglikozid modifiye edici enzimler sorumlu tutulmuştur, ancak bazı *E. faecalis* suşlarında ribozomal mutasyonların YDSD'ye neden olabileceği bildirilmiştir^[27]. Dirence esas sorumlu tutulan enzim AAD(6) streptomisin için spesifiktir. Bu enzim varlığında sadece streptomisine YDD ortaya çıkmaktadır^[28]. Çalışmada elde edilen gentamisin duyarlı, streptomisin YDD'li 12 (%10.8) izolat da AAD(6) enzim üretimini düşündürmektedir.

Gentamisin ve streptomisine birlikte dirençli 34 (%30.6) enterokok suşu tespit edildi. Bu suşlarda streptomisin AAD(6) ve gentamisin AAC(6')-APH(2'') bifonksiyonel enzimlerinin sentez edildiği düşünülebilir^[28]. Buna karşılık her iki antibiyotik için de duyarlı saptandığı suşlarda aminoglikozid modifiye edici enzim sentezi yapılmadığı düşünüldürse de gerçekte *E. faecium* suşlarının tamamında kromozomal kaynaklı bir asetiltransferaz [AAC(6')] enzimini salgıladıkları bilinmektedir. Bu enzim kanamisin, netilmisin, tobramisin ve sisomisini modifiye eder, ancak YDD oluşturmaz^[13]. Gentamisin ve streptomisin bu enzim için substrat olmadığından bu antibiyotiklere karşı da YDD meydana gelmez^[27].

Sonuç olarak broth mikrodilüsyon ve agar tarama yöntemleri enterokoklarda gentamisin ve streptomisine yüksek düzey direnci saptamada eşit değerde olduğu gözlenmiş ancak streptomisin için agar taramada inkübasyon süresinin 48 saate çıkarılmasının direncin tespitinde önemli olduğu anlaşılmıştır.

Hastane infeksiyonu etkeni enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid dirence sıklığının fazla olması ve yüksek düzeyde aminoglikozid direncinin beta-laktam-aminoglikozid sinerjizmine engel olduğu göz önüne alınarak, tedavi başarısızlıklarına yol açmamak için kan ve vücut sıvılarından izole edilen enterokoklar gentamisin ve streptomisine YDD açısından taranmalıdır. Bunun için agar tarama (gentamisin 500 µg/mL, streptomisin 2000 µg/mL) kolay uygulanabilirliği nedeniyle uygun bir test olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Nicoletti G, Stefani S. Enterococci: Susceptibility patterns and therapeutic options. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:33-7.
2. Moellering RC. *Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed, New York: Churchill Livingstone, 1995:1826-35.
3. Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel MA. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 1997;11:7-9.
4. Falcklam RR, Sahn DF. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press, 1995:308-14.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved standard. M-7 A4*. 4th ed, Villanova PA: NCCLS, 1997.
6. Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö. Hastane infeksiyonlarından izole edilmiş stafilkok ve enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1997;2: 284-95.
7. Low DE, Willey BM, Betschel S, Kreiswirth B. *Enterococcus: Pathogens of the 90s*. *Eur J Surgery* 1994; 573:19-24.
8. Moellering RC. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14: 1173-8.
9. Murray BE, Singh KV, Markowitz SM. Evidence for clonal spread of a single of β -Lactamase-Producing *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* to Six Hospitals in Five States. *J Infect Dis* 1991;163:780-5.
10. Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, Lopez H, Sucari A, Satta G. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents and Chemother* 1994;40:2550-4.
11. Hoşgör M, Ulusoy S, Özinel MA, Tünger A, Tokbaş A. Aminoglikozidlere yüksek düzeyde dirence gösteren enterokokların değişik antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1994;8:115-7.
12. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'ün antibiyotik direncinin araştırılması. *Ankem Dergisi* 1995;9:12-6.
13. Costa Y, Galimand M, Leclercq R, Duval J, Courvalin P. Characterization of chromosomal aac(6)-li gene specific

- for *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1896-903.
14. Landman D, Quale JM. Management of infections due to resistant enterococci: A review of therapeutic options. J Antimicrob Chemother 1997;40:161-70.
 15. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. Ankem Dergisi 1995;9:1-7.
 16. Töreci K, Öngen B. İdrardan izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Dergisi 1993;7:92.
 17. Haşcelik G, Gür D, Akalın HE, Berkman E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus*'ların tiplendirilmesi ve gentamisine direnç düzeylerinin saptanması. Ankem Dergisi 1990;4:240.
 18. Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G. Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci. Ankem Dergisi 1995;9:351-4.
 19. Leclercq R, Bismuth R, Duval J. New high-content disks for determination of high-level aminoglycoside resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecalis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:356-60.
 20. Sahm DF, Boonlayangoor S, Iwen PC, Baade JL, Woods G. Factors influencing determination of high-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus faecalis*. J Clin Microbiol 1991;29:1934-9.
 21. McNamara EB, King EM, Smyth EG. A survey of antimicrobial susceptibility of clinical isolates of enterococcus spp. from Irish hospitals. J Antimicrob Chemother 1995;35:185-9.
 22. Lavery A, Rossney AS, Morrison D. Incidence and detection of multi-drug-resistant enterococci in Dublin hospitals. J Med Microbiol 1997;46:150-6.
 23. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
 24. Leblebicioğlu H. Sık görülen hastane infeksiyonu türleri ve etkenleri. Klimik Dergisi 1993;6:106-10.
 25. Chow JW, Zervos MJ, Lerner SA, Thal LA, Donabedian SM. A novel gentamicin resistance gene in *Enterococcus*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:511-4.
 26. Simjee S, Gill MJ. Gene transfer, gentamicin resistance and enterococci. J Hosp Infect 1997;36:249-59.
 27. Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. Clin Infect Dis 1997;24:80-4.
 28. Leclercq R, Dutka-Malen S, Birisson-Noel A, et al. Resistance of Enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis 1992;15:495-501.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
SAMSUN

Makalenin Geliş Tarihi: 03.07.1998 Kabul Tarihi: 15.12.1998