

## VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONU ARAŞTIRILMASI VE DİĞER ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIKLARI

### THE INVESTIGATION OF THE COLONIZATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF VANCOMYCIN RESISTANT ENTEROCOCCI

Mustafa ERTEK<sup>1</sup> Halil YAZGI<sup>2</sup> A. Esin AKTAŞ<sup>2</sup> Serpil EROL<sup>1</sup>  
Mehmet A. TAŞYARAN<sup>1</sup>

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

<sup>1</sup> İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Enterokok, vankomisin direnci, kolonizasyon

**Key Words:** Enterococci, vancomycin resistance, colonization

## ÖZET

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) yataklı tedavi kurumları için önemli bir sorun haline gelmiştir. İnsan bağırsak florasının normal üyeleri olan enterokoklar gittikçe artan bir sıklıkta hastalık etkeni olarak izole edilmektedir. Bu çalışmada, hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun saptanması ve bu suşların diğer antimikrobiyallere direnç durumunun belirlenmesi amaçlandı. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu için risk grubunda olan 50 ve risk grubunda olmayan 50 olmak üzere toplam 100 hastanın peri-anal sürüntü örnekleri alındı. Hastaların 68'inden (35'i risk grubundaki, 33'ü risk grubunda olmayan) enterokok izole edildi. Enterokok kolonizasyonu bakımından gruplar arasında önemli bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Vankomisin direnci; 6 µg/ml vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar besiyerinde üreme testiyle araştırıldı. Onüç (%19.1) suş vankomisine dirençli bulundu. Bunlardan 10'u (%27) *E. faecium*, üçü (%10.3) *E. faecalis* idi. Vankomisine dirençli suşlarının 11'i risk grubunu oluşturan hastalardan izole edildi. ( $p<0.001$ ). İzole edilen suşların teikoplanin, fusidik asit, eritromisin, tetrasiklin, rifampisin ve piperasilin/tazobaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Duyarlılık testine alınan antibakteriyeller içinde fusidik asit VRE'lere karşı en etkili, rifampisin ise en az etkili ilaçtı. Sonuç olarak, VRE suşlarının hastane için önemli bir sorun olduğu saptanmıştır.

## SUMMARY

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) have emerged as a significant problem in the healthcare system. Enterococci, found in the normal flora inhabiting the human intestinal tract, have increasingly been isolated as pathogens. The purpose of this study was to determine the colonization and the resistance patterns of VRE from patients in various clinics. Totally 100 rectal swab cultures were taken for investigation of VRE colonisation (50 from risk group and 50 from non-risk group). Enterococci were isolated from 68 patients (35 from risk group, and the others from non-risk group). There was no significant difference between the groups in terms of enterococcus colonization ( $p>0.05$ ). The resistance to vancomycin was investigated by brain-heart infusion agar containing 6 µg/ml vancomycin. Thirteen (19.1%) species were found to be resistant to vancomycin 11 of which were taken from the risk group. There was a significant difference between the groups in terms of VRE colonisation ( $p<0.001$ ). Teicoplanin, fusidic acid, erythromycin, tetracycline and teicoplanin sensitivity of isolated strains was investigated by disk diffusion method. Fusidic acid was found to be the most effective antibiotic against VRE whereas rifampicin was the least. It was concluded that VRE are an important problem for the hospital.

## GİRİŞ

Enterokoklar, *Enterococcus* cinsinde yeralan Gram- pozitif koklar olup insan ve hayvan bağırsak florasının normal üyesidirler. En sık olarak karın içi infeksiyonları, endokardit, idrar yolu infeksiyonu ve bakteremiye neden olurlar. Bunların yanısıra, enterokoklar nozokomiyal infeksiyonlarda artan oranlarda görülmektedir (1-3). Nozokomiyal infeksiyonlarla ilgili istatistikler endişe vericidir. 1989 yılında vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları nozokomiyal infeksiyonların %0.3'ünde etken iken 1993'de oran %11.4'e yükselmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran aynı zaman dilimi içerisinde %0.4'den, 34 kat artarak, %13.6'ya yükselmiştir (3). İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada (4); 1993-1995 yılları arasında vankomisin dirençli *Enterococcus faecalis* oranının %0.1'den %2'ye ve vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* oranının ise %0.9'dan %32'ye çıktığı saptanmıştır (4). Enterokoklar bazı merkezlerde nozokomiyal infeksiyonlarda *Escherichia coli*'den sonra en sık izole edilen bakterilerdir (5). Enterokokların infeksiyon etkeni olarak sıkça görülmelerinin yanısıra, çoklu antibiyotik direncine sahip suşlarının son yıllarda artması tedavide sorun yaratmaktadır. Enterokoklar, gerek intrensek olarak taşıdıkları klindamisin, florokinolon, trimetoprim/sulfametoksazol, düşük düzey penisilin ve düşük düzey aminoglikozide direnç özellikleri; gerekse genetik madde aktarımı ya da mutasyon sonucu kazandıkları tetrasiklin, eritromisin, rifampin, kloramfenikol, yüksek düzey beta-laktam, yüksek düzey aminoglikozit ve vankomisine dirençleri nedeni ile günümüzün sorunlu bakterileri arasında yer alırlar (3, 6). Bu direnç mekanizmalarından en önemlisi, vankomisine karşı kazanılmış olanıdır. Vankomisine karşı kazanılan bu direncin Van A, Van B, Van C, Van D ve Van E diye adlandırılan beş fenotipi tanımlanmıştır. Fenotipik adlandırma; enterokok suşunun vankomisin ve teikoplanine direncine, direncin indüklenebilme ve diğer bakterilere aktarılabilme özelliklerine göre yapılmaktadır (3). Bunlardan en sık karşılaşılanı Van A ve Van B'dir. İlk olarak 1988'de İngiltere ve Fransa'dan bildirilen VRE suşları günümüzde birçok ülkede infeksiyon veya kolonizasyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Türkiye'de ilk kez 1998 yılında vankomisine dirençli *E. faecium* suşu Vural ve ark. (8) tarafından, vankomisine dirençli *E. faecalis* suşu ise Nisan 2000'de Öngen ve ark. (9) tarafından izole edilmiştir.

Vankomisin dirençli enterokok epidemiyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da bazı hasta gruplarında VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu riski yüksektir. Bu risk faktörleri; gastro-intestinal sistemde kolonizasyon, VRE'li hasta ile aynı odada kalma ve aynı hemşireden bakım alma, yoğun bakım ünitesinde kalma, altta yatan ciddi hastalık, ameliyat öncesi uzun süre hastanede yat

ma, böbrek yetmezliği, nötropeni, özellikle karaciğer ve kemik iliği transplantasyonu, üriner ve vasküler kateter varlığı; vankomisin, sefalosporin, aminoglikozit, aztreonam, imipenem ve siprofloksasin kullanımınıdır (6, 7). Kümes hayvanlarının gelişmesini hızlandırıcı bir madde olarak kullanılan avoparsin bu hayvanlarda VRE kolonizasyonuna neden olmuştur. Buna bağlı olarak özellikle bu hayvanların yetiştirilmesi ve kesimiyle ilgilenenler başta olmak üzere insanlarda da VRE kolonizasyonu olduğu görülmüştür. Bu gelişme üzerine bazı ülkelerde hayvanlarda avoparsin kullanımı yasaklanmış ve yasaklama sonrasında VRE suşlarında azalma saptanmıştır (10, 11).

Bu çalışmada, daha önce VRE suşları ile infeksiyon veya kolonizasyon bildirilmemiş olup hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonunun saptanması ve bu suşların diğer antimikrobiallere direnç durumunun belirlenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2001-Temmuz 2001 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde VRE kolonizasyonu için risk grubunda olan (bir hafta ve daha uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar veya vankomisin ya da üçüncü kuşak sefalosporin kullanan hastalar) 50 hastanın ve risk grubunda olmayan (son üç gün içerisinde hastaneye yatmış olan ve son altı ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olan) 50 hastanın peri-anal sürüntü kültürü alındı. Alınan örnekler safralı-eskülinli besiyerinde ve %6.5 NaCl'li besiyerinde üreme, koyun kanlı agarda hemoliz, katalaz testi, Gram boyama ve API 20 Strep (bio Mérieux, Fransa) testleri yapılarak cins ve tür saptaması yapıldı. Vankomisin direnci; 6 µg/ml vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar besiyerinde üreme testiyle ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. İzole edilen tüm enterokok suşlarının, teikoplanin, fusidik asit, eritromisin, tetrasiklin, rifampisin ve piperasilin/tazobaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Duyarlılık sonuçları fusidik asit için Comité de L'antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie tarafından belirlenen kriterlere (12), piperasilin/tazobaktam için The Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA) (13) ve diğer antibiyotikler ise the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M100-S11'e (14) göre değerlendirildi. Veriler istatistiksel analizinde ki-kare testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastadan 68'inde enterokok (35'i VRE kolonizasyonu açısından risk grubunda olan, 33'ü ise risk grubunda olmayan hastalardan) izole edildi. Bu

68 enterokok suşundan 37'si (%54.4) *E. faecium*, 29'u (%42.6) *E. faecalis* ve 2'si (%3.0) *E. avium* olarak saptandı. Bu suşlardan 13'ü (%19.1) 6 µg/ml vankomisinli brain-heart infüzyon agar tarama testi ile VRE olarak değerlendirildi. Bu 13 suştan 11'i (%22) VRE kolonizasyonu için risk grubunu oluşturan hastalardan, ikisi (%4) ise risk grubunda olmayan hastalardan izole edildi. Onüç suştan 10'u *E. faecium*, üçü *E. faecalis*'di. İzole edilen enterokokların tür ve vankomisine duyarlılığına göre dağılımı Tablo 1'de, VRE'lerin çeşitli antimikrobiyallere duyarlılığı Tablo 2'de görülmektedir.

## TARTIŞMA

Enterokoklar, virulansı düşük düzeyde olmasına karşın, önemli nozokomiyal patojenlerden biri haline gelmiştir. Daha da kaygı verici bir nokta antimikrobiklerin çoğuna karşı intrinsek veya kazanılmış dirence sahip olmalarıdır. Enterokok infeksiyonlarındaki artışın nedeni; enterokok kolonizasyonuna yol açabilen sefalosporinler, kinolonlar, beta-laktam gibi antimikrobiklerin profilaksi veya tedavi amaçlı sık kullanılmasının bir sonucu olabilir. Enterokok türlerinde vankomisine duyarlı ve dirençli suşlar arasında virulans farkı saptanmamıştır. Ancak vankomisine duyarlı suşlarla olan bakteremilerde mortalite oranı %13.6-27 arasında iken, VRE bakteremisinde bu oranın %36.6-52 arasında olduğu saptanmıştır (3).

Enterokok türlerinden *E. faecalis* infeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen türdür. *Enterococcus faecium* ise en yüksek oranda vankomisin direncine sahiptir. Son zamanlarda özellikle kan kültürü kökenlerinde, *E. faecalis*'in *E. faecium*'a oranı 3.7/1 den 1.9/1'e düşmüştür (15). Çalışmada da, enterokok kolonizasyonunda *E. faecium*'un *E. faecalis*'ten daha fazla olduğu saptadı (Tablo 1). İzole

edilen 13 VRE suşundan 10'u *E. faecium*'du. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyon/infeksiyon oranınının 10/1 olduğu bildirilmektedir (7). Bu noktadan hareketle hastanede *E. faecium*'a bağlı infeksiyonların daha çok olacağı beklentisi doğaldır. Ancak hastanede bu araştırmanın yapıldığı tarihe kadar VRE suşu ile infeksiyon bildirilmemiştir. Ayrıca 1997-2000 tarihleri arasında yapılan üç ayrı çalışmada hastanede meydana gelmiş olan hastane infeksiyonlarında sıklık sırasına göre ilk sekiz etken arasında enterokoklar bulunmamaktadır (16-18). Bu durumun hastane infeksiyon etkenlerinin izole edilememesinden doğabilecek problemlerden mi kaynaklandığı yoksa hastanede enterokoklara bağlı infeksiyonların gerçekten az mı olduğu araştırılmaya değer görülmektedir.

Vankomisin dirençli enterokoklardaki fenotipik direnç en sık Van A ve Van B tipindedir. Van A tipi yüksek düzey direnç disk difüzyon, E test ve otomatize buyon mikrodifüzyon yöntemleriyle kolaylıkla belirlenir. Ancak Van B fenotipi düşük düzey vankomisin direnci bu yöntemlerle bakıldığında duyarlı olarak rapor edilebilir. Bu durumun önlenmesi için 6 µgr/ml vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar tarama testi ile vankomisin direnci bakılmalıdır (15). Çalışmada da disk difüzyon yöntemiyle vankomisine duyarlı ya da az duyarlı bulunan beş suş 6 µgr/ml vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar tarama testi ile vankomisine dirençli bulunmuştur.

Vankomisin dirençli enterokoklar için risk grubunu oluşturan hastalarda daha yüksek oranda VRE kolonizasyonu ve infeksiyonuna rastlanmaktadır. Çalışmada da risk grubundaki hastaların %22'sinde, risk grubunda olmayan hastaların ise %4'ünde VRE kolonizasyonu saptandı. Ankara'da yapılmış bir çalışmada (19); üç gün ya da daha uzun süre hastanede yatan hastalardan rektal

**Tablo 1.** İzole edilen enterokok suşlarının tür ve vankomisin duyarlılığına göre dağılımı

İzole edilen enterokok türü	Suş sayısı	(%)	Vankomisine duyarlı suş		Vankomisine dirençli suş	
			Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>E. faecium</i>	37	(54.4)	27	(73.0)	10	(27.0)
<i>E. faecalis</i>	29	(42.6)	26	(89.7)	3	(10.3)
<i>E. avium</i>	2	(3.0)	2	(100.0)	0	(0.0)
Toplam	68	(100.0)	55	(80.9)	13	(19.1)

**Tablo 2.** Vankomisinli (6 µg/ml) beyin-kalp infüzyon agar tarama testi ile vankomisine dirençli enterokok olarak değerlendirilen suşların disk difüzyon yöntemiyle çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları

Ab	VAN			TEC			FA			ERY			TE			R			PIP/TAZ		
	S	AS	R	S	AS	R	S	AS	R	S	AS	R	S	AS	R	S	AS	R	S	AS	R
Sayı	2	3	8	7	2	4	9	-	4	1	4	8	2	2	9	-	2	11	5	2	6
%	15	23	62	54	15	31	69	-	31	7	31	62	15	5	69	-	15	85	38	15	47

Ab: Antimikrobik, VAN:Vankomisin, TEC: Teikoplanin, FA: Fusidik asit, ERY: Eritromisin, TE: Tetrasiklin, R: Rifampisin, PIP/TAZ: Piperasilin/Tazobaktam, S: Duyarlı, AS: Orta derecede duyarlı, R: Dirençli

sürüntü örnekleri alınmış ve izole edilen 197 enterokok suşundan 5'inde (%2.5) VRE saptanmıştır. Saptanan VRE oranı (19) bu çalışmada saptanan VRE oranından çok daha düşüktür. Bu durum, hasta popülasyonundaki değişikliğe bağlanabilir. Türkiye'de, Akıncı ve ark. (1) Ankara'da, Akgül ve Sümerkan (2) Kayseri'de, Baykan ve ark. (20) Konya'da yaptıkları çalışmalarda VRE saptamamışlardır.

İtalya'da yapılmış bir çalışmada (4); yoğun bakım servisleri dışında yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranı % 0-4; yoğun bakım, onkoloji ve diyaliz hastalarında ise %14-18 arasında saptanmıştır. Singapur'da 900 yataklı bir hastanede yapılan çalışmada (21); 299 hastanın dışkı örneğinden 35'inde (%12.3) VRE saptanmıştır. Söz konusu çalışmalarda elde edilen VRE kolonizasyon oranların çalışmada elde edilen orana yakın olduğu söylenebilir. Atina'da 1996-2000 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada (22); çeşitli klinik örneklerden izole edilen, 30'u yoğun bakım ünitelerinden olmak üzere toplam 52 enterokok suşundan hiçbirinde glikopeptit direncine rastlanmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da birçok merkezde nozokomiyal *E. faecium* izolatlarının %50 si vankomisine dirençli bulunmuştur (15). Bu çalışmada da izole edilen *E. faecium* suşlarının %27'sinde vankomisin direnci saptanmıştır. Bu direncin gelişmesinde en önemli neden, vankomisin kullanımüdür. Bu nedenle vankomisin kullanımı belirli indikasyonlarla sınırlandırılmalıdır. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada (23); hemotoloji ve onkoloji kliniğinde yatan hastalarda 1998 yılında VRE oranı %15.1 iken glikopeptit ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının kısıtlanması ile bu oran 2000 yılında %6.1'e düşmüştür. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında yüksek düzey aminoglikozit ve penisilin direncinin de ortaya çıkması bu mikro-organizmaların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde klinisyenleri zor durumda bırakmaktadır. Bu mikro-organizmalar istisnasız olarak sefalosporinlere ve klindamisine dirençlidir. Çok az sayıda köken makrolitlere duyarlıdır ve florokinolonlara yüksek oranda direnç gösterir (24). Bu nedenlerle, dolayı VRE suşlarıyla oluşan enfeksiyonların tedavisinde bugün için kesin bir tedavi protokolü yoktur. Bu protokol; enfeksiyonun lokalizasyonuna, şiddetine ve etkenin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre belirlenir (25).

Vankomisin dirençli enterokokların çoğu (özellikle *E. faecalis*) penisilin veya ampisiline duyarlı olabilir. Bu nedenle, VRE enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin veya ampisilin denenebilir (26). Piperasilinin Gram-pozitif bakterilere karşı aktivitesi ampisiline benzerdir. Beta-laktamaz üretimi enterokoklar arasında nadir görülmektedir. Bu suşlar beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Bu etkinlikten dolayı piperasilin/ tazobaktamı da bu

çalışmanın kapsamına alındı. İzole edilen VRE suşlarının yaklaşık yarısı piperasilin/tazobaktama duyarlı veya orta derecede duyarlı bulundu.

Yara enfeksiyonu ve bakteriyemiden izole edilen bir VRE suşunun, yapılan antibiyogram sonucunda ampisilin, yüksek düzey gentamisin, siprofloksasin, imipenem, vankomisin ve daptomisine dirençli; fusidik asit, yüksek düzey streptomisin, rifampin ve kinopristin-dalfopristin kombinasyonuna duyarlı olduğu saptanmıştır (27). Fusidik asit farklı etki mekanizması nedeniyle özellikle günümüzün sorunlu bakterileri arasında olan metisiline dirençli stafilokok suşlarına oldukça etkilidir (28). Diğer bir sorunlu bakteri grubu olan VRE ile ilgili yapılan çalışma sonucu bu kökenin fusidik aside duyarlı bulunması nedeniyle çalışmada izole edilen VRE suşlarında da fusidik aside duyarlılığının araştırılması uygun bulundu ve bu oran %69 olarak saptandı.

Çalışmada VRE suşlarında teikoplanine %31, piperasilin/tazobaktama %47, eritromisine %62, tetrasikline %69 ve rifampisine %85 oranında direnç saptandı. Atina'da 1999-2000 yıllarında yapılan bir çalışmada (29) ise; 18 VRE suşunun hepsi eritromisin, siprofloksasin ve streptomisine (yüksek düzeyli) dirençli, tetrasiklin ve kloramfenikole ise duyarlı bulunmuştur. Bu farklı oranlar, diğer birçok mikro-organizmada olduğu gibi, VRE suşlarında da direnç oranlarının coğrafi bölgelere göre önemli değişiklikler gösterdiğinin çarpıcı bir örneğidir.

Vankomisin dirençli enterokokların hastalar arası bulaşı personelin elleriyle ya da hastalar arasında ortak kullanılan tıbbi malzemelerle (tansiyon aleti, beden derecesi vb.) olmaktadır. Çalışmada risk grubunda olmayan iki hastada saptanan VRE kolonizasyonunun bu yolla ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Bu bulaşın azaltılmasında VRE'li hastaların izole edilmesi, izolasyon olanağı yoksa aynı hasta odasında tedavi edilmeleri, yattığı süre içinde başka kliniğe gönderilmemesi, tıbbi malzemelerin her hasta için ayrı ayrı bulundurulması, çevrenin ve tıbbi malzemenin uygun dezenfektanlarla temizlenmesi, personelin el yıkama, eldiven giyme ve önlük takma gibi önlemleri alması önemlidir. Bu önlemlerle VRE yayılımının azaltılabileceği gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak; diğer bir çok ülkede bildirilen oranların aksine, yazarların çalıştığı hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında enterokokların daha nadir izole edilmelerine karşın, VRE kolonizasyonu oranı oldukça yüksek saptanmıştır. Bu oranın yüksek bulunması hastanemizde antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesinin, VRE sürveyansı ile ilgili çalışmalara devam edilerek koruyucu önlemlerin alınmasının, hastane enfeksiyon etkenlerinin izole edilememesinden doğabilecek sorunların gözden geçirilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi. *Flora* **1999**; 4: 40-5.
2. Akgül SG, Sümerkan B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokokların biyokimyasal özelliklerine göre tiplendirilmesi. *İnfek Derg* **1999**; 13: 399-402.
3. Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli enterokoklar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2000**; 4: 195-204.
4. Scagnelli M, Pellizer G, de Lalla F, et al. Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2001**; 20: 609-16.
5. Bogle BR, Bogle GS. Acquiring vancomycin-resistant enterococcus (VRE). *Advance for Medical Laboratory Professionals* 9 (18). İnternet adresi <http://pw2.netcom.com/~aguldo/agga/txt/vre.htm>.
6. Robert C, Moellering JR. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 2147-66.
7. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* **2000**; 5: 24-33.
8. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Derg* **1999**; 13: 1-4.
9. Öngen B, Gürlü N, Akova M, et al. First report of the clinical isolation of vancomycin resistant *E. faecalis* in Turkey. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7 (Suppl 1): 92.
10. Vandenberg AE, Jensen LB, Stobberingh EE. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *N Engl J Med* **1997**; 337: 1558-9.
11. Sundsfjord A, Simonsen GS, Jourvalin P. Human infections caused by glycopeptide resistant enterococcus spp: Are they a zoonosis?. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7 (Suppl 4): 16-33.
12. Comité de L'antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. Communiqué Path Biol 1996; 44: 1.
13. <http://www.ltkronoberg.se/ext/raf/ZONTAB/Zontab.htm>
14. NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Eleventh informational supplement. M100-S11. Pennsylvania: NCCLS, **2001**.
15. Sümerkan B. Vankomisine duyarlı enterokoklar. 2. *Sterilizasyon Dezenfeksiyon Hastane İnfeksiyonları Kongresi (25-28 Nisan 2001, Samsun, Kongre Özet Kitabı*'nda. **2001**: 187-91.
16. Erol S, Kürşat H, Özkurt Z, Parlak M, Taşyaran MA. Reanimasyon ünitemizdeki hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2000**; 4: 97-100.
17. Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinin hastane infeksiyonları 1998 yılı sonuçları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2000**; 4: 156-9.
18. Taşyaran MA, Ertek M, Çelebi S, Harbigil A, Kızıloğlu G. Atatürk Üniversitesi Hastanelerinde hastane infeksiyonları: 1999 yılı sonuçları *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2001**; 5: 38-42.
19. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci. 29. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Kongre Özet Kitabı*'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, **2000**: 380.
20. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların *in-vitro* antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ANKEM Derg* **2000**; 14: 134.
21. Chiew YF, Oon LLE, Ling ML. Gastrointestinal colonisation of vancomycin-resistant enterococcus in a Singapore hospital. *Pathology* **2000**; 33: 216-21.
22. Athanasouli EA, Pournaras S, Siristatidis N, Kossou M, Maniatis A, Pangalis A. Molecular epidemiology of *Enterococcus* spp. from childrens' bacteremia. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7 (Suppl 1): 90.
23. Kolar M, Vagnerova I, Pantucek R, Cermak P. Impact of rational antibiotic usage on occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hematological patients. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7 (Suppl 1): 91.
24. Çetinkaya Y, Pamela Falk, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* **2000**; 13: 686-707.
25. Brown S, Ross TW. Vancomycin-resistant *Enterococcus*: Implications for pharmacy. <http://inetce.com/articles/146-000.99.001-H01.html>.
26. Çetinkaya Şardan Y. Enterokoklarla gelişen infeksiyonlar. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* **2002**; 5: 61-7.
27. Sng LH, Cornish N, Knapp CC, Ludwig MD, Hall GS, Washington JA. Antimicrobial susceptibility testing of a clinical isolate of vancomycin-dependent enterococcus using D-alanine-D-alanine as a growth supplement. *Am J Clin Pathol* **1988**; 109: 367-70.
28. Mandell LA: Fusidik acid. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 306-7.
29. Voudiris HV, Petropoulou DM, Ganteris G, et al. Isolation of glycopeptide resistant enterococci from hospitalized Greek patients. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7 (Suppl 1): 90.