

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Yasemin ERSOY*, Mehmet BAYRAKTAR**, Mehmet FIRAT*, Murat YAĞMUR*, Rıza DURMAZ**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Enterokok infeksiyonları hem nosokomiyal infeksiyonlarda, hem toplum kökenli infeksiyonlarda giderek artan öneme sahiptir. Bu çalışmada 690 yatak kapasiteli İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mayıs-Aralık 2004 arasında 80'i idrardan, 39'u kandan, 15'i cerrahi alan infeksiyonlarından, 8'i serviks ve 5'i kateterden izole edilmiş 147 enterokok suşunun antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. Duyarlılık deneyleri için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, yüksek düzey aminoglikozid direnci için 120 µg'lık gentamisin ve 300 µg'lık streptomisin diski kullanılmıştır. Penisiline % 25.9, ampisiline % 23.1, siprofloksasine % 54.4, levofloksasine % 44.2, imipeneme % 19.0 oranında direnç saptanmış, vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamış, yüksek düzey aminoglikozid direnci gentamisin için % 31.3, streptomisin için % 34.7 olarak belirlenmiştir. İdrardan izole edilen 80 enterokok suşunun 78'i (% 97.5) nitrofurantoine duyarlı bulunmuştur.

Sonuçlarımız, glikopeptid ve çoklu antibiyotik dirençli enterokok suşuna rastlanmamasına rağmen, yüksek düzey aminoglikozid direncinin yüksek oranda olduğunu ve bu nedenle ciddi seyirli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, enterokoklar, yüksek düzeyde aminoglikozid direnci

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Enterococcus Strains Isolated from Clinical Specimens

Enterococcal infections have increasing importance in both nosocomial and community acquired infections. In this study, antibiotic susceptibilities of 147 Enterococcus strains, 80 of which were isolated from urine, 39 from blood, 15 from surgical infections, 8 from cervix materials, 5 from catheters between May and December 2004 in İnönü Medical Faculty Hospital (690 beds) were determined. Kirby-Bauer disk diffusion test was used in susceptibility testing and disks with 120 µg of gentamicin and 300 µg of streptomycin were used for high level aminoglycoside resistance. The resistance rates were found as 25.9 % for penicillin, 23.1 % for ampicillin, 54.4 % for ciprofloxacin, 44.2 % for levofloxacin and 19.0 % for imipenem. High level resistance was 31.3 % for gentamicin and 34.7 % for streptomycin. Nitrofurantoin was found effective for 97.5 % of urine isolates. No resistance was found for vancomycin and teicoplanin.

In conclusion, although we did not detect any resistance to glycopeptides or multi-drug resistant strain, the high rates for high level aminoglycoside resistance indicate the necessity for to be cautious in the treatment of serious enterococcal infections.

Keywords: antimicrobial susceptibility, enterococci, high level aminoglycoside resistance

GİRİŞ

Enterokoklar, düşük virulansa sahip olmalarına rağmen ciddi infeksiyonlara sebep olabilmektedirler. Enterokoklar nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ve toplum kökenli infeksiyonlarda giderek artan öneme sahiptir. Genellikle immun sistemi zayıflamış kişilerin endojen florasından kaynak alan intraabdominal veya pelvik infeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, endokardit, üriner sistem infeksiyonları, menenjit, bakteriyemi veya neonatal sepsis gibi çeşitli infeksiyonlara sebep olabilmektedirler⁽¹⁴⁾.

Enterokoklar, sahip oldukları mobil genetik elementler (plazmid ve transpozonlar) sebebiyle son yıllarda belirgin bir şekilde kazanılmış direnç geliştirmiştir⁽¹⁵⁾. Bunlar arasında en önemli olanları yüksek düzeyde glikopeptid direnci, aminoglikozid direnci, beta-laktamaz yapımı veya diğer mekanizmalarla gelişen yüksek penisilin direncidir. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (YDAD), bakteri hücre duvarına etkili ajanlarla kombinasyonda ortaya çıkan sinerjistik etkinin kaybolmasına yol açmaktadır⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte son yıllarda enterokok türlerinde ampisilin ve penisiline karşı artan direnç ampirik tedavilerde bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamıştır.

Bu çalışmada, hastanemizde son dönemde izole edilen enterokokların klinikte kullanılmakta olan bazı antibiyotiklere direncini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Mayıs-Aralık 2004 tarihleri arasında hastanede yatan hastalardan veya polikliniklerden gönderilen idrar, yara, kan ve serviks örneklerinin kültürlerinden izole edilen 147 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Kanlı ağarda uygun koloni morfolojisine sahip, katalaz testi negatif, safralı-eskülinli besiyerinde siyahlık oluşturan, % 6.5'lik NaCl içeren besiyerinde üreyen ve pyrodilonyl arylamidase (PYR-Oxoid) testi pozitif olan Gram pozitif koklar *Enterococcus* spp. olarak

tanımlanmıştır.

İzole edilen enterokokların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile penisilin, ampisilin, siprofloksasin, levofloksasin, vankomisin, teikoplanin (Oxoid) duyarlılıkları NCCLS kriterlerine⁽¹⁶⁾, imipenem (Oxoid) duyarlılığı ise FDA (Food and Drug Administration) duyarlılık kriterlerine göre araştırılmıştır⁽²¹⁾. Streptomisine ve gentamisine yüksek düzeyde direncin belirlenmesinde sırası ile 300 µg ve 120 µg'lık antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Sadece idrar izolatları için nitrofurantoin duyarlılığı araştırılmıştır. Kontrol için *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Suşların 80'i (% 54.4) idrar, 39'u (% 26.5) kan, 15'i (% 10.2) cerrahi alan, sekizi (% 5.4) serviks ve beşi (% 3.4) kateterden izole edilmiştir. Örneklerin % 28.5'i yoğun bakımlardan, % 21.8'i polikliniklerden ve % 49.7'si diğer yataklı servislerden gönderilmiştir. Tüm suşlar disk difüzyon yöntemi ile vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Penisiline % 25.9, ampisiline % 23.1, siprofloksasine % 54.4, levofloksasine % 44.2 ve imipeneme % 19.0 oranında direnç tespit edilmiştir. Ampisiline dirençli 34 suşdan 25'i imipeneme de dirençli iken, ampisiline duyarlı olduğu halde üç suşta imipeneme direnç tespit edilmiştir. Siprofloksasine dirençli 80 suşdan 18'i levofloksasine duyarlı bulunmuştur. YDAD gentamisin ve streptomisin için sırası ile % 31.5 ve % 34.7 olarak bulunmuştur. Suşların izole edildikleri örnekler göre direnç durumları tabloda gösterilmiştir. İdrar izolatlarında nitrofurantoin direnci sadece 2 suşta saptanmıştır (Tablo).

TARTIŞMA

Enterokokların en önemli özelliği, Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajana karşı kısmi veya tam direnç göstermeleridir. Enterokokların

Tablo: Suşların izole edildikleri materyallere göre antibiyotiklere direnç durumları [n (%)].

Antibiyotikler	Kan 39 (26.5)	İdrar 80 (54.4)	Cerrahi alan 15 (10.2)	Kateter 5 (3.4)	Serviks 8 (5.4)	Toplam 147
Penisilin	11 (28)	19 (24)	6 (40)	1 (20)	1 (13)	38 (25.9)
Ampisilin	11 (28)	16 (20)	5 (33)	1 (20)	1 (13)	34 (23.1)
Gentamisin	15 (39)	22 (28)	4 (27)	2 (40)	3 (38)	46 (31.3)
Streptomisin	14 (36)	26 (33)	6 (40)	2 (40)	3 (38)	51 (34.7)
Siprofloksasin	24 (62)	44 (55)	8 (53)	1 (20)	3 (38)	80 (54.4)
Levofloksasin	21 (54)	35 (44)	7 (47)	1 (20)	1 (13)	65 (44.2)
İmipenem	8 (21)	12 (15)	5 (33)	2 (40)	1 (13)	28 (19.0)
Nitrofurantoin	TE	2 (3)	TE	TE	TE	2 (3)

Vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Gentamisin ve streptomisin için bildirilen dirençler yüksek düzey dirençtir. TE: test edilmedi.

çok sayıda antibiyotiğe intrinsek direnç göstermesinin yanında, dikkat çekici bir şekilde yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturduğu ve bu direnci aktarabildiği bilinmektedir⁽¹⁴⁾.

Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla kullanılan antibiyotikler olan ampisilin ve penisiline direnç beş yıl önce hastanemizde yaptığımız bir çalışmada sırası ile % 40.9 ve % 40.0 olarak tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Bu çalışmada ise oranların gerilediği ve % 25.9 ve % 23.1 olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ampirik tedavilerde hâlâ ampisilin seçilebilecek bir antibiyotik olduğunu desteklemektedir. Ancak endokardit gibi hayatı tehdit eden infeksiyonlar için duyarlılık sonucuna göre kullanılması uygun görünmektedir. Ülkemizden yapılan bazı araştırmalarda, ampisilin direnci % 21-30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^(1,10,20). Sonuçlarımız ülkemiz verileri ile benzer görünmektedir.

Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci plazmid kökenli aminoglikozid modifiye edici enzimlerle veya ribozomal mutasyonlarla (yalnızca streptomisin için) gelişmektedir⁽¹⁴⁾. Yüksek düzey gentamisin direnci streptomisin dışında tüm aminoglikozidlerle hücre duvarı inhibitörleri arasındaki sinerjiyi inhibe eder. Enterokoklarda ülkemizde yapılan çalışmalarda % 10-30 arasında değişen oranlarda YDAD tespit edilmiştir^(6,8). İstanbul'dan bildirilen bir çalışmada fekal enterokok izolatlarında yaklaşık % 14 oranında YDAD saptanmıştır⁽¹³⁾. Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada ise Türkiye % 48.1 oranı ile ikinci en yüksek YDAD'e sahip ülke olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda gentamisin için YDAD % 31.3 olarak bulunmuştur. Ülkemiz'de YDAD farklı oranlarda bildirilmekle birlikte, Avrupa ülkelerinden daha yüksek direnç oranlarına sahip görünmekteyiz.

Genel olarak *E.faecium*, *E.faecalis*'e göre, birçok antibiyotiğe daha dirençlidir. Ancak ilginç olarak yüksek düzey gentamisin direncinin *E.fecalis*'de, *E.faecium*'a göre daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiş olup, çoğunlukla hastaneler arasında farklı oranlar tespit edilmiştir^(19,23). Çalışmamızda tür düzeyinde ayırım yapılmadığından bu konuda yorum yapılamamıştır, ancak bu durum dirençli suşların hastane veya toplumda klonal yayılması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda siprofloksasin direnci % 54.4, levofloksasin direnci % 44.2 olarak tespit edilmiştir. Bu iki kinolon grubu antibiyotiğin farklı direnç profili göstermesi dikkat çekicidir. Kinolonların bazı bakterilere etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada *E.faecium* ve *E.fecalis* izolatları için MİK90 değerleri siprofloksasin için >128 mg/L olarak tespit ederken levofloksasin için sırası ile 64 mg/L ve 32 mg/L belirlenmiştir⁽⁷⁾. Levofloksasinin daha düşük MİK90 değerlerine sahip olması Gram pozitif etkinliğinin daha iyi olması ve daha geç kullanıma girmesi ile açıklanabilir. Başka bir çalışmada ise son yıllarda kullanıma girmiş yeni bir kinolon olan moksifloksasine direnç % 3 iken siprofloksasine direnç % 30 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Enterokok izolatlarında levofloksasinin duyarlılık testlerinde siprofloksasine tercih edilmesi ve klinik etkinliği konularında çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte ampisilin direncinin kinolonlara göre daha geride olması ve maliyet-etkinlik açısından kinolonların enterokok infeksiyonlarının tedavisinde ön plana çıkarılmaması gerektiği görüşündeyiz.

Isenberg ve ark.⁽⁹⁾ Amerika'da levofloksasin ve trovafloksasin duyarlılığını sırasıyla % 66 ve % 74, siprofloksasin duyarlılığını ise sadece % 9 olarak bildirmişlerdir. Meksika'da ise enterokoklarda siprofloksasine % 60 oranında direnç bildirilmiştir⁽²⁾. Bu değişik oranlar, muhtemelen hastaneler ve ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Beş yıl önceki hastanemiz verileri⁽⁵⁾ ile karşılaştırıldığında siprofloksasin direncinin % 26.3'den % 54.1'e yükseldiği saptanmıştır. Kinolonlara direnç yönünden yıllar içindeki değişim değerlendirildiğinde beş yıl önceye oranla ampisilin ve aminoglikozid direnci azalırken, kinolon direncinin artması kinolonların toplumda ve hastanelerde sık kullanımının bir sonucu olabilir.

Çalıştığımız tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Hastanemizde şu an için vankomisine dirençli enterokok açısından endişe duyulmamakla beraber, glikopeptidlere direncin tespitinde vankomisin agar tarama, agar dilüsyon ve E-test yöntemleri daha duyarlı olup düşük düzey direnç gösteren bazı suşların disk difüzyon ile gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Nitekim hastanemizde yaptığımız bir çalışmada vankomisine % 4.6 oranında düşük düzey direnç gösteren enterokoklar saptanmış ve bu suşların vanC genotipinde olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Ancak vanC genotipi epidemiyolojik yönden önem arzetmemektedir. Maliyet etkinlik yönüyle agar tarama, agar dilüsyon ve E-test yöntemlerinin uygulanmasına gerek görülmemiştir.

Enterokokların duyarlılık testlerinde penisilin veya ampisilin kullanılması önerilmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda her iki antibiyotiğe karşı duyarlılık araştırılmış ve sırası ile % 25.9 ve % 23.1 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu değerler birbirine oldukça yakın olmakla birlikte ampisiline duyarlı olduğu halde az sayıda suşun penisiline dirençli olduğunu göstermektedir. Kapoor ve ark.⁽¹¹⁾ pediatrik hastalardan izole edilen *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında ampisilin direncinin % 70, penisilin direncinin ise % 100 olduğunu bildirmektedir. İmipenem duyarlılığı ile korelasyonunun araştırıldığı başka bir çalışmada ise ampisilin ve penisilin duyarlılığı farklı oranlarda tespit edilmiştir⁽²¹⁾. Penisilin ve ampisiline direnç durumu farklı çıkan suşlarda bu iki antibiyotiğin MİK değerlerinin karşılaştırılması ile daha kesin bir fikre sahip olunacağı kanaatindeyiz.

İmipenem çoğunlukla *E.faecalis* suşlarına etkili (MİK₅₀=2 µg/ml) iken, *E.faecium* suşlarına etkisizdir (MİK₅₀=16 µg/ml)⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda imipeneme 28 suşta (% 19.0) direnç tespit edilmiştir. Bu çalışmada enterokokların tür düzeyinde

ayrımının yapılmamış olması sebebi ile bu yönde yorum yapılamamış ve bunun çalışmamızı sınırlayan bir faktör olduğu düşünülmüştür. Ampisiline dirençli olduğu halde 9 suş imipeneme duyarlıdır. Bu farklılık bazı suşların muhtemelen beta-laktamaz üretiyor olması ile açıklanabilir. Beta-laktamaz üretimi bu çalışmada araştırılmamıştır. Ancak hastanemizde yakın dönemde yapılan bir çalışmada enterokoklar arasında beta-laktamaz üretimi araştırılmış ve hiç bir suşta tespit edilmemiştir (baskıda).

E.faecalis infeksiyonlarında imipenem kullanımı FDA tarafından onaylanmakla birlikte duyarlılık testleri konusunda NCCLS önerisi yoktur⁽²¹⁾. Weinstein ve ark⁽²¹⁾'in yaptığı bir çalışmada disk difüzyon yöntemi ile ampisilin ve imipenem duyarlılığının uygunluğu *E.faecalis* suşlarında % 98, *E.faecium* suşlarında % 92 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda üç suş ampisiline duyarlı olduğu halde imipeneme dirençlidir. Ampisiline duyarlı olduğu halde imipeneme dirençli *E.faecium* suşlarında penisilin bağlayan protein (PBP)5'in aşırı üretimini bu dirençten sorumlu olabileceği bildirilmektedir⁽³⁾.

İdrar kökenli enterokok suşlarında nitrofurantoin duyarlılığı (% 97.5) oldukça iyi görünmektedir. Genellikle enterokoklar arasında nitrofurantoin direnç oranı düşük olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. Yapılan bir çalışmada idrardan izole edilen vankomisine dirençli enterokok suşlarının sadece % 0.3-0.6'sının nitrofurantoin dirençli olduğu tespit edilmiştir⁽²²⁾. Ancak bu antibiyotigin enterokoklarla oluşan üriner sistem infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili klinik veriler azdır.

Sonuç olarak yöremizde enterokoklarda penisilin ve ampisilin direncinin beş yıl önceki verilere göre azaldığı, hayatı tehdit etmeyen infeksiyonlarda hâlâ ilk tercih edilebilecek antibiyotikler olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Bununla birlikte, YDAD'nin hâlâ yüksek düzeylerde olması, hayatı tehdit eden infeksiyonlarda bu direnci gözönüne alarak dikkatli kullanmayı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre özet kitabı, s.154, Antalya (1998).
2. Calderon-Jaimes E, Arredondo-Garcia JL, Aguilar-Ituarte F, Garcia-Roca P: In vitro antimicrobial susceptibility in clinical isolates of Enterococcus species, Salud Publica Mex 2003;45:96.
3. El Amin N, Lund B, Tjernlund A, Lundberg C, Jalakas K, Wretling B: Mechanisms of resistance to imipenem in imipenem-resistant, ampicillin-sensitive Enterococcus faecium, APMIS 2001;109:791.
4. Ersoy Y, Sönmez E, Young HJ, Ağel E, Durmaz B: Malatya ve komşu illerden izole edilen enterokok izolatlarındaki glikopeptid direnci, Mikrobiyol Bült 2001;35:197.
5. Ersoy Y, Şerefhanoglu K, Dinç But A, Fırat M, Bilişik G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokokların bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, 10. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre özet kitabı, poster 10/33, Adana (2002).
6. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıttürk S: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozit direncinin araştırılması, ANKEM Derg 2002; 16:96.
7. Harnett SJ, Fraise AP, Andrews JM, Jevons G, Brenwald NP, Wise R: Comparative study of the in vitro activity of a new fluoroquinolone, ABT-492, J Antimicrob Chemother 2004;53:783.
8. Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel MA: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci, İnfeksiyon Derg 1997;11:7.
9. Isenberg HD, Alperstein P, France K: In vitro susceptibility of recent gram-positive isolates to ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin, Diagn Microbiol Infect Dis 1998;32:115.
10. Kaçmaz B, Akca G, Çağlar K, Sultan N: Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık, ANKEM Derg 2003;17:28.
11. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M: Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India, Jpn J Infect Dis 2005; 58:101.
12. Miskeen PA, Deodhar L: Antimicrobial susceptibility pattern of Enterococcus species from urinary tract infections, J Assoc Physicians India 2002;50: 378.
13. Moaddab SR, Rafi A: Prevalence of vancomycin and high level aminoglycoside resistant enterococci among high-risk patients, Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34:849.
14. Moellering RC: Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species, "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s.2147-56, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
15. Murray BE: The life and times of the enterococcus, Clin Microbiol Rev 1990;3:46.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance Standards for Antimicrobial disk susceptibility Tests, 1st ed., Approved Standard M2-A7, NCCLS, Villanova, Pa (2002).
17. Quinones D, Goni P, Rubio MC, Duran E, Gomez-Lus R: Enterococci spp. isolated from Cuba: species frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile, Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:63.
18. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Voss A: Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:816.
19. Simonsen GS, Smabrekke L, Monnet DL et al: Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals, J Antimicrob Chemoter 2003; 51:323.
20. Şekercioğlu AO, Vural T, Ögünç D, Çolak D: Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin identifikasyonu, antibiyotiklere duyarlılıkları, yüksek düzey gentamisin direnç özelliklerinin ve beta-laktamaz aktiviteilerinin araştırılması, XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre özet kitabı, s.154, Antalya (1998).
21. Weinstein MP, Mirrett S, Kannagara S, Monahan J, Harrell LJ, Wilson

- AC, Reller LB: Multicenter evaluation of use of penicillin and ampicillin as surrogates for in vitro testing of susceptibility of enterococci to imipenem, *J Clin Microbiol* 2004;42:3747.
22. Zhanel GG, Laing NM, Nichol KA et al: Antibiotic activity against urinary tract infection (UTI) isolates of vancomycin-resistant enterococci (VRE): results from the 2002 North American Vancomycin Resistant Enterococci Susceptibility Study (NAVRESS), *J Antimicrob Chemother* 2002;52:382.
23. Zouain MG, Araj GF: Antimicrobial resistance of enterococci in Lebanon, *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:209.