

Enterokoklarda Penisilin-Aminoglikozid Sinerjisinin Araştırılması

Teoman Çınar¹, Hakan Leblebicioğlu¹, Cafer Eroğlu¹, Mustafa Sünbül¹, Şaban Esen¹, Murat Günaydın²

Özet: Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarına karşı penisilin ile aminoglikozid kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm izolatlarda beta-laktamaz testi negatifti. Buynon mikrodilüsyon yöntemiyle 111 enterokok suşundan % 52.3'ü penisiline dirençli (MİK \geq 16 μ g/ml) idi. Agar tarama testi ile 111 enterokok suşundan 56 (%50.5)'sı yüksek düzey gentamisin direnci, 46 (%41.4)'sı yüksek düzey streptomisin direnci gösterdi. Yüksek düzey gentamisin direnci olan enterokoklara karşı penisilin-gentamisin, penisilin-amikasin kombinasyonlarında sinerjik ilişki gözlenmedi. Yüksek düzey streptomisin direnci olan suşlara karşı penisilin-streptomisin kombinasyonu sinerji göstermedi. Sonuç olarak yüksek düzey aminoglikozid direnci gösteren enterokok suşlarına karşı penisilin-aminoglikozid sinerjisi gözlenmemiştir. Bu nedenle yüksek düzey aminoglikozid direnci olan enterokokların neden olduğu infeksiyonlarda beta-laktam antibiyotik+aminoglikozid kombinasyonu kullanılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Enterococcus, yüksek düzey aminoglikozid direnci, sinerji.

Summary: Detection of penicillin-aminoglycoside synergy against enterococci. The purpose of the study is to determine the synergistic effect of penicillin and aminoglycosides against clinical isolates of enterococci. Test for beta-lactamase production were negative for all isolates. 52.3% of 111 enterococci were resistant to penicillin (MIC \geq 16 μ g/ml) by broth dilution. Of the 111 enterococci, the rate of high-level resistance to gentamicin was found 50.5%, and to streptomycin 41.4%. Neither penicillin and gentamicin nor penicillin and amikacin showed synergistic effect against strains of high-level resistance to gentamicin. There was no synergistic effect of penicillin and streptomycin combination against strains of high-level resistance to streptomycin. In conclusion, penicillin-aminoglycoside synergy was not observed in high-level aminoglycoside-resistant enterococci. In case of high-level resistance to aminoglycosides in enterococci, beta-lactam and aminoglycosides combinations should not be used.

Key Words: Enterococcus, high-level aminoglycoside resistance, synergy.

Giriş

Enterokoklar aminoglikozid antibiyotiklere düşük düzeyde intrinsek olarak dirençlidir. Streptomisin ve kanamisinini minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) 250 μ g/ml civarında iken, gentamisin için bu değer 8-32 μ g/ml'dir. Direncin nedeni, enterokok bakterisi duvarının bu antibiyotiklere karşı geçirgenliğinin düşük olmasıdır (1). Aminoglikozid antibiyotikler, beta-laktam antibiyotik ya da vankomisin gibi hücre duvar sentezini engelleyen bir antibiyotikle kombine edilecek olursa, aminoglikozid MİK değerlerinde önemli düşüşler elde edilebilir (1-4). Penisilinler hücre duvar sentezini engellerler ve hasarlanan hücre duvarından aminoglikozid antibiyotikler daha kolay geçebilir. Sonuçta enterokoklara karşı beta-laktam veya glikopeptid antibiyotiklerle aminoglikozidlerin kombinasyonu sinerjistik etki gösterir (1). Yüksek düzey aminoglikozid direncinde bu sinerjistik etki ortadan kalkmaktadır.

Beta-laktam aminoglikozid kombinasyonunun in vitro etkinliğinin değerlendirilmesinde "dama tahtası", zaman-ölüm eğrisi yöntemleri ve E testi kullanılabilir (5,6). Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarına karşı penisilin ve aminoglikozid (gentamisin, streptomisin ve amikasin) kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

- (1) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun
- (2) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Yöntemler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mart 1997-Eylül 1997 tarihleri arasında kan, periton sıvısı, idrar, eksüda, yara ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) gibi bölgelerden izole edilen hastane infeksiyonu etkeni 111 farklı enterokok suşu çalışma kapsamına alındı.

İdentifikasyon: Enterokokların identifikasyonunda Gram boyanması, katalaz testi, %40 safra içeren eskülinli besiyerinde eskülin hidrolizi ve %6.5 NaCl içeren beyin-kalp infüzyon buyyonunda üreme özellikleri araştırıldı. Safra-eskülin besiyerinde ve %6.5 NaCl içeren beyin-kalp infüzyon buyyonunda üreyen katalaz-negatif suşlar enterokok olarak kabul edildi (7). Tüm enterokoklar API20 STREP (bioMerieux) metodu ile tür düzeyinde tanımlandı.

Beta-Laktamaz Yapımı: Enterokokların beta-laktamaz üretilip üretilmediği nitrosefin içeren beta-laktamaz çubukları (Oxoid) kullanılarak araştırıldı. Üretici firmanın önerileri, saf enterokok kolonilerine değiştirilen çubukların 5 dakika, test negatifse 15 dakika nemli ve steril ortamda bekletilmesi; çubuklar sarı renkten pembe-kırmızı renge döndüğünde o suşun beta-laktamaz-pozitif olarak değerlendirilmesi biçimindedir.

Yüksek Düzey Aminoglikozid Direncinin Saptanması: 10⁶ μ l bakteri süspansiyonu, 500 μ g/ml gentamisin (Fako İlaçları A.Ş.) içeren beyin-kalp infüzyon agarının kuru yüzeyine son bakteri inokülümü 10⁶ koloni/ml olacak şekilde steril otoma-

Tablo 1. Penisilin ve Aminoglikozidlerin Enterokoklara Karşı MİK Değerlerinin Dağılımı

Antibiyotik	MİK (µg/ml)											
	0.25	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	≥2048
Penisilin	-	24	10	19	15	6	2	9	18	8	-	-
Gentamisin	-	1	4	8	19	11	9	1	2	1	4	51
Streptomisin	-	-	-	-	5	8	17	14	11	10	-	46
Amikasin	1	1	-	1	4	9	19	27	28	14	6	1

* Taralı alanlar penisilin direncini veya yüksek düzey aminoglikozid direncini göstermektedir.

tik pipetle inoküle edildi. 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Streptomisin için eğer 24 saat sonunda üreme saptanmadıysa inkübasyon 48 saate uzatıldı. Bir koloni üzerindeki üremeler dirençlilik olarak değerlendirildi (8). Kontrol suşu olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 kullanıldı.

Antibiyotik Kombinasyonlarında Etkinin Değerlendirilmesi: Sinerji çalışmalarında modifiye "dama tahtası" tekniği kullanıldı. Mueller-Hinton buyyonunda mikrodilüsyon yöntemiyle penisilin, gentamisin, streptomisin ve amikasin; ayrıca penisilin + gentamisin (P+G), penisilin + streptomisin (P+S) ve penisilin + amikasin (P+A) kombinasyonlarının enterokoklara karşı etkinliği araştırıldı.

Penisilin G (Sigma), gentamisin, amikasin (Fako İlaçları A.Ş.) ve streptomisin (Sigma) stok solüsyonları hazırlandı. Antibiyotikler 1-2048 µg/ml konsantrasyonlarında test edildi. Ancak MİK 1 µg/ml saptanan suşlar için test daha düşük konsantrasyonlarda tekrarlandı. Antibiyotikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİK indeksi) kullanıldı (5).

FİK indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\frac{(A)}{(MİK_A)} + \frac{(B)}{(MİK_B)} = FİK_A + FİK_B = FİK \text{ indeksi}$$

- (A)= Kombinasyonda A ilacının MİK değeri
 (B)= Kombinasyonda B ilacının MİK değeri
 (MİK_A)=Tek başına A ilacının MİK değeri
 (MİK_B)=Tek başına B ilacının MİK değeri
 (FİK)= Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon

Çalışmamızda FİK indeksi ≤ 0.5 sinerjizm, FİK indeksi >0.5-≤4 indifferans, FİK indeksi > 4 antagonizm olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

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

Buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle 111 enterokok suşunun 58 (%52.3)'ü penisiline dirençli (MİK≥16µg/ml); 53 (%47.7)'ü penisiline duyarlı (MİK ≤ 8µg/ml) olarak saptandı.

111 enterokok suşundan 56 (%50.5)'sı yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD), (agar tarama ile MİK > 500 µg/ml); 46 (%41.4)'sı yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) (agar tarama ile MİK > 2000 µg/ml) göstermiştir. Penisilin, gentamisin, streptomisin ve amikasin ile enterokoklara karşı elde edilen MİK değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Modifiye "dama tahtası" yöntemiyle penisilin ile aminoglikozid antibiyotikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre YDGD gösteren enterokok suşlarının tamamında penisilin-gentamisin ve penisilin-amikasin kombinasyonlarında herhangi bir sinerjik ilişki gözlenmezken; penisilin-gentamisin kombinasyonu düşük düzeyde gentamisin direnci gösteren suşların %32.7'sine karşı, penisilin-amikasin kombinasyonu ise %41.8'sine karşı sinerjik bulunmuştur. Buna karşılık penisilin-streptomisin kombinasyonu, YDGD gösteren enterokok suşlarına karşı sinerjik bulunmuştur (Tablo 2).

Penisilin-streptomisin kombinasyonu, YDSD gösteren izolatların hiçbirine karşı sinerjik bulunmazken; penisilin-gentamisin kombinasyonu ile bu suşların %10.9'una karşı, penisilin-amikasin kombinasyonu ile de %4.3'üne karşı sinerji gözlen-

Tablo 2. Gentamisine Direnç Durumuna Göre Penisilin ile Aminoglikozid Antibiyotikler Arasındaki İlişki

Kombinasyon	Etki	Gentamisine Yüksek Düzey Direnç		Gentamisine Düşük Düzey Direnç	
		n	(%)	n	(%)
Penisilin + Gentamisin	İndiferans	50	(89.3)	37	(67.3)
	Sinerji	-	-	18	(32.7)
Penisilin + Streptomisin	Antagonizm	6	(10.7)	-	-
	İndiferans	41	(73.2)	43	(78.2)
	Sinerji	10	(17.9)	11	(20.0)
Penisilin + Amikasin	Antagonizm	5	(8.9)	1	(1.8)
	İndiferans	34	(60.7)	21	(38.2)
	Sinerji	-	-	23	(41.8)
	Antagonizm	22	(30.3)	11	(20.0)

İndiferans: FİK indeksi 0.5-≤ 4 arası, Sinerji: FİK indeksi ≤ 0.5, Antagonizm: FİK indeksi > 4

Tablo 3. Streptomisine Direnç Durumuna Göre Penisilin ile Aminoglikozid Antibiyotikler Arasındaki İlişki

Kombinasyon	Etki	Streptomisine		Streptomisine	
		Yüksek Düzey Direnç		Düşük Düzey Direnç	
		n	(%)	n	(%)
Penisilin + Gentamisin	İndiferans	38	(82.6)	49	(75.4)
	Sinerji	5	(10.9)	13	(20.0)
	Antagonizm	3	(6.5)	3	(4.6)
Penisilin + Streptomisin	İndiferans	40	(87.0)	44	(67.7)
	Sinerji	-	-	21	(32.3)
	Antagonizm	6	(13.0)	-	-
Penisilin + Amikasin	İndiferans	23	(50.0)	32	(49.2)
	Sinerji	2	(4.3)	21	(32.3)
	Antagonizm	21	(45.7)	12	(18.5)

İndiferans: FİK indeksi 0.5-≤ 4 arası, Sinerji: FİK indeksi ≤0.5, Antagonizm: FİK indeksi >4

miştir. Penisilin-streptomisin kombinasyonunun, streptomisine düşük düzeyde dirençli izolatların ise %32.3'üne karşı sinerjik olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

İrdeleme

Hastane infeksiyonu etkeni enterokok suşlarının çoğunluğunu *E. faecalis* oluşturdu. Çalışmamızda enterokok kökenlerinde beta-laktamaz yapımı saptanmadı. Enterokoklarda beta-laktamaz yapımı olmasına karşın halen Türkiye'den beta-laktamaz yapan enterokok suşu bildirilmemiştir. Penisiline dirençli olarak saptanan 58 (%52.2) enterokok suşunda beta-laktamaz yapımının olmaması nedeniyle, penisilin direnci olasılıkla düşük afiniteli penisilin bağlayıcı proteinlerin (özellikle PBP5) aşırı üretimine bağlı olabilir (10).

Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci prevalansında gidecek artış görülmektedir (11). Çalışmamızda da enterokok suşlarında gentamisine %50.5, streptomisine %41.4 yüksek düzeyde direnç belirlendi.

Penisilin-aminoglikozid kombinasyonları arasındaki antibiyotik ilişkisi modifiye "dama tahtası" yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu yöntem, in vitro antimikrobiyal kombinasyonların değerlendirilmesinin basit olması, mikrodilüsyon sistemlerinin kullanıldığı laboratuvarlarda rahatlıkla uygulanabilmesi nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Zaman-ölüm eğrisi yöntemi ise bakteriyostatik ve bakterisid aktiviteyi zamana karşı gösteren, sık kullanılan bir sinerji testidir. Zaman alıcı, uygulaması zor ve dikkat gerektiren bir methodur. Dama tahtası metodunun tersine antimikrobiyal ilişkiyi dinamik olarak gösterir. Uygulama zorluğu ve sınırlı sayıda antibiyotik ile yapılabilmesi bu testin dezavantajlarıdır. "Dama tahtası" ve zaman-ölüm metodu ile yapılan mukayeseli çalışmaların bir kısmında uyum gözlenmişken bazı çalışmalarda "dama tahtası" metodunun yetersizliği gösterilmiştir (5,6).

Klinikte önemli bir problem olan ve YDGD'ne neden olan AAC(6)-APH(2'') enzimini üreten enterokok izolatlarında penisilin-gentamisin sinerjisinin kaybolduğu ifade edilmiştir (12-16). Benzer şekilde penisilin-gentamisin kombinasyonu, YDGD saptadığımız suşların hiçbirine karşı sinerjik bir ilişki göstermemiştir (Tablo 2). YDGD saptanan suşlar, streptomisin hariç klinikte kullanılan öteki aminoglikozidlere (gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin) de yüksek düzeyde diren-

cin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta bu aminoglikozidlerin beta-laktam bir antibiyotikle kombinasyonundan beklenecek sinerjinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır (16,17). Bizim çalışmamızda da benzer özellikler gözlenmiş, penisilin-amikasin kombinasyonu, YDGD saptanan suşların hiçbirine karşı sinerjik ilişki göstermemiştir (Tablo 2). Bu bulguların tersine penisilin-gentamisin kombinasyonu, gentamisine duyarlı izolatların % 32.7'sine; penisilin-amikasin kombinasyonu ise bu izolatların %41.8'ine sinerji göstermiştir.

Bantar ve arkadaşları (18), *E. faecalis* suşları için antibiyotikler arasındaki ilişkiyi zaman-ölüm eğrisi çalışmaları ile değerlendirmişler; YDGD olan 11 suş saptayarak bizim verilerimizde olduğu gibi penisilin ile sinerjistik etkinin bu suşların tümüne karşı kaybolmuş olduğunu, düşük düzeyde direnç gösteren 7 suşun tamamına karşı ise penisilin-gentamisin sinerjizminin bulunduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda aminoglikozidlere düşük düzeyli direnç gösteren suşlarda da penisilin kombinasyonlarındaki sinerji oranlarının düşük görülmesi, mikrodilüsyon "dama tahtası" tekniğinin kendisinden kaynaklanan değişkenlikler nedeniyle olabileceği gibi, testin dizaynından da ileri gelmiş olabilir (19).

Benzer şekilde YDSD gelişen enterokok izolatlarında streptomisinin bir beta-laktam antibiyotik ile kombinasyonunda sinerjik etkinin kaybolduğu rapor edilmiştir (12). YDSD gelişmesine neden olan esas mekanizma, streptomisinin modifikasyonuna yol açan bir ANT(6) enzimidir (16). Klinikte nadir görülen diğer bir direnç tipi de *E. faecalis*'te görülen ribozomal mutasyonlardır (20). Streptomisine spesifik olan bu direnç tipine sahip olan suş, YDGD göstermediği için penisilin-gentamisin sinerjisi devam eder (21). Elde ettiğimiz YDSD gösteren 46 enterokok suşundan hiçbirisinde penisilin-streptomisin kombinasyonunda sinerjistik ilişki gözlenmemiştir. Bu antibiyotik kombinasyonunun, streptomisine düşük düzeyde direnç gösteren 65 suşun 21 (%32.3)'üne karşı ise sinerji gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, penisilin-gentamisin kombinasyonunun, YDSD gösteren 46 izolatın 5 (%10.9)'üne karşı (Tablo 3); penisilin-streptomisin kombinasyonunun, YDGD gösteren 56 izolatın 10'una karşı (Tablo 2) sinerjik olması, gentamisin ve streptomisin arasındaki direnç mekanizmalarının farklı enzimlerle meydana geldiğini desteklemektedir.

Agar dilüsyon yöntemi ile gentamisin için 512 µg/ml ve

streptomisin için 256-1024 µg/ml MİK düzeyleri orta derecede aminoglikozid direnci (ODAD) olarak tanımlanmıştır. Bantar ve arkadaşları (18) ODAD gösteren *E. faecalis* suşları için antibiyotikler arasındaki ilişkiyi zaman-ölüm eğrisi çalışmalarını ile değerlendirmişler; orta derecede gentamisin direnci (ODGD) gösteren 3 suş ve orta derecede streptomisin direnci (ODSD) gösteren 11 suş saptamışlardır. Bu suşların tamamına karşı her iki aminoglikozidin de penisilin ile sinerjik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ODGD (buyyon mikrodilüsyon ile MİK 512 µg/ml, agar tarama ile MİK 500 µg/ml) gösteren sadece 1 suş saptanmıştır. Penisilin-gentamisin kombinasyonunun bu izolata karşı etkisi indifferans biçiminde olmuştur. Buna karşılık ODSD (256-1024 µg/ml) gösteren 21 suş saptanmış, bunların da 5'ine karşı penisilin-streptomisin kombinasyonunun sinerjik olduğu gözlenmiştir.

Torres ve arkadaşları (20) *E. faecium*'da penisilin direnci ve penisilin-gentamisin sinerjisini değerlendirdikleri bir çalışmada, penisiline dirençli *E. faecium* suşlarına karşı -eğer YDGD yoksa- penisilinle gentamisin arasında sinerji gözlemişlerdir. Ancak burada penisilin konsantrasyonunun penisilin MİK değerinin bir buçuk katı kadar olması gerektiği belirtilmiştir. İzole ettiğimiz penisiline dirençli (MİK 16-512 µg/ml) 58 suştan sadece 12 tanesi YDGD göstermiştir. Bu izolatlardan 4'üne karşı penisilin-gentamisin antibiyotikleri arasında sinerjik bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, enterokoklar giderek artan oranlarda nozokomial enfeksiyonlara yol açmakta ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere yüksek düzeyde direnç göstermektedirler. Çalışmamız YDGD varlığında penisilin, gentamisin ve amikasin ile kombinasyonlarında sinerjinin kaybolduğunu destekler görülmektedir. Benzer şekilde YDSD varlığında, penisilin streptomisinle kombinasyonunda da sinerjinin kaybolduğu, ancak gentamisin direncinin bundan etkilenmediğini düşündürmektedir. Bu nedenle tedavi başarısızlıklarını engellemek için enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci mutlaka araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ünal S. İnfektif endokardit: sorun bakteriler, stafilokok ve enterokok. *Ankem Derg* 1993; 7: 167-73
2. Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 63-71
3. Moellering RC. Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1826-35
4. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. *Ankem Derg* 1995;9:1-7
5. Eliopoulos GM, Moellering RC. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Willkins, 1996: 502-78
6. White RL, Burgess DS, Mandura M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1914-8
7. Facklam RR, Sahn DF. Enterococcus. In: Murray, PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington: ASM Press, 1995: 308-14
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. 4th ed. Approved Standard. M7A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1997
9. Wootton M, Hedges JA, Bowker KE, Holt HA, Reeves DS. A critical assessment of the agar dilution checkerboard technique for studying in-vitro antimicrobial interactions using a representative b-lactam, aminoglycoside and fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother* 1994; 40: 2550-4
10. Landman D, Quale JM. management of infections due to resistant enterococci: a review of therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 161-70
11. Leclercq R, Dutka-Malen S, Birisson-Noel A, et al. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 495-501
12. Torres C, Tenorio C, Lantero M, Zarazaga M, Baquero F. Detection of aminoglycoside-penicillin synergy against Enterococcus faecium using high-content aminoglycoside disks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 878-82
13. 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
14. Hoşgör M, Ulusoy S, Özinel MA, Tünger A, Tokbaş A. Aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç gösteren enterokokların değişik antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1994; 8: 115-7
15. Simjee S, Gill MJ. Gene transfer, gentamicin resistance and enterococci. *J Hosp Infect* 1997; 36: 249-59
16. Nicoletti G, Stefani S. Enterococci: susceptibility patterns and therapeutic options. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:33-7
17. Bantar CE, Micucci M, Canigia LF, Smayewsky J, Bianchini HM. Synergy characterization for Enterococcus faecalis strains displaying moderately high-level gentamicin and streptomycin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 31: 1921-3
18. Smith CE, Foleno BE, Barrett JF, Frosco MB. Assessment of the synergistic interactions of levofloxacin and ampicillin against Enterococcus faecium by the checkerboard agar dilution and time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27: 85-92
19. Torres C, Tenorio C, Lantero M, Gastanares MJ, Baquero F. High-level penicillin resistance and penicillin-gentamicin synergy in Enterococcus faecium. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2427-31
20. Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24: 80-4