



2000-2021 Yılları Arasında İzole Edilen *Enterococcus faecium* Suşlarında Direnç ve Virülans Genlerinin Moleküler Karakterizasyonu; Sistemik Derleme

Molecular Characterization of Resistance and Virulence Genes in *Enterococcus faecium* Strains Isolated Between 2000-2021; Systematic Review

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ¹(iD), İmdat KILBAŞ²(iD), İhsan Hakkı ÇİFTÇİ³(iD)

¹ Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Makale atfı: Kahraman Kılbaş EP, Kılbaş İ, Çiftçi İH. 2000-2021 yılları arasında izole edilen *Enterococcus faecium* suşlarında direnç ve virülans genlerinin moleküler karakterizasyonu; sistemik derleme. FLORA 2022;27(4):637-47.

ÖZ

Giriş: Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) yayılması sağlık kurumlarında özellikle riskli grupta bulunan hastalar için büyük bir tehdittir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin farklı yerlerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşlarında saptanan antibiyotik direnç genleri, virülans genleri ve eşlik eden diğer faktörlerin ortaya konmasıdır.

Materyal ve Metod: Bu amaçla, Ocak 2000-Eylül 2021 tarihleri arasında farklı elektronik veritabanları kullanarak sistemik bir arama gerçekleştirildi. Toplam 17 çalışma sistemik derleme kapsamında değerlendirildi.

Bulgular: vanA geni en fazla 2000-2007 yılları arasında saptanmış olup yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. vanB geni prevalansı en fazla 2008-2013 yılları arasında görülmüş olup yıllara göre istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). vanA geni en fazla Doğu Anadolu, Karadeniz, Akdeniz ve Ege, vanB İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde saptandı. vanC geni ile ilişkili hiç bir bildirim rastlanmadı. Çalışmamızda tüm suşların E. faecium olması nedeniyle vanC gen bölgesinin hiç bildirilmemiş olması beklenen bir bulgudur. esp ve hyl genleri 2014-2021 yılları arasında en fazla görüldü.

Sonuç: Direnç ve virülans genlerinin bakteriler arasında yaygınlaşması, tedavi seçeneklerini kısıtlaması nedeniyle büyük bir endişe konusudur. Özellikle sağlık bakımıyla ilişkili VRE infeksiyonlarını önlemek amacıyla etkili önlemler alınmalı, her bir kurum kendi direnç verilerinin bildirimini yapmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus* spp.; Antibiyotik direnci; vanA; vanB; Virülans genleri

ABSTRACT

Molecular Characterization of Resistance and Virulence Genes in *Enterococcus faecium* Strains Isolated Between 2000-2021; Systematic Review

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ¹, İmdat KILBAŞ², İhsan Hakkı ÇİFTÇİ³

¹ Medical Laboratory Techniques Program, Fenerbahçe University Vocational School of Health Services, İstanbul, Türkiye

² İstanbul University, Institute of Health Sciences, PhD in Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye

³ Department of Medical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Türkiye

Introduction: The spread of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) is a major threat in healthcare institutions, especially for patients in the risk group. The aim of this study is to reveal the antibiotic resistance genes, virulence genes and other accompanying factors detected in vancomycin resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from various clinical specimens in different parts of Türkiye.

Material and Methods: For this purpose, a systematic search was carried out using different electronic databases between January 2000 and September 2021. A total of 17 studies were evaluated within the scope of systematic review.

Results: The *vanA* gene was detected the most between the years 2000-2007, and no statistically significant difference was found according to the years. The prevalence of the *vanB* gene was highest between 2008 and 2013, and no statistical difference was found according to the years ($p > 0.05$). The *vanA* gene was mostly detected in Eastern Anatolia, Black Sea, Mediterranean and Aegean, *vanB* Central Anatolia and Southeastern Anatolia regions. No reports related to the *vanC* gene were found. Since all strains were *E. faecium* in our study, it is an expected finding that the *vanC* gene region was never reported. The *esp* and *hyl* gene between 2014-2021.

Conclusion: The prevalence of resistance and virulence genes among bacteria is a matter of great concern, limiting treatment options. In particular, effective measures should be taken to prevent healthcare-associated VRE infections, and each institution should report its own resistance data.

Key Words: *Enterococcus spp.*; Antibiotic resistance; *vanA*; *vanB*; Virulence genes

GİRİŞ

Enterokok türleri, *Firmicutes* şubesinde yer alan laktik asit bakterilerine ait gram-pozitif bakteri olup^[1]; olumsuz çevresel koşullarını tolere edebilen, memeliler, kuşlar, ve sürtünge dahil olmak üzere neredeyse tüm kara hayvanlarının ortak mikrobiyota bileşenidir^[2,3]. Endokardit, septisemi ve idrar yolu infeksiyonları (İYE) gibi ciddi infeksiyonlara neden olan enterokok türleri insan bağırsak mikrobiyotasında da bulunurlar^[4]. Enterokok türlerinin etken olduğu infeksiyonların insidansındaki artış, immünsupresyon, hematoloji ve onkoloji hastaları için uzun/yoğun tedaviler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve çoklu ilaca dirençli enterokok türlerinin yayılmasının engellenememesi gibi etkenlere bağlıdır^[5].

Enterokok infeksiyonlarında bakterinin intrinsek direnç mekanizmaları nedeniyle, tedavi seçenekleri sınırlıdır ve diğer bakterilerden direnç genlerinin aktarımı tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. Tedavide ilk seçenek, ayrı ayrı veya sinerjik bakterisidal kombinasyon halinde β -laktam ve aminoglikozit antibiyotiklerdir^[6]. Vankomisin ve teikoplanin

gibi glikopeptid antibiyotikler, β -laktama dirençli enterokok türlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde veya ciddi β -laktam alerjileri olan hastalarda ikinci seçenek ilaçlar olarak kullanılmaktadır^[7]. Ancak vankomisine dirençli enterokok türleri arasında hızla yaygınlaşmakta, hatta vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) küresel sağlık sorunu olarak ifade edilmektedir^[8].

Enterokok türlerinde vankomisine direnç, plazmitler tarafından kodlanan *vanA* ve *vanB*, kromozomlar tarafından kodlanan *vanC*, *vanD* ve *vanG* genleri ile gelişir. Bunlar arasında en yaygın çoklu ilaç direnci (MDR) genleri *vanA* ve *vanB*'dir^[9,10].

Ayrıca enterokok türlerinin antibiyotiklere direnç dışında sahip oldukları virülans faktörlerinin ortaya konması ilişkili infeksiyonların epidemiyolojisi ya da izlemi açısından önem taşır^[11]. Bu yüzden infeksiyonu oluşturan patojenin epitel dokuya tutunma, biyofilm oluşumu, bağ dokusu içinde yayılım, kollajenin parçalanması ve hemoliz gibi virülans faktörlerini kodlayan *esp*, *hyl*, *gelE*, *asa1* ve *cyj* gen bölgelerinin varlığının gösterilmesi önemlidir^[12].

Günümüzde hastane infeksiyonlarına yol açan bakteriyel etkenler arasında ilk sıralarda yer alan enterokok türleri, hem direnç hem de virülans faktörlerinin varlığı ile epidemiyolojik olarak daha önemli hale gelmiştir. Enterokok türlerinin direnç ve virülans genleri hakkında yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin farklı yerlerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş VRE suslarında saptanan antibiyotik direnç genleri, virülans genleri ve eşlik eden diğer faktörlerin ortaya konmasıdır. Çalışma ile elde edilen verilerin ülkemizdeki enterokok kaynaklı infeksiyonların tedavisine, söz konusu virülans faktörleri ve antibiyotik direnç genleri hakkında farkındalığı arttırarak katkı sağlanacağı inancındayız.

GEREÇ ve YÖNTEM

Literatür Tarama

Ocak 2000-Eylül 2021 tarihleri arasında Pubmed, Medline, EMBASE, Web of Science, EBSCO ve Google Scholar dahil olmak üzere farklı elektronik veri tabanları kullanarak sistematik bir arama gerçekleştirildi. Tarama İngilizce ve Türkçe dillerinde "enterokok", "enterokok direnç genleri", "enterokokların virülans genleri", "vankomisine dirençli enterokoklar", "Türkiye", "Enterococci", "Enterococcal resistance genes", "vanComycin resistant Enterococci", "Turkey" terimleri kullanarak yapıldı.

Literatür, çalışmada kullanılan anahtar kelimelerle üç bağımsız yazar tarafından, başlıkları ve özetleri ilişki düzeyi açısından tarandı. Yapılan ayrıntılı değerlendirme sonrasında dahil edilme kriterlerini karşılayan orijinal makalelerin verileri çalışma kapsamında değerlendirildi.

Dahil Edilme Kriterleri

Ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış makalelerden veri tabanlarında tam metnine ulaşılabilen, *E. faecium* türlerinde antibiyotik direnç ve/veya virülans genlerini araştıran, Türkiye'deki hastanelerde yapılan, numune sayısı dörtten az olmayan, çalışmalarda antibiyotik direncinin belirlenmesinde EUCAST ve CLSI sınır değerleri kullanan, Ocak 2000-Eylül 2021 tarihleri arasında yayınlanmış ve yayım dili Türkçe ya da İngilizce olan, *E. faecium* türlerinde antibiyotik direnç ve/veya virülans genlerini polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya tüm genom dizileme (WGS) ile ge-

notipik yöntemler uygulayarak araştıran çalışmalar sistematik derlemeye dahil edildi.

Bu çalışmalara ek olarak, direnç genlerinin yanında izolatların çeşitli antibiyotik direnç/duyarlılık verilerinin bildirimleri de dikkate alınmıştır.

Dışlama Kriterleri

Tam metnine ulaşılmayan, Türkiye verisi sunmayan, numune sayısı altıdan az olan, antibiyotik direnç ve/veya virülans genlerini PCR veya WGS ile irdelemeyen çalışmalar dışlanmıştır. Kriterlerle uyumluluk açısından yapılan incelemelerde sayısal veriler, gen bölgeleri, duyarlılık ve direnç durumlarıyla ilgili veriler ve istatistiksel tutarlılık kontrol edildi. Tez, derleme, vaka sunumu, ve sözlü/yazılı bildiri vb. çalışmalar değerlendirilme dışında tutuldu.

Veri Analizi

Tüm veri tabanlarından elde edilen toplam 17 çalışmadan; ilk yazarın adı, yayın yılı, çalışmalara dahil edilen numune sayısı, numune türü, çalışmanın yapıldığı bölge, hastaların tedavi gördükleri klinikler (yoğun bakım/servis), bakterinin türü ve gen bölgeleri bilgileri çıkarıldı (Tablo 2). İki bağımsız yazar, dahil edilen makalelerden tüm verileri sayısal verilere dönüştürdü ve sonuçlar üçüncü bir yazar tarafından gözden geçirildi.

Verilerin analizleri IBM SPSS Statistics for Mac, Version 25.0 kullanılarak yapıldı. ($p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

BULGULAR

Veri tabanlarının taranması sonucunda, 2000-2021 yılları arasında yayınlanan toplam 225 çalışma saptandı. Bu çalışmaların dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmesi sonucunda, 17 çalışmanın sistematik derleme çalışması için uygun şartlara sahip olduğu belirlendi. Dahil edilen yayınlar 2000-2007, 2008-2013 ve 2014-2021 yılları olmak üzere üç döneme ayrılarak analiz edildi. Aynı yayınlar, Türkiye coğrafi bölgelerine göre Doğu Anadolu, Karadeniz, Güneydoğu Anadolu, İç Anadolu, Marmara, Akdeniz ve Ege Bölgesi olmak üzere yedi gruba ayrıldı (Tablo 1).

Sistematik derlemeye dahil ettiğimiz 17 çalışmanın tümünde izole edilen suşun *E. faecium* olduğu görüldü. Diğer enterokok türleriyle ilgili bir bildirimle rastlanmamıştır. Vankomisine dirençli *E. faecium*

Tablo 1. Yıllara ve bölgelere göre antibiyotik direnç genleri dağılım oranları^[13-29]

Yıllara ve Bölgelere Göre Antibiyotik Direnç Genleri, n (%)					
Yıl	Toplam Suş	<i>vanA</i> (+)	<i>vanB</i> (+)	<i>esp</i>	<i>hyl</i>
2000-2007	272	272 (100)	-	-	-
2008-2013	274	260 (94.89)	10 (3.64)	-	-
2014-2021	438	362 (82.64)	5 (1.14)	82 (18.72)	27 (6.16)
p		0.48	0.74	-	-
Bölge	Toplam Suş	<i>vanA</i> (+)	<i>vanB</i> (+)	<i>esp</i>	<i>hyl</i>
Doğu Anadolu	61	61 (100)	-	-	-
Karadeniz	309	309 (100)	-	23 (7.44)	10 (3.24)
Güneydoğu Anadolu	81	76 (93.83)	2 (2.47)	-	-
İç Anadolu	156	142 (91.02)	13 (8.33)	-	-
Marmara	150	149 (99.33)	-	64 (42.66)	8 (5.33)
Akdeniz	215	145 (67.44)	2 (2.46)	59 (27.44)	9 (4.18)
Ege	12	12 (100)	-	-	-
Ortalama	984	894 (90.85)	15 (1.52)	146 (14.83)	27 (2.74)

türlerinin en sık izole edildiği klinik örnekler sırayla; tarama için kullanılan rektal sürüntü numuneleri (%62.6), kan (%11.78), trakeal sürüntü, cerrahi yara, kateter, BOS, apse, BAL, mide sürüntüsü, trakeal aspirat ve aspirasyon sıvısını içine alan çeşitli klinik örnekler (%10.87), cilt sürüntüsü (%7.11), idrar (%6.19) ve dışkı (%1.42) örneği olduğu saptandı. Ancak dahil edilen çalışmaların çoğunda, saptanan gen bölgelerinin numune türlerine göre ayrımı yapılmadığından Şekil 1'de yalnızca toplam izolat sayısının numune türlerine göre dağılımı verilmiştir. Tüm çalışmalardan irdelenen toplam 958 suşun %71'inin yoğun bakım, %29'unun servis hastalarından izole edildiği gözlemlendi (Tablo 2).

Ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve penisilin için Marmara, Karadeniz, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde %90'ın üzerinde direnç; imipenem için de tüm bölgelerde %49'un üzerinde direnç bildirimi vardı. Linezolid için Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde direnç bildirilmezken, Marmara ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yaklaşık %2 direnç bildirimi olduğu gözlemlendi. İrdelenen çalışmalarda sunulan antibiyotik direnci verilerinin kapsayıcı olmaması nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo 3).

İrdelenen çalışmalarda, *vanA* geni en fazla 2000-2007 yılları arasında saptanmış olup yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulun-

madı ($p > 0.05$). Ayrıca *vanA* için bildirimlerin Doğu Anadolu, Karadeniz, Akdeniz ve Ege, *vanB* için İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yoğunlaştığı gözlemlendi. *vanB* geni en fazla 2008-2013 yılları arasında görülmüş olup yıllara göre istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). 2000-2021 yılları arasında yedi farklı çalışmanın araştırma konusu olmasına rağmen *vanC* geni varlığı ile ilişkili hiçbir bildirimle rastlanmadı (Tablo 2).

Virülans genlerinden *esp* için dört çalışmada, *hyl* için de üç çalışmada bildirim yapıldığı gözlemlendi. *esp* ve *hyl* verileri için sınırlı bildirim yapılmış olması nedeniyle istatistiksel analiz gerçekleştirilemedi (Tablo 1). İrdelenen çalışmalarda *asa1*, *cy1* ve *gelE* virülans genleri hakkında veri yoktu.

TARTIŞMA

Ülkemizde ilk VRE 1998'de, Antalya'da bir üniversite hastanesinde saptanmış ve 1999'dan sonra VRE bildirilen hastane sayısı artışa geçmiştir^[30]. Aygün ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında, hastanede yatan riskli olgularda gözlenen VRE kolonizasyon oranını %1.9 olarak bildirilmiştir^[31]. Kılbaş ve Çiftçi (2017) meta-analiz çalışmalarında *E. faecium* suşlarının vankomisine karşı ortalama direncini %10.3 olarak bulmuşlardır^[4]. Bu çalışmaya dahil edilen tüm suşlar vankomisine dirençlidir.

Tablo 2. Sistemantik derlemeye dahil edilen çalışmalarda bildirilen gen dağılımları, n (%)

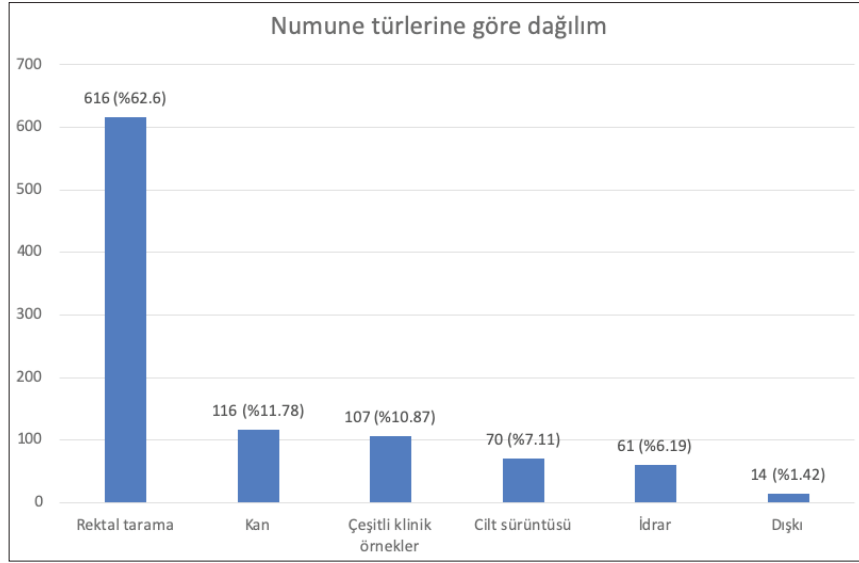
Çalışma	Yıl	n	Hasta grubu	Numune türü	vanA (+)	vanB (+)	vanC (+)	esp	hyl	MY
Comert ve ark. ^[13]	2007	272	Yoğun bakım hastaları	Rektal sürüntü ve deri sürüntüsü	272 (100)	0	-	-	-	PCR
Ergani-Ozcan ve ark. ^[14]	2008	36	Yenidoğan ünitesi	Rektal sürüntü, idrar, dışkı ve kan	36 (100)	0	0	-	-	PCR
Cüdücüoğlu ve ark. ^[15]	2009	14	Pediyatri servisi	Rektal sürüntü ve cilt sürüntüsü	14 (100)	0	-	-	-	PCR
Kirdar ve ark. ^[16]	2010	12	Hematoloji servisi	Kan ve rektal sürüntü	12 (100)	-	-	-	-	PCR
Baylan ve ark. ^[17]	2011	8	Servis hastaları	İdrar	7 (87.5)	0	-	-	-	Multipleks gerçek zamanlı PCR
Zer ve ark. ^[18]	2011	81	Servis hastaları	Kan, rektal sürüntü, dışkı ve idrar	76 (93.8)	2 (2.5)	0	-	-	PCR
Coşkun ve ark. ^[19]	2012	38	Servis hastaları	Rektal sürüntü	30 (78.94)	8 (21.05)	-	-	-	PCR
Arslan ve ark. ^[20]	2013	38	Servis hastaları	Kan	38 (100)	0	0	-	-	PCR
Karakeçe ve ark. ^[21]	2013	47	Yoğun bakım ünitesi	Rektal sürüntü	47 (100)	0	-	-	-	Gerçek zamanlı PCR
Uludağ Altun ve ark. ^[22]	2014	25	Yoğun bakım ünitesi, yanık ünitesi ve infeksiyon hastalıkları servis hastaları	Rektal sürüntü	19 (76)	5 (20)	-	-	-	Multipleks gerçek zamanlı PCR
İris ve ark. ^[23]	2014	24	Beyin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastaları, pediyatri servisi	Rektal sürüntü	24 (100)	0	-	-	-	PCR
Gözalan ve ark. ^[24]	2015	55	Servis hastaları	Rektal sürüntü, kan ve idrar	55 (100)	0	-	-	-	Multipleks gerçek zamanlı PCR
Ünlü Söğüt ve ark. ^[25]	2018	37	Yoğun bakım ünitesi ve servis hastaları	Rektal sürüntü, kan ve idrar	37 (100)	0	0	23 (62.16)	10 (27.02)	PCR
Sakin ve ark. ^[26]	2019	23	Yoğun bakım ünitesi hastaları	Rektal sürüntü	23 (100)	0	0	11 (47.82)	-	PCR
Güven Gökmen ve ark. ^[27]	2019	156	Yoğun bakım ünitesi ve servis hastaları	Rektal sürüntü, kan ve idrar	150 (96.15)	0	-	48 (30.76)	9 (5.76)	PCR
Asgin ve Otlu ^[28]	2020	47	Yoğun bakım ünitesi ve servis hastaları	Rektal sürüntü, kan ve idrar	47 (100)	0	-	-	-	Multipleks gerçek zamanlı PCR
Erdem ve ark. ^[29]	2020	71	Pediyatri servisi ve yoğun bakım ünitesi hastaları	Kan, idrar, yara sürüntüsü ve diğer klinik örnekler	71 (100)	0	-	64 (90.14)	8 (11.26)	PCR

*MY: Moleküler yöntemler, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

Tablo 3. Yayınlarda bildirilen antibiyotiklerin ortalama direnç oranları n (%)

Çalışma	Antibiyotikler													
	AMP	GEN	VAN	TEI	LIN	KIN-DAL	DAP	PEN	E	CIP	TET	SM	LVX	IMP
Zer ve ark., 2011[18]	-	75 (92.6)	81 (100)	-	0	0	0	-	-	-	-	28 (34.56)	-	81 (100)
Coşkun ve ark., 2012[19]	34 (100)	33 (97.05)	34 (100)	-	0	1 (2.94)	-	-	34 (100)	6 (17.64)	-	31 (91.17)	-	34 (100)
Karakeçe ve ark., 2013[21]	-	26 (54.2)	47 (100)	47 (100)	-	-	-	-	-	39 (81.2)	34 (70.8)	45 (93.7)	32 (66.7)	-
Iris ve ark., 2014[23]	38 (100)	-	38 (100)	38 (100)	0	1 (2.63)	0	38 (100)	38 (100)	17 (44.73)	11 (28.94)	-	3 (7.89)	-
Ünlü Söğüt ve ark., 2018[25]	37 (100)	10 (27.02)	37 (100)	37 (100)	0	0	0	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	31 (83.78)	-
Asgin ve Otlı., 2020[28]	47 (100)	47 (100)	47 (100)	47 (100)	1 (2.12)	0	0	-	-	-	-	-	-	-
Erdem ve ark., 2020[29]	70 (98.6)	58 (81.7)	71 (100)	70 (98.59)	5 (7.04)	3 (4.22)	-	70 (98.59)	69 (97.18)	62 (87.32)	50 (70.42)	61 (85.91)	-	70 (98.59)
Toplam suş (Ortalama direnç oranı %)	226 (99.72)	249 (75.42)	354 (99.79)	239 (99.65)	6 (1.83)	5 (1.63)	0	145 (99.53)	217 (95.67)	156 (64.10)	143 (73.26)	189 (75.67)	66 (45.84)	185 (92.34)

*AMP: Ampisilin, GEN: Centamisin, VAN: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, LIN: Linezolid, KIN-DAL: Kinupristin/dalfopristin, DAP: Daptomisin, PEN: Penisilin, E: Eritromisin, CIP: Siprofloksasin, TET: Tetrasiklin, SM: Streptomisin, LVX: Levofloksasin, IMP: Imipenem.



Şekil 1. VRE izolatlarının numune türlerine göre dağılımı, n (%).

Salem-Bekhit ve arkadaşlarının (2012) izole ettikleri VRE suslarının %85'inin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alındığını bildirmiştir^[32]. Goossens ve arkadaşlarının (2003) çok merkezli çalışmalarında hastanede yatan hastalardan soyutladıkları VRE suslarının %18.8'ini yoğun bakım hastalarında bulunduğunu ifade etmişlerdir^[33]. Çalışmamıza dahil edilen bilimsel makalelerde irdelenen enterokok türlerinin %71'i yoğun bakım, %29'u servislerde yatan hastalarından izole edilmiştir. Literatürde yoğun bakımda kalış süresi artan hastaların VRE kolonizasyon riskinin fazla olduğu bildirilmektedir^[34]. Benzer şekilde diğer kliniklerin servislerinde de uzayan yatış süresi VRE kolonizasyon riskini artırabilir.

Çalışmamızda izole edilen susların %62.6'sının rektal sürüntü örneklerinden izole edildiği bulunmuştur. Ekuma ve arkadaşları (2016) 319 rektal sürüntü örneğinde saptadığı VRE oranını %4.07 olarak bildirmişler^[34]. Fujiya ve arkadaşları (2021) elde ettiği VRE izolatlarının %96'sının rektal sürüntü ve dışkı örneklerinden alındığını ifade etmiştir^[35]. Bulut ve arkadaşları (2018) hastaneye yatan hastaların %4.36'sında yatış sonrası rektal sürüntü örneklerinde VRE pozitifliği bulunduğunu saptamışlardır^[36]. Hastanelerde yatan hastalarda kolonizasyon/infeksiyon ayırımının yapılması önem arz etmektedir. Hastalarda kolonizasyon süreleri yedi hafta-üç yıl arasında değişiklik göstermektedir^[37,38]. VRE kolonizasyonu olan hasta-

lar sıklıkla asemptomatik olduğu için yüksek risk grubundaki hastalardan süreyans amaçlı kültür alınmadığı müddetçe, saptamak mümkün olmamaktadır. Bundan dolayı kolonizasyonun erken dönemde belirlenmesi, infeksiyon gelişimini engelleyeceğinden belli periyotlarla taramaların yapılması gereklidir^[39]. Çalışmamızda izole edilen susların %7.11'inin deri sürüntülerinden elde edildiği bulunmuştur. Literatürde cilt üzerinde VRE kolonizasyonu açısından risk faktörleri; kalıcı üri-ner katateri, glikopeptid antibiyotikleri kullanımı ve yanık infeksiyonları olarak bildirilmektedir. Bu susların salgın yapma potansiyelleri olduğu için VRE kolonizasyonu/infeksiyonu durumunda katı temas izolasyon önlemlerine uyulması gerekmektedir^[40].

Enterokok türlerinin neden olduğu infeksiyonlar dünya çapında artış göstermektedir. Önceki yıllarda direnç bildirimleri pek fazla yapılmazken, çalışmamızda linezolid, daptomisin, kinupristin-dalfopristin antibiyotiklerine karşı direncin artış gösterdiği saptanmıştır. Aşgin ve Otlu'nun (2019) çalışmasında 47 *E. faecium* susunun tümünün ampisiline, yüksek düzey gentamisine, vankomisine ve teikoplanine dirençli olduğu, bir *E. faecium* susunun, linezolidde orta düzeyde direnç gösterdiği, susların hiçbirinin daptomisine veya kinupristin-dalfopristine dirençli olmadığını bildirilmiştir. Ayrıca tüm susların, *vanA* genini barındırdığı, hiçbir susun *vanB* genini barındırmadığı ifade edilmiştir^[28]. Kılbaş ve Çiftçi'nin (2018) meta analiz çalışmasında *E. fa-*

ecalis suşlarının ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve penisilin için direnç oranları sırasıyla %24.7, %2.2, %1.1 ve %30.0, *E. faecium*'un ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve penisilin için direnç oranları sırasıyla %82.5, %10.3, %1.2 ve %62.4 olarak saptanmıştır^[4]. Sistematik derlemeye dahil ettiğimiz çalışmaların antibiyotik direnç bildirimlerinde, ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve penisilin için Marmara, Karadeniz, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde %90'ın üzerinde direnç oranı bildirilmiştir. İmipenem için de tüm bölgelerde %49'un üzerinde direnç bildirim yapılmıştır. Linezolid için Karadeniz, İç Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde direnç bildirilmezken, Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde %2'nin üzerinde direnç bildirilmiştir. Tüm suşların %1.63'ünün kinupristin-dalfopristine dirençli olduğu saptanmıştır. Daptomisine karşı direnç bildirim yapılmamıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz araştırmalarda tüm suşların %90.85'inin *vanA*, %1.52'sinin *vanB* genlerini taşıdığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda enterokok türlerinde *vanA* geni taşıyıcılık oranı %84 ile 100 olarak saptanmıştır^[20,22]. Protonotariou ve arkadaşları 2010 yılında 2123 enterokok türlerinin gen bölgelerini araştırdıkları çalışmalarında suşların %20.9'unun *vanB* genine sahip olduğunu bildirmişlerdir^[41]. 1999-2009 yılları arasında Kanada'da yapılan bir sürveyans çalışmasında, bakteriyemiye neden olan 128 VRE örneğinden 81'inin *E. faecium* olduğunu ve bunların %90.1'inde *vanA*, %9.9'unda *vanB* gen bölgelerinin bulunduğunu ortaya koymuştur^[42]. *vanC* gen bölgesi, *vanA* ve *vanB*'den genetik olarak farklılık göstermekte ve tipik olarak indüklenebilir *vanA* ve *vanB* gen kümeleri taşıyan izolatlarla göre daha az virülen suşlarda bulunmaktadır. *vanC* gen bölgesi, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* ve *Enterococcus flavescens*'te doğal olarak mevcut olduğu görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda tüm suşların *E. faecium* olması nedeniyle *vanC* gen bölgesinin hiç bildirilmemiş olması beklenen bir bulgudur.

"*hyl*" geni kromozomal *hyl* geni tarafından kodlanmakta olup özellikle *E. faecium* tarafından sentezlenmektedir. Bu gen bölgesi, hyalüronik asit üzerinde etkili olup doku hasarına neden olmakta, bağ dokusunda muko-polisakkarid kısmı depolimerize etmekte, bu sayede enterokok türlerinin ve

toksinlerinin konak dokuda yayılımını kolaylaştırılmaktadır^[43]. Fakat *hyl* gen bölgesinin üriner sistem infeksiyonlarındaki patogenezini henüz açıklığa kavuşmamıştır^[44]. Enterokok türlerini, konak bağırsıklığından koruduğu ifade edilen *esp* gen bölgesi, bakterilerin üriner sistemde kalıcılığı, kolonizasyonu ve virülans artışıyla ilişkili bulunmuştur^[45-47]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz araştırmalarda tüm suşların %14.83'ünün *esp*, %2.74'ünün *hyl* genlerini taşıdığı saptanmıştır. İbrahim ve arkadaşları (2020) *E. faecium* suşlarının %31'inde *hyl* geni, %34'ünde *esp* geni saptamışlardır^[48]. Yaghoubi ve arkadaşları (2019), *E. faecium* izolatlarında *hyl* ve *esp* gen bölgelerinin görülme sıklığını sırasıyla %20 ve %45 olarak saptamış olup, *esp* gen bölgesinin VRE suşlarında diğer suşlara göre daha yüksek oranda görüldüğünü ifade etmiştir^[49]. Baylan ve arkadaşları (2011) vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarında *hyl* pozitifliğini %38.7, *esp* oranını %6.5, *esp* + *hyl* birlikteliğini %3.2 olarak bildirmişlerdir^[17]. Literatürdeki bazı çalışmalarda *E. faecium* suşlarında %21 ile 58 arasında *esp* pozitifliği bildirilmiş olup, bulduğumuz oran diğer çalışmalara göre düşüktür^[50-52]. Çalışmalar arasındaki farklılıklar, kullanılan yöntem, testleri gerçekleştiren ve değerlendiren sağlık profesyonelleri, suşların izole edildiği hastaların özellikleri gibi pek çok parametreden kaynaklanabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, sistematik derleme çalışmamız enterokok türlerinde saptanan gen bölgeleri ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin bakterilerde direnç gelişiminin geleceği açısından önemli olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamız sonucunda enterokok türlerinde saptanan direnç genleri sıklığının zamana bağlı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, antibiyotik direncinin ve dirence neden olan gen bölgelerinin çeşitliliğinin zamandan bağımsız olarak pek çok faktörden etkilenebileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca Güneydoğu Anadolu, Marmara ve İç Anadolu Bölgelerinde bildirilen *vanA* sıklığının diğer bölgelere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu tutarsızlık, kullanılan metotların farklılığından veya tüm bölgelerden eşit sayıda bildirim yapılmamasından kaynaklanmış olabilir. Sonuçların karşılaştırılabilir olması açısından benzer metot ve büyük örnekleme sahip daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ek olarak, bu sistematik derlemede bazı gen bölgelerine hiç rast-

lanmamış gibi görülmesi sonucu yanıltıcı olacaktır. İncelediğimiz çalışmaların çoğu bu gen bölgelerini araştırmamıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır:

- İlk olarak amacımız, irdelenen çalışmalarda enterokok türlerinde saptanan antibiyotik direnç genleri, virülans genleri ve eşlik eden diğer faktörlerin açıkça ortaya konmasıdır. Bu nedenle, çalışmalardaki olası yöntem ve gözlem farklılıkları gözmezden gelindi.
- İkinci bir sınırlılık, dahil edilen çalışmalar için ortak bir etki büyüklüğü hesaplanmadığından gen bölgeleri ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin ortaya konması için evrensel sonuç ölçütü kullanımı gerekmektedir.
- Diğer bir sınırlama, izole edilen suşların antibiyotik direnci, hastaların klinik verileri gibi önemli bilgilerin yetersiz raporlanmasıdır. Dahil edilen çalışmaların dörtte birinden fazlası bu verileri bildirmemiştir.
- Ek olarak, dahil edilen çalışmaların çoğunda, saptanan gen bölgelerinin numune türlerine göre ayrımı yapılmadığından yalnızca toplam VRE izolat sayısının numune türlerine göre dağılımı verilmiştir. Çalışmaların çoğunda saptanan gen bölgelerinin rektal tarama kültürlerinde veya klinik numunelerdeki oranı bildirilmemiştir. Bu ayrımın yapılamaması pozitif gen bölgelerinin kolonize suşlar ile infeksiyon etkeni suşlar arasındaki virülans farklılıklarını yorumlamak açısından eksiklik oluşturmuştur.

Tedavi seçeneklerini kısıtlaması nedeniyle antimikrobiyal direnç büyük bir endişe konusudur. Özellikle sağlık bakımıyla ilişkili VRE infeksiyonlarını önlemek amacıyla etkili önlemler alınmalıdır. Antimikrobiyal Stewardship kurallarına uyan bildirimler olmak üzere, enterokok türlerinde antibiyotik direnç durumu hakkında daha fazla bildirim ihtiyacı vardır. Ayrıca gen bölgelerini bildiren çalışmaların, kolonizasyon/infeksiyon ayrımını net olarak yapması, hastalık etkeni suşların virülansına olan etkilerinin ve hastalığın prognozuna olan katkısının yorumlanmasını kolaylaştıracaktır. Saptanan sonuçlar sadece hasta düzeyinde değil, aynı zamanda toplumsal ve küresel düzeyde de önemlidir. Hastaların dirençli bakteri taşıma riskini

belirlemek ve direnç genlerinin bakteriler arasında yayılımını önlemek için VRE tarama programları yapılmalıdır. Ülkemizde antimikrobiyal direnç gelişimi, değişimi ve aktarımının itici güçlerini daha iyi anlamak için çevre, hayvan ve insanları tek bir çatı altında toplayarak değerlendiren entegre tek tıp yaklaşımını kullanan ileriye dönük ve boylamasal çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Arias CA, Murray BE. The rise of the enterococcus: Beyond vanComycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(4):266-78. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>
2. Bondi M, Laukova A, de Niederhausern S, Messi P, Papadopoulou C, Economou V. Controversial aspects displayed by enterococci: Probiotics or pathogens? *Biomed Res Int* 2020;5(1):1-3. <https://doi.org/10.1155/2020/9816185>
3. Dubin K, Pamer EG. Enterococci and their interactions with the intestinal microbiome. *ASM* 2017;5(6):309-30. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0014-2016>
4. Kılbaş I, Çiftci İH. Antimicrobial resistance of Enterococcus isolates in Turkey: A meta-analysis of current studies. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;12(1):26-30. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.08.012>
5. Devrim F, Güllüfidan G, Gözmen S, Demirağ B, Oymak Y, Yaman Y, et al. Comparison of the BD GeneOhm VanR assay and a chromogenic agar-based culture method in screening for vancomycin-resistant enterococci in rectal specimens of pediatric hematology-oncology patients. *Turk J Pediatr* 2015;57(2):161-6.
6. Gagetti P, Bonofiglio L, García Gabarrot G, Kaufman S, Mollerach M, Vigiariolo L, et al. Resistance to β -lactams in enterococci. *Rev Argent Microbiol* 2019;51(2):179-183. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.01.007>
7. Richey EM, Waters PW, Jovic M, Rakhman C. Treatment of ampicillin-resistant Enterococcus faecium urinary tract infections. *Fed Pract* 2015;32(6):20-3.
8. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed. (2017). Geneva: WHO
9. Çöleri A, Çökmüş C. Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg* 2008;65(2):87-96.
10. Handwerker S, Pucci MJ, Kolokathis A. VanComycin resistance is encoded on a pheromone response plasmid in Enterococcus faecium 228. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(2):358-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.2.358>

11. Saba Çopur Ş, Şahin F, Göçmen JS. Determination of virulence and multidrug resistance genes with polymerase chain reaction method in vanComycin-sensitive and resistant enterococci isolated from clinical samples. *Turk J Med* 2016;46(3):877-91. <https://doi.org/10.3906/sag-1412-86>
12. Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(6):533-40. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03213.x>
13. Comert FB, Kulah C, Aktas E, Ozlu N, Celebi G. First isolation of vanComycin-resistant enterococci and spread of a single clone in a university hospital in northwestern Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(1):57-61. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0232-x>
14. Ergani-Ozcan A, Naas T, Baysan BO, Ogunc D, Inan D, Colak D, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric unit at a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(5):1033-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn066>
15. Güdücüoğlu H, Aktaş E, Beğendik Cömert F, Aygül K, Ozlü N, Baykal S, et al. Van Yüzüncü Yil Üniversitesi Pediatri Servisinde vankomisine dirençli enterokokların ilk izolasyonu ve çoğul klonların tespiti [First isolation and detection of multiple clones of vancomycin-resistant enterococci in the pediatric unit of Van Yuzuncu Yil University Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2009;43(4):535-43.
16. Kırdar S, Sener AG, Arslan U, Yurtsever SG. Molecular epidemiology of vanComycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from haematological malignancy patients in a research hospital in Turkey. *J Med Microbiol* 2010;59(6):660-4. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.012625-0>
17. Baylan O, Nazik H, Bektöre B, Citil BE, Turan D, Ongen B, et al. Üriner enterokok izolatlarının antibiyotik direnci ile virülans faktörleri arasındaki ilişki [The relationship between antibiotic resistance and virulence factors in urinary *Enterococcus* isolates]. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):430-45.
18. Zer Y, Bayram A, Özgür Akın E, Balcı İ. Analysis of the molecular epidemiology and antibiotic sensitivity of vanComycin-resistant enterococci. *Gaziantep Med J* 2011;17(2):82-6. <https://doi.org/10.5455/GMJ-30-2011-36>
19. Coşkun FA, Mumcuoğlu I, Aksu N, Karahan ZC, Us E, Tekeli FA, et al. Phenotypic and genotypic traits of vanComycin-resistant enterococci in a public hospital: The first vanB-positive *Enterococcus faecium* isolates. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2):276-82.
20. Arslan U, Demir E, Oryaşın E, Türk Dağı H, Tuncer I, Fındık D, et al. MLST types of vanComycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(3):432-41. <https://doi.org/10.5578/mb.5085>
21. Karakeçe E, Çiftçi İH, Aşık G. Vankomisin Dirençli enterokoklarda direncin moleküler yöntemlerle araştırılması. *ANKEM Derg* 2013;27(3):135-9.
22. Uludag HA, Ataman CH, Bulut C, Eser OK, Demiröz AP. Comparison of GeneXpert® vanA/vanB PCR system and culture methods in the surveillance of vanComycin-resistant enterococci. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(4):538-44. <https://doi.org/10.5578/mb.8848>
23. İris NE, Sayiner HS, Yıldırım T, Şimşek F, Ersöz Arat M. Distribution of vanComycin resistant enterococci and their resistance patterns determined by surveillance. *Afr J Microbiol Res* 2014;8(7):680-4. <https://doi.org/10.5897/AJMR12.1458>
24. Gozalan A, Coskun-Ari FF, Ozdem B, Unaldi O, Celikbilek N, Kirca F, et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from carriage and clinical samples in a tertiary hospital, Turkey. *J Med Microbiol* 2015;64(7):759-66. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000088>
25. Ünlü Söğüt M, Kirca Ş, Keleş Uludağ S, Dinç G, Çiftçi A. Giresun ilinde izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* klinik izolatlarının moleküler özellikleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48(3):192-8.
26. Sakin F, Aslantaş Ö, Bağcı F. Molecular characterization of VanComycin resistant *Enterococcus faecium* isolates from patients admitted to intensive care unit in Hatay State Hospital. *J Turk Soc Intens Care* 2019;17(4):204-208. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2019.20438>
27. Güven Gökmen T, Nagiyev T, Akçimen B, Kayar B, Meral M, Köksal F. Determination of clonal relationships and virulence genes of vanComycin-resistant *Enterococcus* spp. isolated from colonized and infected patients. *Çukurova Med J* 2019;44(4):1442-9. <https://doi.org/10.17826/cumj.552522>
28. Asgin N, Otlu B. Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiology of VanComycin-Resistant Enterococci in a Tertiary Care Hospital in Turkey. *Infect Drug Resist* 2020;13(3):191-8. <https://doi.org/10.2147/IDR.S191881>
29. Erdem F, Kayacan C, Oncul O, Karagoz A, Aktas, Z. Clonal distribution of vanComycin-resistant *Enterococcus faecium* in Turkey and the new singleton ST733. *J Clin Lab Anal* 2020;34(12):1-10. <https://doi.org/10.1002/jcla.23541>
30. Şardan ÇY. Türkiye’de vankomisine dirençli enterokok deneyimi: Hacettepe Örneği. *ANKEM Derg* 2009;17(3):151-2.
31. Aygün H, Memikoğlu O, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunun surveyansı. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008;36(3):168-73.
32. Salem-Bekhit MM, Moussa IM, Muharram MM, Alanazy FK, Hefni HM. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of multidrug-resistant enterococci isolated from clinical specimens. *Indian J Med Microbiol* 2012;30(1):44-51. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.93032>
33. Goossens, H. European survey of vanComycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(3):5-12. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg271>

34. Ekuma AE, Oduyebo OO, Efunshile AM, Konig B. Surveillance for vanComycin resistant enterococci in a tertiary institution in South western Nigeria. *Afr J Infect Dis* 2016;10(2):121-6. <https://doi.org/10.21010/ajid.v10i2.8>
35. Fujiya Y, Harada T, Sugawara Y, Akeda Y, Yasuda M, Masumi A, et al. Transmission dynamics of a linear vanA-plasmid during a nosocomial multiclonal outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a non-endemic area, Japan. *Sci Rep* 2021;11(1):14780. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94213-5>
36. Bulut A, Şengül H, Kaşıkçı ÖH. Vankomisine Dirençli Enterokok Sürveyans Çalışması: Bir Devlet Hastanesi Örneği. *Jaren*. 2018;4(1):21-7.
37. Byers KE, Anglimm AM, Anneski CJ, Farr BM. Duration of colonization with vanComycin-resistant enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(4):207-11. <https://doi.org/10.1086/502036>
38. Martone WJ. Spread of vanComycin-resistant enterococci: Why did it happen in the united states? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(8):539-45. <https://doi.org/10.1086/647870>
39. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vanComycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995;44(12):1-13.
40. Wibbenmeyer L, Williams I, Ward M, Xiao X, Light T, Latenser B, et al. Risk factors for acquiring vancomycin-resistant Enterococcus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus on a burn surgery step-down unit. *J Burn Care Res* 2010;31(2):269-79. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f479>
41. Protonotariou E, Dimitroulia E, Pournaras S, Pitiriga V, Sofianou D, Tsakris A. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium in Greece between 2002 and 2007. *J Hosp Infect* 2010;75(3): 225-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.12.007>
42. McCracken M, Wong A, Mitchell R, Gravel D, Conly J, Embil J, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999-2009. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(7):1505-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt054>
43. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology* 2009;155(6):1749-57. <https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>
44. Billström H, Lund B, Sullivan A, Nord CE. Virulence and antimicrobial resistance in clinical Enterococcus faecium. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(5):374-377. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.04.026>
45. Seno Y, Kariyama R, Mitsuhata R, Monden K, Kumon H. Clinical implications of biofilm formation by Enterococcus faecalis in the urinary tract. *Acta Med Okayama* 2005;59(3):79-87.
46. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res* 2008;128(2):111-21.
47. Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, Lammens C, Chapelle S, Rossi R, et al. Development of a multiplex PCR for the detection of *asa1*, *gelE*, *cylA*, *esp*, and *hyl* genes in enterococci and survey for virulence determinants among European hospital isolates of Enterococcus faecium. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4473-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4473-4479.2004>
48. İbrahim B, Meskini Heydarlou M, Bayraktar M. Enterococcus: önemli bir nozokomiyal patojen. *Göbeklitepe Sağlık Bilimleri Derg* 2020;3(3):34-55.
49. Yaghoubi S, Baseri Z, Rasti A, Erfani Y. Clinico-Epidemiological Profile of VRE Enterococcus faecium in Shariati Hospital in Tehran. *Online J Health Allied Scs* 2019;18(1):9.
50. Dupre I, Zanetti S, Schito AM, Fadda G, Sechi LA. Incidence of virulence determinants in clinical Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolates collected in Sardinia (Italy). *J Med Microbiol* 2003; 52(6): 491-8. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05038-0>
51. Klibi N, Ben Slama K, Sáenz Y, Masmoudi A, Zanetti S, Sechi LA, et al. Detection of virulence factors in high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from a Tunisian hospital. *Can J Microbiol* 2007;53(3):372-9. <https://doi.org/10.1139/W06-136>
52. Di Rosa R, Creti R, Venditti M, D'Amelio R, Arciola CR, Montanaro L, Baldassarri L. Relationship between biofilm formation, the enterococcal surface protein (Esp) and gelatinase in clinical isolates of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;256(1):145-50. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00112.x>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

Fenerbahçe Üniversitesi

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı

İstanbul-Türkiye

E-posta: elmspnrkk@gmail.com