

ENTEROCOCCUS: ÖNEMLİ BİR NOZOKOMİYAL PATOJEN**ENTEROCOCCUS: AN IMPORTANT NOSOCOMIAL PATHOGEN****Dr. Öğr. Gör. Bashar İBRAHİM**

Süleyman Demirel Üniversitesi/ Eczacılık Fak. Farmasötik Mikrobiyoloji
ABD/.ORCID:0000-0003-3086-0995 / E-mail: bashardbo81@hotmail.com

Dr. Mehdi MESKINI HEYDARLOU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji ABD/0000-0001-5858-8079
/ E-mail: meskinimehdi83@hotmail.com

Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR

Harran Üniversitesi. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji ABD/0000-0001-5858-8079 / E-mail:
mrtmehmet@yahoo.com

ÖZET

Enterokoklar, insanlar dahil neredeyse tüm kara hayvanlarının mide-bağırsak yollarının ortak belirleyicileri olan dayanıklı, gram-pozitif koklardır. Mikrobiyomun temel bir üyesi olsalar da, aynı zamanda, çoğunlukla antibiyotikle tedavi edilen ve bağırsak mikrobiyotası bozuk olan hastanede yatan hastalar olmak üzere çeşitli şiddetli enfeksiyonlara neden olabilirler. *Enterococcus* cinsi 50'den fazla türden oluşur ve bunların en önemlileri *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* her ikisi de insan bağırsak kolonizörüdür. Amerika Birleşik Devletleri ve dünya genelindeki hastaneler, bakteremi, idrar yolu enfeksiyonları, endokardit, yara, menenjit ve nozokomiyal enfeksiyonların bir nedeni oldukları için genellikle bu bakterileri izole etmektedir. Bu enfeksiyonlar dünya genelinde en sık karşılaşılan klinik enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Antibiyotiklere karşı direnç bakteri virülans faktörleri arasında en önemlisidir. Bu nedenle, enterokokların virülans faktörleri ve antibiyotik direncinin özellikle vankomisine dirençli suşların fırsatçı patojenler olarak tartışılmaya başlanmıştır. Öte yandan, duyarlı enterokok izolatlarına da antibiyotik direnç genlerinin aktarılabilmesi ve bu izolatların taşıdıkları diğer virülans genleri nedeniyle de bakterinin yayılımı ve ciddi hastane enfeksiyonu oluşturma yeteneklerinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu derlemede epidemiyoloji ve terapötik stratejiler hakkında bir fikir verilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, potansiyel ve yeni terapötik seçenekler de tartışılmaktadır. Sonuç olarak enterokoklar her ne kadar normal bağırsak florasının bir parçası ve bir zamanlar zararsız endojen patojenler olarak görünse de, enterokokların son yıllarda önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkan insan konakçı

ile çok daha karmaşık etkileşimleri olduğu kanıtlanmıştır. Direncin etkisini en aza indirme hedefine ulaşmak için, bu mikroorganizmaların epidemiyolojisi ve patojenitesinin daha iyi anlaşılması, antimikrobiallerin uygun kullanımı, hastanelerde etkili enfeksiyon kontrol önlemleri ve daha kapsamlı ve çok disiplinli bir çabaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Antibiyotik Direnç, Virülans

SUMMARY

Enterococci are resistant, gram-positive cocci, and are common determinants of the gastrointestinal tract of almost all land animals, including humans. Although enterococci are a fundamental member of the microbiome, they can also cause a variety of serious infections in hospitalized patients who are often treated with antibiotics and have compromised gut microbiota. The genus *Enterococcus* consists of 38 species, the most important of which are *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. Hospitals in the United States and around the world often isolate these bacteria as they are a cause of bacteremia, urinary tract infections, endocarditis, wound infections, meningitis, and nosocomial infections. These infections are among the most common clinical infections worldwide. Resistance to antibiotics is the most important among bacterial virulence factors. Therefore, the virulence factors of enterococci and antibiotic resistance, especially vancomycin-resistant strains, have been discussed as opportunistic pathogens. On the other hand, it should be kept in mind that antibiotic resistance genes can be transferred to susceptible enterococcal isolates and that these isolates may have the ability to spread and cause serious hospital infections due to the other virulence genes they carry. This review, it is aimed to give an idea about epidemiology and therapeutic strategies. Potential and new therapeutic options are also discussed. As a result, although enterococci are part of the normal intestinal flora and were once regarded as harmless endogenous pathogens, it has been proven in recent years that enterococci have much more complex interactions with the human host, which have emerged as important nosocomial pathogens. To achieve the goal of minimizing the impact of resistance, a better understanding of the epidemiology and pathogenicity of these microorganisms, appropriate use of antimicrobials, effective infection control measures in hospitals, and a more comprehensive, multidisciplinary effort is needed.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Antibiotic, Resistance, Virulence

GİRİŞ

Enterokoklar, topraktan hayvanların ve insanların gastrointestinal (GI) yoluna ve hastane ortamına kadar çeşitli ortamlarda bulunabilen 50'den fazla türden oluşur[2,3]. Sıcakkanlı hayvanların dışkıında bollukları ve çevrede uzun süre hayatta kalmaları nedeniyle, geleneksel olarak kanalizasyon, yüzey suları, nehirler, deniz suları ve kıyı alanları dahil olmak üzere su ortamlarında dışkı kontaminasyonunun göstergesi olarak kullanılmış ve diğer bağırsak mikroorganizmalarına göre daha uzun süre su ortamlarında hayatta kalabilmektedir [4,5,6]. Bu organizmalar daha önce *Streptococcus* cinsinin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Ancak yakın zamanda *Enterococcus* adı verilen kendi cinslerine yeniden sınıflandırılmalar yapılmıştır. Bugüne kadar, en yaygın insan izolatları, *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* dahil olmak üzere insanlar için patojenik 12 tür tanımlanmıştır [7,8]. Enterokoklar günümüzde antibiyotik direnç genleri edinme yetenekleri nedeniyle birçok antibiyotiğe dirençli olduklarından dolayı hastane enfeksiyonlarının üçüncü en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir [9,10]. 1990'ların başından bu yana *E. faecalis*'ten çok daha dirençli olan *Enterococcus faecium*'un neden olduğu enfeksiyonlar dünyanın her yerinde kaydedilmiştir [11,12,13]. İran'ın güneybatısındaki Khuzestan eyaletinin ana yanık merkezi olan Ahvaz Taleghani Hastanesi'nde bakteri ve yanık enfeksiyonları üzerine çalışmalar yapılmış özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VRE) suşlarının neden olduğu yanık yara enfeksiyonlarının yaygınlığını göstermiştir [14]. Enterokokların sağlıklı bireylerin veya hastaneye yatırılan hastaların gastrointestinal kanallarını kolonize olması için kullandığı ana mekanizmalar hakkında çok az çalışmalar bulunmaktadır. Ancak son zamanlarda enterokokal biyoloji, ekoloji, virülans ve genetik bilgiler üzerine yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Öte yandan, bu patojenler hakkında devam eden çalışmalar, özellikle çok ilaca dirençli (MDR) suşlarının nasıl etkili bir şekilde tedavi edileceği konusunda hala önemli sorular vardır [8,15]. Bununla birlikte, hastaneye yatırılan hastaların antibiyotiklere maruz kalması, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler kolonizasyon direncini düşürmekte ve bağırsaktaki mikrobiyotaların çok ilaca dirençli enterokoklar ile yer değiştirmesine neden olmaktadır [16]. Tüm klinik enterokok izolatlarının yaklaşık %80-90'ını *Enterococcus faecalis* oluştururken *Enterococcus faecium* %10-15'ini oluşturmaktadır [17,18,19,20]. Enterokoklar, penisilin ve vankomisin gibi veya her ikisine de genellikle dirençli olan aminoglikosid kombinasyonu ile tedavi edilen endokardit vakalarının %5 ile 15'ine neden olmaktadır. Son zamanlarda, özellikle idrar yolu, yumuşak doku ve cihazla ilişkili enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerinden olmuştur [21]. Bu derlemede, klinik olarak enterokoklara genel bir bakış sunulmaktadır.

Enterokokların Genel Özellikleri

Enterokoklar, zincirler veya çiftler halinde bulunan ve spor oluşturmeyen gram pozitif fakültatif anaeroblardır. 35 °C'de optimum şekilde büyürler,% 40 safra tuzları varlığında eskülini hidrolize ederler ve katalaz negatiftirler. Enterokoklar, mannitol ve sorboz broth'ta asit oluşturma ve arginin hidrolize etme yeteneklerine dayanan fenotipik testlerle ayırt edilebilir ve birkaç istisna dışında hareketsiz bakterilerdir. Enterokoklar, bakteriyosinler üreten laktik asit bakterileri (LAB) olarak bilinen bir grup organizmaya aittir [22,23,24]. Günümüzde, *E. thailandicus*, *E. ureasiticus*, *E. pallens*, *E. caccae*, *E. cammelliae*, *E. lactis* gibi yeni türler keşfedilmiştir [25,26]. Ancak, *E. faecium* ve *E. faecalis* en önemli enterokok türleridir. Optimum üreme sıcaklıkları 35 -37°C olmakla birlikte 10-45°C arasında ve pH (4.5-10.0) arasında üreyebilmektedir. Bu bakteriler ayrıca nemli ve soğuk toprakta 12 hafta kadar canlılıklarını sürdürebilmektedir. Kanlı agar besiyerinde 0,5-1,5 mm boyutlarında parlak ve gri koloniler meydana getirmekle birlikte alfa, beta veya gama hemoliz yapabilirler. Sıvı besiyerinde dipte çökelti yaparak ürerler [27,28]. Enterokokları, streptokoklardan ayıran özellikler arasında yüksek sodyum klorür konsantrasyonlarına, ve çok çeşitli çevresel koşullarına tolerans olmalarıdır [29]. Gastrointestinal sistemin *E. faecalis* başta olmak üzere ardından *E. faecium*, sonra *E. durans* ve *E. hirae*'yi baskın olduğu bilinmektedir [30,31]. Ayrıca, Enterokokların yüksek sıcaklıklara direnç göstermeleri ve çeşitli çevre koşullarına adaptasyon yetenekleri, bunların çiğ süt veya et gibi hayvansel ürünlerden üretilen gıdalarda ve ısıtılmış gıdalarda bulunmasına imkan tanımaktadır. [32,33]. Çiğ süttten izole edilen enterokok suşları *E. faecalis* ve *E. casseliflavus* [34], *E. lactis* [35], *E. italicus* ve *E. faecium*'dür [24,36,37]. Enterokoklar ayrıca esterolitik, proteolitik aktiviteleri ve sitratı metabolize etme özellikleri ile bazı peynir çeşitlerinde olgunlaşma ve tat oluşumu üzerine etki ederler. Taze peynirlerde 10^4 - 10^6 kob/gr, olgunlaşmış peynirlerde 10^5 - 10^7 kob/gr miktarlarında bulunurlar [33].

Tarihçe

“Enterokok” ismi ilk kez 1899'da Thiercelin tarafından, bağırsak commensal bakterileri olarak tanımlanmıştır [38]. *Enterococcus* cinsine dahil edilen mikroorganizmaların erken dokümantasyonu esas olarak "fokal kökenli streptokoklar" ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Ancak, 1970 yılında Kalina, hücresel düzenleme ve fenotipik özelliklere dayanarak *S. faecalis* ve *S. faecium*'un *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* olarak yeniden adlandırılmasını önermiştir [39,40]. Bu teklifle ilgili herhangi bir işlem yapılmadı ve *Streptococcus* cinsinin kullanımı devam etmiştir. Daha sonra 1984'e kadar *S. faecalis* ve *S. faecium*'un

Streptococcus'lardan farklı olduğuna dair genetik olarak Schleifer ve Kilpper-Balz [5,40]. tarafından kanatlanmıştır. İki sene sonra, 16S-rRNA sıralarının analizi ve hücre duvar yapılarının incelenmesi yöntemleri ile yapılan sınıflandırma çalışmaları sonucu, Bergey'nin 1986 yılında Sistematik Bakterioloji El Kitabının bir yazım ekinde enterokokları streptokoklardan ayrı olarak tanımlayan bir cins olarak sınıflandırmıştır. Bu bilgiler ışığında önceden, Lancefield tarafından D-grubu streptokoklar grubunda yer alan enterokokların, D-grubu streptokoklardan ayrı bir cins olduğu kanıtlanmıştır [8,41].

Direnç

Enterokoklar yüzyıldan uzun bir süredir GIS florası olarak kabul edilmektedir, ancak son yıllarda bu organizmalar, nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenleri olarak ön plana çıkmıştır [42]. Antibiyotik dirençli enterokoklar 1980'lerden beri kan dolaşımı ve idrar yolu hastane enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerinden olmuştur. VRE ilk olarak 1987'de Avrupa'da, daha sonra da ABD'de izole edilmiştir. Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans Sisteminin 2009-2010 yılları arasındaki en son rapora göre, bildirilen santral yolla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının (CLABSI) %18'ine *Enterococcus* türleri neden olmuş ve toplamda üçüncü sırada yer almıştır. Ayrıca, CLABSI'lerle ilişkili *Enterococcus* türleri arasındaki vankomisin direnci oranının 2006-2010 arasında sabit kalmasına rağmen, dirençli izolatların yaklaşık yüzdelerinin *E faecium* suşları için %80 ve *E faecalis* suşları için %10 olduğu bildirilmektedir [43]. Enterokokların uzun süre hastanede yatan hastaların GI yolunu kolonize olması ilaç direncinin gelişimini etkileyen önemli bir faktördür. Çok ilaca dirençli (MDR) enterokokların ortaya çıkmasının üç ana nedeni vardır. Bunlar, aminoglikozitler gibi antimikrobiyal ajanlara karşı doğal direnci, transpozon ve plazmidler veya direnç genlerinin yatay transferi yoluyla kazanılmış direnci içermektedir. Öte yandan enterokokların aminoglikozid beta laktamaz kaynaklı ampisilin ve glikopeptidlere karşı olan direnç gözlenen en önemli doğal dirençtir. Yüksek seviyeli β -laktamlara direnç, penisilin bağlayıcı protein 5'in (PBP5) mutasyonundan kaynaklanmaktadır [9,44]. Son on yılda, antibiyotiklere dirençli enterokoklar, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda kolonizasyon ve/veya enfeksiyon için risk faktörleri vankomisin kullanımından kaynaklanmaktadır [45]. Yapılan çalışmalarda enterokokların doğal antibiyotik direnci ve direnç genlerinin konjugatif transpozonlar ve plazmidler yoluyla yayılması, MDR enterokokların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır [46]. Bu nedenle MDR enterokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için mevcut ve gelecekteki olası tedavi seçeneklerini gözden geçirilmesi gerekmektedir. Enterokoklar genellikle penisilin ve diğer β -laktamların aktivitesine toleranslıdır; bu özellik

enterokokları streptokoktan ayırmaktadır. [47,48,49]. Ayrıca, enterokokların direnç genlerinin transferi ve bir dizi mekanizma geliştirmiş olması nedeniyle VRE'nin yarattığı en büyük tehdit olmuştur. Bu direnç genlerinin diğer patojenik gram pozitif bakterilere aktarabilecekleri potansiyelden de kaynaklanmaktadır. Böylece mevcut antibiyotiklerle tedavisi zor olan oldukça tehlikeli bir patojen yaratmaktadır [50]. Bugüne kadar enterokokların fenotipik ve genotipik olarak vankomisin direncine ilişkin glikopeptidlere karşı kazanılmış direnç vanA,-B, -C, -D, -E, -G, -L, -M ve N olarak tanımlanmaktadır. Bunlar, glikopeptidlerin aktarılabilirliğine ve indüklenebilirliğine karşı direnç dereceleri ile ayırt edilmektedir. Enterokoklarda vankomisin direncine genellikle primer bağlanma bölgesi D-Ala-D-Ala'nin modifikasyonunu kodlayan genlerin edinilmesi aracılık etmektedir. Bu peptidoglikan uçları, D-Ala-D-Ala yerine ligaz enzimi ile D-Ala-D-Laktat veya DAla-D-Serin sentezlenerek bağlanması sonucunda, glikopeptidlerin hedefleri için azalan bağlanma afinitesine yol açarak vankomisine karşı direnç gelişmektedir [51]. Yapılan çalışmalarda, hastaneye farklı yaş gruplarında yatırılan ve ayaktan olan bireylerden alınan dışkı örneklerinden izole edilen *E. faecium* suşlarının klonal soylar açısından farklı olduğunu bulmuşlardır [52]. Direnç genlerine benzer şekilde, virülans genlerinin de türler arası yatay gen transferi yoluyla sıklıkla yayıldığı düşünülmektedir [53]. Son olarak, VRE'ler enfeksiyon kontrol stratejileri hasta özelliklerine ve mevcut kaynaklara dayanarak, el hijyeni, çevresel temizlik, VRE önlemesi ve kontrol edilmesi ile ilgili hayati öneme sahiptir.

Enterokoklarda Glikopeptid Direnç Mekanizması

Enterokok suşlarında vankomisin gibi glikopeptid direncinin ana mekanizması, D-Alanin-D-Alanin (D-Ala-D-Ala), D-AlaninD-Laktat (D-Ala-D-Lac) veya D-Alanin-D-Serin (D-Ala-D-Ser) peptidoglikan sentez yolunun değiştirilmesini içermektedir [54]. Örneğin, değiştirilmiş D-Ala-D-Lac ve D-Ala-D-Ser, normal hücre duvarı elementleri D-Ala-D-Ala'ya kıyasla glikopeptid ilaçlarının daha az bağlanma afinitesine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, D-Ala-D-lac için ~ 1000 kat azaltılmış bağlanma afinitesi ve D-Ala-D-Ser için ~ 7 kat azaltılan bu tür değişiklikler indüklenme yeteneği, değişken genetik elementler ve/veya farklı *Enterococcus* türlerinin kromozom olarak kodlanmış bölgeleri üzerinde barındırılan birkaç genle ilişkili olduğu bildirilmiştir [55]. İkinci mekanizmaların, vankomisine dirençli fenotiplerin ve van ile ilişkili direnç formlarının değişken bileşiminin altında olduğu görülmektedir. Bu ayırım glikopeptidlere karşı farklı direnç seviyelerine (düşük seviyeden yüksek seviyeye) ilişkin yol açmaktadır [56]. Enterokokların dirençli olduğu antimikrobiyal ajanların bir listesi tablo 1'de özetlenmektedir [8].

Tablo 1: Enterokoklarda antimikrobiyal direnç [8].

Antimikrobiyal ajanlar	Direnç genleri	Direnç mekanizması
Florokinolonlar	<i>gyrA, parC</i>	Kinolon modifikasyonu
Daptomisin	<i>iaFSR</i>	Membran değişikliği
Kloramfenikol	<i>Cat</i>	Kloramfenikol asetilasyonu
Klindamisin	<i>lsa(A)</i>	Efflux
Oksazolidinonlar	<i>rRNA</i> <i>cfr</i>	Afiniteyi azaltan mutasyonlar 23S rRNA'nın metilasyonu
Eritromisin	<i>ermB</i>	Ribozomal metilasyon
B-laktamlar	<i>pbp4,(E.faecalis),pbp5(E.faecium)</i>	Antibiyotik için azalmış afinite
Aminoglikozitler,(gentamisin, kanamisin)	<i>aac-2'--aph-2'-le, aph-3'—IIIa</i>	Aminoglikozidin modifikasyonu
Rifampisin	<i>rpoB</i>	Afiniteyi azaltan nokta mutasyonları
Streptomisin	<i>ant-6</i>	Streptomisin modifikasyonu
Tetrasiklinler	<i>tet(L)</i> <i>tet(M)</i>	Efflux Ribozomal önleme
Tigesiklin	<i>tet(L), tet(M)</i>	Ekspresyon
Glikopeptitler	<i>vanA, vanB, vanD, vanM</i> <i>vanC, vanE, vanG, vanL, vanN</i>	D-laktat terminal bölgesinde modifi. D-serinde terminal bölgesinde modifi.

VİRULANS

Enterokok türleri, virülans genleri tarafından kodlanan virülans faktörlerine sahiptir. Bu faktörler konakçı dokulara bağlanması ile toksik maddelerin üretimini ve konakçı enflamatuvar yanıtlarının modülasyonunu yaparak enfeksiyonlara yol açmaktadır [22]. Bu faktörler enterokokların konakçının bağışıklık sisteminden kaçınma yeteneğini ve biyofilm oluşumunu sağlamaktadır[57]. Yapılan çalışmalar, D-Alanin esterleri de özellikle *E. faecium* biyofilm oluşumuna katkıda bulunmaktadır [58]. Enterokoklar, *asaI*, *sprE*, *cylA*, *efaA*, *esp*, *gelE* ve *hil* kodlayan kollajen bağlayıcı protein, agregasyon maddesi serin proteazı, sitolizin, endokardit antijeni, enterokokal yüzey proteini, jelatinaz ve hiyalüronidaz dahil olmak üzere virülans genlerine sahiptir [59]. Bununla birlikte, enterokokların, duvar teikoik asit (WTA), lipoteikoik asit (LTA) ve kapsül polisakkaritler (Cps) enterokokların bakteriyel hücre duvarı yüzeyinin immünojenik bileşenleridir. Konakçının dokuları üzerinde yıkıcı etkisi olan sitolizin (*Cyl*), jelatinaz (*GelE*) ve hiyalüronidaz (*Hyl*) toksik maddelerdir. Sitolizin en iyi karakterize enterokok virülans faktörleri olup eritrositlere, lökositlere, makrofajlara karşı toksik özellikleri gösteren bakteriyosin tipi ve ekstraselüler ürünün üretimine yol açan bir ekzotoksindir [60,61,62, 63,64]. Sitolizin en az skiz (*cylR1*, *cylR2*, *cylLL*, *cylLS*, *cylM*, *cylB*, *cylA* ve *cylI*) genin kontrolünde üretilmektedir (61).*CylLL* ve *cylLS* genleri tarafından kodlanan sitolizin (*Cyl*) ayrıca diğer Gram-pozitif organizmalara zarar veren bakteriyosin aktivitesine sahiptir [65]. Sitolizin kodlayan genler, hem enfeksiyonlardan izole edilen *Enterococcus* suşlarında hem de komensal mikrobiyotayı oluşturanlardan izole edilmiştir [66,67,68,69]. Bir değer yıkıcı etkisi olan *JelE* geni tarafından kodlanan jelatinaz, ekstraselüler çinko içeren metalloproteinazdır ve konak dokusunu yıkıma uğratarak bakteriye besin sağlamaktadır. Bu enzim, jelatin, elastin, kollajen, hemogloblin ve diğer biyoaktif peptitleri, hidrolize etmektedir [70]. Ayrıca bu enzim biyofilm oluşumunda da rol oynamaktadır [71]. Jelatinaz, *fsrA*, *fsrB*, *fsrC*, *fsr* tarafından düzenlenen transmembran proteinleri *fsrB* tarafından kontrol edilmektedir [72,73,74]. Aynı zamanda bugenlerin çoğu türler arasında antibiyotik direncinin hızlı yayılmasına yardım eden transpozonlarla ilişkilidir [75].*gelE* geni, genellikle *E. faecalis* ve *E. faecium*'un suşlarında görülmektedir [66]. Diğer *E. faecium* enzimi olan hiyalüronidaz, *hyl* geni tarafından kodlanmaktadır [70]. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, ve *Streptococcus pneumoniae* dahil olmak üzere diğer kokların hiyalüronidazları ile homologdur. Bu enzim, bağ dokusunun glikozaminoglikan parçasını bozarak enterokokların ve toksinlerinin konakçı doku yoluyla yayılmasını kolaylaştırmaktadır [22]. Klinik suşlardaki heyl geni genellikle *E. faecium*'da bulunur ve nadiren *E. faecalis*'de görülmektedir [69,76].Yapılan çalışmalara göre; *gelE* ve *asa* genleri, *E faecalis* (% 48.5) ve *E. faecium* (% 43) izolatlarında en

sık görülen virülans genleridir [77,78,79,80]. Bazı raporlar *E. faecium* suşlarında *asa* geninin bulunmadığını veya düşük oranını göstermiştir [80,81,82]. Enterokok yüzey proteini, enterokokların idrar yolu ve biyofilm oluşumunun artan enfeksiyonlarında kolonizasyonuna ve kalıcılığına katkıda bulunduğu görülmektedir. Hiyalüronidaz nazofaringeal kolonizasyon ve pnömonide önemli bir faktördür [60]. Son çalışmalar, virülans faktörlerinin varlığı ile nozokomiyal ortamlarda enterokok enfeksiyonlarının ortaya çıkmasını teşvik etme arasındaki ilişkiyi göstermiştir [64]. Bununla birlikte, virülans faktörlerinin varlığı ile enterokoklar arasında direncin ortaya çıkması ve gelişmesindeki rolleri arasındaki olası ilişki hakkındaki bilgiler hala sınırlıdır [83]. Enterokokal yüzey proteinleri *esp* geni tarafından kodlanmaktadır [9]. Klinik izolatlarda düzenli olarak bulunan bir hücre duvarı ile ilişkili olan adezinler fare modelinde yapılan *in vivo* bir çalışmada enterokokal aderans kolonizasyonu idrar yolu enfeksiyonunu artırmıştır [84]. Yapılan başka bir çalışmada, yapışkan matriks moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey bileşenleri (MSCRAMM) enterokokların konakçı dokulara yapışmasına ve enfeksiyonun başlamasına yardımcı olduğunu kanıtlamışlardır [85]. En iyi karakterize edilmiş MSCRAMM'lerden biri *Ace* kolajen bağlayıcı bir protein olan [86]. erken kalp kapak kolonizasyonunu arttıran ve endokarditin başlangıcında önemli bir rol oynamaktadır [87]. MSCRAMM genleri, *E. faecium*'un klinik izolatlarında daha fazladır [88]. Öte yandan, enterokokların *Acm* olan geni sağlık bakımı ile ilişkili izolatlarda bulunduğu (analiz edilen izolatların% 99'unda), ancak yapılan bir çalışma, commensal izolatlarda bir transpozon tarafından bozulduğunu ve işlevsiz hale geldiğini bildirmiştir [8,89]. *Enterococcus* türlerinde tanımlanan virülans faktörleri arasında, agregatların yapışmasını ve oluşumunu destekleyen indüklenebilir glikoprotein agregasyon maddesi *asa-1* tarafından kodlanmaktadır [22]. Enterokok virülans genlerinin klinik örnekler arasında sıklığını ve dağılımını tablo 2'de gösterilmektedir [80]. Son olarak, *jelE*, *esp* ve *asa1*, enterokoklarda biyofilm oluşumu ile ilişkili olsa da, yapılan çalışmalarda *jelE* tek başına biyofilm oluşturması genler arasında en belirgin virülans faktörüdür [90].

Tablo 2. Sarasıyla *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında virülans genlerinin dağılımı [80].

örnekler	<i>cyl</i>	<i>gel</i>	<i>Hyl</i>	<i>asa</i>	<i>esp</i>
Kan	0%/ 0%	0%/ 26% (9)	0%/ 17% (6)	14% (3)/ 8.5% (3)	4.7% (1): 16% (5)
İdrar	0%/ 2.8% (1)	14% (3)/ 6% (2)	0%:/8.5% (3)	14% (3)/ 20% (7)	9.5% (2): 13% (4)
Yara	0%/ 2.8% (1)	19% (4)/ 17% (6)	4.7% (1)/ 6% (2)	14% (3)/20% (7)	4.7% (1): 8.5% (3)

Toplam	0%/ 5.6% (2)	33% (7)/ 48.5% (17)	4.7% (1)/31%(11)	43% (9)/48.5% (17)	19% (4): 34% (12)
--------	-----------------	------------------------	---------------------	-----------------------	----------------------

Epidemiyoloji

Başta *Enterococcus faecium* olmak üzere vankomisin dirençli enterokokların moleküler tiplendirilmesine yönelik yaklaşımlar, son yirmi yılda özellikle klinik ortamlarda enterokokal ekoloji ve epidemiyoloji üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye bağlı enterokok enfeksiyonları 1970'lerin sonunda başlamıştır. *Enterococcus faecalis* o dönemde klinik enterokok izolatlarının %90-95'ini oluşturan üçüncü kuşak sefalosporinlerin girişiyle ilişkilendirilmiştir [27]. 1980'lerin sonlarında Avrupa'da VRE'nin ilk raporları, hayvan yeminde kullanılan bir glikopeptid antibiyotik olan avoparsin kullanımı ile Avrupa'da VRE'nin ortaya çıkması arasında güçlü bir korelasyon olup 1996 yılında bu bileşiğin hayvancılıktan yasaklanmasına yol açmıştır. Avoparsin yasağının ardından Avrupa'daki hayvanlarda VRE prevalansında bir azalma görülmesine rağmen, daha sonraki sürveyans, 2005 yılında nozokomiyal ampisilin ve/veya vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarında bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalara göre, Hollanda'da, hastane başına ortalama invaziv ampisiline dirençli enterokok enfeksiyonu sayısı 1999'da ~ 10'dan 2005'te ~50'ye yükselmiştir. 2007 yılına kadar Avrupa'dan klinik enterokok izolatları arasındaki vankomisin direnci, Yunanistan ve İrlanda gibi ülkelerde >%30'iken İskandinav ülkelerinde %1'den daha az rapor edilmiştir. Son on yılda, vankomisin ve/veya sefalosporin antibiyotiklere dirençli enterokoklar, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda kolonizasyon ve/veya enfeksiyon için risk faktörleri vankomisin kullanımından kaynaklanmaktadır [45]. Yapılan çalışmalarda 2018 verilerine göre Avrupa'da VRE kolonizasyonu prevalansı % 0 ile 1.2 arasında değişmektedir. İtalya, İngiltere, Yunanistan ve Portekiz gibi bazı ülkelerde önemli ölçüde daha yüksek oranlar var olduğu bildirilmiştir. Amerika birleşik devletleri ve Kanada'da hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonu prevalansı artmaktadır [91,92]. Bununla birlikte, enterokokların aynı zamanda dış kaynaklardan gelen kontaminasyondan bağımsız olarak unutulmamalıdır. Enterokoklar hem insanların hem de hayvanların mikroflorasının önemli bir parçası olduğundan, bu kaynaklarda dağılımları çok benzerdir. Danimarka'da hastaneye yatırılan hastaların %57 oranında *E. faecalis* izolasyon oranına sahip olduğunu, sağlıklı bireylerin ise sadece %(39-40) oranında ortaya çıktığını gösteren bir çalışma ile vurgulanmıştır [22,93,94]. İsveç'ten yakın zamanda endişe verici bir rapor 2007-2009 döneminde VRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda 2000-2006'ya kıyasla

yaklaşık dört kat artış olduğunu bildirmişlerdir. Latin Amerika'da, çok merkezli bir prospektif çalışmada, enterokok enfeksiyonlarının çoğuna (~% 78) hala ampisilin ve vankomisine duyarlı *E. faecalis* neden olduğunu, ancak kalan ~%22'nin çok ilaca dirençli genetik soylardan kaynaklandığını bulunmuştur [49,93,95,96]. Enterokoklar ayrıca endodontik yetmezlikte rol oynar ve genellikle kök kanal sisteminden izole edilmektedir. Bir çalışmanın sonuçları, apikal periodontitisli 100 kök dolu dişten, izole bakterilerin %69'unun fakültatif olduğunu ve %50'sinin enterokok olduğunu göstermiştir. *E. faecalis* endodontik enfeksiyonunun %80-90'ından sorumludur ve genellikle tıkalı kök kanalından izole edilen tek *Enterococcus* türüdür [22,97,98,99]. Hayvan ve bitki kaynaklarında ise *Enterococcus*'un ekolojisi ve epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar *E. faecalis* ve *E. faecium*'un peynir, balık, sosis, kıyma ve domuz etinden düzenli olarak izole edildiğini bildirmiştir. Ayrıca, İngiltere'de yapılan bir çalışmada, tarım arazilerinden alınan domuz gübresi ve bu araziden üretilen mahsuller kullanılarak alınan numuneler, *Enterococcus* hayvan gübrelerinin uygulanmadığı mahsullerden iki kat daha fazla bulunmuştur [22,29,100,101]. Almanya'da yapılan benzer bir çalışmada,% 72'si *E. faecalis* ve% 13'ü *E. faecium* olan 155 hayvansal gıda örneğinden 416 *Enterococcus* suşu izole edilmiştir. Son zamanlarda, moleküler tanımlama ve tiplendirme yöntemlerinin geliştirilmesi, enterokokların kolay saptanmasını ve izlenmesini sağlamaktadır. Bu ilerlemeye rağmen, enterokokların ekolojik rezervuarlarını daha ayrıntılı olarak tanımlamak ve yayılmasını önlemek için dirnç mekanizmalarının netleştirilmesi acil bir durum söz konusudur.

TANI

Uygun laboratuvar çalışmaları mevcut potansiyel klinik sendromuna bağlıdır. İdeal olarak, ampirik antibiyotik tedavisi uygulamadan önce, enfekte olduğundan şüphelenilen bölgelerden örnek alınmalıdır ve bunlar arasında kan, idrar, periton sıvısı, eklem sıvısı, BOS ve /veya piyojenik sıvı koleksiyonları bulunur. Enterokoklar klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kolayca ve hızlı bir şekilde tanımlanabilmektedir. Gram boyası ile hazırlanan preparatlar mikroskopik incelemede tekli veya kısa zincirler halinde gram pozitif koklar olarak görünmektedir. Enterokoklar, %5 koyun kanlı agar, %5 koyun kanlı kolistinnalidiksik asit (CNA) agar, çukulatamsı agar gibi çoğu bakteriyel besiyerlerinde iyi üreyebilmektedir. Suşlar 35-37 °C'de aerop şartlarda ve ortama CO2 ilavesi üremelerini artırabilmektedir. Ayrıca diğer bakterilele kontaminasyonun azaltmak için besiyeri içerisine eskülin, safra, azid ilavesi enterokokların izolasyon şansını artırmaktadır. [102,103]. Kanlı agar besiyerlerinde gri koloniler olarak görünürler ve genellikle alfa-hemolitiklidir. Hızlı bir biyokimyasal test, tüm enterokok türlerinin pirolidonil-beta-naftilamidin (PYR) hidrolize etme kabiliyetine dayanarak

birkaç dakika içinde enterokok kolonilerini hızla tanımlanmaktadır [104]. Tüm enterokoklar lösin aminopeptidaz ürettiğinden, bu test bazı hızlı streptokok tanımlama panellerinde kullanılmaktadır. Daha az kullanılan diğer eski testler arasında safra-esculin testi,%6.5 NaCl içeren et suyunda büyüme ve hem 10°C hem de 45°C 'de büyüme yeteneği bulunmaktadır. Ayrıca enterokokların tanımlanmasını kolaylaştıran biyokimyasal ve seolojik testler kullanılmaktadır. Suşların %80'i lateks aglütinasyon testleriyle Lancefield grup D antiserumu ile reaksiyon vermektedir [102]. Yeni enterokok türlerinin tanımlanması için, geleneksel biyokimyasal testlerin bir kombinasyonu ve DNA içeriğinin değerlendirilmesi gerekmektedir [102,103].

Tedavi

FDA onaylı romatoid artrit ilacı olan auranofn, Abdel Khalek ve ark. tarafından 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, auranofn VRE için bir decolonize edici ajan olarak potansiyel kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, auranofn'un minimum 1 µg/mL inhibitör konsantrasyonu ile çok çeşitli enterokok klinik izolatlarına karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Çalışmada, 14 pasaj boyunca auranofn'a karşı dirençli mutantlar geliştirilmemiştir. Auranofn'in ayrıca VRE'ye karşı güçlü bir anti-bioflm aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada Auranofn, in vivo fare modelinde VRE enfeksiyon tedavisi için tercih edilen ilaç olan linezolitlen daha üstün olduğu ve 8 günlük tedaviden sonra dışkı, çekum ve ileum içeriğindeki VRE yükünü önemli ölçüde azalttığını rapor edilmiştir [105]. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*, kan dolaşımı enfeksiyonu, endokardit, menenjit, idrar yolu ve diğer enfeksiyonlara yol açtığını çok sayıda rapor edilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar, VRE'ler başta olmak üzere linezolid, daptomisine karşı artan direnç oranlarında da giderek daha fazla rapor etmektedir [106]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulan öncelikli bakteriyel patojenler listesini yayınladı ve vankomisine dirençli *E. faecium* dahil olmak üzere yüksek öncelik kategorisinde listelemiştir [107]. Vankomisine dirençli *E. faecium* vankomisine dirençli olmasının yanı sıra, genellikle sefalosporin, lincosamides, aminoglikozitlere ve trimetoprim/ sülfametoksazole karşı neredeyse doğal direnç ve son zamanlarda linezolid ve daptomisine karşı artan kazanılmış direnç göstermektedir [55,108,109]. Ayrıca enterokoklar, bakteriyel menenjit vakalarının %0.3'ünü ve% 0.4'ünü oluşturur ve enterokok menenjitinden kaynaklanan mortalite %21 ile %25 aralığındadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, daptomisine dirençli vankomisine dirençli *E. faecium* neden olduğu Ventrikülo-Peritoneal (VP) şant enfeksiyonlarını tedavi etmek

için ilk başarılı intravenöz tigesiklin kullanımı yapılmıştır ve dirençli nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde hayat kurtarıcı bir seçenek olduğunu bildirilmiştir. Ancak, henüz çocuklarda kullanımıyla ilişkili doz ve yan etkiler konusunda yeterli veri yoktur [106]. Yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilen metabolitler olan asetat, propionat ve bütiratın (SCFA) kısa zincirli yağ asitleri, enterokokların büyümesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, propiyonat ve üçlü (metronidazol, minosiklin ve siprofloksasin) antibiyotiklerin kombinasyon tedavisi, daha fazla büyüme inhibisyonuna yol açarken, propiyonat ve klorheksidin glukonat (CHX)'de işbirlikçi bir etki gözlenmedi. Çalışma, propiyonatın enterokokun büyümesini zayıflattığını ve özellikle üçlü antibiyotiklerle birleştirildiğinde enterokok enfeksiyonlarını kontrol etmek için potansiyel bir ajan olarak propionatın düşündürdüğünü göstermektedir [110,111,112,113]. Bir çok ülkede 2000 yılından sonra yürütülen çalışmalarda VRE enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen kloramfenikol, ampisilin, tetrasiklin, yüksek doz aminoglikozid, teikoplanin, daptomisin, tigesiklin ve linezolid gibi antibiyotiklerin in vitro etkinlikleri araştırılmıştır. Çalışmalarda VRE suşları için en etkili antibiyotiklerin linezolid ve daptomisin olduğu gösterilmiştir. *Enterococcus faecalis* suşları için ise ampisilin, linezolid ve daptomisin ve *E.faecium* suşları için linezolid ve daptomisin, en etkili antimikrobialler olarak bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda Ampisilin *E.faecalis* suşlarına etkin ve *E.faecium* suşları için etkisiz olduğu saptanmıştır (114,115,116). Sonuç olarak enterokok direnc etkisinin en aza indirme hedefine ulaşmak için, bu mikroorganizmaların patojenitesi ve epidemiyolojisini daha iyi anlaşılması, antimikrobiallerin uygun ve düzenli kullanımı, hastanelerde etkili enfeksiyon kontrol önlemleri ve daha kapsamlı çabaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak enterokoklar her ne kadar normal bağırsak mikrobiotasının üyesi olsada ve bir zamanlar zararsız endojen patojenler olarak görünse de, enterokokların son yıllarda önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkan insan konakçı ile çok daha karmaşık etkileşimleri olduğu kanıtlanmıştır. Çoklu antimikrobiallere dirençli suşlar artmakta ve önemli terapötik ve epidemiyolojik zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Enterokok direncinin en aza indirme hedefine ulaşmak için bu mikroorganizmaların patojenitesi ve epidemiyolojisini daha iyi anlaşılması, antimikrobiallerin uygun ve düzenli kullanımı, hastanelerde etkili enfeksiyon kontrol önlemleri ve daha kapsamlı çabaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Devriese LA., Hommez J., Laevens, H., Pot B., et al. Identification of aesculin-hydrolyzing streptococci, lactococci, aerococci and enterococci from subclinical intramammary infections in dairy cows. *Vet. Microbiol.* 1999; 70: 87–94.
- 2.Mundt JO. 1963. Occurrence of enterococci in animals in a wild environment. *Appl Microbiol* 11:136-140.
3. Arias CA, Murray BE. 2012. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 10:266-278.
- 4.Lleo M., Bonato B., Benedetti D., Canepari P. Survival of enterococcal species in aquatic environments. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005, 54, 189–196.
- 5.Shibata T., Solo-Gabriele HM., Fleming LE.,Elmir S. Monitoring marine recreational water quality using multiple microbial indicators in an urban tropical environment. *Water Res.* 2004, 38, 3119–3131.
- 6.Svec P, Franz CMAP. 2014. The genus Enterococcus, p 175–211. In Holzapfel WH, Wood BJB (ed), *Lactic acid bacteria: biodiversity and taxonomy*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England.
- 7.Sghir A., Gramet G., Suau A., Violaine R., Pochart P., et al. (2000). Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000, 2263–2266.
- 8.Solache M., Rice,L,The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment, *Clinical Microbiology Reviews*, 2018; 32:(2), e00058-18.
- 9.Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapi A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res.* 2008;128:111–21.
- 10.Willems RJ, Hanage WP, Bessen DE, Feil EJ. Population biology of Grampositive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(8):72–900.
- 11.May AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broadspectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock.* 2000;14:259–64.
- 12.Hidron AI, NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29:996–1011.
- 13.Willems RJ, van Schaik W. Transition of Enterococcus faecium from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol.* 2009; 4:1125–1135. A review of the evolution and population genetics of E. faecium.
- 14.Ekrami A, Hemadi A, Kalantar E, Latif M, Kayedani A. Epidemiology of hospitalized burn patients during 5 years in Khuzestan province, Iran. *Iran J Clin Infect Dis.* 2010;5(1):40–4.

15. Guzman A M., van Schaik W., Rogers, M R., Coque TM., et al. (2016). Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack to the clones? *Front. Microbiol.* 7:788.
16. Ubeda C., Taur Y., Jeng RR., Equinda M J., et al. Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *The Journal of Clinical Investigation.* 2010;120(12):4332–4341.
17. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *The gram-positive cocci: Part II: Streptococci, Enterococci, and the “Streptococcus-like” bacteria.* Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia; 2006: 674-745.
18. Kılıç A. Bakteriyoloji: Enterokok ve Diğer Gram pozitif koklar. Çeviri Editörü: Başustaoğlu AC. *Tıbbi Mikrobiyoloji.* 6. Baskı. Bölüm 5/23. Atlas Kitapçılık Ankara; 2010: 243- 246.
19. Çetin, E., Çiftçi, E., Öztürk, T., Arıdoğan, B, Comparison of the compliances of semi-automated BBL Crystal, automated VITEK, API Rapid ID 32 Strep and API 20 Strep identification systems in the identification of clinical enterococcus isolates, *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6:(2), 2015.
20. Chakraborty A, Pal NK, Sarkar S, Sen Gupta M. Antibiotic resistance pattern of Enterococci isolates from nosocomial infections in a tertiary care hospital in Eastern India. *J Nat Sci Biol Med.* 2015; 6(2): 394–397.
21. Elsner HA, Sobottka I, Mack D, Claussen M, Laufs R, Wirth R. Virulence factors of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium blood culture isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 39.
22. Fisher K., C Phillips. 2009. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology* 155: 1749–1757.
23. Franz CP., Abriouel H., Holzapfel W., Galvez A., “Enterococci as probiotics and their implications in ‘ food safety,” *International Journal of Food Microbiology*, 2011; 15(2): pp. 125–140.
24. Franz CM, Abriouel H, Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *International Journal of Food Microbiology*, 2011; 151(2):125-40.
25. Morandi S., Silveti T., Brasca M., “Biotechnological and safety characterization of Enterococcus lactis, a recently described species of dairy origin,” *Antonie van Leeuwenhoek Journal of Microbiology*, 2013; 103(1): pp. 239–249, 2013.
26. Henning C., Gautam D., Muriana P., “Identification of multiple bacteriocins in enterococcus spp. using an enterococcus specific bacteriocin PCR array,” *Microorganisms*, 2015; 3(1): pp. 1–16, 2015.
27. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990; 3:46–65.
28. Tannock GW., Cook G., Enterococci as members of the intestinal microflora of humans, in *The Enterococci.* 2002, American Society of Microbiology. p. 101- 132.
29. Foulquie MR., Sarantinopoulos P., Tsakalidou E., De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol.* 2006; 106, 1–24.

30. Russo N., Caggia C., Pino A., Coque TM., et al. "Enterococcus spp. in ragusano PDO and pecorino siciliano cheese types: a snapshot of their antibiotic resistance distribution," *Food and Chemical Toxicology*, 2018; 120, pp. 277–286.
31. Hanchi H., Mottawea W., Sebei K., Hammami R., "The genus *Enterococcus*: Between probiotic potential and safety concerns-an update," *Frontiers in Microbiology*, 2018; 9.
32. El Hatmi H., Jrad Z., Oussaief O., et al. "Fermentation of dromedary camel (*Camelus dromedarius*) milk by *Enterococcus faecium*, *Streptococcus macedonicus* as a potential alternative of fermented cow milk," *LWT- Food Science and Technology*, 2018; 90, pp. 373–380.
33. Çetinkaya F., Muş TE. Yararları ve Riskleriyle Gıda Kaynaklı Enterokoklar. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med*, 2010; 29 (1): 77-83.
34. Gelsomino R., Vancanneyt M., Cogan TM., Condon S., et al. "Source of enterococci in a farmhouse raw-milk cheese," *Applied and Environmental Microbiology*, 2002; 68 (7); pp. 3560–3565.
35. Bauer R., Bekker JP., N. V. Wyk NV., du Toit C., et al. "Exopolysaccharide production by lactosehydrolyzing bacteria isolated from traditionally fermented milk," *International Journal of Food Microbiology*, 2009; 131, 2-3, pp. 260–264.
36. Gaaloul N., Ben OB., Hani K., Volski A., et al., "Isolation and characterization of large spectrum and multiple bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* strain from raw bovine milk," *Journal of Applied Microbiology*, 2015; 118(2): pp. 343–355.
37. Burdychova R., Komprda T. "Biogenic amine-forming microbial communities in cheese," *FEMS Microbiology Letters*, 2007; 276(2): pp. 149–155.
38. Frobisher M, Denny ER. 1928. A study of *Micrococcus zymogenes*. *J Bacteriol* 16:301–314.
39. Kalina AP. 1970. The taxonomy and nomenclature of enterococci. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 20:185-189.
40. Facklatn RR., Carvalho MK., Teixeira LM, History, Taxonomy, Biochemical Characteristics, and Antibiotic Susceptibility Testing of *Enterococci*, ASM Press, Washington, 2002; 20036-2904.
41. Mundt JO. 1986. Enterococci, p 1065–1065. In Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG (ed), *Bergey's Manual of systematic bacteriology*, vol 2. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.
42. Reyes K., Bardossy A., Zervos M. Vancomycin-Resistant Enterococci: Epidemiology, Infection Prevention, and Control. Elsevier Inc. 2016; 30(4): 953–965.
43. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.

44. Gilmore MS, Lebreton F, van Schaik W. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16: 10-6.
45. Furtado GH., Mendes RE., Pignatari ACC., Wey SB., et al. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control* 2006; 34:447-451.
46. Nasaj M., Mousavi SM., Hosseini SM., Arabestani MR. Prevalence of virulence factors and vancomycin-resistant genes among *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from clinical specimens. *Iran J Public Health.* 2016;45(6): 806–13.
47. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36:2355– 2359.
48. Murray BE., Mederski-Samaroj B. Transferable beta-lactamase. A new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest.* 1983; 72:1168–1171.
49. Arias CA., Contreras GA., Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2013, 16(6):1469-0691
50. Kirschner C., Maquelin K., Pina P., Ngo thi NA., Choo-Smith LP., et al. Classification and Identification of Enterococci: a Comparative Phenotypic, Genotypic, and Vibrational Spectroscopic Study, *Journal of clinical microbiology*, 2001; p. 1763–1770.
51. Azimi Mahalleh A., Göncünoğlu M. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci ve Vankomisin Dirençli Enterokokların Önemi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci* 2017;8(1-2):7-13
52. Palmer K L., Godfrey P., Griggs A., Kos VN., Zucker J., et al. (2012). Comparative genomics of enterococci: variation in *Enterococcus faecalis*, clade structure in *E. faecium*, and defining characteristics of *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*.
53. Laverde JA., Hendrickx AP., Willems RJ., Top J., et al. Intra- and interspecies genomic transfer of the *Enterococcus faecalis* pathogenicity island. *PLoS ONE.* 2011; 6:e16720.
54. Arthur M., Quintiliani R. Regulation of VanA- and VanB-type glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45:375–381.
55. Ahmed MO., Baptiste KE. Vancomycin-Resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb Drug Resist* 2018;24:590–606.
56. Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals-occurrence and importance, *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2012; 2:16959.
57. Mohamed JA, Huang DB. Biofilm formation by enterococci. *J Med Microbiol*, 2007;56:1581-1588.
58. Fabrett F., Theilacker CH., Baldassarri L., Kaczynski, Z., et al. Alanine Esters of Enterococcal Lipoteichoic Acid Play a Role in Biofilm Formation and Resistance to Antimicrobial Peptides. *Infection and Immunity*, 2006; 74(7): p. 4164–4171.

59. Soheili S, Ghafourian S, Sekawi Z, Neela V, Sadeghifard N, Ramli R, Hamat RA. Wide distribution of virulence genes among *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* clinical isolates. *Sci World J*. 2014; 2014:623174.
60. Comerlato CB, Resende MC, Caierao J, d'Azevedo PA. Presence of virulence factors in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* susceptible and resistant to vancomycin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(5):590–5.
61. Mete E., Kaleli İ., Cevahir N., Demir M., et al. Evaluation of Virulence Factors in *Enterococcus* Species. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51(2): 101-114.
62. Ferguson DM, Talavera GN, Hernández LA, Weisberg SB, Ambrose RF, Jay JA. Virulence genes among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from coastal beaches and human and nonhuman sources in Southern California and Puerto Rico. *J Pathog*. 2016;2016:3437214.
63. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS: Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev* 1994, 7:462-478.
64. LDeVuyst., Moreno BF., Revets H. Screening for Enterocins and Detection of Hemolysin and Vancomycin Resistance in Enterococci of Different Origins. *Int J Food Microbiol*, 2003; 84(3): 299-318.
65. Chow JW., Thal LA., Perri MB., Vazquez JA., et al. Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1993; 37: 2474–2477.
66. Eaton TJ., Gasson MJ., Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Applied of environmental microbiology*, 2001; 67, 1628-1635.
67. Omar NB., Castro A., Lucas R., Abriouel H., et al. Functional and Safety Aspects of Enterococci Isolated From Different Spanish Foods. *Syst Appl Microbiol*, 2004; 27(1):118-30.
68. Trivedi K., Cupakova, S., Karpiskova, R. (2011). Virulence factors and antibiotic resistance in enterococci isolated from food-stuffs. *Vet Med-Czech*, 56, 352-357.
69. Wierzchowska CH., Zandernowska W., Trokenheim AL. Virulence factors of *Enterococcus* spp. presented in food. *LWT-Food Sci Technol*, 2017; 75, 670-676.
70. Archimbaud C., Shankar N., Forestier CH., Baghdayan A., et al. In vitro adhesive properties and virulence factors of *Enterococcus faecalis* strains. 2002; 153(2): 75-80.
71. Qin X, Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. Effects of *Enterococcus faecalis* *fsr* genes on production of gelatinase and a serine protease and virulence. *Infect Immun* 2000; 68(5): 2579-86.
72. Hancock LE., Perego M. The *Enterococcus faecalis* *fsr* two-component system controls biofilm development through production of gelatinase. *Journal of bacteriology*, 2004; 186,5629-5639.

73. Pillai SK., Sakoulas G., Eliopoulos GM., Moellering RC., et al. Effects of glucose on *fsr*-mediated biofilm formation in *Enterococcus faecalis*. *Journal of infection diseases*, 2004; 190,967-970.
74. Teixeira N., Santos S., Marujo P., Yokohata R., Lyer VS., et al. The Incongruent gelatinase genotype and phenotype in *Enterococcus faecalis* are due to shutting of the ability to respond to the gelatinase biosynthesis-activating pheromone (GBAP) quorum-sensing signal. *Microbiology*, 2012; 158,519-528.
75. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57(1): 138-63.
76. Vankerckhoven V., Van Autgaerden T., Vael C., Lammens C., et al. Development of 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*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 42,4473-4479.
77. Sabia C, De Niederhäusern S, Guerrieri E, Messi P, Anacarso I, Manicardi G, et al. Detection of bacteriocin production and virulence traits in vancomycin-resistant enterococci of different sources. *J Appl Microbiol*. 2008;104(4):970-9.
78. Sharif Y, Hasani A, Ghotaslou R, Naghili B, Aghazadeh M, Milani M, Bazmany A. Virulence and antimicrobial resistance in enterococci isolated from urinary tract infections. *Adv Pharm Bull*. 2013;3:197–201.
79. Heidari H, Emaneini M, Dabiri H, Jabalameli F. Virulence factors, antimicrobial resistance pattern and molecular analysis of Enterococcal strains isolated from burn patients. *Microb Pathog*. 2016;90:93–7.
80. Shokoohzadeh L., Ekrami A., Labibzadeh M., Ali L., et al. Antimicrobial resistance patterns and virulence factors of enterococci isolates in hospitalized burn patients. *BMC Res Notes*, 2018; 11:1, S13104-017.
81. Billström H., Sullivan A., Lund B. Cross-transmission of clinical *Enterococcus faecium* in relation to *esp* and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol*. 2008;15:2115–22.
82. Hällgren A., Claesson C., Saeedi B., Monstein HJ., et al. Molecular detection of aggregation substance, enterococcal surface protein, and cytolysin genes and in vitro adhesion to urinary catheters of *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* of clinical origin. *Int J Med Microbiol*. 2009;299(5):323–32.
83. Strateva T, Atanasova D, Savov E, Petrova G, Mitov I. Incidence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates collected in Bulgaria. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(2):127–33.
84. Shankar N., Lockatell CV., Baghdayan AS., Drachenberg C., et al. Role of *Enterococcus faecalis* surface protein Esp in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infect. Immun*, 2001; 69:4366–4372.

85. Tomita H., Lke Y. Tissue-Specific Adherent *Enterococcus faecalis* Strains That Show Highly Efficient Adhesion to Human Bladder Carcinoma T24 Cells Also Adhere to Extracellular Matrix Proteins, *Infect Immun.* 2004; 72(10): 5877–5885.
86. Rich RL., Kreikemeyer B., Owens RT., LaBrenz S., et al. Ace is a collagen-binding MSCRAMM from *Enterococcus faecalis*. *J Biol Chem*, 1999; 274:26939–26945.
87. Singh KV., Nallapareddy SR., Sillanpaa J., Murray BE. Importance of the collagen adhesin Ace in pathogenesis and protection against *Enterococcus faecalis* experimental endocarditis. *PLoS Pathog*, 2010; 6:e1000716.
88. Sillanpaa J, Prakash VP, Nallapareddy SR, Murray BE. Distribution of genes encoding MSCRAMMs and pili in clinical and natural populations of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*, 2009; 47:896–901.
89. Nallapareddy SR., Singh KV., Okhuysen PC., Murray BE. A functional collagen adhesin gene, *acm*, in clinical isolates of *Enterococcus faecium* correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. *Infect Immun*, 2008; 76:4110-4119.
90. Banerjee T., Anupurba S. Prevalence of Virulence Factors and Drug Resistance in Clinical Isolates of Enterococci: A Study from North India. *Journal of Pathogens*. 2015; 7: 692612.
91. Belga S., Chiang D., Kabbani D., Abraldes JG., et al. The direct and indirect effects of vancomycin-resistant enterococci colonization in liver transplant candidates and recipients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018; 1478-7210.
92. Panesso D, Reyes J., Rincon S., Diaz L., et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: a prospective, multicenter study in South American hospitals. *J Clin Microbiol.* 2010; 48:1562–1569.
93. Werner G, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13:19046.
94. Mutnick AH., Biedenbach DJ. Jones RN. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 46, 63–68.
95. Top J., Willems R., van der Velden S., Asbroek M., Bonten M. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:214–219.
96. Soderblom T., Aspevall O., Erntell M., Hedin G., et al. Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Euro Surveill.* 2010; 15:19629.
97. Dahlen G., Samuelsson W., Molander A. Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from root canal. *Oral Microbiol Immunol.* 2000; 15, 309–312.
98. Love RM. *Enterococcus faecalis* a mechanism for its role in endodontic failure. *Int Endod J*, 2001; 34, 399–405.
99. Peciuliene V., Reynaud A H., Balciuniene L., Haapasalo M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int Endod J.* 2001; 34, 429–434.

- 100.Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol*, 2003; 88, 123–131.
- 101.Kuhn I., Iversen,A., Burman LG., Olsson LB., et al. Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment -a European study. *Int J Food Microbiol*.2003; 88, 133–145.
- 102.Willke A. Enterokoklar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2008; s.2057-2064.
- 103.Zerovs MJ., Chow JW., Chen A., Muder RR. Enterococcus species. *Infectious Disease*, 2010.
- 104.Teixeira LM., Carvalho MGS., Facklam RR. (Çeviren Ö. AKAN): Enterococcus“Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) (Ceviri ed: A.Basustaoğlu): Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı” kitabında s.430-438, Atlas Kitapçılık, 2009, Ankara.
- 105.AbdelKhalek A., Abutaleb NS., Elmagarmid KA., Seleem MN. Repurposing auranofin as an intestinal decolonizing agent for vancomycin-resistant enterococci. *Scientific Reports J*, 2018; 8:8353, s41598-018.
- 106.O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 217–230.
- 107.Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318–327.
- 108.Freitas AR., Tedim AP., Francia MV., Jensen LB., et al. Multilevel population genetic analysis of vanA and vanB Enterococcus faecium causing nosocomial outbreaks in 27 countries (1986- 2012). *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3351–3366.
109. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 2012 Aug 15; 3(5): 421–569.
- 110.Sujatha S., and I. Praharaj. 2012. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis*. 2012:10.
- 111.Jeong S., Lee Y., Heui Yun CH., Jin Park., OK., et al. Propionate, together with triple antibiotics, inhibits the growth of Enterococci. *Journal of Microbiology* 2018; 57,(11): pp. 1019–1024.
- 112.Peters J., Mac K., Wichmann SH., Klein G., et al. Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of animal origin in Germany. *Int J Food Microbiol*. 2003; 88, 311–314.
- 113.Schleifer KH, Kilpper R. Transfer of Streptococcus faecalis and Streptococcus faecium to the genus Enterococcus nom. rev. as Enterococcus faecalis comb. nov. and Enterococcus faecium comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 1984; 34:31–34.
- 114.Tünger Ö. Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri. *Ankem Derg* 2012;26(4):215-227.

115.Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163-70.

116.Wang JL, Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci, *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(5):785-96.