

İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Enterokok Suşlarında Antimikrobiyal Direnç

Antimicrobial Resistance of Enterococci Isolated From Urine Cultures

Gülgün Yenişehirli¹, Aydan Yenişehirli², Yunus Bulut¹, Gülşen Özveren¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak Ocak 2011-Aralık 2014 arasında izole edilen hastane kökenli ve toplum kökenli enterokokların antimikrobiyal direnç durumlarının belirlenmesi ve Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: İzolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları BD Phoenix (Becton, Dickinson Company, Sparks, Maryland, ABD) ve VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemleriyle gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Tüm enterokok izolatları (n=156) vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesikline duyarlı bulunmuştur. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* izolatlarının (n=46) %60.9'u penisiline, %8.7'si ampisiline, %15.2'si siprofloksasine, %4.3'ü nitrofurantoinine, %73.9'u tetrasikline, %6.5'i fosfomisine, %15.2'si gentamisine (yüksek düzey) ve %26.1'i streptomisine (yüksek düzey) dirençliydi. Hastane kökenli *E. faecium* izolatlarının (n=35) %100'ü penisiline ve ampisiline, %28.6'sı siprofloksasine, %65.7'si nitrofurantoinine, %42.9'u tetrasikline, %8.6'sı fosfomisine, %17.1'i gentamisine (yüksek düzey) ve %31.4'ü streptomisine (yüksek düzey) dirençli olarak saptanmıştır. Ocak 2013-Aralık 2014 döneminde, Ocak 2011-Aralık 2012 dönemine göre hastane kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin, siprofloksasin ve streptomisine (yüksek düzey); hastane kökenli *E. faecium* izolatlarında siprofloksasin ve streptomisine (yüksek düzey), toplum kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin ve siprofloksasine direnç artmıştır.

Sonuçlar: Hastanemizdeki idrar kültürlerinden izole edilen enterokoklarda özellikle kinolon ve yüksek düzey aminoglikozid direnci belirgin olarak artmıştır. Uygun tedavinin seçilmesinde antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçları önemlidir.

Klimik Dergisi 2016; 29(3): 112-6.

Anahtar Sözcükler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, ilaç direnci.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the susceptibility of enterococcal strains isolated from both nosocomial and community-acquired urinary tract infections between January 2011 and December 2014, and also to compare the resistance rates between January 2011-December 2012 and January 2013-December 2014 periods.

Methods: The identification of the strains and antimicrobial susceptibility rates were determined by BD Phoenix (Becton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland, USA) and VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) automatized systems.

Results: All isolates (n=156) were found to be susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid and tigecycline. Penicillin, ampicillin, ciprofloxacin, nitrofurantoin, tetracycline, fosfomicin, gentamicin (high-level) and streptomycin (high-level) resistance rates were 60.9, 8.7, 15.2, 4.3, 73.9, 6.5, 15.2 and 26.1% in nosocomial *Enterococcus faecalis* isolates (n=46), respectively; and 100, 100, 28.6, 65.7, 42.9, 8.6, 17.1 and 31.4% in nosocomial *E. faecium* isolates (n=35), respectively. Comparison of data between January 2011-December 2012 and January 2013-December 2014 periods revealed significant increases in resistance rates to penicillin, ciprofloxacin, and streptomycin (high-level) in nosocomial *E. faecalis* isolates and to ciprofloxacin and streptomycin (high-level) in nosocomial *E. faecium* isolates. In community-acquired *E. faecalis* isolates, the resistance rates for penicillin and ciprofloxacin were found to be increased in the second period of the study.

Conclusions: High-level aminoglycoside and quinolone resistance rates in enterococci were significantly increased in our hospital. Results of antimicrobial susceptibility testing are important for choosing appropriate treatment.

Klimik Dergisi 2016; 29(3): 112-6.

Key Words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, drug resistance.

30. Ankem Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi (6-10 Mayıs 2015, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir. Presented at the 30th Ankem Congress of Rational Antibiotic Use (6-10 May 2015, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Gülgün Yenişehirli, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

E-posta/E-mail: gulgun.yenisehirli@gop.edu.tr

(Geliş / Received: 4 Eylül / September 2015; Kabul / Accepted: 11 Ağustos / August 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.27



Giriş

Enterokok türleri başta idrar yolu infeksiyonları olmak üzere endokardit, cerrahi yara infeksiyonları, hepatobiliyer sepsis, bakteriyemi ve neonatal sepsise sebep olabilirler (1). Tüm idrar yolu infeksiyonlarının %10'undan, nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarının yaklaşık %16'sından sorumludurlar (2). Enterokoklar, içinde sefalosporinlerin, penisilinaza dayanıklı penisilinlerin, trimetoprim-sülfametoksazolün ve klindamisin bulduğu geniş bir antimikrobiyal grubuna intrensek olarak dirençlidir. Bunlara ek olarak birçok enterokok izolatında aminoglikozidlere düşük düzeyde dirence rastlanması ve glikopeptid direncinin kayda değer oranda artması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (3).

Bu çalışmada hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak Ocak 2011-Aralık 2014 yılları arasında izole edilen hastane kökenli ve toplum kökenli enterokokların antimikrobiyal direnç durumlarının belirlenmesi ve Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında izole edilen 156 enterokok izolatı retrospektif olarak incelemeye alınmış ve Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç oranları da karşılaştırılmıştır. İzolatların tanımlanması, Gram boyaması, katalaz, safralı eskülinli besiyerinde ve tuzda üreme testlerinin yanı sıra Ocak 2011-Aralık 2013 arası dönemde BD Phoenix (Becton, Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD), Ocak 2014-Aralık 2014 arası dönemde ise VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemleriyle gerçekleştirilmiştir. İzolatların penisilin, ampisilin, siprofloksasin, nitrofurantoin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, tetrasiklin, tigesiklin, fosfomisin, gentamisin (yüksek düzey), streptomisin (yüksek düzey) duyarlılıkları BD Phoenix (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) ve VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemleri kullanılarak araştırılmıştır. Enterokokların penisilin, ampisilin, siprofloksasin, nitrofurantoin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, tetrasiklin, fosfomisin, gentamisin (yüksek düzey), streptomisin (yüksek düzey) duyarlılık durumları, Clinical and Laboratory Standards Institute (4) , tigesiklin duyarlılık durumu European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (5) kriterleri doğrultusunda yorumlanmıştır. İzolatlarda β -laktamaz varlığı nitrosefin diski (Oxoid, Hampshire, Birleşik Krallık) kullanılarak araştırılmıştır. Kontrol olarak *E. faecalis* ATCC 29212 standard suşu kullanılmıştır. Aynı hastanın aynı örneğine ait birden fazla izolat çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuçların istatistiksel analizi χ^2 yöntemiyle yapılmış ve $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen enterokokların 107 (%68.6)'si *E. faecalis*, 49 (%31.4)'u *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen hastane kökenli ve toplum kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium*

izolatlarının penisilin, ampisilin, siprofloksasin, nitrofurantoin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, tetrasiklin, tigesiklin, fosfomisin, gentamisin (yüksek düzey), streptomisin (yüksek düzey) duyarlılıkları Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlara göre tüm enterokok izolatları linezolid, teikoplanin, vankomisin ve tigesikline duyarlı bulunmuştur. Hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının anti-

Tablo 1. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Hastane Kökenli Enterokok İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Durumları

Antibiyotik	<i>E. faecalis</i> (n=46)		<i>E. faecium</i> (n=35)	
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
Penisilin	18 (39.1)	28 (60.9)	0 (0)	35 (100)
Ampisilin	42 (91.3)	4 (8.7)	0 (0)	35 (100)
Siprofloksasin	39 (84.8)	7 (15.2)	25 (71.4)	10 (28.6)
Nitrofurantoin	44 (95.7)	2 (4.3)	12 (34.3)	23 (65.7)
Linezolid	46 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)
Teikoplanin	46 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)
Vankomisin	46 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)
Tetrasiklin	12 (26.1)	34 (73.9)	20 (57.1)	15 (42.9)
Tigesiklin	46 (100)	0 (0)	35 (100)	0 (0)
Fosfomisin	43 (93.5)	3 (6.5)	32 (91.4)	3 (8.6)
Gentamisin (yüksek düzey)	39 (84.8)	7 (15.2)	29 (82.9)	6 (17.1)
Streptomisin (yüksek düzey)	34 (73.9)	12 (26.1)	24 (68.6)	11 (31.4)

Tablo 2. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Toplum Kökenli Enterokok İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Durumları

Antibiyotik	<i>E. faecalis</i> (n=61)		<i>E. faecium</i> (n=14)	
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
Penisilin	43 (70.5)	18 (29.5)	0 (0)	14 (100)
Ampisilin	61 (100)	0 (0)	0 (0)	14 (100)
Siprofloksasin	57 (93.4)	4 (6.6)	12 (85.7)	2 (14.3)
Nitrofurantoin	58 (95.1)	3 (4.9)	6 (42.9)	8 (57.1)
Linezolid	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Teikoplanin	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Vankomisin	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Tetrasiklin	26 (42.6)	35 (57.4)	13 (92.9)	1 (7.1)
Tigesiklin	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Fosfomisin	61 (100)	0 (0)	13 (92.9)	1 (7.1)
Gentamisin (yüksek düzey)	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)
Streptomisin (yüksek düzey)	61 (100)	0 (0)	14 (100)	0 (0)

mikrobiyal direnç durumlarının yıllara göre değişimi Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç durumları incelendiğinde hastane kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin, siprofloksasin ve streptomisin (yüksek düzey) direncinde, hastane kökenli *E. faecium* izolatlarında ise siprofloksasin ve streptomisin (yüksek düzey) direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer yandan toplum kökenli *E. faecalis* izolatlarında ikinci periyoddaki penisilin ve siprofloksasin dirençlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5). Toplum kökenli az sayıda *E. faecium* izolatı ($n=14$) olduğu için dönemler arasındaki direnç durumları istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 3. Hastane Kökenli *E. faecalis* İzolatlarının Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 Dönemleri Arasındaki Direnç Durumları

Antibiyotik	Ocak 2011-Aralık 2012 (n=20)		Ocak 2013-Aralık 2014 (n=26)		p
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	
Penisilin	18 (90)	2 (10)	0 (0)	26 (100)	<0.01
Ampisilin	20 (100)	0 (0)	22 (84.6)	4 (15.3)	>0.05
Siprofloksasin	20 (100)	0 (0)	19 (73.1)	7 (26.9)	<0.05
Nitrofurantoin	19 (95)	1 (5)	25 (96.2)	1 (3.8)	>0.05
Linezolid	20 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	>0.05
Teikoplanin	20 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	>0.05
Vankomisin	20 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	>0.05
Tetrasiklin	6 (30)	14 (70)	6 (23.1)	20 (76.9)	>0.05
Tigesiklin	20 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	>0.05
Fosfomisin	19 (95)	1 (5)	24 (92.3)	2 (7.7)	>0.05
Gentamisin (yüksek düzey)	18 (90)	2 (10)	21 (80.8)	5 (19.2)	>0.05
Streptomisin (yüksek düzey)	18 (90)	2 (10)	16 (61.5)	10 (38.5)	<0.05

Tablo 4. Hastane Kökenli *E. faecium* İzolatlarının Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 Dönemleri Arasındaki Direnç Durumları

Antibiyotik	Ocak 2011-Aralık 2012 (n=23)		Ocak 2013-Aralık 2014 (n=12)		p
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	
Penisilin	0 (0)	23 (100)	0 (0)	12 (100)	>0.05
Ampisilin	0 (0)	23 (100)	0 (0)	12 (100)	>0.05
Siprofloksasin	23 (100)	0 (0)	2 (16.7)	10 (83.3)	<0.01
Nitrofurantoin	8 (34.8)	15 (65.2)	4 (33.3)	8 (66.7)	>0.05
Linezolid	23 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	>0.05
Teikoplanin	23 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	>0.05
Vankomisin	23 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	>0.05
Tetrasiklin	14 (60.9)	9 (39.1)	6 (50)	6 (50)	>0.05
Tigesiklin	23 (100)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	>0.05
Fosfomisin	21 (91.3)	2 (8.7)	11 (91.7)	1 (8.3)	>0.05
Gentamisin (yüksek düzey)	21 (91.3)	2 (8.7)	8 (66.7)	4 (33.3)	>0.05
Streptomisin (yüksek düzey)	20 (87)	3 (13)	4 (33.3)	8 (66.7)	<0.01

lin, siprofloksasin ve streptomisin (yüksek düzey) direncinde, hastane kökenli *E. faecium* izolatlarında ise siprofloksasin ve streptomisin (yüksek düzey) direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer yandan toplum kökenli *E. faecalis* izolatlarında ikinci periyoddaki penisilin ve siprofloksasin dirençlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5). Toplum kökenli az sayıda *E. faecium* izolatı ($n=14$) olduğu için dönemler arasındaki direnç durumları istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamıştır.

İrdeleme

İdrar yolu infeksiyonları enterokokların en sık etken olduğu infeksiyonların başında gelmektedir. Enterokokların, streptokoklara kıyasla hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösteren penisilin ve ampisiline daha dirençli olduğu bilinmektedir (6). Çalışmamızda toplum kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin ve ampisilin direnci sırasıyla %29.5 ve %0; hastane kökenli *E. faecalis* izolatlarında ise penisilin ve ampisilin direnci %60.9 ve %8.7 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte toplum kökenli ve hastane kökenli *E. faecium* izolatlarında penisilin ve ampisilin direnci %100 olarak saptanmıştır. Benzer olarak, Yavuz ve arkadaşları (7), 2003-2004 yıllarını kapsayan çalışmalarında hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E. faecium* suşlarının tamamını, *E. faecalis* suşlarının %46.4'ünü penisiline dirençli bulmuşlardır. Diğer yandan Gazi ve arkadaşları (8) penisilin ve ampisilin direncini 2000-2003 yılları arasında hastane infeksiyonlarından ürettikleri *E. faecalis* izolatlarında %52; *E. faecium* izolatlarında %39 olarak bildirmişlerdir. Bilici ve arkadaşları (9) Mayıs 2009-Nisan 2010 dönemindeki

Tablo 5. Toplum Kökenli *E. faecalis* İzolatlarının Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 Dönemleri Arasındaki Direnç Durumları

Antibiyotik	Ocak 2011-Aralık 2012 (n=43)		Ocak 2013-Aralık 2014 (n=18)		p
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	
Penisilin	43 (100)	0 (0)	0 (0)	18 (100)	<0.01
Ampisilin	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Siprofloksasin	43 (100)	0 (0)	14 (77.8)	4 (22.2)	<0.01
Nitrofurantoin	41 (95.3)	2 (4.7)	17 (94.4)	1 (5.6)	>0.05
Linezolid	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Teikoplanin	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Vankomisin	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Tetrasiklin	18 (41.9)	25 (58.1)	8 (44.4)	10 (55.6)	>0.05
Tigesiklin	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Fosfomisin	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Gentamisin (yüksek düzey)	43 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05
Streptomisin (yüksek düzey)	43(100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	>0.05

çalışmalarında ampisilin direncini *E. faecalis* izolatlarında %10, *E. faecium* izolatlarında %92.7 olarak bulmuştur. Kalaycı ve arkadaşları (10) Nisan 2009-Mart 2010 tarihleri arasında idrar yolu infeksiyonlarından izole ettikleri ve tür ayrımı yapmadıkları 293 enterokok izolatında penisilin direncini %85.4, ampisilin direncini %35.2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç oranları karşılaştırıldığında, hem hastane kökenli hem de toplum kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin direncinin ikinci dönemde belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Çalışma yapılan dönemlerdeki suş sayısının az olmasının sonuçları etkileyebileceğini göz ardı etmemekle birlikte, penisilin direncindeki belirgin artışa β -laktam grubu ilaçların enterokok infeksiyonlarının tedavisinde sinerjistik etki sağlamak amacıyla sık kullanımının yol açabileceğini de düşünmekteyiz.

Bu çalışmada *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin, direncine rastlanmamıştır. Bilindiği gibi çoklu ilaç direncine sahip enterokokların etken oldukları infeksiyonların tedavisinde ilk tercih olarak genellikle glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Dünyada ilk defa 1988 yılında İngiltere (11) ve Fransa (12)'de vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) tespit edilmiş, o günlerden sonra VRE oranları giderek artmıştır (13). Tüm dünyada en yüksek VRE oranları Kuzey Amerika'dadır. ABD'de vankomisin direnci 2009-2010 yılında, *E. faecalis* izolatlarında %8.5, *E. faecium* izolatlarında %79.4 olarak bildirilmiştir (14). Avrupa'da, *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci 2013 yılı sürveys verilerine göre sırasıyla %1.0 ve %8.8'dir (15). Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda enterokoklarda vankomisin direnci %0-23 arasında bildirilmiştir (7-10, 16-19). Türk-Dağı ve arkadaşları (16) 2007-2010 yılları arasında kan kültürlerinden izole ettikleri *E. faecalis* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin direncini sırasıyla %3 ve %1.8, *E. faecium* izolatlarında ise her iki direnci %16.2 olarak saptamışlardır. Aral ve arkadaşları (20) aynı dönemde yaptıkları çalışmalarında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *E. faecalis* suşlarını vankomisin ve teikoplanine %100 duyarlı, *E. faecium* suşlarını ise vankomisine %7, teikoplanine %6 dirençli olarak bildirmişlerdir.

Linezolid, VRE'lerin de içinde bulunduğu birçok Gram-pozitif bakteriye etkili oksazolidinon grubu bir antibakteriyeldir. Özellikle VRE'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde önerilmektedir (13). Ülkemizden ve yurtdışından bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının tamamını linezolide duyarlı bulduk (9,10,18,21). Diğer yandan linezolid direncini, Türk-Dağı ve arkadaşları (16) kan kültürlerinden izole ettikleri *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında sırasıyla %2.4 ve %2.1, Özseven ve arkadaşları (17) 2010 yılında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *E. faecalis* izolatlarında %3, *E. faecium* izolatlarında %1 olarak bildirmişlerdir.

Tigesiklin geniş etki spektrumlu bir minosiklin türevidir. Tetrasikline dirençli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin yanı sıra VRE'ye karşı da etkili olduğu gösterilmiştir. VRE'de bugüne kadar tigesiklin direnci bildirilmemiştir (13). Çalışmamızda da enterokok izolatlarında tigesiklin direnci saptanmamıştır.

Enterokoklar hücresel permeabilitedeki azalmaya bağlı olarak aminoglikozidlere intrensek olarak düşük düzeyde dirençlidirler. Bu durum, tedaviye β -laktam grubu antibiyotikler gibi duvar sentezini inhibe eden bir antimikrobiyal ilacın eklenmesiyle aşılmakta ve bu sinerjistik etki enterokokların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde sık kullanılmaktadır (13). Dolayısıyla enterokok infeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığı bu sinerjistik etkinin oluşmasını engellemektedir. Bizim çalışmamızda, toplum kökenli enterokok izolatlarında yüksek düzey aminoglikozid direnci tespit edilmemiştir. Diğer yandan, hastane kökenli *E. faecalis* izolatlarında yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) %15.2, yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) %26.1; *E. faecium* izolatlarında YDGD %17.1, YDSD % 31.4 olarak saptanmıştır. Yavuz ve arkadaşları (7) YDGD'yi üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E. faecalis* izolatlarında % 35.7, *E. faecium* izolatlarında % 66.6 olarak bildirmişlerdir. Kalaycı ve arkadaşları (10)'nın idrar kültürlerinden elde ettikleri enterokoklarda YDGD %51.2, YDSD %60.6; Çiçek-Şentürk ve arkadaşları (22)'nin hastanede yatarak tedavi gören hastalardan izole ettikleri *E. faecalis* izolatlarında YDGD %28.5, YDSD %46.3, *E. faecium* izolatlarında her iki aminoglikozid direnci de %52.6 olarak bildirilmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz yüksek düzey aminoglikozid direnç oranları, ülkemizden bildirilen diğer oranlara (7-10,16-20,22) göre daha düşük olmasına rağmen, Ocak 2011-Aralık 2012 ve Ocak 2013-Aralık 2014 dönemleri arasındaki direnç oranları karşılaştırıldığında hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında YDSD'deki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Bu durum hastanemizde enterokok izolatlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidlerin sinerjistik etki oluşturabilmek amacıyla kullanılabileceğini, fakat özellikle hastane kökenli izolatlarda direnç gelişiminin hız kazandığının göz önünde tutulması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hem toplum hem de hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Göker ve arkadaşları (23) üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri enterokokların %100'ünü fosfomisine duyarlı olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde Karadağ ve arkadaşları (24) 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında vankomisine dirençli tüm *E. faecium* izolatlarının fosfomisine duyarlı olduğunu saptamıştır. Dolayısıyla fosfomisin üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek etkin bir antimikrobiyal ajandır.

Nitrofurantoin komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında önerilmektedir (13). Çalışmamızda hem toplum hem de hastane kaynaklı *E. faecalis* izolatlarında yüksek duyarlılık saptanmasına rağmen, *E. faecium* izolatlarında nitrofurantoin duyarlılığı daha düşük olarak gözlenmiştir.

Bu çalışmada siprofloksasin direnci toplum kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında sırasıyla %6.6 ve %14.3; hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında ise sırasıyla %15.2 ve %28.6 olarak belirlenmiştir. Yavuz ve arkadaşları (7) hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri enterokoklarda siprofloksasin direncini bizim sonuçlarımızdan daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Gazi ve arkadaşları (8) hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında siprofloksasin direncini sırasıyla %44 ve %39 olarak

bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde bizim direnç oranlarımızın daha düşük olduğu görülmektedir (10,16,19,20). Siprofloksasin için en yüksek direnç oranı Yüksel-Ergin ve arkadaşları (18) tarafından bildirilmiştir. Siprofloksasin direncini idrar kültürlerinden izole ettikleri *E. faecalis* izolatlarında %90, *E. faecium* izolatlarında %100 olarak bildirmişlerdir (18). Diğer yandan çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2012 yıllarında hem toplum kökenli hem de hastane kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında siprofloksasin direnci tespit edilmemesine rağmen, Ocak 2013-Aralık 2014 döneminde her iki enterokok türünde de dikkat çekici artış saptanması, hastanemizdeki direnç oranlarının düşük olmasına rağmen direncin hızla arttığını ve kısa sürede bu antimikrobiallerin tedavide etkisiz hale geleceklerinin göstergesidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda idrar kültürlerinden izole ettiğimiz hastane kökenli ve toplum kökenli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin direnci saptanmamıştır. Buna karşın hastane kökenli *E. faecalis* izolatlarında penisilin, siprofloksasin direnci ve YDSD oranlarında; hastane kökenli *E. faecium* izolatlarında ise siprofloksasin direnci ve YDSD oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Hastanemizde idrar kültürlerinden izole edilen enterokoklarda son dört yılda kinolon ve yüksek düzey aminoglikozid direncinde artış gözlenmesi duyarlılık durumlarının takibinin yanı sıra bilinçli antibiyotik kullanım politikaları oluşturulmasını da zorunlu kılmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Poh CH, Oh HM, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. *J Infect*. 2006; 52(5): 383-6. [CrossRef]
- Teixeira LM, Carvalho MGS, Shewmaker PL, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2011: 350-64. [CrossRef]
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4): 686-702. [CrossRef]
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth Informational Supplement. CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010.
- Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 4.0, Valid until Dec 31, 2014 [Internet]. Basel, Switzerland: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [erişim 1 Eylül 2015]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.xls.
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med*. 1997; 102(3): 284-93. [CrossRef]
- Yavuz MT, Şahin I, Öztürk E, Behçet M, Kaya D. Hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Enterococcus türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg*. 2006; 36(4): 195-9.
- Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarında antimikrobiyal direnç. *Ankem Derg*. 2004; 18(1): 49-52.
- Bilici D, Aktaş O, Özbek A, Bilici S. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro dirençlerinin araştırılması. *Klimik Derg*. 2013; 26(3): 102-7. [CrossRef]
- Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2011; 24(2): 105-7. [CrossRef]
- Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988; 1(8575-6): 57-8.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. *N Engl J Med*. 1988; 319(3): 157-61. [CrossRef]
- O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 217-30.
- 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): 1-14. [CrossRef]
- The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARS-Net 2015 Results [Internet]. Solna, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [erişim 1 Eylül 2015]. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx.
- Türk-Dağı H, Arslan U, Tuncer El. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg*. 2011; 41(3): 103-6.
- Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2011; 25(4): 256-62.
- Yüksel Ergin Ö, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterococcus türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg*. 2013; 27(4): 173-8.
- İraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2012; 26(4): 176-80. [CrossRef]
- Aral M, Paköz NİE, Aral I, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011; 68(2): 85-92.
- Billström H, Lund B, Sullivan A, Nord CE. Virulence and antimicrobial resistance in clinical Enterococcus faecium. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(5): 374-7. [CrossRef]
- Çiçek-Şentürk G, Erdem İ, Yüksel S, Akın-Ertem S, Gökaş P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci. *Klimik Derg*. 2003; 16(3): 113-7.
- Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen Escherichia coli, Klebsiella ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *Ankem Derg*. 2007; 21(4): 219-22.
- Karadağ A, Tanrıverdi-Çaycı Y, Bilgin K, Günaydın M, Eroğlu C. In vitro efficacy of fosfomycin against clinical strains. *J Microbiol Infect Dis*. 2014; 4(2): 55-8. [CrossRef]