

# Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokokların Tedavide Kullanılan Antibiyotiklere Karşı *In Vitro* Dirençlerinin Araştırılması

*The Investigation of the In Vitro Resistance to the Antibiotics Used in Therapy of Enterococci Isolated From Clinical Specimens*

Dilek Bilici, Osman Aktaş, Ahmet Özbek, Sefa Bilici  
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bölgemizdeki enfeksiyonlardan izole edilen enterokokların, daptomisin, tigesiklin, kinupristin/dalfopristin ve klasik tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Klinik örneklerden izole edilen enterokok türleri API® 20 Strep (bioMérieux, Fransa) test kitleriyle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri uyarınca, doküman M100-S20 önerilerine göre gerçekleştirilmiştir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci gentamisin (120 µg) ve streptomisin (300 µg) diskleriyle; tigesiklin ve daptomisin minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) E-test® (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle araştırılmıştır.

**Bulgular:** Elli beşi *Enterococcus faecium*, 40'ı *E. faecalis*, 2'si *E. durans* ve 1'i *E. avium* olmak üzere 98 enterokok suşu tanımlandı. Suşların 59 (%60)'u idrardan, geri kalanı kan, yara, beyin omurilik sıvısı ve vagina sürüntüsü örneklerinden izole edildi. Yatan hastalarda *E. faecium* izolasyon oranı, *E. faecalis*'e göre anlamlı derecede yüksekti. Suşların tümü linezolidde duyarlı; *E. faecium* izolatlarının 3 (%5.5)'ü hem vankomisine hem teikoplanine dirençliydi. *E. faecalis* suşlarının 10 (%25)'ü penisiline; 4'ü (%10)'ü ampisiline; *E. faecium* suşlarının 52 (%94.5)'si penisiline, 51 (%92.7)'i ampisiline dirençliydi. Yüksek düzey gentamisin/streptomisin direncinin *E. faecium* suşlarında (%69.1/%43.6) *E. faecalis*'e (%25/%27.5) oranla daha yüksek olduğu görüldü. MİK değerleri tigesiklin için 0.023-3 µg/ml, daptomisin için 0.016-3 µg/ml olarak bulundu.

**Sonuçlar:** Yöremizde, yatan hastalardan izole edilen enterokok suşları içerisinde *E. faecium* prevalansı yüksek bulunmuştur. Enterokoklarda vankomisine direnç düşük, ancak yüksek düzey aminoglikozid direnci ve tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere direnç yüksek oranlardadır. Enterokokların hızlı tanısı ve antibiyotik duyarlılıklarının hızlı belirlenmesi dirençli suşlarla enfekte hastaların takibi ve uygun tedavinin uygulanması yönünden önemlidir. *Klimik Dergisi* 2013; 26(3): 102-7.

**Anahtar Sözcükler:** Enterokok, vankomisine dirençli enterokok, kinupristin-dalfopristin, tigesiklin, daptomisin, yüksek düzey aminoglikozid direnci.

## Abstract

**Objective:** The purpose of this study is to investigate the sensitivity of enterococci isolated from infections in our region against daptomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin and other antibiotics used in conventional treatment.

**Methods:** Enterococcal species isolated from clinical specimens were identified by API® 20 Strep (bioMérieux, France) test kits. Antibiotic susceptibility testing of isolates was carried out according to the recommendations in Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document M100-S20. High-level aminoglycoside resistance was investigated by gentamicin (120 mg), and streptomycin (300 mg) disks and minimum inhibitory concentrations (MICs) to tigecycline and daptomycin were determined by the E-test® (AB Biodisk, Sweden) method.

**Results:** A total of 98 enterococcal strains (55 *Enterococcus faecium*, 40 *E. faecalis*, 2 *E. durans* and 1 *E. avium*) have been identified. Fifty-nine (60%) of the strains were isolated from urine and the rest from blood, wounds, cerebrospinal fluid and vaginal samples. Isolation rate of *E. faecium* is significantly higher than *E. faecalis* in hospitalized patients. All strains were sensitive to linezolid and 3 (5.5%) isolates of *E. faecium* were resistant to both vancomycin and teicoplanin. The resistance of *E. faecalis* and *E. faecium* to penicillin and ampicillin were 10 (25%)/52 (94.5%) and 4 (10%)/51 (92.7%), respectively. High-level gentamicin/streptomycin resistance was found much higher in *E. faecium* (69.1%/43.6%) than *E. faecalis* (25%/27.5%) isolates. The MIC ranges for tigecycline were 0.023-3 µg/ml and 0.016-3 µg/ml for daptomycin.

**Conclusions:** *E. faecium* was the most prevalent species isolated in hospitalized patients. Vancomycin resistance was low, but prevalence of the high-level aminoglycoside resistance and the resistance to antibiotics was high in these isolates. Rapid diagnosis of enterococci and determination of their antibiotic susceptibilities is important for implementation of appropriate treatment and management of infected patients with resistant strains. *Klimik Dergisi* 2013; 26(3): 102-7.

**Key Words:** Enterococcus, vancomycin-resistant enterococci, quinupristin-dalfopristin, tigecycline, daptomycin, high-level aminoglycoside resistance.

## Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Osman Aktaş, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye  
Tel./Phone: +90 442 231 65 86 Faks/Fax: +90 442 236 13 01 E-posta/E-mail: osaktas@atauni.edu.tr  
(Geliş / Received: 12 Kasım / November 2013; Kabul / Accepted: 14 Kasım / November 2013)  
DOI: 10.5152/kd.2013.30



## Giriş

İnsanın kolon ve incebarsak florası dahil, doğada çeşitli habitatlarda yaygın olarak bulunan, uzun yıllar insan için zararsız bakteriler gözüyle bakılan; gıda endüstrisinde probiyotik organizmalar olarak kullanılan enterokoklar günümüzde yüksek bir mortalite oranıyla en sık gözlenen nozokomiyal patojenler arasında yer almaktadır. İngiltere’de enterokoklar nedeniyle oluşan bakteriyemi olgularının 2004 yılından 2005’e %8 oranında artış gösterdiği bildirilmektedir. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) nedeniyle ölüm riskinin %75 gibi yüksek oranlara ulaştığı; National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 2004 kayıtlarına göre VRE ile ilişkili hastane infeksiyonlarının son 15 yıl içerisinde 20 kat arttığı ifade edilmektedir (1). Enterokok türlerinin tüm dünyada gözlenen antibiyotik direncindeki bu dramatik artış, enterokokların ekolojisi dahil epidemiyolojisi ve virülanslarının da daha kapsamlı olarak anlaşılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tüm nozokomiyal infeksiyonların yaklaşık %10’unun enterokoklar tarafından oluşturulduğu ifade edilmektedir (2). İnsanda sıklıkla idrar yolları infeksiyonları (İYİ) ve bakteriyemiye neden olurlar. Ayrıca endokardit, periton boşluğunda infeksiyonlar, silah, bıçak yaraları gibi derin yaralanmalar sonucu oluşan karın içi apseler, böbrek infeksiyonları, prostat infeksiyonları, cilt infeksiyonları, diyabet ya da dekübitüs ülserleri, yanık ve cerrahi yaralar gibi pek çok infeksiyonda diğer bakterilerle birlikte rol oynarlar (1,3,4). ABD’de yılda 110 000 İYİ, 40 000 yara infeksiyonu ve 25 000 nozokomiyal bakteriyemiden sorumludurlar (5). İdrar sondaları ve intravasküler kateterler enterokok infeksiyonları için en önemli risk faktörlerindedir (6). Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) gösteren ve özellikle VRE’lere bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar önemli sorunlara neden olmaktadır. Ciddi bir hastalık nedeniyle hastanede uzun süre yatan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan olgularda VRE’ler daha sık görülmektedir. İlk kez 1986 yılında VRE suşu tanımlanmış, kısa zaman sonra çoklu ilaç direnci gösteren türler tüm Avrupa ve Amerika’da yayılmıştır (7). Yurdumuzda ise ilk VRE suşu (*Enterococcus casseliflavus*), Vural ve arkadaşları (8) tarafından 1998 yılında bildirilmiştir.

Enterokoklarda antibiyotik direncinin ciddi bir sorun olmasını engellemenin başlıca yolu bu bakterilerin infeksiyonlarıyla ilişkili risk faktörlerinin iyi bilinmesi, bakterilerin tanımlanmasında kullanılacak yöntemlerin doğru seçilmesi, direnç özelliklerinin belirlenmesi ve kontrol önlemlerinin uluslararası ölçütlere göre yapılmasından geçer. Bölgesel epidemiyolojik veriler o yöredeki tedavi stratejilerinin, infeksiyonlara karşı alınacak önlemlerin doğru bir şekilde belirlenmesinde

yol gösterici rol oynar. Bu amaçla, bölgemizdeki infeksiyonlarından sorumlu türlerin tedavide kullanılan antibiyotiklerden kinupristin/dalfopristin, daptomisin, tigesiklin ve diğer antibiyotiklere *in vitro* dirençleri araştırılmıştır.

## Yöntemler

**Klinik Örnekler ve Enterokok Tanısı:** Çalışma, Mayıs 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına kabul edilen klinik örnekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. İdrar (10 000 koloni/ml üzerindeki saf üremeler dikkate alınmıştır), kan, yara-apse, beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve vagina sürüntüsü kültürlerinde üreyen enterokok şüpheli kolonilerden geleneksel yöntemlerle *Enterococcus* spp. olarak tanımlanmış olanların tür ayrımı API® 20 Strep (bioMérieux, Fransa) sistemiyle yapılmıştır. Türü tanımlanan enterokok suşları beyin-kalp infüzyon besiyelerine aktararak çalışma zamanına kadar buzdolabında (5 °C’de) muhafaza edilmiş ve her ay pasajları yapılmıştır.

**Antibiyotik Duyarlılık Testleri:** Duyarlılık testleri ve kullanılan antibiyotikler Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri uyarınca, doküman M100-S20 önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir (9). Buna göre Grup A kategorisinden penisilin ve ampisilin; Grup B’den vankomisin, kinupristin-dalfopristin ve linezolid; Grup C’den gentamisin ve streptomisin, Grup Inv’den teikoplanin duyarlılıkları araştırılmıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD)’nin aranmasında 120 µg’lık gentamisin ve 300 µg’lık streptomisin diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılmıştır.

Tigesiklin ve daptomisin etkinliği E-test® (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle araştırılmış; test üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Enterokoklar için tigesiklin minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) değerleri 1-4 µg/ml arası duyarlı, 8-16 µg/ml arası orta derecede duyarlı, ≥32 µg/ml dirençli; daptomisin için MİK değeri ≤4 µg/ml duyarlı olarak kabul edilmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** Değişkenler arası ilişki analizlerinin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapılmış; süreklilik için düzeltilmiş  $\chi^2$  testi sonuçlarına göre  $p < 0.05$  değerleri önemli kabul edilmiştir.

## Bulgular

Enterokoklar, yaş ortalaması 21.3 olan toplam 98 olgudan izole edilmiştir. Bunların 66 (%67.3)’ünü 0-15 yaşlarındaki çocuklar, 32 (%32.7)’ini ise 16 yaşın üzerindeki olgular oluşturmuştur. Ayrıca toplam 98 olgunun 57 (%58.2)’si kadın ve 41 (%41.8) erkektir.

**Tablo 1. Enterokok Türlerinin Klinik Örneklerdeki Dağılımı**

Enterokok Türü	Klinik Örnekler									
	İdrar		Kan		Yara		BOS		Vagina Sürüntüsü	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>E. faecium</i> (n=55)	33	(60.0)	10	(18.2)	9	(16.4)	3	(5.4)	-	-
<i>E. faecalis</i> (n=40)	25	(62.5)	10	(25.0)	3	(7.5)	-	-	2	(5.0)
<i>E. durans</i> (n=2)	-	-	1	(50.0)	1	(50.0)	-	-	-	-
<i>E. avium</i> (n=1)	1	(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (n=98)	59	(60.2)	21	(21.4)	13	(13.3)	3	(3.1)	2	(2.0)

En fazla sıklıkla izole edilen tür *E. faecium*; enterokokların en sık izole edildiği örnek ise idrar olmuştur (Tablo 1).

Hastanede yatan/polikliniğe başvuran olgu sayıları *E. faecium* için 39/16; *E. faecalis* için 13/27 şeklinde dağılmıştır (Tablo 2). Bu sayılar karşılaştırıldığında yatan hastalarda *E. faecium* izolasyonu *E. faecalis*'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.0005$ ). Bu bulgular hastane ortamının *E. faecium* infeksiyonlarının kazanılmasında önemli bir kaynak olduğuna işaret etmektedir.

*E. faecium* suşlarının 3 (%6)'ü hem vankomisine hem de teikoplanine dirençliydi. Bu VRE suşlarının biri adrenal bez malignensili, diğeri Down sendromlu ve üçüncüsü ise barsak obstrüksiyonu nedeniyle yatan 5 yaş ve altındaki kız çocuklarının idrar örneklerinden izole edilmiştir. Suşların hiçbirinde linezolid direnci gözlenmedi. *E. faecium* suşlarından biri vankomisin, teikoplanin ve linezolid dışında diğer tüm antibiyotiklere dirençli; bu suş dahil toplam 4 *E. faecium* suşu ise vankomisin, teikoplanin, kinupristin/dalfopristin ve linezolid dışında diğer tüm antibiyotiklere dirençliydi. Toplamda enterokok suşlarının en yüksek dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla penisilin, ampisilin, gentamisin, streptomisin ve kinupristin/dalfopristin olmuştur (Tablo 3).

Kırk üç *E. faecium*, 16 *E. faecalis* ve bir *E. durans* olmak üzere toplam 60 suşa YDAD saptanmıştır. YDAD-olumlu ve YDAD-olumsuz enterokok suşlarının kinupristin/dalfopristine dirençleri karşılaştırıldığında, bu iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık penisilin ve ampisilin direncinin, YDAD-olumlu suşlarda YDAD-olumsuzlara göre çok anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 2. Enterokok Türlerinin Hastanede Yatan ve Poliklinik Hastalarında Dağılımı**

Enterokok Türü	Yatan Hasta		Poliklinik Hastası	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>E. faecium</i> (n=55)	39	(70.9)	16	(29.1)
<i>E. faecalis</i> (n=40)	13	(35.0)	27	(65.0)
<i>E. durans</i> (n=2)	1	(50.0)	1	(50.0)
<i>E. avium</i> (n=1)	1	(100.0)	-	-
Toplam (n=98)	54	(56.1)	44	(45.9)

**Tablo 3. Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranları**

Antibiyotik	<i>E. faecium</i> (n=55)				<i>E. faecalis</i> (n=40)			
	Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Vankomisin	52	(94.5)	3	(5.5)	40	(100)	-	-
Teikoplanin	52	(94.5)	3	(5.5)	40	(100)	-	-
Linezolid	55	(100)	-	-	40	(100)	-	-
Kinupristin-dalfopristin	53	(96.4)	2	(3.6)	14	(35)	26	(65)
Penisilin	3	(5.5)	52	(94.5)	30	(75)	10	(25)
Ampisilin	4	(7.3)	51	(92.7)	36	(90)	4	(10)
Gentamisin (120 µg)	17	(30.9)	38	(69.1)	30	(75)	10	(25)
Streptomisin (300 µg)	31	(56.4)	24	(43.6)	29	(72.5)	11	(27.5)

Disk difüzyon yöntemiyle de tüm suşlara etkili olduğu tespit edilen tigesiklinin *E. faecalis* için MİK değerleri 0.047-3 µg/ml, *E. faecium* için 0.023-1 µg/ml arasındaydı (Tablo 5). Bu değerler tüm suşların bu iki antibiyotiğe de duyarlı olduğunu göstermektedir.

## İrdeleme

Enterokok infeksiyonlarının %85-90 kadarından *E. faecalis*, %5-10 kadarından da *E. faecium* sorumlu tutulmaktadır; ancak son yıllarda *E. faecium* izolasyonunun *E. faecalis*'ten daha yüksek olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (10). Çalışmamızda en yüksek sıklıkta izole edilen tür *E. faecium* olmuş, *E. faecalis* ikinci sırada yer almıştır. Ayrıca normalde insan ve hayvanlarda ender olarak hastalıklardan sorumlu tutulan *E. durans* ve *E. avium* düşük oranlarda izole edilmiştir. Yöremizden alınan sonuçlar enterokok infeksiyonlarının çoğundan *E. faecalis* türünün sorumlu olduğu varsayımını desteklemektedir.

Enterokokların nozokomiyal idrar yolları infeksiyonlarının ve nozokomiyal bakteriyemisinin en sık görülen etkenlerinden olduğu ifade edilmektedir (11). Suşların en sık olarak idrar yolları ve ikinci sıklıkta kandan izole edilmiş olması yöremizde de enterokok infeksiyonu tipi yönünden benzer bir durum göstermiştir. Dirençli enterokokların hastane ortamında ve sağlık çalışanlarının ellerinde uzun süre canlı kalabildiği ve el yıkama alışkanlığının iyi olmadığı birimlerde sağlık çalışanlarının ve hastaların gastrointestinal sisteminde kolonize olabildiği ve kolayca yayılabildiği belirtilmektedir (12). *E. faecium* suşlarının yatan hastalarda poliklinik hastalarına göre yaklaşık 2.4 kat kadar fazla bulunmuş olmamızı böyle bir sonuca bağlamak olasıdır.

**Tablo 4. YDAD-Olumlu ve YDAD-Olumsuz Enterokokların Diğer Antibiyotiklere Dirençlerinin Karşılaştırılması**

Antibiyotikler	YDAD-Olumlu Suşlar (n=60)		YDAD-Olumsuz Suşlar (n=38)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Kinupristin-dalfopristin	16	(26.7)	13	(34.2)	0.569
Penisilin	49	(81.7)	13	(34.2)	0.000
Ampisilin	44	(73.3)	27	(71.1)	0.000

Tablo 5. *E. faecalis* ve *E. faecium* için Tigesiklin ve Daptomisin MİK Değerleri (µg/ml)

Antibiyotik	<i>E. faecium</i>			<i>E. faecium</i>		
	MİK Aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK Aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
Tigesiklin	0.023-1.0	0.064	0.125	0.047-3.0	0.094	0.25
Daptomisin	0.064-3.0	1.0	2.0	0.016-1.0	0.125	0.38

Ülkemizin değişik illerinden bildirilen VRE infeksiyon olgularının sayısının giderek arttığı ve VRE'lerin çoğunluğunu *E. faecium* suşlarının oluşturduğu görülmektedir. Çalışmamızda da vankomisin direnci sadece *E. faecium* türünde gözlenmiş; kinupristin/dalfopristin dışında diğer antibiyotiklere karşı *E. faecium* suşlarının *E. faecalis* suşlarına oranla daha dirençli oldukları saptanmıştır. Aynı şekilde Baylan ve arkadaşları (13) üriner infeksiyonlardan izole edilen *E. faecium* suşlarının *E. faecalis* suşlarına oranla antibiyotiklere karşı daha dirençli olduklarını bildirmişlerdir. Enterokokların antibiyotiklere karşı direnç oranları hastaneden hastaneye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Polonya'da Rudy ve arkadaşları (14) çocukların idrarlarından izole edilen *E. faecalis* suşlarının tümünün vankomisin, teikoplanin ve nitrofurantoin; %96'sının penisiline; *E. faecium* suşlarının ise aynı şekilde tümünün glikopeptidlere ve %32'sinin penisiline duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada *E. faecalis* suşlarının %17'sinin, *E. faecium* suşlarının ise %29'unun YDAD gösterdiği; YDAD gösteren suşların aynı zamanda penisiline de dirençli oldukları rapor edilmiştir. Bu çalışmada *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının penisiline duyarlılık oranları bizim sonuçlarımızdan farklıdır. İran'da Feizabadi ve arkadaşları (15) kinupristin/dalfopristin direncinin idrardan elde edilen *E. faecalis* suşları için yüksek oranda (%83) saptandığını, *E. faecium* suşlarının hiçbirinin bu antibiyotiğe dirençli olmadığını rapor etmişlerdir. İran'da yapılan çalışmada linezolid dışında diğer antibiyotikler için bildirilen direnç oranları ve aynı antibiyotikler için saptadığımız direnç oranları arasında önemli farklar vardır. Johnson ve arkadaşları (16) İngiltere'de klinik örneklerden izole edilen enterokokların 1/4'e yakınının *E. faecalis*, 3/4'e yakınının *E. faecium* olduğunu, diğer türlerin çok az oranda (%3.4) yer tuttuğunu; *E. faecium*'ün %18 ve *E. faecalis*'in %3 oranında vankomisine dirençli olduğunu ve hiçbir suşta linezolid direncinin olmadığını bildirmişlerdir. Yurdumuzda Tokat'ta yapılan çalışmada Yenişehirli ve Bulut (17), enterokok suşlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç saptamadıklarını; *E. faecalis* suşlarının %21.9'unda ve *E. faecium* suşlarının %26.8'inde yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) gözlediklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada *E. faecalis* suşlarının %16.7'sinin, *E. faecium* suşlarının %73.2'sinin ampisiline dirençli bulunduğu bildirilmiştir. Malatya'da Ersoy ve arkadaşları (18) enterokokları penisiline %25.9, ampisiline %23.1, gentamisine %31.3, streptomisine ise %34.7 dirençli olarak bulunmuştur. Çaylan ve arkadaşları (19) ise Trabzon'da klinik örneklerden izole edilen suşların yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD)'ni %41; YDGD'yi %51.5 olarak bulmuş; vankomisin ve teikoplanine direnç gözlemediklerini bildirmişlerdir. Bu farklı oranlar, enterokok direncinin coğrafi bölgelere göre değiştiğine ilişkin birer örnektir. Çalışmamızda enterokok türleri ayırt edilemeksizin en yüksek oranda direnç penisilin için elde edilmiş;

bunu ampisilin, gentamisin, streptomisin ve kinupristin/dalfopristin takip etmiştir.

İzole ettiğimiz suşların hiçbirinde linezolid, tigesiklin ve daptomisine direnç saptanmamıştır. YDAD-olumlu *E. faecium* suşlarında disk difüzyon yöntemiyle araştırılan linezolid, vankomisin, teikoplanin ve kinupristin-dalfopristin en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur. YDAD suşlarına ampisilin ve penisilin etkisi son derece düşük oranlarda kalmıştır. Esen ve arkadaşları (20) enterokoklarda YDGD oranlarının %8-65; YDSD oranlarının %15-54; YDGD+YDSD oranlarının %4-30.6 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, YDSD düşük oranda olmakla birlikte diğerleri belirtilen oranlar arasında yer almıştır. YDAD gösteren suşlarda gözlenen yüksek oranlardaki ampisilin ve penisilin direnci tedavi seçeneklerini sınırlandırarak glikopeptid antibiyotikleri ilk seçenek ilaç haline getirmektedir. Çalışmamızda tigesiklin, daptomisin ve linezolid için dirençli suş saptanamamış olması sevindiricidir. Daha önce verdiğimiz linezolidle ilişkili çalışmaların tümünde bu antibiyotiğin enterokok suşlarının tümüne etkili olduğunu belirtmiştik. Ancak 2001 yılından bu yana linezolidle karşı dirençli suşların varlığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların birinde Gonzales ve arkadaşları (21) linezolidle tedavi edilen 45 hastadan birinde tedavi sırasında linezolid direnç geliştiğini bildirmişlerdir. Yurdumuzda ise henüz linezolid direncini veren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Streptogramin A ve B bileşiklerinden oluşan bir protein sentezi inhibitörü olan kinupristin-dalfopristine karşı enterokokların duyarlılıkları türlere göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda *E. faecalis* suşlarındaki kinupristin-dalfopristin direnç oranının, *E. faecium* suşlarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Tokat'ta yapılan çalışmada, *E. faecalis* suşlarının %72.9, *E. faecium* suşlarının %7.3'ünün bu antibiyotiğe dirençli olduğu bildirilmiştir (17). Tünger ve arkadaşları (22) İzmir'de yaptıkları çalışmada E-test® (AB Biodisk, İsveç) ile *E. faecium* suşlarının %94.8'ini kinupristin-dalfopristine duyarlı bulmuşlardır. Lee ve arkadaşları (23) kinupristin/dalfopristine karşı VRE suşlarının yüksek oranda dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. *E. faecium* suşlarının *E. faecalis* suşlarına oranla kinupristin-dalfopristin direncinin düşük olduğunu, bunun nedenini de *E. faecalis* suşlarının bu antibiyotiğe karşı kromozomal olarak dirençli olmasına ve streptogramin A ve B bileşiklerinden oluşan virjinamisin gibi antibiyotiklerin hayvan besiciliğinde sık kullanılmasına bağlamışlardır.

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan tigesikline karşı dirençli enterokokların bulunduğunu bildiren çalışmalara rastlanmaktadır. Almanya'da Werner ve arkadaşları (24) intraabdominal cerrahi operasyon öyküsü olan 65 yaşındaki bir hastadan izole edilen *E. faecalis* suşunun tigesikline dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve arkadaşları (23) VRE izolatlarından bazılarının tigesikline direnç gösterdiğini (MİK  $\geq$ 12.5 µg/ml); *E. faecium* suşlarının *E. faecalis*'e göre tigesiklin di-



rencinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Duyarlılık çalışmalarının çoğunda *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında tigesiklinin etkili olduğu,  $MİK_{50}$  ve  $MİK_{90}$  değerlerinin çok düşük olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda disk difüzyon yöntemiyle de tüm suşlara etkili olan tigesiklinin  $MİK$  değerleri E-test® ile *E. faecium*'da *E. faecalis*'e göre daha düşük bulunmuş; Lee ve arkadaşları (23)'nin yaptığı çalışma dışında diğer çalışmalarla benzer sonuç alınmıştır. Enterokokların tedavisinde glikopeptid kullanımından sonra daptomisin direncinin gelişebileceğini belirtilmektedir (25). Rathe ve arkadaşları (26) tüm enterokok suşlarını daptomisine duyarlı bulmuşlar;  $MİK_{50}$  değerini 1 mg/lt ve  $MİK_{90}$  değerini de 2 mg/lt olduğunu rapor etmişlerdir. Hsueh ve arkadaşları (27) daptomisinin vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarının %70'inde, *E. faecalis* suşlarının tamamında etkili olduğunu göstermişlerdir. Fluit ve arkadaşları (28) *E. faecalis*'te  $MİK$  değerlerini 0.5-4 µg/ml arasında, *E. faecium*'da 0.25-8 µg/ml arasında bulmuş; *E. faecalis*'te  $MİK_{50}$  0.5 µg/ml,  $MİK_{90}$  4 µg/ml, *E. faecium* için  $MİK_{50}$  4 µg/ml,  $MİK_{90}$  4 µg/ml olarak bulmuştur. Çalışmamızda daptomisinin  $MİK$  değerleri, *E. faecalis*'te  $MİK_{50}$  0.125 µg/ml,  $MİK_{90}$  0.38 µg/ml; *E. faecium*'da  $MİK_{50}$  1 µg/ml,  $MİK_{90}$  2 µg/ml olarak belirlenmiş ve tüm suşlarının daptomisine duyarlı olduğu bulunmuştur.

İzole edilen enterokok suşunun hangi türe ait olduğunun ve antimikrobiyal direnç profillerinin belirlenmesi başta VRE suşları olmak üzere diğer enterokokların tedavisinde yaşanan sorunları büyük ölçüde azaltacaktır. Enterokoklarda kısa zamanlarda değişen antibiyotik direnç profilleri, çoklu ilaç direncinin artmasına yeni antibiyotiklerin üretilmesine ve bu antibiyotiklerin zorunlu olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Yeni antibiyotiklerin klasik tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu hastalarda kullanılması gerekmektedir. Enterokoklara karşı etkinliğini denediğimiz tigesiklin ve daptomisin çalışmamızda da *in vitro* olarak tam etkinlik gösteren yeni antibiyotiklerdendir. Ancak ülkemizde yeni kullanıma giren bu antibiyotiklerin *in vivo* başarısı hakkında henüz çok fazla bir bilgiye sahip değiliz. Aynı şekilde son zamanlarda VRE infeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerden kinupristin-dalfopristin ve linezolid hakkında yeterli sayıda klinik çalışmanın yapılmasına gerek vardır. Bir bakteriyel infeksiyondan sorumlu etkenin duyarlı olduğu bilinen en uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. İlgili etkenin antibiyotik duyarlılığını belirleme olanağının olmadığı durumlarda, ampirik tedavi için daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları yol gösterici olabilmektedir. Yaptığımız çalışmanın böyle bir işleve katkı sunduğu inancındayız. Ayrıca, çalışmamızdan hastane ortamının *E. faecium* infeksiyonlarının kazanılmasında önemli bir kaynak olduğuna işaret eden bir sonucun alınmış olması ve YDAD gösteren suşların bu direnci göstermeyen suşlara oranla penisilin ve ampisiline karşı dirençlerinin anlamlı bir yükseklik göstermesi hastanelerde sürveyans çalışmalarına ağırlık verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009; 155(Pt 6): 1749-57. [CrossRef]

2. Magnussen CR, Cave J. Nosocomial enterococcal infections: association with use of third-generation cephalosporin antibiotics. *Am J Infect Control*. 1988; 16(6): 241-5. [CrossRef]
3. Alshammary A, Hervas-Malo M, Robinson JL. Pediatric infective endocarditis: Has *Staphylococcus aureus* overtaken viridans group streptococci as the predominant etiological agent? *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008; 19(1): 63-8.
4. Mach KE, Du CB, Phull H, et al. Multiplex pathogen identification for polymicrobial urinary tract infections using biosensor technology: a prospective clinical study. *J Urol*. 2009; 182(6): 2735-41. [CrossRef]
5. Norris JS, Westwater C, Schofield D. Prokaryotic gene therapy to combat multidrug resistant bacterial infection. *Gene Ther*. 2000; 7(9): 723-5. [CrossRef]
6. Sandoe JA, Witherden IR, Au-Yeung HK, Kite P, Kerr KG, Wilcox MH. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50(4): 577-82. [CrossRef]
7. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*. 1999; 5(3): 329-35. [CrossRef]
8. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D, et al. Vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu [Özet]. *Ankem Derg*. 1998; 12(2): 113.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth Informational Supplement*. CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010: 76-9.
10. Aykut Arca E, Mert Dinç B, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin kliniklere dağılımı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2009; 66(1): 1-5.
11. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(5): 318-23. [CrossRef]
12. Ulusoy S. Yoğun bakım ünitesinde Gram-pozitif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2003; 3(2): 118-28.
13. Baylan O, Nazik H, Bektöre B, et al. Üriner enterokok izolatlarının antibiyotik direnci ile virülans faktörleri arasındaki ilişki. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(3): 430-45.
14. Rudy M, Nowakowska M, Wiechula B, Zientara M, Radosz-Komoniowska H. Antibiotic susceptibility analysis of *Enterococcus* spp. isolated from urine. *Przegl Lek*. 2004; 61(5): 473-6.
15. Feizabadi MM, Sayadi S, Shokrzadeh L, Parvin M, Yadegarynia D. Increase in prevalence of vancomycin resistant isolates of *Enterococcus faecium* at Labbafinejad hospital. *Iran J Clin Infect Dis*. 2008; 3(2): 73-7.
16. Johnson AP, Henwood C, Mushtaq S, James D, Warner M, Livermore DM; ICU Study Group. Susceptibility of Gram-positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents. *J Hosp Infect*. 2003; 54(3): 179-87. [CrossRef]
17. Yenişehirli G, Bulut Y. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006; 26(5): 477-82.
18. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2005; 19(2): 92-6.
19. Çaylan R, Üstünakin M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2004; 34(1): 24-8.
20. Esen Ş, Sünbül M, Barut Ş, Eroğlu C, Saniç A, Leblebicioğlu H. Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozit grubu antibiyotiklerin enterokoklara *in-vitro* etkinliği. *Ankem Derg*. 2001; 15(1): 59-63.
21. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet*. 2001; 357(9263): 1179. [CrossRef]

22. Tünger A, Aydemir S, Uluer S, Cilli F. In vitro activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian J Med Res.* 2004; 120(6): 546-52.
23. Lee do K, Kim Y, Park KS, Yang JW, Kim K, Ha NJ. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). *J Biochem Mol Biol.* 2007; 40(6): 881-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(5): 1182-3. [\[CrossRef\]](#)
25. Montero CI, Stock F, Murray PR. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3): 1167-70. [\[CrossRef\]](#)
26. Rathe M, Kristensen L, Ellermann-Eriksen S, Thomsen MK, Schumacher H. Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.: validation of susceptibility testing and in vitro activity of vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin. *APMIS.* 2010; 118(1): 66-73. [\[CrossRef\]](#)
27. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26(1): 43-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, Milatovic D. In vitro activity of daptomycin against gram-positive European clinical isolates with defined resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(3): 1007-11. [\[CrossRef\]](#)