

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Enterokokların *In Vitro* Antibiyotik Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of In Vitro Antibiotic Sensitivity of Enterococci Isolated from Urine Samples

Özden Kalaycı, Süreyya Gül Yurtsever, Serdar Güngör, Berrin Uzun, Nükhet Kurultay
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Hastanemize başvuran ve idrar yolu infeksiyonu düşünülen hastaların idrar örneklerinden izole edilen 293 enterokok suşunun antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıklarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Üreyen suşların identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Enterokok suşlarında penisiline %85.4 (135/158), ampisiline %35.2 (92/261), eritromisine %69.6 (155/223), tetrasikline %28.4 (35/123), levofloksasine %28.6 (36/126), siprofloksasine %53.1 (110/207) oranında direnç saptanırken; aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç oranları gentamisin (120 µg) için %51.2 (139/271), streptomisin (300 µg) için %60.6 (89/147) olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: Glikopeptide dirençli enterokoka rastlanmamakla birlikte, enterokok infeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direnç oranlarının göz önünde bulundurulmasına dikkat çekilmiştir. *Klimik Dergisi 2011; 24(2): 105-7.*

Anahtar Sözcükler: Enterokok, antibiyotik duyarlılık testi, kültür, aminoglikozid direnci.

Abstract

Objective: The aim of this study is evaluation of *in vitro* sensitivity and resistance rate of 293 enterococcal strains isolated from the urine samples of patients with a history suggestive of urinary tract infection in our hospital.

Methods: Identification was performed by conventional methods. Antimicrobial susceptibility was determined by disk diffusion method in accordance with Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: Resistance rates of enterococcal strains to penicillin, ampicillin, erythromycin, tetracycline, levofloxacin, and ciprofloxacin were found to be 85.4% (135/158), 35.2% (92/261), 69.6% (155/223), 28.4% (35/123), 28.6% (36/126), 53.1% (110/207), respectively. A high level resistance rate was found against aminoglycosides, namely 51.2% (139/271) for gentamicin (120 mg) and 60.6% (89/147) for streptomycin (300 mg).

Conclusions: Although no enterococcal strain with glycopeptide resistance was isolated, special attention should be paid to high-level aminoglycoside resistance in treating enterococcal infections. *Klimik Dergisi 2011; 24(2): 105-7.*

Key Words: Enterococcus, antibiotic susceptibility test, culture, aminoglycoside resistance.

Giriş

İnsanlarda, gastrointestinal kanalda yüksek düzeyde bulunan enterokoklar, genitoüriner sistem ve oral kavitede daha az sayıda normal flora elemanı olarak bulunurlar (1). İnsanlarda enterokoklar toplum ve hastane kökenli infeksiyonlar yapabilirler. Nozokomiyal infeksiyonların önde gelen etkenlerinden biri olan enterokoklar, daha çok altta yatan önemli bir hastalığı olan yaşlı-

larda, uzun süreli hastanede yatan, tedavilerinde invazif gereçler kullanılan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı ve bağışık yetmezlikli hastalarda infeksiyonlara neden olurlar (2-4). Enterokoklar en fazla hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli*'den sonra ikinci sıklıkta gözlenmektedirler (5). Hastane kaynaklı enterokok infeksiyonlarının artışı, sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan dirençle paralellik

XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (27-31 Ekim 2010, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir.
Presented at the XXXIVth Turkish Congress of Microbiology (27-31 October 2010, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Süreyya Gül Yurtsever, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
Tel./Phone: +90 232 243 43 43 Faks/Fax: +90 232 243 15 30 E-posta/E-mail: sgul71@yahoo.com
(Geliş / Received: 17 Ocak / January 2011; Kabul / Accepted: 23 Nisan / April 2011)

doi:10.5152/kd.2011.25

göstermektedir (2). Bu artan direnç sorunuyla birlikte enterokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde yıllar içinde değişimler olabilmektedir. Son yıllarda enterokok türlerinde ampisilin ve penisiline karşı artan direnç ampirik tedavilerde bu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamıştır (6).

Bu çalışmanın amacı bir yıllık süreçte servis, yoğun bakım, poliklinik hastalarının idrar örneklerinden elde edilen enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesidir.

Yöntemler

Hastanemizde 1 Nisan 2009-31 Mart 2010 tarihleri arasında çeşitli servis ve polikliniklerde takip edilen ve idrar yolu infeksiyonu düşünülen hastaların idrar örneklerinden izole edilen 293 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Aseptik koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri %5 koyun kanlı agara ve eozin metilen mavisi (EMB) agarına ekilip 37°C'de 24 saat inkübe edilerek değerlendirilmiştir. Kanlı agarda uygun koloni morfolojisine sahip, katalaz testi negatif, safralı eskülin besiyerinde siyahlık oluşturan, % 6.5'lik NaCl içeren besiyerinde üreyen ve pirolidonil arilamidaz (PYR, Oxoid) testi pozitif olan Gram-pozitif koklar *Enterococcus* spp. olarak tanımlanmıştır (7). İzole edilen enterokokların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre araştırılmıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci için 120 µg'lık gentamisin ve 300 µg'lık streptomisin diski kullanılmıştır (8).

Bulgular

İdrar örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının (n=293), 149'u servis, 99'u poliklinik, 45'i yoğun bakım hastalarından izole edilmiştir. Hastaların 175'inin kadın, 118'inin erkek olduğu belirlenmiştir. Suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık deneyi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Enterokok suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid direnç saptanmamıştır. Penisiline %85.4 (135/158), ampisiline %35.2 (92/261), eritromisine %69.6 (155/223), tetrasikline %28.4 (35/123), levofloksasine %28.6 (36/126), siprofloksasine %53.1 (110/207) oranında direnç saptanırken, aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç oranları gentamisin (120 µg) için %51.2 (139/271), streptomisin (300 µg) için %60.6 (89/147) olarak belirlenmiştir.

İrdeleme

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında enterokoklar en sık idrar kültürlerinden izole edilirler. Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların önde gelen sebepleri arasında olan enterokoklar, antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek oranda direnç geliştirebilmektedirler (9).

Sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan direnç enterokok türlerinde dikkat çeken bir özelliktir. Bu nedenle izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılığının saptanması, uygun tedavinin seçilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Son zamanlarda enterokok türlerinde penisilin ve ampisiline karşı direnç artışı bildirilmekte ve bu durum tedavide bu antibiyotiklerin kullanımını azaltmaktadır (6). Ersoy ve arkadaşları (4) yaptıkları çalışmada ampisilin ve penisilin direncini sırasıyla %40.9 ve %40.0 olarak tespit etmişlerdir. Ruhi ve arkadaşları (10) ise sırasıyla %60.8 ve %31.8 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada izole edilen enterokoklarda penisilin ve ampisilin direnci %85.4 ve %35.2 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda enterokokların β-laktam antibiyotiklere direncinin giderek arttığı tespit edilmiştir (11).

Enterokoklarda bir veya daha fazla aminoglikozide, yüksek düzeyli direnç, artan sıklıkta bildirilmektedir (12,13). Bu çalışmada gentamisin ve streptomisin için yüksek düzeyli aminoglikozid direnci sırasıyla %51.2 ve %60.6 olarak tespit edilmiştir. Enterokoklardaki gentamisin yüksek düzey direncinin sıklıkla fluorokinolon direnci ile kombine olduğu bildirilmektedir (14). Bu çalışmada gentamisin direnci %51.2, siprofloksasin direnci %53.1, levofloksasin direnci %28.6 olarak tespit edilmiştir. Gentamisine yüksek düzey direnç ile siprofloksasin direnci arasındaki ilişki henüz açıklanamamaktadır.

Ülkemizde ilk defa glikopeptid grubu antibiyotiklere dirençli enterokok 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Vural ve arkadaşları (15) tarafından izole edilmiştir. Bu çalışmadaki tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Ülkemizde çeşitli klinik örneklerden yapılan ve vankomisine dirençli enterokokların saptanmadığı diğer çalışmalar mevcuttur (16-18). Yakın bir zamana kadar çoğul dirençli enterokok infeksiyonlarında, vankomisin güvenle kullanılabilirken, uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucunda, direnç gelişmeyecek sanılan bu antibiyotiğe karşı da direnç gelişmiş ve enterokoklar vankomisin dirençleri nedeni ile günümüzün sorun bakterileri arasında yer alır duruma gelmişlerdir (19,20).

Linezolid, vankomisin direncinden bağımsız olarak bütün enterokok türlerine karşı etkilidir. Linezolide, etki mekanizmasındaki farklılıktan dolayı, benzer etkiye sahip diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç gelişmediği bildirilmektedir (21). Linezolid, diğer protein sentez inhibitörlerinin çoğu gibi bakteriyostatiktir. Çok az toksik veya yan etkisi olduğu görülmektedir.

Linezolid, vankomisin direncinden bağımsız olarak bütün enterokok türlerine karşı etkilidir. Linezolide, etki mekanizmasındaki farklılıktan dolayı, benzer etkiye sahip diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç gelişmediği bildirilmektedir (21). Linezolid, diğer protein sentez inhibitörlerinin çoğu gibi bakteriyostatiktir. Çok az toksik veya yan etkisi olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Enterokokların Çeşitli Antibiyotiklere Karşı *In Vitro* Direnç Oranları

Antibiyotik	Suş Sayısı n	Dirençli n (%)
Vankomisin	293	-
Teikoplanin	293	-
Linezolid	293	-
Penisilin	158	135 (85.4)
Gentamisin*	271	139 (51.2)
Streptomisin†	147	89 (60.6)
Siprofloksasin	207	110 (53.1)
Levofloksasin	126	36 (28.6)
Eritromisin	223	155 (69.6)
Tetrasiklin	123	35 (28.4)
Ampisilin	261	92 (35.2)

*Yüksek düzey gentamisin direnci.

†Yüksek düzey streptomisin direnci.

le birlikte, direnç nadiren bildirilmektedir (22). Bu çalışmada vankomisin ve teikoplanin gibi linezolid direnci de saptanmamıştır. Bu sonuçla uyumlu olarak yurtdışı kaynaklı bazı yayınlarda da linezolidde hiç direnç saptanmamıştır (23-26). Ballow ve arkadaşları (24)'nın yaptıkları çalışmada, vankomisine duyarlı ve dirençli suşlarda, linezolidde direnç saptanmamıştır ve linezolidin çoğul dirençli Gram-pozitif koklarda geniş spektrumlu ampirik tedavi için uygun bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, hastanemizde izole edilen enterokoklarda, aminoglikozid ve siprofloksasin direncinin yüksek olması bu antibiyotiklerin tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı, vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunu artırarak hastane infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanımında, kültür antibiyogram sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4(2): 239-49. [Crossref]
- Teixeria LM, Carvalho GS, Facklam RR (Akan Ö, çeviren). Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. (Başustaoğlu A, çeviri ed.). *Klinik Mikrobiyoloji (Manual of Clinical Microbiology)*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: 430-42.
- Ekşi F, Gayyurhan ED. Klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2008; 22(2): 53-8.
- 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.
- Hayes JS, Soule BM, La Rocc MT. Nosocomial infections: an overview. In: Howard BJ. ed. *Clinical and Pathogenic Microbiology*. St Louis, Missouri: Mosby, 1987: 67-81.
- Aguş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2006; 20(3): 145-7.
- Baron E J, Finegold SM. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 8th ed. St Louis, Missouri: Mosby, 1990: 333-52.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth Information Supplement*. M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg.* 2004; 34: 24-8.
- Ruhi MZ, Aysev D, Aksu G. AÜTF Çocuk Hastalıkları Kliniğinde izole edilen enterokok suşlarının türlere göre dağılımı ve antimikrobiklere direnç durumu [Özet]. In: Tekeli E, Willke A, eds. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (6-10 Ekim 1997, Antalya) *Kongre Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 154.
- 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.
- Strausbaugh, LJ, Gilmore MS. Enterococcal infections. In: Stevens DL, Kaplan EL, eds. *Streptococcal Infections: Clinical Aspects, Microbiology, and Molecular Pathogenesis*. New York, NY: Oxford University Press, 2000: 280-301.
- Gordon S, Swenson JM, Hill BC, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. Enterococcal Study Group. *J Clin Microbiol.* 1992; 30(9): 2373-8.
- Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(Suppl. 1): S80-4. [Crossref]
- Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, et al. Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suşu. *Ankem Derg.* 1999; 13(1): 1-4.
- Gökahmetoğlu S, Sümerkan B, Eşel D, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençlerinin araştırılması. *Ankem Derg.* 1999; 13(1): 57-62.
- Pahsa A, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Özsoy MF. Enterococcus faecalis suşlarının antibiyotik duyarlılıkları [Özet]. In: Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, eds. 9. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (3-8 Ekim 1999, Antalya) *Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1999: 150.
- Şekercioğlu AO, Vural T, Çolak D, Ögünç D, Öngüt G. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterococcus faecalis suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve yüksek düzey gentamisin dirençliliklerinin saptanması [Özet]. *Ankem Derg.* 1998; 12: 115.
- Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli enterokoklar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 2000; 4(4): 195-204.
- Fatholahzadeh B, Hashemi FB, Emaneini M, Aligholi M, Nakhjavani FA, Kazemi B. Detection of vancomycin resistant enterococci (VRE) isolated from urinary tract infections (UTI) in Tehran, Iran. *DARU.* 14(3): 141-6.
- Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkurt Z, Taşyaran MA. Vankomisine dirençli enterokoklara in-vitro linezolid etkinliği. *Ankem Derg.* 2004; 18(2): 113-6.
- Marra AR, Major Y, Edmond MB. Central venous catheter colonization by linezolid-resistant, vancomycin-susceptible Enterococcus faecalis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(5): 1915-6. [Crossref]
- Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bulut Y, Aşçı Toraman Z. Linezolidin MRSA ve Enterococcus spp. suşlarına in-vitro etkinliği. *Ankem Derg.* 2007; 21(4): 211-3.
- Ballow CH, Biedenbach DJ, Rossi F, Jones RN; LA-ZAPS Study Group. Multicenter assessment of the linezolid spectrum and activity using the disk diffusion and Etest methods: report of the Zyvox(R) antimicrobial potency study in Latin America (LA-ZAPS). *Braz J Infect Dis.* 2002; 6(3): 100-9. [Crossref]
- 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]
- Hällgren A, Abednazari H, Ekdahl C, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48(1): 53-62. [Crossref]