



Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Antimicrobial Resistance Rates of *Enterococcus* Strains Isolated from Various Clinical Specimens

Rıdvan Güçkan¹, Aslı Elmas¹, Sebiha Tilgel¹, Gürsel Yüksel¹

¹Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Amasya, Türkiye

Özet

Amaç

Bu çalışmada Kasım 2011-Kasım 2012 arasında hastanemize başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelenmiştir.

Materyal ve Metot

VITEK-2 otomatize sistem ile incelenen 117 suşun 62'si (%53) *Enterococcus faecium*, 55'i (%47) *Enterococcus faecalis* olarak tanımlanmış, antibiyotik duyarlılık oranları disk difüzyon yöntemi ile The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarının enterokok türleri için önerdiği zon çapları dikkate alınarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan suşların %97'si ampisiline, %47'si siprofloksasin ve moksifloksasine dirençli bulunmuştur. Toplam 5 suş linezolidde orta duyarlı veya dirençli bulunmuştur. Vankomisin, teikoplanin ve tişesikline direnç saptanmamıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci ise gentamisin için %42, streptomisin için %53 olarak saptanmıştır.

Sonuç

Çalışmamızda *E. faecalis* izolatlarının incelenen tüm antibiyotiklere daha dirençli olduğu görülmüştür, fakat iki enterokok türü izolatları arasında direnç oranları bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır (Her bir antibiyotik için $p>0,05$). Çalışmamızda elde edilen veriler, enterokok nedenli enfeksiyonların tedavi seçiminde yol gösterici olabilecektir.

Anahtar kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antibiyotik direnci.

Abstract

Aim

The aim of the present study was to determine the antimicrobial resistance rates of *Enterococcus* strains isolated from various clinical specimens obtained from the patients admitted to our hospital between November 2011 and November 2012.

Materials and Methods

Of the 117 strains studied, 62 (53%) were *Enterococcus faecium* and 55 (47%) were *Enterococcus faecalis*. The antibiotic susceptibility of isolated strains were defined according to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute.

Results

A total of 97% of the strains were found to be resistant to ampicillin, 47% were resistant to ciprofloxacin and moxifloxacin. Five strains were found intermediate or resistant to linezolid. No resistance was shown to vancomycin, teicoplanin, and tigecycline. High level resistance to gentamycin was observed in 42% and to streptomisin in 53% of isolates.

Conclusion

In the present study, *E. faecalis* isolates were determined to be more resistant to all antibiotic evaluated, however, no significant differences were found between two species in terms of resistance ($p>0,05$ for each antibiotic). Data provided by our study may be directive for treatment choice in cases with enterococci-caused infections.

Key words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antibiotic resistance.

Giriş

İnsan bağırsağı, ağız, vajen, üretra ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunan enterokoklar; düşük virülansa sahip olmalarına rağmen hastane enfeksiyonlarında ve toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artan sıklıkta etken olarak saptanmaktadır¹. Özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde hastane

kaynaklı bakteriyemi, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, neonatal sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, intra-abdominal ve pelvik enfeksiyonlara neden olabilmektedirler^{1,2}. Birçok antibakteriyel ajana intrensek ve kazanılmış tipte direnç gözlenmesi sebebiyle de bu enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır².

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Uz. Dr. Rıdvan Güçkan,
Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim
Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Amasya, Türkiye
Tel: (358) 218 40 00
E-mail: ridvanguckan@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 05.06.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 01.07.2013

Bu çalışmanın amacı hastanemizde yatarak veya ayaktan tedavi edilen hastalardan izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında antimikrobiyal direnç oranlarını saptamak ve bu konuda yapılan araştırmalara katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metot

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Kasım 2011 - Kasım 2012 tarihleri arasında farklı kliniklerden gönderilen numunelerden izole edilen 117 enterokok suşunun antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Kültürü yapılmak üzere gönderilen örnekler koyun kanlı agar ve eosin methylene blue (EMB) agara ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda Gram pozitif, katalaz negatif, L-pirolidonil-β-naftilamid (PYR) testi pozitif suşlar enterokok olarak tanımlanmıştır. Tüm izolatların tür düzeyinde tanımlanması VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarının enterokok türleri için önerdiği zon çapları dikkate alınarak belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 117 suşun 62'si (%53) *E. faecium*, 55'i (%47) *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının 76'sı (%65) idrar, 34'ü (%29) kan ve yedisi (%6) yara örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Enterokok türlerinin örneklere göre dağılımı.

Örnek	<i>E.faecium</i>	<i>E.faecalis</i>	Toplam
İdrar	40	36	76
Kan	17	17	34
Yara	5	2	7
Toplam	62	55	117

İncelenen enterokok suşlarında vankomisin, teikoplanin ve tigesikline direnç saptanmamıştır. İki idrar ve bir kan örneğinden izole edilen *E. faecium* suşunda linezolid direnç saptanmıştır. İki idrar örneğinden izole edilen enterokok suşu linezolid orta duyarlı saptanmış, orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir. Yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) 48 suşta (%42), yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) 59 suşta (%53) bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ampisilin için %97, siprofloksasin ve moksifloksasin için %47 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda *E. faecalis* izolatlarının incelenen tüm antibiyotiklere daha dirençli olduğu görülmüştür, fakat iki enterokok türü izolatları arasında direnç oranları bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Her bir antibiyotik için $p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Enterokokların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	<i>E. faecium</i>		<i>E. faecalis</i>		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Trimetoprim / sulfametoksazol	62	100	54	98	116	99
Ampisilin	61	99	52	95	113	97
Klindamisin	59	95	49	89	108	92
Tetrasiklin	42	68	33	60	75	64
Streptomisin*	35	57	27	49	62	53
Siprofloksasin	31	50	24	44	55	47
Moksifloksasin	30	48	25	46	55	47
Gentamisin*	27	44	22	40	49	42
Linezolid	4	7	1	2	5	4
Vankomisin	0	0	0	0	0	0
Tigesiklin	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	0	0

*Yüksek düzey

Tartışma

Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobik ajan enterokok enfeksiyonlarında etkili olmamaktadır^{1,3}. Bu nedenle klinik örneklerden izole edilen enterokokların duyarlılıklarının saptanması uygun tedavinin seçilebilmesi için büyük

önem taşımaktadır. Enterokokların üriner sistem enfeksiyonlarından izolasyon sıklığı giderek artmaktadır^{1,3}. Çalışmamızda enterokok türleri en sık idrar kültürlerinden izole edilmiştir (% 65).

Ülkemizden bildirilen bazı çalışmaların sonuçlarına göre izole edilen enterokok türlerinin % 72,9 - 80'ini *E. faecalis*, % 19 - 25,2'sini ise *E. faecium* oluşturmaktadır^{4,5}. Çalışmamızda isolatların % 53'ü *E. faecium*, % 47'si *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır.

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan antimikrobiyal ajanlar beta-laktam, aminoglikozid ve glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Ampisiline direnç ülkemizde yapılan çalışmalarda % 23 ile % 70 arasında bulunmuştur^{1,3}. Ampisilin direncini Gazi ve ark.⁶, % 46, Esen ve ark.⁷ % 33 saptarken Aktepe ve ark.'ın yaptıkları çalışmada⁸ bu oran % 81,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ampisiline direnç % 97 oranında bulunmuştur. Enterokok türlerinde giderek artış gösteren ampisilin direnci ampirik tedavide bu antibiyotiğin kullanımının sınırlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD), aminoglikozid modifiye eden enzimler aracılığı ile meydana gelir⁹. Ülkemizden yapılan bildirimlerde ise yüksek düzey gentamisin direncinin (YDGD) % 9 - 65, yüksek düzey streptomisin direncinin (YDSD) % 18 - 54 arasında değiştiği gözlenmektedir^{10,11}. Kalaycı ve ark.¹² enterokok türlerinde yaptıkları çalışmada YDGD'yi % 51,2, YDSD'yi % 60,6, Çiçek ve ark.¹³ ise YDGD'yi % 29, YDSD'yi % 38 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda YDGD % 42, YDSD ise % 53 oranında bulunmuştur.

Enterokoklardaki gentamisin yüksek düzey direncinin sıklıkla florokinolon direnci ile kombine olduğu bildirilmektedir¹⁴. Kinolonların

enterokoklara in-vitro aktivitesi olmasına rağmen bakterisidal olmaması nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda siprofloksasin ve moxifloksasine direnç % 47 olarak tespit edilmiştir.

Linezolid; selektif olarak 50S ribozomal alt üniteye bağlanıp protein sentezini durduran, Gram pozitif mikroorganizmalara etkili, oksazolidinon grubu yeni bir antimikrobiktir¹⁵. Enterokok suşlarında linezolide karşı nadir de olsa suboptimal dozlarda kullanım sonucu ya da spontan mutasyonla direnç gelişebileceği belirtilmiştir¹⁶. Linezolid direnci ile ilgili yapılan yurtiçi kaynaklı yayınlarda hiç direnç saptanmayan çalışmalar^{8,17} olduğu gibi direnç saptayan çalışmalar da mevcuttur. Linezolid direncini Özseven ve ark.² % 3 - 4, Aral ve ark.¹⁸ % 2,5 oranında saptamışlardır. Bizim çalışmamızda % 4'lük direnç saptanmıştır.

Vankomisin ve teikoplaninin halen enterokoklara karşı en etkili antibiyotikler olduğunu bildiren çok sayıda yayın bulunmasına karşılık, vankomisine dirençli suşların sayısında önemli oranlarda artış olduğu da bildirilmektedir. Günümüzde birçok ülkede kolonizasyon ve enfeksiyon etkeni olarak vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) karşımıza çıkmaktadır. İlk olarak Fransa ve İngiltere'den vankomisine dirençli enterokok suşları bildirilmiştir¹⁻⁴. Ülkemizde ilk defa glikopeptid grubu antibiyotiklere dirençli enterokok 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Vural ve arkadaşları¹⁹ tarafından izole edilmiştir. Mengeloğlu ve ark.²⁰ vankomisin ve teikoplanine direnç saptamazken, Gazi ve ark.⁶ vankomisin direncini % 1, Ağuş ve ark.¹ vankomisin ve teikoplanin direncini % 5 olarak saptamışlardır. Çalışmamızdaki tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur.

Tigesiklin, VRE ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren glisilsiklin türevi

yeni bir antibiyotiktir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından tigesiklin yalnızca vankomisine dirençli *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisi için onay almıştır ve Türkiye’de de henüz VRE enfeksiyonlarının tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır²¹. Bu nedenle sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut yurtiçi çalışmalarda tigesiklin direnci bildirilmemiştir^{2,15}. Çalışmamızda tigesiklin direnci tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanemize başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen enterokok izolatlarının dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiş, ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmaların verileriyle karşılaştırılmış, benzerlik ve farklılıklar ortaya konmuştur. Çok yüksek düzeyde saptanan ampicilin direnci bu antibiyotığın tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Glikopeptid antibiyotiklere direnç saptanmaması ve linezolid direncinin çok düşük düzeyde saptanması nedeniyle enterokokların neden olduğu hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonların tedavisinde, antibiyotik duyarlılık sonuçları tespit edilene kadar ampirik olarak bu ajanların tercih edilmesinin doğru bir yaklaşım olacağı söylenebilir. Ayrıca, saptanan farklı antibiyotik direnç oranları nedeniyle tüm hastanelerin klinisyene yol göstermek amacıyla aralıklı olarak enterokokların direnç paternlerinin belirlenmesi, enfeksiyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2006; 20(3): 145-7.
2. 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.
3. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2005; 19(2): 92-9.
4. Çetinkaya Y, Falle P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev. 2000; 13(4): 686-707.
5. Kaçmaz B, Akça G, Çağlar K, Sultan N. Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık. ANKEM Derg. 2003; 17(1): 28-32.
6. 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.
7. Esen Ş, Sümbül 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.
8. Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları, Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011; 41(2): 86-90.
9. Sümerkan B. Streptococcus pneumoniae ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. ANKEM Derg. 2005; 19(Ek 2): E61-5.
10. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sümbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydin M. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora Dergisi. 1999; 4(2): 114-119.
11. Kaçmaz B, Altan A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. Int J Antimicrob Agents. 2005; 12(6): 535-8.
12. Kalaycı Ö, Yurtsever S.G, Gungor S, Uzun B, Kurultay N. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Enterokokların In Vitro Antibiyotik Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi, Klimik Dergisi. 2011; 24(2): 105-7.
13. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2006; 20(1): 13-7.
14. Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. Clin Infect Dis. 1997; 24(Suppl 1): S80-4.
15. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. The oxazolidinone eperezolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(10): 2127-31.
16. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 42(2): 137.
17. Yenişehirli G, Bulut Y. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2006; 26(5): 477-82.
18. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. Türk Hij Den Biyol Derg. 2011; 68(2): 85-92.
19. Vural T, Şekercioğlu AO, Oğunc , Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg. 1999; 13(1): 1-4.
20. Mengeloğlu FZ, Çakır D, Terzi HA. Comparison of resistance in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. J Microbiol Infect Dis. 2011; 1(1): 10-13.
21. Karaoğlu İ, Zer Y, Namıduru M. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigesiklinin in vitro etkinliği. ANKEM Derg. 2008; 22(3): 153-5.