

GLİKOPEPTİD, BETA-LAKTAM VE AMİNOGLİKOZİT GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN ENTEROKOKLARA İN-VİTRO ETKİNLİĞİ*

Şaban ESEN, Mustafa SÜNBL, Şener BARUT, Cafer EROĞLU,
Ahmet SANIÇ, Hakan LEBLEBİCİOĞLU

ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 101 enterokok suşunda nitrosefin yöntemi ile beta-laktamaz, disk difüzyon yöntemi ile beta-laktam, glikopeptid direnci ve 120 µg'lık gentamisin diski ile yüksek düzey aminoglikozid direnci araştırılmıştır. Suşların % 33'ü ampisiline, % 52'si penisilin G'ye, % 43'ü gentamisine dirençli bulunmuştur. Beta-laktamaz oluşturan veya glikopeptide dirençli olan suş saptanmamıştır.

SUMMARY

In-vitro efficacy of glycopeptide, beta-lactam and aminoglycoside antibiotics against enterococci.

Beta-lactamase production by nitrocefin method, beta-lactam and glycopeptide sensitivity by disk diffusion method and high level aminoglycoside resistance by 120 µg gentamicin disk were searched in 101 enterococci isolated from clinical samples. The ratios of resistance were 33% for ampicillin, 52% for penicillin G and 43% for gentamicin. Neither glycopeptide resistance nor beta-lactamase production were detected.

GİRİŞ

Enterokoklar özellikle nozokomiyal infeksiyonlarda giderek artan sıklıkla ortaya çıkmakta ve bunda yaygın oral sefalosporin ve kinolon kullanımının önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Enterokokların beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozitlere intrinsik olarak dirençli olmaları bu bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisinde güçlük yaratmaktadır. Çünkü intrinsik direnç nedeniyle bu antibiyotikler tek başlarına enterokoklara karşı bakterisid etki gösteremezler ve bakterisid etki ancak bu antibiyotiklerin kombinasyonu ile sağlanabilir. İntrinsik dirence ilave olarak enterokoklar beta-laktam ve/veya aminoglikozid antibiyotiklere sonradan kazanılan çeşitli mekanizmalarla da direnç kazanabilirler. Beta-laktam antibiyotiklere karşı sonradan kazanılan direnç beta-laktamaz üretimi veya antibiyotiğe afinitesi azalmış penisilin bağlayan protein sentezi ile olmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere bu şekilde dirençli bulunan enteroklara beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu bakterisid etkisi göstermez. Enterokoklarda aminoglikozid antibiyotiklere karşı sonradan kazanılan direnç, genellikle aminoglikozidleri modifiye eden enzimleri kodlayan genetik elemanların (plazmid, transpozon) bakteriyeye kazandırılması ile oluşur. Bu durumda bakteriler aminoglikozidlerin yüksek konsantrasyonlarına dirençli hale gelir-

*28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (Antalya, 1998).

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.

ler ve beta-laktam kombinasyonu ile oluşacak olan bakterisid etki de ortadan kalkar (5,12). Tüm bu nedenlerle enterokok infeksiyonlarının tedavisinde bakterinin beta-laktam direnci ve yüksek düzey aminoglikozid direnci büyük önem taşır. Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç, hızla yayılmakta ve klinikte ciddi bir problem haline gelmektedir (16,17,18).

Çalışmamızda enterokok suşlarında penisilin G, ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve yüksek düzeyde aminoglikozid direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram pozitif, katalaz negatif, safra eskülin deneyi pozitif ve % 6.5'lük tuzlu buyyonda üreyen ve API 20 STREP (BioMerieux) ile tanımlanan 70 *E.faecalis*, 31 *E.faecium* suşunda nitrosefin (Oxoid) yöntemi ile beta-laktamaz varlığı, NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin duyarlılıkları araştırılmıştır (10). Kontrol suşu olarak *E.faecalis* ATCC 29212 kullanılmıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci 120 µg gentamisin diski ile araştırılmıştır (10). Verilerin değerlendirilmesinde iki yüzdenin anlamlılık testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Suşların izolasyon yerlerine göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Enterokokların izolasyon yerlerine göre dağılımı.

İzolasyon yeri	E.faecalis (n: 70)		E.faecium (n: 31)		Toplam (n: 101)	
	n	%	n	%	n	%
Kan	3	4	5	16	8	8
İdrar	37	53	10	32	47	46
Eksuda	7	10	5	16	12	12
Kateter	4	6	3	10	7	7
Parasentez	5	7	4	13	9	9
Yara	13	19	3	10	16	16
BOS	-	-	1	3	1	1
Balgam	1	1	-	-	1	1

Beta-laktamaz oluşturan veya deneğimiz glikopeptidlere dirençli olan suş saptanmamıştır. Suşların % 43'ünde yüksek düzeyde gentamisin direnci saptanmıştır. Suşların denenen diğer antibiyotiklere dirençleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Enterokok suşlarında antibiyotik direnci (%).

Antibiyotik	E.faecalis (n: 70)		E.faecium (n: 31)		Toplam (n: 101)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Vankomisin	100	-	100	-	100	-
Teikoplanin	100	-	100	-	100	-
Ampisilin	69	31	65	35	67	33
Penisilin G	51	49	42	58	49	51
Gentamisin	56	44	61	39	57	43

E.faecalis ve *E.faecium* suşları arasında ampisilin, penisilin G ve gentamisine duyarlılık oranları istatistiksel olarak farksız bulunmuştur ($p>0.05$). Gentamisine dirençli bulunan 43 suşun 40'ı (% 93) aynı zamanda penisilin G'ye, 24'ü de (% 56) ampisiline dirençli bulunmuştur. Siprofloksasin duyarlılığı NCCLS önerileri doğrultusunda yalnız idrardan izole edilen örneklerde dikkate alınmış ve 37 *E.faecalis* suşunun 9 (% 24)'u dirençli, 18 (% 49)'i az duyarlı, 10 *E.faecium* suşunun ise 2 (% 20)'si dirençli, 8 (% 80)'i az duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Günümüzde nozokomiyal bir patojen olarak izolasyon sıklığı artmakta olan enterokoklarda çoklu antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Direnç nedeni ile tedavide seçilebilecek antibiyotikler sınırlıdır. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların duyarlılığının saptanması uygun tedavinin seçilebilmesi için önem taşımaktadır. Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler; penisilinler, aminoglikozitler ve glikopeptidlerdir. Enterokokların her tür nozokomiyal infeksiyonlardan, özellikle üriner sistem infeksiyonlarından izolasyon sıklığı giderek artmaktadır. Çalışmamızda da enterokokların % 47'si idrardan izole edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan enterokok suşlarında beta-laktamaz üretimine rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan araştırmaların çoğunda enterokoklar idrardan izole edilmiştir ve beta-laktamaz üreten enterokoka rastlanmamıştır (2,3,4). Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönemde beta-laktamaz üreten enterokoklarda artış olmasına rağmen çalışmamızda elde edilen veriler ve diğer çalışmalar göz önüne alınırsa ülkemizde beta-laktamaz üretimine bağlı direnç sorun teşkil etmemektedir (6). Çalışmamızda enterokokların % 33'ü ampisiline dirençli bulunurken bu oran Kocagöz ve ark. (7)'nin nozokomiyal örneklerde yaptıkları çalışmada % 72, Öztürk ve ark. (11)'nin yaptığı çalışmada ise % 3.4 olarak saptanmıştır.

Dünyada son yıllarda psödomembranöz enterokolit tedavisinde oral vankomisin kullanımına bağlı olarak glikopeptid direncinde bir artış görülmektedir. Çalışmamızda glikopeptidlere dirençli enterokok suşuna rastlanmamıştır. Ülkemizde vankomisine dirençli enterokok suşları son dönemde ve çok seyrek olarak bildirilmeye başlanmıştır (16,18). Bu sonuçlar ülkemizde enterokokal infeksiyonların tedavisinde glikopeptidlerin yerlerini halâ koruduklarını göstermektedir. Enterokoklarda penisilin bağlayan protein 5'in aşırı üretimi veya beta-laktamaz sentezi ile oluşan penisilin direnci ile beraber glikopeptid direnci ve yüksek düzeyde gentamisin direnci görülebilir. Direncin bu şekli en çok *E.faecium*'da gözlenmiştir (8). Rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan diskler enterokokların aminoglikozit duyarlılığı araştırılırken kullanılmalıdır. Enterokoklarda yüksek içerikli aminoglikozit diskleri kullanılarak duyarlılık testi yapılmaktadır. Duyarlılık testi genellikle 300 µg streptomisin ve 120 µg gentamisin, tobramisin, kanamisin veya amikasin diskleri ile Mueller-Hinton agarda standart disk difüzyon tekniği ile yapılmaktadır (10). Bu yöntem pek çok laboratuvarla kolaylıkla uygulanabilen geçerli ve güvenilir bir metottur. Ayrıca bu disklerle elde edilen inhibisyon zonlarının çapı penisilin-aminoglikozit sinerjisini yansıtabilir (15). İnhibisyon zonu oluşmaması direnci gösterirken, inhibisyon zonu ≥ 10 mm olması yüksek düzeyde direncin olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda enterokok suşlarının % 43'ünün gentamisine yüksek düzeyde dirençli olduğu ve bunların % 56'sının aynı zamanda ampisiline de dirençli olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada yüksek düzey gentamisin direnci % 51 olarak bulunmuştur (3). Öztürk ve ark. (11) çalışmaları suşların % 11.2'sinde yüksek düzey gentamisin direnci saptarken, Kocagöz ve ark. (7) bu oranı % 52.5, Akgül ve ark. (1) ise

% 65 olarak bildirmişlerdir. Yüksek düzey aminoglikozit direncinin olduğu durumlarda beta-laktam kombinasyonu ile oluşacak olan bakterisid etki ortadan kalkacağından bu durumlarda tedavide aminoglikozid kullanımından kaçınmak gerekir. Gentamisine yüksek düzeyde direnç sağlayan enzim, netilmisin, kanamisin, tobramisin veya amikasin gibi diğer aminoglikozidler de modifiye eder ve bu nedenle tüm bu aminoglikozidler tek başına veya bir beta-laktam ajan ile birlikte kullanılmamalıdır (5,9). Çalışmamızda gentamisin direnci olan suşlarda ampisilin direncinin de yüksek olması glikopeptidlerin aminoglikozit dirençli suşların tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Siprofloksasinin enterokoklara etkinliği sınırlıdır. Sadece üriner sistem infeksiyonlarında alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (14). İdrardan izole edilen örneklerin % 23'ü siprofloksasine dirençli, % 55'i de az duyarlı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (2,13). Bu nedenle kinolonlara ampirik tedavide fazla yer verilmemelidir.

Tüm dünyada enterokokların neden olduğu infeksiyonların sıklığı artmaktadır. Enterokoklarla oluşan infeksiyonların tedavisi planlanırken tedavide sık kullanılan penisilin, ampisilin ve gentamisine direnç oranları ve bu dirençteki artış dikkate alınmalıdır. Enterokokların etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında alternatif ilaç olan siprofloksasine yüksek oranda direnç göz önünde bulundurulmalıdır. Glikopeptidlere direnç gelişimi, ülkemizde yeni bildirilmeye başlanan örnekler de dikkate alınarak epidemiyolojik olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akgül SG, Sümerkan B: Enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması, *Infeksiyon Derg* 13: 67 (1999).
- 2- Akıncı E, Balık İ, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi, *Flora* 4: 40 (1999).
- 3- Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M: Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması, *Flora* 4: 114 (1999).
- 4- Gür D: Beta-laktamazlar, *Flora* 2 (Ek 3): 3 (1997).
- 5- Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel MA: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci, *Infeksiyon Derg* 11: 7 (1997).
- 6- Kaufhold A, Ferrieri P: The microbiologic aspects, including diagnosis of beta-hemolytic streptococcal and enterococcal infections, *Infect Dis Clin North Am* 7: 235 (1993).
- 7- Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö, Akova M, Haşçelik G, Ünal S: Hastane infeksiyonlarından izole edilmiş stafilokok ve enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları, *Flora* 4: 284 (1997).
- 8- Leclercq R: Enterococci acquire new kinds of resistance, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1): 80 (1997).
- 9- Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Noel A, Molinas C: Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides, *Clin Infect Dis* 15: 495 (1992).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests*, Sixth edition, Approved Standard M2-A6, Villanova (1997).
- 11- Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G: Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci, *ANKEM Derg* 9: 351 (1995).

- 12- Robert J, Moellering JR: Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4. bas-
kı" kitabında s. 1826, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 13- Ruhi MZ, Aysev D, Aksu G; AÜTF Çocuk hastalıkları kliniğinde izole edilen enterokok suşları-
nın türlere göre dağılımı ve antimikrobiklere direnç durumu, 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İn-
feksiyon Hastalıkları Kongresi*, Abstr N-7, Antalya (1997).
- 14- Schaberg DR, Dillon WI, Terpenning MS, Robinson KA et al: Increasing resistance of enterococ-
ci to ciprofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2533 (1992).
- 15- Torres C, Tenorio C, Lantero M, Zarazaga M, Baquero F: Detection of aminoglycoside-penicil-
lin synergy against Enterococcus faecium using high-content aminoglycoside disks, *Eur J Clin
Microbiol Infect Dis* 14: 878 (1995).
- 16- Torun MM, Bahar H, Altınkum S, Yüksel P: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozot ve van-
komisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 13: 105 (1999).
- 17- Ünal S: İnfektif endokardit: Sorun bakteriler, stafilokok ve enterokok, *ANKEM Derg* 7: 167
(1993).
- 18- Vural T, Şekercioglu AO, Öğünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mut-
lu G: Vankomisine dirençli Enterococcus faecium suşu, *ANKEM Derg* 13: 1 (1999).