

# CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOKLARIN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI İLE YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİT DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Özkan GÜLSOY<sup>1</sup>, Bekir KOCAZEYBEK<sup>2</sup>, Sedat ARITÜRK<sup>1</sup>

## ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 98 enterokok suşunda çeşitli antibiyotiklere duyarlılık ile yüksek düzey aminoglikozit direnci (gentamisin, streptomisin ) araştırılmıştır. Enterokokların aminoglikozitlere yüksek düzey direncini araştırmada standart agar tarama yöntemi, çeşitli antibiyotiklere duyarlılık için Sceptor (Becton Dickinson- ABD) cihazı kullanılmıştır. Vankomisine ve teikoplanine dirençli suş bulunmamıştır. *Enterococcus faecalis* suşlarında gentamisine % 10, streptomisine % 25 oranında; *Enterococcus faecium* suşlarında gentamisin ve streptomisine % 11 oranında yüksek düzey direnç saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Enterokok, antibiyotik duyarlılığı, yüksek düzey aminoglikozit direnci

## SUMMARY

*Investigation of the susceptibility to various antibiotics and high level aminoglycosides resistance in enterococci isolated from surgical intensive care unit.*

The susceptibility to various antibiotics and high level aminoglycoside resistance (for gentamicin and streptomycin) of 98 *Enterococcus* strains isolated from clinical samples were determined by Sceptor (Becton Dickinson-USA) and standard agar screening method, respectively. No resistance was found for vancomycin and teicoplanin. In *Enterococcus faecalis* strains high level resistance to gentamicin was 10%, and to streptomycin was 25%. These figures were 11% for both aminoglycosides in *Enterococcus faecium* strains.

**Key words:** Enterococci, antibiotic sensitivity, high level aminoglycoside resistance

## GİRİŞ

Enterokok cinsi bakteriler insanlarda gastrointestinal sistemde, vajina, deri, ağız boşluğu, safra yollarında, erkekte üretrada normal flora bakterileri olarak bulunmaktadır (8,19). Enterokoklar bağışık sistemi bozulmuş hastalarda gerek hastane, gerekse hastane dışı ortamlarda endojen; bunun yanı sıra periton diyaliz ünitelerinde ve diğer hastane ortamlarında eksojen kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilmektedir (8). Enterokokların beta-laktam antibiyotiklere intrensek olarak dirençli olmaları ve bazı suşlarının

aminoglikozitlere yüksek düzeyde direnç göstermeleri, bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlük yaratmaktadır (19). Enterokokların enfeksiyonlarında ciddi sorunlar yaratabilmesi nedeniyle, tedavi planlanırken yüksek düzey aminoglikozit direncinin (YDAD) dikkate alınması gerekmektedir (5,27).

Bu çalışmada cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokok türlerinin çeşitli antibiyotiklere direnci ile YDAD'nin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Haziran 2001 arasında Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerin kültürü sonucunda izole edilen 80'i *E.faecalis*, 18'i *E.faecium* olmak üzere toplam 98 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. İncelenecek örnekler % 5 koyun kanlı

ve çukulatamsı agar besiyerlerine azaltma yöntemiyle ekilmiştir. Ekilen plaklar aerop koşullarda 37°C' de 18-24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu üremelerin sonucunda çukulatamsı agarda ince, şeffaf, parlak; kanlı agarda ise büyükçe, gri, parlak, buğulu görünümde

X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (Klinik) Kongresi'nde sunulmuştur (15-19 Ekim 2001, Adana).

1-Kadir Has Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Kan Ünitesi, Şişli, İstanbul. 2- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

alfa, beta veya gama hemolitik, katalaz olumsuz, Gram olumlu kok morfolojisindeki suşlar hedef seçilerek, cins ve tür tayinleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları Sceptor (Becton Dickinson-ABD) cihazında yapılmıştır. Her iki türün yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) ile yüksek düzey strepto-

misin direnci (YDSD) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen standartlara uyularak, agar tarama yöntemi ile incelenmiştir (21).

Çalışmada *E.faecalis* ATCC 29212 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 98 enterokok suşunun 80'i *E.faecalis*, 18'i *E.faecium* olarak tanımlanırken, YDAD oranları gentamisin için % 10, streptomisin için % 22 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole etti-

ğimiz enterokok türlerinin Sceptor cihazında çeşitli antimikrobiklere karşı elde edilen duyarlılık ve direnç durumu tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yüksek düzey aminoglikozit direncinin enterokok türlerine dağılımı.

Tür	Gentamisin		Streptomisin	
	n	%	n	%
<i>E. faecalis</i> (n:80)	8	10	20	25
<i>E. faecium</i> (n:18)	2	11	2	11
Toplam (n: 98)	10	10	22	22

Tablo 2. Enterokok türlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık ve direnç oranları.

Antibiyotikler	<i>E.faecalis</i> (n:80)				<i>E.faecium</i> (n:18)			
	Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Penisilin	64	80	16	20	10	56	8	44
Vankomisin	80	100	0	0	18	100	0	0
Teikoplanin	80	100	0	0	18	100	0	0

## TARTIŞMA

Enterokoklar, doğada yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardan olup, toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonların önemli nedenidirler. Enterokoklar endokardit, bakteriyemi, idrar yolu infeksiyonları, neonatal sepsis ve süper infeksiyonların önemli nedenleri arasındadırlar (15). Bu bakteriler nozokomiyal infeksiyonların en yaygın ikinci, nozokomiyal baktereminin ise en yaygın üçüncü nedeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar (25).

Enterokokların glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanin) direnci ilk kez 1986'da Fransa'da saptanmıştır (14,29). New York hastanelerinden bildirilen glikopeptidlere dirençli enterokok sayısı 1989'da 1 iken, 1995'de bu sayı 120'ye çıkmıştır (10). Fontana ve ark. (9) 1988'de 16226 enterokok suşunun % 1.7'sinde, Endtz ve ark. (7) 1997 yılında 824 enterokok suşunun % 2'sinde vankomisine direnç bulmuşlardır. Ülkemizde ilk defa kanıtlanmış glikopeptid dirençli entero-

kok 1998'de Vural ve ark. (31) tarafından izole edilmiştir. Yine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde ilk vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşu Mamal-Torun ve ark. (16) tarafından abse cerahatinde izole edilmiştir. Ulusoy ve ark. (28) tarafından üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.faecalis* suşlarının hiç birinde vankomisine direnç bulunmamıştır. Çalışmamızda da glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanin) direnç bulunmamıştır. İzole ettiğimiz *E.faecalis* suşlarında penisiline % 20 direnç tespit edilirken, *E.faecium* suşlarında penisiline % 44 direnç tespit edilmiştir. Engin (6) penisiline % 48, Moaddab (17) % 28, Mamal-Torun ve ark. (16) % 25, Pesce ve ark. (22) % 39 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmalarda birbirinden farklı sonuçların bulunması çalışılan hasta popülasyonunun ya da kullanılan test yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

YDAD'nin giderek yaygınlaşması enterokoklar ile oluşan infeksiyonların tedavisinde önemli bir sorundur. Bazı suşlarda görülen YDAD, tedavide kullanılan beta-laktam+aminoglikozit kombinasyonunun sinerjik etkisini ortadan kaldırarak hastane ve toplum kaynaklı enterokok infeksiyonlarında tedavi başarısızlığına neden olmaktadır (24,26).

Streptomisine yüksek düzey dirençli suşlar ilk kez 1970'de ABD'de, gentamisine yüksek düzeyde dirençli suşlar ilk kez 1979'da Fransa'da izole edilmiştir (4). Literatürde *E.faecium*'un antibiyotiklere daha dirençli bir tür olduğu belirtilmektedir. Bu alanda araştırma yapan Weissmann ve ark. (32) *E.faecium* suşlarında YDGD'ni % 61.9, YDSD'ni % 84 oranında bulmuşlardır. Akgül ve Sümerkan (1) bu türde gentamisine % 63 direnç saptarlarken, streptomisine direnç saptamamışlardır. Hoşgör ve ark. (13) YDGD'ni % 30, YDSD'ni % 28 bulmuşlardır. Bu çalışmada *E. faecium* türünde YDGD ve YDSD % 11 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre YDAD'nin araştırıldığı yayımların birçoğunda incelemeye alınan *E.faecium* suşu sayısının yetersiz olduğu ve bu konuda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (11,23,24).

Enterokokların aminoglikozitlere yüksek düzey direnci-

nin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda *E.faecalis*'in daha çok incelenen bir tür olduğu görülmektedir. Haşçelik ve ark. (12) YDGD'ni % 23.8, Nachamkim ve ark. (20) % 15, aynı tür için Pfaller ve ark. (23) YDSD'ni % 29.7, Basker ve ark. (3) % 23.5, Hoşgör ve ark. (13) YDGD'ni % 20, YDSD'ni % 16 bulurken, Akıncı (2). YDGD'ni % 21.3, YDSD'ni % 19 bulmuşlardır.

Bu çalışmada *E.faecalis* suşlarında YDGD % 10, YDSD % 25 olarak saptanmıştır. *E.faecalis* ve *E.faecium* türleri ayrı ayrı ele alınarak YDGD ve YDSD oranları değerlendirildiğinde, her iki tür için hem gentamisine hem de streptomisine yüksek düzey direncinin azımsanmayacak oranda olduğu dikkati çekmektedir. İncelediğimiz yurtiçi ve yurtdışı literatürde çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde gentamisin direnç oranı % 0-60, streptomisin direnç oranı ise % 20-53 arasında değişmektedir (2,31,33).

Sonuç olarak çalışmamızda izole edilen enterokok suşlarında YDAD varlığının oldukça yüksek oranda saptanması, enterokok infeksiyonlarında yapılacak tedavilerde YDAD'nin dikkate alınması ve YDAD çalışmasının rutine geçirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akgül S, Sümerkan B: Enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozit direncinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 13:67 (1999).
- 2- Akıncı E: *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*, Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara (1994).
- 3- Basker J, Slocombe B, Sutherland R: Aminoglycoside-resistant enterococci, *J Clin Pathol* 30:375 (1997).
- 4- Dutka-Malen S, Courvalin P: Resistance aux glycopeptides et aux aminosides chez les enterocoques, *Med Mal Infect* 24:158 (1994).
- 5- Eliopoulos GM, Wenersten C, Zigelboim-Daum S, Reiszner E, Goldmann D, Moellering RC: High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 32:1528 (1998).
- 6- Engin A: Hastanede yatan hastaların dışkılarından izole edilen enterokok cinsi bakterilerde vankomisin, yüksek düzey aminoglikozit ve diğer antimikrobiklere direncin araştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul (2000).
- 7- Entz HP, Braak N, Belkum A, Kluytmans JW, Koelaman JGM, Spanjaard L, Voss A, Weersink AJL, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Buriting AGM, Duin AY, Verbrugh HA: Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands, *J Clin Microbiol* 25:3026 (1997).
- 8- Facklam RR, Washington II JA: Streptococcus related catalase negative, Gram-positive cocci, "Balows A, Hausler JW, Isenberg HD (eds): *Manual of Clinical Microbiology*" kitabında s. 238, ASM Press, Washington (1991).
- 9- Fontana R, Ligozzi M, Mazzariol A, Veneri G, Cornaglia G: Resistance of enterococci to ampicillin and glycopeptide antibiotics, *Clin Infect Dis* 27:84 (1998).
- 10- Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey G, Faur Y, Eisner W, Warren S, Kreiswirth B: Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City, *Lancet* 342:76 (1993).
- 11- Fuller SA, Low DE, Simor AE: Evaluation of a commercial microtiter system (microscan) using both frozen and freeze-dried panels for detection of high-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus* spp, *J Clin Microbiol* 28:1051 (1990).
- 12- Haşçelik G, Gür D, Akahı HE, Berkman E: Çeşitli örneklerden izole edilen *Enterococcus*'ların tiplendirilmesi ve gentamisine direnç düzeylerinin saptanması, *ANKEM Derg* 4:240 (1990).
- 13- Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A, Özinel M: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci, *İnfeksiyon Derg* 11:7 (1997).
- 14- Leclereq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319:157 (1988).
- 15- Lewiss CM, Zervos MJ: Clinical manifestations of enterococcal infection, *Eur J Microbiol Infect Dis* 11:7 (1990).

- 16- Mamal-Torun M, Bahar H, Altinkum S, Yüksel P: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit ve vankomisin direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 13:105 (1999).
- 17- Moaddab SR: Enterokok suşlarında tür tayini, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç aranması, *Doktora Tezi*, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1999).
- 18- Moellering RC: Enterococcus species, "Mandell GR, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.1826, Churchill-Livingstone Inc, New York (1995).
- 19- Murray BE: Enterococci, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR(eds): *Infectious Diseases*, 6. baskı" kitabında s.1415, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 20- Nachamkin I, Axelrod P, Tablot GH: Multiply high level aminoglycoside resistant enterococci isolated from patients in a university hospital, *J Clin Microbiol* 26:1287 (1988).
- 21- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 3.baskı, Approved standards, NCCLS Document M7-A3, Villanova (1993).
- 22- Pesce A, Debbia EA, Toni M, Schito GC: Antibiotics resistance of clinical isolates of Enterococcus, *Clin Infect Dis* 15:490 (1992).
- 23- Pfaller MA, Niles CA, Murray PR: Evaluation of the Kirby-Bauer disk diffusion test as a screening test for high level aminoglycoside resistance in enterococci, *Am J Clin Pathol* 82:458 (1984).
- 24- Sahm DM, Boonlayangoor S, Iwen PC, Baade JL, Woods GL: Factors influencing determination of high level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis, *J Clin Microbiol* 29:1934 (1991).
- 25- Schoenberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection, *Am J Med* 91:72 (1991).
- 26- Spiegel CA: Laboratory detection of high level aminoglycoside-aminocyclitol resistance in Enterococcus spp, *J Clin Microbiol* 26:2270 (1998).
- 27- Swenson JM, Hindler JA, Peterson LR: Special tests for detection of antibacterial resistance, "Murray PR, Baron GJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH(eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 1356, ASM Press, Washington (1995).
- 28- Ulusoy S, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA, Tokbaş A: Üriner sistem infeksiyonlardan soyutlanan Enterococcus faecalis kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 8:119 (1994).
- 29- Uttley AHC, George RC, Naidoo J: High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections, *Epidemiol Infect* 103:173 (1989).
- 30- Vemuri RK, Zeruos MJ: Enterococcal infections, *Postgrad Med* 93:121 (1993).
- 31- Vural T, Şekerçioğlu AS, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilpek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: Vankomisine dirençli E. faecium suşu, *ANKEM Derg* 13:1 (1999).
- 32- Weissmann D, Spargó J, Wennersten C, Ferraro MJ: Detection of enterococcal high level aminoglycoside resistance with microscan freeze-dried panels containing newly modified medium and Vitek gram-positive susceptibility cards, *J Clin Microbiol* 29:1232 (1991).
- 33- Woodford N: Glycopeptide-resistance. A decade of experience, *J Med Microbiol* 47:849 (1998).