

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Ayşe Gül ÖZSEVEN¹, Emel SESLİ ÇETİN¹, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN¹, Esra ÇİFTÇİ¹,
Levent ÖZSEVEN²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

²Sağlık Bakanlığı Kurtuluş Aile Sağlığı Merkezi, ISPARTA

ÖZET

Bu çalışmaya 2010 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 380 enterokok suşu dahil edilmiştir. İzolatların büyük kısmı idrar kültürlerinden (% 68) elde edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

Suşların 170'inin tür tayini yapılmış, 89'unun (% 52) *Enterococcus faecalis*, 77'sinin (% 45) *Enterococcus faecium*, birer suşun da *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus durans* ve *Enterococcus casseliflavus* olduğu tespit edilmiştir. *E.faecium* suşlarının eritromisin, penisilin, yüksek düzeyde gentamisin, siprofloksasin ve rifampine *E.faecalis* suşlarından anlamlı derecede daha dirençli, tetrasikline ise daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

Tür tayini yapılan ve yapılmayan 380 suş birarada değerlendirildiğinde, poliklinik hastalarına göre yatarak tedavi gören hastalarda penisilin (% 25 ve % 60), yüksek düzeyde gentamisin (% 22 ve % 54) ve eritromisin (% 75 ve % 85) için direnç oranları daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Farklı olarak, tetrasiklin direnci poliklinik hastalarında (% 74) hastanede yatan hastalara (% 50) oranla daha yüksek düzeyde gözlenmiştir. Siprofloksasin (% 89-91) ve rifampin (% 92-95) için her iki hasta grubunda da yüksek direnç oranları tespit edilmiştir. Her iki grupta da en yüksek duyarlılık oranları vankomisin (% 99.6-100), teikoplanin (% 99.6-100) ve linezolid (% 96-97) için gözlenmiştir.

Sonuç olarak, enterokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde en doğru yaklaşım, klinik örneklerden izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılarak tedavinin düzenlenmesi ve hastanelerin kendi direnç profillerini dikkate alarak antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmalarıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, enterokok, yüksek düzey gentamisin direnci

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Enterococci Isolated from Various Clinical Specimens

A total of 380 *Enterococcus* strains isolated from various clinical specimens of inpatients and outpatients admitted to Süleyman Demirel University Medical Faculty Hospital in the year of 2010 were included in this study. Most of the isolates (68 %) were obtained from the urine cultures. Antimicrobial susceptibilities of the isolates were determined by disk diffusion method and the resistance rates were evaluated.

Of these 380 strains, 170 were identified to species level. Eighty-nine (52 %) were identified as *Enterococcus faecalis*, 77 (45 %) as *Enterococcus faecium*, one as *Enterococcus gallinarum*, one as *Enterococcus hirae*, one as *Enterococcus durans* and one as *Enterococcus casseliflavus*. *E.faecium* strains when compared with *E.faecalis* strains showed significantly higher resistance rates to erythromycin, penicillin, high-level gentamicin, ciprofloxacin and rifampin, however *E.faecalis* strains were more resistant to tetracycline.

When all 380 strains (known and unknown in species level) were evaluated together, higher antibiotic resistance rates were detected for inpatients than outpatients for penicillin (60 % vs 25 %), high-level gentamicin (54 % vs 22 %) and erythromycin (85 % vs 75 %). In contrast, resistance rate to tetracycline was higher for outpatients (74 % vs 50 %). In both patient groups resistance rates for ciprofloxacin (89-91 %) and rifampin (92-95 %) were high. The highest susceptibility rates were observed for vancomycin (99.6-100 %), teicoplanin (99.6-100 %) and linezolid (96-97 %) in both groups.

In conclusion, the most rational approach for treating enterococcal infections is to test the antibiotic susceptibility of isolates obtained from clinical samples. Furthermore, hospitals should develop their own antibiotic policies based on local patterns of resistance.

Keywords: antibiotic resistance, enterococci, high level gentamicin resistance

İletişim adresi: Ayşe Gül Özseven. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

Tel: (0246) 211 20 81, GSM: (0505) 264 24 20

e-mail: agozseven@gmail.com

Alındığı tarih: 27.10.2011, yayına kabul: 25.11.2011

GİRİŞ

Enterokok cinsi bakteriler, insanlarda barsak, üretra, ağız, vajen ve safra yollarında normal flora elemanı olarak bulunmaktadır. Düşük virulansa sahip bakteriler olmalarına rağmen son yıllarda gittikçe artan düzeyde hastane ve toplum kaynaklı ciddi infeksiyonlara sebep olmaktadır^(1,20). Özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde hastane kaynaklı bakteriyemi, menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, neonatal sepsis, üriner sistem infeksiyonları, intra-abdominal ve pelvik infeksiyonlara neden olabilmektedirler⁽⁸⁾. Son yıllarda enterokokların klinik önemindeki artış, hastane infeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli infeksiyonlardan daha sık izole ediliyor olmalarının yanı sıra, birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve gittikçe artan düzeyde direnç kazanmalarından kaynaklanmaktadır⁽⁹⁾. Enterokoklarda bir çok antibakteriyel ajana karşı gözlenen intrinsek direncin yanı sıra, bu bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinde tercih edilen tüm ajanlara karşı gözlenen kazanılmış tipte direnç ciddi tedavi sorunlarına yol açmaktadır⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada özellikle ampicilin ve penisiline küçümsenemeyecek düzeyde direnç oranları bildirilmesi ve glikopeptid dirençli suşların gözleniyor olması, bu bakterilerin neden olduğu invazif infeksiyonların tedavisinde güçlükler yaratmakta ve fatal seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır^(9,10). Bu çalışmanın amacı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının örneklerle dağılımını ve antimikrobiyal direnç oranlarını belirleyerek, konu ile ilgili ülkemizden bildirilen araştırma sonuçlarına katkı sağlamaktır. Ayrıca çalışmada *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* olarak tanımlanan 166 izolatın antibiyotik direnç oranlarının araştırılması da hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri izolatları ve identifikasyonu

2010 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örnekleri koyun kanlı agara (Oxoid, İngiltere) ve MacConkey agara (Oxoid, İngiltere) ekilmiş ve % 5-10 CO₂'li ortamda 35±2°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası Gram pozitif kok görünümünde, katalaz testi negatif, pirolidonil aril amidaz (PYR) testi pozitif koloniler konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle incelenmiş ve eskülin hidrolizi pozitif, % 6.5 NaCl'lü besiyerinde üreyen koloniler enterokok olarak tanımlanmıştır. İlk izole edilen 170 suş ticari identifikasyon kitleri (Crystal GP, Becton Dickinson, USA) ile tür düzeyinde tanımlanmış, kurumsal nedenlerle daha sonraki 210 suş için aynı yöntemle tür belirlenmesi yapılamamıştır. Özellikle uzun süre hastanede yatarak tedavi gören hastaların laboratuvarımıza gönderilen aynı veya farklı klinik örneklerinden birden çok izole edilen enterokok suşlarından ilk izole edilen suş çalışmaya dahil edilmiş, antibiyotik duyarlılık paternleri farklı bile olsa aynı hastadan ikinci bir izolat çalışmaya alınmamıştır.

Antibiyotik duyarlılık testi

İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda penisilin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, eritromisin, rifampin, kloramfenikol, tetrasiklin ve siprofloksasin için Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) besiyerinde Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile test edilip değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. Ayrıca yüksek düzey gentamisin direncini belirlemek amacıyla 120 µg'lık gentamisin diski kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI'nin enterokok türleri için önerdiği zon çapları dikate alınarak belirlenmiştir. Test edilen ilaca orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir. Disk difüzyon testi ile vankomisin ve teikoplanine dirençli saptanan bir izolatın mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu belirlenmiştir. Kalite

kontrolü için *E.faecalis* ATCC 29212 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 standart suşları kullanılmıştır. İstatistik değerlendirmeler ki-kare yöntemi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 380 enterokok izolatının 114'ü (% 30) ayaktan tedavi gören poliklinik hastalarının ve 266'sı (% 70) serviste yatmakta olan hastaların klinik örneklerinden soyutlanmıştır. İzole edilen suşların gönderildiği kliniklere ve örneklerle göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

direnç oranları gözlenmiştir (Tablo 2). Penisilin, yüksek düzey gentamisin ve tetrasiklindeki direnç farklılıkları ileri derecede anlamlı ($p<0.001$), eritromisindeki fark anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur.

Tablo 2. 380 enterokok suşunun izole edildiği hasta gruplarına göre antibiyotik direnç oranları [n(%)].

Antibiyotik	Poliklinik n: 114	Servis n: 266	Toplam n:380	P
Vankomisin	0	1 (0.4)	1 (0.3)	> 0.05
Teikoplanin	0	1 (0.4)	1 (0.3)	> 0.05
Eritromisin	86 (75)	225 (85)	311 (82)	< 0.05
Penisilin	29 (25)	158 (59)	187 (49)	< 0.001
Gentamisin (yüksek düzey)	25 (22)	144 (54)	169 (44)	< 0.001
Siprofloksasin	101 (89)	242 (91)	343 (90)	> 0.05
Rifampin	105 (92)	254 (95)	359 (94)	> 0.05
Linezolid	5 (4)	9 (3)	14 (4)	> 0.05
Kloramfenikol	45 (39)	83 (31)	128 (34)	> 0.05
Tetrasiklin	84 (74)	134 (50)	218 (57)	< 0.001

Tablo 1. 380 enterokok suşunun izole edildiği örnekler ve örneklerin gönderildiği klinikler [n(%)].

Örnek	İdrar	Kan	Yara	Vagen	Diğer***	Balgam	Toplam
Yoğun Bakım	34	18	-	-	2	1	55 (14)
Dahiliye	38	11	2	1	4	2	58 (15)
Pediyatri	76	-	2	-	-	-	78 (21)
Enfeksiyon Hastalıkları	22	2	1	-	-	-	25 (7)
Genel Cerrahi	9	7	4	-	3	-	23 (6)
Onkoloji	11	5	1	-	2	-	19 (5)
Üroloji	34	-	3	1	-	-	38 (10)
Kadın Doğum	5	-	1	15	-	-	21 (6)
Göğüs Hastalıkları	6	3	-	1	1	3	14 (4)
Diğer Cerrahi*	14	5	18	-	-	1	38 (10)
Diğer Dahili**	9	-	2	-	-	-	11 (3)
Toplam	258 (68)	51 (13)	34 (9)	18 (5)	12 (3)	7 (2)	380

*Diğer cerrahi: Ortopedi, Nöroşirurji, Plastik Cerrahi, Pediyatrik Cerrahi, Acil Servis, KBB, Kardiyovasküler Cerrahi.

**Diğer dahili: Dermatoloji, Psikiyatri, Kardiyoloji, Nöroloji, FTR.

***Diğer: Çeşitli steril vücut sıvıları (safra drenajı, karaciğer drenajı, parasentez, torasentez)

Tür belirlenmesi yapılan ve yapılmayan 380 enterokok suşu birlikte değerlendirildiğinde en yüksek duyarlılık oranları hem poliklinik hastalarında hem de yatarak tedavi gören hastalarda vankomisin (% 100-99.6), teikoplanin (% 100-99.6) ve linezolid (% 96-97) için gözlenmiştir. Disk difüzyon testi ile vankomisin ve teikoplanine dirençli saptanan bir izolatın mikrodilüsyon yöntemiyle vankomisin için minimum inhibitör konsantrasyonu 16 µg/ml olarak belirlenmiştir. Penisilin, yüksek düzey gentamisin ve eritromisin için direnç oranları hastanede yatan hastalarda daha yüksek saptanırken, tetrasiklin direnci poliklinik hastalarında daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Siprofloksasin ve rifampin için her iki grup hastada da yüksek

Tür düzeyinde tanımlanan 170 suşun 166'sı (% 97) *E.faecium* ve *E.faecalis* olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). *E.faecium* izolatlarının penisilin, eritromisin, yüksek düzey gentamisin, siprofloksasin ve rifampin için direnç oranları, *E.faecalis* izolatlarına göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Farklı olarak tetrasiklin direnci *E.faecalis* izolatlarında *E.faecium* izolatlarına göre anlamlı olarak daha yüksek oranda gözlenmiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Enterokoklar, hastane infeksiyonlarında *Staphylococcus aureus*'dan sonra en sık görülen

Tablo 3. Türü belirlenen 170 enterokok suşunun türleri ve izole edildiği örnekler [n (%)].

Tür	İdrar	Kan	Yara	Diğer*	Toplam*
E.faecalis	60 (48)	14 (58)	13 (76)	2 (40)	89 (52)
E.faecium	61 (49)	10 (42)	3 (18)	3 (60)	77 (45)
E.gallinarum	0	0	1 (6)	0	1 (0.8)
E.hirae	1 (1)	0	0	0	1 (0.8)
E.durans	1 (1)	0	0	0	1 (0.8)
E.casseliflavus	1 (1)	0	0	0	1 (0.8)
Toplam	124 (73)	24 (14)	17 (10)	5 (3)	170

*Diğer: Çeşitli steril vücut sıvıları (safra drenajı, parasentez, torasentez)

Tablo 4. Türü belirlenen 166 enterokok suşunun antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Tür	E.faecalis n:89	E.faecium n:77	p
Vankomisin	0	0	>0.05
Teikoplanin	0	0	>0.05
Eritromisin	43 (48)	73 (95)	<0.001
Penisilin	10 (11)	69 (90)	<0.001
Gentamisin (yüksek düzey)	24 (27)	54 (70)	<0.001
Siprofloksasin	64 (72)	71 (92)	<0.01
Rifampin	74 (83)	74 (96)	<0.02
Linezolid	3 (3)	1 (1)	>0.05
Kloramfenikol	23 (26)	23 (30)	>0.05
Tetrasiklin	74 (83)	14 (18)	<0.001

ikinci etken olarak bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Enterokokların her tür nozokomiyal infeksiyonlardan, özellikle üriner sistem infeksiyonlarından izolasyon sıklığı giderek artmaktadır⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda da enterokok türleri en sık idrar kültürlerinden izole edilmiştir (% 68). Sonuçlarımızla uyumlu olarak ülkemizde yapılan araştırmaların çoğunda enterokoklar en sık idrar örneklerinden izole edilmişlerdir^(1-3,10,14).

Enterokoklarda bir çok antimikrobiyal ajana karşı intrensek ve kazanılmış tipte direnç gözlenmesi bu bakterilerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açmaktadır. Penisilinlere, sefalosporinlere, klindamisine ve düşük düzeyde aminoglikozidlere karşı gözlenen intrensek direncin varlığı sinerjistik kombine antibiyotik tedavisini zorunlu kılmaktadır. Aminoglikozidlerin hücre zarından geçişlerindeki zorluk, düşük düzeyde aminoglikozid direncine neden olmaktadır. Bu nedenle, sinerjistik etki oluşturmak amacıyla hücre duvarı sentezini inhibe eden bir antibiyotikle aminoglikozid grubu antibiyotiğin kombine kullanımı,

tedavide başarı oranını artırmaktadır. Ancak plazmid ve transpozonlar aracılığı ile kazanılmış direnç gelişimi nedeniyle yüksek düzey aminoglikozid direncinin ortaya çıkışı tedavide aminoglikozidler ile kombine olarak hücre duvarı sentezini inhibe eden ajanların kullanılması ile elde edilen sinerjistik etkiyi de ortadan kaldırmaktadır⁽²⁰⁾. Türkiye’de pek çok merkezde yapılan değişik çalışmalarda, hastane kaynaklı enterokok infeksiyonlarında değişik oranlarda (% 9-51) yüksek düzey aminoglikozid direnci bildirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar incelendiğinde enterokoklarda aminoglikozid direncinin gün geçtikçe artma eğiliminde olduğu gözlenmektedir^(2,7,10,12,14,15,24). Meriç ve ark.⁽¹⁴⁾ 2002 yılında yaptıkları araştırmada yüksek düzeyde gentamisin direncini % 20 olarak bildirirken, Gazi ve ark.⁽¹⁰⁾ 2004 yılında bu direnci % 22, Yavuz ve ark.⁽²⁴⁾ ise 2006 yılında % 44.4 oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda da özellikle hastanede yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen enterokoklarda yüksek düzey gentamisin direncinin % 54 gibi ülkemizde bildirilen direnç oranlarının da üstünde bulunduğu saptanmıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direncinin varlığı, bu ajanın ampisilin, penisilin veya vankomisin ile kombine kullanımı ile elde edilen sinerjistik etkinliği ortadan kaldırdığı için, hastanemizde enterokokların neden olduğu ciddi infeksiyonlarda ampirik penisilin ve gentamisin tedavisi planlanırken yüksek düzey aminoglikozid direnci bulunabileceği ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmelidir. Ayrıca bu direncin türlere göre dağılımı incelendiğinde, ülkemizden bildirilen verilerle uyumlu olarak

E.faecalis suşlarına göre *E.faecium* suşlarında daha yüksek oranlarda direnç bulunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda yüksek düzey gentamisin direnç oranları *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında sırasıyla % 27 ve % 70'tir. Aral ve ark.⁽²⁾ aynı türlerde bu oranları sırasıyla % 16 ve % 60 olarak bildirirken, Meriç ve ark.⁽¹⁴⁾ % 13 ve % 41, Mert-Dinç ve ark.⁽¹⁵⁾ % 14 ve % 52, Kaçmaz ve ark.⁽¹²⁾ ise % 8 ve % 41 olarak saptamışlardır.

Glikopeptidler enterokoklara karşı halen en etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizden ve dünyadan giderek artan oranda vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir^(4,5,16,18,21-23). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Ulusal Sürveyans raporlarında, yoğun bakım infeksiyonlarına neden olan enterokoklardaki vankomisin direnç oranları 1996 yılında % 10.4 iken, 2002 yılında % 28.5 olarak bildirilmiştir^(17,18). Vankomisin dirençli enterokokların (VRE) ABD'deki bu hızlı artışı, vankomisin ve sefalosporinlerin aşırı kullanımı ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁸⁾. İlk olarak 1988 yılında Fransa⁽¹³⁾ ve İngiltere⁽²²⁾'den rapor edilen VRE, Türkiye'de 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinden izole edilmiştir⁽²³⁾. Takip eden yıllarda ülkemizdeki diğer merkezlerden de VRE bildirimleri olmuştur^(4,19,25). Ülkemizden bildirilen pek çok araştırmanın verileriyle uyumlu olarak çalışmamızda en yüksek duyarlılık oranları vankomisin ve teikoplanin için (% 99.6-100) gözlenmiştir^(2,10,15,21). Araştırmamızda, hastanemizde yatan sadece bir hastada VRE infeksiyonu gözlenmiştir (% 0.4). Çalışmamızdan ve ülkemizdeki pek çok merkezden değişik oranlarda VRE izolatlarının bildiriliyor olması, enterokok infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin gereksiz kullanımının kısıtlanmasının ve direnç oranlarının takip edilmesinin gerekliliğini göstermektedir⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda düşük düzeyde direnç oranları saptadığımız (% 3-4) diğer bir ajan olan linezolid için, bulgularımızla uyumlu olarak Aral ve ark.⁽²⁾ çeşitli klinik örneklerden izole ederek tiplendirdikleri enterokok türlerinde toplamda % 2.5 oranında direnç bildirmişlerdir. Linezolid, klinik infeksiyonlara neden olan tüm Gram pozitif bakterilerde güçlü in-vitro aktivite gösteren ve son yıllarda klinik kullanımı artan yeni bir antimikrobiyal ajandır. Bu ajana karşı

spontan mutasyonlar sonucunda direnç gelişimi çok düşük düzeylerde gözlenmesine karşın, tedavide yanlış olarak linezolidin suboptimal dozlarda kullanılmasının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Dolayısıyla, direnç gelişiminin engellenmesi adına, diğer tüm antimikrobiyallerde olduğu gibi bu ajanın da antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun endikasyonlarda ve yeterli dozlarda kullanılması gerekmektedir.

Siprofloksasin in-vitro olarak enterokoklara karşı aktif bir ajan olmasına rağmen, bakterisidal etkisinin olmaması nedeniyle bu bakterinin sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda klinik ve poliklinik hastalarında tespit ettiğimiz yüksek oranlardaki (% 89-91) siprofloksasin direnci, Türkiye'den bildirilen kinolon dirençlerinden (% 22-72) oldukça yüksek düzeydedir^(2,10,24). Belirlediğimiz bu yüksek direnç oranları hastanemizde tespit edilen enterokok infeksiyonlarının tedavisinde bu ajanın kullanımını daha da sınırlamaktadır. Çalışmamızda siprofloksasin direncinin türlere göre dağılımı incelendiğinde, *E.faecalis*'e göre *E.faecium* suşlarında anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir (% 72 ve % 92). Bulgularımızla uyumlu olarak Aral ve ark.⁽²⁾ siprofloksasin direncini *E.faecalis* için % 27 ve *E.faecium* için % 69 olarak bildirmişlerdir. Farklı olarak Gazi ve ark.⁽¹⁰⁾ bu direncin *E.faecium* suşlarına göre (% 39) *E.faecalis* suşlarında (% 44) daha yüksek oranda bulunduğunu bildirmişlerdir.

Enterokoklarda makrolid antibiyotiklere karşı direnç oranları oldukça yüksek düzeylerde (% 40-100) bildirilmektedir^(2,21). Aral ve ark.⁽²⁾ 158 enterokok suşunun antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında eritromisin direncini toplamda % 83, *E.faecalis* ve *E.faecium* suşları için ise sırasıyla % 56 ve % 100 oranlarında bildirmişlerdir. Bu literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da hem poliklinik hem de yatan hastalarda eritromisin direnci yüksek oranlarda (% 75-85) tespit edilmiş ve *E.faecalis* suşlarına göre (% 48) *E.faecium* suşlarında (% 95) anlamlı olarak daha yüksek düzeyde gözlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda hastane kaynaklı infeksiyonlarda daha fazla olmak üzere, enterokokların neden olduğu infeksiyonların

tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin tamamında değişik oranlarda direnç olduğu belirlenmiştir. Ancak glikopeptid ve linezolid direncinin çok düşük düzeyde saptanması nedeniyle enterokokların neden olduğu hastane kaynaklı ciddi infeksiyonların tedavisinde, antibiyotik duyarlılık sonuçları tespit edilene kadar ampirik olarak bu ajanların tercih edilmesinin doğru bir yaklaşım olacağı söylenebilir. Bununla beraber, çok düşük düzeyde de olsa, hastanemizde glikopeptid direncinin ve linezolid direncinin de gözlenmiş olması, klinik örneklerden izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılıklarının takibinin, doğru tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde en önemli yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, enterokoklarda bölgesel olarak değişen antibiyotik direnç oranları nedeniyle tüm hastanelerin infeksiyon kontrol komiteleri tarafından sürveyans programlarının belirlenmesi, hastane infeksiyonlarını engellemek adına gerekli önlemlerin alınması, gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımını engellemek için doğru antibiyotik kullanım rehberlerinin oluşturulması gerekmektedir. Ampirik tedavinin önemli olduğu yaşamı tehdit eden ciddi enterokok infeksiyonlarında, klinisyene yol gösterici olmak adına her merkezde aralıklı olarak direnç oranlarının saptanması ve bildirilmesi 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. 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.
3. Aykut-Arca E, Mert-Dinç B, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin kliniklere dağılımı, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009;66(1):1-5.
4. Başustaoglu A, Özyurt M, Beyan C. Kan kültüründen izole edilen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*, *Flora* 2000;5(2):142-7.
5. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant enterococci, *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4):686-707.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.4.686-707.2000>
PMid:11023964 PMCID:88957
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth informational supplement, Document M100-S20, CLSI, Wayne PA (2010).
7. Çaylan R, Üstünakın M, Kadimov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(1):24-8.
8. English BK, Shenep JL. Enterococcal and viridans streptococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed." kitabında s.1258-76, WB Saunders Company, Philadelphia (2009).
9. Erbek S, Özakin C, Gedikoğlu S. Enterokok suşlarında saptanan yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direnci, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2002;6(3):142-9.
10. 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.
11. 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):137-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00333-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00333-9)
12. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2004;18(3):287-92.
13. Leclercg R, Derlot E, Dural J, Courvalin P. Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 1988;319(3):157-61.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM1988072> 13190307
PMid:2968517
14. Meriç M, Rüzgar M, Gündüş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18(3):141-4.
15. Mert-Dinç B, Aykut-Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı, *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009;66(3):117-21.

16. Moaddab SR, Töreci K. Enterokok suşlarında tür tayini, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç aranması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000;30(3-4):77-84.
17. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998, *Am J Infect Control* 1998;26:522-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553\(98\)70026-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553(98)70026-4)
18. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>
19. Öngen B, Gürler N, Esen F, Karayay S, Töreci K. Glikopeptitlere ve denendiği tüm antibiyotiklere dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(4):501-5.
20. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance, *Microbes Infect* 2002;4(2):215-24.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01530-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01530-1)
21. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel M, Tokbaş A. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un antibiyotik direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1995;9(1):12-6.
22. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci (letter), *Lancet* 1988;1(8575-6):57-8.
23. Vural T, Şekercioglu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(1):1-4.
24. Yavuz MT, Şahin İ, Öztürk E, Behçet M, Kaya D. Hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus* türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(4):195-9.
25. Yuce A, Karaman M, Gulay Z, Yulug N. Vancomycin-resistant enterococci in neonates, *Scand J Infect Dis* 2001;33(11):803-5.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365540110027295>