

HASTANEDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU*

Meliha MERİÇ, Mehtap RÜZGAR, Sibel GÜNDEŞ, Ayşe WILLKE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, bir yıllık sürede (Ocak 2002-Ocak 2003), hastanede yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen enterokok türlerinin saptanması ve tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesidir. Enterokok suşlarının identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıkları otomatik VITEK sistemi (BioMerieux) ile yapılmıştır. İncelenen 107 suşun 78'i (% 72.9) Enterococcus faecalis, 27'si (% 25.2) Enterococcus faecium, 2'si (% 1.9) Enterococcus durans olarak tanımlanmıştır. E. faecalis suşlarında direnç oranları, penisilin ve ampisilin için sırasıyla % 10 ve % 4, siprofloksasin için % 21 olarak saptanmıştır. E. faecium suşlarında ise, penisilin ve ampisiline % 74 ve % 78, siprofloksasine % 78 oranında direnç bulunmuştur. Gentamisin ve streptomisine karşı yüksek düzey direnç E. faecalis suşlarında sırasıyla % 13 ve % 22 olarak, E. faecium suşlarında % 41 ve % 67 olarak saptanmıştır. Suşların hepsinin vankomisine duyarlı olduğu bulunmuştur. Enterokokların antibiyotik duyarlılık paternlerinin izlenmesinin, bu bakterilerin etken olduğu hastane infeksiyonlarının antibiyogram sonuçları alınana kadar seçilecek tedavisi için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: enterokok, vankomisin direnci, yüksek düzey aminoglikozid direnci

SUMMARY

Enterococcus Species Isolated from Hospitalized Patients and their Antibiotic Resistance Patterns

The aim of this study was to determine the resistance patterns of Enterococcus spp. isolated from hospitalized patients to various antibiotics during one year period (January 2002-January 2003). Identification and antibiotic susceptibility testing were performed by automated VITEK system (BioMerieux). Out of totally 107 strains, 78 were Enterococcus faecalis (72.9 %), 27 Enterococcus faecium (25.2 %) and 2 Enterococcus durans (1.9 %). The rates of antibiotic resistance among E. faecalis strains were found to be 10 % and 4 % for penicillin and ampicillin, respectively, and 21 % for ciprofloxacin; the rates of resistance of E. faecium strains were found as 74 % and 78 % for penicillin and ampicillin, respectively, and 78 % for ciprofloxacin. The rates of high level resistance to gentamicin and streptomycin were detected as 13 % and 22 % in E. faecalis strains, 41 % and 67 % in E. faecium strains, respectively. All of the strains were found to be susceptible to vancomycin. Evaluation of the antibiotic susceptibility patterns of enterococci will be helpful for choosing the treatment until having results of antibiogram of nosocomial infections due to these bacteria.

Key words: Enterococcus, high level aminoglycoside resistance, vancomycin resistance

Yazışma adresi: Meliha Meriç, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mavi Poliklinik Binası, Derince, 41900 KOCAELİ

Tel.: (0262) 233 59 80/1411

e-posta: mel_meric@yahoo.com

Alındığı tarih: 08.07.2004, revizyon kabulü: 24.08.2004

*3rd Balkan Conference of Microbiology (Microbiologia Balkanica 2003)'de poster olarak sunulmuştur (4-6 Eylül 2003, İstanbul).

GİRİŞ

Enterokok türleri nozokomiyal infeksiyonların etiolojisinde giderek artan sıklıkta saptanmaktadır. Yirmiye yakın enterokok türü olmasına rağmen, *E.faecalis* ve *E.faecium* insanlarda en fazla infeksiyon nedeni olan türlerdir. Bu bakteriler, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu, cerrahi alan infeksiyonu ve bakteriyemilerin en sık nedenleri arasında yer almakta, endokardit gibi ciddi infeksiyonlara yol açmaktadırlar^(6,12,15).

Enterokokların birçok antimikrobiyal ajana karşı intrinsik dirençli olmaları ve bazı türlerinin bu bakterilere etkili az sayıdaki antibiyotiğe çoklu direnç göstermeleri tedavide güçlüğe neden olmaktadır. Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı görülen direnç, beta-laktamlar ile arasındaki sinerjistik etkinin ortadan kalkmasına yol açması nedeniyle tedavide olumsuzluklara sebep olmaktadır⁽⁸⁾. Bunun yanında, son zamanlarda ortaya çıkan vankomisine dirençli enterokokların (VRE) tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır^(11,16).

Bu çalışmada hastanemizde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokok türleri ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bazı antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2002 – Ocak 2003 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastaların klinik örnekleri Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Örneklerin kültürlerinde üreyen enterokok şüpheli bakteriler; kanlı besiyerindeki koloni morfolojileri, Gram boyamaları ve PYR testleri yapılarak cins düzeyinde tanımlanmış, otomatik VITEK sistemi (BioMerieux) ile de tür identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmıştır^(11,22).

Enterokok türlerinin duyarlılık paternlerini belirlemek için; ampisilin, siprofloksasin, penisilin-G, gentamisin-500 mg/L, streptomisin-2000 mg/L and vankomisin içeren GPS-101 VITEK kartı kullanılmıştır⁽²²⁾.

BULGULAR

Çalışma süresinde toplam 107 enterokok suşu izole edilmiştir. Bu suşların 78'i (% 72.9) *E.faecalis*, 27'si (% 25.2) *E.faecium*, 2'si (% 1.9) *E.durans* olarak tanımlanmıştır. Suşların 54'ü (% 50) idrardan, 23'ü (% 21) yaradan, 11'i (% 10) kandan, 7'si drenaj kateterinden, 7'si steril vücut sıvılarından (5'i periton sıvısından, 2'si plevral sıvıdan) ve 5'i diğer klinik örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Enterokok türlerinin izole edildikleri klinik örnekler göre dağılımı

Klinik örnek	E.faecalis	E.faecium	E.durans	Toplam
İdrar	43 (55)	10 (37)	1 (50)	54 (50)
Yara	20 (26)	3 (11)	- -	23 (21)
Kan	7 (9)	3 (11)	1 (50)	11 (10)
Drenaj kateteri	4 (5)	3 (11)	- -	7 (7)
Steril vücut sıvısı	3 (4)	4 (15)	- -	7 (7)
Diğer	1 (1)	4 (15)	- -	5 (5)
Toplam	78	27	2	107

E.faecalis en sık saptanan enterokok olmasına karşın, *E.faecium* izole edilen enterokoklar arasında en dirençli tür olarak bulunmuştur. İzole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları tablo 2'de verilmiştir. Suşların hepsinin vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. İzole edilen iki *E.durans* suşunda hiçbir antibiyotiğe direnç gözlenmemiştir. *E.faecalis*'in penisilin ve ampisilin direnç oranları sırasıyla % 10 ve % 4 iken, *E.faecium*'da bu oranlar % 74 ve % 78 olarak bulunmuştur. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları; sırasıyla *E.faecalis* suşları için % 13 ve % 22, *E.faecium* suşları için % 41 ve % 67 olarak saptanmıştır.

Tablo 2: İzole edilen enterokok suşlarında saptanan antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik	E.faecalis (n=78)	E.faecium (n=27)	E.durans (n=2)	Toplam (n=107)
Ampisilin	3 ^X (4)	21 ^X (78)	0	24 (22)
Siprofloksasin	16 ^X (21)	21 ^X (78)	0	37 (35)
Penisilin-G	8 ^X (10)	20 ^X (74)	0	28 (26)
Gentamisin-500 mg/L	10 ^{XX} (13)	11 ^{XX} (41)	0	21 (20)
Streptomisin-2000 mg/L	17 ^X (22)	18 ^X (67)	0	35 (33)
Vankomisin	0	0	0	0

E.faecium'da *E.faecalis*'e göre direnç yüksekliliği ^X $p < 0.001$, ^{XX} $p < 0.01$.

TARTIŞMA

Enterokoklar klinik uygulamada bulunan pek çok antibiyotiğe intrinsik olarak dirençli olduklarından, bu bakteriye bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısı kısıtlıdır. Penisilinler, aminoglikozidler ve glikopeptidler enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Enterokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde bakterisidal etki elde etmek için, bir beta-laktam ya da glikopeptid gibi hücre duvarına etkili antibiyotikle birlikte aminoglikozid grubu bir antibiyotiğin kombinasyonu tercih edilir⁽¹¹⁾. Son yıllarda saptanan enterokok suşlarında bu antimikrobiyallere direnç gelişmesi tedavide

sorun oluşturmaktadır^(16,19).

Enterokok türleri arasında infeksiyon etkeni olarak görülme sıklığı ve antibiyotiklere direnç oranları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda da olduğu gibi en sık izole edilen *E.faecalis* genellikle antibiyotiklere duyarlı, *E.faecium* ise dirençli olması ile dikkati çekmektedir^(8,13,21). Bu nedenle tür ayrımının tedavinin planlanması aşamasında önemli olduğu söylenebilir⁽⁸⁾.

Duyarlı enterokok suşlarında tedavide ilk seçilecek antibiyotikler olması nedeniyle, penisilin ve ampisilin direnci önem taşımaktadır. Simonsen ve ark.⁽¹⁷⁾ çok merkezli çalışmalarında *E.faecalis* suşlarında ampisilin direnci saptamazlarken, *E.faecium*'da bu oranı % 48.8 olarak bildirmişlerdir. Bir diğer Avrupa ülkesinde yapılan çalışmada, *E.faecium*'da penisilin ve ampisilin direnci % 80'in üzerinde iken, *E.faecalis*'de penisilin direnci % 3.1 olarak saptanmıştır⁽⁹⁾. Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada penisilin ve ampisilin direnci sırasıyla; *E.faecalis* suşlarında % 5 ve % 3, *E.faecium* suşlarında ise % 84 ve % 79 olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak penisilin ve ampisilin direnci *E.faecalis* suşlarında % 0-20, *E.faecium* suşlarında ise % 60-84 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^(1,10,20,21).

Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD), penisilinler ya da glikopeptidler ile aminoglikozid kombinasyonunun sinerjik bakterisidal etkisinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Bu nedenle enterokokların neden olduğu infeksiyonlarda YDAD'nin saptanması gereklidir. Barisic ve Punda-Polic⁽²⁾ hastanede yatan hastalardan izole ettikleri *E.faecalis* ve *E.faecium* türlerinde, yüksek düzey gentamisin direncini (YDGD) sırasıyla % 37 ve % 76, yüksek düzey streptomisin direncini (YDSD) ise % 53 ve % 76.2 olarak bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada izole edilen tüm enterokok suşlarının YDGD ve YDSD sırasıyla % 18.5 ve % 23.5 olarak bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Türkiye'de YDAD saptama çalışmalarında, *E.faecalis* suşlarında gentamisine % 3-62, streptomisine % 3-54 arasında değişen direnç oranları saptanmıştır. *E.faecium* suşlarında ise, gentamisin için % 2-63, streptomisin için % 0-50 arasında değişen oranlarda direnç bildirilmiştir^(1,4,5,8,10,20,21). Daha önce hastanemizde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokoklarla yapılan bir çalışmada, *E.faecalis* ve *E.faecium* türlerinde YDGD sırasıyla % 26.4 ve % 48.9, YDSD ise % 16.1 ve % 34.8 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada, daha önce hastanemizde yapılan bir çalışma ile karşılaştırıldığında *E.faecalis*'de YDAD oranlarının daha düşük olduğu ve *E.faecium*'da ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Birçok ülkede enterokok infeksiyonlarının tedavisinde hekimleri zor durumda bırakan VRE suşlarının son yıllarda ülkemizde de yaygınlaşması enterokoklarda glikopeptid direncinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır^(11,23). Hastanemizde

günümüze kadar, infeksiyon etkeni olan sadece bir VRE bildirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızın sonuçlarına göre, tedavisi daha zor olan VRE infeksiyonları hastanemiz için henüz bir problem oluşturmamaktadır.

Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, siprofloksasin direnç oranı *E.faecalis* suşlarında % 6 ve *E.faecium* suşlarında ise % 33 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Amerika'da yapılan çok merkezli diğer bir çalışmada ise izole edilen enterokok türlerinde siprofloksasin direnci % 65 olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Ülkemizde Akıncı ve ark.⁽¹⁾'nin çalışmasında, siprofloksasin direnci *E.faecalis* için % 2 ve *E.faecium* için % 65 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise bu oran *E.faecalis* suşlarında % 16 ve *E.faecium* suşlarında % 21 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokoklarda belli başlı antibiyotiklere direnç oranlarının diğer birçok ülkeye göre düşük olmasına rağmen, dirençli enterokok suşlarının günümüzde artmakta olması ve türler arasında direnç oranlarının farklılık göstermesi nedeniyle, izole edilen enterokok suşlarının tür ayrımı ve duyarlılık paternlerinin belirlenmesinin enterokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde yol gösterici olacağı görüşü desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Akıncı E, Balık İ, Tekeli E: Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi, Flora 1999;4(1): 40-5.
2. Barisic Z, Punda-Polic V: Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens, Int J Antimicrob Agents 2000; 16(1):65-8.
3. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Kugler K, Beach ML: Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997), Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34(1):65-72.
4. Esen Ş, Sünbül M, Barut Ş, Eroğlu C, Saniç A, Leblebiciğlu H: Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozit grubu antibiyotiklerin enterokoklara in-vitro etkinliği, ANKEM Derg 2001;15(1):59-63.
5. Gökahmetoğlu S, Sümerkan B, Eşel D, Karagöz S: Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması, ANKEM Derg 1999;13(1):57-62.
6. Gray JW, Pedler SJ: Antimicrobial-resistant enterococci, J Hosp Infect 1992;21(1):1-14.
7. Gündeş SG, Willke A, Karadenizli A, Ateş B: Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk vankomisine dirençli enterokok izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalansı çalışması sonuçları, Klimik Derg 2002;15(3): 78-81.
8. Hoşgör M, Çavuşğlu C, Tünger A, Özinel MA: Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci, İnfeksiyon Derg 1997;11(1):7-9.

9. Hryniewicz W, Zare T, Kawalec M: Susceptibility patterns of Enterococcus spp. isolated in Poland during 1996, *Int J Antimicrob Agents* 1998;10 (4):303-7.
10. Karadenizli A, Kolaylı F: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32(3-4):212-5.
11. Moellering RC: Enterococcus species, Streptococcus bovis, and Leuconostoc species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disease, 50. baskı Cilt: 2" kitabında s. 2147, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
12. Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M: Relationship between virulence and antimicrobial resistance, *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):513-22.
13. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M et al: An analysis of 110 serious enterococcal infections: Epidemiology, antibiotic susceptibility and outcome, *Medicine* 1995;74(4):191-200.
14. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K and The Sentry Participants Group: Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997), *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1762-70.
15. Richardson H, Nable MA, Fleming CA, Nikiforuk S: An interprovincial quality assessment of the ability of Canadian laboratories to detect the vancomycin and penicillin resistance of Enterococcus faecium D366, *Clin Microbiol Infect* 1999;5(7):424-30.
16. Schouten MA, Voss A. Hoogkamp-Korstanje JAA and The European VRE Study Group: Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43 (10):2542-6.
17. Simonsen GS, Smabrekke L, Monnet DL et al: Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals, *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(2):323-31.
18. Udo EE, Al-Sweih N, Philips OA, Chugh TD: Species prevalence and antibacterial resistance of enterococci isolated in Kuwait hospitals, *J Med Microbiol* 2003;52:163-8.
19. Ulusoy S: Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi, *ANKEM Derg* 2001;15(3):384-90.
20. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA, Tokbaş A: Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium'un antibiyotik direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 1995;9(1):12-6.
21. Ünlü M, Vardar Ünlü G, Bakıcı MZ, Şahin A: Klinik örneklerden soyutlanan Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2002;16(4):471-5.
22. VITEK GPS-101 Insert Package. REF V 4511.
23. Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D ve ark.: Vancomisine dirençli Enterococcus faecium suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(1):1-4.