

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Meryem IRAZ¹, Ayşenur CEYLAN¹, Yasemin AKKOYUNLU²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Ekim 2011- Mayıs 2012 arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarının antibiyotik direnç oranlarını belirlemektir. İncelenen 129 suşun 81'i (% 63) E.faecalis, 48'i (% 37) E.faecium olarak tanımlanmış, antibiyotik duyarlılık oranları VITEK-2 otomatize sistem ile belirlenmiştir. Çalışmaya alınan suşların % 61'i siprofloksasine, % 37'si ampisiline, % 11'i vankomisin ve teikoplanine ve % 2'si linezolide dirençli bulunmuştur. Toplam 3 suş linezolide orta duyarlı veya dirençli bulunmuştur. Yüksek düzey aminoglikozid direnci ise gentamisin için % 52, streptomisin için % 58 olarak saptanmıştır.

Sonuçlarımız E.faecium suşlarında daha yüksek olmakla birlikte tüm suşlarda görülen yüksek düzey antibiyotik direncinin ampirik tedavide göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca sadece 3 suşa da olsa linezolid direnci saptanması uygun endikasyonda uygun süre antibiyotik kullanımının önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium

SUMMARY

Antibiotic Susceptibility of Enterococcus Strains Isolated from Various Clinical Samples

The aim of the present study was to determine the antimicrobial resistance rates of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains isolated from various clinical specimens obtained from the patients admitted to the Research Hospital of the Medical Faculty of Bezmialem Vakıf University between Oct 2011 and May 2012. Of the 129 strains studied, 81 were E.faecalis (63 %) and 48 E.faecium (37 %). The rates of antibiotic sensitivity were determined using VITEK-2 automated system and 61 %, 37 %, 11 %, 11 %, and 2 % of the strains were found to be resistant to ciprofloxacin, ampicillin, vancomycin, teicoplanin and linezolid, respectively. Totally three strains were found intermediate or resistant to linezolid. High level resistance to gentamisin was observed in 52 % and to streptomisin in 58 % of isolates. These findings suggest that high levels of resistance to antibiotics seen in all strains, which is at higher levels in E.faecium strains, should be kept in mind while arranging the empirical treatment. Moreover, resistance to linezolid observed in three strains should alert us about appropriate antibiotic choice and duration.

Keywords: antibiotic resistance, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium

GİRİŞ

Enterokoklar, insanda gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve oral kavitenin normal flora üyesi olarak bulunurlar⁽²¹⁾. İnsanlarda toplum ve hastane kaynaklı çeşitli enfeksiyonlara sebep olabilirler^(8,12,13,21). Bu bakteriler, üriner

sistem ve yara enfeksiyonlarına ve hatta bakteriyemi, menenjit, endokardit gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler⁽²¹⁾. Birçok antibakteriyel ajana intrensek ve kazanılmış tipte direnç gözlenmesi sebebiyle de bu enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır⁽¹³⁾.

Enterokok cinsi içerisinde yaklaşık 16 tür

İletişim adresi: Meryem Iraz, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel. (0212) 453 17 00/1775, GSM: (0506) 691 42 18

e-posta: meryemiraz@gmail.com

Alındığı tarih: 06.06.2012, Yayına kabul: 05.10.2012

bulunmaktadır⁽⁶⁾. Ancak en çok *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türlerine rastanmaktadır^(6,17).

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.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ekim 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında yatarak veya ayaktan tedavi edilen hastalardan Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örnekler kanlı agar (Oxoid, İngiltere) ve MacConkey agara (Oxoid, İngiltere) ekilmiş ve % 5-10 CO₂'li ortamda 35°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen olası enterokok kolonileri Gram boyama, katalaz ve PYR testi yapılarak cins düzeyinde tanımlanmış ve CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) standartları doğrultusunda otomatize VITEK2 (bioMerieux, Fransa) sistemi ile tür düzeyinde identifikasyon ve antibiyogramları belirlenmiştir. Çalışmada kontrol suşu olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşu kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 129 suşun 81'i (% 63) *E.faecalis*, 48'i (% 37) *E.faecium* olarak tanımlanmıştır.

Enterokok suşlarının 57'si (% 44) kan, 46'sı (% 36'sı) idrar, 18'i (% 14) yara, 6'sı (% 5) kateter ve 2'si (% 2) diğer örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1). Tabloda diğer satırdaki 40 örnek 12

birimin toplamıdır. Örneklerin % 80'i servislerden ve % 20'si polikliniklerden gönderilmiştir.

Enterokok türlerinde saptanan antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Linezolidde bir idrar örneğinden izole edilen *E.faecalis* suşunda orta duyarlılık, yara ve idrar örneklerinden izole edilen 2 *E.faecium* suşunda ise sırayla orta duyarlılık ve direnç saptanmış, orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

Tablo 2. Enterokok türlerinde saptanan antibiyotik direnç oranları [n (%)]*.

Antibiyotikler	E.faecalis n: 70-81	E.faecium n: 43-48	Toplam n: 113-129
Vankomisin	3 (4)	11 (23)	14 (11)
Teikoplanin	4 (5)	10 (21)	14 (11)
Linezolid	1 (1)	2 (4)	3 (2)
Ampisilin	3 (4)	44 (92)	47 (37)
YDGD*	33 (42)	33 (69)	66 (52)
YDSD*	31 (44)	34 (79)	65 (58)
Siprofloksasin	33 (47)	36 (84)	69 (61)

*YDGS: Yüksek düzeyde gentamisin (500 µg) direnci.

YDSD: Yüksek düzeyde streptomisin (2000 µg) direnci.

TARTIŞMA

Hastane infeksiyonu etkeni olarak izolasyon sıklığı giderek artan enterokoklarda çoklu ilaç direnci büyük bir sorundur. Enterokok infeksiyonlarında beta-laktam, aminoglikozit ve glikopeptid antibiyotikler en çok kullanılan antibakteriyel ajanlardır. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda Ersoy ve ark.⁽⁴⁾ penisilin ve ampisilin direncini % 25.9 ve % 23.1, Sirin ve Adloglu⁽¹⁶⁾ % 28 bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise poliklinikten gönderilen örneklerde penisilin ve ampisilin direnci % 48 ve % 43, servisten gönderilen örneklerde % 84 ve % 74 olarak saptanmıştır⁽¹⁾. İdrar örneklerinden izole edilen enterokok suşlarıyla yapılan bir çalışmada penisilin ve ampisiline sırasıyla % 85 ve % 35 oranında direnç bildirilmiştir⁽⁸⁾. Servis ve yoğun bakımlar-

Tablo 1. Enterokok suşlarının izole edildiği örnekler ve gönderildiği klinikler [n (%)].

Klinikler	Kan	İdrar	Yara	Kateter	Diğer	Toplam
Yoğun bakımlar	43	13	1	3		60 (47)
Dahiliye	5	9	3			17 (13)
Pediyatri	1	11				12 (9)
Diğer	8	13	14	3	2	40 (31)
Toplam	57 (44)	46 (36)	18 (14)	6 (5)	2 (2)	129

da yatan hasta örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ampisilin direnci *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında % 89 ve % 3 bulunmuştur⁽¹²⁾. Hindistan'da pediatrik yoğun bakım hastalarına ait enterokok suşlarının ampisilin ve penisilin direnci % 72 ve % 100 olarak bulunmuştur⁽⁹⁾. Çalışmamızda ampisilin direnci *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında sırasıyla % 92 ve % 4 olarak bulunmuştur. Enterokok türlerinde giderek artış gösteren penisilin ve ampisilin direnci ampirik tedavide bu antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Yurt dışında yapılan üç çalışmada^(2,9,14) enterokoklardaki YDGD sırasıyla % 30 , % 31 ve % 66 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Çiçek ve ark.⁽³⁾ kan kültürlerinden izole ettikleri enterokok türlerinde YDGD'yi % 29, YDSD'yi ise % 38 olarak bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada YDGD ve YDSD oranları *E.faecium* suşlarında % 41 ve % 67, *E.faecalis* suşlarında % 13 ve % 22 olarak saptanmıştır⁽¹¹⁾. Mert Dinç ve ark.⁽¹²⁾ tarafından YDGD ve YDSD oranları *E.faecium* suşlarında % 52 ve % 61.5, *E.faecalis* suşlarında % 14 ve % 11 olarak saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada YDGD, yoğun bakımlardan izole edilen *E.faecium* suşlarında % 93, *E.faecalis* suşlarında % 18 olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda ise YDGD ve YDSD oranları *E.faecium* suşlarında % 69 ve % 79, *E. faecalis* suşlarında % 42 ve % 44 olarak tespit edilmiştir.

Enterokoklar sefalosporinlere, antistafilokokal penisilinlere, klindamisin ve aminoglikozitlere düşük düzeyde doğal olarak dirençlidir. Aminoglikozitler hücre duvarı penetrasyonundaki zorluktan dolayı enterokok infeksiyonlarında tek başına kullanılamazlar. Hücre duvarına etkili antibiyotikler ve aminoglikozitler birlikte kullanıldığında düşük düzeyli direnç aşılarak sinerjik etki oluşur. Ancak son yıllarda enterokoklarda neredeyse tüm antimikrobiklere karşı kazanılmış tipte direnç gelişimi gözlenmiş ve bu sinerjik etkiye de direnç bildirilmiştir. Gazi ve ark.⁽⁵⁾ hastane kökenli 123 enterokok izolatıyla yaptığı çalışmada YDGD gösteren suşların % 52'si ampisiline de dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci gösteren suşların % 63'ü ampisiline de dirençlidir. Bu sonuç hastanemizde ciddi

infeksiyonlarda ampirik tedavide bu antibiyotik kombinasyonu yerine glikopeptid antibiyotikleri veya linezolidi tercih etmek gerektiğini düşündürmüştür.

Vankomisine dirençli enterokok (VRE) ilk olarak 1986 yılında İngiltere ve Fransa'dan, ardından da ABD'den bildirilmiştir^(6,17). Ülkemizde ise 1998'de Akdeniz Üniversitesinde 11 aylık bir bebeğin plevra sıvısından ilk olarak VRE suşu izole edilmiştir⁽¹⁹⁾. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada VRE oranının giderek arttığı vurgulanmış ve % 5.1 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Yine Almanya'dan yapılan bir çalışmada vankomisin dirençli *E.faecium* suşlarının % 14'e ulaştığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ağuş ve ark.⁽¹⁾ vankomisin ve teikoplanine % 5 direnç saptarken, bazı çalışmalarda dirençli suş saptanmamıştır^(3,4,12). Bir başka çalışmada ise *E.faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanine dirençli suşa rastlanmazken, *E.faecium* suşlarında her iki antibiyotiğe % 29 oranında direnç saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda *E.faecalis* suşlarında vankomisine % 4 ve teikoplanine % 5 direnç saptanırken, *E.faecium* suşlarında vankomisine % 23 ve teikoplanine % 21 oranında direnç saptanmıştır.

Linezolid, oksazolidinon grubunda bulunup, etkisini protein sentezini inhibe ederek gösteren ve Gram pozitif dirençli bakteriler üzerine etkin olan bir antibiyotiktir⁽²⁰⁾. Enterokok suşlarında linezolide karşı nadir de olsa suboptimal dozlarda kullanım sonucu ya da spontan mutasyonla direnç gelişebileceği belirtilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda linezolide birer *E.faecalis* ve *E.faecium* suşunda orta duyarlılık, bir *E.faecium* suşunda direnç saptanmıştır. Özseven ve ark.⁽¹³⁾ *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarında sırasıyla % 1 ve % 3 oranında linezolid direnci bildirirken, birçok çalışmada direnç saptanmamıştır^(8,12,18). Bangladeş'de yapılan bir çalışmada % 4 oranında linezolid direnci bildirilirken⁽²⁾, 13 Avrupa ülkesinin katıldığı çok merkezli bir çalışmada 333 enterokok izolatından sadece biri linezolide dirençli bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Meriç ve ark.⁽¹¹⁾'nin yaptığı çalışmada siprofloksasin direnci *E.faecalis* ve *E.faecium* için % 21 ve % 78, Özseven ve ark.⁽¹³⁾'ün yaptığı çalışmada % 72 ve % 92 olarak bildirilmiştir. Gazi ve ark.⁽⁵⁾ hastane kökenli *E.faecalis* ve *E.faecium* suş-

larında % 44 ve % 39 oranında siprofloksasin direnci saptamışlardır. Çalışmamızda ise bu oran diğer çalışmalara benzer olarak *E.faecalis* için % 47, *E.faecium* için % 84 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak çeşitli antibiyotiklere direnç oranları *E. faecium* suşlarında, *E.faecalis* suşlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada glikopeptid antibiyotiklere direnç saptanmış olup antibiyotik kullanım politikalarına uyulması gerektiği, aksi halde vankomisin dirençli suşların oluşturduğu infeksiyonların artabileceği ve ciddi klinik sorunlara yol açabileceği düşünülmüştür. Ayrıca enterokoklarda in-vitro en etkili antibiyotiğin linezolid olduğu belirlenmiştir. Ancak düşük düzeyde de olsa linezolid direncinin saptanması bu antibiyotiğin kullanımının problemlili suşlarla sınırlı tutulması gerektiğini ve antibiyotik duyarlılık paterninin takibinin önemli olduğunu düşündürmüştür.

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. Akhter S, Asna ZH, Rahman MM. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterococcus species isolated from clinical specimens, *Mymensingh Med J* 2011;20(4):694-9. PMID:22081191
3. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(1):13-7.
4. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(2):92-6.
5. 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.
6. Işıkgöz Taşbakan M. Vankomisin dirençli enterokok olguları, *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):82-4.
7. 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)
8. Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi, *Klinik Derg* 2011;24(2):105-7. <http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>
9. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M. Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India, *Jpn J Infect Dis* 2005;58(2):101-3. PMID:15858289
10. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant Enterococcus faecium of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes esp and hyl in German hospitals, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(12):815-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-0056-0> PMID:16374593
11. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18(3):141-4.
12. 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.
13. 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.
14. Quiñones Pérez D, Abreu Capote M, Marrero D et al. Antimicrobial susceptibility and genetic bases for resistance of infection-causing Enterococcus strains in Cuba, *Rev Panam Salud Publica* 2011;30(6):549-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011001200009> PMID:22358401
15. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres, *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(1):28-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.03.016> PMID:20444576
16. Sirin MC, Adloglu AK. Comparison of five antimicrobial susceptibility tests in detecting high level aminoglycoside and vancomycin resistances in hospital acquired enterococcus isolates, *Clin Lab*

- 2011;57(3-4):157-62.
PMid:21500722
17. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infections and antimicrobial resistance, *Indian J Med Res* 2008;128:111-21.
PMid:19001673
18. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2011;25(3): 173-7.
19. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu, *ANKEM Derg* 1999;13(1):1-4
20. Yazgı H, Ertek M, Ayyıldız A, Özkurt Z, Taşyaran M. Vankomisine dirençli enterokoklara in-vitro linezolid etkinliği, *ANKEM Derg* 2004;18(2):113-6.
21. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen infeksiyonlar, *Düzce Tıp Fak Derg* 2007;2:46-52.