

İdrar Kültüründen İzole Edilen Enterokok Türlerinin Antibiyotik Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi[§]

Pınar ETİZ*, Filiz KİBAR**,***, Yağmur EKENOĞLU**, Akgün YAMAN**,***

* Çukurova Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

*** Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi, Merkez Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Enterokoklarda son yıllarda antimikrobik ajanlara karşı artan oranda direnç gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde yatarak tedavi gören hastaların idrar kültürlerinden izole edilen enterokok türlerini ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen hastaların Ocak 2012-Nisan 2014 arasında idrar örneklerinden izole edilen, toplam 536 enterokok suşunun tiplendirilmesi yapılarak, çeşitli antibiyotiklere direnç oranları belirlenmiştir. Enterokok suşlarının identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıkları otomatik Vitek-2 sistemi (BioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır.

Bulgular: İzole edilen suşların 277 (%51.6)'si *Enterococcus faecalis*, 249 (%46.4)'u *Enterococcus faecium*, 5 (% 0.9)'i *Enterococcus avium*, 2 (%0.3)'si *Enterococcus durans*, 2 (%0.3)'si *Enterococcus gallinarum*, 1 (%0.1)'i *Enterococcus hirae* olarak tanımlanmıştır. Trimetoprim/sulfametoksazol'e %98.1, klindamisine %97, ampisiline %84.2, eritromisine %83.2, imipeneme %83.2, tetrasikline %73.3, siprofloksasine %66.6, moksifloksasine %65.1, vankomisine %14.7, teikoplanine %14.3, linezolid %4.8 ve tigesikline %0.3 oranında direnç gözlenmiştir. Yüksek düzey aminoglikozit direnci yalnızca gentamisin için %9.3, yalnızca streptomisin için %17.5 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, glikopeptid dirençli enterokok suşları saptanmıştır. Hastanemizde saptanan vankomisin ve teikoplanin direnci, bu antibiyotiklerin enterokok enfeksiyonlarında dikkatli kullanılmasının gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, enterokok türleri, idrar kültürü

SUMMARY

Evaluation of the Antibiotic Resistance Profiles of Enterococcus Species Isolated from Urine Cultures

Objective: In recent years, enterococci have become increasingly resistant to a wide range of antimicrobial agents. The aim of this study was to identify the species isolated from the urine cultures of hospitalized patients at Cukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital, Adana, Turkey. and determine antimicrobial susceptibility rates of enterococcus strains.

Materials and Methods: In this study, a total of 536 enterococcus strains isolated from the urine cultures of the patients hospitalized, and treated in Balcalı Hospital of Çukurova University Faculty of Medicine between January 2012 and April 2014 were typed and antibiotic resistance rates of these isolated were determined. Identification and antibiotic susceptibility testing of the enterococci strains were performed using Vitek-2 automated system (BioMérieux, France).

Results: Of these isolated strains 277 (51.6%) were identified as *Enterococcus faecalis*, 249 (46.4%) as *Enterococcus faecium*, five (0.9%) as *Enterococcus avium*, two (0.3%) as *Enterococcus durans*, two (0.3%) as *Enterococcus gallinarum* and one (0.1%) as *Enterococcus hirae*. The rates of resistance were 98.1% to trimethoprim/sulfamethoxazole, 97% to clindamycin, 84.2% to ampicillin, 83.2% to erythromycin, 83.2% to imipenem, 73.3% to tetracycline, 66.6% to ciprofloxacin, 65.1% to moxifloxacin, 14.7% to vancomycin, 14.3% to teicoplanin, 4.8% to linezolid and 0.3% to tigecycline. High level aminoglycoside resistance was detected as 9.3 % for only gentamicin and 17.5% for only streptomycin.

Conclusion: In this study, glycopeptide resistant enterococcus strains were detected. Thus, resistance to vancomycin and teicoplanin detected in our hospital demonstrates that these antibiotic should be used cautiously in the treatment of enterococcal infections in our center.

Key words: Antimicrobial resistance, enterococcus species, urine culture

Alındığı tarih: 19.01.2015

Kabul tarihi: 27.05.2015

Yazışma adresi: Pınar Etiz, Çukurova Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sarıçam/Adana **Tel:** (0322) 338 60 60/3097

e-posta: pinaretiz@yahoo.com

[§] Bu çalışma XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (12-16 Kasım 2014, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

İnsan normal florasında yer alan mikroorganizmalardan biri olan enterokoklar, dış ortam koşullarına dayanıklı olmaları ve özellikle antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri çoklu antibiyotik direnci nedeniyle yıllar içerisinde gittikçe artan oranlarda, çeşitli enfeksiyonların etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır^(1,2). Üriner sistem başta olmak üzere yara ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar, endokardit ve bakteriyemilerden sıklıkla etken olarak izole edilmektedir. Enterokoklar hâlen nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları ve yara yeri enfeksiyonlarında ikinci, bakteriyemilerde ise üçüncü sıklıkta rastlanan etken olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. *Enterococcus* cinsi içinde yaklaşık olarak 20 tür yer almaktadır. Bunlardan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* insanlarda en sık saptanan türlerdir⁽³⁾.

Enterokok enfeksiyonları içinde *E. faecalis* ile oluşan enfeksiyonların oranı diğer türlere göre 10 kat fazladır. Ancak son yıllarda vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ortaya çıkması ile bu oran düşmüş ve *E. faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır⁽⁴⁾.

Birçok hastada enterokoklar polimikrobiyal enfeksiyonun bir parçasıdır. Tek başlarına mortalite ve morbiditeye etkilerini kestirmek oldukça zordur. Enterokoklar klasik virülans faktörlerine sahip olmasa da çoklu antibiyotik dirençleri onlara antibiyotik tedavisi altında yaşama ve çoğalma olanağı sağlamaktadır. Bu nedenle genellikle süperenfeksiyon etkeni olarak görülür⁽⁴⁾.

Düşük virülans faktörlerine rağmen, son yıllarda dikkatlerin enterokoklar üzerinde yoğunlaşmasının nedeni yalnızca hastane enfeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli enfeksiyonlarda daha sık saptanmaya başlanmaları değil, aynı zamanda birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve

artan derecede direnç kazanmalarındır^(4,5). Enterokoklar, bazı antimikrobik maddelere intrinsek olarak dirençli, bazı antimikrobiklere karşı ise kazanılmış dirence sahiptir⁽⁶⁾. İntrinsek direnç tümünde veya bazı enterokok türlerine özel iken kazanılmış direnç değişkendir. Mevcut DNA'daki mutasyonlarla veya plazmid ya da transpozon üzerindeki bir genetik materyalin kazanımıyla ortaya çıkar⁽⁷⁾. Son yıllarda kazanılmış dirençte özellikle yüksek düzey aminoglikozit direnci, beta-laktamlar ve glikopeptitlere direnç artan oranlarda bildirilmekte, kombinasyon tedavilerinin etkinliğini yok edeceğinden ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle antibiyotik direncinin periyodik olarak belirlenmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır⁽⁷⁾.

Bu çalışmada, Ocak 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında, hastanemizin servis ve yoğun bakım hastalarının idrar örneklerinden elde edilen enterokok suşlarının, çeşitli antibiyotiklere direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde, Ocak 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında çeşitli servis ve yoğun bakım ünitelerinden hastanemiz Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji birimine gönderilen idrar örneklerinden izole edilen 536 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmış ve otomatize sistemle tiplendirilerek antibiyotik direnci araştırılmıştır. Kültürü yapılmak üzere gönderilen idrar örnekleri %5 koyun kanlı agara (BioMérieux, Fransa) ve Mac Conkey agara (BioMérieux, Fransa) ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda, uygun koloni morfolojisine sahip, katalaz testi negatif, gram pozitif koklar ileri identifikasyon için VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) cihazına verilmiştir. Enterokok olarak tanımlanan suşların VITEK-2 Gram Positive ID

panelle (BioMérieux, Fransa) tür tayini yapılmış ve VITEK-2 AST-P592 panelle (BioMérieux, Fransa) antibiyotik duyarlılıklarına bakılmıştır. Antimikrobik ajanlardan ampisilin (AMP), sip-rofloksasin (CIP), klindamisin (CM), eritromisin (E), yüksek düzey gentamisin (YDGD), imipenem (IPM), linezolid (LZD), moksifloksasin (MOX), yüksek düzey streptomisin (YDSD), teikoplanin (TEC), tetrasiklin (TE), tigesiklin (TIG), trimetoprim sulfametaksazol (SXT) ve vankomisin (VA), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterleri doğrultusunda belirlediği minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) eşik değerlerine göre; duyarlı ve dirençli olarak değerlendirilmiştir. Test edilen ilaca orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir. VITEK-2 ile vankomisin dirençli saptanan izolatların E-test (BioMérieux, Fransa) ile MİK değerleri belirlenmiştir.

BULGULAR

İdrar örneklerinden izole edilen 536 enterokok suşunun 277 (%51.6)'si *E. faecalis*, 249 (%46.4)'u *E. faecium*, 5 (%0.9)'i *E. avium*, 2 (%0.3)'si *E. durans*, 2 (%0.3)'si *E. gallinarum*, 1 (% 0.1)'i *E. hirae* olarak tanımlanmıştır. Enterokok suşlarının izole edildiği 536 hastanın 306 (%57.0)'sı kadın, 230 (%42.9)'u erkektir.

İzole edilen suşların 382 (%71.2)'si servis, 154 (%28.7)'ü yoğun bakımlardan hastalarından izole edilmiştir.

İzole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Enterokoklarda vankomisin direnci VITEK-2 ve E-test yöntemleriyle araştırılmış, iki yöntem de %100 uyumlu bulunmuştur. Çalışılan 536 enterokok suşunun 79 (%14.7)'u her iki yöntemle de vankomisine dirençli olarak saptanmıştır. Vankomisin dirençli olan suşların 77 (%30.9)'si *E. faecium*, 2 (%100)'si *E. gallinarum*'dur. Vankomisine dirençli bulunan *E. faecium* izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de özetlenmiştir. VRE suşlarının 56'sı servis-

Tablo 2. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	VRE (<i>E. faecium</i>)	
	n (77)	%
Ampisilin	77	100.0
Siprofloksasin	76	98.7
Klindamisin	77	100.0
Eritromisin	77	100.0
Yüksek Düzey Gentamisin	57	74.0
İmipenem	77	100.0
Linezolid	1	1.3
Moksifloksasin	76	98.7
Yüksek Düzey Streptomisin	72	93.5
Teikoplanin	74	96.1
Tetrasiklin	62	80.5
Tigesiklin	1	1.3
Trimetoprim/sulfametoksazol	77	100.0

Tablo 1. Enterokok türlerinin antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotikler	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. avium</i>		<i>E. gallinarum</i>		<i>E. durans</i>		<i>E. hirae</i>		Toplam	
	n (277)	%	n (249)	%	n (5)	%	n (2)	%	n (2)	%	n (1)	%	n (536)	%
Ampisilin	205	74.0	240	96.3	4.0	80.0	1	50.0	1	50.0	1	100.0	452	84.3
Siprofloksasin	118	42.5	235	94.3	1.0	20.0	2	100.0	1	50.0	0	0.0	357	66.6
Klindamisin	276	99.6	235	94.3	5.0	100.0	2	100.0	1	50.0	1	100.0	520	97.0
Eritromisin	198	71.4	241	96.7	4.0	80.0	1	50.0	2	100.0	0	0.0	446	83.2
Yüksek Düzey Gentamisin	109	39.3	154	61.8	1.0	20.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	265	49.4
İmipenem	203	73.2	238	95.5	2.0	40.0	1	50.0	1	50.0	1	100.0	446	83.2
Linezolid	19	6.8	7	2.8	0.0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	26	4.8
Moksifloksasin	113	40.7	232	93.1	1.0	20.0	2	100.0	1	50.0	0	0.0	349	65.1
Yüksek Düzey Streptomisin	117	42.2	186	74.6	4.0	80.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0	309	57.6
Teikoplanin	3	1.0	74	29.7	0.0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	77	14.3
Tetrasiklin	234	84.4	153	61.4	4.0	80.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	393	73.3
Tigesiklin	1	0.3	1	0.4	0.0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.3
Trimetoprim/Sulfametoksazol	275	99.2	248	99.5	0.0	0.0	1	50.0	1	50.0	1	100.0	526	98.1
Vankomisin	0	0.0	77	30.9	0.0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	79	14.7

lerde, 23'ü ise yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir.

Toplam 359 (%66.9) suşta yüksek düzeyli aminoglikozid direnci (YDAD) saptandı. Bu suşların 50 (%9.3)'ünde yalnızca YDGD, 94 (%17.5)'ünde yalnızca YDSD, 215 (%40.1)'inde de yüksek düzey streptomisin+gentamisin direnci belirlendi.

TARTIŞMA

Enterokoklar toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkenidir⁽⁸⁾. Özellikle son 20 yılda önemli hastane patojenlerinden biri olmuştur⁽⁹⁾. Üriner sistem enfeksiyonları enterokokların yol açtığı klinik hastalıkların en sık görülen tipidir ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen enterokokların en sık kaynağı idrar kültürleridir. Enterokokların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu nozokomiyaldir. Özellikle yapısal bozukluğu veya yinelenen üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda sıktır. Enterokoklar hastanede yatmayan genç, sağlıklı kadınlarda komplike olmamış sistit gibi üriner enfeksiyonların %5'inden azını oluşturur⁽¹⁰⁾.

Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobik ajana karşı artan direnç enterokok türlerinde dikkat çeken bir özelliktir. Bu yüzden izole edilecek enterokokların tür düzeyinde adlandırılıp, antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, uygun tedavinin seçilebilmesi için önemlidir⁽⁹⁾.

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda, enterokok tiplerinin dağılımı incelendiğinde, Cömert ve ark.⁽¹¹⁾ tür tayini yaptıkları 115 izolatın %67.3'ünün *E. faecalis* % 26.9'unun *E. faecium* olduğunu belirtmiştir. Özseven ve ark.⁽¹²⁾, Türk Dağı ve ark.⁽¹³⁾ ve Aktepe ve ark.⁽¹⁾ sırasıyla *E. faecalis*'i %52, %54, %62.7 oranlarında; *E. faecium*'u %48, %46, %37.2 oranlarında

izole etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde izolatların % 51.6'sı *E. faecalis*, %46.4'ü *E. faecium* olarak bulunmasına karşın, intrinsek olarak düşük düzeyde vankomisin direncine sahip bir enterokok türü olan *E. gallinarum*'un %0.3 ayrıca *E. durans*'ın da %0.3, *E. avium*'un %0.9 ve *E. hirae*'nin %0.1 oranında tespit edilmesi bu çalışmanın dikkat çekici yönüdür.

Mert-Dinç ve ark.⁽¹⁴⁾'nın yaptığı çalışmada, enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde önemli bir seçenek olan ampisiline direnç *E. faecalis* suşlarında %3, *E. faecium* suşlarında ise % 89 bulunmuştur. Meriç ve ark.⁽¹⁵⁾ ve Kaçmaz ve ark.⁽¹⁶⁾ ampisilin direncini *E. faecalis* izolatlarında sırasıyla %4 ve %11, *E. faecium* izolatlarında ise sırasıyla %78 ve %77 olarak tespit etmişlerdir. Simonsen ve ark.⁽¹⁷⁾ çok merkezli çalışmalarında, *E. faecalis* suşlarında ampisilin direnci saptamazlarken, *E. faecium*'da bu oranı %48.8 olarak bildirmişlerdir. Rodriquez ve ark.⁽¹⁸⁾ ise ampisilin direncini *E. faecalis* suşlarında %1, *E. faecium* suşlarında ise % 80 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise ampisiline direnç, *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında sırasıyla %74.0 ve %96.3 oranında, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae* suşlarında da sırasıyla %80, %50, %50, %100 olarak bulunmuştur.

Kinolonların enterokoklara etkinliği sınırlıdır. Bu nedenle in-vitro olarak etkili olsalar dahi bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanımları sınırlıdır⁽¹⁾. Enterokok enfeksiyonları arasında yalnızca üriner sistem enfeksiyonlarında alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır⁽⁷⁾. Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, izole edilen enterokok türlerinde siprofloksasin direnci %65 olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada, siprofloksasin direnç oranı *E. faecalis* suşlarında %6 ve *E. faecium* suşlarında ise %33 olarak bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Türkiye'de siprofloksasin direnç oranını Aktepe ve ark.⁽¹⁾

%61.1, Yavuz ve ark.⁽²⁰⁾ %50, Gazi ve ark.⁽⁶⁾ %51, Kaçmaz ve ark.⁽¹⁶⁾ %25, Akıncı ve ark.⁽²¹⁾ %55.7 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda siprofloksasin direnci %66.6 oranında bulunmuştur. Kinolon türevi bir antibiyotik olan moksifloksasine direnç oranı ise %65.1 ile siprofloksasine benzer oranda olduğu belirlenmiştir.

YDAD'li enterokoklar diğer antibiyotiklere de dirençli olabileceği için önemlidir. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda YDSD, YDGD ve YDSD+YDGD oranlarını sırasıyla Yavuz ve ark.⁽²⁰⁾ %28.7, %44.4, %31.4; Töreci ve ark.⁽²²⁾ %15, %11, %4; Karabiber ve ark.⁽²³⁾ %25, %9, %16; Çınar ve ark.⁽²⁴⁾ %41.4, %50.5, %30.6; Çaylan ve ark.⁽²⁵⁾ %41, %51.5, %30.5 olarak bildirmişlerdir. Aktepe ve ark.⁽¹⁾ YDSD % 44.5, YDGD % 46 arasında saptanmıştır. Barisić ve Punda-Polić⁽²⁶⁾ hastanede yatan hastalardan izole ettikleri *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinde, YDGD sırasıyla %37 ve %76, YDSD ise %53 ve %76.2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda YDSD %17.8, YDGD %9.8, YDSD+YDGD %39.6 olarak bulunmuştur. YDAD, *E. faecium* kökenlerinde *E. faecalis* kökenlerinden ülkemizde ve dünyada yapılan benzer çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek bulunmuştur.

Glikopeptidler enterokoklara karşı hâlen en etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizden ve dünyadan giderek artan oranda vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir. Hastanede yatan ve uzun süre vankomisin tedavisi almış kişiler, VRE enfeksiyonu gelişmesi açısından risk altındadırlar⁽⁴⁾. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde VRE oranında 34 kat artış (%0.4'ten %13.6'ya) olmuştur^(3,6). Ülkemizde Aral ve ark.⁽⁵⁾ yaptıkları çalışmada, *E. faecalis* suşları teikoplanin ve vankomisine %100 duyarlıyken, *E. faecium* suşları bu antibiyotiklere sırasıyla %6 ve %7 oranlarında direnç göstermektedirler. Ergin ve ark.⁽⁷⁾ ise idrar kültüründen yaptıkları çalışmada, teikoplanine karşı *E. faecalis* suşlarında direnç saptanmazken,

E. faecium suşlarında %6, *E. gallinarum* suşlarında %17; vankomisine karşı *E. faecalis* suşlarında %5, *E. faecium* suşlarında %11 direnç saptanmıştır. Çalışmamızda vankomisin direnci %14.7, teikoplanin direnci de %14.3 oranında tespit edilmiştir. Yakın bir zamana kadar çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarında, vankomisin güvenle kullanılabilenken, uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucunda bu antibiyotiğe karşı da direnç gelişmiş ve enterokoklar vankomisin dirençleri nedeni ile günümüzün sorunlu bakterileri arasında yer alır duruma gelmişlerdir⁽²⁷⁾.

Linezolid, oksazolidinonlar sınıfından bir antibiyotik olup, klinik açıdan önemli tüm Gram pozitif bakterilere karşı güçlü in-vitro aktiviteye sahiptir^(12,5). Fakat linezolide karşı da direnç bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Vankomisine dirençli *E. faecium*'un etken olduğu 5 olguluk bir çalışmada, 2 olguda başlangıçta linezolide duyarlı olan *E. faecium* suşlarının linezolid tedavisi süresinde direnç geliştirdiği vurgulanmıştır^(29,30). Çalışmamızda %4.8 gibi düşük düzeyde direnç oranı saptadığımız linezolid için bulgularımızla uyumlu olarak, Aral ve ark.⁽⁵⁾ çeşitli klinik örneklerden izole ederek tiplendirdikleri enterokok türlerinde toplamda %2.5 oranında direnç bildirmişlerdir. Dilek ve ark.⁽³¹⁾ ise enterokok suşlarında linezolide direnç saptamamıştır. Bu ajana direnç gelişiminin engellenmesi için diğer antimikrobiyalde olduğu gibi bu ajanın da antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun endikasyonlarda ve yeterli dozlarda kullanılması gerekmektedir⁽¹²⁾.

Çalışmamızda, linezolide dirençli olarak bulduğumuz 26 enterokok suşunun tümü tigesikline duyarlı, vankomisine de yalnızca biri (*E. faecium*) dirençli olarak belirlenmiştir. Vankomisine dirençli olarak belirlediğimiz 79 (77 *E. faecium*, 2 *E. gallinarum*) enterokok suşunun biri (*E. faecium*) linezolide dirençli olarak bulunmuştur

Tigesiklinin, metisiline dirençli pnömokok,

metisiline dirençli stafilokok, glikopeptidlere dirençli enterokok gibi dirençli Gram pozitif bakterilere etkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Ayrıca, tigesiklinin kinupristin/dalfopristin, linezolid ve daptomisine kıyasla VRE suşlarında daha etkili olduğu da yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir^(10,15). Ülkemizde Karaoğlan ve ark.⁽²⁹⁾, Aktepe ve ark.⁽¹⁾ yaptıkları çalışmalarda, enterokoklarda tigesikline karşı direnç bildirmemişlerdir. Yapılan yurt dışı çalışmalarda, Souli ve ark.⁽³²⁾ 60 *E. faecium* suşunun hepsini tigesikline duyarlı olarak bulmuşlardır. Gales ve Jones⁽³³⁾ da vankomisine dirençli 40 *E. faecium* ve 20 *E. faecalis* suşlarının hepsini tigesikline duyarlı bulmuştur. Çalışmamızda, izole ettiğimiz 536 enterokok suşunun yalnızca (%0.3) 2'inde (*E. faecium* ve *E. faecalis*) tigesiklin direnci gözlenmiştir. Tigesikline dirençli olan *E. faecium* suşu vankomisine de dirençli bulunmuştur. Vankomisine dirençli diğer 78 suş tigesikline duyarlıdır. Bu suşların yalnızca birinde (*E. faecium*) linezolid direnci belirlenmiştir.

Enterokoklarda makrolid antibiyotiklere karşı direnç oranları oldukça yüksek düzeylerde (%40-100) bildirilmektedir^(2,12). Aral ve ark.⁽⁵⁾ 158 enterokok suşunun antibiyotik duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında, eritromisin direncini toplamda %83 oranında bildirmişlerdir. Özseven ve ark.⁽¹²⁾ eritromisin direncini *E. faecalis* suşlarda %48 *E. faecium* suşlarında %95 olarak tespit etmiştir. Linkozamidler grubundan olan klindamisine karşı direnç oranlarını ise sırasıyla %100 ve %99 oranında bulunmuşlardır. Bu literatürle uyumlu olarak çalışmamızda makrolid grubu antibiyotik olan eritromisine direnç toplamda %83.2 olarak, klindamisine karşı direnç oranı ise %97 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, enterokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin birçoğunda değişik direnç oranları olduğu belirlenmiştir. Enterokoklarda bölgesel olarak değişen antibiyotik direnç oranları nedeniyle tüm hasta-

nelerin enfeksiyon kontrol komiteleri tarafından sürveyans programlarının belirlenmesi, hastane enfeksiyonlarını 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 enfeksiyonlarında, klinisyene yol göstermek amacıyla aralıklı olarak her merkezde direnç paternlerinin belirlenmesi ve bildirilmesi enfeksiyonların önlenmesi ve yayılması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41:86-90.
2. Çöleri A, Çökmüş C. Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2008; 65:87-96.
3. Taşbakan Işıkgöz M. Vankomisine dirençli enterokok olguları. *ANKEM Derg* 2010; 24 (Ek 2):E82-4.
4. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *Infeksiyon Derg* 2009; 23:201-9.
5. 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; 68:85-92.
6. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *ANKEM Derg* 2004; 18:49-52.
7. Yüksel Ergin Ö, Deniz Bayram E, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültüründen izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. *ANKEM Derg* 2013; 27:173-8.
8. Baykam M. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2001; 11:119-21.
9. Yamazhan T. Vankomisine dirençli enterokoklar. Direncin önlenmesi ve kontrol. 2. EKMUD Bilimsel Platformu Kitabı, 11-14 Mart 2009, Antalya: 49-52.
10. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Dergisi* 2007; 2:46-52.
11. Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirmesi. *Flora Derg* 2007; 12:98-102.
12. Özseven AG, Çetin Sesli E, Arıdoğan Cicioğlu B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2011; 25:256-62.

13. **Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer Eİ.** Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 4:103-6.
14. **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; 66:117-21.
15. **Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A.** Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg* 2004; 18: 141-4.
16. **Kaçmaz B, Akca G, Sultan N.** Enterokokların antibiyotiklere direnç oranının araştırılması. *Infeks Derg* 2004; 18:287-92.
17. **Simonsen GS, Småbrekke 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; 51:323-31. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg052>
18. **Rodriguez J, Vasquez GJ, Bermudez M, et al.** Prospective study using standardized methodology for antimicrobial susceptibility of Gram positive cocci isolated from the Puerto Rico Medical Center. *PR Health Sci J* 2002; 21:343-7.
19. **Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JAA, et al.** Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2542-6.
20. **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; 36:195-9.
21. **Akıncı E, Balık İ, Tekeli E.** Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi. *Flora Derg* 1999; 4:40-5.
22. **Töreci K, Öngen B.** İdrardan izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 1993; 7:217.
23. **Karabiber N, Karahan M.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. *ANKEM Derg* 1995; 9:1
24. **Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M.** Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. *Flora Derg* 1999; 4:114.
25. **Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ.** Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34:24.
26. **Barisić Z, Punda-Polić V.** Antibiotic resistance among enterococcal strains isolated from clinical specimens. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:65-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00197-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00197-7)
27. **Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N.** İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2011; 24:105-7. <http://dx.doi.org/10.5152/kd.2011.25>
28. **Dobbs TE, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ.** Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3368-70. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00850-06>
29. **Karaoğlu İ, Zer Y, Namduru M.** Vankomisine dirençli enterokok suşlarında tigeciklinin in vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2008; 22:153-5.
30. **Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP.** Infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; 357:1179. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04376-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04376-2)
31. **Dilek AR, Yıldız F, Dilek N, Bülent Y, Toraman Z.** Linezolidin MRSA ve *Enterococcus* spp suşlarına in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2007; 21:211-3.
32. **Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, et al.** In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3166-9. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00322-06>
33. **Gales AC, Jones RN.** Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcycline, GAR-936 tested against 1,203 clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:19-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(99\)00092-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(99)00092-9)