

# Hastane kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus* türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri(\*)

## *Incidence and antibiotic resistance profiles of Enterococcus species isolated from nosocomial urinary tract infections*

M.Tevfik Yavuz, İdris Şahin, Elif Öztürk, Mustafa Behçet, Demet Kaya

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

İletişim / Correspondence: Dr. M. Tevfik Yavuz Adres / Address: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD Konuralp 81620 DÜZCE E-mail: tyavuz@superonline.com

### ÖZET

Enterokok türleri hastane kaynaklı infeksiyon etkenleri arasında stafilokoklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Başta *E. faecium* olmak üzere bu cinste yer alan bakteriler çoğul antibiyotik direnci göstermeleriyle ayrı bir önem taşırlar. Bu çalışmada hastane kaynaklı enterokok kökenlerinin tür dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. En az üç gün hastanede yatmış hastalardan alınan idrar örneklerinden nonspesifik yöntemlerle elde edilen enterokok türleri API 20 Strep (Biomérieux) kitleri kullanılarak isimlendirilmiş ve disk diffüzyon yöntemiyle CLSI standartlarına uygun olarak antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. İzole edilen 108 enterokok türünden 84 tanesi *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), 18 i *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) olarak bulunurken 6 tanesi tür düzeyinde isimlendirilememiştir. Kökenlerin tamamı vankomisine duyarlı bulunurken kinolon grubu antibiyotiklere (%72) ve yüksek doz aminoglikozidlere (%46) yüksek oranda direnç gözlenmiştir.

Son bir yıl içerisinde idrar örneklerinde VDE (vankomisin dirençli Enterokok) izole edilmemiş olması sevindirici olmakla birlikte yüksek düzey aminoglikozidlere karşı artmış direnç oranları hastane kaynaklı infeksiyonlarda enterokokların öneminin gittikçe arttığını göstermektedir. Bu nedenle ilaç tedavilerinin bu doğrultuda düzenlenmesi yerinde olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Hastane infeksiyonu, enterokok, antibiyotik direnci

### SUMMARY

*Enterococcus* spp. lead the second place after *Staphylococcus* spp. among the nosocomial infections. Moreover, *Enterococcus* species especially *E. faecium* carry vital importance due to their multi drug resistance (MDR). The aim of this study was to investigate the ratio and antibiotic sensitivity of enterococcus species in hospital infections. The urine samples were obtained from the patients who stayed in the hospital at least 3 days. Typing of enterococcus species were performed using API 20 Strep (Biomérieux, France), subsequently, antibiotic sensitivity was determined by disk diffusion method according to CLSI criteria.

A total of 84 *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) and 18 *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) from the total of 108 enterococcus were detected. The remaining 6 strain could not be classified. While a striking resistance to both quinolons (%72) and high dose aminoglycosides (%46) were determined, all strains were found to be sensitive to vancomycin. The result show that, although it is a quite acceptable to get negative urine samples for VRE within the last six mounts, the remarkable incidence of resistance to high level aminoglycosides points out to the gradually increased importance of *Enterococcus* spp. in nosocomial infections. Therefore, antibiotic regimens should be adjusted based on these observations.

**Key Words:** Hospital infection, *Enterococcus* spp., Antibiotic resistance

(\*)XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (19-23 Eylül 2004, Kuşadası-Aydın) sunulmuştur.

## GİRİŞ

Enterokok infeksiyonları son on yılda en sık karşılaşılan nozokomiyal infeksiyonlardan biri olma konumuna gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda enterokokların nozokomiyal idrar yolları infeksiyonları ve yara infeksiyonlarının stafilokoklardan sonra gelen ikinci en sık etkeni, bakteriyemilerin üçüncü en sık etkeni olduğu bildirilmiştir(1). Uzun zamandan beri hastanede yatan kişilerde idrar yolu infeksiyonları sıkça karşılaşılan problemlerin başında gelmektedir ve bu infeksiyonların etkenleri arasında enterokoklar önemli bir yer tutmaktadır.

ABD' de yapılan bir çalışmada üriner sistem infeksiyonlarının %26'sından enterokoklar sorumlu bulunurken CDC'nin 1986 yılında yayınladığı raporda bu oran %14.7 olarak verilmiştir(2,3).

Enterokoklar, bazı antimikrobiklere karşı intrensek veya kazanılmış dirence sahiptir. Düşük düzeydeki aminoglikozid direnci, hücre duvarının geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır; yüksek düzeyli direnç ise, ribozomal veya inaktive edici enzimler aracılığı ile olmaktadır. Enterokokların glikopeptid direnci günümüzün en önemli sorunlarından birisi olup, intrensek veya kazanılmış olmak üzere 4 tip fenotipik glikopeptid direnci tanımlanmıştır.

Özellikle *E. faecium*' un çok sayıda antimikrobiyal ilaca dirençli olması tedavi açısından da önemli sorun yaratmaktadır.  $\beta$ -laktamlara ve düşük konsantrasyonlardaki aminoglikozidlere karşı intrensek direnç mevcudiyeti ve ciddi infeksiyonların tedavisi için sinerji gereksinimi her iki sınıfa karşı yüksek düzeyli direnç olduğu durumlarda sinerjiyi ortadan kaldırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir. Başlangıçta, beta-laktamaz üreten enterokoklar ABD'de nadir izolatlar olarak bildirilirken günümüzde tüm dünyada izole edilmektedir.

Çalışmamızda hastanede yatan hastaların idrar yolu örneklerinden elde edilen Enterokok kökenlerinde başta yüksek düzeyde aminoglikozidler olmak üzere antibiyotik direnç oranlarının araştırıl-

ması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Temmuz 2003 - Haziran 2004 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastaların idrar örneklerinden izole edilen enterokok kökenleri incelenmiştir. Nonspesifik besiyerlerinde yapılan kültürlerde üretilen bakterilerden katalaz testi negatif, Gram pozitif boyanmış, %40 safra- lı besiyerinde eskülin hidrolizi yaparak siyah pigment oluşturan, %6.5 NaCl içeren Brain Heart infüzyon (BHI) agarda üreyen kökenler enterokok olarak tanımlanmıştır.

Enterokok olarak tanımlanan kökenler API 20 Strep (Biomerieux, Fransa) panelleri kullanılarak tür düzeyinde isimlendirilmiştir. İzole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI andartlarına uygun şekilde disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır(4). İstatistiksel analizler SPSS 11. 0 programı kullanılarak Chi Square testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı süre boyunca hastanede yatan hastalardan alınan 650 idrar örneğinden toplam 108 enterokok suşu izole edilmiştir. İzole edilen suşların 84 (%78) tanesi *E. faecalis*, 18(%17)'i *E. faecium* olarak tanımlanırken 6(%5) tanesi tür düzeyinde isimlendirilememiştir.

İncelenen tüm suşlar vankomisine duyarlı olarak bulunurken, penisilin direnci *E. faecalis* için %46.4(39), *E. faecium* için %100 (18), diğer Enterococcus türleri için %100(6); yüksek dozda streptomisin direnci (YDSD) *E. faecalis* için %29.7(25), *E. faecium* için %88.8(16), diğer Enterococcus türleri için %66.6 (4); yüksek dozda gentamisin direnci (YDGD) *E. faecalis* için %35.7 (30), *E. faecium* için %66.6 (12), diğer Enterococcus türleri için %100 (6) olarak bulunmuştur. Tüm suşlarda kinolon grubuna karşı olan yüksek direnç dikkat çekmiştir. Tüm suşların antibiyotiklere direnç profilleri Tablo 1 ve Tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları

Antibiyotik	E. faecalis			E. faecium			Enterococcus spp			Toplam		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Vankomisin	84	-	-	18	-	-	6	-	-	108(%100)	-	
Penisilin	45	-	39	-	-	18	-	-	6	45(%41.6)	-	63(%58.3)
Streptomisin (300_g)	73	-	11	-	2	16	-	2	4	73(%67.5)	4(%3.7)	31(%28.7)
Gentamisin (120_g)	52	2	30	6	-	12	-	-	6	58(%53.7)	2(%1.8)	48(%44.4)
Ofloksasin	25	-	59	5	-	13	-	-	6	30(%27.7)	-	78(%72.2)
Siprofloksasin	25	20	39	6	3	9	-	-	6	31(%28.7)	23(%21.2)	54(%50)
Kinupristin/Dalfopristin	80	-	4	18	-	-	6	-	-	105(%96.3)	-	3(%3.7)

S: duyarlı, I: az duyarlı, R: dirençli

**Tablo 2.** Enterokokların yüksek doz aminoglikozidlere direnç oranları

Antibiyotik Direnci	E. faecalis		E. faecium		Enterococcus spp	
	n	%	n	%	n	%
<b>Yüksek doz streptomisin direnci</b>	25	29.7	16	88.8	4	66.6
<b>Yüksek doz gentamisin direnci</b>	30	35.7	12	66.6	6	100
<b>YDSD + YDGD</b>	21	25	10	55.5	3	50
				P<0.05		P<0.05

n: sayı, YDSD: Yüksek doz streptomisin direnci YDGD: Yüksek doz gentamisin direnci

## TARTIŞMA

Gelişen antimikrobiyal tedavi seçenekleri ve uygunsuz antibiyotik kullanımları günümüzde hastane kaynaklı infeksiyonları çok önemli bir sorun haline getirmiştir. İdrar yolları infeksiyonları hastane kaynaklı infeksiyonların en çok görülen şekillerinden biridir. Enterokoklar hastane infeksiyonlarının *S. aureus*' dan sonra en çok görülen ikinci etkeni olarak bildirilmiştir (5,6). Enterokoklarda klindamisine, beta laktamlara, düşük düzeyde aminoglikozidlere karşı intrinsek tipte antibiyotik direnci bulunmakta bu da sinerjistik antibiyotik tedavisini zorunlu kılmaktadır.

Glikopeptitler enterokoklara karşı en etkili antibiyotikler olarak bilinmektedirler. Çalışmamızda vankomisin dirençli bir köken bulunmamakla birlikte dünyada ve ülkemizde çeşitli yazarlar glikopeptitlere dirençli kökenler bildirmişlerdir (7-10).

Çalışmamızda bulduğumuz yüksek sayılabilecek düzeydeki kinolon dirençleri benzer çalışmalarla uyumlu olup değişik yazarlar tarafından DNA-giraz mutasyonlarına bağlanmaktadır (11,12).

Hücre zarından rahatça geçememeleri düşük dozda aminoglikozidlere karşı enterokok direnci oluşturmaktadır. Sinerjistik etki oluşturmak için bu grupla birlikte hücre duvar sentezini bozan bir

antibiyotiğin birlikte verilmesi başarı oranını artırmaktadır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci ise intrensek dirençten farklı olarak transpozon ve plazmidler aracılığıyla kazanılmış genlerin etkisiyle bu antibiyotik grubuna karşı etkili enzimlerin salınması ile oluşmakta ve bu durumda sinerjik tedavi etkisini yitirmektedir.

Enterokoklarda en sık yüksek doz aminoglikozid direncine neden olan enzimlerin streptomisin için spesifik olan AAC(6') ile APH(2'') enzim grubu olduğu bildirilmiştir(13). Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda YDSD, YDGD ve YDSD + YDGD oranlarını sırasıyla Töreci ve ark(14) % 15, %11, %4; Karabiber(15) ve ark. %25, %9, %16; Çınar ve ark.(16) %41.4, %50.5, %30.6; Çaylan ve ark.(17) %41, %51.5, %30.5 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar zaman içinde yüksek doz aminoglikozid direncinin artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz %28.7' lik YDSD, %44.4 YDGD ve %31.4 YDSD + YDGD oranları ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında bu eğilimi desteklemektedir. Yüksek dozda aminoglikozid direnci *E. faecium* kökenlerinde *E. faecalis* kökenlerinden yine ülkemizde ve dünyada yapılan benzer çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek bulunmuştur(16-22).

Gün geçtikçe artan hastane infeksiyonları oranı ve enterokokların hastane infeksiyonlarındaki rolü bu bakterilerin antibiyotik direncini daha da önemli kılmaktadır. Enterokokların neden olduğu infeksiyonların en kolay ve ucuz tedavi yolu olan aminoglikozidler ve duvar sentez inhibitörü kombinasyonunun kullanımı çalışmalardan da görüldüğü üzere gittikçe artan yüksek düzey aminoglikozid direnci nedeniyle olanaksızlaşmaktadır. Hem bu nedenle, hem de hastaneden hastaneye değişen direnç oranları nedeniyle bu bakterinin duyarlılık testlerinin ve tedavi programlarının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Hastane infeksiyon komiteleri enterokok surveyans programlarını çıkarmalı ve hastaneler antibiyotik kontrol komiteleri yardımıyla uygun olmayan antibiyotik kullanımının önüne geçmelidirler.

## Kaynaklar

1. Garner JS: Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee [published erratum appears in Infect Control Hosp Epidemiol 1996 Apr; 17 (4): 214]. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 53-8.
2. Gross PA, Harkavy LM, Barden GE, Flower MF: The epidemiology of nosocomial enterococcal urinary tract infection. Am J Med Sci 1976; 272: 75.
3. Horan TC, White WC, Jarvis WR, et al: Nosocomial infection surveillance, 1984. MMWR CDC Surveill Summ, 1986; 35: 17SS.
4. NCCLS: Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Duyarlılık Standartları. Onikinci Bilgi Eki: M100-S12 22:1 M100-S11 21: 1 yerine s: 56-58 (2002).
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System: 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.
6. Morrison AJ Jr, Wenzel RP: Nosocomial urinary tract infections due to enterococcus. Ten years' experience at a university hospital. Arch Intern Med 1986; 146:1549-51.
7. Moellering RC Jr: Vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1998; 26: 1196-9.
8. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A, Ünal S, Kocagöz S, Mutlu G: vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşu. ANKEM Derg 1999; 13: 1.
9. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C ve ark: Kan kültüründen izole edilen glikopeptid dirençli *Enterococcus faecium*. Flora 2000; 5: 142.
10. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686.
11. Dembry LM, Farrel PA, Orcutt DR, Gerrity LA, Andriole VT: „In vitro activity of trovafloxacin against sensitive and resistant aerobic bacteria using the standard microdilution broth method and the Etest. “Antimicrobial Chemother 1997; (Suppl.B) 39: 35-42.
12. Petersen A, Jensen LB: Analysis of *gyrA* and *parC* mutations in enterococci from environmental samples with reduced susceptibility to ciprofloxacin. FEMS Microbiol Lett, 2004; 9; 231: 73-6.
13. Shepard BD, Gilmore MS: Antibiotic resistant enterococci: the mechanism and dynamics of drug introduction and resistance. Microb Infect 2002; 4: 215.
14. Töreci K, Öngen B: İdrardan izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 1993; 7: 217.
15. Karabiber N, Karahan M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. ANKEM Derg 1995; 9: 1.
16. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M: Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora 1999; 4: 114.
17. 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.

18. Moaddab SR, Töreci K: Enterokok suşlarında tür tayini, vankomisin ve diğer bazı antibiyotiklere direnç aranması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30: 77.
19. Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıtürk S: Cerrahi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. ANKEM Derg 2002; 1: 96.
20. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N: Enterokoklarda antimikrobiyal duyarlılık. ANKEM Derg 2003; 1: 28.
21. Udo EE, Al-Sweih N, John P, Jacob LE, Mohanakrishnan S: Characterization of high-level aminoglycoside-resistant enterococci in Kuwait hospitals. Microb Drug Resist 2004; 10: 139-45.
22. Saeedi B, Hallgren A, Isaksson B, Jonasson J, Nilsson LE, Hanberger H: Genetic relatedness of enterococcus faecalis isolates with high-level gentamicin resistance from patients with bacteraemia in the south east of Sweden 1994-2001. Scand J Infect Dis 2004; 36: 405-9.