

# Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterokoklarda Antibiyotik Direnci

Hatice TÜRK DAĞI, Uğur ARSLAN, E. İnci TUNCER

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

## ÖZET

**Amaç:** Nosokomial enfeksiyonların önde gelen etkenlerinden olan enterokoklarda son yıllarda antimikrobik ajanlara karşı artan oranda direnç gözlenmektedir. Bu çalışmanın amacı, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastaların, kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2007-2010 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD otomatize sistem (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile vankomisine dirençli bulunan suşlarda minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Etest yöntemi ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 306 suştan 164'ü *E. faecalis*, 142'si *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. *E. faecium* suşlarında ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç oranları, sırasıyla %93.7, %85.2, %16.2, %16.2, %2.1; *E. faecalis* suşlarında ise %6.1, %61.3, %1.8, %2.4 olarak bulunmuştur. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci, *E. faecium* suşlarında sırasıyla %66.2, %66.9; *E. faecalis* suşlarında ise %42.7, %52.4 olarak tespit edilmiştir. Vankomisine dirençli suşların Etest yöntemi ile vankomisin MİK değerleri >256 µg/ml olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Enterokoklarla oluşan enfeksiyonlarda etkenin izolasyonu, doğru tanımlanması ve uygun yöntemlerle antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve klinisyenlerin kendi bölgelerinde bu bakterilere ilişkin antibiyotik paternlerini bilmeleri oldukça önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Enterokoklar, antibiyotik direnci, kan kültürü

## SUMMARY

### Antibiotic Resistance in Enterococci Isolated from Blood Cultures

**Objective:** In recent years, enterococci which are the leading causes of nosocomial infections, have become increasingly resistant to a wide range of antimicrobial agents. The aim of this study was to determine the antimicrobial resistance rates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from blood cultures of patients hospitalized in Meram Medical Faculty Hospital, Selçuk University, Konya, Turkey.

**Materials and Methods:** Antibiotic resistance of *Enterococcus* strains isolated from blood cultures between 2007 and 2010 were assessed retrospectively. The isolates were identified by conventional methods and Phoenix 100 BD automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks). Antibiotic susceptibility tests were performed by the Kirby-Bauer disk-diffusion method according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined by Etest method for all isolates showing decreased susceptibility to vancomycin by the disk diffusion method.

**Results:** Of the 306 *Enterococcus* strains evaluated, 164 were identified as *E. faecalis* and 142 as *E. faecium*. Resistance rates of *E. faecium* and *E. faecalis* strain isolates against ampicillin, ciprofloxacin, vancomycin, teicoplanin, and linezolid were 93.7, 85.2, 16.2, 16.2, 2.1%, and 6.1%, 61%, 3%, 1.8%, 2.4%, respectively. High-level resistance to gentamicin and streptomycin were determined in 66.2%, 66.9% of *E. faecium* strains and in 42.7%, 52.4% of *E. faecalis* strains, respectively. MIC values of vancomycin were determined as >256 µg/ml by E-test.

**Conclusion:** In infections caused by enterococci, isolation of the infectious agent, accurate identification, determination of their antimicrobial susceptibilities, and clinicians' knowledge about antimicrobial patterns effective on the bacterial spectrum in their region are quite important.

**Key words:** Enterococci, antibiotic resistance, blood culture

Alındığı tarih: 04.01.2011

Kabul tarihi: 20.06.2011

Yazışma adresi: Hatice Türk Dağı, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

e-posta: haticeturkdagi@yahoo.com

## GİRİŞ

Enterokoklar, insanların ve sıcakkanlı hayvanların bağırsaklarında, toprakta, yiyeceklerde, su, bitki, kuş ve böceklerde bulunur. Zor çevre koşullarında yaşamlarını sürdürebilir ve çoğalabilirler. İnsan dışkıdan en sık izole edilen enterokok türü *Enterococcus faecalis*'dir. Daha az sıklıkla orofaringeal ve vaginal salgılarda ve deride de kolonize olabilir. Normal bağırsak florasının bir elemanı oldukları için toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilirler. Enterokoklar idrar yolu enfeksiyonu, intraabdominal apse, bakteriyemi, endokardit, cerrahi yara enfeksiyonu ve daha az sıklıkla menenjit ve osteoartiküler enfeksiyonlara neden olurlar <sup>(1)</sup>.

Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim-sulfametoksazole (TMP-SXT) ve aminoglikozidlere (düşük düzeyde) karşı kalıtsal olarak dirençlidirler <sup>(2,3)</sup>. Penisilin G, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar, klinik olarak erişilebilir konsantrasyonlarda enterokokların çoğuna bakteriyostatik etkilidir. Enterokok enfeksiyonlarında bakterisidal etki klasik olarak bu hücre duvarına etkili ajanlardan biri ile streptomisin veya gentamisinin kombine kullanımı ile elde edilir <sup>(4)</sup>. Çevre şartlarına dayanıklı olmaları, çeşitli antibiyotiklere intrensek dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı son yıllarda enterokokların tedavisinde alternatif ilaçlar konusunda çalışmalara hız verilmiştir <sup>(5)</sup>.

Bu çalışmanın amacı 2007-2010 yılları arasında hastanemizde yatan hastaların, kan kültürlerinden izole edilen *E. faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2007-2010 yılları arasında, çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 BD otomatize sistem (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere

duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır <sup>(6)</sup>. Yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) için 120 µg'lık gentamisin ve yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) için 300 µg'lık streptomisin diski kullanılmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile vankomisine dirençli bulunan suşlarda minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Etest yöntemi ile belirlenmiştir. Kontrol suşu olarak *E. faecalis* ATCC 29212 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 306 suştan 164'ü *E. faecalis* 142'si *E. faecium*, olarak tanımlanmıştır. Suşların izole edildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. *E. faecium* suşlarında ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnç oranları, sırasıyla %93.7, %85.2, %16.2, %16.2, %2.1; *E. faecalis* suşlarında ise %6.1, %61, %3, %1.8, %2.4 olarak bulunmuştur. YDGD ve YDSD, *E. faecium* suşlarında sırasıyla %66.2, %66.9; *E. faecalis* suşlarında ise %42.7, %52.4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1. Enterokokların izole edildikleri kliniklere göre dağılımı.**

Klinikler	<i>E. faecalis</i> (n=164) Sayı (%)	<i>E. faecium</i> (n=142) Sayı (%)	Toplam (n=306) Sayı (%)
Reanimasyon	26 (15.8)	31 (21.8)	57 (18.6)
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	27 (16.5)	13 (9.1)	40 (13.1)
Nöroloji Yoğun Bakım	20 (12.2)	15 (10.6)	35 (11.4)
Acil Yoğun Bakım	13 (7.9)	14 (9.9)	27 (8.8)
İç Hastalıkları Yoğun Bakım	8 (4.9)	18 (12.7)	26 (8.5)
İç Hastalıkları	17 (10.4)	9 (6.3)	26 (8.5)
Nöroloji	17 (10.4)	4 (2.8)	21 (6.9)
Pediyatri	6 (3.7)	7 (4.9)	13 (4.2)
Genel Cerrahi Yoğun Bakım	5 (3.0)	6 (4.2)	11 (3.6)
Pediyatri Yoğun Bakım	5 (3.0)	6 (4.2)	11 (3.6)
Göğüs Cerrahisi	3 (1.8)	5 (3.5)	8 (2.6)
Acil Servis	4 (2.4)	2 (1.4)	6 (2.0)
Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım	3 (1.8)	2 (1.4)	5 (1.6)
Nöroşirürji Yoğun Bakım	2 (1.2)	3 (2.1)	5 (1.6)
Kalp Damar Cerrahisi	2 (1.2)	2 (1.4)	4 (1.3)
Diğer Klinikler	6 (3.7)	5 (3.5)	11 (3.6)
Toplam	164	142	306

Disk difüzyon yöntemiyle vankomisine dirençli bulunan suşların Etest yöntemi ile vankomisin MİK değerleri >256 µg/mL olarak saptanmıştır.

**Tablo 2. Enterokokların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.**

Antibiyotikler	<i>E. faecalis</i> (n=164) Sayı (%)	<i>E. faecium</i> (n=142) Sayı (%)	Toplam (n=306) Sayı (%)
Eritromisin	129 (78.7)	141 (99.3)	270 (88.2)
Siprofloksasin	100 (61)	121 (85.2)	221 (72.2)
Streptomisin	86 (52.4)	95 (66.9)	181 (59.1)
Gentamisin	70 (42.7)	94 (66.2)	164 (53.6)
Ampisilin	10 (6.1)	133 (93.7)	143 (46.7)
Linezolid	4 (2.4)	3 (2.1)	7 (2.3)
Vankomisin	5 (3.0)	23 (16.2)	28 (9.1)
Teikoplanin	3 (1.8)	23 (16.2)	26 (8.5)

## TARTIŞMA

Son 30 yıl içinde, özellikle yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalar arasında bakteriyeminin sıklığı, etiyojisi ve epidemiyolojisinde bazı değişiklikler meydana gelmiştir. 1970'li yıllarda en sık izole edilen etken gram negatif bakteriler iken, 1980-90'larda gram pozitif koklar ön plana çıkmaya başlamıştır <sup>(7)</sup>.

Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan birçok antimikrobik ajan enterokok enfeksiyonlarında etkili olmamaktadır. Bunun nedeni enterokokların birçok antibiyotiğe intrinsek dirençli olmaları yanında, yeni direnç mekanizmaları ile antibiyotik direnci geliştirmesi ve yeni nesillere bu direnci aktarabilmesidir <sup>(8,9)</sup>.

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla kullanılan antibiyotiklerden olan ampisilin direncini Gazi ve ark. <sup>(10)</sup> *E. faecium* suşlarında %39, *E. faecalis* suşlarında %52 oranında bulmuştur. Çalışmamızda da ampisiline direnç oranı *E. faecium* suşlarında çok yüksek (%93.7), *E. faecalis* suşlarında ise oldukça düşük (%6.1) olarak saptanmıştır. Bu sonuç ampisilin *E. faecalis* suşlarında hâlâ seçilebilecek bir antibiyotik olduğunu desteklemektedir.

Yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD), aminoglikozid modifiye eden enzimler aracılığı ile meydana gelir <sup>(11)</sup>. Avrupa'da çok merkezli bir çalışma verilerine göre Türkiye %48.1 oranı ile ikinci en yüksek YDAD'ne sahip ülke olarak bildirilmiştir <sup>(12)</sup>. Meriç ve ark. <sup>(13)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada YDGD ve YDSD oranları; sırasıyla *E. faecalis* suşları için %13 ve %22, *E. faecium* suşları için %41 ve %67 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise

YDGD ve YDSD oranları *E. faecium* suşlarında sırasıyla %52 ve %62, *E. faecalis* suşlarında ise sırasıyla %14 ve %11 bulunmuştur <sup>(14)</sup>. Bu çalışmada YDGD ve YDSD, sırasıyla *E. faecium* suşlarında %66.2, %66.9, *E. faecalis* suşlarında ise %42.7, %52.4 olarak tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar enterokokların aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç geliştirdiğini göstermektedir.

Kinolonlar enterokokların kombine tedavilerinde sık kullanılan ilaçlardır. Bir çalışmada *E. faecalis* suşlarında %21, *E. faecium* suşlarında ise %78 oranında siprofloksasine direnç saptanmıştır <sup>(13)</sup>. Berzeg ve ark. <sup>(15)</sup> tarafından yapılan çalışmada ise *E. faecalis* suşlarında %8, *E. faecium* suşlarında ise %62.5 oranında siprofloksasine direnç saptanmıştır. Çalışmamızda siprofloksasine *E. faecium* suşlarında %85.2, *E. faecalis* suşlarında %61 olmak üzere yüksek oranda direnç tespit edilmiştir.

Enterokoklarda 1980'li yıllarda beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere direncin ortaya çıkması üzerine vankomisin, uzun yıllar tek uygun antibiyotik olarak kullanılmıştır. 1987 yılında ilk kez Fransa ve İngiltere'de vankomisine dirençli *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarının varlığı bildirilmiştir. ARMed çalışmasında (2003-2004) ise kandan izole edilen *E. faecalis*'te bu oran %1, *E. faecium*'da ise %4'tür <sup>(16)</sup>. Çalışmamızda *E. faecium* suşlarında vankomisin ve teikoplaninin direnç oranı %16.1 iken, *E. faecalis* suşlarında vankomisin direnci %3, teikoplanin direnci %1.8 olarak bulunmuştur. Vankomisine dirençli suşların MİK değerleri >256 µg/ml olarak tespit edilmiştir.

Linezolid esas olarak, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil çoklu direnç gösteren stafilkoklara, vankomisine dirençli enterokoklara (VRE), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil gram pozitif bakterilere etkilidir <sup>(17,18)</sup>. 2001 yılında Zyvox Antimicrobial Potency Study (ZAPS) çalışma grubu tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada *E. faecalis* suşlarında %10 vankomisin direnci saptanmış ve bu suşlardan yalnızca biri linezolidde orta duyarlı bulunmuş olup, dirençli suşa rastlanmamıştır. Yine aynı çalışmada *E. faecium* suşlarında %76.9 vankomisin direnci yanında linezolidde %1.5 oranında

direnç saptanmıştır <sup>(19)</sup>. Bu çalışmada da VRE izolatlarına karşı en etkili antibiyotiğin linezolid olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda linezolidde direnç oranı, *E. faecium* suşlarında %2.1, *E. faecalis* suşlarında %2.4 olarak bulunmuştur. VRE olgularında ender seçeneklerden biri olan linezolidin duyarlılık paterninin takibinin ve klinik kullanımının sınırlı tutulmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bakteriyemi ve sepsis gibi yüksek mortalite ve morbiditesi olan, erken tanı konup tedavi edildiğinde mortalite oranının azaldığı klinik tablolarda ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin büyük önemi vardır. Bu amaçla her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi enfeksiyon kontrolünde önemli faydalar sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Soysal A. Enterokoklar. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1(Özel Sayı 1):39-42.
2. Korten V. Enterokoklar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1497-506.
3. Şardan YÇ. Enterokoklarda direnç sorunu. Şardan YÇ ed. *Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:10-6.
4. Robert C, Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. *Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2411-7.
5. Şentürk G, Erdem I, Yüksel S, Ertem S, Göktepe P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci. *Klinik Derg* 2003;16:113-7.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th informational supplement, M100-S17. Wayne PA: CLSI, 2007.
7. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Univ Tıp Fak Derg* 2007; 14:69-73.
8. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2006; 20:145-7.
9. Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005; 19:92-9.
10. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç. *ANKEM Derg* 2004; 18:49-52. PMID:6756909
11. Sümerkan B. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 2):E61-5.
12. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Voss A. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:816. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960000390>
13. 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.
14. Mert DB, Aykut AE, 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. Berzeg D, Kart Yaşar K, Şengöz G, Batı Kutlu S, Nazlıcan Ö. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35:279-83. PMID:11249571
16. Gülay Z. Gram pozitif bakteri enfeksiyonları: Direnç ve epidemiyoloji. *ANKEM Derg* 2008; 22(Ek 2):E276-86.
17. Barrett JF. Linezolid Pharmacia Corp. *Curr Opin Invest Drugs* 2000; 1:181.
18. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358:1975-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06964-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06964-1)
19. Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ and ZAPS Study Group Medical Centers. Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: report of the "Zyvox Antimicrobial Potency Study" (ZAPS) in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40:59-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00235-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00235-8)