

Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Bakterilerinin Antimikrobiyal Direnç Paterni

Antimicrobial Resistance Patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Bacteria Isolated from Bloodstream Infections

Cem ÇELİK¹, Elif Bilge UYSAL¹, Mustafa Gökhan GÖZEL², Mustafa Zahir BAKICI¹, Nazif ELALDI²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Giriş: Enterokoklar son yıllarda nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının en sık görülen etkenlerinden biri haline gelmiştir. Günümüzde tüm bakteremilerin yaklaşık %10'undan bu bakteriler sorumludur. Bu çalışmada nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2009-Haziran 2013 tarihleri arasındaki toplam 4.5 yıllık sürede Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları çalışmaya alındı. Suşların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri "Clinical and Laboratory Standards Institute" önerilerine göre otomatize sistem (BD, Phoenix, AZ, USA) kullanılarak yapılmıştır. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının tanısı "Centers for Disease Control and Prevention" tanı kriterleriyle konuldu.

Bulgular: Araştırılan süre içinde nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarından 103 enterokok suşu izole edildi. Bu suşların 51 (%49.5)'i *E. faecalis*, 52 (%50.5)'si ise *E. faecium* olarak tanımlandı. *E. faecium* izolatları arasında ampisiline dirençli suş sayısı 44 (%84.6) iken, *E. faecalis* suşları arasında bu sayı 2 (%3.9) idi ($p=0.001$). Yüksek düzey aminoglikozide direnç (500 µg/mL) oranı *E. faecium* izolatlarında *E. faecalis* izolatlarına göre daha yüksekti (%63.5 vs. %33.3; $p=0.002$). Suşlar arasında linezolid ve daptomisin direnci saptanamazken, toplam 103 enterokok suşundan 2 (%1.9)'sinin hem vankomisin hem de teikoplanine dirençli olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Nozokomiyal patojenlerin antimikrobiyallere karşı geliştirdikleri direnç problemi tüm dünyada giderek artış göstermektedir. Bu nedenle ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimiyle ilgili olarak merkezler bilgilerini sürekli güncellemeli ve paylaşmalıdır. Bir üniversite hastanesinde yürütülen bu çalışma sonucunda ortaya koyduğumuz lokal verilerin özellikle nozokomiyal enterokok infeksiyonlarıyla mücadelede kullanılarak başarılı ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu; Antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Antimicrobial Resistance Patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Bacteria Isolated from Bloodstream Infections

Cem ÇELİK¹, Elif Bilge UYSAL¹, Mustafa Gökhan GÖZEL², Mustafa Zahir BAKICI¹, Nazif ELALDI²

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

Introduction: Enterococci have recently become one of the most common causes of nosocomial bloodstream infections. Today, these bacteria account for about 10% of all bacteria. This study aimed to determine the rates of resistance to antibiotics that are commonly used in the treatment of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from nosocomial bloodstream infections.

Materials and Methods: The study included the *E. faecalis* and *E. faecium* strains isolated from bloodstream infections at the Practice and Research Hospital of the Faculty of Medicine, Cumhuriyet University over a total period of four and a half years between (January 2009 and June 2013). Strain typing and antimicrobial sensitivity testing were performed using an automated system (BD, Phoenix, AZ, USA) according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute. Nosocomial bloodstream infection diagnosis was based on the diagnostic criteria of the Centers for Diseases Control and Prevention.

Results: One hundred and three enterococci strains were isolated from nosocomial bloodstream infections during the study period. 51 (49.5%) of these strains were typed as *E. faecalis* and 52 (50.5%) as *E. faecium*. While there were 44 (84.6%) ampicillin-resistant strains among *E. faecium* isolates, this number was 2 (3.9%) ($p = 0.001$) among *E. faecalis* strains. High-level aminoglycoside resistance rate (500 µg/mL) was higher among *E. faecium* isolates compared with *E. faecalis* isolates (63.5% vs. 33.3%; $p = 0.002$). While no linezolid or daptomycin resistance was noted among the strains, only 2 (1.9%) of a total of 103 enterococci strains were found to be resistant to both vancomycin and teicoplanin.

Conclusion: Problems caused by the resistance of nosocomial pathogens to antimicrobials are rapidly increasing. Therefore, clinical centers should constantly update and share their available data in relation to drug resistance. We consider that the local findings of this study, conducted at a university hospital, can be used particularly in fighting against nosocomial enterococcal infections to contribute to the formation of successful empirical treatment models.

Key Words: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; Nosocomial bloodstream infection; Antibiotic sensitivity

GİRİŞ

Hastanede gelişen kan dolaşımı infeksiyonları, hastanede takip ve tedavi edilen hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Nozokomiyal bakteremilerin sıklığı ve bu infeksiyonlara neden olan bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının giderek arttığı görülmektedir^[1]. İnsan gastrointestinal sisteminin normal flora mikroorganizmaları olan enterokoklar, ağız boşluğu, safra yolları ve genitoüriner sistemde kolonizasyon gösterebilir. Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda, hastanede uzun süre kalanlarda ve daha önceden antibiyotik kullanan hastalarda enterokok infeksiyonlarına eğilimin arttığı görülmektedir^[2]. Enterokoklar, son yıllarda nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının en sık görülen etkenlerinden biri haline gelmiştir. Günümüzde tüm bakteremilerin yaklaşık %10 kadarından bu bakteriler sorumludur. Son 20 yılda *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* özellikle hastanede gelişen infeksiyonlar açısından tüm dünyada giderek daha önemli patojenler haline gel-

mişlerdir^[3,4]. Enterokokal infeksiyonlar arasında *E. faecalis* ile oluşan infeksiyonların oranı diğer türlere göre 10 kat fazladır. Ancak son dönemlerde, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'in ortaya çıkmasıyla birlikte bu oran gittikçe düşmüş ve *E. faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır^[2].

Son yıllarda çoklu antibiyotik direnci gösteren enterokok suşlarının ortaya çıkmasıyla infeksiyonlarda kullanılan mevcut tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği kısıtlanmış ve glikopeptid, penisilin ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere dirençli hale gelen enterokok infeksiyonları halk sağlığını tehdit eder olmuştur^[5]. Enterokoklara bağlı infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotiklerin kullanılması oldukça önemlidir. Seçilecek antibiyotikler duyarlılık çalışmalarına göre belirlenmelidir. Ampirik tedavi verilmesi gereken durumlarda ise özellikle varsa o bölgede yapılmış direnç dağılımı çalışmalarının dikkate alınması tedaviye önemli katkı sağlayacaktır^[6].

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimiyle ilgili bilgilerin güncellenmesi yönünden sürekli yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından soyutlanan *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarının kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Ocak 2009-Haziran 2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen enterokok suşları ve antibiyotik duyarlılıkları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürleri BACTEC 9120 otomatize sistem (BD Diagnostic Instrument Systems, USA) ile çalışılmış, 5-10 gün süreyle üreme sinyali vermeyenlere (*Brucella* spp. ön tanısıyla gelen kültürler 10 gün, diğer kültürler beş gün) kontrol pasajı yapılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Columbia agar, %5 sheep-blood (Salubris) ve Eosin-Methylen-Blue (EMB) agar (Salubris) besiyerlerine ekilerek 35.5-37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Columbia agar besiyerlerinde üreyen koloniler, üretici firma çalışma prosedürleri çerçevesinde Phoenix PMIC ID/70 panellerine McFarland 0.5 olarak alınarak, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre BD Phoenix 100 (BD Diagnostic Instrument Systems, USA) sistemiyle tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testlerine alınmıştır^[7]. Vankomisine duyarlı suşlarda vankomisin için yıllar içerisinde minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinde bir değişim olup olmadığı araştırılmıştır.

Suşların antimikrobiyal ilaçlara (ampisilin, yüksek düzey gentamisin direnci, linezolid, daptomisin, teikoplanin, vankomisin) karşı direnç ve duyarlılık durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalardan enfeksiyon etkeni olarak izole edilen ilk suş çalışmaya alınırken, aynı hastaya ait mükerrer izolatlar çalışma dışında tutulmuştur. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı "Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)" tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır^[8].

Sonuçlar SPSS 14.0 programıyla (SPSS Inc., Chicago, ABD) istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde hastaların kan örneklerinden izole edilen ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen toplam 103 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu suşların 51 (%49.5)'i *E. faecalis*, 52 (%50.5)'si ise *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Çalışma süresi içinde linezolid ve daptomisine karşı dirençli suş saptanamazken, toplam 103 enterokok suşundan 2 (%1.9)'si vankomisine, 2 (%1.9)'si ise teikoplanine dirençli olarak belirlenmiştir. Vankomisine dirençli olan suşlar aynı zamanda teikoplanine de dirençli olarak bulunmuştur. *E. faecium* izolatları arasında ampiciline dirençli suş sayısı 44 (%84.6) iken, *E. faecalis* suşları arasında bu sayı 2 (%3.9) idi ($p = 0.001$). Aynı şekilde yüksek düzey aminoglikozid direnci *E. faecium* izolatlarında *E. faecalis* izolatlarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulundu (%63.5 vs. %33.3; $p = 0.002$). Her iki bakteri türü arasında vankomisin ve teikoplanin direnci açısından istatistiksel fark bulunamadı ($p = 0.495$). Sıklıkla enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı elde edilen direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Vankomisine duyarlı kabul edilen enterokok suşları gözönüne alınarak her iki tür bakteri kendi aralarında vankomisin MİK değerleri ≤ 1 ve 2 $\mu\text{g/mL}$ olarak gruplandırıldığında; 2012 yılında kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen 14 *E. faecalis* izolatının 4 (%28.6)'ünde vankomisin MİK değeri 2 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Toplam 50 *E. faecium* suşu arasında vankomisin MİK değeri 2 $\mu\text{g/mL}$ olan üç suşun son 1.5 yılda izole edildiği gözlemlendi (Tablo 2). Her iki tür bakteri için son 1.5 yılda elde edilen vankomisin MİK değerleri 2009-2011 yılları arasında elde edilen MİK değerleriyle karşılaştırıldığında; son 1.5 yılda izole edilen toplam 23 *E. faecalis* suşunun 5 (%21.7)'inde vankomisin MİK değeri 2 $\mu\text{g/mL}$ iken, 2009-2011 yılları arasındaki üç yıllık sürede izole edilen toplam 28 *E. faecalis* suşunun 2 (%7.1)'inde vankomisin MİK değeri 2 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu ($p = 0.222$). Aynı şekilde son 1.5 yılda izole edilen toplam 18 *E. fa-*

Tablo 1. 2009-2013 yılları arasında nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç dağılımı*

Antibiyotik	<i>Enterococcus faecalis</i> (n= 51)	<i>Enterococcus faecium</i> (n= 52)	p değeri
Ampisilin	2 (%3.9)	44 (%84.6)	0.001
YDGD	17 (%33.3)	33 (%63.5)	0.002
Linezolid	0	0	Değerlendirilmedi
Daptomisin	0	0	Değerlendirilmedi
Teikoplanin	0	2 (%3.8)	0.495
Vankomisin	0	2 (%3.8)	0.495

* Çalışmaya 2013 yılının ilk altı ayı dahil edilmiştir.

YDGD: Yüksek düzeyde gentamisin (500 µg/mL) direnci.

Tablo 2. Vankomisine duyarlı enterokok suşlarında vankomisin MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı*

Yıllar	<i>Enterococcus faecalis</i> (n= 51) Vankomisin MİK değeri		<i>Enterococcus faecium</i> (n= 50) Vankomisin MİK değeri	
	≤ 1 µg/mL	2 µg/mL	≤ 1 µg/mL	2 µg/mL
2009	8 (%88.9)	1 (%11.1)	4 (%100)	0
2010	5 (%100)	0	16 (%100)	0
2011	13 (%92.9)	1 (%7.1)	12 (%100)	0
2012	10 (%71.4)	4 (%28.6)	7 (%87.5)	1 (%12.5)
2013*	8 (%88.9)	1 (%11.1)	8 (%80.0)	2 (%20.0)

* Çalışmaya 2013 yılının ilk altı ayı dahil edilmiştir.

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

ecium suşunun 3 (%16.7)'ünde vankomisin MİK değeri 2 µg/mL iken, 2009-2011 yılları arasındaki üç yıllık sürede izole edilen 32 *E. faecium* suşu arasında 2 µg/mL'lik vankomisin MİK değerine rastlanmadı (p= 0.042).

TARTIŞMA

Yakın zamanlara kadar enterokok infeksiyonlarının insanların kendi floralarından endojen olarak kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak özellikle 1980'li yıllardan sonra bu bakteriler önemli nozokomiyal infeksiyon etkenlerinden biri haline gelmiş ve antibiyotığe dirençli fırsatçı patojenler olarak dikkatleri üzerine çekmiştir^[2].

Enterokoklar penisilin ve ampisiline içsel olarak direnç gösterebilir. *E. faecium* izolatlarının çoğunluğunda, penisilin bağlayan proteinlerin afinitesi düşük olduğu için penisilinlere yüksek düzeyde direnç gözlenir^[9]. Biz de çalışmamızda *E. faecium* izolatlarında %84.6 oranında ampisilin direnci tespit ederken, ay-

nı oranı *E. faecalis* izolatları için %3.9 olarak tespit ettik (Tablo 1). Wang ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde kan örneklerinde *E. faecium* için %91.6 ampisilin direnci bildirmişlerdir^[10]. Estevez ve arkadaşları da *E. faecium* için %89.5 ampisilin direnci rapor etmişlerdir^[11]. Yurt dışında yapılan başka bir çalışmada *E. faecalis* için %1.3 direnç tespit edilirken, bu oran *E. faecium* suşları için %87.7 olarak rapor edilmiştir^[3]. Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlar bizim sonuçlarımızla uygunluk göstermektedir. Fernandes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *E. faecalis* suşları için ampisilin direnci %36.9, *E. faecium* suşları için ise ampisilin direnci %52.9 olarak bildirilmiştir^[12]. Araştırmacıların *E. faecalis* için buldukları ampisilin direnç oranı bizim çalışmamızda aldığımız sonuca göre daha yüksektir. Sreeja ve arkadaşları da *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları için sırasıyla %47.3 ve %37.5 oranında ampisilin direnci bildirmişlerdir^[13]. Enterokoklar arasında yurdumuzda yapılan farklı çalışmalarda *E.*

faecalis ve *E. faecium* izolatları için sırasıyla Iraz ve arkadaşları %4 ve %92, Meriç ve arkadaşları %4 ve %78, Türkdağı ve arkadaşları %6.1 ve %93.7, Dinç ve arkadaşları ise %3 ve %89 ampisilin direnci bildirmişlerdir^[14-17]. Yurdumuzda yapılan bu çalışmalarda bildirilen bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla da uyumlu olarak *E. faecium* suşlarında daha yüksek ampisilin direnci görülmektedir. Bölge ve ülkeler arasında ampisilin duyarlılığı açısından gözlenen bu farklılıkların bölge özellikleri ve özellikle o bölgede tedavide kullanılan antibiyotiklerin farklılığı ve kendi özel koşullarından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bölgesel direnç profillerinin çıkarıldıktan sonra o bölgeye özgü ampirik tedavi modellerinin oluşturulması gerekmektedir. Ek olarak ampisilin ile elde ettiğimiz bu sonuçlar, hastanemizdeki nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında ampirik tedavide bu antibiyotik yerine glikopeptid antibiyotikleri veya linezolidi tercih etmek gerektiğini düşündürmektedir.

Enterokoklar içsel olarak aminoglikozid yapılı antibiyotiklere düşük düzeyde direnç gösterir^[18]. Enterokok suşları arasında yüksek düzey gentamisin direnci (500 µg/mL) bu bakterilerle olan enfeksiyonların tedavisinde ciddi sıkıntılar oluşturmaktadır. Çalışmamızda genel olarak *E. faecalis* için %33.3, *E. faecium* suşları için ise %63.5 oranında yüksek düzey gentamisin direnci tespit ettik (Tablo 1). *E. faecium* suşlarının bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Pinholt ve arkadaşları yüksek düzey gentamisin direncini *E. faecalis* için %38.2, *E. faecium* suşları için ise %64.4 olarak bildirmişlerdir^[3]. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir. Vigani ve arkadaşları kan örneklerinden izole edilen *E. faecalis* suşlarıyla yaptıkları çalışmada %45.5 yüksek düzey gentamisin direnci tespit ettiklerini bildirmişlerdir^[19]. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları için sırasıyla Sreeja ve arkadaşları %44.3 ve %54.1, Mc Bride ve arkadaşları %38 ve %25, Wang ve arkadaşları %45.3 ve %66.3, Estevez ve arkadaşları ise %45 ve %17 oranında yüksek düzey gentamisin direnci bildirmişlerdir^[10,11,13,20]. Dadfarma ve arkadaşları izole ettikleri enterokok suşlarının %47.3'ünde yüksek düzey gentamisin direnci bulduklarını bildirmişlerdir^[21]. Bu oranların birbirleriyle bazı farklılıklar gösterebildiği anlaşılmaktadır. Bu farklılıkların ayrı merkezlerin enfeksiyon kontrol programlarının, antibiyotik kullanım

politikalarının değişikliğiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yurdumuzdan yapılan çalışmalarda da Iraz ve arkadaşları yüksek düzey gentamisin direncini *E. faecalis* suşları için %42, *E. faecium* suşları için %69 olarak bildirmişlerdir^[14]. Özseven ve arkadaşları ise bu oranları sırasıyla %27 ve %70 olarak bildirmişlerdir^[22]. Meriç ve arkadaşları da iki bakteri türü için sırasıyla %13 ve %41, Cömert ve arkadaşları %42.8 ve %48.3, Türkdağı ve arkadaşları %42.7 ve %66.2 oranında yüksek düzey gentamisin direnci bildirmişlerdir^[15,16,23]. Çalışmalardan görüldüğü üzere *E. faecium* suşları yüksek düzey gentamisin direnci açısından genellikle daha yüksek oranlara sahip görünmektedir.

Linezolid Türkiye'de 2006 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Linezolidin, özellikle metisiline dirençli stafilokoklar ve VRE gibi dirençli suşlarda etkin olduğu araştırmalarda gösterilmiştir^[24]. Çalışmamızda kan örneklerinden izole edilen enterokok suşlarında linezolide karşı direnç saptanmamıştır. Son dönemlerde linezolid ile ilgili gerek yurt dışından, gerekse de yurt içinden direnç verileri bildirilmeye başlanmıştır^[14,16,22,24-26].

Daptomisin klinik kullanıma son yıllarda giren sıklık lipopeptid ajanların ilk üyesidir. VRE'ler gibi dirençli türler de dahil olmak üzere gram-pozitif bakteriler üzerine etkin görünmektedir^[27]. Çalışmamızda kan örneklerinden izole edilen enterokok suşlarında daptomisine karşı direnç saptanmamıştır. Yapılan son çalışmalarda da daptomisinin enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde en etkin antibiyotiklerden biri olduğu bildirilmektedir^[10,25,29]. Antibiyotiklere karşı zaman içinde direnç gelişimi büyük bir ihtimal olsa da, antibiyotik kullanımının akılcı politikalara bağlanması bu direnç gelişimini yavaşlatabileceğini düşünüyoruz.

İlk olarak 1988 yılında saptanan VRE enfeksiyonları dünya çapında hızla yayılmış ve günümüzde en önemli hastane enfeksiyonlarından biri haline gelmiştir^[28]. Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *E. faecalis* suşlarında vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmazken, *E. faecium* suşlarında %3.8 oranında bu antibiyotiklere karşı direnç tespit edilmiştir (Tablo 1). Kan örneklerinden izole edilen ve vankomisine direnç tespit edilen izolatların özellikle çalışmamızın son 1.5 yılı içerisinde görülmüş olması ve ayrıca vankomisine duyarlı ama vankomisin MİK de-

ğeri 2 µg/mL olan *E. faecium* suş sayısının son 1.5 yıl içinde önceki üç yıllık döneme (2009-2011) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olmasının hastanemizdeki enterokokal kan dolaşımı enfeksiyonu tedavisi için önemli olduğunu düşünüyoruz (Tablo 2). Bu durum önümüzdeki zaman dilimlerinde VRE sayısında bir artışı ve dolayısıyla tedavide linezolid ve daptomisin kullanımında artışı göstermesi açısından anlamlı olabilir.

Daha çok gastrointestinal sistem taşıyıcılığıyla kolonize olan VRE suşları önemli oranda bakteremilere neden olmaktadır. Yurt dışında yapılan bir sürveys çalışmasında son yıllarda VRE'lere bağlı bakteremi olgularındaki önemli oranda artışa dikkat çekilmiştir^[29]. Yine başka bir yurt dışı çalışmada da *E. faecalis* için %0.9, *E. faecium* için %8.4 oranında vankomisin direnç oranları bildirilmektedir^[10]. Dünyanın değişik bölgelerindeki sağlık merkezlerinin verilerine göre enterokok suşları arasında değişen oranlarda glikopeptid direnci bulunmaktadır.^[3,11-13,25,30] Ülkemizde de yine son dönemlerde klinik örneklerden daha fazla oranda VRE izolatları izole edildiği bildirilmektedir^[14,16,22,31,32]. Çalışmamızda elde ettiğimiz toplam 103 enterokok suşu arasındaki %1.9'luk VRE oranı yurdumuzdan bildirilen diğer çalışmalarla uyumludur. Ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada enterokok suşlarıyla yapılan direnç çalışmalarında farklı merkezlerden farklı VRE oranları bildirilmekte ise de ortak nokta genelde direnç oranlarının yükselmekte olduğudur. Bu durum VRE enfeksiyonlarının tedavisi için ileriye dönük endişeleri beraberinde getirmektedir.

Nozokomiyal patojenlerin antimikrobiallere karşı geliştirdikleri direnç problemi tüm dünyada giderek artış göstermektedir. Bu nedenle ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi ve lokal antibiyotik tedavilerinin belirlenmesiyle ilgili olarak sağlık merkezleri bilgilerini sürekli güncellemeli ve başta ülkemizde olmak üzere, günümüzde sağlık merkezleri arasındaki hasta transferinin yoğunlaşması ve hastaların tedavisinde kullanılacak ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesi açısından paylaşmalıdır. Çalışmamız sonucunda üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde elde ettiğimiz verilerin bu amaca hizmet edebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:852-8.
2. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen enfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;2:46-52.
3. Pinholt M, Ostergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schonheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2013;doi:10.1111/1469-0691.12236. [Epub ahead of print]
4. Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:181-9.
5. Çöleri A, Çökmüş C. Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65:87-96.
6. Moses V, Jerobin J, Nair A, Sathyendara S, Balaji V, George IA, et al. Enterococcal bacteremia is associated with prolonged stay in the medical intensive care unit. *J Glob Infect Dis* 2012;4:26-30.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21. Wayne, PA: CLSI, 2011.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN (ed). *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1996: A-1-A-20.
9. Alp Ş, Şardan YÇ. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:89-95.
10. Wang JT, Chang SC, Wang HY, Chen PC, Shiau YR, Lauderdale TL, et al. High rates of multidrug resistance in *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:406-11.
11. Estevez DC, Grau S, Albanell J, Terradas R, Salvado M, Knobel H. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:103-8.
12. Fernandes SC, Dhanashree B. Drug resistance & virulence determinants in clinical isolates of *Enterococcus* species. *Indian J Med Res* 2013;137:981-5.

13. Sreeja S, Babu PRS, Prathab AG. The prevalence and the characterization of the enterococcus species from various clinical samples in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1486-8.
14. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2012;26:176-80.
15. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM* 2004;18:141-4.
16. Türkdağı H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:103-6.
17. 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.
18. Yazgı H, Ertek M, Uslu H, Kadanalı A. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci ile beta-laktamaz üretimi ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:333-6.
19. Vigani AG, Oliveira AM, Bratfich OJ, Stucchi RS, Moretti ML. Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of bacteremia caused by high level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:890-5.
20. McBride SJ, Upton S, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteremia-a five-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:107-14.
21. Dadfarma N, Imani Fooladi AA, Oskui M, Mahmoodzadeh Husseini H. High level of gentamicin resistance (HLGR) among enterococcus strains isolated from clinical specimens. *J Infect Public Health* 2013;202-8.
22. Özseven AG, Çetin ES, Arıdoğan BC, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2011;25:256-62.
23. Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirmesi. *FLORA* 2007;12:98-102.
24. Afşar İ, Barış İ, Şener AG, Köksal V, Demirci M. Linezolid dirençli *Enterococcus faecium*: Türkiye'deki ilk G2576T mutasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:516-8.
25. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, Fuller J, Nichol KA, Denisiuk AJ, et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(Suppl 1):i7-i22.
26. Mutschler M, Trojan S, Defosse JM, Helmers A, Probst C, Bouillon B, et al. Severe sepsis caused by a linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a 10-year-old girl after multiple trauma. *Int J Infect Dis* 2013;17:e466-7.
27. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klimik Dergisi* 2010;23:35-8.
28. Taşbakan MI. Vankomisine dirençli enterokok olguları. *ANKEM* 2010;24:82-4.
29. McCracken M, Wong A, Mitchell R, Gravel D, Conly J, Embil J, et al. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, 1999-2009. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1505-9.
30. Casal MM, Causse M, Solís F, Rodríguez-López F, Casal M. Investigation of antimicrobial resistance *Enterococcus faecium*. *Rev Esp Quimioter* 2012;25:180-2.
31. Atalay S, Ece G, Şamlıoğlu P, Maraş G, Köse İ, Köse Ş. İzmir'de üçüncü basamak bir hastanede görülen vankomisine dirençli enterokok olgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:553-9.
32. Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. Gaziantep çocuk hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:646-54.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Cem ÇELİK

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas-Türkiye

E-posta: cemcelik58@gmail.com