

Enterokok Suşlarında Saptanan Yüksek Düzeyli Aminoglikozid ve Glikopeptid Direnci

Dr. Serdar ERBEK*, Dr. Cüneyt ÖZAKIN**,
Dr. Suna GEDİKOĞLU**

* SSK Çocuk Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları
ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Enterokoklar, bazı antimikrobiklere karşı intrinsek 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, intrinsek veya kazanılmış olmak üzere 4 fenotipik glikopeptid direnci tanımlanmıştır. Çalışmamız, toplum kaynaklı verileri elde edebilmek için sağlıklı 100 kişi ile risk grubunu oluşturan hematoloji, onkoloji, çocuk sağlığı ve hastalıkları klinikleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatan 97 hastanın yer aldığı iki farklı örnek grubunda gerçekleştirildi. Toplum kaynaklı grupta 138, yatan hasta grubunda 126 olmak üzere toplam 264 enterokok suşu izole edildi. Toplum kaynaklı izolatların 9 (7'si streptomisine, 2'si streptomisin + gentamisine)'unda yüksek düzeyli aminoglikozid direnci (YDAD) saptandı. Bu izolatların hiçbirinde glikopeptid direnci görülmedi. Yatan hasta grubunda, 5 *Enterococcus avium*, 3 *Enterococcus faecium*, 1 *Enterococcus durans* olmak üzere, 9 vankomisin dirençli enterokok (VRE) suşu izole edildi. Bu grupta YDAD olan 30 suş (8'inde sadece

streptomisin, 6'sında sadece gentamisin, 16'sında streptomisin ve gentamisin direnci birlikte) saptandı. Glikopeptid direnci olan 9 suşun aynı zamanda YDAD'si de vardı. Olgular primer hastalığı yönünden irdelendiğinde, sadece hematolojik malignitesi olan kişilerde VRE izolasyonu yönünden anlamlı sonuç elde edildi ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Enterokok, Aminoglikozid Direnci, Vankomisin Direnci.

SUMMARY

High Level Aminoglycoside and Glycopeptide Resistance Detected in *Enterococcus* Strains

Enterococci may have intrinsic or acquired resistance to some antimicrobials. Low level resistance to aminoglycosides is due to diminished penetration through the cell-wall. High level resistance occurs as ribosomal or inactivating enzyme mediated. The resistance of enterococci to glycopeptides is one of the most important problems, and has various phenotypes. Our study was performed in two different groups which were composed of 100 healthy subjects for public based data and 97 patients belonging to the risk groups who were hospitalized in the hematology, oncology, pediatric clinics, and intensive care units. A total of 264 *Enterococcus* strains were isolated. Of these, 138 were from public source, whereas 126 strains were from risk groups. Although there was high level aminoglycoside resistance (HLAR) in 9 (7 to streptomycin, 2 to streptomycin + gentamycin) of the isolates from the public source, no resistance was found to the glycopeptide. Nine vancomycin resistant strains of *Enterococcus* were isolated; 5 of these strains were *Enterococcus avium*, of 3 *Enterococ-*

cus faecium and of 1 *Enterococcus durans*. Thirty strains with HLAR were isolated in the patient group (8 were resistant to streptomycin, 6 to gentamycin, 16 to gentamycin and streptomycin). Nine strains which were resistant to glycopeptide also had HLAR. When cases were considered in terms of their primary disease, only the patients with hematologic malignancy had statistically significant VRE isolation rates ($p < 0.05$).

Key Words: *Enterococcus*, Aminoglycoside Resistance, Vancomycin Resistance.

GİRİŞ

Antibiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımından kısa bir süre sonra ortaya çıkan direnç sorununun, bugün ulaştığı boyut endişe vericidir. Tıptaki ilerlemeler, kuşkusuz insan yaşamını uzatmış; ancak bunun yanında, önceleri pek de önemli sanılmayan birçok bakterinin ciddi infeksiyonlar oluşturmasına olanak sağlamıştır. Yüksek oranda antibiyotik direnci olan bakteriler daha çok hastane ortamında bulunmakta, ancak toplum kaynaklı olarak da saptanabilmektedir. Bunlardan bağırsak kolonizasyonu sık olan enterokoklar, son yıllarda özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda etken olarak daha fazla önem kazanmışlardır (1).

Enterokoklar, bazı antimikrobik maddelere intrinsek olarak dirençli, bazı antimikrobiklere karşı ise gelişebilen dirence sahiptir. İntrinsek direnç yanında, kazanılmış direnç genlerinin de aynı bakteride bulunabilmesi, ciddi infeksiyonların tedavisinde zorluklara neden olmaktadır. Enterokoklar, plazmid ve transpozon aracılığı ile tetrasiklinlere, makrolidlere, kloramfenikole, aminoglikozidlere (yüksek düzeyde), glikopeptidlerden vankomisin ve teikoplanine direnç kazanabilirler (2).

Aminoglikozidlere karşı düşük düzeydeki direnç [minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK)= 8-256 µg/mL] hücre duvarının geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır (3). Yüksek düzeyli direnç (MİK \geq 1000 µg/mL) ise ribozomal olarak veya inaktive edici enzimler aracılığı ile ortaya çıkar. Streptomisin direnci streptomisin adenil transferaz enzimi, gentamisin direnci ise 2'-fosfotransferaz-6 asetiltransferaz enzimine bağlıdır. Gentamisin direnci ile birlikte tobramisin, kanamisin, netilmisin ve amikasin de direnç görülmektedir (4). Dolayısıyla gentamisin direnci,

streptomisin dışındaki diğer aminoglikozidler için de iyi bir yol göstericidir (5).

Enterokokların glikopeptid direnci ise günümüzün en önemli sorunlarından biridir. Tanımlanmış 4 fenotipik glikopeptid direnci olup, Van A, B, D tipi dirençler kazanılmış; Van C direnci ise intrinsektir. Direnç tipine göre, vankomisin ve teikoplanine ait MİK düzeyleri farklılık göstermektedir. Bu değerler saptanarak fenotipik direnç hakkında fikir edinmek olasıdır.

Van A fenotipi direnç gösteren izolatlar içinde ilk sırada *Enterococcus faecium* yer almaktadır. Daha sonra *Enterococcus faecalis* ve daha az sıklıkla da *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gallinarum* ve *Enterococcus raffinosus* gelmektedir (6). Van B fenotipi baskın olarak *E. faecalis* ve *E. faecium*'da bulunur. *E. casseliflavus*'ta da tespit edilmiştir. Diğer enterokok türlerinde nadiren görülebilir. Van C tipi direnç yapısal olup, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve *Enterococcus flavescens*'te bulunur (7,8). Dördüncü fenotip Van D'dir. Tek bir *E. faecium* izolatında tespit edilmiştir. Aminoasit sekansı Van A ve Van B ile %69; Van C ile %43 oranında ortak bulunmuştur (9).

Uzun süre hastanede yatma, çeşitli nedenlerle immünsüpresyon uygulanması, sefalosporinler ve vankomisin başta olmak üzere bazı antibiyotiklerin kullanımı, özellikle vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu olan kişi veya eşyalarla temas, enterokok infeksiyonu için başlıca risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde dirençli enterokokların epidemiyolojisi ile ilgili veriler giderek artmaktadır. Çalışmamızda, toplum ve hastane kaynaklı olarak kolonize olmuş suşlarda, olası yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direncini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Haziran 1998-Ocak 1999 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda iki farklı grupta gerçekleştirildi. Birinci grupta toplum kaynaklı verileri elde edebilmek için sağlıklı 100 kişi, ikinci grupta ise risk grubunu oluşturan, hematoloji, onkoloji, çocuk sağlığı ve hastalıkları (ÇSH) klinikleri ve yoğun bakım ünitelerinde yatan 97 hasta yer aldı. Tüm olgulardan bir kez, rektal sürüntü veya dışkı örnekleri alındı. Dirençli bakterilerin kolonize oldukları

hastalarda bulunan risk faktörlerini saptamak amacıyla; her iki grup için farklı içerikli anket formu düzenlendi. Anket formundaki cevaplar ve diğer verilerin istatistiksel analizi "Epi Info 6.0" programında Ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak yapıldı.

Örnekler; Enterococcosel (BBL Sparks, USA) sıvı besiyerine inoküle edilerek 72 saat, 37°C'de inkübe edildi. Eskülinin hidrolize olması ile siyah-kahverengi renk alan sıvı besiyerlerinden, kanlı agara pasaj yapıldı. Gram-pozitif kok ve katalaz negatif olan koloniler saptandı. Besiyerinde farklı morfolojide koloniler üremiş ise her bir koloni kanlı agarada çoğaltıldı ve değişik morfolojideki tüm kolonilere biyotiplendirme yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu için, safralı eskülinli besiyeri ile %6.5 NaCl içeren sıvı besiyerinde ve 45°C'de üreme özellikleri; hareket ve pigment varlığı; tellürit redüksiyonu belirlendi. Biyokimyasal testler için "Sceptor" Bakteri Tanı Sistemi (Becton-Dickinson, USA) kullanıldı. İzole edilen suşlarda beta-laktamaz varlığı nitrosefin diski ile araştırıldı (3,10,11).

Aminoglikozid ve glikopeptid direnci "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"ın önerileri doğrultusunda agar tarama yöntemi ile araştırıldı (3). Bu amaçla, 500 µg/mL gentamisin, 2000 µg/mL streptomisin ve 6

µg/mL vankomisin içeren "brain heart infusion" agara (BHIA), 0.5 Mc Farland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonundan 10'ar µL inoküle edildi; 24-48 saat 37°C'de inkübe edildi. Besiyerinde tek koloni üremesi bile dirençli olarak değerlendirildi. Dirençli izolatların doğrulaması, E-testi (AB Biodisk, Sweden) ile yapıldı ve MİK değerleri saptandı (3,12-15).

BULGULAR

İzole edilen farklı morfolojideki kolonilerin biyotiplendirilmesi sonucu, aynı kişide birden fazla ve farklı enterokok türünün saptanabildiği görüldü. Dolayısıyla toplum kaynaklı grubu oluşturan 100 kişiden 138; yatan hasta grubunda yer alan 97 olgudan ise 126 olmak üzere toplam 264 enterokok suşu değerlendirmeye alındı. Enterokok üremesi saptanmayan örnek yoktu. İzolatların hiçbirinde nitrosefin diski ile beta-laktamaz aktivitesi saptanmadı.

Toplum kaynaklı izolatların hiçbirinde glikopeptid direnci bulunmamakla birlikte; 9 suşta yüksek düzeyli aminoglikozid direnci (YDAD) saptandı (Tablo 1). Bu suşların 7 (%5.1)'sinde yüksek düzeyli streptomisin, 2 (%1.4)'sinde yüksek düzeyli streptomisin + gentamisin direnci belirlendi. Bu grupta yer alan 5 kişide YDAD için risk faktörlerinin bulunduğu saptandı (p> 0.05) (Tablo 2).

Tablo 1. Toplum Kaynaklı Olarak İzole Edilen Enterokok Suşlarında YDAD Dağılımı.

	Streptomisin dirençli/toplam	Streptomisin + gentamisin dirençli/toplam
<i>Enterococcus faecalis</i>	4/73 (%5.5)	2/73 (%2.7)
<i>Enterococcus faecium</i>	2/45 (%4.4)	-
<i>Enterococcus avium</i>	1/3 (%33.3)	-
Toplam	7/138 (%5.1)	2/138 (%1.4)

YDAD: Yüksek düzeyli aminoglikozid direnci.

Tablo 2. Toplum Kaynaklı Olarak YDAD'li Enterokok Saptanan Kişilerde Olası Risk Faktörlerinin Dağılımı.

Risk faktörü	YDAD olmayan	YDAD olan	OR	GA	p
	kişi sayısı	kişi sayısı			
	92	8			
Hasta ziyareti	31	3	1.18	0.35-2.30	> 0.05
Hastaneye yatmak	11	1	1.05	0.14-6.49	> 0.05
Antibiyotik kullanımı	11	1	1.05	0.14-6.49	> 0.05
Toplam	53	5			

YDAD: Yüksek düzeyli aminoglikozid direnci, OR: "Odds ratio" (oransal değer), GA: Güven aralığı.

Yatan hasta grubunda, YDAD olan 30 suş izole edildi. Bu suşlardan 8'inde sadece streptomisin; 6'sında sadece gentamisin; 16'sında da streptomisin ve gentamisin direnci birlikte bulunuyordu (Tablo 3).

Yatan hasta grubunda, 5 *E. avium* (3'ü ÇSH, 2'si hematoloji kliniğinde); 3 *E. faecium* ve 1 *E. durans* (hematoloji kliniğinde) olmak üzere 9 VRE suşu izole edildi. Bir olguda, glikopeptid dirençli *E. avium* ve *E. durans* birarada izole edildi. Glikopeptid direnci fenotipik olarak, *E. avium*'da Van A; *E. durans*'ta ise Van B olarak değerlendirildi. Glikopeptid direnci olan suşların MİK düzey-

leri ve olası direnç tipleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu grupta izole edilen ve Van C direnci taşıdığı kabul edilen 4 enterokok suşunda, vankomisin ve teikoplanin için belirlenen MİK değerleri ise Tablo 5'te yer almaktadır.

Glikopeptid direnci olan 9 suşun aynı zamanda YDAD'side bulunuyordu. Aynı hastadan izole edilen *E. faecium* ve *E. casseliflavus* suşlarının ikisinde de gentamisin + streptomisin direnci; bir başka hastadan birlikte izole edilen *E. avium* ve *E. durans* suşlarının ikisinde de streptomisin + gentamisin direnci olduğu saptandı.

Tablo 3. Yatan Hasta Grubunda İzole Edilen ve YDAD Olan Enterokok Türlerinin Dağılımı.

	Streptomisin	Gentamisin	Streptomisin + gentamisin	Toplam
<i>Enterococcus faecium</i>	4	4	8	16
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	2	1	7
<i>Enterococcus avium</i>	-	-	5	5
<i>Enterococcus casseliflavus/flavescens</i>	-	-	1	1
<i>Enterococcus durans</i>	-	-	1	1
Toplam	8	6	16	30

YDAD: Yüksek düzeyli aminoglikozid direnci.

Tablo 4. Glikopeptid Direnci Olan Suşların MİK Düzeyleri.

Suş	Vankomisin (µg/mL)	Teikoplanin (µg/mL)	Fenotipik olarak gözlenen direnç profili
<i>Enterococcus faecium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus faecium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus faecium</i>	> 256	64	Van A
<i>Enterococcus durans</i>	> 256	2	Van B
<i>Enterococcus avium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus avium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus avium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus avium</i>	> 256	> 256	Van A
<i>Enterococcus avium</i>	> 256	8	Van A

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu.

Tablo 5. Van C Direnci Taşıdığı Kabul Edilen Suşlarda Saptadığımız MİK Düzeyleri.

Suş	Vankomisin (µg/mL)	Teikoplanin (µg/mL)
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	4	0.75
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	6	2
<i>Enterococcus casseliflavus/flavescens</i>	4	0.5
<i>Enterococcus gallinarum</i>	4	0.5

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu.

Dışkı taramasında VRE saptanan 2 olgunun, laboratuvarımıza gönderilen rutin kültürlerinde (bir olgunun balgam; diğer olgunun 2 kez gönderilen yara kültüründe) VRE üremesi saptandı (tüm suşlar *E. faecium* idi).

Yatan hasta grubunda yer alan olguların yatış nedenleri, hematolojik malignite %30.9, diğer maligniteler %16.5, infeksiyon %13.4, nörolojik hastalık %10.3, nefrotik sendrom veya kronik renal yetmezlik %6.2, genel vücut travması %4.1, kollajen doku hastalığı %2.1 ve diğer hastalıklar %16.5 idi. Bu grupta yer alan hastalardan izole edilen dirençli enterokoklar için belirlenen risk faktörleri Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiş olup; VRE izolasyonu sadece hematolojik maligniteli

hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Yatan hastaların antibiyotik kullanımları ile ilgili öyküleri değerlendirildiğinde; olguların 27'sinde aminoglikozid, 22'sinde glikopeptid, 20'sinde sefalosporin kullanım öyküsü olduğu, 71 olgunun grubu belirlenemeyen herhangi bir antibiyotik kullandığı; 16 olgunun ise 3'ten fazla sayıda antibiyotiği kombine kullandığı belirlendi. Hastane kaynaklı enterokok suşlarının izole edildiği kişilerde direnç gelişimi ile önceki antibiyotik kullanma öyküsü ve diğer risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 6 ve Tablo 7'de; bu olguların hastanede yatış ve antibiyotik kullanma süresi ile dirençli suş gelişmesi arasındaki ilişki Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastane Kaynaklı Olarak YDAD ve AGD Enterokok İzole Edilen Olgularda Risk Faktörleri.

Risk faktörleri	YDAD 28	AGD 69	OR	GA	P
• Primer hastalıklar					
Hematolojik malignite	9	21	1.08	0.38-3.06	> 0.05
Diğer maligniteler	5	11	1.15	0.31-4.13	> 0.05
İnfeksiyon hastalığı	3	10	0.71	0.14-3.15	> 0.05
Nörolojik hastalık	3	7	1.06	0.20-5.12	> 0.05
Nefrotik sendrom/KBY	2	4	1.25	0.45-5.61	> 0.05
Diğer hastalıklar	6	10	1.61	0.15-8.7	> 0.05
• Önceki antibiyotik kullanımı					
Çoklu antibiyotik	4	12	0.79	0.19-3.03	> 0.05
Herhangi bir antibiyotik	22	49	1.50	0.48-4.85	> 0.05
Aminoglikozid	7	20	0.82	0.27-2.45	> 0.05
Sefalosporin	4	16	0.55	0.14-2.03	> 0.05
• Diğer risk faktörleri					
İmmünsüpresyon	18	36	1.65	0.61-4.51	> 0.05
Bilinç kapallığı	4	10	0.98	0.23-3.90	> 0.05
Solunum yetmezliđi	5	19	0.57	0.16-1.90	> 0.05
Transfüzyon	4	5	2.13	0.13-6.88	> 0.05
Antiasit kullanımı	5	9	1.45	0.37-5.45	> 0.05
Damar içi kateter	11	30	0.84	0.31-2.25	> 0.05
İdrar sondası	5	6	2.28	0.34-2.61	> 0.05
Mekanik ventilasyon	3	7	1.06	0.20-5.12	> 0.05
Yoğun bakımda yatış	5	10	1.28	0.34-4.71	> 0.05
Entübasyon	5	5	2.78	0.62-12.51	> 0.05

YDAD: Yüksek düzeyli aminoglikozid direnci, AGD: Aminoglikozide duyarlı, OR: "Odds ratio" (oransal değer), GA: Güven aralığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

Tablo 7. Hastane Kaynaklı VRE ve VSE İzole Edilen Olgularda Risk Faktörleri.

Risk faktörleri	VRE 8	VSE 89	OR	GA	p
• Primer hastalıklar					
Hematolojik malignite	6	24	8.13	1.34-63.05	< 0.05
İnfeksiyon hastalığı	1	12	0.92	*	> 0.05
Diğer hastalıklar	1	15	0.70	0.03-6.56	> 0.05
• Önceki antibiyotik kullanımı					
Çoklu antibiyotik	3	13	3.51	0.58-20.15	> 0.05
Herhangi bir antibiyotik	6	65	1.11	0.18-8.57	> 0.05
Aminoglikozid	2	25	0.85	0.11-5.19	> 0.05
Glikopeptid	4	18	3.94	0.73-21.40	> 0.05
• Diğer risk faktörleri					
İmmünsüpresyon	5	49	1.36	0.26-7.74	> 0.05
Transfüzyon	1	8	1.45	*	> 0.05
Antiasit kullanımı	1	13	0.84	*	> 0.05
Damar içi kateter	5	36	2.45	0.47-13.99	> 0.05
Yoğun bakımda yatış	1	14	0.77	*	> 0.05

* Güven aralığı değerlendirme dışı.
VRE: Vankomisine dirençli enterokok, VSE: Vankomisine duyarlı enterokok, OR: "Odds ratio" (oransal değer), GA: Güven aralığı.

Tablo 8. Hastaların Hastanede Yatış ve Antibiyotik Kullanım Süreleri ile Dirençli Enterokok İzolasyonu Arasındaki İlişki.

	YDAD	p	VRE	p
Hastanede yatış süresi	36	> 0.05	19.6	> 0.05
Aminoglikozid kullanımı	2.5	> 0.05	5.5	> 0.05
Sefalosporin kullanımı	1.8	> 0.05	-	-
Glikopeptid kullanımı	2.3	> 0.05	5.9	> 0.05

YDAD: Yüksek düzeyli aminoglikozid direnci, VRE: Vankomisine dirençli enterokok.

TARTIŞMA

Antibiyotik dirençli bakteriler, daha çok hastane ortamında bulunmakla beraber, toplum kaynaklı olarak da saptanabilmektedir. Bu bakteriler arasında enterokokların önemi giderek artmaktadır. Özellikle penisilin, glikopeptid ve aminoglikozidlere karşı gelişebilen direnç, tedavide önemli sorunlara neden olmaktadır.

Enterokoklarda, beta-laktamaz varlığının nitrofenin diski ile araştırılabileceği, fakat beta-laktamaz saptamanın kolay olmadığı ifade edilmektedir (10,11). Çalışmamızda, nitrofenin diski ile beta-laktamaz araştırdık, ancak beta-laktamaz aktivitesi saptayamadık.

Enterokoklarda antibiyotiklere duyarlılığın saptanmasında bazı sorunlar vardır. Standart konsantrasyonlarda aminoglikozidlere direnç gösterebildikleri için, ciddi infeksiyonlarda, yüksek MİK değerlerinin saptanması gerekir. Bu nedenle dirençli oldukları kabul edilen farklı MİK değerleri ve bu amaçla kullanılacak çeşitli yöntemler önerilmektedir (12-22). Çalışmamızda yüksek düzeyli streptomisin ve gentamisin direncini saptamak için agar tarama testini kullandık. Elde edilen sonuçlar, E-test sonuçları ile karşılaştırıldığında; gentamisin için iki metod arasında uyumsuzluk olmamakla birlikte; streptomisin için agar tarama yöntemi ile dirençli bu-

lunan 3 suş, E-test ile duyarlı bulundu. Çalışmamızda E-test esas alındığından, sonuçlar buna göre yorumlandı.

Vankomisin direncini saptamak için de değişik yöntem ve besiyerlerinin kullanılması önerilmektedir (20). Çalışmamızda E-test verileri ile yapılan karşılaştırmada, agar tarama testi sonuçlarının tam uyum gösterdiği saptandı. Dirençli suşların çoğunda, E-test ile vankomisin için elde edilen MİK değerleri 256 µg/mL üzerinde bulundu.

Toplum ve hastane kaynaklı YDAD oluşumunda olası risk faktörleri farklılık göstermektedir. Toplum kaynaklı enterokok izole edilen kişilerde, antibiyotik kullanımı, hasta ziyareti ve hastanede yatmış olma gibi olası risk faktörlerinden hiçbiri, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 2). Yatan hasta grubunda da YDAD saptanan olgularımızda, primer hastalık nedenleri, antibiyotik kullanımı ve süreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6 ve Tablo 8).

Çalışmamızda toplum kaynaklı olgularda vankomisin direncine rastlamadık. Çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, hastaneye kabul sırasında veya yatarken %2.8-63 oranlarında VRE kolonizasyonu saptandığı bildirilmektedir (23-25). Bir glikopeptid olan ve hayvanlarda büyüme amacıyla kullanılan "avoparcin" in, VRE gelişiminde rolü olduğu, insanlara da hayvan kaynaklı yiyeceklerden bulaşabileceği ileri sürülmektedir (26).

Yatan hasta grubunda 8 olguda, vankomisin direnci taşıyan 9 suş izole edildi (Tablo 3). Bir olguda, *E. avium* ve *E. durans* birarada saptandı. *E. durans* suşunun, vankomisine dirençli teikoplanine duyarlı olması nedeniyle, fenotipik olarak Van B tipi direnci taşıdığı varsayıldı. Bazı çalışmalarda aynı kişide birden fazla enterokok türünde, vankomisin direnci saptandığı, ancak *E. avium*, *E. mundtii* ve *E. durans*'ta vankomisin direncinin nadiren gösterildiği bildirilmiştir (6). Liassine ve arkadaşları, iki hastada Van A geni içeren *E. faecium* + *E. faecalis* birlikteliği; bir hastada ise Van B geni içeren *E. faecium* + *E. gallinarum* birlikteliği bildirmişlerdir (27). Cercenado ve arkadaşları ise bir hastada vankomisin dirençli *E. faecium* + *E. durans* birlikteliği ve her iki suшта aynı zamanda gentamisin + streptomisin direnci saptamışlar, bunun *E. durans* için sık görülen bir direnç özelliği olmadığı; moleküler çalışmalar ile her iki suшта bulunan 70 kb plazmidin, hem van-

komisin hem de gentamisin direnci taşıdığını bildirmişlerdir (6). Her iki çalışmada da direncin, plazmid veya transpozon aracılığı ile intestinal geçiş göstermiş olabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da, vankomisin dirençli *E. avium* + *E. durans* suşlarının, aynı zamanda streptomisin + gentamisine de dirençli olması bu veri ile benzerlik göstermektedir.

Van C geni taşıdıkları için vankomisine doğal dirençli kabul edilen enterokok türlerinden 2 *E. casseliflavus*, 1 *E. casseliflavus/flavesceus* ve 1 *E. gallinarum* suşu izole edildi. Vankomisin için E-test MİK değerleri 2-32 µg/mL arasında saptandı (Tablo 5).

VRE saptadığımız olguların 6'sı lösemi, 1'i hereditör sferositoz, 1'i stafilokok pnömonisi nedeni ile hastanede yatmakta idi. Stafilokok pnömonisi olan hastanın altta yatan bir hastalığı yoktu. Diğer olgular, kronik olup hastaneye birçok kez yatmışlardı. Primer hastalığı hematolojik malignite olan olgularda VRE kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.05$); risk faktörü sayılan diğer nedenlerden hiçbiri anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 7). Dört olgunun, son yatışlarında olmamakla beraber, önceki yatışlarında glikopeptid kullanma öyküleri vardı. Çeşitli antibiyotiklerin özellikle de vankomisin kullanımının VRE kolonizasyonu ya da enfeksiyonu için risk faktörü olabildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (1,2,23,28). VRE izole ettiğimiz olgularda vankomisin ve çoğul antibiyotik kullanımı fazla olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7). VRE kolonizasyonu yüksek olan hastanelerde vankomisin kullanımının kısıtlanmasının etkileri ve hastaneler arasında olguların nakli sırasında dirençli bakterilerin de transfer edilebilme riski nedeniyle dikkatli olunması gerektiği çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır (28-32).

Sonuç olarak, tarama sırasında VRE saptanan iki olgunun eş zamanlı yapılan rutin kültürlerinde etken olarak VRE saptamış olmamız, VRE ile kolonize olguların çeşitli enfeksiyonlara da neden olabileceğini hatırlatmaktadır, bu grup bakterilerin önemini bir kez daha vurgulamanın yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Huycke M, Sahn D, Gilmore M. Multiple drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239-49.

2. Stasor V, Noskin GA, Peterson LR. The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Med* 1998;13:24-31.
3. Koneman WE, Allen DS, Janda MW, Schreckenberger CP, Winn CW. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1997:577-649.
4. Ferrara A, Dos Santos C, Cimbri M. High-level gentamycin-resistant enterococci: In vitro activity of double and triple combinations of antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 1996;42:37-46.
5. Heath C, Blackmore T, Gordon D. Emerging resistance in *Enterococcus* spp. *MJA* 1996;164:116-20.
6. Cercenado E, Ünal S, Eliopoulos C, et al. Characterization of vancomycin resistance in *Enterococcus durans*. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 1995;136: 821-5.
7. Woodford N. Glycopeptide-resistant enterococci: A decade of experience. *J Med Microbiol* 1998;47: 849-62.
8. Clark NC, Teixeira LM, Facklam RR, Tenover FC. Detection and differentiation of Van C-1, Van C-2 and Van C-3 glycopeptide resistance genes in enterococci. *J Clin Microbiol* 1998;36:2294-7.
9. Perichon B, Reynolds P, Courualin P. Van D type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM 4389. *Antimicrobiol Agents Chemotherapy* 1997; 41:2016-8.
10. Gordon S, Swenson J, Hill B, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. *J Clin Microbiol* 1992;30:2373-8.
11. Vandamme P, Vercauteren E, Lammens C, et al. Survey of enterococcal susceptibility patterns in Belgium. *J Clin Microbiol* 1996;34:2572-6.
12. Free L, Sahn D. Investigation of the reformulated remel synergy quad plate for detection of high-level aminoglycoside and vancomycin resistance among enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33:1643-5.
13. Fong Chiew Y, Tosaka M, Yamane N. Prevalence of enterococcal high-level aminoglycoside resistance in Japan comparative detection by three methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:145-8.
14. Sahn D, Boonlayanoppor S, Schulz J. Detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci other than *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol* 1991;29:2595-98.
15. Schulz J, Sahn D. Reliability of the E-test for detection of ampicillin, vancomycin, and high-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus* spp. *J Clin Microbiol* 1993;31:3336-9.
16. Zabransky R, Dinuzzo A, Woods G. Detection of vancomycin resistance in enterococci by the Alamar MIC system. *J Clin Microbiol* 1995;33:791-3.
17. Kohner P, Patel R, Uhl J, et al. Comparison of agar dilution, broth microdilution, E-Test, disk diffusion and automated Vitek methods for testing susceptibilities of *Enterococcus* spp. to vancomycin. *J Clin Microbiol* 1997;35:3258-63.
18. Kocagöz S, Çetinkaya Y, Uzun Ö ve ark. Hastane infeksiyonlarından izole edilmiş stafilocok ve enterokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1997;4:284-7.
19. Swenson J, Ferraro M, Sahn D, et al. Multilaboratory evaluation of screening methods for detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33:3008-18.
20. Tenover F, Swenson J, O'hara MC, et al. Ability of commercial and reference antimicrobial susceptibility testing methods to detect vancomycin resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33: 1524-7.
21. Woods G, Digiovanni B, Levison M, et al. Evaluation of microscan rapid panels for detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1993;31:2786-7.
22. Tenover F, Tokars J, Swenson J, et al. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993;31: 1695-9.
23. Gardts B, Landuyt H, Leven M, et al. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:2842-6.
24. VanBelkum A, Van denBraak N, Thomassen R, et al. Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet* 1996;348:1038-9.
25. Kjerul FA, Pallesen L, Westh H. Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. *APMIS* 1996;104:475-9.
26. Wegener CH, Madsen M, Nielsen N, Aarestrup FM. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *International J Food Microbiol* 1997;35:57-66.
27. Liassine N, Frei R, Jan I, Auckenthaler R. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from a Swiss Hospital. *J Clin Microbiol* 1998;36: 1853-8.
28. Fridkin KS, Yokoe DS, Whitney CG. Epidemiology of a dominant clonal strain of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at separate hospitals in Boston, Massachusetts. *J Clin Microbiol* 1998;36: 965-70.
29. Boyce J, Opal S, Chau J, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable van B class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53.
30. Peques D, Peques C, Hubbard P, et al. Emergence and dissemination of a highly vancomycin-resistant van A strain of *Enterococcus faecium* at a large Teaching Hospital. *J Clin Microbiol* 1997;35:1565-70.
31. Thal L, Donabedian S, Dunn B, et al. Molecular analysis of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates collected from Michigan Hospitals over a 6 years period. *J Clin Microbiol* 1998;36: 3303-8.
32. Sader H, Pfaller M, Tenover F, et al. Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from 12 US Medical Centers. *J Clin Microbiol* 1994;32:2840-2.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Cüneyt ÖZAKIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

16059 Görükle - BURSA

Makalenin Geliş Tarihi: 02.03.2002 Kabul Tarihi: 01.10.2002