

# ENTEROKOKLARDA AMİNOGLİKOZİD VE VANKOMİSİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe YÜCE\*, Aydan ÖZKÜTÜK\*\*, Zeynep GÜLAY\*\*, Nuran YULUĞ\*\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı\*  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı\*\*

## ÖZET

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 60 enterokok suşunun 56'sı (%93) *E. faecalis*, 4'ü (%7) *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Bu suşların bazı aminoglikozidlere ve vankomisine karşı direnç durumları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uyularak mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Vankomisine dirençli koken saptanmamıştır. *E. faecalis* suşlarının 50'si gentamisine, 49'u tobramisine ve 34'ü amikasin, *E. faecium* suşlarının ise tamamı tüm aminoglikozidlere dirençli bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Enterokok, aminoglikozid, vankomisin

## SUMMARY

In this study, we examined 60 enterococcus strains which were isolated from various clinical materials. 56 *E. faecalis* (93%), 4 *E. faecium* (7%) were the species most frequently isolated. Susceptibility testing to some aminoglycoside and vancomycin for enterococcus strains were assessed by the NCCLS microdilution assay. None of strains were found resistant for vancomycin. Resistance against gentamicin, tobramycin and amikacin were determined in 50, 49 and 3 of *E. faecalis* strains respectively. All of the *E. faecium* strains were found resistant against to all aminoglycosides.

**Key words:** Enterococcus, aminoglycoside, vancomycin

Enterokoklar insanlarda başlıca idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere bakteriyemi, menenjit, endokardit, intraabdominal-pelvik enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nadiren de pnömoni ve osteomyelit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Nosokomiyal enfeksiyonlara da sıklıkla yol açan enterokokların son yıllarda önemi giderek artmıştır. Enterokoklar nosokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ikinci, bakteriyemi etkenleri arasında ise üçüncü sırada yer almaktadır (1-4).

Hastanelerde uzun süreli yatış, çeşitli invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve immunsupresyon gibi olumsuzluklar hastane enfeksiyonlarında artışa neden olmaktadır.

Ayrıca enterokokların uygunsuz koşullarda dahi üreyebilmesi hastane malzemelerinde uzun süre canlı kalabilmelerine ve sağlık personeli aracılığı ile hastadan hastaya taşınabilmesine yol açar.

Enterokokları önemli kılan diğer bir nokta da son yıllarda bu etkenin bir çok antibiyotige karşı belirgin bir direnç artışı göstermesidir. Özellikle *E. faecium*'un çoklu direnç göstermesi tedavide büyük sorun yaratmaktadır (1,2,4,5).

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi servis ve polikliniklerinden Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole ettiğimiz enterokokları tiplendirmeyi ve bunların aminoglikozidler ile vankomisine duyarlılığını saptamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli hasta örneklerinden izole edilen 60 enterokok suşu incelemeye alındı. Kanlı agarda alfa, beta ya da gama hemoliz yapmış kolonilerden, katalaz negatif bulunan, gram boyamada gram pozitif kok morfolojisinde görünüm veren bakteriler %6,5'lük NaCl'li besiyerlerindeki üreme, Bile Esculin Mediumda eskülini hidrolize etme özelliklerine ve "Oxoid Diagnostic Reagents Streptococcal Grouping Kit" test ile enterokok olarak değerlendirildi. Daha sonra suşların mannitol, sukroz, sorbitol, arginin ve arabinoz gibi şekerleri parçalayabilme özelliklerine göre tür tayini yapıldı (6,7).

İzole edilen 60 suşun gentamisin, tobramisin, amikasin ve vankomisine karşı duyarlılıkları Mueller-Hinton sıvı besiyerinde NCCLS standardına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı (1,8). Antibiyotik duyarlılık oranları aminoglikozidler ve vankomisin için 0.5-256µg/ml konsantrasyonları arasında hazırlanıp gentamisin için 256µg/ml değerinde dirençli bulunanlar yüksek düzey direnç yönünden 512µg/ml konsantrasyonunda da çalışıldı.

## BULGULAR

İdrardan 51, yara infeksiyonlarından 7 ve hemokültürden 2 olmak üzere izole edilen toplam 60 enterokok suşunun 56'sı (%93) *E. faecalis* ve 4'ü de (%7) *E. faecium* olarak tiplendirildi. *E. faecalis* suşlarının değişik aminoglikozidlere duyarlılıkları değerlendirildiğinde suşların %89'u (50/56) gentamisine, %88'i (49/56) tobramisine,

%61'i (34/56) amikasine dirençli saptandı. *E. faecium* için duyarlılık düzeyine baktığımızda suşların tümü üç aminoglikozide de dirençli olarak bulundu. Suşların hiç birinde vankomisin direncine rastlanmadı. Üçü *E. faecalis* ve ikisi *E. faecium* olmak üzere beş suşta gentamisine karşı yüksek düzeyde direnç ( $\geq 500\mu\text{g/ml}$ ) saptandı. Enterokok suşlarının bazı aminoglikozidlere karşı direnç durumları Tablo I'de, MİK değerleri ise Tablo II'de gösterilmiştir.

MİK değerlerine bakıldığında *E. faecalis* suşlarında MİK 50 değeri gentamisin için 64µg/ml, tobramisin için 16µg/ml, amikasin için 32µg/ml ve vankomisin için de 4µg/ml bulundu. *E. faecium* suşlarında ise gentamisin için 128µg/ml, tobramisin ve amikasin için 64µg/ml ve vankomisin için 1µg/ml bulundu. *E. faecalis* suşlarında aminoglikozidlere direnç yönünden anlamlı bir fark olup olmadığı Mc Nemar testi ile araştırıldı (SPSS 6.0 versiyonu). Sonuç olarak *E. faecalis* suşlarında duyarlılık yönünden amikasin-gentamisin ve amikasin-tobramisin arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p:0.0002$  ve  $0.0004$ ). Gentamisin ve tobramisin arasında ise anlamlı bir fark görülmedi ( $p:1.0000$ ).

**Tablo I.** Enterokok suşlarının aminoglikozidlere direnç durumları

Çalışılan Suş sayısı	Gentamisin (%)	Tobramisin (%)	Amikasin (%)
<i>E. faecalis</i> 56	50 (89)	49 (88)	34 (61)
<i>E. faecium</i> 4	4 (100)	4 (100)	4 (100)

Tablo II. Enterokok suşlarında vankomisin ve aminoglikozidlerin MİK değerleri

Antibiyotikler	E. faecalis		E. faecium	
	MIK Dağılım	MIK 50	MIK Dağılım	MIK 50
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml
Gentamisin	1-512≤	64	32-512≤	128
Tobramisin	1-256≤	16	64-256≤	64
Amikasin	1-256≤	32	64-256≤	64
Vankomisin	1-8≤	4	1-4≤	1

### TARTIŞMA

Son yıllarda hem hastane infeksiyonlarından en sık izole edilen etkenlerden biri olması, hem de çeşitli antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir direnç göstermesi nedeniyle enterokoklar üzerindeki ilgi artmıştır. Çeşitli salgınlarda bazı suşların çoğul direnç gösterdiği de bildirilmiştir (2).

Enterokoklarda aminoglikozidlere düşük düzeyde intrinsek direnç vardır. Bu direnç aminoglikozidin hücre duvarından penetre olmamasına bağlıdır. Bu nedenle aminoglikozidlerin hücre duvarına etkili penisilin ve vankomisin gibi ajanlarla birlikte kullanımı tedavide başarı şansını artırmaktadır. Ancak son yıllarda intrinsek direncin yanında kazanılmış direnç sorunu da ortaya çıkmaya başlamıştır. Nitekim aminoglikozidlere karşı gelişen yüksek düzeydeki dirençte bu kazanılmış direncin büyük önemi olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle de hücre duvarına etkili ilaç ile aminoglikozid kombinasyonundaki tedavi başarı oranı düşmeye başlamıştır. Öte yandan bazı enterokok suşlarının beta-laktamaz üretmesinin de hücre duvarına etkili beta-laktam ajanların etkisini azalttığı belirtilmektedir (4).

Gram pozitif koklarda gentamisin direncini AAC (6) enzimi gösterdiği için bu suşların tüm

aminoglikozidlere dirençli olduğu kabul edilir. Aminoglikozidlere karşı görülen dirençte modifiye edici enzimlerin oluşturulması, bunların plasmid ve transpozonlarca da taşınımı olayı alevlendirmekte ve hastaneler arası yayılımlara sebep olabilmektedir (2-5,9-12).

Çalışmamızda *E. faecalis* için gentamisine %89, tobramisine %88, amikasine %61 oranlarında direnç saptanırken *E. faecium* suşlarında üç aminoglikozide de %100 oranında direnç bulundu. Dirençli suşlardan üçü *E. faecalis*, ikisi de *E. faecium* olmak üzere beşinde (%8.3) gentamisine karşı yüksek düzeyde direnç saptandı. Ülkemizdeki direnç durumlarına baktığımızda Öztürk ve arkadaşları (13) çalışmasında %11.2 direnç bulurken, Akan ve arkadaşlarının çalışmasında da %13.3 oranında direnç bulunduğunu belirtmektedir. Çırak ve ark.'ları (14) ise %20 oranında gentamisine yüksek düzeyde direnç saptadıklarını bildirmektedir. Avrupa'daki direnç durumlarını incelediğimizde çok merkezli bir çalışmada (15) tüm enterokok suşlarının yalnızca %21'inin gentamisine duyarlı olduğu görülmektedir.

Özellikle beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonunda başarısız kaldığında kullanılacak en güçlü ajanlar vankomisin ve



- SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Jun; 18: 414-421.
16. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark.'ları. Farklı iki hastadan izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus casseliflavus* şuşları. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi özet kitabı. 1998: 12-185 no'lu bildiri.
17. Şekercioğlu AO, Vural T, Ögünç D ve ark.'ları. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin identifikasyonu, antibiyotiklere duyarlılıkları, yüksek düzey gentamisin direnç özelliklerinin ve beta laktamaz aktivitelerinin araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi özet kitabı. 1998: 12-182 nolu bildiri.