

# Enterococcus faecium ve Enterococcus faecalis İzolatlarında Antibiyotik Direnci (2010–2023)

## Antibiotic Resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* (2010–2023)

Belgin Altun<sup>1</sup> , Gülşen Hazirolan<sup>2</sup> , Deniz Gür<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye; <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Yıllara göre antibiyotik direncindeki değişimleri incelemek, süreyans çalışmaları aracılığıyla hastanelerin antibiyotik kullanım politikalarını düzenlemek ve ampirik tedavi protokollerini oluşturmak için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2010–2023 yılları arasında "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" kapsamında kullanılan *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç profilleri, yıllara ve örnek türlerine göre karşılaştırıldı.

**Yöntemler:** *Enterococcus* spp. izolatları, 2010–2023 yılları arasında kan, solunum yolu, deri ve yumuşak doku, idrar, intraabdominal ve diğer steril vücut örneklerinden ardışık olarak izole edilmiş olup her hastadan tek bir örnek çalışmaya alındı. Ampisilin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin, linezolid, tigesiklin, teikoplanin, vankomisin duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kriterlerine uygun olarak mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirildi. Yüksek düzey aminoglikozid duyarlılığı ise disk difüzyon yöntemiyle belirlendi.

**Bulgular:** İzolatlar kan (n=161), solunum yolu (n=6), deri ve yumuşak doku (n=166), idrar (n=60), intraabdominal (n=80) ve diğer steril örneklerden (n=7) elde edilmişti. Toplam 480 *Enterococcus* spp. izolatı, *E. faecium* (n=241) ve *E. faecalis* (n=239) olarak tanımlandı. *E. faecium* izolatlarının; ampisilin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin, tigesiklin, teikoplanin, vankomisin direnç oranları sırasıyla %90.8, %93.6, %76.1, %80.4, %1.2, %20.3, %20.3 olarak belirlendi ve linezolid direnci saptanmadı. *E. faecalis* izolatlarında ise siprofloksasin, levofloksasin ve tigesiklin, direnç oranları sırasıyla %26.5, %22.3 ve %0.4, idi; ampisilin, piperasilin-tazobaktam, linezolid, teikoplanin ve vankomisin direnci ise saptanmadı. İncelenen tüm izolatların yıllara göre direnç dağılımında belirgin bir artış veya azalış belirlenemedi.

**Sonuç:** *E. faecium* izolatlarında antibiyotiklere karşı direnç, beklendiği üzere *E. faecalis* izolatlarına kıyasla daha yüksek bulundu. *E. faecium* izolatlarında vankomisin ve teikoplanin direnci tespit edilirken, *E. faecalis* izolatlarında direnç saptanmadı. Linezolid ve tigesiklinin her iki *Enterococcus* türüne karşı etkili olduğu *in vitro* olarak belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, direnç, süreyans

### ABSTRACT

**Objective:** Surveillance studies are essential to determine whether antibiotic resistance has increased over the years and to update hospital antibiotic use policies and empirical treatment protocols. In this report, we compared the antibiotic resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* collected at Hacettepe University Hospitals between 2010–2023 within the scope of the "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" according to years.

**Methods:** *Enterococci* have been isolated from blood, respiratory tract, skin and soft tissue, urine, intra-abdominal, and other sterile body samples between 2010–2023; a single sample from each patient was included. Microorganisms were identified by MALDI-TOF-MS. Ampicillin, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, linezolid, tigecycline, teicoplanin, vancomycin susceptibilities were assessed by microdilution method according to EUCAST criteria, and high-level-aminoglycoside susceptibility was assessed by disk-diffusion.

**Results:** Isolates have been isolated from blood (n=161), respiratory tract (n=6), skin and soft tissue (n=166), urine (n=60), intra-abdominal (n=80), and other sterile specimens (n=7). A total of 480 *Enterococci* were identified as *E. faecium* (n=241) and *E. faecalis* (n=239). In *E. faecium*, resistance to ampicillin, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, levofloxacin, tigecycline, teicoplanin, and vancomycin were 90.8%, 93.6%, 76.1%, 80.4%, 1.2%, 20.3%, and 20.3%, respectively. Linezolid resistance was not detected in *E. faecium*. Ciprofloxacin, levofloxacin and tigecycline resistance rates of *E. faecalis* were 26.5%, 22.3%, and 0.4%, respectively. None of the *E. faecalis* were resistant to ampicillin, piperacillin-tazobactam, linezolid, teicoplanin and vancomycin. There was no significant change in the resistance rates of *E. faecium*, and *E. faecalis* isolates during the 13 years.

**Conclusion:** Resistance to antibiotics was higher in *E. faecium* isolates than in *E. faecalis*. Resistance to vancomycin and teicoplanin was found in *E. faecium* but not in *E. faecalis*. Linezolid and tigecycline were effective antibiotics in both *Enterococci* species.

**Keywords:** *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, resistance, surveillance

## GİRİŞ

*Enterococcus* türleri birçok antibiyotiğe doğal dirençli olmaları, bu direnç genlerini transpozonlar aracılığıyla diğer bakterilere aktarabilmeleri, düşük ve yüksek sıcaklıklarda üreyebilmeleri ve hastane ortamlarında kolaylıkla yaşayabilmeleri nedeniyle hastane infeksiyonlarının başlıca etkenleri arasında yer almaktadır. İlk olarak 1980'li yıllarda bildirilen vankomisine dirençli enterokoklardan (VRE'ler) sonra günümüze kadar pek çok *Enterococcus* türü önemli nozokomiyal patojenler olarak bildirilmiştir (1-3). Enterokok kaynaklı hastane infeksiyonlarının sıklığı, vankomisin direncinin artışı ile paralel olarak artış göstermektedir. Enterokoklarda glikopeptit direncine yol açan 10 farklı gen kümesi (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM*, *vanN* ve *vanP*) tanımlanmış olup bu gen kümeleri arasından en sık olarak *vanA* saptanmaktadır; *vanA* geni hem vankomisin hem de teikoplanine karşı yüksek düzeyde dirence sebep olmaktadır (4). Hayvan yemlerinde avoparsinin yaygın kullanımının, VRE izolatlarının sıklığını artırdığı belirlenmiştir; bu nedenle Avrupa'da avoparsin kullanımı yasaklanmış ve bununla eş zamanlı olarak 2012–2017 yılları arasında VRE izolasyon sıklığında azalma gözlenmiştir (5).

Dünyada genelinde, hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlar sonucu elde edilen izolatlarda antibiyotik direnci endişe verici düzeyde artmaya devam etmektedir. Yıllara göre antibiyotik direncindeki değişimleri incelemek, süreyans çalışmaları aracılığıyla hastanelerin antibiyotik kullanım politikalarının düzenlemek ve ampirik tedavi protokollerini oluşturmak için kritik öneme sahiptir. "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" 1997 yılından günümüze kadar hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen etkenlerin incelendiği ve birçok merkezin katılım gösterdiği bir süreyans programıdır. Ülkemizde iki merkez bu çalışmada yer almaktadır; Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri bu merkezlerden biridir.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2010–2023 yılları arasında "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program" kapsamında *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç profilleri, yıllara ve örnek türlerine göre karşılaştırılması amaçlandı.

## YÖNTEMLER

*Enterococcus* spp. izolatları, 2010–2023 yılları arasında kan, solunum yolu, deri ve yumuşak doku, idrar, intraabdominal ve diğer steril vücut örneklerinden edilmiş olup her hastadan tek bir örnek çalışmaya alındı.

Tüm etkenler, MALDI-TOF MS otomatize sistemi (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile tanımlandı ve sadece *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatları çalışmaya alındı. Ampisilin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin, linezolid, tigesiklin, teikoplanin, vankomisin duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kriterlerine uygun olarak mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirildi. (6). Enterokoklarda vankomisin direnç tipi fenotipik olarak belirlendi (7). EUCAST kriterlerine göre, *vanA* tipi dirençte vankomisin ve teikoplanin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri sırasıyla 64–1024 mg/Lt ve 8–512 mg/Lt, *vanB* tipi dirençte ise sırasıyla 4–1024 mg/Lt ve 0.06–1 mg/Lt olması gerekmektedir (7). Yüksek düzey aminoglikozit direnci ise gentamisin (30 µg/ml) kullanılarak EUCAST kriterlerine uygun olarak belirlendi (6).

## BULGULAR

İzolatlar; kan (n=161), solunum yolu (n=6), deri ve yumuşak doku (n=166), idrar (n=60), intraabdominal (n=80) ve diğer steril örneklerden (n=7) elde edildi. Toplam 480 *Enterococcus* spp. izolatı MALDI-TOF MS otomatize sistemi (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile tanımlandı; izolatların dağılımı 214 *E. faecium* ve 239 *E. faecalis* şeklinde idi. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1 ve 2'de verildi.

*E. faecium* izolatlarının 49'u vankomisine dirençli bulundu. Vankomisine dirençli izolatlar kan (n=19), deri ve yumuşak doku (n=17), intraabdominal (n=10) ve idrar (n=3) örneklerinden izole edildi (Tablo 3). Vankomisine dirençli izolatların 46'sında *vanA* tipi, üçünde ise *vanB* tipi direnç belirlendi; *vanA* ve *vanB* tipi direnç tanımlanan izolatların direnç paternlerinde farklılık belirlenmedi. *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarının yıllara göre duyarlılık sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te verildi. Vankomisine dirençli *E. faecium* izolatlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde, belirgin bir artış veya azalış saptanmadı; *E. faecalis* izolatlarında ise vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmadı.

Yüksek düzeyde gentamisin direnci, *E. faecium* izolatlarında %33, *E. faecalis* izolatlarında %12.6, vankomisine dirençli olan *E. faecium*'da ise %33.3 oranlarında belirlendi. Beklendiği gibi *E. faecium* izolatlarında antibiyotiklere karşı direnç *E. faecalis*'e göre daha yüksekti. Vankomisin ve teikoplanine karşı sadece *E. faecium*'da direnç saptandı. Linezolid ve tigesiklinin her iki enterokok türüne karşı etkili olduğu *in vitro* olarak saptandı.

**Tablo 1.** Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde İzole Edilen *E. faecium* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları (n=241)

| Antibiyotik            | N   | MİK <sub>50</sub> * | MİK <sub>90</sub> * | MİK Aralığı | S (%) | I (%) | R (%) |
|------------------------|-----|---------------------|---------------------|-------------|-------|-------|-------|
| Ampisilin              | 241 | >8                  | >8                  | ≤1 - >8     | 9.1   | 1.2   | 89.6  |
| Piperasilin-tazobaktam | 125 | >16                 | >16                 | 4 - >16     | 6.4   | 1.6   | 92.0  |
| Siprofloksasin**       | 88  | >4                  | >4                  | 1 - >4      | 23.9  |       | 76.1  |
| Levofloksasin**        | 240 | >4                  | >4                  | 0.5 - >4    | 19.6  |       | 80.4  |
| Linezolid**            | 241 | 1                   | 2                   | 0.5 - 4     | 100.0 |       | 0.0   |
| Tigesiklin**           | 241 | 0.06                | 0.12                | ≤0.03 - 2   | 98.8  |       | 1.2   |
| Teikoplanin**          | 241 | ≤2                  | >8                  | ≤2 - >8     | 79.7  |       | 20.3  |
| Vankomisin**           | 241 | ≤0.5                | >16                 | ≤0.5 - >16  | 79.7  |       | 20.3  |
| Gentamisin             | 161 | >8                  | >8                  | ≤128 - >8   | 67.0  |       | 33.0  |

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu. \* mg/Lt. \*\* EUCAST kriterlerine göre I kategorisi bulunmamaktadır.

**Tablo 2.** Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde İzole Edilen *E. faecalis* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları (n=239)

| Antibiyotik            | n   | MİK <sub>50</sub> | MİK <sub>90</sub> * | MİK Aralığı* | S (%) | I (%) | R (%) |
|------------------------|-----|-------------------|---------------------|--------------|-------|-------|-------|
| Ampisilin              | 239 | ≤1                | ≤1                  | ≤1 - 4       | 100.0 | 0.0   | 0.0   |
| Piperasilin-tazobaktam | 134 | 4                 | 4                   | ≤2 - 32      | 100.0 | 0.0   | 0.0   |
| Siprofloksasin**       | 98  | 1                 | >4                  | 0.5 - >4     | 73.5  |       | 26.5  |
| Levofloksasin**        | 238 | 1                 | >4                  | ≤0.5 - >4    | 77.7  |       | 22.3  |
| Linezolid**            | 239 | 1                 | 2                   | ≤0.5 - 4     | 100.0 |       | 0.0   |
| Tigesiklin**           | 238 | 0.06              | 0.12                | ≤0.03 - 0.5  | 99.6  |       | 0.4   |
| Teikoplanin**          | 239 | ≤2                | ≤2                  | ≤2 - ≤2      | 100.0 |       | 0.0   |
| Vankomisin**           | 239 | 1                 | 2                   | ≤0.5 - 2     | 100.0 |       | 0.0   |
| Gentamisin             | 170 | ≤128              | >8                  | ≤128 - >8    | 87.4  |       | 12.6  |

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu. \* mg/lt. \*\* EUCAST kriterlerine göre I kategorisi bulunmamaktadır.

**Tablo 3.** Vankomisine Dirençli *E. faecium* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları (n=49)

| Antibiyotik            | N  | MİK <sub>50</sub> * | MİK <sub>90</sub> * | MİK Aralığı  | S (%) | I (%) | R (%) |
|------------------------|----|---------------------|---------------------|--------------|-------|-------|-------|
| Ampisilin              | 49 | >8                  | >8                  | >8 - >8      | 0.0   | 0.0   | 100.0 |
| Piperasilin-tazobaktam | 27 | >16                 | >16                 | >16 - >16    | 0.0   | 0.0   | 100.0 |
| Siprofloksasin**       | 21 | >4                  | >4                  | >4 - >4      | 0.0   |       | 100.0 |
| Levofloksasin**        | 49 | >4                  | >4                  | >4 - >4      | 0.0   |       | 100.0 |
| Linezolid**            | 49 | 1                   | 2                   | 0.5 - 2      | 100.0 |       | 0.0   |
| Tigesiklin**           | 49 | 0.06                | 0.12                | ≤0.03 - 0.12 | 100.0 |       | 0.0   |
| Teikoplanin**          | 49 | >8                  | >8                  | 4 - >8       | 0.0   |       | 100.0 |
| Vankomisin**           | 49 | >16                 | >16                 | >16 - >16    | 0.0   |       | 100.0 |
| Gentamisin             | 33 | >8                  | >8                  | ≤128 - >8    | 66.7  |       | 33.3  |

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu. \* mg/lt. \*\* EUCAST kriterlerine göre I kategorisi bulunmamaktadır.

## İRDELEME

Enterokoklar, genellikle kan, cerrahi alan ve idrar yolu infeksiyonlarına neden olabilmekte ve birçok antibiyotiğe karşı direnç gösterebilmektedirler. Bu bakterilerin tür düzeyinde tanımlanmaları, uygun antibiyotik tedavisi planlanmasında son derece önemlidir. *E. faecalis* izolatları pek çok antibiyotiğe duyarlılık gösterirken, *E. faecium* izolatlarında daha yüksek oranda antibiyotik direnci ile karşılaşılabilir. Çalışmamızda *E. faecalis* izolatlarının, *E. faecium* izolatlarına kıyasla daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Normal mikrobiyotada ve çevrede yaygın olarak bulunan enterokoklar, hastane kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarının etkenleri olarak ikinci sırada yer alırken, bakteriyemide üçüncü sıradadırlar (8-10). Çalışmamızda, 14 yıllık süreçte izole edilen enterokokların %33.5'i kan örneklerinden, %34.4'si deri ve yumuşak doku örneklerinden, %1.3'ü solunum yolu örneklerinden, %1.4'ü diğer steril vücut örneklerinden ve %12.5'i de idrardan izole edildi.

Çalışmamızda ampicilin, piperasilin/tazobaktam direnci *E. faecalis*'te saptanmadı; *E. faecium*'da ise direnç oranları sırasıyla %89.6 ve %92 idi. Vankomisine dirençli enterokoklar ise bu antibiyotiklerin tümüne dirençli bulundu. Mert Dinç ve arkadaşlarının (11) çalışmasında, ampicilin direnci *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla %89 ve %3 olarak bildirilmiştir

(11). Bir diğer çalışmada ise ampicilin direnci *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla %96.3 ve %74 olarak tespit edilmiştir (12). Türkiye'nin de içinde olduğu uluslararası bir süveyans çalışmasında, enterokok türlerinde ampicilin ve amoksasilin/klavulanik asit direnci sırasıyla %35.7 ve %35.8 olarak bildirilmiştir (13). Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç oranları değişiklik göstermektedir. Bu izolasyon bölgelerinin farklılığına, yoğun bakım etkeni olmalarına bağlı olarak da değişebilmektedir. Beta-laktam grubu ilaçlar dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde genellikle aminoglikozitler ile birlikte sinerjik etki için kullanılmaktadır. *E. faecalis* birçok beta-laktam ve karbapenem, *E. faecium*'a kıyasla daha duyarlıdır. Bazı enterokoklarda beta-laktamaz enzim üretimi de bildirilmiştir; bu enzim beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmaktadır (14). *E. faecium*'da yüksek düzeyde ampicilin direnci için beta-laktamaz üretimi nadir olarak bildirilmekte olup direnç mekanizmasından en çok PBP5'in aşırı üretimi veya bu proteindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (14). Çalışmamızda, *E. faecium* izolatlarında piperasilin-tazobaktam ile ampicilin direnç oranları arasında fark bulunmaması, bu izolatlardaki direncin beta-laktamaz üretimine bağlı olmadığını düşündürmektedir; ampicilin direncinin ise PBP5 mutasyonlarıyla açıklanabileceği değerlendirilmektedir.

Siprofloksasin ve levofloksasin direnci, sırasıyla *E. faecium* izolatlarında %76.1 ve %80.4; *E. faecalis* izolatlarında %26.5 ve %22.3; vankomisin di-

**Tablo 4.** Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde İzole Edilen *E. faecium* İzolatlarının Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılıkları

|                        | 2010<br>(n=26) | 2011<br>(n=15) | 2012<br>(n=8) |      | 2013<br>(n=21) | 2014<br>(n=18) |      | 2015<br>(n=21) | 2016<br>(n=16) | 2017<br>(n=13) | 2018<br>(n=13) | 2019<br>(n=19) | 2020<br>(n=8) | 2021<br>(n=15) | 2022<br>(n=24) |      | 2023<br>(n=25) |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|------|----------------|----------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|------|----------------|
|                        | %R             | %R             | I             | %R   | %R             | I              | %R   | %R             | %R             | %R             | %R             | %R             | %R            | %R             | I              | %R   | %R             |
| Ampisilin              | 96.2           | 86.7           | 12.5          | 87.5 | 100.0          | 5.6            | 88.9 | 95.2           | 81.2           | 84.6           | 100.0          | 89.5           | 75.0          | 93.3           | 4.2            | 83.3 | 84.0           |
| Piperasilin-tazobaktam | 96.2           | 86.7           | 12.5          | 87.5 | 100.0          | 5.6            | 88.9 | 95.2           | 81.2           | ND**           | ND             | ND             | ND            | ND             | ND             | ND   | ND             |
| Siprofloksasin*        | 69.2           | 66.7           |               | 75.0 | 95.2           |                | 72.2 | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             | ND            | ND             |                | ND   | ND             |
| Levofloksasin*         | 69.2           | 66.7           |               | 75.0 | 95.2           |                | 72.2 | 95.2           | 75.0           | 84.6           | 66.7           | 78.9           | 75.0          | 92.9           |                | 83.3 | 84.0           |
| Linezolid*             | 0.0            | 0.0            |               | 0.0  | 0.0            |                | 0.0  | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            |                | 0.0  | 0.0            |
| Tigesiklin*            | 0.0            | 0.0            |               | 0.0  | 0.0            |                | 0.0  | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            |                | 0.0  | 12.0           |
| Teikoplanin*           | 15.4           | 33.3           |               | 12.5 | 23.8           |                | 33.3 | 19.0           | 12.5           | 30.8           | 8.3            | 21.1           | 37.5          | 20.0           |                | 4.2  | 24.0           |
| Vankomisin*            | 15.4           | 33.3           |               | 12.5 | 23.8           |                | 33.3 | 19.0           | 12.5           | 30.8           | 8.3            | 21.1           | 37.5          | 20.0           |                | 4.2  | 24.0           |
| Gentamisin             | 0.0            | 0.0            |               | 0.0  | 0.0            |                | 0.0  | ND             | 18.8           | 30.0           | ND             | ND             | 62.5          | 46.7           |                | 62.5 | ND             |

\* EUCAST kriterlerine göre I kategorisi bulunmamaktadır. \*\* Çalışmamıştır.

**Tablo 5.** Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde İzole Edilen *E. faecalis* İzolatlarının Yıllara Göre Antibiyotik Duyarlılıkları

|                        | 2010<br>(n=29) | 2011<br>(n=6) | 2012<br>(n=11) | 2013<br>(n=27) | 2014<br>(n=26) | 2015<br>(n=20) | 2016<br>(n=15) | 2017<br>(n=9) | 2018<br>(n=13) | 2019<br>(n=14) | 2020<br>(n=15) | 2021<br>(n=15) | 2022<br>(n=18) | 2023<br>(n=21) |
|------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                        | %R             | %R            | %R             | %R             | %R             | %R             | %R             | %R            | %R             | %R             | %R             | %R             | %R             | %R             |
| Ampisilin              | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            |
| Piperasilin-tazobaktam | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | ND**          | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             |
| Siprofloksasin*        | 20.7           | 50.0          | 18.2           | 23.1           | 34.6           | ND             | ND             | ND            | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             | ND             |
| Levofloksasin*         | 20.7           | 50.0          | 18.2           | 23.1           | 34.6           | 15.0           | 20.0           | 11.1          | 7.7            | 14.3           | 26.7           | 33.3           | 22.2           | 19.0           |
| Linezolid*             | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            |
| Tigesiklin*            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 6.7            | 0.0            | 0.0            | 0.0            |
| Teikoplanin*           | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            |
| Vankomisin*            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            | 0.0            |
| Gentamisin             | 0.0            | 0.0           | 0.0            | 0.0            | 0.0            | ND             | 20.0           | 25.0          | ND             | ND             | 20.0           | 13.3           | 16.7           | ND             |

\* EUCAST kriterlerine göre I kategorisi bulunmamaktadır. \*\* Çalışmamıştır.

rençli enterokoklarda ise %100 olarak saptandı. Siprofloksasin ve levofloksasin direnç oranları ise birbirine yakındı. Sader ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, florokinolon direnci *E. faecium*, *E. faecalis* ve vankomisin dirençli enterokoklar için sırasıyla %70, %33 ve %92 olarak bildirilmiştir. Savcı ve arkadaşlarının (16) çalışmasında, siprofloksasin direnci, *E. faecium* ve *E. faecalis* için %86 ve %45.3 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise siprofloksasin direnci, *E. faecium* ve *E. faecalis* için %86 ve %36 olarak bulunmuştur (17). Florokinolon direncinin diğer antibiyotiklere göre yüksek olması bu gruptaki antibiyotiklerin sıklıkla idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasından kaynaklanabilir.

Özellikle VRE infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan linezolid karşı izolatlarımızda direnç belirlenmedi. Ancak, ülkemizde linezolid için düşük düzeylerde direnç bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (16,17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Orta Asya ve Doğu

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (CAESAR) Ağı 2018 Raporu sonuçlarına göre ise ülkemizde linezolid direnci *E. faecium* izolatlarında %1 olarak bildirilmiştir (18). Linezolidin oldukça etkin olmasına karşın, uzun süreli linezolid tedavisi sonucunda linezolid dirençli enterokokların izole edildiği de bildirilmiştir (19,20). Çoklu direnç gösteren Gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan linezolidin gereksiz kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, tigesikline karşı *E. faecium* izolatlarında direnç %1.2, *E. faecalis* izolatlarında % 0.4 olarak belirlendi; vankomisine dirençli *E. faecium* izolatlarında ise tigesiklin direnci saptanmadı. "SENTRY Antimicrobial Surveillance Program"ın 1996-2016 yılları arasındaki sonuçlarında; VRE izolatlarında tigesiklin direnci Kuzey Amerika'da %0.8, Avrupa'da %0.5, Latin Amerika'da %0.7 ve Asya-Pasifik bölgesinde ise %0.6 olarak bildirilmiştir (21). Ülkemizde yapılan bir meta-analizi sonucuna

göre *E. faecium* izolatlarında tigesiklin direnci % 0.2 olarak bulunmuştur (22). Çalışmamızda tigesiklinin, linezolidten sonra enterokok izolatlarına karşı en etkin antibiyotik olduğu görüldü. Bu sonuç, tigesiklinin klinik olarak kullanımı uygun olduğu durumlarda, tedavide dikkate alınması gereken bir alternatif olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamız kapsamında, *E. faecalis* izolatlarının hiçbirinde teikoplanin ve vankomisin direnci saptanmadı. *E. faecium* izolatlarının %20.3'ünde ise vankomisin ve teikoplanin direnci birlikteliği mevcuttu. Vankomisin direnci, Kuzey Amerika'da %64.6, Afrika'da %28.6, Asya'da %22.8 ve Avrupa'da %17.7 oranlarında bildirilmiştir (23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda vankomisin direnç oranları ortalama %10 civarındadır (13,24,25). Dünya Sağlık Örgütü'nün CEASAR 2018 sonuçlarına göre Türkiye'de vankomisin direnç oranı 2021 yılında %15.8 olup Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) 2016 Raporu'nda bu oran %16 olarak bildirilmiştir. Vankomisin enterokoklara karşı hala en etkili antibiyotik olarak görülmesine karşın ülkemizde ve dünyada enterokoklarda vankomisin direnç oranlarının artışı endişe vericidir (16,19,26,27). Vankomisin direncindeki artışın önemli nedenleri uzun süre yoğun bakımda kalma ve uzun süreli kullanımıdır. Vankomisine dirençli enterokoklar çoğunlukla sağlıklı kişilerin gastrointestinal sisteminde kolonize olmakta, sağlık personeli aracılığı ile hastaya bulaşmaktadır; korunma önlemlerine dikkat edilmesi VRE aracılığı ile gelişen infeksiyonlarda azalma sağlayabilir. Vankomisin direncine neden olan gen kümeleri arasında en yaygın görüleni *VanA* tipi direnç genidir (4). Bizim çalışmamızda da *VanA* tipi direnç geni yaygın olarak saptandı.

Çalışmamızda, *E. faecium* izolatlarında antibiyotiklere direnç, *E. faecalis*'e göre daha yüksek bulundu. Yıllar içinde antibiyotik direncinde belirgin artış ya da azalış saptanmadı. Linezolid ve tigesiklin her iki enterokok türünde de en etkili antibiyotikti. Sonuç olarak; uygun ampirik antibiyotik tedavisi için tür tayinin doğru bir şekilde yapılması oldukça önemlidir.

## Hasta Onamı

N.A.

## Etik Kurul Kararı

Çalışmada sürveyans programı kapsamındaki izolatlar kullanıldığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

## Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

## Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – B.A., G.H., D.G.; Tasarım – B.A., G.H., D.G.; Denetleme – B.A., G.H., D.G.; Kaynak ve Fon Sağlama – B.A., G.H., D.G.; Malzemeler/Hastalar – B.A., G.H., D.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme – B.A., G.H., D.G.; Analiz ve/veya Yorum – B.A., G.H., D.G.; Literatür Taraması – B.A., G.H., D.G.; Makale Yazımı – B.A., G.H., D.G.; Eleştirel İnceleme – B.A., G.H., D.G.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

## Bilimsel Etkinlik

Bu çalışma 9-11 Mayıs 2024 tarihleri arasında İstanbul'da, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden düzenlenen 15. Antimikrobiyik Kemoterapi Günleri'nde poster olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 1988;319(3):157-61. [CrossRef]
2. Uttley AH, George RC, Naidoo J, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect. 1989;103(1):173-81. [CrossRef]
3. Ramos S, Silva V, Dapkevicius MLE, Igrejas G, Poeta P. Enterococci, from harmless bacteria to a pathogen. Microorganisms. 2020;8(8):1118. [CrossRef]
4. Al Rubaye M, Janice J, Bjørnholt JV, et al, The Norwegian Vre Study Group. The population structure of vancomycin-resistant and -susceptible *Enterococcus faecium* in a low-prevalence antimicrobial resistance setting is highly influenced by circulating global hospital-associated clones. Microb Genom. 2023;9(12):001160. [CrossRef]
5. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Resistance in vancomycin-resistant enterococci. Infect Dis Clin North Am. 2020;34(4):751-71. [CrossRef]
6. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters; version 14.0 [Internet]. In: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) web site; January 1, 2024. [erişim 3 Eylül 2024]. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_14.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf)
7. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms; v 2.0 [Internet]. In: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) web site; July 11, 2017. [erişim 3 Eylül 2024]. [https://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms](https://www.eucast.org/resistance_mechanisms)
8. Desai PJ, Pandit D, Mathur M, Gogate A. Prevalence, identification and distribution of various species of enterococci isolated from clinical specimens with special reference to urinary tract infection in catheterized patients. Indian J Med Microbiol. 2001;19(3):132-7.
9. Vehreschild MJGT, Haverkamp M, Biehl LM, Lemmen S, Fätkenheuer G. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate? Infection. 2019;47(1):7-11. [CrossRef]
10. Paul M, Nirwan PS, Srivastava P. Isolation of *Enterococcus* from various clinical samples and their antimicrobial susceptibility pattern in a tertiary care hospital. Int J Curr Microbiol App Sci. 2017;6(2):1326-32. [CrossRef]
11. Mert Dinç B, Karabiber N, Aykut Arca E. [Macrolide - lincosamide - streptogramin B (MLSB) resistance and fusidic acid susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical samples]. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009;66(3):89-94. Turkish.
12. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. [Evaluation of the antibiotic resistance profiles of *Enterococcus* species isolated from urine cultures]. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(3):107-13. Turkish. [CrossRef]
13. Jones RN, Flonta M, Gurler N, Cepparulo M, Mendes RE, Castanheira M. Resistance surveillance program report for selected European nations (2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78(4):429-36. [CrossRef]
14. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a model of adaptability to its environment. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2):e00058-18. [CrossRef]
15. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). BMC Infect Dis. 2007;7:29. [CrossRef]
16. Savcı Ü, Şahin M, Eser B. [The evaluation of antimicrobial resistances of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from clinical specimens]. J Health Sci Med 2018;1(1):4-8. Turkish. [CrossRef]
17. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. [Evaluation of antibiotic susceptibilities of enterococcus strains isolated from clinical samples of hospitalized patients]. Turk Hij Den Biyol Derg. 2018;75(4):345-52. Turkish. [CrossRef]
18. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. [erişim 3 Eylül 2024]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>

19. Auckland C, Teare L, Cooke F, Kaufmann ME, Warner M, Jones G, et al. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(5):743-6. [[CrossRef](#)]
20. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(4):787-9. [[CrossRef](#)]
21. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN. Temporal and geographic variation in antimicrobial susceptibility and resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S54-S62. [[CrossRef](#)]
22. Kilbas I, Ciftci IH. Antimicrobial resistance of *Enterococcus* isolates in Turkey: A meta-analysis of current studies. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:26-30. [[CrossRef](#)]
23. Seifert H, Blondeau J, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators (2014-2016) among key WHO 'priority pathogens' and longitudinal assessment (2004-2016) of antimicrobial resistance: a report from the T.E.S.T. study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(4):474-84. [[CrossRef](#)]
24. Sig AK, Kula Atik T, Çetin Duran A. Antibiotic resistance of *Enterococcus* species: 3-year data. *J Health Sci Med.* 2021;4(5):670-4. [[CrossRef](#)]
25. Gedik T, Kiraz N, Duran H. The change of antibiotic resistance rates over the years in *Enterococcus* spp. isolated from clinical specimens. *J Health Sci Med.* 2023;6(5):1052-8. [[CrossRef](#)]
26. Altun B, Cengiz AB, Kara A, et al. First vancomycin-resistant blood isolate of *Enterococcus faecium* in a children's hospital and molecular analysis of the mechanism of resistance. *Turk J Pediatr.* 2008;50(6):554-8.
27. Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Longitudinal (2001-14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010-13) analysis of oritavancin in vitro potency. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3453-8. [[CrossRef](#)]