

Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Bakterilerinde Antimikrobiyal Direnç: Tek Merkez Değerlendirmesi

Antimicrobial Resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Bacteria Isolated from Bloodstream Infections: A Single-Center Evaluation

Cem Çelik¹ , Ayşe Hümevra Taşkın-Kafa¹ , Mürşit Hasbek¹ , Seyit Ali Büyüktuna² 

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye; ²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Amaç: Enterokoklar sağlık bakımıyla ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Çalışmamızda hastanemizde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* bakterilerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumlarının ortaya konularak, bu bakterilerin tedavisinde kullanılacak ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamızda Ocak 2015-Haziran 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* bakterilerinin, ampisilin, amoksisilin klavulanik asid, yüksek düzey gentamisin, linezolid, teikoplanin ve vankomisine karşı direnç durumları geriye dönük olarak incelenmiştir. Sağlık bakımıyla ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının tanısı Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Diseases Control and Prevention - CDC) tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında toplam 227 enterokok izolatu çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinde enterokok türü bakteri izole edilenlerin %44.5'i erkek, %55.5'i kadın hastalardan oluşmuştur. İzolatların %60.8'i *E. faecalis*, %39.2'si ise *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. *E. faecalis* izolatlarında yüksek düzey gentamisin direnci %25.3 olarak tespit edilmiş, vankomisin, teikoplanin ve linezolide karşı direnç tespit edilmemiştir. *E. faecium* izolatlarında ise en yüksek direnç %87.6 ile amoksisilin klavulanik asid ve ampisiline karşı görülürken, vankomisin direnci %3.3 olarak tespit edilmiştir. Linezolide karşı direnç tespit edilmemiştir.

Sonuçlar: Enterokoklar hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olur ve tedavisinde bazı güçlükler vardır. Özellikle *E. faecium*'ün antibiyotiklere karşı daha yüksek dirence sahip olması nedeniyle bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçilecek ajanlar daha sınırlıdır. Bu nedenle güncel bölgesel direnç verileri, özellikle ampirik tedavi uygulanması gereken durumlarda, hızlı ve uygun tedavi modellerinin geliştirilmesinde yarar sağlayacaktır. Çalışmamızın bu konudaki literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, ampirik tedavi.

ABSTRACT

Objective: Enterococci are an important cause of healthcare-related bloodstream infections. The present study aimed to contribute to form empirical treatment models that can be used in the treatment of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteria isolated from bloodstream infections in our hospital by reviewing their resistance status against antibiotics, recurrently used in the treatment of these bacteria.

Methods: In our study, the resistance status of *E. faecalis* and *E. faecium* bacteria isolated from bloodstream infections in Sivas Cumhuriyet University, Health Services Practice and Research Hospital between January 2015 and June 2020 against ampicillin, amoxicillin, clavulanic acid, high-level gentamicin, linezolid, teicoplanin, and vancomycin was examined retrospectively. The diagnosis of healthcare-related bloodstream infections was made using the diagnostic criteria of "Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)."

Results: A total of 227 enterococcal isolates were evaluated within the scope of our study between the specified dates. The percentage of patients with *Enterococcus* bacteria isolated in their blood cultures were 44.5% male, and 55.5% female. Of the isolates, 60.8% were identified as *E. faecalis* and 39.2% as *E. faecium*. High-level gentamicin resistance was found to be 25.3% in *E. faecalis* isolates, and no resistance was found against vancomycin, teicoplanin, and linezolid. In *E. faecium* isolates, while the highest resistance was observed against amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin with 87.6%, vancomycin resistance was determined to be 3.3%. No resistance to linezolid was identified.

Conclusions: Enterococci cause life-threatening infections and there are some difficulties in the treatment. Especially since *E. faecium* has higher resistance against antibiotics, the agents to be chosen in the treatment of infections caused by these bacteria are limited. Therefore, the current local resistance data will be useful in developing rapid and appropriate treatment models, especially in cases when empirical treatment is required. We think that our study will contribute to the literature in this regard.

Key Words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, empiric treatment.

Cite this article as: Çelik C, Taşkın-Kafa AH, Hasbek M, Büyüktuna SA. [Antimicrobial resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteria isolated from bloodstream infections: A single-center evaluation]. *Klimik Derg.* 2021; 34(1): 37-41. Turkish.

Sorumlu Yazar / Correspondence: Cem Çelik, E-posta / E-mail: cemcelik58@gmail.com, Geliş / Received: 9 Temmuz / July 2020;

Kabul / Accepted: 1 Aralık / December 2020, DOI: 10.36519/kd.2021.07



GİRİŞ

Sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyonlar (SBİİ), genel olarak hastaların yataklı tedavi kurumlarına başvurusu sonrasında gelişen, o kuruma başvurusu anında var olmayan veya inkübasyon döneminde olmayan ve hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen infeksiyonlar olarak tanımlanır (1). Kan dolaşımı infeksiyonları, SBİİ içerisinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla önemli bir yere sahiptir (2).

Enterokoklar, hastane kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Uzun süreli hastane yatışları, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve altta yatan önemli alt hastalıklar dirençli enterokok kolonizasyonu ve infeksiyonları için artırıcı nedenlerdir. Enterokoklarda antibiyotik direnci türe özgü doğal direnç ya da kazanılmış olabildiği için tedavilerinde zorluklar yaşanabilmektedir. Enterokoklarda çok sayıda tür mevcut olup *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* insanlar için özellikle patojenik türlerdir (3).

Epidemiyolojik çalışmalar, antibiyotik tüketimiyle dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkışı ve yayılması arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle antibiyotikler doğru reçete edilerek uygun şekillerde kullanılmalıdır (4). Uygun ve akılcı antimikrobiyallerle yapılan erken tedavinin, bakteriyel infeksiyon olgularında morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra coğrafi bölge, hasta popülasyonu ve infeksiyon önleme uygulamalarının, kan dolaşımı infeksiyonlarının etkenleri ve direnç profilleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (5).

Önemli kan dolaşımı infeksiyonlarında antibiyotik uygulamasındaki her bir saat gecikme mortalitenin artışına neden olmaktadır. Bu infeksiyonlarda ampirik tedavi başlanması hayati önem taşımaktadır (6). Bu nedenle kan dolaşımı infeksiyonlarının tedavisinde ampirik tedavi protokollerinin oluşturulması ve bu tedavi protokollerinin uygulanmasında bölgesel direnç verilerinin göz önünde bulundurulması uygun antibiyotik kullanım kılavuzlarının oluşturulması son derece önemlidir. Çalışmamız hastanemizde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* bakterilerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumlarının ortaya konularak, bu bakterilerin tedavisinde kullanılacak ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sunacaktır.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2015-Haziran 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* bakterilerinin tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları hastane ve laboratuvar bilgi sistemi verilerinden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastanemizin Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örnekler BD BACTEC™ FX, (BD Diagnostic Instrument Systems, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, ABD otomatize kan kültürü sistemiyle çalışılmıştır. Üreme sinyali veren örnekler Gram boyaması yapılarak %5 koyun kanlı agar besiyerlerine pasajlanmış, 35.5-37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Koyun kanlı agar besiyerlerinde üreyen kolonilerin tanımlanması, Microflex LT (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) cihazı kullanılarak matriksle desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) yöntemiyle üretici firma çalışmaları prosedürlerine göre yapılmıştır. Çalışmamızda sonuçlarını değerlendirdiğimiz kültür tanımlamaları 2.0 ve üzeri güvenilirlik skorları elde edilen tanımlamalardan elde edilmiştir. Tanımlanan suşların antimikrobiyal duyarlılık testleri Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) önerilerine göre (7), Phoenix100 (Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) cihazında, Gram-pozitif test panelleri (PMIC/ID-70, Becton Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD) kullanılarak üretici firma çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. İzolatların ampisilin, amoksisilin klavulanik asid, yüksek düzey gentamisin, linezolid,

teikoplanin ve vankomisine karşı direnç durumları incelenmiştir. Kan kültürlerinden üretilen ilk izolat değerlendirmeye alınmış, aynı hastaya ait tekrarlayan izolatlar çalışma dışında tutulmuştur. Sağlık bakımıyla ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarının tanısı Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Diseases Control ve Prevention – CDC) tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır (8).

Sonuçlar IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programıyla istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Enterokok suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan uygunluk onayı alınmıştır (Karar no: 2020-07/12, Tarih: 08.07.2020).

BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında kan kültürlerinden izole edilen ve SBİİ etkeni olarak tanımlanan toplam 227 enterokok izolatı çalışmamız kapsamında değerlendirilmiştir. Kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olarak kan kültürlerinde enterokok türü bakteri izole edilenlerin 101 (%44.5)'i erkek, 126 (%55.5)'sı kadın hastalardan oluşmuştur. Bu bakterilerin izole edildiği hastaların kaldıkları kliniklere göre bir değerlendirme yapıldığında, yoğun bakım servislerinde yatan 95 (%41.9) hastanın ilk sırayı aldığı görülmüştür. Diğer 132 (%58.1) hasta ise hastanenin yoğun bakım dışındaki farklı kliniklerinde yatan hastalardan oluşmuştur.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz enterokok izolatlarının 138 (%60.8)'i *E. faecalis*, 89 (%39.2)'u ise *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. *E. faecalis* izolatlarında yüksek düzey gentamisin direnci %25.3 olarak tespit edilmiştir. Bu izolatlarda vankomisin, teikoplanin ve linezolid karşı direnç tespit edilmemiştir. *E. faecium* izolatlarında ise en yüksek direnç %87.6 ile amoksisilin klavulanik asid ve ampisiline karşı görüldükçe, vankomisin ve teikoplanin için %3.3 direnç oranı bulunmuştur. Linezolid karşı ise direnç tespit edilmemiştir. *E. faecium* izolatlarının değerlendirdiğimiz antibiyotiklere karşı direnç oranlarında *E. faecalis* izolatlarına göre anlamlı oranda yükseklikler tespit edilmiştir ($p < 0.05$). İzolatların 2015-2020 yılları içerisindeki antibiyotik direnç oranları Tablo 1'de ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Çalışmamızda yaklaşık altı yıllık antibiyotik direnç oranları iki ayrı döneme ayrılarak da incelenmiş olup sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

İRDELEME

İlaç direncine sahip enterokoklar, önemli nozokomiyal patojenler arasındadır ve büyüyen bir klinik sorundur. Bu organizmalar, hâlihazırda klinik uygulamada kullanılan çeşitli antimikrobiyallere karşı çok sayıda genetik strateji kullanarak direnç geliştirmiştir. Enterokoklarda antibiyotik direncinin belirlenmesi bu organizmaların yayılmasını kontrol etmek ve potansiyel olarak yeni terapötik yaklaşımlar ve stratejiler geliştirmek için ilk adımdır (9).

Enterokoklar, β -laktam antibiyotiklerin birçoğuna karşı doğal bir dirence sahip olmalarına karşın ampisilin, mezlosilin ve piperasilin gibi sınırlı sayıda penisiline duyarlı olabilirler (10). Ampisilin enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden birisidir, ancak bu tercihin önündeki en önemli sorun direnç problemidir. Ampisilin *E. faecalis* suşlarında belirgin oranda etkiliyken, *E. faecium* suşlarında etkinlik düşük görünmektedir (11,12). Çalışmamızda ampisilin ve amoksisilin klavulanik asid için *E. faecalis* izolatlarında %3.6, *E. faecium* izolatlarında ise %87.6 oranında direnç görülmüştür. Literatüre uygun olarak çalışmamızda *E. faecalis* izolatlarında direnç düşük, *E. faecium* izolatlarında daha yüksek bulunmuştur. Hastanemizde 2013 yılında yaptığımız çalışmada *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları için ampisilin direnci sırasıyla %3.9 ve %84.6 olarak tespit edilmiştir (13). Bölgemizde daha önce yaptığımız çalışmayla şimdiki

Tablo 1. 2015-2020 Yılları İçerisindeki Kan Kültürlerinden İzole Edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* bakterilerinin Antimikrobiyallere Direnç Durumu [n (%)]

	<i>Enterococcus faecalis</i>							<i>Enterococcus faecium</i>							p
	2015 (n=33)	2016 (n=29)	2017 (n=15)	2018 (n=25)	2019 (n=25)	2020* (n=11)	Toplam (n=138)	2015 (n=17)	2016 (n=19)	2017 (n=10)	2018 (n=20)	2019 (n=13)	2020* (n=10)	Toplam (n=89)	
Amoksisilin/Klavulanik asit	3 (9.0)	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	5 (3.6)	13 (76.4)	18 (94.7)	8 (80.0)	19 (95.0)	10 (76.9)	10 (100)	78 (87.6)	0.000
Ampisilin	3 (9.0)	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)	5 (3.6)	13 (76.4)	18 (94.7)	8 (80.0)	19 (95.0)	10 (76.9)	10 (100)	78 (87.6)	0.000
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	3 (3.3)	0.030
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	3 (3.3)	0.030
YDGD	3 (9.0)	10 (34.4)	5 (33.3)	10 (40.0)	3 (12.0)	4 (36.3)	35 (25.3)	2 (11.7)	8 (42.1)	6 (60.0)	15 (75.0)	10 (76.9)	5 (50.0)	46 (51.6)	0.000
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)	-

YDGD: Yüksek düzeyde gentamisin direnci.

*Çalışmaya 2020 yılının ilk altı ayı dahil edilmiştir.

Tablo 2. 2015-2020 Yılları İçerisindeki Kan Kültürlerinden İzole Edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* Bakterilerinin Antimikrobiyallere Direnç Durumlarının Dönemsel Olarak Karşılaştırılması* [n (%)]

Antimikrobiyal Madde	<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Enterococcus faecium</i>		
	2015-2017 n=77	2018-2020 n=61	p	2015-2017 n=46	2018-2020 n=43	p
Amoksisilin / klavulanik asit	4 (5.2)	1 (1.6)	0.086	39 (84.8)	39 (90.7)	0.618
Ampisilin	4 (5.2)	1 (1.6)	0.086	39 (84.8)	39 (90.7)	0.618
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	-	2 (4.3)	1 (2.3)	0.829
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	-	2 (4.3)	1 (2.3)	0.829
YDGD	18 (23.4)	17 (27.9)	0.766	16 (34.8)	30 (69.8)	0.001
Linezolid	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-

YDGD: Yüksek düzeyde gentamisin direnci.

*Çalışmaya 2020 yılının ilk altı ayı dahil edilmiştir.

çalışma sonuçlarını birlikte değerlendirdiğimizde ampisiline direnç oranlarında büyük bir değişim yaşanmadığı anlaşılmaktadır. Hastanemizde uygulanan infeksiyon kontrol programlarının ve buna bağlı olarak antibiyotik kullanım prosedürlerinin iyi bir şekilde uygulanmasının direncin büyük bir artış göstermemesinde önemli bir etken olduğunu düşünüyoruz.

Ülkemizde yapılan yeni bir çalışmada kan dolaşımı infeksiyonlarından üretilen *E. faecium* izolatları için %94, *E. faecalis* izolatları için %14.6 ampisilin direnci bildirilmiştir (14). Bu çalışmada elde edilen ampisiline direnç oranları bizim çalışma sonuçlarımızla karşılaştırıldığında daha yüksek görünmektedir. Ancak bu çalışmada değerlendirilen izolatların büyük bir kısmının yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan elde edilmiş olmasının bu sonuç üzerine etki etmiş olabileceğini düşünüyoruz. Mert Dinç ve arkadaşları (15)'nin yaptıkları ve büyük kısmının kan

örneklerinden oluştuğu çalışmada araştırmacılar *E. faecalis* ve *E. faecium* için ampisilin direncini sırasıyla %3 ve %89 olarak bildirmişlerdir. Berktaş ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada kan örneklerinden izole ettikleri *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatları için %87 ve %7 oranında ampisilin direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışma sonuçlarımıza benzer görünmektedir.

Dünyanın farklı bölgelerinde kan örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının direnç durumlarının, 291 çalışmanın sonuçlarının analiz edilmesiyle değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında ampisilin için *E. faecalis*'te ortalama %4, *E. faecium*'da ise ortalama %78 direnç bildirilmiştir. Direnç sonuçlarının dünyada bölgesel farklılıklar içerdiği görülmüştür. Öyle ki *E. faecalis* için ampisilin direnci Amerika, Afrika, Avrupa ve Batı Pasifik'te %0.5 ile %1.5 seviyelerinde iken, bu oran Doğu Akdeniz'de %11.7 olurken, Güneydoğu Asya'da ise %50'lere

kadar yükselmektedir. Bu çalışmada *E. faecalis* için ampisilin direncinin son on yılda arttığı da bildirilmiştir (17).

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere *E. faecium* izolatları ampisilin için yüksek direnç oranlarını sürdürmektedirler. *E. faecalis* izolatlarında ise direnç daha düşük olmasına rağmen bölgesel farklar görülebilmektedir.

Vankomisin, antibakteriyele dirençli Gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde 1956 yılından bu yana kullanılmaktadır. Vankomisin ve teikoplanin glikopeptid türü antibiyotiklerin en eski üyeleridir (18). Son yıllarda kötü hijyen, yetersiz sağlık kontrolü uygulamaları ve yetersiz antimikrobiyal uygulama programları ve yaygın invazif uygulamalar, vankomisine dirençli enterokokların artışında önemli bir etken olmaktadır. Özellikle *E. faecium* izolatlarında bu durum daha sık görülmektedir (17,19). Çalışmamızda belirtilen yıllar içerisinde kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* bakterilerinde vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmazken, *E. faecium* izolatlarında %3.3 direnç tespit edilmiştir. Hastanemizde daha önceki yıllarda yaptığımız başka bir çalışmada da *E. faecalis* izolatlarında dirence rastlanmamış, *E. faecium* izolatlarında %3.8 direnç oranı tespit edilmiştir (13). Hastanemizde farklı iki zaman diliminde yaptığımız çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında vankomisin direncinde bir artış görülmemiştir. Bu durumun İnfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından yapılan düzenli personel eğitimleri, Mikrobiyoloji Laboratuvarının etkin kullanımı, verilerin sık sık ilgili kliniklerle paylaşılarak kontrol önlemlerine uyumun sağlanması, uygun vankomisin kullanımının sağlanması, hastaların sürveyanslarının aktif olarak yapılmaya devam edilmesi gibi uygulamalarla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Ülkemizde çoğunluğu yoğun bakım hastalarından izole edilen ve kan dolaşımı infeksiyonlarıyla ilişkili *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarından yapılan bir çalışmada vankomisin için sırasıyla %4.2 ve %9.1 direnç bildirilmiştir (14). Bu çalışmada bildirilen direnç oranlarının bizim çalışma sonuçlarımıza göre yüksek olması değerlendirilen hasta gruplarının özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. Mert Dinç ve arkadaşları (15)'nin yaptıkları çalışmada ise vankomisin için herhangi bir direnç bildirilmemiştir. Bu çalışmada bildirilen sonucun değerlendirilen hasta sayısı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Gülmez ve Haşçelik (20) yaptıkları çalışmada *E. faecium* için %7.8, *E. faecalis* için %0.1 vankomisin direnci bildirmişlerdir.

Enterokoklarda vankomisin direnci dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. *E. faecalis* için Amerika'da %4.5, Avrupa'da %1, Güneydoğu Asya'da %4 ve Doğu Akdeniz'de %5 vankomisin direnci bildirilmiştir. *E. faecium* için ise bu oranlar sırasıyla %10.5, %6.5, %6 ve %23.2 olarak verilmiştir. Doğu Akdeniz'deki direnç yüksekliği dikkat çekicidir. Bu çalışmada ayrıca son on yılda vankomisin için belirgin bir direnç artışından bahsedilmiştir. *E. faecalis* için en düşük direnç oranı %0.2 ile İsveç'ten bildirilirken, en yüksek oran %18 ile Japonya'dan bildirilmiştir. *E. faecium* için ise en düşük direnç %0.1 ile Hollanda, en yüksek direnç %67 ile Brezilya'da gerçekleşmiştir (17). İran'da yapılan ve 20 ayrı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise *E. faecalis* için %3, *E. faecium* için %33 vankomisin direnci bildirilmiştir (21).

Linezolid, oksazolidinon antibiyotik sınıfının ilk üyesi olarak kabul edilebilir. Bu antibiyotik vankomisine dirençli enterokokların neden olduğu infeksiyonların tedavisindeki etkinliği onaylanmıştır (22). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 227 enterokok izolatında linezolid direncine rastlanmamıştır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda linezolid için direnç bildirilmeyen çalışmalar olduğu gibi, düşük direnç oranları bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (13-15,23,24). Yurtdışından bildirilen çalışmalarda da yine enterokok infeksiyonlarına karşı en düşük direnç, linezolid için bildirilmiştir. *E. faecalis* için en düşük direnç oranı %0.3 ile Amerika'dan, en yüksek direnç oranı ise %3.6 ile Afrika'dan bildirilmiştir. *E. faecium* için ise yine en düşük oran %0.8 ile Amerika'dan

en yüksek oran ise %4 ile Güneydoğu Asya'dan bildirilmiştir (17).

Enterokoklar hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olur ve duyarlı olduğu bilinen uygun antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. Özellikle *E. faecium*'un neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçilecek ajanlar sınırlıdır. Bu nedenle ampirik tedavi için daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları çoğu zaman yol gösterici ve hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu bilgiler ışığında sonuç olarak; merkezimizde *E. faecium* infeksiyonlarının tedavisinde ampisilin ve amoksisilin-klavulonik aside karşı dirençlerin anlamlı bir yükseklik göstermesi, ampirik tedavi seçeneklerinde glikopeptid-oksazolidinonlar grubu antibiyotikleri ön plana çıkarmaktadır. *E. faecalis* izolatlarının oluşturduğu kan dolaşımı infeksiyonlarında ise ampisilin ve amoksisilin-klavulonik asid hâlâ iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Ciddi enterokok infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozid kombinasyonları iyi bir seçenek olarak bilinmekle birlikte merkezimizdeki yüksek düzeyde gentamisin direncinin son yıllardaki artışı bu tür infeksiyonların tedavisinin planlanmasında yüksek düzeyde gentamisin direncinin dikkatle değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Şardan YÇ, Güner R. Hastane infeksiyonları: Tanımlar, sürveyans. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:531-646.
- Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset blood stream infection. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(8): 3655-60.
- Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of enterococci. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(4): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part I: Causes and threats. *P T*. 2015; 40(4): 277-83.
- Sweeney TE, Liesenfeld O, May L. Diagnosis of bacterial sepsis: Why are tests for bacteremia not sufficient? *Expert Rev Mol Diagn*. 2019; 19(11): 959-62.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014; 42(8) :1749-55.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zonediameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01 [Internet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 31 Mart 2021]. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- National Healthcare Safety Network. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2021 [Internet]. Atlanta, GA: CDC [erişim 31 Mart 2021]. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
- Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(10): 1221-36.
- García-Solache M, Rice LB. The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32(2): e00058-18.
- Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal infection—treatment and antibiotic resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014.
- Tünger Ö. Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri. *Ankem Derg*. 2012; 26(4): 215-27.
- Çelik C, Uysal EB, Gözel MG, Bakıcı MZ, Elaldın N. Kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* bakterilerinin antimikrobiyal direnç paterni. *Flora*. 2013; 18(2): 83-9.

14. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Köksal E, Aygün C, Kılıç SS. Sağlık bakımıyla ilişkili *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* kan dolaşımı infeksiyonlarının karşılaştırılması. *Klinik Derg.* 2020; 33(1): 87-90.
15. 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 Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2009; 66(3): 117-21.
16. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Özkaçmaz A. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2013; 3(2): 76-9.
17. Jabbari Shiadeh SM, Pormohammad A, Hashemi A, Lak P. Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: A systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 2713-25.
18. Öncül O. Vankomisin ve teikoplanin hikayesi. *Ankem Derg.* 2010; 24(Suppl. 2): 101-9.
19. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant *Enterococci*: A brief review. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68(5): 768-72.
20. Gülmez D, Haşçelik G. Enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde mikrodilüsyon yöntemi ile Phoenix otomatize sisteminin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Büll.* 2011; 45(1): 21-7.
21. Moghimbeigi A, Moghimbeygi M, Dousti M, et al. Prevalence of vancomycin resistance among isolates of enterococci in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Adolesc Health Med Ther.* 2018; 9: 177-88.
22. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: A review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 1759-67.
23. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. Hastanede yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokoksuşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2018; 75(4): 345-52.
24. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011; 41(3): 103-6.