

ENTEROCOCCUS FAECALIS VE ENTEROCOCCUS FAECIUM'UN ANTİBİYOTİK DIRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Sercan ULUSOY¹, Mine HOŞGÖR², Feriha ÖZKAN²,

Mehmet Ali ÖZİNEL², Ayhan TOKBAŞ²

ÖZET

Ceşitli klinik örneklerden soyutlanan 72 *Enterococcus faecalis*' ve 31 *Enterococcus faecium* suşunun 12 değişik antibiyotiğe karşı direnç durumları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Vankomisin ve teikoplanine dirençli köken saptanmamıştır. Makrolid grubu antibiyotiklere, klindamisin, tetrasyklin, rifampicin' ve norfloksasine yüksek oranlarda direnç belirlenmiştir. Nitrofurantoine karşı oldukça düşük oranda direnç saptanırken penisilin ve ampisilin direncinin *E.faecalis*'de düşük, *E.faecium*'da yüksek olduğu gözlenmiştir.

SUMMARY

Investigation of antibiotic resistance of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium.

The resistance of 72 *E.faecalis* and 31 *E.faecium* strains isolated from various clinical specimens, against 12 different antibiotics were investigated by using disk-diffusion method. There were no strain resistant to vancomycin or teicoplanin. The levels of resistance against macrolide antibiotics, clindamycin, tetracycline, rifampicin and norfloxacin were very high. The resistance against nitrofurantoin was quite low. Penicillin and ampicillin resistance was found to be low for *E.faecalis* but high for *E.faecium*.

GİRİŞ

Enterokoklar, yakın zamanlara kadar D-grubu streptokoklar içinde daha geniş üreme ısısı sınırlına sahip ($10\text{--}45^{\circ}\text{C}$) olmaları, pH 9.6'da ve % 6.5'lük NaCl'lü ortamlarda üreyebilmeleri gibi özellikleri ile ayrı bir grup olarak tanımlanmışlardır. Daha sonraki yıllarda DNA homoloji çalışmaları sonucu enterokoklar, streptokoklardan ayrı bir cins olarak incelenmeye başlanmıştır. Bu cins içinde *E.faecalis*, *E.faecium* ve az rastlanan diğer türler yer almaktadır (7, 10).

Son yıllarda, enterokokların neden olduğu hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlarda büyük artış gözlenmektedir. İmmunosupresyon, uzun süreli hastanede yataş, çeşitli invaziv girişimler ve başta üçüncü kuşak sefalosporinler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1. Klinik Bakteriyoji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 2. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

olmak üzere, bu mikroorganizmalara karşı intrensek olarak etkisiz olan antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımı bu sonucun doğmasında en etkili faktörler olarak bildirilmektedir (4, 6).

Gram pozitif patojenler arasında önemli bir yere sahip olan enterokoklar üriner sistem, yumuşak doku, batın içi ve yara infeksiyonlarının başta gelen nedenleri arasındadır (10, 13).

Enterokok infeksiyonlarında sağaltım seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Bu mikroorganizmalara karşı sadece hücre duvarı sentezini önleyen bir antibiyotik ve bir aminoglikozidin birarada kullanılması ile bakterisit etki elde edilebilmektedir. Ayrıca, son zamanlarda beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve glikopeptidler gibi ilk seçenek ajanlara karşı gittikçe artan oranlarda direnç geliştiği de bildirilmektedir (10).

E.faecalis, enterokok infeksiyonlarından en sık soyutlanan etkendir. *E.faecium* klinik örneklerde daha az rastlanır olmasına karşın antibiyotiklere direnç açısından daha sorunlu bir bakteridir (1, 7).

Bu çalışmada, antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç gösteren ve neden oldukları infeksiyonların sağaltılmasında büyük sorunlarla karşılaşılan *E.faecalis* ve *E.faecium*'un çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ YE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji laboratuvarında hastalık örneklerinden soyutlanan 103 enterokok suyu incelemeye alınmıştır. Çeşitli klinik örneklerde üreyen alfa, beta ve gama hemoliz yapan, katalaz olumsuz Gram pozitif kok morfolojisindeki bakteriler, % 6.5 NaCl'lü ortamda üreyebilme ve esküllini hidrolize etme özelliklerine göre enterokok olarak değerlendirilmişlerdir. API 20 Strep (Bio-Merieux) ile tür tanımlaması yapılmıştır. Soyutlanan 72 *E.faecalis* ve 31 *E.faecium* suşunun Mueller Hinton Agar besiyerinde, Kirby-Bauer standart disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlıklarları araştırılmıştır (11).

Duyarlık testlerinde vankomisin (30 mcg), teikoplanin (30 mcg), tetrasiklin (30 mcg), rifampisin (2 mcg), eritmisin (15 mcg), azitromisin (15 mcg), klaritromisin (15 mcg), klindamisin (2 mcg), norfloksasin (10 mcg), nitrofurantoin (300 mcg), penisilin G (10ü), ampisilin (10 mcg) diskleri kullanılmıştır. Tüm deneylerde *E.faecalis* ATCC 29212 suşi kontrol olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Bulgular tablo 1 ve tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İncelenen 72 E.faecalis suşunun değişik antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Duyarlı sus sayısı	Dirençli sus sayısı	Direnç oranı (%)
Vankomisin	72	—	—
Teikoplanin	72	—	—
Eritromisin	43	29	40
Klaritromisin	43	29	40
Azitromisin	12	60	83
Klindamisin	—	72	100
Rifampisin	5	67	93
Tetrasiklin	10	62	86
Ampisilin*	68	4	6
Penisilin G*	59	13	18
Nitrofurantoin	68	4	6
Norfloksasin	45	27	37

* Penisilin ve ampisilin duyarlıklarını ılımlı duyarlık (moderately susceptible) düzeyindedir.

Tablo 2. İncelenen 31 E.faecium suşunun değişik antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	Duyarlı sus sayısı	Dirençli sus sayısı	Direnç oranı (%)
Vankomisin	31	—	—
Teikoplanin	31	—	—
Eritromisin	12	19	61
Klaritromisin	13	18	58
Azitromisin	6	25	81
Klindamisin	8	23	74
Rifampisin	7	24	77
Tetrasiklin	13	18	58
Ampisilin*	11	20	64
Penisilin G*	6	25	81
Nitrofurantoin	25	6	19
Norfloksasin	15	16	52

* Penisilin ve ampisilin duyarlıklarını ılımlı duyarlık (moderately susceptible) düzeyindedir.

TARTIŞMA

Enterokokların neden olduğu infeksiyonların sağaltımı, yüksek düzey aminoglikozid direnci, beta-laktamaz üretimi, beta-laktamaz ile ilişkisiz penisilin direnci ve vankomisin direnci gibi nedenlere bağlı olarak özellikle son on yılda büyük sorun haline gelmiştir (16). Bu mikroorganizmalar, hastane ortamında en sık kullanılan beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozitlere intrensek olarak dirençlidir (7). Uzun yıllar bu tür dirençli enterokok infeksiyonlarının sağaltımında tek seçenek olarak görülen vankomisine dirençli kökenlerin ortaya çıkması, sorunu daha da önemli hale getirmektedir. Glikopeptid antibiyotiklerle diğer antibiyotikler

arasında çapraz direnç olmamakla birlikte, vankomisine dirençli enterokoklarda sıklıkla çoklu direnç görüldüğü bildirilmiştir (17).

Çalışmada incelenen 72 *E.faecalis* ve 31 *E.faecium* sunda vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Bu iki antibiyotığın halen enterokoklara en etkili antibiyotikler olduğunu bildiren çok sayıda yayın (2, 5, 9, 14, 15) bulunmasına karşılık, vankomisine dirençli suşların sayısında önemli oranlarda artış olduğu da bildirilmektedir (3, 17).

Makrolid grubu antibiyotikler ve klindamisine karşı gerek *E.faecalis* gerekse *E.faecium* için belirlenen direnç oranları oldukça yüksektir (% 40 - % 100). Benzer sonuçlar Pesce ve ark. (12) tarafından da bildirilmiştir.

Tetrasiklin ve rifampisin, günümüzde dek enterokok infeksiyonlarının sağaltımında yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, bu ilaçların terapötik etkinliklerini saptamak güçtür. Çünkü, bu iki ajan genellikle başka antibiyotiklerle birlikte kullanılır. Enterokoklarda rifampisin ve tetrasikline karşı yüksek oranlarda direnç saptandığını bildiren yayınlar vardır (8, 12). Çalışmada, tetrasiklin ve rifampisin için belirlenen yüksek oranlardaki direnç (% 58 - % 93) bu yayınlarla uyum göstermektedir.

Enterokok infeksiyonlarında uzun yillardan beri en sık kullanılan antibiyotikler penisilin ve ampisilindir. *E.faecalis* penisiline % 18, ampisiline % 6; *E.faecium* penisiline % 81, ampisiline % 64 oranında dirençli bulunmuştur. *E.faecium* için belirlenen direnç oranları, *E.faecalis*'e oranla belirgin düzeyde yüksektir. Bir çalışmada (12) *E.faecalis*'in penisilin direnci % 39, ampisilin direnci % 8, *E.faecium*'un penisilin direnci % 51, ampisilin direnci % 18 olarak saptanmıştır.

Nitrofurantoin direnci *E.faecalis* ve *E.faecium* için sırasıyla % 6 ve % 19 oranında belirlenmiştir. Norfloksasine karşı belirlenen % 37 ve % 52 oranındaki direnç, nitrofurantoin ile karşılaşıldığında oldukça yüksektir.

Pesce ve ark (12) enterokoklarda norfloksasine karşı direnci nitrofurantoin direncinden daha yüksek bulmuşlardır.

Sonuç olarak, enterokok infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan çeşitli antibiyotiklerin birçoğuna değişik oranlarda direnç olduğu belirlenmiştir. Vankomisin ve teikoplaninin diğer antibiyotiklere göre tartışılmaz bir üstünlüğe sahip olduğu gözlemiş ve enterokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların ampirik sağaltımında vankomisin veya teikoplanin, idrar yolu infeksiyonlarının ampirik sağaltımında ise nitrofurantoin yeğlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Atkinson BA, Lorian V: Antimicrobial agent susceptibility patterns of bacteria in hospital from 1971 to 1982, *J Clin Microbiol* 20: 791 (1984).
2. Barry AL, Jones RN, Gavan TL, Thornsberry C: Quality control limits for teicoplanin susceptibility tests and confirmation of disk diffusion interpretive criteria, *J Clin Microbiol* 25: 1812 (1987).
3. Bezian MC, Ribon Musquelier B: In-vitro activity of vancomycin and teicoplanin against Gram-positive cocci, *Pathol Biol* 40:461 (1992).

4. Facklam R R, Carey R B: Streptococci and aerococci, "E H Lennette, A Balows, W J Hausler Jr, H J Shadomy (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 4. baskılı kitabında s.154, Am Soc Microbiol, Washington (1985).
5. Graninger W, Ragette R: Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis, *Clin Infect Dis* 15: 49 (1992).
6. Hoffman S A, Moellering R C Jr: The enterococcus: "putting the bug in our ears", *Ann Intern Med* 106: 757 (1987).
7. Koneman E W, Allen S D, Janda W M, Schreckenberger P C, Winn W C: *Diagnostic Microbiology*, 4. baskılı, J B Lippincott Co, Philadelphia (1992).
8. Loza E, Martinez B J, Baquero L A, Canton R, Garijo B: Comparative in vitro activity of clarithromycin. Spanish Collaborative Group, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 856 (1992).
9. Malone D A, Wagner R A, Myers J P, Watanakauakorn C: Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospitals, *Am J Med* 81: 601 (1986).
10. Moellering R C Jr: Infections due to group D streptococci, *Infect Dis Rev* 6: 1 (1981).
11. NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Fourth edition. Document (M2-A4), Villanova (1991).
12. Pesce A, Debbia E A, Toni M, Schito G C: Antibiotic resistance of clinical isolates of *Enterococcus* in Italy, *Clin Infect Dis* 15: 490 (1992).
13. Ruoff K L, de la Maza L, Murtagh M J, Spargo J D, Ferraro M J: Species identities of enterococci isolated from clinical specimens, *J Clin Microbiol* 28: 435 (1990).
14. Schmit J L: Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review, *Clin Infect Dis* 15: 302 (1992).
15. Shorekan D, Milduan D, Handwerger S: Comparative in vitro activities of teicoplanin, daptomycin, ramoplanin, vancomycin and PD 1227.391 against blood isolates of Gram-positive cocci, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1570 (1992).
16. Tsaur S M, Chang S C, Luh K T, Hsieh W C: Antimicrobial susceptibility of enterococci in vitro, *J Formos Med Assoc* 92: 547 (1993).
17. Uttley A H C, Collins C H, Naidoo J, George R C: Vancomycin resistant enterococci, *Lancet* I: 57 (1988).