

Evaluation of antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from clinical specimens: An 8-Year Retrospective Analysis

Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi: 8 yıllık retrospektif analiz

Ahmet MANSUR^{ID*} Ayten GÜNDÜZ^{ID}

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author, E-mail: mnsrhmt@hotmail.com

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 03.02.2025

Accepted: 10.04.2025

Publication: 30.04.2025

Citation:

Mansur A, Gündüz A. Evaluation of antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from clinical specimens: An 8-year retrospective analysis. Journal of MTU. 2025;4(1):9-15.
<https://doi.org/10.58651/jomtu.1625684>

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş Tarihi: 03.02.2025

Kabul Tarihi: 10.04.2025

Yayın Tarihi: 30.04.2025

Atf Bilgisi:

Mansur A, Gündüz A. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi: 8 yıllık retrospektif analiz. Journal of MTU. 2025;4(1):9-15.
<https://doi.org/10.58651/jomtu.1625684>

ABSTRACT

Objective: Enterococci are members of the gastrointestinal system flora and cause endogenous infections in the hospital and the community. Most enterococci are naturally resistant to aminoglycosides and cephalosporins. Almost all *E. faecium* isolates are resistant to ampicillin and continue to develop widespread resistance mechanisms against chloramphenicol, tetracyclines, macrolides, lincosamides, glycopeptides, and fluoroquinolones. This study aimed to retrospectively determine the resistance rates to various antimicrobials of *E. faecalis* and *E. faecium* strains isolated from different culture samples sent to the microbiology laboratory from hospitalized patients in our hospital clinics.

Materials and Methods: 631 enterococcal isolates (372 *E. faecalis* and 259 *E. faecium*) grown in inpatient culture samples sent to the Microbiology laboratory from all clinics between January 2015 and December 2022 were evaluated retrospectively. Vitek 2 Compact automated system (BioMérieux, France) was used for identification and antimicrobial susceptibility testing (AST). AST results were evaluated according to Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines. SPSS 17 (SPSS Incorporated, Chicago) program was used for statistical analysis of the data.

Results: *E. faecalis* and *E. faecium* strains were most frequently isolated from samples sent from Intensive Care Units (ICU) (61.8%) and most frequently from urine samples (59.1%) and blood samples (30.9%). Vancomycin (0.5%), teicoplanin (0.5%), linezolid (1.1%) and ampicillin (1.3%) were found to be the antimicrobials with the lowest resistance rates for *E. faecalis* strains isolated in eight years; tigecycline (3.9%) and linezolid (4.7%) were found to be the antimicrobials with the lowest resistance rates for *E. faecium* strains.

Conclusion: Since the majority of enterococcal species isolated in our intensive care units are *E. faecalis* (59%), the antimicrobials that can be preferred primarily depending on the clinical condition of the patients are ampicillin or glycopeptides. Linezolid and tigecycline should be among the treatment options in infections where the more resistant species *E. faecium* is isolated as the causative agent. With this approach, continuous monitoring of antimicrobial resistance rates will contribute to the prevention of hospital infections that may occur with resistant isolates.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antimicrobial resistance.

ÖZET

Amaç: Enterokoklar gastrointestinal sistem flora elemanlarından olup, gerek hastanede gerekse toplumda endojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar. Çoğu enterokok türü aminoglikozidlere ve sefalosporinlere karşı doğal olarak dirençlidir. *E. faecium* izolatlarının neredeyse tümü ampisiline dirençli olup; kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler, glikopeptitler, florokinolonlara karşı yaygın olarak direnç mekanizmaları geliştirmeye devam etmektedirler. Bu çalışmada hastanemiz kliniklerindeki yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranlarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2015- Aralık 2022 tarihleri arasında tüm kliniklerden gönderilen yatan hasta kültür örneklerinde üreyen 631 enterokok izolatı (372 *E. faecalis* ve 259 *E. faecium*) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İdentifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için Vitek 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. ADT sonuçları Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerine göre European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klavuzları ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17 (SPSS Incorporated, Chicago) programı kullanılmıştır.

Bulgular: *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları en sık olarak Yoğun Bakım Ünitelerinden (YBÜ) (%61.8) gönderilen örneklerden ve en sık olarak idrar örnekleri (%59.1) ve kan örneklerinden (%30.9) izole edilmiştir. Sekiz yılda izole edilen *E. faecalis* suşları için vankomisin (%0.5), teikoplanin (%0.5), linezolid (%1.1) ve ampisilin (%1.3); *E. faecium* suşları için tigesiklin (%3.9) ve linezolid (%4.7) direnç oranı en düşük antimikrobiyaller olarak saptanmıştır.

Sonuç: YBÜ'lerimizde izole edilen enterokok türü çoğunlukla *E. faecalis* (%59) olduğundan, hastaların kliniğine göre ampisilin veya glikopeptidler öncelikle tercih edilebilecek antimikrobiyallerdir. Linezolid ve tigesiklin ise daha dirençli tür olan *E. faecium*'un etken olarak izole edildiği enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır. Bu yaklaşım ile antimikrobiyal direnç oranlarının sürekli olarak izlenmesi dirençli izolatlar ile oluşabilecek hastane enfeksiyonlarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, antimikrobiyal direnç.

GİRİŞ

Enterokoklar gastrointestinal sistem flora elemanlarından olup, gerek hastanede gerekse toplumda endojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar. Geçmişte düşük virülansa sahip, kommensal bakteriler olarak kabul edilirken, son yıllarda çoklu ilaç direncine sahip hastane enfeksiyonu etkeni patojenlere dönüşmüş olan enterokoklar sıklıkla üriner sistem enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, endokardit ve bakteriyemiye neden olmaktadır. İnsan enfeksiyonlarına en sık neden olarak klinik örneklerden izole edilen türü *Enterococcus faecalis* olup, ikinci sıklıkla izole edilen *Enterococcus faecium* ise daha dirençli olan türüdür (1). Çoğu enterokok türü aminoglikozidlere ve sefalosporinlere karşı doğal olarak dirençlidir. *E.faecium* izolatlarının neredeyse tümü ampisiline dirençli olup, kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler, glikopeptitler, florokinolonlara karşı yaygın olarak ve linezolid, daptomisin, kinupristin-dalfopristine karşı da nadiren direnç mekanizmaları geliştirmeye devam etmektedirler (2, 3)

Çalışmamızda hastanemizin tüm kliniklerindeki yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen farklı kültür örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranlarının retrospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2015- Aralık 2022 tarihleri arasında tüm kliniklerden gönderilen yatan hasta kültür örneklerinde üreyen 631 enterokok izolatı (372 *E. faecalis* ve 259 *E. faecium*) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışma dışında tutulmuştur.

Kültür örnekleri %5 koyun kanlı agara ekilerek 35 °C'de 16-48 saat inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz ve PYR testleri enterokok türü ile uyumlu olan üremelerde identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için Vitek 2 Compact otomatize sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. ADT için AST-664 kartı ile sınırlandırılmış antimikrobiyaller (ampisilin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, tigesiklin, siprofloksasin, gentamisin ve nitrofurantoin) çalışılarak, sonuçları Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerine göre European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) klavuzları ile değerlendirilmiştir. EUCAST önerileri doğrultusunda MİK değerlerine göre direnç oranları belirlenen antimikrobiyaller 2015-2019 arası 5 yıllık dönem, 2020-2022 yılı arası 3 yıllık dönem olarak değerlendirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows. Version 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Yıllar içerisinde kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar χ^2 analizleri ve Fisher's Exact testi ile incelenmiştir. Kullanılan testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yatan hastaların kültürlerinden izole edilerek ADT çalışılan *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları en sık olarak Yoğun Bakım Ünitelerinden (YBÜ) (%61.8) gönderilen örneklerden ve en sık olarak idrar örnekleri (%59.1) ve kan örneklerinden (%30.9) izole edilmiştir. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının örneklere göre ve kliniklere göre dağılım oranları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. <i>E.faecalis</i> ve <i>E.faecium</i> suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımı						
	<i>E.faecalis</i>		<i>E.faecium</i>		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar	222	59.7	151	58.3	373	59.1
Kan	110	29.6	85	32.8	195	30.9
Yara-abse-aspirat	36	9.7	16	6.2	52	8.3
Solunum örnekleri	-	-	6	2.3	6	0.9
Kateter	4	1.0	1	0.4	5	0.8
Toplam	372	59	259	41	631	100

Tablo 2. <i>E.faecalis</i> ve <i>E.faecium</i> suşlarının izole edildikleri kliniklere göre dağılımı		
Klinik	Sayı	%
Yoğun Bakım Üniteleri	390	61.8
Palyatif bakım	38	6.0
Enfeksiyon hastalıkları	35	5.5
Pediyatri	31	4.9
Üroloji	25	4.0
Dahiliye	20	3.2
Nefroloji	19	3.0
İnme merkezi	14	2.2
Ortopedi	10	1.6
Plastik cerrahi	10	1.6
Nöroloji	7	1.1
Nöroşirürji	5	0.8
Göğüs hastalıkları	5	0.8
Hematoloji	4	0.6
*Diğer	18	2.9
Toplam	631	100

*Diğer: Endokrinoloji, Onkoloji, Gastroenteroloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, KBB, Dermatoloji, FTR, Göğüs cerrahi, Kardiyoloji, Kalp Damar Cerrahisi.

Sekiz yılda izole edilen *E.faecalis* suşları için direnç oranı en düşük antimikrobiyaller vankomisin (%0.5) ve teikoplanin (%0.5) olup, glikopeptid antimikrobiyaller ile linezolid (p:0.452), ampisilin (p:0.424) arasında istatistiksel olarak anlamlı etkinlik farkı bulunmamıştır. Siprofloksasin (%36.3) ve gentamisin (%33.5)

direnç oranı en yüksek antimikrobiyaller olup, gentamisin yüksek düzey (GYD) direnç oranında 2019 sonrasındaki düşüş anlamlıdır (p:0.006). *E.faecalis* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Yıllara göre <i>E. faecalis</i> antimikrobiyal direnç oranları(dirençli izolat sayısı/çalışılan izolat sayısı: n/N ve %)					
Antimikrobiyal (MİK direnç değeri)		2015-2019 dönemi	2020-2022 dönemi	Toplam	
Ampisilin (> 8 mg/L)	(n /N)	4/230	0/89	4/319	p:0.579
	(%)	1.7	0	1.3	
Linezolid (> 4 mg/L)	(n /N)	2/263	2/104	4/367	p:0.319
	(%)	0.8	1.9	1.1	
Vankomisin (> 4 mg/L)	(n /N)	2/263	0/104	2/367	p:1.000
	(%)	0.8	0	0.5	
Teikoplanin (> 2 mg/L)	(n /N)	2/259	0/104	2/363	p: 1.000
	(%)	0,8	0	0,5	
Siprofloksasin (> 4 mg/L)	(n /N)	102/264	26/89	128/353	p: 0.110
	(%)	38.6	29.2	36.3	
Tigesiklin (> 0.25 mg/L)	(n /N)	9/268	2/104	11/372	p:0.734
	(%)	3.4	1.9	3	
*GYD (> 128 mg/L)	(n /N)	45/109	11/58	56/167	p:0.006
	(%)	41.3	19	33.5	
**Nitrofurantoin (> 64 mg/L)	(n /N)	0/39	0/34	0/73	-
	(%)	0	0	0	

* GYD: Gentamisin Yüksek Düzey

**Nitrofurantoin kısıtlı sayıda idrar izolatında çalışılmıştır

E. faecium suşları için direnç oranı en düşük antimikrobiyal-ler tigesiklin (%3.9) ve linezolid (%4.7) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı etkinlik farkı bulunmamıştır (p:0.849). Glikopeptid antimikrobiyallerin direnç oranları vankomisin için %11.8 ve teikoplanin için %10.8 olup, aralarında istatistiksel anlamlı etkinlik farkı saptanmamıştır (p:0.781). Tigesiklin ve

linezolid ile vankomisin ve teikoplanin arasındaki etkinlik farkı anlamlıdır (p<0.014). Ampisilin (%90.3) ve siprofloksasin (%87.2) direnç oranı en yüksek antimikrobiyallerdir. GYD ve tigesiklin direnç oranlarında 2019 sonrasında anlamlı artış bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Yıllara göre *E. faecium* antimikrobiyal direnç oranları (dirençli izolat sayısı/çalışılan izolat sayısı: n/N ve %)

Antimikrobiyal (MİK direnç değeri)		2015-2019 dönemi	2020-2022 dönemi	Toplam	
Ampisilin (> 8 mg/L)	(n /N)	155/169	58/67	213/236	p:0.337
	(%)	91.8	86.6	90.3	
Linezolid (> 4 mg/L)	(n /N)	10/185	2/73	12/258	p:0.518
	(%)	5.4	2.7	4.7	
Vankomisin (> 4 mg/L)	(n /N)	23/182	7/72	30/254	p:0.665
	(%)	12.6	9.7	11.8	
Teikoplanin (> 2 mg/L)	(n /N)	21/184	7/74	28/258	p:0,814
	(%)	11.4	9.4	10.8	
Siprofloksasin (> 4 mg/L)	(n /N)	162/184	49/58	211/242	p:0.630
	(%)	88	84.5	87.2	
Tigesiklin (> 0.25 mg/L)	(n /N)	4/182	6/73	10/255	p:0.035
	(%)	2.2	8.2	3.9	
*GYD (> 128 mg/L)	(n /N)	31/73	36/48	67/121	p:0.001
	(%)	42.5	75	55.4	

* GYD: Gentamisin Yüksek Düzey

Çalışmamızda *E. faecium* izolatlarının tüm antimikrobiyallere karşı direnç oranları *E. faecalis* izolatlarına göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Tigesiklin için direnç oranı farkı ista-

tistiksel açıdan anlamlı olmayıp (p:0.665), diğer antimikrobiyaller için fark anlamlı bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. *E. faecalis* ve *E. faecium* direnç oranlarının (%) karşılaştırılması (2015-2022 yılları arası 8 yıllık dönem)

	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	p
Ampisilin	1.3	90.3	0.000
Linezolid	1.1	4.7	0.012
Vankomisin	0.5	11.8	0.000
Teikoplanin	0.5	10,8	0.000
Siprofloksasin	36.3	87.2	0.000
Tigesiklin	3	3.9	0.665
*GYD	33.5	55.4	0.000

* GYD: Gentamisin Yüksek Düzey

TARTIŞMA

Enterokoklar çoklu antimikrobiyal dirençleri nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda üreyerek ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilen patojenlerdir. Enterokok türlerinden sırasıyla *E. faecalis* ve *E. faecium*'un klinik örneklerden en sık izole edilen türler olduğu ve *E. faecium*'un antibiyotiklere daha dirençli olduğu bilinmektedir. Nozokomiyal enterokok enfeksiyonlarının görülme sıklığının artışı ve birçok antimikrobiyale karşı doğal veya kazanılmış mekanizmalar ile

direnç geliştirebilmesi önemli bir sorundur. Ayrıca enterokokların antimikrobiyal direnç mekanizmalarını yeni jenerasyonlarına aktarabilmeleri de söz konusu olup, vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarının artışı özellikle önemlidir (1, 4-7). Bölgesel olarak izole edilen suşların tür dağılımlarının ve antimikrobiyal direnç oranlarının izlenmesi tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacaktır.

Çok sayıda benzer yayınlarda olduğu gibi bizim çalışmamızda

da *E. faecalis* daha fazla izole edilen tür (%59) olarak bulunmuştur (4, 6, 8-12). Ancak % 41'lik yüksek *E. faecium* oranı endişe vericidir. Çünkü *E. faecium*'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisi daha zordur ve hasta popülasyon ile biyolojik etkileşimlerden dolayı sağlık çalışanları ve hastalar arasında kolaylıkla yayılarak, yüksek mortaliteli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olma potansiyeli vardır (4). İngiltere'de 2001-2019 yılları arasında yapılan çok merkezli çalışmada *E. faecium* oranının %31'den yıllar içerisinde giderek artarak %51'e yükseldiği bildirilmiştir (13). Ülkemizde yakın zamanda yapılan çalışmalarda da *E. faecium* oranının giderek artmakta olduğu bildirilmiştir (8, 9, 11, 14, 15). Çalışmamızdaki klinik örneklerin tamamının yatan hastalardan alınmış olması, üreyen suşların %61.8'inin YBÜ'lerinde antimikrobiyal tedavilere maruz kalan hastalardan izole edilmiş olması, kliniklerde akılcı antimikrobiyal tedavi protokollerine yeterince uyulmaması ve bakteri ile ilgili çeşitli virülans faktörleri yüksek *E. faecium* oranına katkı sağlamış olabilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızdaki enterokok suşlarının en sık olarak yatan hastaların idrar yolu örnekleri ve kan kültürlerinden izole edilmiş olması da diğer yayınlar ile benzer olarak değerlendirilmiştir (4, 8, 12, 16-18). Enterokoklar en sık olarak üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve endokardit etkeni olduklarından bu dağılım uygun bulunmuştur (19, 20).

Ampisilin enterokok enfeksiyonlarının ilk basamak tedavisinde tercih edilen antimikrobiyaldır, ancak enterokok türlerinde artmakta olan ampisilin direnci tedavide kullanımını sınırlandırmaktadır. *E. faecium* suşlarının çoğu, düşük afiniteli penisilin bağlayıcı protein (PBP) 5 ekspresyonu nedeniyle yüksek düzeyde penisilin direnci göstermektedir. *E. faecalis* suşlarında ampisilin direnci daha düşük oranda saptanmasına rağmen, aktif β -laktamların *E. faecalis* PBP'lerine düşük afinitesi vardır, bu da düşük bakterisidal aktivite ile sonuçlanır ve yüksek bakteri yükü olan bakteriyemilerde tedavi başarısızlığına yol açar (21, 22). İtalya'da 2015-2019 yılları arasında toplam 3236 izolatın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ampisilin direnç oranları *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %84.5 ve %1.9 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemizde yakın tarihli çalışmalardan 2021-2023 yılları arasını kapsayan bir çalışmada ampisilin direnç oranları *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %90.9 ve % 5.5 olarak; 2018-2022 yılları arasını kapsayan bir diğer çalışmada ise %81.5 ve %3.6 olarak bildirilmiştir (9, 14). Sig ve ark. (2021) ampisilin direnç oranlarını *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %85.6 ve %2.4 olarak; Kutlu & Arabacı (2019) %91.8 ve %5.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *E. faecium* için %90.3 olarak saptanmış yüksek direnç oranı benzer çalışmalar ile uyumludur. Tamamı yatan hasta kültür örneklerinden izole edilmesine rağmen *E. faecalis* için saptadığımız %1.3 direnç oranı ise benzer çalışmalara göre daha düşüktür. Bu düşük direnç oranı komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları için

ampisilini halen bir seçenek olarak sürdürse de, yüksek bakteri yükü olan bakteriyemiler için ampisilin uygun bir seçenek değildir (21, 22).

Enterokoklarda kinolonların etkinliği sınırlı olmakla beraber idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir (23). Ancak kinolonlara karşı yüksek direnç oranları nedeniyle kullanımları oldukça kısıtlıdır. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda siprofloksasin direnç oranlarını *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; Sig ve ark.(2021) %83.7 , %68.7; Kutlu & Arabacı (2019) %76.5 , %46.5 ; Gedik ve ark. (2023) %93.3 , %42.9 ; Bilgin ve ark.(2021) %93.7 , %44.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ampisilinden sonra en yüksek direnç oranları siprofloksasin için saptanmıştır. *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %87.2, %36.3 olan direnç oranları nedeniyle hastanemizde ampirik tedavi seçeneklerinde kinolonların daha dikkatle kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Enterokoklar aminoglikozidlere karşı çeşitli intrinsik direnç mekanizmalarına sahiptirler. Sadece gentamisin ve streptomisin β -laktam antimikrobiyaller ile sinerjizm sağlamak amacıyla kliniklerde kullanılabilir (5). İngiltere'de 2001-2019 yılları arasını kapsayan bir çalışmada *E. faecium* için GYD direnci %31 ile %59 arasında yıllara göre değişken oranlarda bildirilmiştir. Aynı çalışmada *E. faecalis* için 2001 yılında %55 olan GYD direnç oranının yıllar içerisinde %18'e kadar düştüğü ancak tekrar %30'a yükseldiği bildirilmiştir (13). İtalya'da 2015-2019 yılları arasında yapılan çalışmada ise *E. faecium* ve *E. faecalis* için GYD direnci sırasıyla; %63 ve %59.3 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda GYD direnç oranlarını *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; Şanlı ve ark. (2022) %74.3 , %39.4 ; Koca ve ark.(2023) %50.5 , %23.6 ; Sig ve ark.(2021) %42 , %40.8 ; Kutlu & Arabacı (2019) %60.8 , %44.7 ; Gedik ve ark.(2023) %89.5 , %39.5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki GYD direnç oranları diğer çalışmalardakine benzer şekilde *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %55.4, %33.5 olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamızın 2015-2019 yılları arasındaki izolatlarda *E. faecium* için GYD direnç oranı %42.5 iken 2020-2022 yılları arasında %75'e yükselmiştir. *E. faecalis* için ise aynı periyotlarda direnç oranı %41.3'ten %19'a gerilemiştir. Bu durum *E. faecalis* için 2020-2022 yılları arasında ampisiline ve vankomisine dirençli izolat tespit edilmediğinden (Tablo 3) hastaların kliniğine göre tedavileri için bu antimikrobiyallerin monoterapide tercih edilmesinden kaynaklanmış olabilir. *E. faecium* için ise tersine glikopeptid antimikrobiyallerdeki yüksek direnç oranları nedeniyle sinerjistik etki elde etmek için aminoglikozid kombinasyonlarının tercih edilmesi direnç oranının yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Vankomisine dirençli *E. faecium* (VREFm) klinik ve halk sağlığı açısından önemi nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından

acil ilaç araştırılması ve geliştirilmesi ihtiyacı olan yüksek öncelikli patojen olarak listelenmiştir. Buna karşın dünya genelinde *E. faecium*'a kıyasla *E. faecalis* için vankomisin direnci çok daha düşük oranlarda bildirilmektedir. Avrupa'da 2012-2018 yılları arasında 2057 hastanenin kan örneklerinden izole edilen 67022 *E. faecium* izolatının değerlendirildiği çalışmada VRE_{Fm} oranı %13 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada 103112 *E. faecalis* izolatı için direnç oranı %1.1 bulunmuştur (24). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda vankomisin direnç oranlarını *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; Kutlu & Arabacı (2019) %45.5, %1.5; Şanlı ve ark. (2022) %32.1, %1.5; Koca ve ark. (2023) %12.8, %0; Sig ve ark. (2021) %12.1, %2.4; Ödemiş ve ark. (2018) %17, %2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda vankomisin direnç oranları diğer çalışmalardakine benzer şekilde *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %11.8, %0.5 olup, teikoplanin ile birlikte *E. faecalis* için en etkin antimikrobiyaller olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Linezolid bakteriyostatik etkili, oxazolidinon sınıfı bir antimikrobiyaldir. Özellikle vankomisine dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde 2000 yılından beri kullanılmakta ise de; enterokok türlerinde linezolid direnç oranları 2001 yılından beri bildirilmektedir (21). İtalya'da 2015-2019 yılları arasında toplam 3236 izolatın retrospektif olarak incelendiği çalışmada linezolid direnç oranları *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %0.3 ve %0.7 olarak bildirilmiştir (4). Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında direnç saptanmamıştır (8, 9, 17). Direncin saptandığı çalışmalarda ise *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; Ödemiş ve ark. (2018) %6, %1; Bilgin ve ark. (2021) %2.5, %0; Gök ve ark. (2020) %1.8, %0; Şanlı ve ark. (2022) %0.9, %0; Orhan ve ark (2023) %3, %0.92; Gümüş (2023) %4.3, %3.2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %4.7, %1.1 olarak saptadığımız linezolid direnç oranları yüksektir. Linezolidde karşı spontan mutasyonlar ile direnç gelişimi çok düşük düzeylerde olmasına rağmen; direnç oranlarının yüksek olmasında YBÜ'lerimizdeki antimikrobiyal tedavi yaklaşımları etkili olmuş olabilir. Nitekim; linezolidin Gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olmaması gerektiği ve hatalı olarak suboptimal dozlarda kullanılmasının veya uzamış kullanımlarının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir (25, 26).

Tigesiklin glisilsiklin grubu bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir. Gram pozitiflere, Gram negatiflere, anaeroplara ve atipik mikroorganizmalara karşı geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip olup, vankomisin dirençli enterokokların tedavisinde de kullanılmaktadır (27, 28). Tigesiklinin çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında son seçenek olarak ve kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılması nedeniyle direnç oluşumu da genellikle çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerde bildirilmektedir (29). Ancak enterokok türleri de tige-

sikline direnç gösterebilmektedir. İtalya'da 2015-2019 yılları arasında toplam 3236 izolatın retrospektif olarak incelendiği çalışmada tigesiklin direnç oranları *E. faecium* ve *E. faecalis* için sırasıyla; %0.7 ve %0.5 olarak bildirilmiştir (4). Almanya'da 2007-2015 yılları arasındaki bir çalışmada tigesikline dirençli 73 izolat saptanmış olup, direncin artmakta olduğu bildirilmiştir (Fiedler et al., 2016). Yine Almanya'daki bir diğer çalışmada 2019 yılında izole edilen *E. faecium* suşlarının %3.7'si tigesikline dirençli bulunmuştur (7).

Ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında tigesiklin çalışmamıştır (9, 11, 15, 16), bir kısmında ise çalışılmış ancak *E. faecium* ve *E. faecalis* için direnç saptanmamıştır (8, 12, 17). İki çalışmada *E. faecium* için %1.25 ve %0.3 oranlarında direnç bildirilmiştir (30, 31). Çalışmamızda *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatları için tigesiklin direnç oranları sırasıyla; %3.9, %3 olup, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p:0.665). Tigesiklin *E. faecium* izolatları için 8 yıllık periyotta direnç oranı en düşük antimikrobiyal olarak saptanmış olmakla birlikte, 2020-2022 yılları arasındaki direnç oranı %8.2'ye yükselerek, glikopeptid direncine yaklaşmıştır. Bu dönemde pandemi nedeniyle hastanede yatan hasta profili farklı olup, Covid-19 tedavisi nedeniyle yatan hastalarda sıklıkla sekonder gelişen çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonları söz konusudur. Tigesiklinin bu tip hastalarda kombinasyon tedavisi şeklinde veya son seçenek olarak tercih edilen antimikrobiyal olması direnç oranının yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamız retrospektif olduğundan dolayı tigesiklin direncini doğrulamak için referans metod olan sıvı mikrodilüsyon testleri de çalışılamamıştır.

Nitrofurantoin EUCAST önerilerine göre; *E. faecalis*'in etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen bir antimikrobiyaldir. Ülkemizde yakın tarihli bir çalışmada nitrofurantoin direnç oranı 496 *E. faecalis* izolatı için %4.1 olarak, 950 izolat ile yapılan bir diğer çalışmada ise %4.8 olarak bildirilmiştir (12, 17). Çalışmamızda yer alan 372 *E. faecalis* izolatının 222'si idrar örneklerinden izole edilmiş olmasına rağmen, sadece 73 izolatta nitrofurantoin çalışılmış olup, dirençli suş saptanmamıştır. Ancak tek merkezli çalışmamızda örnek sayısının da kısıtlı olması nedeniyle nitrofurantoin direnç oranlarımızı yorumlamak yanıltıcı olabilir düşüncesindeyiz.

SONUÇ

YBÜ'lerimizde izole edilen enterokok türü çoğunlukla *E. faecalis* (%59) olduğundan, hastaların kliniğine göre ampisilin veya glikopeptidler öncelikle tercih edilebilecek antimikrobiyallerdir. Linezolid ve tigesiklin ise daha dirençli tür olan *E. faecium*'un etken olarak izole edildiği enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır. Bu yaklaşım ile antimikrobiyal direnç oranlarının sürekli olarak izlenmesi dirençli izolatlar ile oluşabilecek hastane enfeksiyonlarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Malatya Turgut Özal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Onay No:2022/223) onay alınmıştır.

Finansal Kaynak: Çalışmaya finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları: Fikir/Kavram: Ahmet MANSUR, Ayten GÜNDÜZ; Tasarım: Ahmet MANSUR Denetleme/Danışmanlık: Ayten GÜNDÜZ; Veri Toplama ve/veya İşleme: Ahmet MANSUR, Ayten GÜNDÜZ; Analiz ve/veya Yorum: Ahmet MANSUR, Ayten GÜNDÜZ; Kaynak Taraması: Ahmet MANSUR; Makalenin Yazımı: Ahmet MANSUR; Eleştirel İnceleme: Ayten GÜNDÜZ; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Ahmet MANSUR, Ayten GÜNDÜZ

KAYNAKÇA

- Teixeira L, Carvalho M, Facklam R. Enterococcus. In: Manual of Clinical Microbiology. Washington (DC): American Society for Microbiology; 2007. p. 430–42.
- Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266–78.
- Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):30–6.
- Boccella M, Santella B, Pagliano P, De Filippis A, Casolaro V, Galdiero M, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Enterococcus species: a retrospective cohort study in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1552.
- Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(10):1221–36.
- Mogokotleng R, Ismail H, Perovic O, Jallow S. A retrospective analysis of culture-confirmed Enterococci bloodstream infections in South Africa, 2016–2020: a cross-sectional study. *Trop Med Infect Dis*. 2022;8(1):19.
- Schöneweck F, Schmitz RP, Ribner F, Scherag A, Löffler B, Pletz MW, et al. The epidemiology of bloodstream infections and antimicrobial susceptibility patterns in Thuringia, Germany: a five-year prospective, state-wide surveillance study (AlertsNet). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10:132.
- 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.
- Koca Ö, Er H, Çekin Y. Evaluation of antibiotic susceptibility in enterococci isolated from blood culture samples. *J Med Palliat Care*. 2023;4(5):385–8.
- Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN, editors. 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;6:54–62.
- Şanlı K, Mart Kömürcü SZ, Şahin AS. Yoğun bakım ünitesindeki erişkin hastaların kan kültüründe üretilen Enterococcus faecalis ve enterococcus faecium'un Prevalansı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Med J Istanbul Kanuni Sultan Süleyman*. 2022;14(3):e13008.
- Sig AK, Atik TK, Duran AÇ. Antibiotic resistance of Enterococcus species: 3-year data. *J Health Sci Med*. 2021;4(5):670–4.
- Horner C, Mushtaq S, Allen M, Hope R, Gerver S, Longshaw C, et al. Replacement of Enterococcus faecalis by Enterococcus faecium as the predominant enterococcus in UK bacteraemias. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(4):dlab185.
- Gümüş HH. Prevalence and resistance trends of Gram positive cocci *Staphylococcus aureus* and Enterococcus spp. in a tertiary care hospital. *Cukurova Med J*. 2023;48(3):1177–86.
- Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. Evaluation of antibiotic susceptibilities of enterococcus strains isolated from clinical samples of hospitalized patients. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2018;75(4):345–52.
- Gök ŞM, Türk Dağı H, Kara F, Arslan U, Fındık D. Investigation of antibiotic resistance and virulence factors of Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(1):26–39.

- Kutlu O, Arabacı Ç. Antibiotic susceptibility pattern of Enterococcus isolates in a five year period at a tertiary care hospital. *J Surg Med*. 2019;3(9):644–7.
- Orhan Z, Kayış A, Küçük B, Aral M. Yoğun Bakım Üniteleri ve Yataklı Servislerde Yatan Hastaların Kültürlerinden Dört Yıllık Süreçte İzole Edilen Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium Suşlarının Antibiyotik Dirençlerinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2023;53(3):174–181.
- Bhardwaj SB. Enterococci: an important nosocomial pathogen. *Pathog Bact. Rijeka:IntechOpen*; 2019. p. 1–17.
- Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of enterococci. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4).
- Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat*. 2018;40:25–39.
- Del Turco ER, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):364–71.
- Butcu M, Akcay SS, Inan AS, Aksaray S, Engin DO, Calisici G. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *J Infect Chemother*. 2011;17:575–8.
- Ayobami O, Willrich N, Reuss A, Eckmanns T, Markwart R. The ongoing challenge of vancomycin-resistant Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1180–93.
- Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant Enterococcus faecium isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42(2):137–9.
- Smith TT, Tamma PD, Do TB, Dzintars KE, Zhao Y, Cosgrove SE, et al. Prolonged linezolid use is associated with the development of linezolid-resistant Enterococcus faecium. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(2):161–3.
- Dadashi M, Sharifian P, Bostanshirin N, Hajikhani B, Bostanghadiri N, Khosravi-Dehaghi N, et al. The global prevalence of daptomycin, tigecycline, and linezolid-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium strains from human clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:720647.
- Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3):470–80.
- Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R. The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):110–6.
- Bilgin M, Görgün S, İşler H, Başbulut E. Evaluation of the distribution and antibiotic resistance profiles of enterococcus species isolated from urine cultures. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2021;78(3):265–72.
- Şimşek M. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının tür dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kocatepe Tıp Derg*. 2019;20(1):177–82.