

**Araştırma Makalesi**

## **Klinik Örneklerden İzole edilen Enterokokların Vankomisin ve Yüksek Düzey Aminoglikozid Direncinin Araştırılması**

### **Investigations on Vancomycin and High Level Aminoglycoside Resistance of Enterococci Isolates From Clinical Specimen**

**Sebahat ASLAN<sup>1</sup>, Candan ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Nuran DELİALİOĞLU<sup>1</sup>, Gürol EMEKDAŞ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

#### **Özet**

**Amaç:** Son yıllarda enterokoklar hastane enfeksiyonlarının önde gelen etkenleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada hastanemize başvuran hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokokların tiplendirilmesi ve vankomisin ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli servislerden gönderilen hastalara ait klinik materyallerden izole edilen 470 enterokok izolatu değerlendirildi. Bu enterokok izolatlarının identifikasyonu ve vankomisin direnci Vitek-2 otomatize sistemi ile belirlendi. Vankomisin dirençli enterokok (VRE)ların antibiyotik paternleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması için 120 µg'lik gentamisin ve 300 µg'lik streptomisin diskleri kullanıldı. Çalışılan VRE izolatlarının E-test yöntemi ile vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. Vankomisin direnci ile ilişkili *VanA*, *VanB* ve *VanC* gen bölgelerinde mutasyon olup olmadığı ise Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 470 enterokok izolatından 50 (%10.6)'si Vitek-2 otomatize sistemi ile VRE olarak saptandı. Bu 50 izolatın 44 (%88)'ü *E. faecium*, 5 (%10)'i *E. faecalis* ve 1 (%2)'i *E. gallinarum* olarak tanımlandı. VRE suşlarının 47 (%94)'sinde yüksek düzey gentamisin direnci ve 48 (%96)'sinde yüksek düzey streptomisin direnci saptandı. E-test yöntemi ile 45 (%90) izolatın vankomisin MİK değerleri 128-256 µg/ml arasında, 5 (%10) izolatın ise 32-64 µg/ml arasında belirlendi. PZR yöntemi ile 36 (%72) izolatta sadece *VanA* gen bölgesinde mutasyon tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen izolatlar arasında vankomisin dirençli *E. faecium*'un baskın olduğu saptandı. VRE izolatlarının 37 (%74)'sinin ayrıca teikoplanin dirençli olduğu belirlendi. VRE suşlarının büyük bir kısmında yüksek düzey aminoglikozid direnci saptanmasından dolayı enterokok tedavisinde dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** enterokok; vankomisin direnci; aminoglikozid direnci; VRE; epidemiyoloji

*Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 2012;5(2):14-18*

Geliştirilme tarihi : 08.10.2012

Kabul tarihi : 01.04.2013

Yazışma adresi : Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 33100, Mersin

Tel : 324 3374300/1148

Faks : 324 3374305

E-posta : ozturkcandan@hotmail.com

#### **Abstract**

**Aim:** In recent years, enterococci, is one of the leading causes of nosocomial infections. In this study, the identification of enterococci that were isolated from the clinical specimens of the patients admitted to our hospital was aimed in addition to the detection of the resistance to vancomycin along with high level resistance to aminoglycosides.

**Method:** For this purpose, a total of 470 enterococci isolates from the clinical specimens sent by various clinical services to the Microbiology Laboratory in Mersin University, Faculty of Medicine were evaluated. Identification tests and the detection of vancomycin resistance of these enterococci isolates were carried out with Vitek-2 automated system. Antibiotic patterns of these vancomycin resistant enterococci (VRE) were evaluated with Kirby-Bauer disk diffusion method. In order to investigate the high-level aminoglycoside resistance gentamicin (120 µg/ml) and streptomycin (300 µg/ml) antibiotic disks were used. Of these VRE isolates minimum inhibitory concentration (MIC) levels of vancomycin were determined by E-test method. The presence of potential mutations in the *VanA*, *VanB* and *VanC* gen regions associated with the resistance of vancomycin was investigated by Polymerase Chain Reaction (PCR).

**Results:** Of the 470 enterococci isolates, 50 (10.6%) isolates were identified as VRE with Vitek-2 automated system. The identification of these 50 isolates were made as 44 (88%) isolates for *E. faecium*, 5 (10%) isolates for *E. faecalis* and 1 (2%) isolate for *E. gallinarum*. In 47 (94%) VRE strains, high level gentamicin resistance was detected whereas high level of streptomycin resistance was determined in 48 (96%) strains. Vancomycin MIC values of 45 (90%) isolates were found in the range of 128-256 µg/ml while it was between 32-64 µg/ml in the remaining 5 (10%) isolates. The mutations only in the *VanA* gen region were detected in 36 (72%) isolates with PCR method.

**Conclusion:** Among the isolates undergone investigation in this study, vancomycin resistant *E. faecium* was found to be dominant. Of the VRE isolates, 37 (74%) isolates were also resistant to teicoplanin. In conclusion, it's suggested that high level of aminoglycoside resistance should be taken into account in the treatment of enterococci as such resistance was obtained in a large part of VRE strains.

**Keywords:** Enterococci; vancomycin resistance; aminoglycoside resistance; VRE; epidemiology

## Giriş

Enterokoklar, insan ve hayvan bağırsak florasında yer almalarına ve virülans faktörlerine sahip olmamalarına rağmen, yeni direnç geliştirme yeteneklerinden ve çevre şartlarına gösterdikleri dayanıklılıktan ötürü son yıllarda hastane enfeksiyonlarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl dünyada 109 milyondan fazla insanın çeşitli nedenlerle hastaneye yatırıldığını ve 10 milyondan fazla insanın hastane enfeksiyonuna yakalandığını bildirmektedir (1,2). Hastanelerdeki bakım kalitesinin en önemli göstergesi olarak kabul edilen hastane enfeksiyonu hastanın yatış süresini uzatmanın yanı sıra morbidite ve mortaliteye, ayrıca tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır (1-3). Bu enfeksiyonların kontrolü için, her hastanede sürveyans sonuçlarının takip edilmesi, bu sonuçların diğer hastane enfeksiyon oranları ile karşılaştırılması ve etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerekmektedir. Bu tedbirler hem mortalite, morbidite oranını azaltacak hemde ekonomik ve daha hızlı tedavi seçenekleri sağlayacaktır (3,4). Normal floranın fırsatçı patojenleri olarak tanınan enterokoklar bugün hastane enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Ancak son yıllarda enterokoklara gösterilen ilginin başlıca sebebi bu bakterilerin antibiyotiklere gittikçe artan direncidir (5,6). Enterokoklar, bazı antimikrobik maddelere intrensek olarak dirençli iken, bazı antimikrobiklere karşı da kazanılmış dirence sahiptir. İntrensek direnç yanında, kazanılmış direnç genlerinin de aynı bakteride bulunabilmesi nedeni ile ciddi enfeksiyonlar ve tedavide zorluklar ile karşılaşmaktadır. Özellikle glikopeptid direnci, tedavide büyük güçlükler yarattığı ve fatal seyreden enfeksiyonlara neden olduğu için oldukça kaygı vericidir (7,8).

Bu çalışmada amaç hastanemize başvuran hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokokların tiplendirilmesi ve vankomisin ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin belirlenmesidir. Bu çalışma ile enterokokların yayılım ve direnç oranları tespit edilerek, hastanemizdeki durumun ortaya çıkarılması amaçlandı. Ayrıca yapılacak bu çalışmanın vankomisin dirençli enterokok (VRE: Vancomycine Resistant Enterococci) epidemiyolojisine katkı sağlayacağı düşünüldü.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 2010-2011 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden *Enterococcus spp.* identifiye edilerek vankomisin ve diğer antibiyotiklere dirençleri araştırıldı. Bu suşların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize bakteri identifikasyon cihazı (VITEK-2, Biomerieux, France) kullanılarak

yapıldı. Laboratuvarımıza gönderilen çeşitli hasta örneklerinin (periton sıvısı, plevra sıvısı, kateter idrar, balgam, idrar, apse, gaita, cilt ve yumuşak doku, vajinal akıntı, servikal sürüntü) kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Kan kültürleri BACTEC şişelerine alındı ve otomatik kan kültür sistemine konularak takibe edildi. Pozitif üreme sinyali olan kan kültür şişelerinden Kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Kültürler 18-24 saatlik inkübasyon sonucu değerlendirildi. Gram boyama sonucu Gram pozitif kok olan kolonilere katalaz testi, safra eskülin testi, %6.5'lik NaCl'de üreme testleri yapıldı ve Vitek-2 otomatize sistemi (BioMerieux, Durham, North-Carolina, USA) yardımı ile cins ve tür düzeyinde tanımlanarak antibiyotik duyarlılıkları tespit edildi. Sistem için kullanılan şeffaf plastik deney tüpüne (12x75 mm) 3ml steril tamponlanmış tuzlu su (%0.45-0.50NaCl, pH 4.5-7.0) konuldu, saf koloniler öze ile tüpe aktarılarak 0.5 MacFarland bulanıklığına eşdeğer homojen bakteri süspansiyonları hazırlandı. İncelenen her suş için iki tüp hazırlandı. Birinci tüpün arkasına Gram pozitif identifikasyon kartı (Vitek-2 GP, BioMerieux-SA France) ve diğer tüpün arkasına ise Gram pozitif antibiyotik duyarlılık kartı (Vitek-2 AST-P534, BioMerieux-SA France) takıldı ve kullanım talimatlarına göre kaset Vitek-2 sisteminin içine yerleştirildi. 18-24 saat 37°C'de inkübasyon sonrası hem cins düzeyinde, hem tür düzeyinde tanımlamaları gerçekleştirildi. Enterokok olarak tanımlanan izolatlar antibiyotik duyarlılıkları yönünden de sistemde değerlendirildi. Enterokokların vankomisine direncinden sorumlu önemli gen bölgeleri primer spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) tekniği ile çoğaltıldı. Direncin araştırılacağı hedef bölgeler ve bu bölgeler ile ilgili primer dizileri Sayiner ve ark. (4) çalışmalarından seçildi. PZR reaksiyonu son hacmi 50 µl olacak şekilde steril distile su, 10X PZR tamponu [(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>] (Promega), MgCl<sub>2</sub> (Promega), dNTP (Promega), primerler (*VanA* 130, *VanA* 1136, *VanB* 138, *VanB* 570, *VanC* 126, *VanC* 921), Taq DNA polimeraz (Promega) ve ekstrakte edilen *Enterococcus spp.* (*E. faecalis* ve *E. faecium*) DNA'sı konularak hazırlandı. Oluşturulan PZR karışımı vortekste karıştırıldıktan sonra, her bir örneğe ait ve üzerinde numaraları yazılı steril 0.2 µl'lik PZR tüplerine 45 µl olacak şekilde paylaştırıldı. Üzerlerine de 5'er µl DNA örneği konulup ısı döngü cihazına yerleştirildi. Termal döngü cihazında reaksiyon tamamlandıktan sonra, örneklere elektroforez uygulanmak üzere +4°C'ye kaldırıldı. Agaroz jel elektroforez işleminden sonra vankomisine dirençli gen bölgelerine spesifik primerlerinin kullanıldığı reaksiyon tüplerinin elektroforezinde *VanA* gen bölgesi için 1030 bp hizasında gözlenen bantlar hedef gen bölgesi olarak değerlendirildi. *VanB* gen bölgelerine spesifik primerlerin kullanıldığı reaksiyon tüplerinin elektroforezinde 433 bp hizasında, *VanC* için ise 796 bp hizasında gözlenen bantlar hedef gen bölgeleri olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışılan 470 enterokok suşlarının izole edildiği kliniklere göre dağılımında bir özellik saptanmadı, ancak en fazla izolatan idrar örneklerinden izole edildiği görüldü. Çalışılan 470 izolatanın fenotipik kriterlerine göre yapılan tür tanımlamasında 272 (%57.87)'sinin *E. faecalis*, 187 (%39.78)'sinin *E. faecium*, 7 (%1.48)'sinin *E. gallinarium*, 4 (%0.87)'ünün de *Enterococcus spp.* olduğu görüldü.

470 izolatanın 50 (%10.6)'sinin Vitek-2 (Vitek2 Compact, Biomerieux Fransa) sistemi ile vankomisin direnci  $\geq 32$  bulunur iken diğer izolatlar vankomisine duyarlı ya da orta duyarlı olarak saptandı. İzole edilen 50 VRE suşunun kliniklere göre dağılımlarına bakıldığında Genel Cerrahi, Genel Yoğun Bakım, Dahili Yoğun Bakım, Üroloji ve Çocuk Nefroloji bölümlerinde yoğunluk olduğu görüldü (Tablo 1). Tespit edilen VRE üremeleri Vitek2 (Vitek2 Compact, Biomerieux Fransa) sistemi ile değerlendirilerek tür düzeyinde tanımlamaları yapıldı. Elde edilen 50 suşun 44 (%88.0)'ü *E. faecium*, 5 (%10.0)'ü *E. faecalis* ve 1 (%2.0)'ü *E. gallinarium* olarak tespit edildi. İzole edilen tüm VRE suşları ampisilin, penisilin, eritromisin ve rifampisine dirençli bulundu. Teikoplanin direnci %75 olarak saptandı. Suşlarda vankomisin direnci E test yöntemi ile doğrulandı. E test ile vankomisin MİK'i 32 µg/ml ve daha büyük olan suşlar dirençli kabul edildi. Yüksek düzey aminoglikozid direnci ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. Disk difüzyon yöntemi ile gentamisin ve streptomisin zon çapı 6mm olan suşlar dirençli olarak belirlendi. Suşların %94'ün de yüksek düzey gentamisin direnci; %96'sında ise yüksek düzey streptomisin direnci saptandı. Hiçbir suşta beta-laktamaz varlığı ve linezolid direnci saptanmadı (Tablo 2). 50 VRE izolatanın E test yöntemi ile vankomisin MİK değerleri belirlendi. %90'nının vankomisin direnci  $\geq 128$  µg/ml veya  $\geq 256$  µg/ml olarak tespit edildi. %10'u ise vankomisine orta duyarlı olarak saptandı. Moleküler analiz sonucunda 50 VRE suşunun %72'sinde VRE saptandı ve bunların %100'ü *VanA* gen bölgesi olarak tespit edildi. 14 izolatanın gen bölgesi saptanamadı.

E test altın standart olarak alındığında; Üç metodun da hasta örneklerinde VRE tespitinde etkinlik araştırması sonucunda; E test altın standart olarak alındı (duyarlılık %100, özgüllük %100, pozitif prediktif değeri (PPV) %100 ve negatif prediktif değeri (NPV) %100 olarak tespit edildi); Vitek-2 otomatize sisteminin duyarlılığı %80, özgüllüğü %77.7 olarak saptandı iken, PZR için duyarlılık %100 özgüllük ise %80 olarak tespit edildi (Tablo 3).

## Tartışma

İnsanda enfeksiyondan başlıca iki tür sorumludur. *E. faecalis* enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen türdür. Enfeksiyonların %80-90'ından *E. faecalis* %5-10'nundan *E. faecium* sorumludur. Diğer enterokok

**Tablo 1.** 50 VRE izolatanın kliniklere göre dağılımı

Poliklinikler	Materyal Sayısı
Genel Cerrahi	18
Genel Yoğun Bakım	11
Dahiliye Yoğun Bakım	8
Üroloji	6
Çocuk Nefroloji	3
Reanimasyon	2
Onkoloji	2

**Tablo 2.** Grup II'de ki izolatların Vitek-2 sistemi ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilen antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı

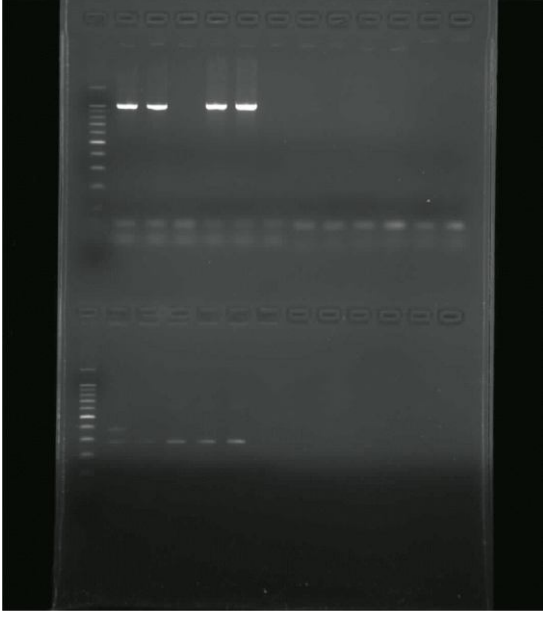
Antibiyotik	Dirençli Bakteri/ Toplam Bakteri	
	Sayısı	Direnç Yüzdesi
Penisilin	50/50	100
Ampisilin	50/50	100
Eritromisin	50/50	100
Rifampisin	50/50	100
Vankomisin	50/50	100
Teikoplanin	37/50	75
YDSD	48/50	96
YDGS	47/50	94
Kloramfenikol	28/50	56
Siprofloksasin	22/50	44
Levofloksasin	14/50	38
Dalfopristin-Kinupristin	1/50	2
Linezolid	0/50	0

**Tablo 3.** E test altın standart olarak alındığında, E test, PZR ve Vitek-2 otomatize sisteminin karşılaştırılması

VRE	E test (+)	E test (-)	Duyarlılık	Özgüllük
Vitek-2 (+)	45	5	%80	%77.7
Vitek-2 (-)	0	0		
PZR (+)	36	0	%100	%80
PZR (-)	9	5		



**Şekil 1.** 50 VRE izolatanın E-test Yöntemi ile MİK değerlerinin belirlenmesi.



Şekil 2. VanA gen bölgelerinin PZR ürünlerinin %1.5'luk agaroz jel elektroforez görüntüsü.

türleri ise enfeksiyonların %5'inden daha azında görülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, *E. faecium*'un daha sık izole edildiği, *E. faecalis*'in *E. faecium*'a oranının 3.7/1'den 1.9/1'e düştüğü belirtilmektedir (9,10). Erdek ve ark. (11)'nin 2003 yılında yaptığı çalışmada 68 enterokok suşundan 37'si (%54.4) *E. faecium*, 29'u (%42.6) *E. faecalis* ve 2'si (%3.0) *E. avium* olarak saptanmıştır. Gazi ve ark. (12)'nin 2004 yılında yaptığı çalışmada ise 123 klinik izolatın %54'ü *E. faecalis*, %46'sı *E. faecium* olarak belirtilmiştir. Seno ve ark. (13) 2005 yılında yaptığı çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan 325 suşun tamamını *E. faecalis* olarak saptamışlardır. Meriç ve ark. (14)'nin 2003 yılında yaptığı çalışmada 107 suşun 78'i (%72.9) *E. faecalis*, 27'si (%25.2) *E. faecium*, 2'si (%1.9) *E. durans* olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da, fenotipik kriterlerine göre yapılan tür tanımlamasında 470 izolatın 272 (%57.8)'sinin *E. faecalis*, 187 (%39.8)'sinin *E. faecium*, 7 (%1.4)'sinin *E. gallinarum*, 4 (%0.8)'ünün de *Enterococcus spp.* olduğu saptandı. 50 VRE suşundan 36'sı (%72) *E. faecium*, 13'ü (%26) *E. faecalis* ve 1'i (%2) *E. gallinarum* olarak bulundu. Ülkemizde ilk olarak 1998'de Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji servisinde yatan malign histiositoz olgusundan VRE izole edilmiştir (15,16).

Bu çalışma sonunda VRE'nin artık hastanemiz için giderek artan bir sorun haline geldiği görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen suşların %74'ü yoğun bakım ünitelerinde (Cerrahi Yoğun Bakım, Genel ve Dahili Yoğun Bakım) saptandı.

Ülkemizdeki veriler incelendiğinde de VRE'nin artan bir tehdit unsuru olduğu görülmektedir. 2003 ile 2004 yılları arasında; Ankara Üniversitesi hastanelerinde yatan riskli hasta gruplarının rektal sürüntü örneklerinde,

VRE kolonizasyonunu araştırmak amacıyla prospektif bir çalışma yapılmıştır. Taranan 467 hastanın 9 (%1.9)'unda VRE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine karşı yüksek dirençli *E. faecium* olarak belirlenmiştir (17,18). 2001 yılında Ertek ve ark. (11) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde VRE kolonizasyonunu araştırmak amacı ile toplam 100 hastadan perianal sürüntü örnekleri almışlar ve 68 hastada enterokok izole etmişlerdir. Elde edilen suşlardan 13 (%19.1)'ünde vankomisin direnci bulunmuşlardır. Elde edilen vankomisin dirençli suşlardan 10'unu *E. faecium* ve 3'ünü *E. faecalis* olarak tanımlamışlardır. 2004 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji servisine yatırılan her üç hastadan birinde enfeksiyon, ikisinde ise kolonizasyon saptanmıştır (16).

Bizim çalışmamızda da izole edilen 50 VRE suşunun %84'ünün yatan hasta ve %6'sının poliklinik hastası olması, hastanemizde VRE'nin mevcudiyetini gösterirken, poliklinikte takip edilen 3 hastaya ait klinik örneklerden izole edilen VRE'nin toplumda görülebildiği ancak çok düşük oranda bulunduğunu göstermektedir.

Enterokokların neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde bakterisidal etki elde etmek için, bir beta-laktam ya da glikopeptid gibi hücre duvarına etkili antibiyotikle birlikte aminoglikozid grubu bir antibiyotik kombinasyonu tercih edilmektedir. Enterokoklarda oluşan sinerjik etkiye karşı da direnç gelişimi gösterilmiştir (19,20).

Aguş ve ark. (20) 2006 yılında 160 enterokok izolatının antibiyotik dirençlerini araştırmışlar ve yapılan çalışmada polikliniklerden gönderilen örneklerde penisilin direncini %48, ampisilin direncini %43 olarak bulmuşlar vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamışlardır. Yataklı servislerden gönderilen örneklerde ise penisilin direnci %84, ampisilin direnci %70, vankomisin ve teikoplanin direnci %5 olarak saptanmıştır. Glikopeptid direnci saptanan üç suşun MİK değerleri vankomisin ve teikoplanin için >256 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak ciddi enterokok enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde olası penisilin, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin direncinin dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Gazi ve ark. (12)'nin yaptığı çalışmada ise yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) saptanan suşların %52'si ampisiline de dirençli bulunmuştur. Vankomisine dirençli enterokoklar genellikle diğer antibiyotiklere de dirençlidirler. Ayrıca yüksek düzey aminoglikozid direncinin (YDAGD) de artması tedavide zorluklara neden olmaktadır. Çalışmamızda VRE suşlarının hepsinde penisilin, rifampisin, ampisilin, gentamisin, eritromisine de direnç saptandı. Teikoplanine ise %75 direnç tespit edildi. Yüksek düzey streptomisin direnç (YDSD) oranı %96 iken, YDGS direnç oranı %94 olarak saptandı. Linezolid'e direnç saptanmadı. Çetinkaya ve ark. (21)'nin 49 suş ile yapılan çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde sürveyans programı kapsamında izole edilen VRE suşlarının hepsinde teikoplanin, ampisilin, YDGD ve YDSD tespit edilmiş; nitrofurantoin %95.7,

rifampisine %78.7, tetrasikline %55.3, kloramfenikole %17.7 oranında direnç saptanmıştır.

Hastanemizde izole ettiğimiz 50 VRE suşunun 36 (%72)'sının diğer çalışmalardakine benzer şekilde *VanA* direnç paterni gösterdiği saptandı. 2008 yılında Aygün ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada 467 hastanın 9 (%1.9)'unda VRE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Tüm suşlar vankomisin ve teikoplanine karşı yüksek dirençli *Enterococcus faecium* olarak belirlenmiş ve PZR analizi ile de tüm suşlarda *VanA* direnç geni saptanmıştır.

Sonuç olarak, hastaların uzun süreli tedavi gördüğü ve antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ünitelerde VRE görülme sıklığı daha yüksek olduğu için VRE taramaları yapılmalı ve tespit edilen hastalar için kontrol ve korunma önlemleri alınmalıdır. İzole edilen VRE suşlarının ise antibiyotik duyarlılığı ve tür tayini yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Alp Ş. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;36(2):89-95.
2. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 1998;4(1):37-47.
3. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27(1):75-83.
4. Sayınar SH. Hastanemizde sürveyansla saptanan VRE'lerin dağılımı antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul 2008.
5. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2009;23(4):201-9.
6. Karagöz G. Yoğun bakım ünitesinde vankomisin dirençli enterokok taşıyıcılığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul 2005.
7. Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G. Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci. *Ankem Dergisi* 1995;9(4):351-4.
8. Yüceer S, Demir S. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları. *Dicle Tıp Dergisi* 2009;36(3):226-33.
9. Özçetin M, Saz E, Karapınar P, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane enfeksiyonları; sıklığı ve risk faktörleri. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009;3(4):49-53.
10. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen enfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;2:46-52.
11. Erdek M, Yazgı H, Akta E, Erol S, Yaran M. Vankomisine dirençli enterokok araştırılması ve diğer antimikrobiyal-lereduyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17(4):447-51.
12. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecem T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında antimikrobiyal direnç. *Ankem Dergisi* 2009;18(1):49-52.
13. Seno Y, Kariyama R, Mitshuta R, Monden K, Kuman H. Clinical implications of biofilm formation by *E. faecalis* in the urinary tract. *Acta Med Okayama* 2005;59(3):79-87.
14. Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede Yatan Hastalardan İzole Edilen Enterokok Türleri ve Antibiyotiklere Direnç Durumu. *Ankem Dergisi* 2004;18(3):141-144.
15. Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2009;23(4):201-9.
16. Celkan T, Apak H, Özkan A, Özer Y, Diren Ş, Yıldız İ. Bir hematoloji servisinde vankomisine dirençli enterokok ve sepsis kolonizasyonu. *Ankem Dergisi* 2004;18(3):176-9.
17. Kaleli D, Özkaya F. Enterokoklar. In: Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü yayını 2. Baskı, Ankara: Sim Matbaası, 2000;(17)522-30.
18. Gündes S, Wilke A, Ates B. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ilk VRE izolasyonunu takiben yapılan nokta prevalans çalışmasının sonuçları. *Klinik Dergisi* 2002;5(3):78-81.
19. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 1998;4:37-47.
20. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Ankem Dergisi* 2006;20(3):145-7.
21. Çetinkaya Y, Zarakolu P, Altun B, Kaya G, Yıldırım A, Ünal S. Hacettepe Üniversitesi Eriskin Hastanesi'nde sürveyans programı kapsamında izole edilen VRE'lerin epidemiyolojik özellikleri. XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı 2004;263.
22. Aygün H, Memikoğlu O, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun sürveyansı. *Türk Anest Rean. Dergisi* 2008;36(3):168-73.