

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KOLONİZE VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK SUŞLARINDA**  
**LİNEZOLİD VE TİGESİKLİNİN İN-VİTRO AKTİVİTELERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Özlem ÇAĞAŞAR**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Prof. Dr. Ahmet KALKAN**

**ELAZIĞ**

**2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... \_\_\_\_\_

### Danışman

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Huzurlu ve seviyeli bir ortamda çalışmamızı sağlayan, geniş bilgi ve tecrübeleri ile bize yön veren ve eğitimimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç'a, Prof. Dr. Ayhan Akbulut'a, Doç. Dr. Kutbettin Demirdağ'a, Doç. Dr. Mehmet Özden'e; tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm ve ümitsizliğe düşüğüm anlarda hep yanımda olan, her türlü sıkıntımı paylaştığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Kalkan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Nuran Akmirza İnci, Uzm. Dr. Mehmet Çabalak, Uzm. Dr. Arzu Aktaş Şenol, Uzm. Dr. Gülden Eser Karlıdağ, Dr. Şafak Özer Balin, Dr. Kürşat Karadaban, Dr. Necmettin Yıldırım, Dr. Müge Özgüler, Dr. Meral Şimşek, Dr. Ayşe Tartar, Dr. Yasemin Çelik, Dr. Derya Beslendi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinin değerli hemşireleri ve personeline ve özellikle laboratuvar aşamasında destek olan teknisyenlerimiz Mustafa Şeker ile Ahmet Altunbulat'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen, yetişmem için büyük emek sarfeden sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.

## ÖZET

Enterokoklar virulansı düşük mikroorganizmalar olmalarına rağmen önemli bir nozokomiyal infeksiyon etkenleridir. Çevre şartlarına dayanıklı olmaları, birçok antimikrobiyal ajana karşı intrensek dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirme yetenekleri nedeniyle son yıllarda hastane kaynaklı infeksiyon etkenleri arasında üst sıralara yükselmişlerdir.

Çalışmamız 01/09/2007-01/09/2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışmada vankomisin dirençli enterokoklara bağlı gelişen infeksiyonlarda alternatif olabilecek tigesiklinin ve 2005 yılından bu yana Türkiye’de kullanılmakta olan linezolidin in-vitro duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ile Onkoloji Kliniği’nde yatan hastalarda 2 yıllık sürede VRE kolonizasyonu ve izole edilen VRE suşlarında linezolid ile tigesiklinin in-vitro aktiviteleri araştırıldı. 680 hastadan 105 hastada VRE pozitifliği tespit edildi. VRE suşlarının 80’i *E. faecium* (%76.2), 25’i *E. faecalis* (%23.8) olarak saptandı. 105 hastada antibiyotik kullanımı mevcuttu. En sık kullanılan antibiyotikler glikopeptid ve geniş spektrumlu sefalosporinlerdi. Kolonize VRE suşlarında linezolid ve tigesiklinin mikrodilüsyon broth ile belirlenen MİK değerlerine göre direnç tespit edilmedi.

Sonuç olarak, hastaların uzun süreli tedavi gördüğü ve antibiyotik kullanımının yaygın olduğu kliniklerde enterokoklar önemli nozokomiyal patojenlerdir. Bu nedenle izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılığı, tür tayini ve vankomisin duyarlılığı araştırılmalıdır. VRE tespit edilen hastalar için kontrol ve korunma önlemleri alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Vankomisine dirençli enterokok, linezolid, tigesiklin

## ABSTRACT

### IN-VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY of LINEZOLID and TIGECYCLINE AGAINST COLONIZED VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI

Enterococci, in spite of the fact that their virulence are low, important nosocomial causative agents. Because of the facts that they are able to grow and survive under hard conditions and they have intrinsic resistance to many antimicrobial agents and able to acquire new mechanisms of resistance, they are one of the most frequent isolated microorganisms from hospital infection in recently.

Our study was performed between 01.09.2007 and 01.09.2009. The aim of this study is to determine in-vitro susceptibility of tigecycline which alternatives that may be in vancomycin-resistant enterococci (VRE) infections and linezolid which is being used since the year 2005 in Turkey.

In this study in-vitro susceptibility of tigecycline and linezolid from isolated VRE strains and VRE colonization was investigated in the patients hospitalized in Firat University Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic and Oncology Clinic for 2-year period. From 680 patients VRE positivity was determined in 105 patients. Of the strains isolated as VRE, 80 (%76.2) were identified as *E. faecium* and 25 (%23.8) as *E. faecalis*. Antibiotic use was present in 105 patients. Mostly used antibiotics were glycopeptide antibiotics and broad-spectrum cephalosporins. According to linezolid and tigecycline MIC values which were determined by broth microdilution, resistance to this antibiotics was not detected in colonized VRE strains.

As a result, enterococci are important nosocomial pathogens in the clinics where the patients have long-term treatment and the widespread antibiotic use. For this reason the antibiotic susceptibility of enterococci, isolated species determination and vancomycin susceptibility should be investigated. For the patients in whom VRE has been detected, infection control and prevention must be done.

**Keywords:** Vancomycine resistant enterococcus, linezolid, tigecycline

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSETESİ</b>	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1.Genel Bilgiler	2
1.1.1.Genel Mikrobiyolojik Özellikleri	3
1.1.2.Epidemiyoloji	5
1.1.3. Virulans faktörleri	7
1.1.3.1. Enterokokların Bilinen Virulans Faktörleri:	7
1.1.4.Enterokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar	8
1.1.4.1. Üriner Sistem İnfeksiyonu	9
1.1.4.2. İnteraabdominal ve Pelvik İnfeksiyonlar	9
1.1.4.3. Bakteriyemi	10
1.1.4.4. Endokardit	10
1.1.4.5. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları	10
1.1.4.6. Menenjit	11
1.1.4.7. Yenidoğan sepsisi	11
1.1.4.8. Solunum yolu infeksiyonları	11
1.1.4.9. Diğer infeksiyonlar	11
1.1.5. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci	12
1.1.5.1. İntrensek (Kromozomal) Direnç	12
1.1.5.2. Ekstresek (Kazanılmış) Direnç	14
1.1.6. Glikopeptid Antibiyotiklere Karşı Direnç	16
1.1.6.1. Van A Tipi Direnç	17
1.1.6.2.Van B Tipi Direnç	18
1.1.6.3.Van C Tipi Direnç	19
1.1.6.4. Van D Tipi Direnç	19
1.1.6.5.Van E Tipi Direnç	20

1.1.6.6. Van G Tipi Direnç:	20
1.1.6.7. Vankomisine Bağımlı Enterokoklar (VDE)	20
1.1.8. VRE Risk Faktörleri	26
1.1.8.1. Hastaya ait faktörler	26
1.1.8.2. Demografik risk faktörleri	27
1.1.8.3. Antibiyotik kullanımı	27
1.1.9. VRE'den Korunma ve Kontrol Önlemleri	27
1.1.9.1. Uygun Vankomisin Kullanımı	28
1.1.9.2. Eğitim programı	29
1.1.9.3. Mikrobiyoloji laboratuvarının rolü	29
1.1.9.4. Kontrol Önlemlerinin Uygulanması	30
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
2.1. Bakteri İdentifikasyonu:	32
2.2. İdentifikasyonda Kullanılan Testler:	33
2.3. Antimikrobiyal duyarlılık testi	34
<b>3. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>58</b>
<b>7. EKLER</b>	<b>59</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Fenotipik özelliklerine göre enterokok türlerinin sınıflaması	5
<b>Tablo 2.</b> Enterokoklarda antimikrobiyal direnç	12
<b>Tablo 3:</b> Enterokoklarda glikopeptid direnç fenotiplerinin özellikleri	21
<b>Tablo 4.</b> Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarında tedavi seçenekleri	26
<b>Tablo 5.</b> VRE pozitif hastalarda altta yatan hastalıklar	36
<b>Tablo 6.</b> YBÜ'nde VRE pozitif hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	36
<b>Tablo 7.</b> Onkoloji Kliniği'nde VRE pozitif hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	37



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>APACHE II</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CNA</b>	: Columbia kolistin-nalidiksik asit
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>HICPAC</b>	: Hospital Infection Control Practice Advisory Committee
<b>LAP</b>	: Lösin aminopeptidaz
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MRSA</b>	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MRSE</b>	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>PBP</b>	: Penicilin Binding Protein
<b>PEA</b>	: Feniletıl alkol agar
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PYR</b>	: Pyrolidonyl-beta-naphtylamide
<b>TMP-SMX</b>	: Trimethoprim-Sulfamethoxazole
<b>VDE</b>	: Vancomycin-Dependent Enterococci
<b>VRE</b>	: Vancomycin-Resistant Enterococci
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>YDAD</b>	: Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci

## 1.GİRİŞ

Enterokoklar, normal flora elemanları olmalarına rağmen çevre şartlarına dayanıklı olmaları, çeşitli antibiyotiklere intrensek dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı son on beş yılda hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri arasında yer almaktadır. Antibiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımı ile kısa bir sürede direnç sorunu ortaya çıkmış ve ciddi boyutlara ulaşmıştır. Yüksek oranda antibiyotik direnci olan bakteriler daha çok hastane ortamında bulunmakta, ancak toplum kaynaklı olarak da saptanabilmektedir. Bunlardan barsak kolonizasyonu sık olan enterokoklar, son yıllarda özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda etken olarak daha fazla önem kazanmışlardır (1). Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) vankomisine dirençli enterokok (VRE) infeksiyonu oranında 34 kat artış gözlenmiştir (2). 2000 yılında ise hem yoğun bakım ünitelerinde hem de normal servislere nozokomiyal infeksiyon etkeni olan enterokoklarda vankomisin direnç oranı %25'in üzerine çıkmıştır (3).

Bugün için en önemli VRE rezervuarı hospitalize hastaların gastrointestinal kolonizasyonudur. VRE taraması amacıyla perirektal veya rektal kültüre dayalı bir sürveyans çalışmasında infekte/kolonize hasta oranının 1/10'a kadar çıktığı saptanmıştır (4). VRE kolonizasyon oranları; uzun süreli yatışların olduğu, antibiyotik kullanımının ve invazif girişimlerin fazla olduğu YBÜ'lerinde daha yüksektir.

Türkiye'de ilk VRE salgını 1998 yılında bildirilmiştir ve 2003 yılı itibarıyla VRE ile karşılaşılan merkez sayısı 10'u aşmıştır (5). Beş yıl içindeki bu gelişmeler enterokoklarda glikopeptit direncinin yakın bir gelecekte ülkemizde ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkabileceğinin habercisidir. Bu nedenle risk faktörlerinin, direnç saptama ve tarama yöntemleri ile kontrol önlemlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Enterokokkal infeksiyonlar endojen floradan kaynaklanan infeksiyonlar olduğu düşünülmesine rağmen ekzojen yolla da yayılabileceği görülmüştür. Özellikle dirençli enterokok türleri, hastadan hastaya veya kolonize hastane personelin elleri, kontamine hasta bakım ekipmanları, tıbbi cihazlar ve çevre ile indirekt olarak geçişin mümkün olduğu hastane içinde veya hastaneler arası yayılabilir (6-14). Hastanede yatan hastalarda dirençli enterokok kolonizasyonunun erken tespiti, enterokokal infeksiyonların kontrolünde önemlidir.

Sonuçta değişen direnç paternleri, vankomisine alternatif tedavi seçeneklerinin ortaya konulmasını gerektirmektedir. Vankomisin, dirençli Gram pozitif bakteriler için giderek iyi bir seçim olma özelliğini kaybetmekte yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Dirençli Gram pozitif mikroorganizmaları tedavi etmek amacıyla geliştirilen antibiyotikler arasında oksazolidinonlar bulunmaktadır. Oksazolidinonlar 1987’de bulunan yeni bir sentetik antimikrobiyal olup ilk grubu ise linezolidir. Linezolid vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*’a karşı bakteriyostatik etki göstermektedir. Klinik kullanımdaki antibiyotikleri etkileyen direnç mekanizmaları oksazolidinonları etkilememektedir. Ancak linezolid tedavisi sırasında dirençli enterokok suşlarının geliştiğini bildiren yayınlar vardır (15,16).

Tigesiklin, glisilsiklin adı verilen antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Yapısal olarak minosiklinin semisentetik bir derivesidir. VRE gibi çoğul dirençli bakteriler etki alanına girmektedir. Tetrasiklin direncinden sorumlu ribozomal korunma ve efluks mekanizmalarına karşı dirençli olması önemli bir özelliğidir ve antibakteriyel spektrumu genişletir (17-20).

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi’ndeki riskli hasta gruplarında kolonize VRE suşlarında linezolid ve tigesiklinin in-vitro aktivitelerinin araştırılması ve VRE kolonizasyonu saptanan hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### **1.1.Genel Bilgiler**

Günümüzden 100 yıl önce, Andrews ve Holder dışkıdan izole ettikleri, mannitol ve laktozu asit oluşturarak fermente eden, rafinozu kullanmayan Gram pozitif koklara *Streptococcus faecalis* adını vermişlerdir. 1940’lı yıllarda karbonhidrat fermantasyon reaksiyonları farklı ikinci bir fekal bakteri cinsi tanımlanmış ve *Streptococcus faecium* olarak adlandırılmıştır (21). R. Lancefield, 1933 yılında streptokokları hücre duvarında bulunan polisakkarit C maddesinden yararlanarak presipitasyon testi ile A’dan V’ye kadar gruplandırmıştır. Sherman ise streptokokları; hemoliz, üreme derecesi ve özellikleri, biyokimyasal özellikleri ve antijen yapılarına göre, piyojen, laktik, viridans streptokoklar ve enterokoklar olarak 4 gruba ayırmıştır. Enterokoklar 1984 yılına kadar Lancefield sınıflamasında D grubu streptokoklara dahil edilmiş bu yıldan sonra Schleifer ve Kilpper-Balz

tarafından yapılan genetik çalışmalar sonucunda *S. faecalis* ve *S. faecium* suşlarının bu genusun diğer üyelerinden ayrı bir genus olarak ele alınması gerektiği anlaşılmıştır. O zamandan beri, bu genusu *Enterococcus* denilmektedir (22, 23).

### 1.1.1.Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

Enterokoklar tekli, ikili, ya da kısa zincirler halinde görülebilen Gram pozitif koklardır. Agarda üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada bazen Gram pozitif kokobasil şeklinde görülebilirler. Streptokok türlerinden mikroskopik olarak ayırmaları yapılamaz. Fakültatif anaerob olup ideal üreme ısıları 35°C' dir. Ancak 10–45°C arasında değişen bir üreme aralığına sahiptirler. %6,5 NaCl konsantrasyonunda ürer, %40 safra varlığında eskülünü hidrolize ederler. Tüm *Streptococcus bovis* türlerinin ve viridans streptokokların %10'unun da safra-eskülün hidrolizi pozitifdir. 60°C'de 30 dakika canlılıklarını sürdürebilirler.

Kanlı agarda 0,5-1,5 mm boyutunda, streptokoklardan daha büyük kabarık, gri-beyaz renkte koloniler yaparlar. Nonhemolitik olmakla beraber bazen zayıf bir alfa hemoliz meydana getirebilirler (21, 22, 24). *E. faecalis* ve *E. durans* suşları kanlı agarda beta-hemoliz yapabilirler. *E. faecalis*' in bazı suşları at veya tavşan kanı içeren besiyerlerinde beta hemoliz yapmalarına rağmen, koyun kanı içeren besiyerlerinde hemoliz yapmazlar (22, 24, 25). *E. flavescens*, *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* gibi bazı kökenler hareketlidir. Enterokokların sitokrom enzimleri olmadığından katalaz negatiftirler. Fakat bazı suşları (özellikle *E. faecalis*) ilk izolasyon sırasında görülüp seri pasajlarda kaybolan psödokatalaz üretir ve katalaz testinde zayıf bir pozitiflik görülebilir. Glukozu gaz yapmadan fermente ederler ve son ürün olan laktik asiti oluştururlar. Glukozdan gaz oluşturmama özellikleri ile *Leuconostoc* cinsinden ayrılır. Bütün enterokok suşları lösin aminopeptidaz (LAP) üretir (22, 24, 25). Enterokoklar, *E. cecorum*, *E. columbae* ve *E. saccharolyticus* dışında L-pyrolidonyl-beta-naphtylamide (PYR) hidrolize ederler (26). Bu özellik enterokokları, vankomisin direnci nedeni ile karışabilecek *Leuconostoc* ve *Pediococcus* türlerinden ve A grubu dışı streptokoklardan ayırt etmede önemlidir.

Enterokokların hücre duvar yapıları diğer Gram pozitif koklara benzer. Peptidoglikan, teikoik asit, lipoproteinler ve yüzey protein antijenlerinden oluşur. Lancefield'in grup D antijeni, hücre duvarı ile bağlantılı bir gliserol olan teikoik asitten oluşur. Enterokoklar %80 oranında D grubu antiserumlarla, çok az bir kısmı

ise grup Q antiserumu ile aglütinasyon verirler. *E. pseudoavium*, *E. dispar*, *E. saccharolyticus*, *E. sulfureus*, *E. cecorum* ve *E. columbae* suşlarında grup D antijen varlığı saptanmamıştır. Grup D antijeni enterokoklara spesifik değildir ve enterokoklar dışında, *S. bovis*, *S. equinus*, *S. suis*, *Pediococcus spp.* ve *Leuconostoc spp.* gibi diğer Gram pozitif bakterilerde de bulunabilir. Enterokokların, doğal olarak glikopeptid direnci bulunan *Leuconostoc spp.* ve *Pediococcus spp.*'den ayırımı için PYR hidrolizinden yararlanır.

Enterokokların laboratuvar ortamında üretilmesi kolaydır. Normal etüv ortamında ve her türlü besiyerinde kolayca ürer. Trypticase soy %5 koyun kanlı agar, Brain-Heart infüzyon %5 koyun kanlı agar ya da herhangi bir kanlı besiyeri üremesini destekleyicidir. İzolasyonlarında selektif besiyeri olarak azide içeren besiyerleri kullanılır. Azide, Gram negatif bakterileri inhibe eder, besiyerindeki eskülini hidrolize ederek siyah koloniler oluşmasına neden olur (eskülinli safralı azidli agar, coccosel agar). Enterokokların seçici izolasyonu amacıyla Columbia kolistin-nalidiksik asit (CNA) veya feniletıl alkol agar (PEA) da kullanılabilir. CNA, PEA'ya göre bakterinin hemoliz özelliğini değerlendirmede daha değerlidir. Kontamine alanlardan özellikle *E. faecium* izolasyonu için ise sefaleksın-aztreonam-arabinoz agar kullanılabilir. Vankomisin dirençli enterokok saptanması için baz besiyerine 6µg/ml vankomisin eklenir. Dışkıdan yapılacak izolasyonlarda besiyerine Gram-negatif bakterileri inhibe edecek ek antibiyotikler de eklenebilir (26).

Genellikle izole edilen suşların %80-90'ı *E. faecalis*'tir. *E. faecium* ise izolatların %5-10 kadarını oluşturur. *E. faecium* izolatları penisilin ve ampisiline *E. faecalis* izolatlarından daha dirençlidir. Vankomisin dirençli enterokokların büyük bir kısmı *E. faecium* suşlarıdır. Son zamanlarda özellikle çoğul dirençli *E. faecium* suşlarının hastanelerde arttığı saptanmıştır.

Enterokokların tiplendirilmesi için çeşitli moleküler teknikler kullanılmaktadır. Ayrıca bakteriyosin tiplendirmesi, faj tiplendirmesi, biyokimyasal reaksiyon profilleri, antimikrobiyal direnç paternleri ve serolojik yöntemler de kullanılabilir (Tablo 1).

Enterokoklar mannitol, sorbitol, sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre beş gruba ayrılırlar (27).

Grup 1: *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. gilvus*' dan oluşur. Bu türler mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturur, ancak arginini hidrolize etmezler.

Grup 2: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. gallinorum*'dan oluşur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize ederler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler.

Grup 3: *E. villorum*, *E. dispar*, *E. durans*, *E. hiraе*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol negatif varyantları bu grubu oluşturur. Bu gruptaki türler D antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asit oluşturmazlar.

Grup 4: *E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* bu grupta bulunmaktadır. Bu gruptaki türler mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmaz ve arginini hidrolize etmezler. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit oluştururken *E. sulfureus* asit oluşturmaz.

Grup 5: *E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler.

**Tablo 1.** Fenotipik özelliklerine göre enterokok türlerinin sınıflaması

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
<i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. asini</i>	<i>E. canis</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. hiraе</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. ratti</i>	<i>E. sulfurens</i>	<i>E. moraviensis</i>
<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. casseliflavus*</i>
<i>E. palens</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>	<i>E. faecalis*</i>		<i>E. faecalis*</i>
<i>E. gilvus</i>	<i>E. gallinorum</i>	<i>E. faecium*</i>		
<i>E. saccharolyticus</i>		<i>E. villorum</i>		

\*Aynı türler farklı özelliklerine göre farklı gruplara dahil edilmiştir.

### 1.1.2.Epidemiyoloji

Enterokoklar doğada yaygın olarak (toprak, su, bitkiler, hayvanlar, kuşlar ve böcekler) bulunurlar. Esas konakları insan ve hayvanların gastrointestinal

sistemleridir. Bu nedenle insanlarda gerek hastane gerekse hastane dışı ortamda endojen kaynaklı infeksiyonlara yol açmaktadırlar. *E. faecalis* diğer enterokok türlerine göre dışkıda daha yüksek oranda bulunur (24). İkinci sıklıkta görülen tür *E. faecium*'dur. Orofarinks, vajinal sekresyonlar ve ciltte özellikle de perineal bölgede de bulunabilmektedir (3, 28). Sağlıklı kişilerde VRE kolonizasyonu ciddi bir infeksiyon riski oluşturmaz. Vankomisine dirençli enterokoklar, genellikle hastanelerde yoğun bakım ünitelerinden izole edilmektedir.

VRE'ler ilk kez 1988 yılında Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'den bildirilmiştir (29). Bunu diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'den bildirilen olgular ve VRE epidemileri izlemiştir. Avrupa ülkelerinde VRE henüz önemli bir nozokomiyal patojen haline gelmemiştir. Ancak İngiltere'de 1987–1998 yılları arasında VRE sorunu ile karşılaşan merkez sayısı 136'ya yükselmiş, 1000 den fazla hasta VRE ile kolonize veya infekte olmuştur.

Türkiye'de vankomisin dirençli ilk *E. faecium* suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden Vural ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu suş, malign histiyositozis tanısı almış bronkopulmoner infeksiyonu olan 11 aylık bir erkek çocuktan, 15 gün arayla alınmış iki ayrı plevra sıvısından izole edilmiştir. Bu suşta aynı zamanda yüksek düzeyde gentamisin direnci de saptanmıştır (30). Bunu 1999 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden bildirilen suşlar izlemiştir (31).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) verilerine göre 1989-1993 yılları arasında nozokomiyal VRE infeksiyonları %0.3'ten %7.9'a yükselmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %0.4'ten 34 kat artarak %13.6'ya ulaşmıştır (3).

Enterokoklar çevre koşullarına oldukça dayanıklı olduklarından her çeşit ortamda uzun süre canlılıklarını sürdürebilirler. ABD'de en önemli VRE rezervuarı, hospitalize hastaların gastrointestinal sistemleridir. Hasta odasındaki kolonize eşyalar ve kolonize tıbbi cihazlar (tansiyon aletleri, elektronik termometreler, EKG monitörleri, intravenöz sıvı pompaları, v.b.) saptanan diğer rezervuarlardır (4, 32, 33). Bu nedenle enterokoklar gerek cansız maddeler aracılığı ile gerekse sağlık personeli ile hastadan hastaya taşınarak hastane infeksiyonu olarak salgınlarına yol açabilmektedir (7).

### **1.1.3. Virulans faktörleri**

Enterokoklar klasik bir virulans faktörüne sahip olmamalarına rağmen çok sayıda antimikrobiyal ajana intrensek dirençli olmaları, birçok antibiyotiğe direnç geliştirmeleri ve dış ortamda uzun süre yaşayabilmelerinden dolayı hastalarda süperinfeksiyonlara yol açmaktadır (34). Enterokokal bakteriyemilerde mortalite %42-68 olarak bildirilse de bu hastaların ileri derecede düşkün olması ve çoğunda polimikrobiyal bakteriyemi bulunması nedeniyle, enterokokların mortalitedeki rolleri tam olarak tespit edilememektedir (35).

#### **1.1.3.1. Enterokokların Bilinen Virulans Faktörleri:**

##### **Sitolizin**

*E. faecalis* suşlarının yaklaşık %60'ı ve bazı *E. faecium* suşları tarafından üretilir. Eritrositler için hemolizin aktivitesi gösterir. Sitolizin kodlayan gen bölgesi plazmid üzerinde ya da bakteriyel kromozoma entegre olarak bulunur. Sitolizin üretiminin; insanlarda patojen olan enterokok suşlarında, patojen olmayan suşlara oranla fazla olduğu belirtilmiştir (36). Bazı ökaryotik hücreler için sitotoksiktir (37). İnsan ile at kanlı agarlarda hemolitik aktiviteye sahipken, koyun eritrositlerinde etkili olmayışı önemli tanısal bir özelliktir (21).

##### **Agregasyon Faktörü**

*E. faecalis* ve *E. faecium*'da bulunur. Birçok özelliği ile bakterinin virülansına katkıda bulunmaktadır. Bir yüzey proteindir. Etkin alıcı ve verici hücre birleşmesini sağlayarak plazmid transferini kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte bakterilerin agregasyonunu da sağlar. Arg-Gly-Asp motifleri üzerinden etki ederek renal tübüler hücrelere bağlanmayı güçlendirir (37). Kalp kapakları ve böbrek epitel hücrelerine bağlanmayı sağlayarak endokardit ve üriner sistem infeksiyonu oluşumuna neden olur. Özellikle katater infeksiyonlarında, *E. faecalis* izolasyonu *E. faecium*'a göre daha fazladır. *E. faecalis* suşlarına katetere tutunma yeteneğini agregasyon faktörü sağlamaktadır (21).

##### **Feromonlar**

*E. faecalis*'de bulunur. Suşlar arasında plazmid DNA'sının konjugatif transferini kolaylaştıran küçük peptitlerdir. Nötrofiller için kemoatraktan olduklarından infeksiyonlarda inflamatuvar cevabı artırır (8).



### **Lipoteikoik asit**

Enterokokların D grubu antijenini oluşturur. Tümör nekroz faktör ve interferon salınmasına neden olarak, immun cevabın düzenlenmesini sağlar (8).

### **Ekstrasellüler yüzey proteini (Esp)**

İlk kez *E. faecalis* türlerinde tanımlanmıştır. Büyük bir kompleks yüzey proteindir. Karboksi ucu hücre duvarına tutunmayı sağlarken, proteinin iç kısmında tekrarlayan ünitelerden oluşan ve moleküle uzayıp kısalabilme özelliği kazandıran bölge bulunmaktadır. Hücre yüzeyinden uzaklaşma yeteneğiyle organizmanın antikorlardan kaçmasına yardım etmektedir.

### **Jelatinaz**

Jelatinaz enzimi olan ve olmayan izojenik *E. faecalis* suşları ile yapılan çalışmalarda, jelatinaz üreten suşların akut toksik etkilerinin üretmeyen suşlara kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

### **Ekstrasellüler Süperoksit**

*E. faecalis* suşlarının büyük çoğunluğu ve bazı *E. faecium* türleri tarafından sentezlenmektedir. Süperoksit üretiminin bakterinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (21).

### **1.1.4. Enterokokların Neden Olduğu İnfeksiyonlar**

Son yıllarda enterokokların neden olduğu infeksiyonlar belirgin şekilde artmış ve hastane infeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ilk sıralarda yer almaya başlamıştır. Enterokoklar virülansı düşük mikroorganizmalardır. Özellikle hastanede yatan, immün düşkün, yaşlı ve ciddi kronik hastalığı olanlarda hastalık oluşturmaktadır. Tüm enterokok infeksiyonlarının %80-90'ından *E. faecalis*, %5-15'inden ise *E. faecium* sorumludur. *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium* ve *E. raffinosus* gibi diğer enterokok türleri klinik örneklerin %5'inden izole edilmiştir (38).

Üriner sistem infeksiyonu en sık rapor edilen infeksiyondur. İkinci sıklıkta intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar ile cerrahi sonrası yara infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonlarda çoğunlukla patojenitesi yüksek başka bir mikroorganizma ile birliktedir. Üçüncü sıklıkta bakteriyemiler bildirilmiştir. Daha az olarak santral sinir sistemi infeksiyonları, neonatal infeksiyonlar, solunum sistemi infeksiyonları,

diyabetik ayak infeksiyonları, dekübit ülserleri ve yanık infeksiyonlarına neden olur (39).

#### **1.1.4.1. Üriner Sistem İnfeksiyonu**

Enterokoklar, en sık üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. Bu infeksiyonların büyük bölümü hastane kaynaklıdır. ABD’de nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları arasında ikinci en sık etkindir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları çalışmasında enterokoklar beşinci sırada en sık izole edilen etken olarak rapor edilmiştir (40). Uzun süreli sonda kullanımı, özellikle sefalosporinler olmak üzere daha önceden antibiyotik kullanımı, anatomik yapı anomalisi bulunması üriner enterokok infeksiyonları ve kolonizasyonu için risk faktörüdür (41). Bazı enterokok türleri tarafından üretilen agregasyon maddesi renal tübüler hücre kültürlerinde organizmanın adhezyonunu sağlar. Bu faktörün üriner enterokok infeksiyonu gelişiminde rol oynayacağı düşünülmektedir (37). Hemolitik enterokokların böbrek infeksiyonuna neden olma oranları diğer suşlardan daha sıktır. Komplike olmayan sistit, pyelonefrit, renal apse veya prostatit etkeni olabilirler. Hastane dışında komplike olmayan sistit olgularının nadir nedenidir. Enterokokal üriner infeksiyonlarda bakteriyemi gelişmediği sürece mortalite oldukça düşüktür (42).

#### **1.1.4.2. İntraabdominal ve Pelvik İnfeksiyonlar**

İntraabdominal ve pelvik infeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir. Enterokoklar barsakta normalde bulunan diğer fakültatif ve anaerob bakterilerle birlikte etken olarak saptanmaktadır ve bu infeksiyonlarda enterokokların esas rolünün ne olduğu açıklık kazanmamıştır (43). Enterokokların ikinci sıklıkta izole edildikleri infeksiyonlar intraabdominal infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlarda, *Escherichia coli* veya *Bacteroides spp.*’e göre daha az oranda bakteriyemi yaparlar. Siroz veya nefrotik sendromlu hastalarda spontan peritonit ve peritoneal diyalizli hastalarda peritonit etkenidir (22, 41). Saf enterokokal peritonit abdominal cerrahi veya travma komplikasyonu olarak görülür. Akut salpenjit veya endometrit komplikasyonu olarak abse veya bakteriyemi nedeni olabilirler (41, 42). İntraabdominal infeksiyondan kaynaklanan enterokokal bakteriyemilerde mortalite %40’tır (44).

#### **1.1.4.3. Bakteriyemi**

Enterokokkal bakteriyemilerin %78'i nozokomiyaldir. Nozokomiyal bakteriyemilerin ellide birinde endokardit vardır. Hastane dışında gelişen bakteriyemilerin ise 1/3'ünde endokardit vardır (44, 45). Polimikrobiyal bakteriyemilerde en sık rastlanan Gram pozitif bakterilerdir. Enterokokların üçüncü sıklıkta neden olduğu infeksiyonlardır. Enterokoklar, pozitif kan kültürlerinin yaklaşık %5'inden izole edilirler (46). Enterokokal bakteriyeminin en sık nedeni üriner sistem infeksiyonlarıdır (%19-24). Diğer önemli kaynakları ise intraabdominal infeksiyonlar, hepatobiliyer sistem, özellikle diyabetik ayak ve dekübit ülserleri olmak üzere deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile intravasküler kateter ve yanık yaralarıdır (41, 46). Solunum yolları ise enterokokkal bakteriyemiye çok nadiren sebep olur. Bakteriyemiye bağlı, mortaliteyi değerlendirmek zordur. Hastaların çoğunda altta yatan ciddi bir hastalık olduğundan mortalitenin ne kadarından enterokokların sorumlu olduğu tartışmalıdır. Ancak böyle durumlarda mortalite %50'nin üzerindeyken tek başına enterokokal bakteriyemilerde ise mortalite oranı yaklaşık %28'dir (39).

#### **1.1.4.4. Endokardit**

Enterokoklar, bakteriyel endokarditlerin %5-15'ini oluşturur. Tüm endokarditlerin üçüncü en sık nedenidir. Endokardit, altta yatan bir kapak hasarı, prostetik kapak, damar içi ilaç kullanma alışkanlığı gibi predispozisyon varlığında gelişebileceği gibi, hazırlayıcı bir faktör olmadan da gelişebilir (39, 44). En sık genitoüriner sorunları ve dejeneratif kalp hastalığının arttığı 50 yaş ve üzeri popülasyonda rastlanır. Kadınlarda ise çocuk doğurma yaşında sıktır (39, 44). Enterokoklar, prostetik kapak endokarditlerinin %6-7'sinden sorumludur. Çoğunlukla sol taraf endokarditine neden olur ve mitral kapak, aort kapağına göre daha sık tutulur. Buna ilaç bağımlılarında görülen endokarditler de dahildir. Normal kapak endokarditine de neden olabilir (47). Aort kapak endokarditi daha yüksek oranda cerrahi girişim gerektirir. Subakut seyirlidir. Tüm enterokokal endokarditlerde en sık izole edilen suş *E. faecalis*'tir. Bunu *E. faecium* izler (48).

#### **1.1.4.5. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları**

Enterokoklar nadiren sellülit veya derin yumuşak doku infeksiyonlarına neden olurlar. Diyabetik ayak infeksiyonları, dekübitis ülseri, yanık, vasküler

yetmezlik gibi yumuşak doku hasarı üzerinde ortaya çıkan infeksiyonlardan, çoğunlukla anaeroblar ve Gram negatif basillerle birlikte izole edilirler. İnvazyon yapmazlar, çok seyrek olarak bakteriyemi yapabilirler (39).

#### **1.1.4.6. Menenjit**

Yenidoğan dönemi dışında enterokok menenjiti nadirdir. Genellikle santral sinir sisteminde anatomik bir defekt, geçirilmiş beyin cerrahi girişimi veya kafa travması gibi predispozan faktörlerin varlığında görülmektedir (22, 49). Çocuklarda gelişen menenjitlerde ise çoğunlukla altta yatan nöral tüp defekti ve hidrosefali vardır (21). BOS'ta 200/mm<sup>3</sup>'den az lökosit vardır (7, 41). Menenjit, enterokok endokarditli hastalarda gelişen bakteriyeminin nadir bir komplikasyonu olarak da oluşabilir. AIDS ve akut lösemi dahil ciddi immün yetmezlikli hastalarda menenjit bazen enterokok bakteriyemisi tablosunu karıştırır (47).

#### **1.1.4.7. Yenidoğan sepsisi**

Menenjit veya bakteriyemi ya da ikisi ile birlikte, solunum güçlüğü, letarji ve ateşle karakterize, uygun antibiyotik tedavisine iyi cevap veren bir tablodur (41). Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, özellikle de nazogastrik tüple beslenme, intravasküler kateter bulunması gibi durumlarda *E.faecalis* veya *E. faecium*'un etken olduğu sepsis salgınları bildirilmiştir (3, 48, 50).

#### **1.1.4.8. Solunum yolu infeksiyonları**

Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi (özellikle sefalosporinler) ve enteral beslenme uygulanan hastalarda nadiren enterokok pnömonisi gelişebilmektedir. Enterokokların neden olduğu solunum yolu infeksiyonu sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir (3).

#### **1.1.4.9. Diğer infeksiyonlar**

Enterokoklar diyabetik hastalarda endoftalmite neden olabilir (41). İleri yaş ve kronik hastalığı olanlarda periodontitis gibi oral kavite infeksiyonlarına da nadiren yol açabilir (21).

Enterokoklar nadiren diyabetik olan veya olmayan kişilerde kronik osteomyelite neden olur. Primer enterokokkal osteomyelitten ziyade süperinfeksiyon şeklindedir (41, 47).

### 1.1.5. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci

1970'li yıllarla birlikte enterokokların hastane infeksiyonu etkenleri arasındaki yeri ve önemi artmıştır. Bu artışın en önemli nedenlerinden biri enterokokların hastanelerde sıklıkla kullanılan 3. kuşak sefalosporinler gibi birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençli olmaları, ayrıca kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmalarıdır (49, 51).

Enterokoklarda antimikrobiyal direnç intrensek (kromozomal) ve ekstrensek (kazanılmış) direnç olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir (Tablo 2) (3).

**Tablo 2.** Enterokoklarda antimikrobiyal direnç

<b>İntrensek (kromozomal)</b>	Aminoglikozid direnci (düşük düzeyde)
<b>Direnç</b>	Beta laktamlar ( relatif olarak yüksek MİK değerleri) Linkozamidler (düşük düzeyde) Trimetoprim-sülfametaksazol ( sadece in vivo) Quinupristin/dalfopristin (sadece <i>E. faecalis</i> )
<b>Ekstrensek (kazanılmış)</b>	Aminoglikozid direnci (yüksek düzeyde)
<b>Direnç</b>	Beta-laktamlar ( PBP'lerde değişiklik) Hücre duvarına etkili ajanlar (tolerans) Florokinolonlar Linkozamidler (yüksek düzeyde) Makrolidler Penisilin ve ampisilin (beta laktamaz) Rifampin Tetrasiklinler Vankomisin Quinupristin/dalfopristin Linezolid

#### 1.1.5.1. İntrensek (Kromozomal) Direnç

Bu direnç tipi türe özgüdür ve tüm enterokok türlerinde bulunan kromozomal direnci ifade eder. Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozomidlere, trimetoprim-sulfometaksazole (TMP-SMX), aminoglikozidlere (düşük düzeyde), kinopristin/dalfopristine karşı kalıtsal olarak dirençlidirler (45,52).

**Beta-Laktam Antibiyotiklere İntrensek Direnç:** Enterokoklardaki intrensek penisilin direnci beta-laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren penisilin bağlayıcı protein (PBP) 5 enziminin varlığına bağlıdır. *E. faecium* suşlarının %85-90'ı ampisiline dirençli duruma gelmiştir. *E. faecalis* suşlarında ise ampisilin direnci sadece %2-3 oranındadır. *E. faecalis* çoğu streptokoka kıyasla penisilinlere 10-100 kat az duyarlı iken *E. faecium* ise *E. faecalis*'ten en az 4-16 kat daha az duyarlıdır (22). Yarı sentetik ve penisilinaza dirençli beta-laktam grubu antibakteriyel ilaçlara da direnç, oldukça yüksek bulunmuştur (38). Fontana ve arkadaşlarının çalışmasına göre, bir *E. faecium*'un PBP-5 üretme yeteneğinin kaybı, bu yüksek penisilin dirençli suşun, penisiline aşırı duyarlı hale gelmesine sebep olur (53). Enterokoklar beta-laktam antibiyotiklere karşı karakteristik olarak tolerans gösterirler. Yani tedavi dozunda MBK/MİK (minimal bakterisid konsantrasyon/minimal inhibitör konsantrasyon) oranı 32'nin üzerindedir. Dolayısıyla beta-laktam antibiyotikler enterokoklara karşı bakterisidal değil, bakteriyostatik etkilidir (49). Üriner sistem infeksiyonları gibi bazı infeksiyonlarda tek başına kullanılabilirler de, menenjit, endokardit gibi bakterisidal aktivite gerektiren infeksiyonlarda standart kombinasyon tedavisi kullanmak gereklidir. Bu antibiyotiklerin aminoglikozidlerle kombinasyonu sinerjistik bakterisidal etki göstermektedir (34).

**Aminoglikozid Antibiyotiklere İntrensek Direnç:** Enterokoklar düşük düzeyde aminoglikozid direnci gösterirler. Bu tip dirençte iki mekanizma söz konusudur. Birinci mekanizma tüm enterokok türlerinde bulunur ve bakteri duvarının bu grupta bulunan antibakteriyel ilaçlara karşı geçirgenliğinin az olmasından kaynaklanır. İkinci mekanizma sadece *E. faecium*'da bulunur. *E. faecium* aac6'-li geni tarafından kodlanan 6'asetiltransferaz (AAC-6') enzimine sahiptir. Bu enzim aminoglikozid yapısındaki bir amino grubunun asetil CoA'ya bağımlı olarak asetilasyonuna yol açar. Böylece sitoplazmaya geçen ilaç inaktive edilir. Enzim kanamisin, netilmisin, sisomisin, isepamisin ve tobramisinini modifiye eder. Ancak gentamisine etkisi yoktur (54). Aminoglikozid grubu antibakteriyel ilaçlar, beta-laktam antibiyotik ya da vankomisin gibi hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotikler ile kombine edilecek olursa, zedelenen hücre duvarından bu gruptaki antibakteriyeller daha kolay geçeceğinden MİK değerleri önemli ölçüde düşecektir.

Enterokoklara karşı, beta-laktam veya glikopeptid grubu antibakteriyel ilaçlar ile aminoglikozid grup ilaçların kombinasyonunun sinerjistik mekanizması bu şekilde açıklanmaktadır (49).

**Trimetoprim–Sülfametoksazol:** Enterokoklar in vitro olarak trimetoprim-sülfametaksazole duyarlı bulunsalar bile ekzojen folinik asit, dihidrofolat ve tetrahidrofolatı kullanabildiklerinden bu ajan in vivo olarak etkisizdir (54). Bu nedenle antibiyotik duyarlılık deneylerinde TPM-SMX kullanılmamalıdır.

**Linkozamidler:** Enterokoklar linkozomid grubu antibiyotiklere de düşük düzeyde intrensek olarak direnç göstermektedirler (54).

**Quinupristin/dalfopristin:** *E. faecalis* intrensek olarak quinupristin /dalfopristin dirençlidir.

#### 1.1.5.2. Ekstresek (Kazanılmış) Direnç

Kazanılmış direnç genellikle bir DNA mutasyonu ya da yeni bir DNA segmentinin transferi sonucunda gelişir. Bu mutasyon sonucu oluşan dirençli genler enterokoklar arasında veya başka mikroorganizmalara transfer edilebilir. Buda yeni direnç determinantlarının kazanılmasını kolaylaştırır. Enterokoklarda yeni DNA segmenti transferinden en sık sorumlu olan mekanizma konjugasyondur. Başka mikroorganizmalar için tanımlanmış olan transduksiyon ve transformasyon gibi mekanizmalar enterokoklarda doğal koşullarda DNA transferine neden olmaz (21).

**Aminoglikozid Antibiyotiklere Kazanılmış Yüksek Düzeyde Direnç:** Enterokoklarda kazanılmış yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (YDAD) yaygındır. YDAD 3 temel mekanizma ile meydana gelir (54).

1. Ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklik: Bir ribozomal proteinde oluşan tek bir aminoasit değişikliği, o ribozomun antibiyotiğe karşı düşük afinite göstermesine neden olur. Enterokoklarda bildirilen ve ribozomal bağlanma bölgesinde değişiklikle birlikte olan bu direnç yalnız streptomisine karşı gelişir. Klinik olarak oldukça nadirdir ve diğer aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmamaktadır (38).

2. Aminoglikozid transportunun değişmesi: Aminoglikozid transportunun değişmesi ile oluşan direnç de nadir görülmekte ve kromozomal genlerle kontrol edilmektedir (54).

3. Aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi: Enterokoklarda YDAD'nde en sık görülen mekanizma aminoglikozid modifiye edici enzim üretimidir. Bu enzimleri kodlayan genler plazmid ve transpozon kaynaklıdır (38, 54). Aminoglikozid modifiye edici enzimler, sitoplazmaya geçen ilaçları inaktive edecek miktarlarda sitoplazmada bulunurlar. Üç tip aminoglikozid modifiye edici enzim bulunmaktadır; bunlar asetiltransferaz, adeniltransferaz, fosfotransferazdır (38). Aminoglikozid modifiye edici enzimleri kodlayan direnç geni gentamisin, kanamisin ve netilmisinde bulunur. Ancak streptomisinde yoktur (54). Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci varlığında, kombine tedavide sinerjizmden söz edilemez (38, 54). Gentamisine yüksek düzeyde direnç gösteren bir suşun streptomisin dışında diğer tüm aminoglikozidlere yüksek düzeyde dirençli olduğu unutulmamalı ve bu suşlar streptomisin direnci yönünden araştırılmalıdır. YDAD saptamak için disk difüzyon, agar dilüsyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır.

**Kloramfenikol direnci:** Direnç genlerinin bir enterokoktan diğerine transferi ilk olarak 1964 yılında gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda enterokokların %20–42'sinin kloramfenikole dirençli olduğu ve dirençten en sık sorumlu mekanizmanın kloramfenikol asetil transferaz üretimi olduğu bildirilmiştir.

**Eritromisin direnci:** Enterokoklarda çok sık görülen diğer bir direnç türüdür ve genellikle ermB geni ile ilişkilidir. Bu gen, rRNA'nın metilasyonundan sorumludur. Metilasyon nedeniyle eritromisin ribozomlara bağlanamaz. Aynı mekanizma, klindamisine yüksek düzeyde dirençten de sorumludur. ErmB geni, Tn917 transpozonunun bir parçası olarak çeşitli plazmidler üzerinde taşınabilir (22).

**Tetrasiklin direnci:** Enterokoklarda tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençten sorumlu olan çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlardan tetM geni Tn916 transpozonu üzerinde taşınır. Enterokoklardaki diğer tetrasiklin direnç genleri tetO ve tetN dir. Bu genler muhtemelen tetrasiklinlerin ribozomlar üzerindeki etkisini inhibe eder. TetL geni ise enterokokal bir plazmid üzerinde taşınır. Bu direnç geni mikroorganizma tetrasiklinle karşılaştığında amplifiye olur. TetL geni tetrasiklinlerin hücre dışına pompalanmasını sağlayan aktif transport sistemini de kodlar (22).

**Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Kazanılmış Direnç:** Enterokokların iki ayrı direnç mekanizması ile beta-laktam antibiyotiklere direnç kazandığı saptanmıştır. Bunlardan biri *E. faecium* suşlarında görülen, kromozomal olan ve



penisilin afinitesinin azalması sonucu PBP 5'in miktarının artması ile ortaya çıkan dirençtir (55). İkinci direnç mekanizması ise beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamaz oluşturan suş ilk olarak 1981 yılında ABD'de tanımlanmıştır (54, 55). Bu 1983 yılında Murray ve arkadaşları tarafından bir makalede yayınlanmıştır (50). *E. faecalis* suşlarında beta-laktamaz daha sıktır. DNA hibridizasyon çalışmaları enterokok suşlarının ürettiği beta-laktamaz enziminin *Staphylococcus aureus*'un plazmid kaynaklı beta-laktamazı ile benzer olduğunu göstermiştir. Ancak üretimi devamlıdır. Çünkü indüklenebilir beta-laktamaz üretimini kontrol eden genler enterokoklara transfer edilememektedir. Nitrosefin testi gibi bir beta-laktamaz testi kullanılarak bu suşlar tanımlanabilir. Beta laktamaz üreten enterokok suşlarının büyük çoğunluğunda, yüksek düzeyde gentamisin direnci de tespit edilmiştir (56). Yapılan araştırmalarda beta laktamazı ve aminoglikozidleri inaktive eden enzimleri kodlayan genlerin, aynı plazmid üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (57).

Sonradan kazanılmış direncin önemli bir şekli de hücre duvarı aktif ajanlara karşı gelişen toleranstır. Enterokok izolatlarının çoğu beta laktamlara, vankomisin ve teikoplanin de dahil diğer hücre duvarına etkili ajanlara karşı tolerans göstermektedir. Kısa süreli maruziyet, hızla tolerans kazanılmasına ve bu ajanların enterokoklara karşı bakteriyostatik etki oluşturmaya neden olmaktadır. Üriner sistem infeksiyonlarında tek başına kullanılabilirler de menenjit, endokardit gibi bakterisidal etki gereken olgularda bir aminoglikozid ile kombine edilerek sinerjistik bakterisidal etki sağlanmaktadır (34).

#### **1.1.6. Glikopeptid Antibiyotiklere Karşı Direnç**

Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere 1980'li yıllarda direncin ortaya çıkması üzerine vankomisin uzun yıllar tek uygun antibiyotik olarak kullanılmıştır (51). VRE'ler ilk kez 1988'de Uttley ve arkadaşları tarafından İngiltere'den bildirilmiş, bunu daha sonra diğer Avrupa ülkeleri ve ABD izlemiştir (21). ABD'de aşırı antibiyotik kullanımı ve artan kolonizasyon VRE direncinin ortaya çıkmasında en önemli nedendir. Avrupa'da ise hayvanlarda büyümeyi artırıcı faktör olarak kullanılan ve bir glikopeptid türevi olan avoparsin kullanımı vankomisin direncinin yükselmesine neden olan en önemli etkendir (21).

Enterokoklarda peptidoglikan sentezi için 2 D-alanin molekülünün bir ligaz enzimi tarafından birbirine bağlanması, oluşan D-ala-D-ala'nın UDP-N-asetil muramil-tripeptide eklenerek UDP N-Asetil muramil-pentapeptidin oluşması ve bunuda transglikozilasyon yoluyla mevcut peptidoglikanın eklenmesi gerekmektedir (58). Glikopeptid antibiyotikler hücre duvarı sentezinde peptidoglikan polimerlerini oluşturacak prekürsörlerin D-ala-D-ala terminal ucuna bağlanıp çoğalmakta olan peptidoglikan zincirine eklenmelerini ve çapraz peptid bağlarının oluşmasını engelleyerek peptidoglikan sentezinin transglikozilasyon aşamasını inhibe eder. (59).

Vankomisin dirençli enterokoklar ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirir ve D-ala-D-ala-laktat veya D-ala- D-ala-serin meydana getirir. Böylece bu uca vankomisin bağlanma yeteneği çok azalır ve hücre duvarı sentezi devam eder. Direncin sınıflandırılması önceleri izolatların MİK değerlerine göre yapılmaktaydı. Günümüzde ise sınıflandırma spesifik ligaz genlerinin varlığına göre yapılmaktadır. VanA, VanB ve VanD tipi direnç; D-ala-D-ala-laktat üretimi ile ilişkili iken VanC ve VanE tipi direnç ise D-ala-D-ala-serin üretimi ile ilişkilidir (49, 52)

Enterokoklarda bugüne kadar glikopeptidler için tanımlanmış altı direnç fenotipi mevcuttur. VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG fenotipidir. (Tablo 3)

#### **1.1.6.1. Van A Tipi Direnç**

Tüm glikopeptid direnç tipleri arasında en ayrıntılı olarak incelenmiş olanıdır. VanA izolatları hem vankomisine ( $MIC \geq 64 \mu\text{g/ml}$ ) hem de teikoplanine ( $MIC \geq 16 \mu\text{g/ml}$ ) yüksek düzeyde dirençlidir. Bu dirençten esas olarak Tn1546 transpozonu ve bu transpozonla ilişkili elemanlar üzerinde taşınan VanA gen kümesi sorumludur. VanA gen kümesinin hem transfer edilebilen hem de transfer edilemeyen plazmidler ve bakteriyel kromozomlar üzerinde bulunabildiği bildirilmiştir. VanA geni esas olarak *E. faecium*'da tanımlanmıştır. Ancak başta *E. faecalis* olmak üzere, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus* ve enterokok dışı bazı türlerde bulunduğu gösterilmiştir (51, 60, 61).

Tn 1546 transpozonu 9 ayrı gen içermektedir. Bu genlerden ikisi tranpozaz ve rezolvaz aktivitesi gösterir. Bu iki gen Tn1546'nın transpozisyonundan, transpozon üzerindeki diğer genler (VanR, VanS, VanH, VanA, VanX, VanY, VanZ) ise

glikopeptid direncinden sorumludur. Bu genler *E. faecium*' da plazmid üzerindedir. VanR ve VanS iki komponentli bir regülatör sistem oluşturur. VanS glikopeptidlerin ortamdaki varlığı veya etkileri ile ilişkili sinyali saptayarak sinyali iletir. Buna bağlı olarak VanR kendi promoter bölgesini ve VanH, VanA, VanX promoter bölgesini aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda VanH, VanA ve VanX genlerinin transkripsiyonu gerçekleşir. VanH bir dehidrogenazdır ve pruvatu D-laktata redükte eder. Ligaz olan VanA, D-laktatı D-ala-D-ala-lac sentezinde substrat olarak kullanır. Ancak vankomisine duyarlı olan normal D-ala-D-ala prekürsörü, ortamda bulunduğu sürece D-ala- D-lac sentezi ile yüksek düzeyde vankomisin direnci oluşamaz. VanX bir D,D-dipeptidazdır ve ortamda bulunan D-ala-D-ala'nın hidrolizinden sorumludur. VanY ise bir D,D karboksipeptidazdır ve görevi pentapeptid prekürsörlerin D-ala terminalini uzaklaştırmaktır. Vankomisin ve teikoplaninin geride kalan tetrapeptid prekürsör için afinitesi düşüktür. VanZ nin vankomisin direncindeki rolü tam olarak bilinmemekte, teikoplanin direncinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır. VanZ, VanA fenotipinin ekspresyonu için mutlak gerekli değildir (51, 60).

İndüklenebilir VanA direncinde yalnızca vankomisin varlığında oluşan PBP lerin artışı sonucunda beta-laktam antibiyotiklere karşı hipersensitivite meydana gelir. Bu da vankomisin dirençli enterokokların tedavisinde vankomisin ile beta-laktam kombinasyonunun başarısını açıklamaktadır (62).

#### **1.1.6.2. Van B Tipi Direnç**

VanB tipi glikopeptid direnci VanA ligaza yapısal olarak benzerlik gösteren VanB ligazı ile oluşmaktadır. Van B proteini D-ala-laktat ile sonlanan peptidoglikan prekürsörleri sentezini sağlar (63). Ligaz geni kromozomal yerleşimlidir, ancak transpozon (Tn 1547, Tn 5382) veya plazmid üzerinde transfer edilebilir (64). VanA'da mevcut genlerden altı tanesi vanZ hariç VanB'de mevcuttur. VanB gen kümesinde görevi tam olarak anlaşılammayan VanW geni mevcuttur. Bu tip dirence sahip suşlar vankomisine değişik düzeylerde direnç gösterir (MİK 4-1024 µg/mL), teikoplanine ise duyarlıdırlar. Direnç sadece vankomisin tarafından indüklenebilmektedir. Vankomisin ile indüklenen kökenler teikoplanine de direnç gösterebilirler. Ayrıca bu suşlarda glikopeptid tedavisi altında teikoplanin direnci geliştiği de gösterilmiştir (51, 60, 61). Van A'dan farklı olarak VanB tipi direnç

sadece *E. faecium* ve *E. faecalis*'te saptanmıştır. Nadiren *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* ve enterokok dışı bazı türlerin de VanB gen kümesi taşıdığı bildirilmiştir.

#### **1.1.6.3. Van C Tipi Direnç**

VanC direnç fenotipinde vankomisine düşük düzeyde direnç varken teikoplanin ise duyarlıdır. VanC tipi direnç, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve *E. flavescens* suşlarında görülen intrensek bir direnç türüdür. Yapısal olarak indüklenemez ve transfer edilemezler. Bu suşlarda hemen her zaman VanC geni bulunmasına rağmen vankomisin için MİK değeri genellikle 8-16 µg/ml arasındadır (intermediate). Bu direnç fenotipinin VanC-1, VanC-2 ve VanC-3 olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır ve genlerin türe spesifik olduğu düşünülmektedir. VanC-1 *E. gallinarum*'da, VanC-2 *E. casseliflavus*'ta, VanC-3 ise *E. flavescens*'te daha sıktır. *E. casseliflavus* ile *E. flavescens*'in yüksek olasılıkla aynı türü temsil ettiği kabul edilmektedir ve VanC-2 ile VanC-3 ün %98 oranında benzer olduğu gösterilmiştir. VanC-1, VanC-2 / VanC-3 ile %73, VanA veya VanB ile %37-39 oranında benzerlik gösterir. Kromozom üzerinde lokalize olan VanC operonu beş genden oluşmaktadır. VanH ve VanHB nin homoloğu olan VanT hücre zarına bağlı bir serin rasemaz enziminin kodlanmasından ve D-Ser sentezinden sorumludur. VanC gen kümesinde VanXYC, dipeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerini kodlar. VanRC ve VanSC nin aminoasit dizileri VanR ve VanS ye sırasıyla %50 ve %42 oranında benzerlik gösterir. Fonksiyonları ise aynıdır. VanC gen kümesi D-ala-D-ser ile sonlanan peptidoglikan prekürsörlerinin sentezinden sorumludur. Buna ek olarak *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* da D-ala-D-ala sentezleyen bir sistem de bulunmaktadır. VanC fenotipinde vankomisine düşük düzeyde ve değişken direnç görülmesinin nedeni her iki sistemin birlikte bulunmasıdır. Daha fazla miktarda D-ala-D-ala üreten suşlar vankomisine daha duyarlıdır (51, 60, 61).

#### **1.1.6.4. Van D Tipi Direnç**

İlk kez 1991 yılında bir *E. faecium* suşunda tanımlanmış bir direnç tipidir. VanD geni kromozomal bir lokalizasyona sahiptir ve transfer edilemez. VanD tipi direnç taşıyan suşlar vankomisine (MİK=64-256 µg/ml) ve teikoplanine (MİK=4-32 µg/ml) dirençlidir. *E. faecium* BM4339 üzerinde yapılan çalışmalar, peptidoglikan prekürsörün D-ala-laktat ile sonlandığını göstermiştir. Direnç mekanizması VanA ve VanB ye benzerdir. Van D ligaz %67 oranında Van A ve Van B ligaz ile benzerlik

göstermektedir. Ancak VanD suşlarında D,D dipeptidaz aktivitesi saptanmamıştır, karboksipeptidaz aktivitesi ise düşük düzeydedir. D,D-dipeptidaz aktivitesi bulunmamasına rağmen vanD gen kümesi vanXD, vanRD, vanSD, vanHD genlerini içermektedir (65, 66).

#### **1.1.6.5. Van E Tipi Direnç**

*E. faecalis* BM4405 izolatında tanımlanmıştır. Düşük düzeyde vankomisin direnci (MİK 16 µg/mL) vardır. Teikoplanine duyarlıdır (MİK 0,5 µg/mL). VanE geni kromozom üzerine lokalizedir ve transfer edilemediği bilinmektedir. Vankomisin direnci D-ala-D-ser ile sonlanan peptidoglikan prekürsörlerinin sentezi ile ilişkilidir Bu yeni direnç fenotipi VanC tipi dirence ile benzerlik gösterir. Ancak VanE tipi direncin genetik belirleyicisi farklıdır ve intrinsek bir direnç tipi değildir (38, 49). VanE ligazın aminoasit dizilimi Van C ligazı ile (%55), VanA ligazı ile (%45), VanB ligazı ile (%43), ve VanD ligazı ile (%44) oranında benzerlik göstermektedir (67).

#### **1.1.6.6. Van G Tipi Direnç:**

VanG tipi direnç ilk olarak *E. faecalis* WCH9 suşunda tanımlanmıştır. Tipik olarak vankomisine düşük düzeyde (MİK=16µg/ml) direnç gözlenirken, teikoplanine duyarlıdır (MİK=0,5 µg/ml). Nadir görülen bir direnç tipi olup transfer edilemez (49). Van G gen kümesinin ürünü diğer van genlerinin ürünlerine %50'den daha az aminoasit dizilim benzerliği gösterilmektedir (68).

#### **1.1.6.7. Vankomisine Bağımlı Enterokoklar (VDE)**

Bu ilginç fenomen hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'da tanımlanmıştır. Bu suşlar hem vankomisine dirençlidir hem de vankomisin olmadan üreyememektedir. İlk suş 1993 yılında uzun süre hastanede yatan geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış bir hastanın idrar kültüründen üretilmiştir. Bu vakadan sonra Van A ve Van B tipi VDE'ler de bildirilmiştir. Bildirilen tüm vakaların ortak özelliği vankomisin veya geniş spektrumlu bir antibiyotik tedavisi ve daha önceden izole edilmiş bir VRE hikayesi bulunmasıdır. Bu VRE ile VDE "pulsed field gel" elektroforezi ile benzer DNA paterni göstermişlerdir. Bu fenomen bakterinin doğal ligaz genlerinde mutasyon sonucu D-ala-D-ala sentezi yapılamadığı, ancak vankomisin varlığında Van A veya Van B ligazı kullanılarak hücre duvarı yapımında D-ala-D-lac kullanıldığı şeklinde açıklanmaktadır (51, 69, 70).

**Tablo 3:** Enterokoklarda glikopeptid direnç fenotiplerinin özellikleri

	<b>VanA</b>	<b>VanB</b>	<b>VanC</b>	<b>VanD</b>	<b>VanE</b>	<b>VanG</b>
<b>Peptidoglikan prekürsör</b>	D-ala-D-ala-Lac	D-ala-D-ala-Lac	D-ala-D-ala-Ser	D-ala-D-ala-Lac	D-ala-D-ala-Ser	D-ala-D-ala-Lac
<b>Ligaz geni</b>	vanA	vanB	vanC1, vanC2, van C3	vanD	vanE	vanG
<b>Direnç geninin kaynağı</b>	kazanılmış	kazanılmış	yapısal	kazanılmış	kazanılmış	kazanılmış
<b>Vankomisin MİK mg/L</b>	64 ->1000	4 ->1000	8 - 16	64 - 256	16	16
<b>Teikoplanin MİK mg/L</b>	16 - 512	0.5 ->32	0.5 - 1	4 - 32	0.5	0.5
<b>Direnç geninin bulunduğu türler</b>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. durans</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavesces</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
<b>Transfer edilebilirlik</b>	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
<b>Yer</b>	Tn 1546 Tn 5482	Tn 1547 Tn 5382	Kr	Kr	Kr	Kr

### 1.1.7. Enterokok İnfeksiyonlarında Tedavi:

Birçok antibiyotiğe intrensek veya sonradan kazanılmış dirençli olmaları nedeniyle enterokoklarda tedavi problemlili ve seçilecek ilaçlar sınırlıdır (51). Çoğu antibiyotik klinik uygulamada bakterisidal konsantrasyonlarda olmadığından enterokokal infeksiyonların tedavisi karmaşıktır (71). Beta-laktamaz üretimi, yüksek düzeyli aminoglikozid ve penisilin direnci geliştirmeleri ve glikopeptidlere direnç görülmesi klinisyenin tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Penisilin G, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar, klinik olarak erişilebilir konsantrasyonlarda enterokokların çoğuna bakteriyostatik etkilidir. Enterokok infeksiyonlarında bakterisidal etki klasik olarak bu hücre duvarına etkili ajanlardan biri ile aminoglikozid kombine edilmesi ile elde edilir (3).

İmmun sistemi baskılanmamış konakta oluşan üriner sistem, peritonit, yumuşak doku infeksiyonu gibi derin yerleşimli ve intravasküler olmayan infeksiyonlarda bakterisid etki gerektirmeyen tek antibiyotik ile tedavi yeterlidir. Bu infeksiyonlarda penisilin, ampisilin veya amoksisilin'den herhangi biri kullanılabilir. Önerilen tedavi süresi 7-14 gündür.

Yüksek düzeyde penisilin direncine sahip suşlarla olan infeksiyonlarda ve penisiline allerjisi olanlarda vankomisin veya teikoplanin kullanılabilir. Çoğu enterokok suşu nitrofurantoin duyarlı olduğundan (%90-96) üriner sistem enfeksiyonlarında nitrofurantoin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Enterokoklara karşı in vitro aktivitesi olan fosfomisin de bazı üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilir (3, 26). Kinolonlar da nitrofurantoin gibi tek başına üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilir. Levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin enterokoklara karşı in vitro olarak siprofloksasinden daha fazla etkilidir. Fakat bu ajanların aktiviteleri siprofloksasine dirençli suşlarda azalmaktadır. Eritromisin ve diğer makrolidler de enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Ancak özellikle ABD'de suşların %80-90'ında eritromisin direnci mevcuttur. Rifampisin'in tek başına kullanımı direnç gelişimine neden olacağından monoterapi şeklinde rifampisin kullanılmasından kaçınılmalıdır (54). Enterokok suşlarına karşı sadece bakteriyostatik etki gösteren tetrasiklin ve kloramfenikol de alternatif ajanlardır (3, 50).

Endokardit ve menenjitte kombine tedavi tercih edilmelidir. Komplike olmayan bakteremilerde eğer altta yatan ciddi bir hastalık yoksa monoterapi yeterli olabilir. En sık tercih edilen kombinasyon penisilin ve gentamisin kombinasyonudur. Penisilin yerine ampisilin, gentamisin yerine de streptomisin tercih edilebilir. Penisilin allerjisi varsa penisilin yerine vankomisin kullanılmalıdır. Endokardit tedavisinde günlük gentamisin dozunun iki veya üçe ve streptomisin dozunun ikiye bölünerek verilmesi önerilmektedir. Enterokokların neden olduğu endokarditlerin tedavisinde dört haftalık süre genellikle yeterlidir. Ancak semptom süresi üç aydan daha uzun hastalarda, relapslarda, mitral ve prostetik kapak tutulumunda altı hafta süreli tedavi önerilmektedir. Menenjitlerde ise iki-üç hafta süren tedavilere yanıt alınmaktadır (3, 29). VRE karşı afinitesi ve BOS içine penetrasyonu oldukça iyi olan

linezolid enterokoklara karşı bakteriyostatik olmasına rağmen VRE menenjitinde kullanılabilir (3).

Endokarditin eşlik etmediği enterokok bakteriyemilerin çoğunun geçici olması ve kendi kendini sınırlaması nedeniyle kombinasyon tedavisinin gerekliliği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Ancak enterokok bakteriyemili ciddi hastalarda veya monoterapiye yanıt alınamayanlarda kombine tedavi uygulanabilir (3). Beta-laktamaz üreten enterokok infeksiyonlarında, imipenem ve beta-laktamaz inhibitörleri ile penisilinlerin kombine olduğu ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam gibi ilaçlar kullanılabilir. Vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar da beta-laktamaz üreten suşların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde yer alabilir (3, 15).

Yüksek düzeyli penisilin dirençli suşlarda penisilin-aminoglikozid kombinasyonu ile sinerjistik etkileşim elde edilebilmesi için serum penisilin konsantrasyonunun, MİK değerinin iki katı olması gerekmektedir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi ile bakteriyostatik veya bakterisidal etkileşim elde edilmesi, penisilin direncinin derecesi ile ilişkilidir. Bakterisidal etkileşim MİK <50µg/mL olduğunda sağlanabilir. Ancak yüksek düzeyli aminoglikozid direncinin de birlikte olması, bakterisidal tedaviyi, penisilinlerin MİK değerine bakılmaksızın olanaksız hale getirir (15). Aminoglikozidlere yüksek düzeyli dirence sahip suşların neden olduğu bakterisidal tedavi gerektiren infeksiyonlarda, en iyi tedavi seçeneğinin ne olduğu henüz bilinmemektedir. Endokarditlerde daha uzun süreli (8-12 hafta) yüksek doz ampisilinin veya penisilin, tek başına sürekli infüzyonu yararlı olabilir (3, 15).

VRE izole edilen hastalarda tedaviye başlamadan önce, kolonizasyon-infeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Lokal veya sistemik infeksiyon bulgusu olmayan hastada yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmadan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olarak değerlendirilmelidir ve antibakteriyel tedaviye gerek yoktur (15). Glikopeptidlere dirençli enterokoklarla gelişen infeksiyonlar, en zor tedavi edilen enterokokal infeksiyonlardır. Direnç fenotipine göre vankomisin veya teikoplanin kullanılabilirdiği gibi, sinerjik etki oluşturabildiğinden glikopeptid ile bir beta-laktam kombine de edilebilir. Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozid üçlü kombinasyonu da seçenekler arasındadır.



Vankomisine dirençli *E. faecalis* infeksiyonları, penisilin alerjisi olmayan hastalarda, 8-12 g/gün ampisilin dozları ile etkin olarak tedavi edilebilir. Vankomisine dirençli *E. faecium* ise penisilin ve ampisiline daha dirençlidir. Ampisilin için MİK değeri 64µg/ml ise yüksek dozlarda ampisilin tedavide etkili olabilir. MİK değeri 100µg/ml'nin üzerinde olan *E. faecium* suşlarında ise yeterli serum seviyesi sağlanamaz (15). Hem penisiline yüksek düzeyde dirençli hem de vankomisine dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda hayvan modellerinde ampisilin, vankomisin ve gentamisin kombinasyonu ile bakterisidal etki olduğu gösterilmiş ancak klinik etkinliği kanıtlanmamıştır. Van B fenotipi VRE'lar in vitro teikoplanine duyarlı olsalar da tedavi sırasında bu ajana direnç geliştirebildiğinden endokardit olgularında teikoplanin ve aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmelidir (3, 72).

Yeni geliştirilen antibiyotiklerden bazıları [kinopristin-dalfopristin, linezolid, everninomisin, tigesiklin, LY3328 (yeni bir glikopeptid türevi)] çoğul dirençli enterokokların tedavisi için çok olmasa da umut vericidir. Kinopristin-dalfopristin, vankomisine dirençli ciddi *E. faecium* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan streptogramin grubundan bir antibiyotiktir. İlaç, kinopristin (streptogramin B) ve dalfopristin (streptogramin A) denen iki sinerjistik parçadan oluşur. *E. faecalis* quinupristin/dalfopristine intrinsek olarak dirençlidir. *E. faecium* infeksiyonlarında quinupristin/dalfopristine cevap hızı %65-75 arasındadır. Tedavi sırasında bu ajana direnç gelişme olasılığı nedeniyle ciddi infeksiyonlarda doksisiklin tedaviye eklenebilir (3, 73, 74).

Linezolid, oksazolidinon sınıfından sentetik bir antibiyotiktir. Vankomisine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etki göstermektedir. Son yıllarda VRE infeksiyonlarında oral kullanım için "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alan tek ajandır. Bakteriyel ribozomun 50S alt ünitesi ile tRNA bağlantısını bozarak translasyonu ve protein sentezini inhibe eder. Ancak etki ettiği yer, diğer ajanların ribozomlara bağlandığı yerden farklıdır. Bu nedenle çapraz direnç meydana gelmez. Klinik başarısının %88-100 arasında değiştiği bildirilmektedir. Linezolid sentetik bir ajan olmasından dolayı doğal antibakteriyel ajanlara karşı bu ilaçların kullanımından önce olan direnç (penisilin, vankomisin gibi) olası görünmemektedir. Üstelik oksazolidinonlar ribozomal RNA'nın V domainine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bu bölüm ribozomal RNA

genleri tarafından kodlanır ki, bu genlerin çok sayıda kopyası vardır. Mutasyonel direnç için çok sayıda nokta mutasyonu gereklidir ki bu hipotetik olarak imkansızdır. Ancak buna rağmen linezolid tedavisi sırasında dirençli enterokok suşlarının geliştiğini bildiren yayınlar vardır (15, 16).

LY333328 (Oritavansin) yeni semisentetik bir glikopeptiddir. Vankomisin ile aynı hedef moleküllere bağlanmasına karşın, in vitro VRE'lere etkinliği devam etmektedir. VRE için hızlı bakterisidal etkinliği vardır. Ancak proteine yüksek oranda bağlanması nedeniyle in vivo etkisinin kısıtlı olduğu tespit edilmiştir. Bakteremi, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında klinik olarak araştırılmaktadır.

Daptomisin; *Streptomyces rosenporus*'un siklik lipopeptid fermentasyon ürünüdür. Bakteri membran fonksiyonunu pek çok aşamada hasarlayarak gram-pozitif bakterileri hızla öldürür. Etki mekanizması nedeniyle, çapraz direnç gelişme olasılığı düşük olarak bildirilmiştir. VRE için bakterisidaldir. Faz II çalışmalarda VRE'nin neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ve bakteremilerde etkin olduğu gösterilmiştir.

Tigesiklin geniş etki spektrumu olan semi-sentetik bir antibiyotiktir ve glisilsiklin adı verilen antibiyotik grubunun ilk üyesidir. 2005 yılında kullanıma girmiştir. Tetrasikline benzerlik gösteren tigesiklin 30S ribozomal üniteye bağlanarak, bakteride protein sentezini engeller. Tigesiklin FDA tarafından vankomisin duyarlı *E. faecalis*'in neden olduğu cilt, yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonların tedavisinde onay almıştır (75). Fakat henüz Türkiye'de VRE infeksiyonları için kullanım onayı bulunmamaktadır. Daptomisine benzer olarak, in vitro VRE'ye karşı etkindir ancak klinik veri eksiktir. VRE'ye karşı bakteriyostatiktir. Tigesiklinin; kinupristin/dalfopristin, linezolid ve daptomisine kıyasla VRE suşlarında daha etkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (18, 76).

Kloramfenikol, çoklu ilaç direnci gösteren *E. faecium*'a karşı in-vitro aktivitesini korumaktadır. Yeni kinolonlar, özellikle klinafloksasin VRE'lere karşı, eski kinolonlara göre daha etkindir. VRE ile oluşturulan deneysel endokarditlerde klinafloksasin tek başına veya penisilinle birlikte etkili bulunmuştur (15).

Düşük virülanslı olmalarına rağmen enterokoklardaki antibiyotik direnci önemlidir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci, beta-laktamaz ve vankomisin

direnci nedeniyle gelecek yıllarda da enterokokların tedavisi problem olmaya devam edecektir (28).

**Tablo 4.** Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonlarında tedavi seçenekleri

<b>Ampisilin MİK(µg/mL): 4-32 µg/mL</b>	
Gentamisin duyarlı	Ampisilin-amoksisilin+gentamisin
Gentamisin dirençli	Ampisilin-amoksisilin+streptomisin(duyarlı ise)
<b>Ampisilin MİK(µg/mL): 64 µg/mL</b>	
VanE	Vankomisin-teikoplanin+gentamisin
VanB	Teikoplanin+gentamisin veya streptomisin
VanA	Vankomisin-beta-laktam+gentamisin İmipenem+ampisilin+teikoplanin Kinopristin-dalfopristin(eğer E.faecium ise) Kloramfenikol Yeni glikopeptidler Yeni kinolonlar Glisiklinler Oksazolidinonlar

### 1.1.8.VRE Risk Faktörleri

VRE infeksiyonu veya kolonizasyonu hastane infeksiyonları açısından önemli bir problemdir. Özellikle nozokomiyal geçişin yüksek olması bu önemi arttırmaktadır. VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu açısından risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda en önemli risk faktörünün bir grup antibiyotik kullanımı olduğu bulunmuştur. Robin Patel'in yaptığı bir çalışmada seftriakson ve tikarsilin klavulonik asit kullanımı VRE kolonizasyonu için risk faktörü iken piperasilin-tazobaktam kullanımı ile VRE bağlantısı kurulamamıştır (77). VRE ile kolonizasyon ve/veya infeksiyon için risk faktörleri 3 grupta toplanabilir (4, 78, 79, 80):

#### 1.1.8.1. Hastaya ait faktörler

Kronik böbrek yetmezliği, malignite, nötropeni, diabetes mellitus, geçirilmiş intraabdominal cerrahi, organ transplantasyonu, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorunun yüksek olması, *C. difficile*'e bağlı kolit, hepatobiliyer hastalık gibi hastanın altta yatan hastalığının ağırlığı ile ilgili faktörlerdir.

### **1.1.8.2. Demografik risk faktörleri**

Hastanede yatış süresinin uzun olması, yoğun bakım, diyaliz, transplantasyon, hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatış, VRE ile kontamine ekipmanlara maruziyet, VRE’li hastalarla temas veya VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlere maruz kalma, enteral beslenme, kortikosteroid kullanımı, antineoplastik tedavi uygulanması ve sukralfat kullanımı gibi hastane ile ilgili faktörlerdir.

### **1.1.8.3. Antibiyotik kullanımı**

Daha önceden vankomisin, 2. - 3. kuşak sefalosporin, metronidazol, klindamisin, imipenem, tikarsilin klavulonik asit gibi antibiyotikleri kullanma ve kullanma süresinin de önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

### **1.1.9. VRE’den Korunma ve Kontrol Önlemleri**

Enterokoklar normal GİS ve kadın genital sistem florasının bir elemanı oldukları için enterokokal infeksiyonların çoğunun hastanın endojen florasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak VRE dahil tüm enterokokların hastadan hastaya direk transferinin veya indirek olarak kontamine eller, kontamine yüzeyler ya da tıbbi cihazlar yoluyla transferinin mümkün olduğu da gösterilmiştir. Enterokoklardaki vankomisin direncinde gözlenen dramatik artış nedeniyle VRE yayılımının önlenmesi ve korunma amaçlı değişik yıllarda değişik rehberler oluşturulmuştur. Bunlar:

1.1995 “Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance recommendations of the hospital infection control practices advisory committee” (HICPAC)

2. 1997 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

3.1997 The Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America (SHEA / IDSA)

4. 1999 Association of Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)/ The Community And Hospital Infection Control Association (CHICA) / The Infection Control Nurses Association (ICNA)

Bunlar arasında günümüzde en çok kabul gören HICPAC’tır (81). HICPAC önerilerinde özellikle vankomisinin akılcı kullanımı, sağlık personelinin eğitilmesi,

mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanılması ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyumun sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır.

#### **1.1.9.1. Uygun Vankomisin Kullanımı**

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların kontrolüne yönelik önlemler genellikle antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve mikroorganizmaların hastalar arası yayılımının engellenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Vankomisin kullanımının VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu için bir risk faktörü olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, uygunsuz vankomisin kullanımının *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarında vankomisine direnç gelişimine ve yayılımına zemin hazırlayacağı düşünülmektedir. Vankomisin kullanımı ile ilgili HICPAC önerileri şunlardır;

#### **Vankomisin kullanımının uygun olduğu durumlar**

- Beta-laktam antibiyotiklere dirençli Gram- pozitif mikroorganizmaların neden olduğu ciddi infeksiyonlar,
- Beta-laktam antibiyotiklere karşı ciddi alerjisi olan kişilerde Gram-pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar,
- Metronidazole yanıt vermeyen veya çok ağır seyreden antibiyotiğe bağlı ishal olguları,
- “American Heart Association” önerilerine uygun olarak infektif endokardit profilaksisi,
- Metisilin dirençli *S. Aureus* (MRSA) veya metisilin dirençli *S. Epidermidis* (MRSE) infeksiyonlarının oranının yüksek olduğu merkezlerde protez cihaz implantasyonu içeren majör cerrahi girişimler öncesinde profilaksi: Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz yapılmalı, altı saatten uzun süren operasyonlarda ikinci bir doz verilmelidir. Maksimum iki dozdan sonra profilaksi sonlandırılmalıdır.

#### **Vankomisin kullanımından kaçınılması gereken durumlar:**

- Rutin cerrahi profilaksi,
- Febril nütropenik hastaların ampirik tedavisi: Sadece MRSA prevalansının yüksek olduğu hastanelerde ve febril nütropeni epizodunun başlangıcında, gram pozitif infeksiyon şüphesinin yüksek olduğu durumlarda vankomisin kullanımı önerilebilir.

- Diğer kan kültürlerinin negatif olduğu durumlarda kan kültüründeki tek bir MRSE üremesinin tedavisi,
- Ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine kültürde beta-laktam dirençli mikroorganizma izole edilmemiş olmasına rağmen devam edilmesi,
- Periferik veya santral vasküler kateteri olan hastalarda kolonizasyon veya infeksiyon gelişimini önlemek amacıyla profilaktik kullanım,
- Gastrointestinal sistemin selektif dekontaminasyonu,
- Antibiyotiğe bağlı ishal olgularının primer tedavisi,
- MRSA kolonizasyonunun eradikasyonu,
- Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde rutin profilaksi,
- CAPD veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda rutin profilaksi,
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda beta- laktam antibiyotiklere duyarlı infeksiyonların tedavisi,
- Vankomisin içeren solüsyonların irrigasyon amacıyla ya da topikal olarak uygulanması.

#### **1.1.9.2. Eğitim programı**

VRE'lerin infeksiyonunu ve kolonizasyonunu tanımlamak, önlemek ve korunmak için infeksiyon kontrol komitesi, antibiyotik kullanımı kontrol komitesi, dezenfeksiyon ve sterilizasyon komitesi, hastane eczanesi, mikrobiyoloji laboratuvarı, klinik bölümler, mutfak, çamaşırhane gibi birçok noktada kimi zaman ortak, kimi zaman özel uygulamaları içerecek programlar oluşturulmalıdır. Devamlı bir eğitim VRE yayılımını önlemede çok etkili bir yöntemdir. Özellikle devamlı eğitimde doktorlar, hemşireler, öğrenciler, laboratuvar personeli, temizlik işlerinden sorumlu personel ve hasta bakımı ile ilgili diğer tüm personeller hedef alınmalıdır. Eğitim programında VRE nin neden olduğu infeksiyonların maliyeti, tedavi güçlüğü ve kontrol yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir.

#### **1.1.9.3. Mikrobiyoloji laboratuvarının rolü**

VRE ile kolonize veya enfekte hastaların erken tespiti bir hastane için nozokomiyal yayılımı önlemek adına gerekli ve zorunlu bir durumdur. VRE'nin hastane içinde yayılımını önlemede mikrobiyoloji laboratuvarı ilk savunma basamağıdır. Bir laboratuvarın enterokokları tanımlayabilmesi, vankomisin direncini acil ve kesin olarak tespit edebilmesi VRE kolonizasyonunun ve

infeksiyonunun önlenmesi açısından çok önemlidir. Ayrıca laboratuvar ile infeksiyon kontrol komitesi arasındaki koordinasyon bu çalışmaları kolaylaştırır. VRE'un bir kez izole edildiği her hastanede tüm örneklerde üreyen enterokokların vankomisin duyarlılığı yönünden test edilmesi gereklidir. Vankomisin için MİK değerleri agar dilüsyon, agar gradiyent dilüsyon, broth makrodilüsyon veya manuel broth mikrodilüsyon yöntemlerinden biriyle saptanmalı ve inkübasyon süresi 24 saat olmalıdır. Disk difüzyon yöntemini kullanan laboratuvarlarda da plakların 24 saat süreyle inkübe edilmesi ve inhibisyon zonlarının ışık altında okunması önerilir.

Enterokoklardaki vankomisin direnci polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak da saptanabilir. PCR özellikle düşük düzeyde vankomisin direnci taşıyan enterokok suşlarındaki (VanC veya VanB) direncin saptanması için yararlı bir yöntemdir.

Hastane içindeki VRE yayılımının tek bir klondan mı ya da birden fazla sayıda klondan mı kaynaklandığının saptanması, infeksiyon kontrol önlemleri açısından önem taşır. VRE suşları arasındaki klonal ilişkinin saptanmasında moleküler tiplendirme yöntemlerinden yararlanılabilir. "Pulsed Field Gel Electrophoresis" ve plazmid analizi gibi iki genotipik yöntemi birlikte kullanarak bir hastanede mevcut VRE suşlarının sayısı ve yayılım paterni hakkında güvenilir bilgi sahibi olmak mümkündür.

#### **1.1.9.4. Kontrol Önlemlerinin Uygulanması**

HICPAC tarafından hastadan hastaya VRE geçişini önlemek için alınması gereken önlemler şunlardır:

- VRE ile infekte veya kolonize olan hastaların tek kişilik odalara veya diğer VRE pozitif hastalarla birlikte aynı odaya yerleştirilmesi,
- VRE pozitif hastaların odasına girerken steril olmayan temiz eldiven giyilmesi,
- Hasta ile veya hasta odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gayta inkontinansı olması, ileostomi, kolostomi veya açık yara drenajı varlığında VRE pozitif hastanın odasına girerken steril olmayan temiz bir önlük giyilmesi,
- Eldiven ve önlüğün hasta odasını terk etmeden hemen önce çıkarılması ve ellerin antiseptikli bir sabunla ya da su içermeyen antiseptik ajanlarla yıkanması,

eldiven ve önlük çıkarılıp eller yıkandıktan sonra odadaki yüzeylerin hiçbiriyle tekrar temas edilmemesi.

VRE lerin endemik olduğu veya VRE yayılımının yukarıda belirtilen önlemlere uyulmasına rağmen devam ettiği hastaneler için HICPAC şu önerilerde bulunmuştur.

- Kontrol çalışmaları öncelikle yoğun bakım ünitelerinde ve VRE yayılımının en hızlı olduğu servislerde yoğunlaştırılmalıdır. Hasta transferi nedeniyle bu servislerin diğer servislere VRE yayılımına neden olan bir rezervuar konumunda olduğu unutulmamalıdır.

- Eğer mümkünse VRE pozitif hasta grubuna bakım veren sağlık personelinin VRE negatif hastalara da bakım vermesinden kaçınılmalıdır.

- Nadiren sağlık personeline VRE taşıyıcılığı ve buna bağlı VRE yayılımı bildirilmiştir. VRE nin kontrol altına alınamadığı durumlarda personelin kronik cilt ve tırnak problemleri yönünden incelenmesi önerilir. Epidemiyolojik olarak VRE yayılımı ile ilişkili olduğu saptanan VRE taşıyıcısı personel, taşıyıcılık durumu sonlanana kadar VRE negatif hastaların bakımından uzaklaştırılmalıdır.

- VRE yayılımında ortam kontaminasyonunun önemli olduğu çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle VRE pozitif hastaların yattıkları odalardaki yüzeylerin ve cihazların temizliğine ve dezenfeksiyonuna özel önem verilmelidir. Bu tür çalışmaların infeksiyon kontrol ekibi tarafından yönlendirilmesi gereklidir.

Yayılım paternlerini ve rezervuarları saptamak amacıyla seçilmiş suşların uygun aralıklarla moleküler tiplendirme yöntemlerinden biri ile benzerlik yönünden araştırılması yada bu tür bir işlem için bir referans laboratuara gönderilmesi önerilir (51, 81).



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 01/09/2007-01/09/2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ile Onkoloji Kliniği'nde yatan hastalarda VRE kolonizasyonu ve bulunan kolonizan VRE suşlarında linezolid ve tigesiklinin in-vitro aktiviteleri araştırıldı.

24 ay süren çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ile Onkoloji Kliniği'nde yatan tüm hastalardan yatışlarını takiben ilk 72 saatte ve yatışları süresince haftada bir perirektal sürüntü örnekleri alındı. Perirektal sürüntü örnekleri almak için hastalara lateral dekübit pozisyonu verilip steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlar kullanıldı. Eküvyonlar perirektal mukozada en az bir kez çevrilerek örnekler alındı. Perirektal alınan kültürler hasta başında 6 µg/ml vankomisin ve 64 µg/ml seftazidim içeren D-Coccosel agara ekim yapıldı.

Kolonizasyon saptanan hastaların değerlendirilmesi amacıyla VRE tespit edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, herhangi bir antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı, altta yatan bir hastalık olup olmadığı (diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, kronik renal yetmezlik, immunsupresif tedavi, antineoplastik tedavi, HIV pozitifliği), abdominal ya da kardiyotorasik cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, parenteral nutrisyon ve kateter kullanımını sorgulandı ve oluşturulan hasta formuna kaydedildi. (Ek 1)

### 2.1. Bakteri İdentifikasyonu:

D-Coccosel agar (Oxoid) prospektüs bilgilerine göre besiyerleri hazırlanarak vankomisin 6 µg/ml ve seftazidim 64 µg/ml oranlarında ilave edilerek steril plaklara döküldü. Steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlar kullanılarak perirektal sürüntü kültürü alınıp, hasta başında vankomisin ve seftazidim içeren D-Coccosel agara ekim yapıldı. Tüm perirektal kültürler 37 °C'de 72 saat süre ile inkübe edilerek; 24, 48 ve 72. saatlerde üreme kontrolleri yapıldı.

Selektif besiyerinde üreyen siyah renkli kolonilerden kanlı agara pasaj yapıldı. Kanlı agarda üreyen mikroorganizmalar Gram boyası ile boyandı. Gram pozitif koklara katalaz testi yapıldı. Katalaz testi negatif olan suşlara %6,5'luk NaCl'de üreme testi ve L-pyrolidonyl-beta-naphtylamide (PYR, Difco) testleri yapıldı. %6,5'luk NaCl'de üreme testi ve PYR testleri ile enterokok olduğu tespit

edilen kolonilerden API 20 STREP (BioMerieux) ile son tiplendirme yapıldı. Üreyen tüm vankomisin dirençli enterokokların vankomisin, linezolid ve tigesiklinin minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre belirlendi (82).

## 2.2. İdentifikasyonda Kullanılan Testler:

**Katalaz testi:** Enterokok olduğu düşünülen koloniden lam üzerine konularak üzerine %3 lük hidrojen peroksit damlatıldı. Hava kabarcığı oluşumu izlendi. Katalaz testi negatif olan suşlar değerlendirmeye alındı..

**Safra eskulin testi:** Bu test belirli bazı bakterilerinin (enterokoklar ve D grubu streptokoklar) eskulini %4 safra tuzlu veya %40 safralı ortamda hidrolize etmesi temeline dayanır. Eskulinin safralı ortamda hidrolizi glikoz ve eskuletinin açığa çıkmasına yol açar. Eskuletin zamanla besiyerindeki ferrik iyonlarla reaksiyona girerek siyah diffüz bir kompleks oluşturur.

Bu test için hazır olarak temin edilen D-Coccosel agar (Oxoid) kullanıldı. 37°C’de 72 saatlik inkübasyon sonunda besiyerinde üreyen ve eskulini hidrolize ederek siyah renk oluşturan suşlar pozitif kabul edildi.

**%6,5 luk NaCl de üreme testi:** Şüpheli koloniden öze ile besiyeri içerisine ekim yapılarak 35°C de 24-72 saat inkübe edildi. Besiyeri içerisinde bulanıklık oluşturan suşlar pozitif kabul edildi.

**PYR Testi:** Enterokoklar ve A grubu beta hemolitik streptokokların identifikasyonunda kullanılan önemli bir testtir. Bu amaçla Oxoid firmasından hazır olarak temin edilen PYR testi kullanıldı. Bu testte kullanılan substrat ‘L-pyrolidonyl-beta-naphtylamide’dir. Bu substrat spesifik bakteriyel aminopeptidaz enzimiyle hidrolize edilir. Sonuçta serbest beta naftilamid açığa çıkar ve bu son ürün N,N dimetil aminocinamldehit eklenmesiyle tesbit edilir. Oluşan kırmızı renk pozitif reaksiyonu gösterir. Hızlı testte emdirilmiş filtre kağıdı üzerine şüpheli koloniden 2-3 adet konularak önce broth damlatılır, 5 dakika beklenir. Ardından reageni bulunan diğer ayıraç damlatılıp 30-60 saniye içerisinde pozitif reaksiyon için kırmızı renk oluşması beklenir. Sarı veya portakal rengi negatif olarak değerlendirilir.

Safra-eskülin-azid besiyerinde üreyen siyah renkli, katalaz negatif, PYR pozitif, %6,5’luk NaCl’lü ortamda üreyen koloniler *Enterococcus spp.* olarak adlandırıldı (82).

**İzole Edilen Enterokokların Tür Tayini:** Tüm bu testlerle *Enterococcus spp.* diye belirlediğimiz bakterilerin tür tayini API 20 STREP (bioMerieux) yapıldı.

### **2.3. Antimikrobiyal duyarlılık testi**

Üreyen tüm suşların vankomisin, linezolid ve tigesiklinin MİK değerleri CLSI önerilerine göre mikrodilüsyon broth yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla vankomisin, linezolid ve tigesiklin antibiyotiklerinin CLSI önerilerine göre belirli konstrasyonlarda eklendiği katyon-ayarlı Mueller-Hinton buyyona saf kolonilerden hazırlanan 0,5 McFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonu ekimi yapıldı. Kontrol amacıyla *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşu kullanıldı. 35°C de 24 saat inkübe edilip antibiyotik duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre değerlendirildi. CLSI önerilerine uygun olarak vankomisin MİK değeri  $\leq 4$  µg/ml olan suşlar duyarlı, 8-16 µg/ml olan suşlar orta derecede duyarlı,  $\geq 32$  µg/ml olan suşlar dirençli olarak kabul edildi. Linezolid için ise  $\leq 2$  µg/ml olan suşlar duyarlı, 4 µg/ml olan suşlar orta derecede duyarlı,  $\geq 8$  µg/ml olan suşlar ise dirençli kabul edildi. Tigesiklin MİK değeri  $\leq 0.25$  µg/ml olan suşlar duyarlı kabul edildi (83).

**İstatistiksel Değerlendirme:** Toplanan veriler “SPSS for Windows 11.5” paket programında değerlendirilmiş; ortalamalar ve belirleyici istatistikler bu program vasıtasıyla hesaplanmıştır.

### 3. BULGULAR

01.09.2007-01.09.2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ile Onkoloji Kliniği'nde yatan toplam 680 hastadan perirektal sürüntü örneği alınıp bunlardan 105'inde (%15.4) VRE pozitifliği saptandı. VRE tespit edilen hastaların hiçbirinde VRE infeksiyon klinik bulgusu olmadığından bu suşlar kolonize VRE suşu olarak değerlendirildi. Hastaların 88'i (%83.8) yoğun bakım ünitesinde, 17'si (%16.2) onkoloji kliniğinde takip ediliyordu. Yatışlarının ilk 3 günü içerisinde alınan perirektal örneklerinde VRE pozitifliği 12 hastada saptandı. Hastaların 62'si (%59) erkek, 43'ü (%41) bayan hastaydı. Yaşları 1.5 yaş ile 91 yaş arasında olup ortalama yaş ortalaması 54.9'du. Hastanede kalış süreleri ortalama 22 gün, APACHE II skoru 17 idi. Alta yatan hastalıklar arasında malignite (%16.2), travma (%15.2), diyabet (%13.3), KOAH (%12.4) ve böbrek yetmezliği (%8.6) ön planda tespit edildi (Tablo 5). İdentifiye edilen VRE suşlarının 80'i *E. faecium* (%76.2), 25'i *E. faecalis* (%23.8) olarak tür tayini yapıldı. 100 hasta (%95.2) değişken sürelerde tek veya kombine antibiyotik kullandı. Bunlardan 48 hasta bir, 34 hasta iki, 12 hasta üç, 6 hasta dört antibiyotik kullandı. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler içerisinde karbapenemler %61.4, geniş spektrumlu sefalosporinler %53.4, glikopeptidler %44.3 oranıyla en sık kullanılan antibiyotiklerdi (Tablo 6). Onkoloji kliniğinde ise kullanılan antibiyotikler içerisinde geniş spektrumlu sefalosporinler %52.9, glikopeptidler %29.4 ve karbapenemler %23.5 oranlarında tespit edildi (Tablo 7). Ortalama antibiyotik kullanım süresi 10.8 gündü. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların hepsinde nazogastrik sonda, santral venöz katater ve üriner katater mevcutken onkoloji kliniğindeki hastaların sadece 3'ünde nazogastrik sonda ve 6 hastada üriner katater mevcuttu.

Vankomisin, linezolid ve tigesiklinin MİK değerleri CLSI önerilerine göre mikrodilüsyon broth yöntemi ile belirlendi. 26 suşda vankomisin MİK değeri 8-16 µg/ml, 79 suşda  $\geq 32$  µg/ml olarak tespit edildi. Tüm suşlarda linezolidin MİK değeri  $\leq 2$  µg/ml, tigesiklinin ise  $\leq 0.125$  µg/ml bulunarak linezolid ve tigesikline karşı direnç bulunmadı.

*E. faecalis*/*E. faecium* oranı yoğun bakım hastalarında 1/3.4 iken onkoloji hastalarında 1/2.4 tespit edildi. Yoğun bakımdaki VRE pozitif hastalar arasında

antiasit kullanımı %89.8; bilinen VRE olgusunun yanında yatış %87.5 bulundu. Onkoloji kliniğindeki hastalarda ise antiasit kullanımı %29.4 ve bilinen VRE olgusunun yanında yatış %35.3 oranında tespit edildi.

**Tablo 5.** VRE pozitif hastalarda altta yatan hastalıklar

	<b>Hasta sayısı (N)</b>	<b>Oran (%)</b>
Altta yatan hastalık yok	1	1.0
Diyabet	14	13.3
Malignite	17	16.2
Böbrek yetmezliği	9	8.6
Geçirilmiş abdominal cerrahi	10	9.5
Travma	16	15.2
GİS kanama	4	3.8
KOAH/KKP	13	12.4
İskemik kalp hastalığı/ kalp yetmezliği	7	6.7
Diğer	14	13.3
Toplam	105	100

**Tablo 6.** YBÜ'nde VRE pozitif hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	<b>Hasta Sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Glikopeptidler	39	44.3
Geniş spektrumlu sefalosporinler	47	53.4
Karbapenem	54	61.4
Kinolon	19	21.6
Metronidazol	22	25
Aminoglikozid	24	27.3
Linezolid	4	4.5

**Tablo 7.** Onkoloji Kliniği'nde VRE pozitif hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımları

<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	<b>Hasta Sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Glikopeptidler	5	29.4
Geniş spektrumlu sefalosporinler	9	52.9
Karbapenem	4	23.5
Kinolon	3	17.6
Metronidazol	2	11.8
Aminoglikozid	1	5.9
Linezolid	1	5.9

#### 4.TARTIŞMA

Nozokomiyal infeksiyonlar arasında önemli bir yere sahip olan enterokok infeksiyonlarında son yıllarda belirgin bir artış gözlenmektedir. Enterokoklar düşük virülansa rağmen önemli nozokomiyal patojenlerden biri haline gelmiştir. Tüm nozokomiyal infeksiyonlarının %10'undan sorumluyken bu infeksiyonlardan bakteremilerin üçüncü, üriner sistem ve yara infeksiyonlarının ikinci sıklıkta saptanan etkenleridir (3, 21). Enterokok infeksiyonlarındaki bu artışın nedeninin intrinsek olarak dirençli oldukları üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması, kinolon ve beta-laktamlar gibi antimikrobiklerin profilaksi ve tedavi amaçlı sık kullanılması, uzun süreli hastanede ve özellikle de yoğun bakım ünitesinde yatış, invaziv girişimlerin daha sık uygulanması, immün düşkün konak sayısındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Sindirim sistemi ve kadın genital sistemin normal florasında bulunan enterokokların oluşturduğu infeksiyonların çoğu endojen kaynaklı olmasına rağmen son zamanlarda yayınlanan birçok araştırmada, VRE'lerin hastadan hastaya direkt veya personelin elleri, kontamine hasta bakım ekipmanları ve çevre ile indirekt olarak geçişinin mümkün olduğu vurgulanmaktadır (8). Enterokokların en önemli özelliği Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan pek çok antibiyotiğe kısmi veya tam direnç göstermeleridir. Bu mikroorganizmaların birçok antimikrobiyal ajana karşı intrinsek dirençli olmaları ve kullanımda olan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme yetenekleri, bu etkene bağlı infeksiyonların tedavisinde sorunlar oluşturur. Özellikle de glikopeptidlere dirençli suşların ortaya çıkması ile bu sorun daha önemli bir hale gelmiştir.

İlk VRE suşu 1988 yılında İngiltere'den Uttley ve ark.(29) tarafından bildirilmiştir. Hemen ardından Fransa, Belçika, Almanya gibi diğer Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir (52). Avrupa'da VRE rezervuarı hayvan çiftlikleri, direnç gelişiminde ise hayvan yemlerine ilave edilen bir glikopeptit olan avoparsinin sorumlu tutulmuştur. ABD'de ise VRE daha sonra saptanmış (1989) fakat çok hızlı bir yayılım göstermiştir. Amerika'daki yüksek kolonizasyon ve infeksiyonun oranına antibiyotiklerin fazla kullanımının neden olduğu düşünülmektedir (84). Yurdumuzda ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiş ve bunu diğer olgular izlemiştir (30). 1997'de CDC, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların

%23.3'ünün, yoğun bakım ünitesi dışındaki hastaların ise %15.5'inin VRE ile kolonize olduğunu bildirmiştir (85). 1998'de 100 den fazla mikrobiyoloji laboratuvarını kapsayan bir çalışmada enterokok suşlarının %52'sinin vankomisine dirençli olduğu bildirilmiştir (1). Landman ve ark.(86) hastane kaynaklı VRE kolonizasyonu ile ilgili çalışmalarında; hastanede yatan 189 hastadan perirektal sürüntü örnekleri almışlar ve 101 (%53) hastada VRE kolonizasyonu tespit etmişlerdir. Harris ve ark.(87) cerrahi yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada, 1362 olgunun 136'sının (%10) VRE ile kolonize olduğunu bildirmişlerdir. 2004 yılında 16 ülkeden 42 merkezin katıldığı bir çalışmada total 719 enterokok suşunun %5.3'ü vankomisine dirençli bulunmuştur (88). Jordens ve ark. (89) İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada hastanede yatan böbrek hastalarında VRE oranını %15, diğer hastalarda %5 ve ayaktan tedavi gören hastalarda %2 olduğunu saptamışlardır. İtalya'da yapılmış bir çalışmada yoğun bakım servisleri dışında yatan hastalarda VRE kolonizasyon oranı %0-4; yoğun bakım, onkoloji ve diyaliz hastalarında ise %14-18 arasında saptanmıştır (90). Gambarotto, hematoloji yoğun bakım ünitesinde VRE fekal taşıyıcılığı saptamaya yönelik yaptığı bir çalışmada ise VRE taşıyıcılık oranını %37 olarak bildirmiştir (91).

Ülkemizde ise 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden ilk VRE olgusunun bildirilmesinden sonra çeşitli merkezlerden infeksiyon ve kolonizasyon bilgileri ortaya çıkmıştır. Ceryan ve ark. (92) yaptığı bir çalışmada, rektal sürüntü kültüründen elde edilen 197 enterokok suşundan, 5 (%2.5)'inde VRE saptanmıştır. Durmaz ve ark.(93) hematolojik malignensili hastalarda yaptıkları sürveyans çalışmasında 150 hastanın ikisinde VRE izole etmişlerdir. Ertek ve ark.(94) hastanede yatan 100 hastanın 68'inden enterokok izole etmiş, bunların da 13'ünün (%19.1) vankomisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. İzmir'de 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise izole edilen 64 enterokok suşundan 3'ünün VRE olduğu tespit edilmiş ve glikopeptid direnç oranı %5 olarak saptanmıştır (82). Çalışmamızda ise hastanemiz yoğun bakım ünitesi ve onkoloji kliniğinde 2 yıllık bir izlem sonucunda 680 hastanın 105 (%15.4)'inde VRE kolonizasyonu saptandı.

*E. faecalis* (%85-90) ve *E. faecium* (%5-10) klinik izolasyonu en fazla olan enterokok türleridir. *E. casseliflavus* ve *E. avium* gibi diğer enterokok türleri de giderek artan oranlarda saptanmaktadır. VRE kolonizasyonu ve infeksiyonunda



sıklıkla izole edilen tür *E. faecium*'dur. 1995-1997 yılları arasında *E. faecalis*'te vankomisin direnci %1.3-12.3 arasında saptanırken *E. faecium*'da bu direncin %28'den %52'ye yükseldiği bildirilmiştir (95). Şekercioğlu ve ark.(96) yaptıkları çalışmada, 30 enterokok suşunun %50'si *E. faecalis*, % 47'si *E. faecium* ve %3'ü *E. avium* olarak saptanmıştır. Daha ileriki dönemlerde 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 (78). Çalışmamızda da suşların %76.2'si *E. faecium*, %23.8'i *E. faecalis* bulundu. *E. faecalis*/ *E. faecium* oranı yoğun bakım hastalarında 1/3.4 iken onkoloji hastalarında 1/2.4 tespit edildi.

VRE kolonizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda risk faktörlerinin hastaya ait faktörler, hastaneye ait faktörler ve vankomisin başta olmak üzere antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir (35, 79, 80, 97). Kolar ve ark. (99) yaptıkları bir çalışmada %15.1 olan VRE oranının, üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve glikopeptid kullanımının kısıtlanması ile 2000 yılında %6.1'e düştüğünü belirtmiştir. Fridkin ve ark.(100) yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımının diğer faktörlerden bağımsız olarak VRE insidansında artışa neden olduğu bildirmişlerdir. Elizage, uzun dönem bakım merkezlerinde kalan 100 kişide VRE kolonizasyonu açısından risk faktörlerini araştırmış ve 45 hastada VRE saptamıştır. 60 gün öncesinde hastanede yatış, beslenme tüpü, idrar sondası, bası yarası varlığı ve 60 gün içerisindeki antibiyotik kullanımının anlamlı risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Padiglione ve ark.(101) Avusturalya'da VRE riski taşıyan 11 ünite ( 3 böbrek, 5 yoğun bakım ünitesi, 2 transplantasyon ünitesi, 1 hematoloji onkoloji ünitesi) yaptıkları bir çalışmada VRE kolonizasyonu en fazla böbrek hastalarının takip edildiği merkezde saptanmıştır. Bu çalışmada tikarsilin, klavulonik asit ve karbapenem kullanımı ile birliktelik saptanırken, diğer çalışmalardan farklı olarak glikopeptid ve sefalosporin kullanımı ile VRE arasında birliktelik saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda VRE pozitif hastalarda altta yatan hastalıklar arasında malignite (%16.2), travma (%15.2), diyabet (%13.3), KOAH (%12.4) ve böbrek yetmezliği (%8.6) ön planda tespit edildi. Hastaların %95.2'sinde değişken sürelerde tek veya kombine antibiyotik kulanımı mevcuttu. YBÜ'nde kullanılan antibiyotikler içerisinde karbapenemler %61.4, geniş spektrumlu sefalosporinler %53.4, glikopeptidler %44.3; Onkoloji Kliniği'nde ise geniş spektrumlu

sefalosporinler %52.9, glikopeptidler %29.4 ve karbapenemler %23.5 oranlarıyla en sık kullanılan antibiyotiklerdi.

Linezolid, vankomisin direncinden bağımsız olarak tüm enterokok türlerine karşı eşdeğerde aktiftir. Cercenado ve ark.(102) vankomisin direncinden bağımsız olarak tüm enterokok suşlarında linezolidin MİK değerini 1-2 µg/ml olarak bulmuşlardır. Kazanılmış linezolid direnci ilk kez 1999 yılında Zurenko ve ark.(103) tarafından bildirilmiştir. Birçok olguda linezolid direnç gelişiminde linezolid kullanım öyküsünün ve tedavi süresinin önemli olduğu görülmüştür. Gonzales ve ark.(104) 2001 yılında linezolid tedavisi alan 5 hastada bu antibiyotiğe dirençli VRE suşları tespit etmişleridir. Avustralya’da ise yoğun bakımda takip edilen ve linezolid tedavisi alan iki hastada linezolid dirençli entokoklar suşları saptanmıştır (105). Auckland ve ark.(106) İngiltere’de linezolid almakta olan hastalardan tedavi sırasında izole edilen iki *E. faecium* ve bir *E. faecalis* suşunda linezolid MİK değerini 64 µg/ml saptayarak direnç geliştiğini tespit etmişlerdir. 2005 yılında ise Swoboda ve ark.(107) linezolid ile tedavi edilen bir hastada linezolid ve vankomise dirençli *E. faecium* suşu izole etmişlerdir. Linezolid tedavisi stoplandıktan sonra izolat tekrar duyarlı hale gelmiş fakat tekrar linezolid kullanılması ile vankomisin dirençli *E. faecium*’un tekrar linezolid dirençli hale geldiği bildirilmiştir. Nadiren linezolid tedavisinden bağımsız olarak spontan olarak linezolid direnç gelişimi de bildirilmiştir. Jones ve ark.(108) 2002 yılında diabetli bir hastadan, linezolid tedavisine başlamadan önce kan kültüründen izole ettikleri *E. faecium* suşunda spontan mutasyon sonucu gelişmiş linezolid direnci saptamışlardır. 2003 yılında ise Amerika’da linezolid kullanım öyküsü olmayan iki hastada linezolid ve vankomisin dirençli *E. faecium* izole edilmiştir (109). Kainer ve ark.(110) 2007’de yaptıkları bir çalışmada ise linezolid dirençli-vankomisin duyarlı enterokok salgını saptanmıştır.

Linezolidde, etki mekanizmasındaki farklılıktan dolayı, benzer etkiye sahip diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç gelişmediğinden günümüzde bu antibiyotiğe karşı direnç nadir görülür. 2003’de bir Antimikrobiyal Surveyans programında 900 VRE izolatının sadece 7’sinde linezolid direnci tespit edilmiştir (111). Yurtdışında yapılmış geniş serili birçok çalışmaya göre linezolidin VRE suşlarına oldukça etkili antimikrobiyal olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da elde edilen sonuçlar bu yöndedir.

Tigesiklin vankomisin dirençli enterokoklara etkinliği olan yeni bir ajandır fakat VRE enfeksiyonları tedavisinde kullanımı ile ilgili klinik veri yetersizdir. 2004 yılında The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışmasında tigesiklinin vankomisin duyarlılığına bakılmaksızın enterokoklara etkinliğinin çok iyi olduğu sonucuna varılmıştır (112). Yunanistan'da Souli ve ark.(113)'nın yaptıkları bir çalışmada 60 *E. faecium*'un hiçbirinde tigesiklin direnci tespit edilmemiştir. Gales ve Jones (114) da vankomisin dirençli 40 *E. faecium* ve 20 *E. faecalis* suşlarının hepsini tigesikline duyarlı bulmuştur. Kore'de yapılmış bir çalışmada tigesiklinin; kinupristin/dalfopristin, linezolid ve daptomisine kıyasla VRE suşlarında daha etkili olduğu tespit edilmiştir (76). İtalya'da tigesiklinin in-vitro aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada 30 VRE suşunda tigesiklinin linezolid ve kinupristinden daha aktif olduğu saptanmıştır (115). 2004-2007 yılları arasında 24 Avrupa ülkesini kapsayan başka bir çalışmada ise vankomisin dirençli *E. faecium*da tigesiklin MİK değeri 0,12 µg/ml tespit edilerek bu VRE'de son derece aktif bir ajan olduğu belirlenmiş (116). Çalışmamızda izole ettiğimiz 105 VRE suşunda tigesiklin direnci gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda vankomisin dirençli enterokok kolonizasyon oranı yurt dışındaki merkezlerde bildirilen kolonizasyon oranları ile benzerlik göstermektedir ancak ülkemizde diğer merkezlerden bildirilen kolonizasyon oranlarından daha yüksek bulunmuştur. Kolonizasyon oranının yüksek tespit edilmesinin nedenlerinin yoğun bakım ünitemizde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması, hastanede kalış süresinin uzun olması, hastaların malignite, diyabet, böbrek yetmezliği ve KOAH gibi altta yatan hastalıklarının olması ve yoğun bakım ünitesinde hastaya bakım veren personelin enfeksiyon kontrolünde bilgi ve deneyiminin yetersiz olması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada alternatif antibiyotik olarak linezolid ve tigesiklinin in-vitro etkinliğinin yüksek tespit edilmesi, yoğun bakım hastalarında gelişebilecek enterokok enfeksiyonların tedavisinde tigesiklin ve linezolidin etkili alternatif ajan olabileceklerini göstermektedir.

Sonuç olarak; ülkemizde son yıllarda bildirilmeye başlanan VRE suşlarında artış olması, yakın gelecekte olası VRE enfeksiyonları ve bu enfeksiyonların

yayılımının kontrolü için ampirik antibiyotik tedavisinin rasyonel olması ve hastane infeksiyon sürveyansının yapılması önemlidir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Huycke M, Sahm D, Gilmore M. Multiple drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 239-249.
2. DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: A road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest*. 2003; 123: 504–518.
3. Robert C, Moellering C. Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc spesies. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Vol 2.sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone 2005: 2411-2417.
4. Çetinkaya Y. Vankomisin dirençli enterokoklar: Epidemiyoloji ve kontrol Flora Dergisi 2000; 1: 24–33.
5. Yetkin MA, Ateş AN, Yağcı S, Tülek N, Tekin KS. Vankomisine dirençli enterokok bakteremisi: Olgu sunumu. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2004; 8: 310-314.
6. Handwerger S, Raucher B, Altarac D, Monka J, Marchione S, Singh KV, et al. Nosocomial outbreak due to E. faecium highly resistant to vancomycin, penicilline and gentamicin. *Clin. Infect. Dis.*1993; 16: 750–755.
7. Lawrence L, Livornese JR, Susan D, Carol S, Barbara R, Shirley T, et al. Hospital-acquired Infection with vancomycin- resistant Enterococcus faecium transmitted by electronic thermometers. *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 112-116.
8. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Procop G. İn: Winn WC (ed). Color Atlas and Textbook of Diagnostik Microbiology. Sixth edition. Philadelphia: Lippincott Co 2005: 700-711.

9. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 577-581.
10. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.
11. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med* 1999; 130: 126-130.
12. Bonilla HF, Zervos MA, Lyons MJ, Bradley SF, Hedderwick SA, Ramsey MA, et al. Colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: comparison of a long-term-care unit with an acute-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 333-339.
13. Wells CL, Juni BA, Cameron SB, Mason KR, Dunn DL, Ferrieri P, Rhame FS. Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 45-50.
14. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 577-581.
15. Kutlu SS, Dokuzoğuz B. Enterokok infeksiyonlarında tedavi seçenekleri. (editör) Ünal S, Vahapoğlu H. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004: 23-32.*
16. Balık İ, Birengel S. Oksazolidonlar: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. (editörler) *Linezolidperozolid. Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2003: 365-374.*
17. Bradford PA. Tigecycline: A first in class glycycline, *Clin Microbiol Newslett* 2004; 26: 163-168.

18. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycylyccline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, *Clin Ther* 2005; 27: 12-22.
19. Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 185-192.
20. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylyccline for treatment of serious infections, *Clin Infect Dis* 2005; 41: 303-314.
21. Gültekin M. Enterokoklar: Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, *Bilimsel Tıp Yayınevi*; 2004: 121–140.
22. Murray BE. The life and times enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990; 3: 45–65.
23. Schleifer KH, Klipper BR. Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review. *Syst. Appl Microbiol* 1987; 10: 1–19.
24. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Srechenberger PC, Winn WC. The gram positive cocci part 2: Streptococci and streptococcus-like bacteria. *Diag. Microbiol* 4th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1992: 431–4 66.
25. Ruoff KL, Maza L, Murtagh MS, Spargo JD, Ferraro M J. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 435–437.
26. Facklam RR, Sahm FD, Enterococcus. *Manual of Clin. Microbiol.* 6th edition. Washington DC. American Society for Microbiology; 1995: 308–314.
27. Facklam RR, Teixeria LM, Collier L, Bolows A, Sussman. Enterococcus. Edvard Arnold (ed), *Topley&Wilson’s Microbiology and microbial infections.* Vol 2 (Systematic Bacteriology). 9th edition. London 1998: 669-682.

28. Murray BE. Enterococci. In: Gorbach, Bartlett, Blacklow (Eds.). Infectious Diseases Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1723-1730.
29. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988; 1: 57-58.
30. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A. Vankomisine dirençli *E. faecium* suşu. Ankem Dergisi 1999; 13: 1-5.
31. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C, Altun B, Aydoğan H, Haznedaroğlu T. Kan kültürlerinden izole edilen glikopeptid dirençli *E. faecium*. Flora 2000; 5: 142-147.
32. Boyce CM. Vancomycin resistant enterococcus. Infect. Dis. North Am. 1997; 11: 367-382.
33. Bates J, Jordan JZ, Griffiths DT. Farm animals as putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 781-785.
34. Robert C, Moellering JR. Enterococcus species bovis and Leuconostoc species. Principles and Practise of Infectious Disease 5th edition. Churchill-Livingstone; 2000; 2147-2153.
35. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL. Vancomycin-resistant *E. faecium* bacteriemia: Risk factors for infection. Clin. Infect. Dis. 1995; 20: 1120-1126.
36. Tailor ANS, Bailey E, Rybak MJ. Enterococcus, an emerging pathogen. Ann. Pharmacother. 1993; 27: 1231-1241.
37. Moellering RC Jr. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992; 14: 1173-1178.
38. Başustaoğlu A, Aydoğan H. Enterokoklar, Uzun Ö (Ed.) İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2002; 5: 45-60.



39. Esen Ş, Enterokokların neden olduğu infeksiyonlar ve tedavi seçenekleri. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (editörler). Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları, Ankara, 2004: 159-170.
40. Leblebicioğlu H, Esen S. Hospital-acquired urinary tract infection in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003; 53: 207-210.
41. Kaye D. Enterococci. Biologic and epidemiologic characteristics and in vitro susceptibility. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 2006-2009.
42. Linden PK, Pasculle AW, Manez R. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *E. faecium* or vancomycin susceptible *E. faecium*. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 663-670.
43. Şardan YÇ. Enterokoklarla gelişen infeksiyonlar. Ed: Uzun Ö. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2002. Ankara 2002; 5: 61-67.
44. Taşova Y, İnal S. Enterokok infeksiyonlarında klinik. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar* 2004; 17-22.
45. Korten V. Enterokoklar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editör). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2. baskı. İstanbul 2002: 1497-1506
46. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.* 1983; 148: 57-62.
47. Kreft B, Marre R, Schramm U, Wirth R. Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infect. Immun.* 1992; 60: 25-30.
48. Coudron PE, Myhall CG, Facklam RR. *Streptococcus faecium* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 1984; 20: 1044-1048.

49. Başustaoğlu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ed: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2004: 141-158.
50. Murray BE, Mederski-Samoraj B. Transferable beta-lactamase a new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. J Clin Invest 1983; 72: 1168-1171
51. Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin- resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686-707.
52. Şardan YÇ. Enterokoklarda direnç sorunu. Editör: Şardan YÇ. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2004: 10-16.
53. Fontana R, Grossata A, Rossi L, Cheng YR, Sata G. Transition from resistance to hypersusceptibility to beta laktam antibiotics associated with loss of a lower-affinity penicillinbinding protein in a *Streptococcus faecium* mutant highly resistant to penicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 1985; 28: 678-683.
54. Lefort A, Mainandi JL, Tod M, Lortholory O. Anti enterococcal antibiotics. Med Clin North Ame 2000; 6: 1471-1495.
55. Derbentli Ş. Nozokomiyal enterokok infeksiyonları. Galenos. 1998; 23: 14-17.
56. Markowitz SM, Wells VD, Williams DS, Stuart CG. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of  $\beta$ -lactamase producing aminoglycoside-resistant isolates of *Enterococcus faecalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35: 1075–1080.
57. Çınar T, Leblebicioğlu H, Eroğlu C, Sünbül M. Enterokoklarda penisilinaminoglikozid sinerjizminin araştırılması. Klimik Dergisi 1999; 12: 39–42.
58. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci: mechanism and clinical relevance. Infect. Dis. Clin. North Am. 1997; 11: 851-865

59. Wu Z, Wright GD, Walsh, CT. Overexpression, purification and characterization of VanX, a D,D-dipeptidase which is essential for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147. *Biochemistry* 1995; 34: 2455-2463.
60. Malathum K, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci, drug resistance updates. 1999; 2: 224–243.
61. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 183–187.
62. Başustaoğlu A. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Glikopeptidlere direnç. *Hastane İnfeksiyonları*, 2001; 5: 202 –209.
63. Evers S, Sahm DF, Courvalin P. The vanB gene of *Enterococcus faecalis* V583 is structurally related to genes encoding D-Ala, Dala ligases and glycopeptide-resistance proteins VanA and VanC. *Gene* 1993; 124: 143-144.
64. Quintiliani RJR, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant vanB between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS Microbiol. Lett.* 1994; 119: 359-364.
65. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD type glycopeptideresistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 2016-2018.
66. Ostrowsky BE, Clark CN, Thuvín-Eliopoulos C, Venkataraman L, Samore MH, Tenover FC, et al. A cluster of VanD vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: molecular characterization and clinical epidemiology. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 1177-1185.
67. Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P. VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1999; 43: 2161-2164.

68. Mckessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic characterization of VanG, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44: 3224-3228.
69. Fraimow HS, Jungkind DL, Lander DW, Delso DR, Dean JL. Urinary tract infection with an *Enterococcus faecalis* isolate that requires vancomycin for growth. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 22–26.
70. Green M, Shlaes JH, Barbadora K, Shlaes DM. Bacteremia due to vancomycin-dependent *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 712–714.
71. Murray PR, Rosental KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 4th ed, St. Louis: A Harcourt Health Sciences Company; 2002.
72. Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J, Skotnicki A, Fiett J, Hryniewicz W. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the VanB phenotype. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 4274-4282.
73. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 2002; 346: 867-868.
74. McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, Kauffman CA. Successful treatment of persistent vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with Synercid (quinipristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 403-404
75. Pankey GA. Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 470-480.
76. Lee Do K, Kim Y, Park KS, Yang JW, Kim K, Ha NJ. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinopristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005), *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 881-887.

77. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51: 13–21.
78. Sümerkan B. Vankomisine dirençli enterokoklar. In: Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (editör). *Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları Samsun: Samsun İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Araştırmaları Derneği 2002: 329-334.*
79. Perl TM. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999; 3; 106: 26–37.
80. Pest V, Tallon CS, Sanchez A, Sarrión A, Pérez-Bellés C, Vindel A et al. Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2000; 19: 742–749.
81. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm. Rep.* 1995; 44: 1-13.
82. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Direnci. *Ankem Derg* 2006; 20: 145-147.
83. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin. Microbiol Infect* 2006; 12: 1147-1149.
84. Chow JW. Aminooglycoside resistance in enterococci. *Clin. Infect. dis.* 2000; 31: 586-589.
85. Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998; 19: 539– 545.
86. Landman D, Quale JM, Oydna E, Willey B, Ditore V, Zaman M, et al. Comparison of selective media for identifying fecal carriage of vancomycin resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 751-752.

87. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, Martin-Carnahan A, Smith DL, Standiford H, Perencevich EN. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum betalactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patient: implication for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 105-108.
88. Ronald NJ, James ER, Thomas RF, Helio SS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program assessing isolates from 16 nations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57; 279-287.
89. Jordens JZ, Bates J, Griffiths DT. Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 515.
90. Scagnelli M, Pellizer G, de Lalla F, D'Emilio A, Rassu M, Bragagnolo L et al. Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 609-616.
91. Gambarotto K, Ploy MC, Turlure P, Grélaud C, Martin C, Bordessoule D, Denis F. Prevalance of vancomycin resistant enterococci in fecal samples from hospitalized patients and nonhospitalized controls in a Cattle-Rearing area of France. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 620–624.
92. Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı Gİ, Tekeli FA, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 2000: 380.
93. Durmaz G, Aslan V, Kanan B, Us T, Gülbas Z, Akgün Y. Hematolojik malignensili hastalarda sürveyans kültürleri ile saptanan vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyon sıklığı: *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 171-174

94. Ertek M, Yazgı H, Aktas E, Erol S, Tasyaran M. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 447-451.
95. Tammy S. Lundstrom, MD, Jack D. Sobel, MD. Antibiotics for grampositive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and daptomycin. *Infect Dis Clin N Am* 18 2004: 651-668.
96. Şekercioğlu AO, Vural T, Çolak D, Ögünç D, Öngüt G. “Kan kültürlerinde izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik duyarlılık ve yüksek düzey gentamisin dirençliliklerinin saptanması. *Ankem Derg* 1998; 12: 2114.
97. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 1139–1146.
98. Kolar M, Vagnerova I, Pantucek R, Cermak P. Impact of rational antibiotic usage on occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hematological patient. *Clin Microbial Infect* 2001; 7: 91.
99. Fridkin SK, Edwards JR, Couval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135: 175-178.
100. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden M. K. Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 441-446.
101. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 2492-2498.

102. Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E. In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 77.
103. Zurenko G, Todd WM, Hafkin BA. Development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in two compassionate use program patients treated with linezolid. In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 26–29 September 1999, San Francisco, CA. Washington, DC: ASM Press. 1999; 848: 118.
104. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; 357: 1179.
105. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 751–754.
106. Auckland C, Teare L, Cooke F, Kaufmann ME, Warner M, Jones G, et al. Linezolid resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 743–746.
107. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 787–789.
108. 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: 137-139



109. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inghima K, Press RA. Linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients without prior exposure to linezolid. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 146–148.
110. Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, et al. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1024–1030.
111. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 163–170.
112. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 173-179.
113. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug resistant, including pan-resistant, Gram negative and Gram positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3166-3169.
114. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycycline, GAR-936 tested against 1,203 clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36: 19-36.
115. Sonia B, Agnese L, Maria LM, Floriana C, Maria S, Stefania S. Evaluation of the in vitro activity of tigecycline against multiresistant Gram-positive cocci containing tetracycline resistant determinants. *J Antimicrob. Agents* 2008; 31: 209-215.

116. Niels NL, Hélène M, Michael JD. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004–2007), *J Antimicrobial Agents* 2009; 34: 121–130.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

15.04.1979 tarihinde Bingöl/Genç'de doğdum. İlkokulu Elazığ Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi ise Elazığ Anadolu Lisesi'nde okudum. 1998'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2004 yılında mezun oldum.

Aralık 2004 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

## 7. EKLER

### EK.1

#### VRE POZİTİF HASTA FORMU

- 1)Hasta adı soyadı: 2)Yaşı: 3)Cinsiyeti:  
4)Hastanede kalış süresi: 5)Dosya numarası:  
6)Hastalığı:  
7)Altta yatan hastalıkları:  
-Diabet  
-İmmunsupresyon  
-Böbrek yetmezlik  
-Karaciğer yetmezliği  
-Transplantasyon  
-Malignite  
-İntraabdominal cerrahi  
-KOAH  
-Diğer  
8)APACHE II skoru:  
9)Önceden kullandığı antibiyotikler ve antibiyotik kullanım süresi:  
-Antibiyotik kullanımı yok  
-Glikopeptit  
-Geniş spektrumlu sefalosporin  
-İmipenem, meropenem  
-Tikarsilin klavulonat  
-Aminoglikozit  
-Kinolon  
-Metronidazol  
-Linezolid  
-Tigesiklin  
10) Enteral beslenme: Evet Hayır  
11)VRE ile kontamine olmuş tıbbi aletlere maruz kalma: Evet Hayır  
12)Bilinen bir VRE olgusunun yakınında yatmak: Evet Hayır  
13)Aynı çalışma periyodu içinde VRE’li bir hastaya bakım veren bir hemşire tarafından bakım verilmesi: Evet Hayır  
14)Sukralfat, Antasitler kullanımı: Evet Hayır  
15)Hastane içinde bir servisten diğerine transfer edilme: Evet Hayır