

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**FEKAL VE KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN
ENTEROKOK KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilek SANSAR YILDIRIM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ

BALIKESİR - 2015

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

FEKAL VE KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN
ENTEROKOK KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK
DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilek SANSAR YILDIRIM

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi - Başkan

Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Fırat Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/19 nolu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR-2015



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan

**“Fekal ve klinik örneklerden soyutlanan Enterokok kökenlerinin
antibiyotik duyarlılıklarının saptanması”**

başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dilek YILDIRIM

Tez Savunma Tarihi: 27 /10 / 2015

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Gülhan VARDAR-ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Zülal ASÇI-TORAMAN
Fırat Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun 09. /...08./2016.. tarih ve 20.16/15 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından ve yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 09/10/2015

Dilek SANSAR YILDIRIM



TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda büyük destek ve katkı sağlayan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ'ye, tez çalışmam süresince, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, bilimsel çalışma disiplini ve azmini örnek aldığım tez danışmanım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ'ye, huzurlu ve seviyeli bir hastane ortamında çalışmamızı sağlayan başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Ali Engin ULUSAL'a, bilgi ve teşvik edici yardımları ile desteğini esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. M. Tevfik YAVUZ'a, bana çalışma ortamı sağlayan Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Uzman Dr. Birol ŞAFAK'a, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, mesai arkadaşlarıma, başından sonuna kadar beni sabırla destekleyen eşim Tevfik YILDIRIM'a, çocuklarım Atakan YILDIRIM ve Burak Kağan YILDIRIM'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Sınıflandırma.....	3
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler.....	4
2.2.1. Görünüm ve Boyanma Özellikleri.....	4
2.2.2. Üreme ve Fizyolojik Özellikleri.....	4
2.2.3. Hücre Duvar Yapısı ve Antijenik Özellikleri.....	6
2.2.4. Tanımlama.....	7
2.3. Enterokok Türlerinin Özellikleri.....	8
2.4. Virulans Faktörleri.....	9
2.5. Epidemiyoloji.....	11
2.6. Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar.....	12
2.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	13
2.6.2. Endokardit.....	13
2.6.3. Bakteriyemi.....	13
2.6.4. Karın İçi ve Pelvik Enfeksiyonlar.....	14
2.6.5. Yara ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	14
2.6.6. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	14
2.6.7. Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	15
2.6.8. Neonatal Enfeksiyonlar.....	15
2.7. Enterokoklarda Kullanılan Antimikrobiyaller ve Direnç Mekanizmaları.....	15
2.7.1. Kromozomal Direnç.....	21
2.7.2. Kazanılmış Direnç.....	22
2.8. Vankomisin Bağımlı Enterokoklar (VDE).....	27
2.9. Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi.....	27

2.10. VRE Kolonizasyonu ve Risk Faktörleri.....	29
2.11. VRE Sürveyans Kültürleri.....	31
2.12. VRE'den Korunma ve Kontrol Yöntemleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Rektal Sürüntü Örneklerinin Alınması, Ekimi ve Tanımlanması.....	35
3.2. Klinik Örneklerinin Alınması, Ekimi ve Tanımlanması.....	36
3.3. Bakterilerin Tanımlanması.....	37
3.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR.....	61
EKLER.....	71
EK-1.VRE FORMU.....	71
EK-2. ETİK KURUL RAPORU.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	75

ÖZET

Fekal ve Klinik Örneklerden Soyutlanan Enterokok Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması

Bu çalışmanın amacı, Balıkesir’de bulunan üç hastanede yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu varlığının belirlenmesi ve klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanmasıdır. Bu çalışmada, Haziran 2013 ile Eylül 2014 tarihleri arasında, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi ile Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi ve Balıkesir Devlet Hastanesi Rutin Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına gönderilen idrar, cerrahi yara ve abse, vajen, kan ve trakeal aspirat, gibi klinik örnekler incelenmeye alınmış, konvansiyonel ve ticari yöntemlerle tür düzeyinde tanımlanmıştır. Çalışmanın ilk bölümünde, yoğun bakım ünitelerinde yatan toplam 200 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinden 10 (%5) enterokok suşu soyutlanmıştır. Bu suşların 7’si (%3.5) *E. faecium*, 3’ü (%1.5) *E. faecalis* olarak belirlenmiştir. Toplam 5 hastanın (%2.5) VRE ile kolonize olduğu saptanmıştır. Suşların vankomisin direnci, gradient strip testi ile doğrulanmış ve MİK değerleri çok yüksek bulunmuştur (MİK>256 mg/ml).

Çalışmanın ikinci bölümünde, soyutlanan 53 *E. faecalis*, 43 *E. faecium*, 2 *E. gallinarum*, 2 *E. avium* olmak üzere 100 enterokok suşunun, 60’ı idrar, 33’ü cerrahi yara ve apse, 5’i vajen, 1’i kan ve 1’i trakeal aspirattan soyutlanmış ve disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnci, penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, tetrasiklin, doksisisilin, siprofloksasin, levofloksasin, kloromfenikol, gentamisin ve streptomisin için sırasıyla %42, %44, %14, %3, %55, %60, %34, %51, %45, %29, %24, %32 olarak belirlenmiştir. Linezolid’ e direnç saptanmamıştır. Soyutlanan tüm suşlar, gradient strip testi (E-test) ile daptomisin’e duyarlı bulunmuştur. Sonuç olarak; Balıkesir bölgesinde, yoğun bakım ünitelerinde düşük düzeyde VRE kolonizasyonunun bulunduğu ve soyutlanan enterokok suşlarında linezolid ve daptomisine direnç olmadığı, teikoplanine düşük düzeyde direnç olduğu görülmüştür. Enterokokal enfeksiyonların önlenmesinde, tüm hastanelerde VRE sürveyansının yakından izlenmesi, sağlık personelinin eğitilmesi ve uygun antibiyotik tedavisi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enterokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Detection of Antibiotic Susceptibility of *Enterococcus* Strains Isolated from Fecal and Clinical Specimens

The aim of this study is to determine VRE colonization in the patients in intensive care units using rectal swab specimens and antimicrobial susceptibility of *Enterococcus* strains isolated from clinical specimens in three hospitals in Balıkesir. In this study, clinical specimens such as urine, surgical wounds and abscesses, vagina, blood and tracheal aspirate have been examined in terms of enterococci, sent to the routine microbiology laboratories of Balıkesir University Hospital, Balıkesir Atatürk State Hospital and Balıkesir State Hospital and identified by conventional and commercial methods at the species level between June 2013 to September 2014.

In the first part of the study, 10 *Enterococcus* strains (5%) have been isolated from rectal swab specimens taken from a total of 200 patients in the intensive care units. Of the strains, 7 (3.5%) have been identified as *E. faecium* and 3 (1.5%) *E. faecalis* at the species level. Total 5 (2.5%) patients have been found to be colonized with VRE. Vancomycin resistance of these strains have been verified by gradient strip test and MIC values found to be very high (MIC>256 mg/ml).

In the second part of the study, 53 *E. faecalis*, 43 *E. faecium*, 2 *E. gallinarum*, 2 *E. avium* in total 100 enterococci strains have been isolated from urine (60), surgical wounds and abscesses (33), vagina (5), blood (1) and tracheal aspirate (1). Antibiotic resistance of these strains has been determined by disc diffusion methods as 42%, 44%, 14%, 3%, 55%, 60%, 34%, 51%, 45%, 29%, 24% and 32% for penicillin, ampicillin, vancomycin, teicoplanin, erythromycin, tetracycline, doxycycline, ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol, gentamicin and streptomycin, respectively. No resistance has been detected to linezolid. In addition, all strains have been found to be susceptible to daptomycin by gradient strip test (E-test).

In conclusion, it has been observed that low level VRE colonization is present in intensive care units, no resistance to linezolid and daptomycin, low resistance to teicoplanin in *Enterococcus* strains in Balıkesir. It is important to closely monitor the VRE surveillance, training of health care personnel and appropriate antibiotic therapy in all hospitals in the prevention of enterococcal infections.

Key Words: *Enterococci*, vancomycin resistant *Enterococcus*, antibiotic resistance.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Agregasyon Faktörü
ATCC	: American Type Culture Collection
BE	: Bile - Eskulin
BHIB	: Brain - Heart Infusion Broth
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Centers for Disease Control
CNA	: Columbia - Kolistin Nalidiksik Agar
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
EARSS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EYP	: Enterokokal Yüzey Proteini
EMB	: Eozin Metilen Blue
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GRE	: Glikopeptit Rezistan Enterokok
HICPAC	: Hospital Infection Control Practices Advisory Committee
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAP	: Lösin AminoPeptidaz
LTA	: LipoTeikoik Asit
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NNIS	: National Nosocomial Infection Surveillance System
PBP5	: Penisilin Bağlayan Protein5
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PYR	: Pyrrolidonyl -Beta-Naphthylamide
VDE	: Vankomisin Bağımlı Enterokoklar
VRE	: Vankomisin Rezistan Enterokoklar
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Enterokokların mikroskopik görüntüsü (Gram boyama, 1000 x büyütme)	4
Şekil 2.2. Enterokok hücre duvar yapısı	6
Şekil 3.1. Enterokokların koyun kanlı ve ChromID VRE agarda üreme görünümleri	38
Şekil 3.2. API 20 Strep Enterokok tür tanımlama kiti	38
Şekil 3.3. Enterokok tanımlanmasında izlenen akış şeması	40
Şekil 4.1. Enterokok suşlarının disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogram duyarlılık görüntüleri	47
Şekil 4.2. Gradient strip test (E-test) yöntemi ile daptomisin ve vankomisine duyarlılığın gösterilmesi	48

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Enterokokların sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Gram-pozitif kok ve kokobasillerin ayırımında kullanılan bazı testler....	5
Tablo 2.3. Enterokok türlerinin gruplara göre dağılımı.....	8
Tablo 2.4. Enterokoklarda görülen antimikrobiyal direnç tipleri.....	20
Tablo 2.5. Enterokoklarda görülen glikopeptid direnci.....	26
Tablo 3.1. Disk difüzyon yönteminde antibiyotik önlenim zonları.....	41
Tablo 4.1. Rektal sürüntü alınan hastaların cinsiyet özellikleri, VRE sayı ve oranları.....	43
Tablo 4.2. Rektal sürüntü alınan hastaların yaş özellikleri, VRE sayı ve oranları.....	43
Tablo 4.3. Rektal sürüntü alınan hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış süresi ile VRE sayı ve oranları.....	44
Tablo 4.4. Rektal sürüntü alınan hastaların antimikrobik kullanım süreleri ile VRE üreme sayı ve oranları.....	45
Tablo 4.5. Rektal sürüntü alınan hastaların enstürmantasyon kullanımı ile VRE Üreme sayı ve oranları.....	45
Tablo 4.6. Rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu saptanan hastaların özellikleri.....	45
Tablo 4.7. Soyutlanan enterokok suşlarının çeşitli klinik/polikliniklere göre dağılımı.....	46
Tablo 4.8. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının örneklere dağılımı.....	46
Tablo 4.9. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının türlere göre dağılımı.....	47
Tablo 4.10. Klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnç oranları (%).....	48
Tablo 4.11. Klinik örneklerden soyutlanan suşlarda daptomisin MİK değerleri....	49
Tablo 5.1. Türkiye’de yapılan çalışmalarda rektal sürüntü örneklerinde saptanan VRE görülme sıklığı.....	52

Tablo 5.2. Türkiye’de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan enterokokların türlere göre dağılımı	54
Tablo 5.3. Türkiye’de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan <i>E. faecium</i> suşlarında antibiyotik direnç oranları (%).....	56
Tablo 5.4. Türkiye’de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan <i>E. faecalis</i> suşlarında antibiyotik direnç oranları (%).....	57



1. GİRİŞ

Enterokoklar; toprakta, suda, bitkilerde, gıdalarda, hayvanların ve insanların deri, gastrointestinal ve ürogenital sistemlerinin doğal florasında bulunur. İnsanlarda esas olarak ağız boşluğu, safra yolları ve genito üriner sistemde kolonizedir. Enterokoklar buldukları ortamlara uyumlu olmaları ve birden fazla faktöre karşı direnç göstermeleri nedeniyle hastane içi ve dışı endojen kaynaklı enfeksiyonlara yol açmalarından dolayı, son yıllarda hastane enfeksiyonlarının önde gelen etkenleri arasında yer almaktadır (Aslan ve ark., 2012).

Enterokoklar tanımlandıkları yıllarda endokardit enfeksiyonlarında etken olarak gösterilirken, bugün nozokomiyal üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonlarında en sık soyutlanan ikinci patojen, bakteriyemide de en yaygın görülen üçüncü patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılığının saptanması, uygun antimikrobik ajanın seçilebilmesi adına büyük önem taşımaktadır (Baldir ve ark., 2013). Vankomisin, enterokok suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda oldukça etkili bir antimikrobik ajan iken, 1988'de İngiltere ve Fransa'da vankomisine dirençli suşlar tanımlanmış ve daha sonra dirençli suşlar tüm dünyada yaygın hale gelmiştir. Paris hematoloji kliniğinde VRE kolonizasyonu varlığı bildirilmiş ve sonrası VRE'lerin hastane epidemilerine neden olduğu görülmüştür (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Tambyah ve ark., 2004).

Vankomisine duyarlı enterokok suşlarının etken olduğu bakteriyemi olgularında ölüm oranı %13.6 - 27 iken, vankomisine dirençli enterokok suşlarının etken olduğu bakteriyemilerde bu oran %36.6 - 52'lere yükselmektedir (Gültekin ve Günseren, 2000). Avrupa'da VRE oranları incelendiğinde, Yunanistan, İngiltere ve Portekiz gibi ülkelerde giderek artış gösterdiği, nazokomiyal enterokok enfeksiyonlarındaki vankomisin direnç oranının ise %3'lere yaklaştığı bildirilmektedir (Tünger, 2012; Arslan ve ark., 2013; Werner ve ark., 2008).

Bu alışmada, Balıkesir'de bulunan 3 kamu hastanesinin yoğun bakım unitelerinde yatan hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu ile risk faktörlerinin belirlenmesi ve aynı hastanelerin rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe ve Sınıflandırma

Enterokok terimi, ilk defa Thiercelli tarafından 1899'da Fransa'da yayımlanan makalede 'insan gaitasında kısa zincirler veya çiftler halinde görülen bakterileri' tanımlamak için kullanılmıştır. *Streptococcus faecalis* ismi, 1906 yılında, Andrewes ve Horder tarafından, endokarditli bir hastanın kanından soyutlanan bakteriye verilmiştir. *Streptococcus faecium* ise 1919 yılında, Orla-Jensen tarafından tanımlanmıştır. Streptokoklar yine 1919 yılında, Brown tarafından kanlı agarda yaptıkları hemoliz tipine göre alfa, beta, gama hemolitik olarak sınıflandırılmıştır (Ural, 1998; Murray,1990).

Enterokoklar, uzun yıllar *Streptococcus* cinsinin ana grupları içinde kabul edilmiş, ancak kimyasal ve fiziksel ajanlara daha dirençli olmaları ve çoğu grup-D streptokokları içerisinde barındırması ile streptokoklardan ayrılmıştır. Enterokoklar, 1933 yılında R. Lancefield tarafından hücre duvarında bulunan polisakarit C maddesinden yararlanılarak presipitasyon testi ile D grubunda sınıflandırılmıştır. Sherman; streptokokları biyokimyasal özellikleri, antijen yapıları, hemoliz oluşturma yetenekleri ve üreme özelliklerine göre; laktik, piyojen, viridans streptokoklar ve enterokoklar olmak üzere 4 gruba ayırmıştır (Murray, 1990). Enterokoklar, 1984'de Schleifer ve Kilpper-Balz tarafından, hastalandırıcılık ve genetik özellikleri de gözönünde bulundurularak *Enterococcus* genusu içinde yeniden sınıflandırılmıştır (Murray, 1990; Sümerkan, 2001; Yıldırım, 2007; Ludwig ve ark., 2009).

Tablo 2.1. Enterokokların sınıflandırılması (Ludwig ve ark., 2009).

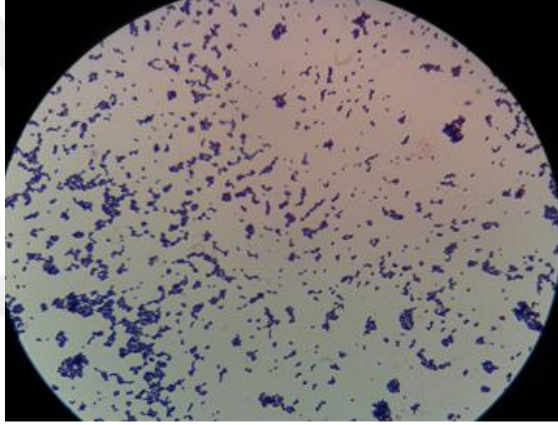
Şube	<i>Firmicutes</i>
Sınıf	<i>Bacilli</i>
Takım	<i>Lactobacillales</i>
Aile	<i>Enterococcaceae</i>
Cins	<i>Enterococcus</i>

Günümüzde enterokokları *Enterococcus* genusu içerisine dahil etme veya yeni enterokok tür tanımlanması, farklı moleküler tekniklere (DNA-DNA resosiasyon deneyleri, 16S rRNA gen sekanslaması ve total protein profil analizi) ve fenotipik testlerin sonuçlarına göre yapılmaktadır (Ural, 1998; Ludwigve ark., 2009). Enterokokların sınıflandırılması Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

2.2.Mikrobiyolojik Özellikleri

2.2.1. Görünüm ve Boyanma Özellikleri

Tek tek, çiftler, kısa zincirler halinde olabilen, kok ve kokobasil şeklinde görülebilen Gram pozitif bakterilerdir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Enterokokların mikroskopik görüntüsü (Gram boyama, 1000 x büyütme)

At, tavşan ve insan kanlı agarda beta-hemoliz yapabilmelerine rağmen koyun kanlı agarda alfa- veya non-hemolitik özellik gösterirler. Fakültatif anaerob bakterilerdir. Mikroskopik olarak streptokoklardan ayrılamazlar. Katı besiyerinde tek veya çiftler şeklinde görülürken, sıvı besiyerlerinde zincirler oluştururlar (Hasçelik, 2008; Ural, 1998).

2.2.2. Üreme ve Fizyolojik Özellikleri

Enterokokların laboratuvar ortamında üretilmesi ve uzun süre yaşatılması kolaydır. Kanlı agarda 0.5 - 1.5 mm boyutunda, gri-beyaz renkte, kabarıklık koloniler biçiminde görünürler. Optimal üreme ısıları, 35°C'dir. Birçok köken,

+10°C ile +45°C arasında üreyebilir. Optimal üreme pH'ları $7,2 \pm 0,2$ dir. Bütün türler, %6.5 NaCl eklenmiş buyyon besiyerinde ürer ve %40 safra tuzlu besiyerinde eskülünü hidrolize eder (Tablo 2.2.). *E. faecalis* kökenleri koyun kanlı agarda hemoliz yapmaz iken, bir kısmı tavşan, insan ve at kanı içeren agarda beta-hemoliz oluşturabilir. *E. casseliflavus*, *E. mundtii*, *E. pallens*, *E. gilvus* ve *E. sulfureus*, kanlı agarda sarı pigment oluşturur. *E. flavescens*, *E. casseliflavus* ve *E. gallinarium* gibi bazı türler hareketlidir. Enterokokların ayırımında safra, eskülin ve azid içeren ticari besiyerleri olan enterococcosel agar, columbia-kolistin-nalidiksik asit agar (CNA) veya feniletıl alkol agar (PEA) kullanılmaktadır. Azid besiyerlerinde, Gram negatif bakteriler inhibe olur, enterokoklar eskülini hidrolize ederek siyah koloniler oluşturur (Teixeira ve ark., 2009).

Tablo 2.2. Gram-pozitif kok ve kokobasillerin ayırımında kullanılan bazı testler (Murray, 1990).

TESTLER										
GENUS	Vankomisine duyarlılık	Glikozdan gaz oluşumu	PYR*	LAP**	Eskülin hidrolizi	Katalaz	%6.5 NaCl	10°C Üreme	45°C Üreme	Hemoliz
<i>Enterococcus</i>	S-R	-	+	+	+	-	+	+	+	α , γ
<i>Streptococcus</i>	S	-	- ¹	+	D	-	D	-	-	α , β , γ
<i>Lactococcus</i>	S	-	- ²	+	+	-	D	+	-	α , γ
<i>Leuconostoc</i>	R	+	-	D	D	-	D	+	D	α , γ
<i>Pediococcus</i>	R	-	-	-	+	-	D	-	D	α
<i>Vagococcus</i>	S	-	+	+	+	-	+	+	-	α , γ
<i>Tetragecoccus</i>	S	-	-	+	B	-	+	-	-	α

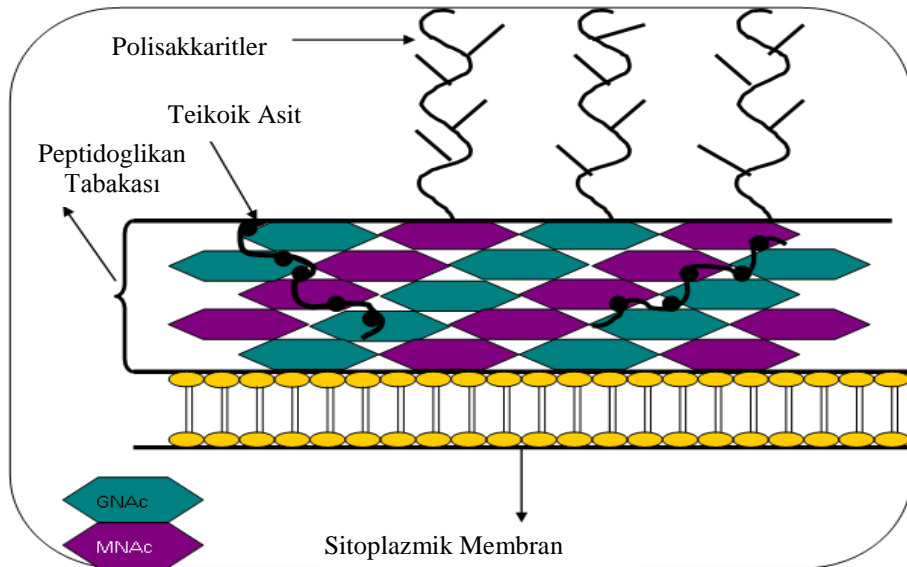
*Pyrrolidoni-betanaphthamine, **Lösinaminopeptidaz, D:değişken, S:duyarlı, R: dirençli, B: Belirlenmemiş, (1): *Streptococcus pyogenes* pozitif, (2):*Lactococcus graviae* pozitif, (+): pozitif reaksiyon, (-): negatif reaksiyon.

Enterokoklar, porfirinleri sentez edemediğinden sitokrom enzim aktivitesi gösteremez, dolayısıyla katalaz negatiftir. Sitokrom aktivitesi, kanlı besiyerinde üreyen bazı *E. faecalis* kökenlerinde görülebilir ve katalaz testinde zayıf bir gaz çıkışı görülebilir (Frankenberg ve ark., 2002). *E. haemoperoxidus* kökenlerinde de katalaz pozitifliği bildirilmiştir. Enterokoklar, fakültatif anaerob olup, homofermentatif metabolizmaya sahiptir ve glikoz fermentasyon son ürünü asit olup gaz oluşturmaz. Karbohidratları laktik aside dönüştürmeleri nedeniyle laktik

asit bakterileri olarak değerlendirilir (Svec ve ark., 2001). Isıtılmaya oldukça dayanıklı olup, 60°C’de 30 dakika bozulmadan kalabilirler. Soğuk ortamlarda aylarca, -70°C’de yıllarca saklanabilirler, tekrar edilen eritme ve donma işlemleri ömürlerini kısaltır (Murray, 1990).

2.2.3. Hücre duvar yapısı ve antijenik özellikleri

Bakterilerin hücre duvar yapısı, gerek kalınlıkları ve içerikleri yönünden birbirlerinden farklıdır. Enterokokların hücre duvar yapısı Gram-pozitif bakterilere benzer. Hücre duvarı, sağlamlık ve direncini sağlayan peptidoglikan, teikoik asit ve polisakkarit tabakalarından oluşur. Peptidoglikan tabakası, 30 - 200 katmandan meydana gelmekte ve tüm hücrenin kur ağırlığının yaklaşık %40 - 80’ini oluşturmaktadır. Peptidoglikan tabakası N-asetil glikozamin (GNAc) ve N-asetil muramik asit (MNAc) moleküllerinin glikan zincirler ve L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Alanin kısa peptid bağlar ile birbirine bağlanması ile oluşur. Komşu peptidler, pentapeptid ile çapraz bağlanır. Yardımcı polimerlerin yapısı tam olarak bilinmemektedir (Hasçelik, 2008). Enterokok suşlarının çoğunda hücre membranı veya duvarı ile bağlantılı gliserol veya ribitol fosfat polimerlerinden meydana gelmiş teikoik asit zincirleri bulunur. Teikoik asit, peptidoglikan veya sitoplazmik membrana bağlanmaktadır (Şekil 2.2.). Bu yapıların virulansta rol oynadığı ve bakteriye antijenik özellik kazandırdığı bilinmektedir (Çetinkaya ve ark., 2000; Aslan ve ark., 2012).



Şekil 2.2. Enterokok hücre duvar yapısı.

2.2.4. Tanımlama

Enterokokları diğer cinslerden ayırt edebilecek belirgin fenotipik özellikler bulunmamaktadır. Katalaz negatif Gram-pozitif bir kokun enterokok olarak doğru tanımlanması için bilinmeyen suşun BE (bile-eskülin), PYR ve LAP testlerinin pozitif olması, %6.5 NaCl varlığında 45°C'de üremesinin saptanması gereklidir. Tablo 2.2.'de görüldüğü gibi, Gram-pozitif kokların 16S rRNA gen analizi çalışmalarında enterokoklar, fenotipik olarak benzerlik gösterdikleri streptokoklar ve laktokoklar'a göre vagokoklar ve tetragenokoklara daha benzer bulunmuştur. Sınıflandırma sadece BE testine ve %6.5 NaCl içeren besiyerinde üreme özelliklerine bakılarak yapılırsa hatalı sonuçlar elde edilmiş olur (Teixeira ve ark., 2009; Fisher ve Phillips, 2009). Enterokoklar mannitol, sorbitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre 5 gruba ayrılır (Tablo 2.3.);

Grup 1: *E. avium*, *E. raffinosus*, *E. gilvus*, *E. pallens*, *E. saccharolyticus*, *E. malodoratus*, *E. pseudoavium*'dan oluşur. Mannitol, sorbitol ve sorboz içeren sıvı besiyerinde asit oluşturur, arjinini hidrolize etmezler.

Grup 2: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. mundtii* ve *E. haemoperoxidus*'dan oluşur. Arjinini hidrolize eder, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluşturur, sorbozdan asit oluşturmaz ve sorbitollü sıvı besiyerinde ise değişken özellik gösterirler.

Grup 3: *E. dispar*, *E. hirae*, *E. durans*, *E. ratti*, *E. villorum*, *E. faecalis* ve *E. faecium*'dan oluşur. Bu gruptaki türler, arjinini hidrolize eder, D antijeni içermez.

Grup 4: *E. cecorum*, *E. phoeniculicola*, *E. sulfurens*, *E. asini* ve *E. caccae* bu grubu oluşturur. Mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmaz ve arjinini hidrolize etmezler. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit oluşturur.

Grup 5: *E. canis*, *E. columbae*, *E. moraviensis*, *E. hermanniensis*, *E. faecalis*, *E. italicus*, *E. casseliflavus*, bu grupta bulunur. Arjinini hidrolize etmez,

mannitollü sıvı besiyerinde asit oluşturur, sorbozdan asit oluşturmazlar (Teixeira ve ark., 2009).

Tablo 2.3. Enterokok türlerinin gruplara göre dağılımı (Teixeira ve ark., 2009).

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
<i>E. avium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. canis</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. gilvus</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. sulfurens</i>	<i>E. moraviensis</i>
<i>E. pallens</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. ratti</i>	<i>E. asini</i>	<i>E. hermannienseis</i>
<i>E. saccharolyticus</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. villorum</i>	<i>E. caccae</i>	<i>E. italicus</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>			
<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. sanguinicola</i>			
<i>E. hawaiienseis</i>				

2.3. Enterokok Türlerinin Özellikleri

Biyomedikal kaynakların sistematik bir şekilde ve güncel olarak verildiği ‘U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health’in web sayfalarında yer alan ‘Taxonomy Browser’da *Enterococcus* cinsi içerisinde 2015 itibariyle tanımlanmış 43 türe yer verilmiştir.

***E. faecalis*:** Enterokok enfeksiyonlarında en sık soyutlanan türdür. İnsan ve at kanı içeren besi yerlerinde beta hemolitik özellik gösterir, koyun kanı içeren ortamlarda ise beta hemoliz yapmaz. Genellikle idrar, yara, periton sıvısı, derin pelvik apse, kan ve rektal sürüntü kültürlerinden soyutlanır.

***E. faecium*:** Enterokok enfeksiyonlarında en sık soyutlanan ikinci türdür. Antibiyotik duyarlılıkları yönünden *E. faecalis*’e göre antimikrobiyallere daha dirençlidir. VRE direncinin sık görüldüğü türdür. Alfa hemoliz yapar.

***E. durans*:** Genellikle besinlerden süt ve kuru gıdadan soyutlanmıştır. İnsan ve hayvandan nadiren, elde edilmiştir. Alfa hemoliz yapar, 50°C’de üremez.

***E. avium*:** Genellikle kümes hayvanlarından soyutlanmıştır. İnsanlarda apandisit, otit vebeyin apse kültürlerinden soyutlanmıştır. Alfa hemoliz yapar, %6,5 NaCl’de üremesi zayıftır.

***E. casseliflavus*:** Bitki ve toprakta bulunur. Vankomisine doğal dirençli enterokok türüdür. Fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasındadır. Sarı pigment yapar, hareketlidir.

E. gallinorium: Vankomisine doğal dirençlidir. Evcil kuşların gastrointestinal florasında bulunur. İnsanlardan da soyutlanmıştır. Koyun kanlı agarda hemoliz yapmaz. At kanlı agarda beta hemoliz yapabilir. Hareketlidir, pigment yapmaz.

E. hirae: Domuz ve tavuklarda bulunan türdür. Eskiden atipik özellik göstermesi yönünden *E. faecium* ile karıştırılan türdür. Hemoliz yapmaz (Ludwig ve ark., 2009).

2.4. Virulans Faktörleri

Enterokoklar, düşük virulanslı mikroorganizmalar olmalarına rağmen hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli etkenlerdir. Birçok antibiyotiğe karşı edinsel dirençli olmaları, diğer antibiyotiklere de kolaylıkla direnç geliştirebilmeleri ve çevre uyumlarının iyi olması nedeniyle diğer patojenlerden daha avantajlı hale gelmektedir. Enterokok türleri arasındaki farklılıklar ve antibiyotik direnci özellikleri, enfeksiyonun seyrini ve mortalite oranını etkilemektedir (Ulusoy, 2003; Fisher ve Phillips, 2009).

Sitolizin: Eritrositlere karşı aktivite gösteren sitotoksik bir protein olup, hemolitik özellik taşımaktadır. İmmün sistem üzerinde zarar verici etkisi olduğu ve doku harabiyeti yapabildiği bildirilmiştir. Bunun yanında Gram-pozitif bakterileri etkileyebilen bakteriyosin olarak da işlevi vardır. Sitolizin üretiminin; insanlarda patojen olan enterokok suşlarında, patojen olmayan suşlara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Fisher ve Phillips, 2009).

Jelatinaz: Enterokoklar tarafından üretilen ve gelE geni tarafından kodlanan kollajen, kazein, hemoglobun ve diğer peptidleri hidrolize etme yeteneğine sahip bir proteazdır. Yapılan çalışmalarda *E. faecalis*'in jelatinaz üreten suşlarının endokardit için daha virulan olduğu görülmüştür. Ayrıca kandan soyutlanan *E. faecalis* suşlarının %64'ünün ve endokardit olgularından soyutlanan suşların tamamının jelatinaz ürettiği bildirilmiştir (Rice, 2005; Fisher ve Phillips, 2009).

Enterokokal Yüzey Proteini (EYP): *E. faecalis* ve *E. faecium* üzerinde bulunan esp geni tarafından (kromozomal olarak) kodlanan EYP, yüksek

moleküler ağırlığa sahip hücre duvarı ile ilişkili bir protein olup, konjugasyonla enterokok izolatları arasında aktarılabilir özelliğe sahiptir. *E. faecalis*'in mesane epiteline yapışmasını sağladığı gibi biyofilm oluşumuna da sebep olduğu gösterilmiştir. Bu proteinin bakterinin immün yanıtta kaçışına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Sood ve ark., 2008; Fisher ve Phillips, 2009).

Agregasyon faktörü (AF): *E. faecalis*'in bakteriyel konjugasyon sırasında kümeleşmesini indükleyen ve plazmidler tarafından kodlanan yüzey proteindir. Konak hücreye yapışma yeteneği sayesinde virulansa katkıda bulunur. Ayrıca enterokokların kalp kapakları ve böbrek yüzeyine bağlanmalarını sağlayarak, endokardit ve üriner sistem enfeksiyonu oluşturmalarına neden olmaktadır. Af plazmid transferini kolaylaştırır. Özellikle kateter enfeksiyonlarında, katetere tutunma yeteneği sağlamaktadır (Rice, 2005; Tendolkar ve ark., 2003).

LipoTeikoik Asit (LTA): Poligliserol fosfat omurgasına kovalent bağlarla glikolipit zincirlerinin bağlanması ile oluşan bir moleküldür. Bu molekülün lipit parçası; lenfosit, trombosit, eritrosit ve epitel hücresi gibi pek çok ökaryotik hücreye bağlanabilmektedir. Plazmid transferi ve immün cevabın düzenlenmesini sağlayarak virulansta etkin olduğu düşünülmektedir (Rice, 2005).

Ekstraselüler süperoksit: Oksidaz, bu enzimlerin etkisiyle moleküler oksijenin kimyasal bağ yapabilme özelliğini azaltarak oksidasyona neden olan bir serbest anyonik radikaldir. *E. faecalis* suşlarının büyük çoğunluğu ve bazı *E. faecium* türleri tarafından sentezlenmektedir. Süperoksit üretimi, bakterinin yaşam süresini arttırmaktadır (Sood ve ark., 2008; Tendolkar ve ark., 2003).

Feromenler: Suşlar arasında plazmid DNA'sının konjugatif transferini kolaylaştıran küçük peptitlerdir. *E. faecalis*'de bulunurlar, nötrofiller için enfeksiyonlarda inflammatuvar cevabı artırır (Rice, 2005).

Hiyalüronidaz: Hiyalüronik asiti tahrip ederek doku hasarına neden olan bir enzimdir. Bağ dokudaki mukopolisakkaritler bir kısmını depolimerize ederek bakterinin yayılmasını sağlar. Hiyalüronidaz, diğer bakteriyel toksinlerin zararlı etkilerini kolaylaştırabilir ve doku hasarını artırır. Bu enzim, enterokokların, dış

kök kanalından periapikal lezyonlara geçişini kolaylaştırır (Fisher ve Phillips, 2009).

Kapsüler polisakkarit ve hücre duvarı karbohidratı: *E. faecalis* ve *E. faecium* 'un yüzeyinde kimyasal olarak saflaştırılmış, polisakkarit yapıda ikinci bir kapsül bulunmaktadır. Bu saflaştırılmış hücre duvarı bileşeninin gliserol fosfat, glikoz ve galaktoz kalıntılarından oluştuğu ifade edilmektedir. *E. faecalis* A, B, C ya da D polisakkaritlerinden birini üretmektedir. Saflaştırılmış kapsüler karbohidrat bileşenlerine karşı oluşan antikörlerin sistemik enfeksiyonlara karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmektedir (Rice, 2005).

2.5.Epidemiyoloji

Enterokoklar bazı yapısal özellikleri nedeniyle zorlu çevre koşullarında uzun süre yaşamlarını sürdürebilir. Doğada; toprak, su, bitki, kuşlar, böcekler ve memelilerde yaygın olarak bulunurlar. Enterokok türlerinin prevalansı konağa göre değişir. Enterokoklar insan bağırsağında kolonize olan Gram-pozitif koklar içerisinde en yaygın olanıdır. *E. faecalis* diğer enterokok türlerine göre dışkıda daha yüksek oranda bulunur. İnsan enfeksiyonlarında %85 - 95 *E. faecalis*, %5 - 10 *E. faecium* sorumludur (Sosyal, 2007; Spelman, 2002; Møllering, 1998).

Vankomisine dirençli enterokok suşları ilk olarak Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir. İngiltere'den Uttley ve arkadaşları, Fransa'dan Leclercq ve arkadaşları tarafından, rapor edilmiştir (Leclercq ve ark., 1989; Uttley ve ark., 1988). ABD'de ise 1989'da New York'dan bildirilmiş ve daha sonra Avustralya, Kanada, Almanya, İtalya ve İsviçre gibi ülkelere bildirilmiş ve VRE hızla tüm dünya ülkelerinde görülmeye başlamıştır (Vural ve ark., 1999; Murray, 2000; Sood ve ark., 2008). VRE enfeksiyonlarının Avrupa ülkelerinde, ABD'ye göre daha yüksek oranlarda görülmesinin nedeninin, Avrupa'da hayvan yemlerinde, özellikle kümes hayvanlarının büyüme ve gelişmelerini hızlandıran bir glikopeptid antibiyotikolan avoparsin kullanılmasının olduğu düşünülmektedir. ABD'de ise avoparsin kullanılmamaktadır. ABD'deki çiftlik hayvanlarında yapılmış olan sürveyans çalışmalarında VRE enfeksiyonlarına rastlanmamaktadır (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Sood ve ark., 2008).

Ülkemizde ilk vankomisin dirençli *E. faecium* suşu, Vural ve arkadaşları tarafından, 1998 yılında, Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiştir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008). Vankomisine dirençli enterokoklar çevre koşullarında dirençli oldukları için, uzun süre cansız ortamlarda yaşamlarını sürdürebilmektedir. Bu sebeple VRE kolonizasyonunun, hastanın taburcu edilmesinden sonra, haftalar ve aylar boyunca devam edebildiği, bu hastaların tekrar hastaneye kabul edildiklerinde sıklıkla VRE ile kolonize olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde hastane enfeksiyonları etkenleri arasındaki sıralamada; birinci sırada metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), ikinci sırada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'dan sonra üçüncü sırada VRE enfeksiyonları gelmektedir.

Enterokoklar ABD'de hastane enfeksiyonlarında ikinci sıklıkta, hastane kaynaklı bakteriyemilerde ise üçüncü sıklıkta etken olan mikroorganizmalardır (Yenişehirli, 2006). ABD'de Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyansı (National Nosocomial Infections Surveillance) verilerine göre enterokoklarda vankomisin direncinin 1989-1993 yılları arasında 20 kat arttığı görülmektedir. Bu oranın, yoğun bakım ünitelerinde ise 34 kat arttığı bildirilmektedir. Bu durum metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* arasında da vankomisin direncinin yayılma olasılığını akla getirmektedir (Durmaz ve ark., 2002; Sood ve ark., 2008).

2.6. Enterokokların Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Günümüzde enterokokların etken olduğu hastane enfeksiyonlarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Enterokok etkenlerinin sebep olduğu hastane enfeksiyonları, iç etkenli veya dış etkenli hastane enfeksiyonları olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik örneklerden soyutlanan suşların %85 - 95'i *E. faecalis*, %5 - 10'u ise *E. faecium* olarak saptanmaktadır. Enfekte hastaların çıkartılarıyla yaygın bir alanı kontamine eden enterokoklar, duyarlı hastalarda kan, idrar yolları, BOS gibi steril bölümlere yerleşerek, sepsis, endokardit, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları, pelvik enfeksiyonlar, karın içi enfeksiyonlar, cerrahi yara enfeksiyonları ve menenjit etkeni olmaktadır (Murray, 2000; Zirakzadeh ve Patel, 2006).

Son yıllarda çoklu antibiyotik direnci gösteren *E. faecium* kökenlerinin hastane enfeksiyonlarındaki artışı dikkat çekmektedir. Ender olarak *E. durans*, *E. raffinosus*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. avium* ve *E. flavescens* gibi enterokok türleri hastane enfeksiyonlarında etken olarak soyutlanabilmektedir (Dutka–Malenve ark., 1995; Meriç ve ark., 2004; Aktaş ve ark., 2007; Fisher ve Phillips, 2009). *E. malodoratus*, *E. pseudoavium* ve *E. sulfureus*, türleri ile PYR testi negatif olan ve atipik enterokoklar olarak adlandırılan *E. saccharolyticus*, *E. columbae* ve *E. cecorum* türleri henüz insanlardan soyutlanmamıştır (Sood ve ark., 2008).

2.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Klinik örneklerde enterokoklar, en sık idrar kültürlerinden soyutlanır. Genellikle hastane enfeksiyonlarına yol açarlar (Yıldırım, 2007). Üriner kateter, yapısal üriner sistem anomalisi, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı, enterokokların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları için risk oluşturur (Çelebi, 2008).

2.6.2. Endokardit

Enterokoklar, enfektif endokarditlerde *Staphylococcus aureus* ile *S. viridans* ve Streptokoklar'dan sonra üçüncü etken olarak soyutlanan mikroorganizmalardır (Çelik ve Alhan, 2008). Bakteriyel endokarditlerin %5 - 15'ini oluştururlar ve sıklıkla etken *E. faecalis*'dir. Enterokok endokarditi, süt çocuklarında nadirdir; çocuklarda bazen görülebilir. Erkeklerde ve 50 yaş üzeri popülasyonda daha siktir. Vak'aların genelinde altta yatan bir kalp kapak hastalığı veya prostetik kapak bulunmakla beraber, enterokoklar normal kapaklarda da enfeksiyona yol açabilir. Ayrıca intravenöz ilaç bağımlılarında da %5 - 53 oranında enterokokal endokardit görülebilir (Murray, 1990; Yıldırım, 2007).

2.6.3. Bakteriyemi

Enterokok bakteriyemisi, enterokok endokarditine göre daha sık görülür. Endokardit hastane dışı kaynaklı enterokok bakteriyemilerinin 1/3'ünde görülürken hastane kaynaklı bakteriyemilerde erişkinlerde bildirilen olguların çoğu enterokokal endokarditi veya üriner sistem enfeksiyonu olan, beyin cerrahisi ile ilgili girişim uygulanan ya da immun sistemi baskılanmış hastalardır (Yıldırım,

2007). Hastane kaynaklı olanlarda, VRE bakteriyemisi, Avrupa'da dördüncü, ABD'de ise üçüncü sıklıkta gözlenmektedir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, kemoterapi veya parenteral beslenme, nötropeni, hemodiyaliz, organ transplantasyonu, ciddi hastalıklar, cerrahi girişimler, üriner kateterler ve mukozit gibi immün sistemi zayıflatan etmenler vankomisin dirençli enterokok bakteriyemisi için risk faktörü olarak görülmektedir. VRE bakteriyemisi olan hastalardaki ölüm oranı, popülasyona bağlı olarak değişir. Ototog hücre nakli yapılanlarda ölüm oranı %10 kadar düşük olmasına karşın, endokarditli hastalarda bu oran %30'dan, solid organ tümörü olanlarda %50'den, ciddi hastalığı olanlar ve karaciğer transplant hastalarında %70'den yüksektir (Zirakzadeh ve Patel, 2006; Yıldırım, 2007).

2.6.4. Karın İçi ve Pelvik Enfeksiyonlar

Enterokokların, karın içi enfeksiyonlarda ikinci sıklıkta görülmelerinin nedeni GİS' in normal flora üyesi olmasıdır. Enterokoklar nefrotik sendrom ve sirozlu hastalar ile ayaktan sürekli periton diyalizi gören hastalarda peritonit etkeni olarak soyutlanmıştır. Akut salpanjit, peripartum maternal enfeksiyonlar (endometrit gibi) ve sezeryan sonrası apseye neden oldukları bilinmektedir (Moellering, 2005; Korten, 2002).

2.6.5. Yara ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Enterokoklar nadiren selülit veya diğer derin doku enfeksiyonlarına neden olur. Çoğunlukla cerrahi yara enfeksiyonları, dekübitus ülserleri ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında alınan klinik örneklerden Gram-negatif basil ve anaerob bakteriler ile birlikte soyutlanır (Yıldırım, 2007).

2.6.6. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Neonatal dönem dışında, enterokokal menenjit çok nadir görülür. Genellikle santral sinir sisteminde anatomik bir defekt, önceden geçirilmiş beyin ameliyatı ya da kafa travması gibi risk faktörlerinin varlığında görülür. Ayrıca bakteriyemi düzeyi yüksek olan endokardit ve neonatal sepsisli hastalarla, AIDS ve akut lösemi gibi immunsuprese hastalarda, bazen enterokoklara bağlı menenjitler görülebilmektedir (Yıldırım, 2007). Sıklıkla etken *E. faecalis* olmakla

beraber, nadiren de olsa *E. faecium*'a bağlı ventrikülo-peritoneal Őant enfeksiyonları görülebilmektedir (Çelebi, 2008; Korten, 2002).

2.6.7. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Enterokoklar nadiren solunum yolları enfeksiyonlarına sebep olur. İmmün sistemi zayıflatan ciddi hastalığı olan kişilerde pnömoni ve akciğer absesi oluşturduğu görülmüştür. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan ve enteral beslenme uygulanan ağır hastalarda da nadirende olsa enterokok pnömonisi gelişebilmektedir (Yıldırım, 2007).

2.6.8. Neonatal Enfeksiyonlar

Yenidoğanlarda enterokoklar ciddi patojendir. Erken ve geç sepsise neden olurlar. Neonatal bakteriyemi ve septisemi vakalarının yaklaşık %10'undan sorumlu olan enterokoklar, yıldan yıla yolaçtığı neonatal enfeksiyon oranlarını artırmaktadır (Çelik ve Alhan, 2008). Yenidoğan dönemi dışında enterokokal menenjit az görülür ve genellikle salgınlar biçiminde ortaya çıkar (Yıldırım, 2007). Enfeksiyon dağılımında kateter ilişkili enfeksiyonların %23, menenjit ve pnömonilerin %15 oranında olduğu ve eş zamanlı nekrotizan enterokolit vakalarının görüldüğü bildirilmiştir (Çelik ve Alhan,2008).

2.7. Enterokoklarda Kullanılan Antimikrobiyaller ve Direnç Mekanizmaları

β -Laktam Grubu Antibiyotikler: Molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında β -laktam halkası içeren antibiyotiklere ' β -laktam antibiyotikler' veya kısaca ' β -laktamlar' adı verilir. β -laktam halkası; biri azot, üçü karbon olan 4 üyeli doymuş bir halkadır. Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında, toksisiteleri nisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik β -laktam grubu antibiyotiklerdir. İlk olarak 1929'da, İngiliz Alexander Fleming tarafından *Penicillium notatum* mantarından doğal penisilin bulunmuş ve 1941 yılında da klinik kullanıma sunulmuŐtur. Penisilinler, bakterilerde hücre duvarı yapımına katkıda bulunan bazı enzimleri inhibe eder. Hücre duvarındaki peptidoglikan peptid zincirleri arasında çapraz bağları oluşturan bu enzimlere

(transpeptidazlar, karboksipeptidazlar, endopeptidazlar) bağlanan penisilin, bakteri hücre duvarı yapımının 3 basamağından sonuncusu olan transpeptidasyonu inhibe edip peptidoglikan zincirinin yapımını önlerler. Ayrıca bu grup antibiyotikler, bakterilerin endojen otolitik sistemini aktive edip hücre lizisi ve ölümünü başlatır (Ayaz, 2008; Shahid, 2009).

Gram-pozitif bakteriler, yarı sentetik penisilinlerden ziyade doğal penisilinlere daha duyarlıdır. Aminopenisilinler, benzil penisilin yan zincirine amino grubu getirilmesi ile elde edilmiştir. Başlıca üyeleri ampisilin, amoksisilin ve ampisilin esterleridir (bakampisilin, pivampisilin). Enterokoklar hariç, Gram-pozitif aerob ve anareob bakterilere etkinlikleri, penisilin G ye göre daha düşüktür (Ayaz, 2008).

Aminoglikozid Grubu Antibiyotikler: *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi toprak bakterilerinden elde edilen doğal ya da semisentetik antibiyotiklerdir. Bu grupta bulunan antibiyotiklerin başlıcaları; streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, kanamisin ve netilmisindir. Streptomisin 1944, gentamisin 1963 yılında klinik kullanıma girmiştir. Aminoglikozidlerin kimyasal yapıları, genellikle santral yerleşen aminosiklitol halkaya, iki veya daha fazla amino şekerin glikozid bağlarıyla bağlanmasından oluşur. Aminosiklitol halkaya bağlı amino şekerlerin yapı ve sayısı, aminoglikozidler arasındaki bireysel farklılıklara sebep olmaktadır. Aminoglikozidler, duyarlı bakteri hücrelerine hızlı bakterisid etki gösterir. Bu grup ilaçlar, Gram-pozitif koklara bağlı enfeksiyonlarda, diğer bazı antibiyotikler ile sinerjik etkilerinden yararlanmak amacıyla kombine edilerek kullanılır (Willke Topçu, 2008).

Makrolit Grubu Antibiyotikler: İlk kez, 1952 yılında, McGuire ve arkadaşları tarafından *Streptomyces erythreus*'dan eritromisin elde edilmiştir. Makrosiklik lakton (aglikon) halkası içermelerinden dolayı makrolitler olarak adlandırılmışlardır. İçerdikleri atom sayılarına göre 14, 15 ve 16 üyeli olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Lakton halkasındaki hidroksil gruplarına, nötral veya bazik şeker radikalleri, glikozid bağlarıyla bağlanmıştır. Ayrıca bu halka üzerinde alkil, keton, metil veya aldehid gibi antibiyotiklere farklı özellikler kazandıran yapılar bulunur. Eritromisinde keton grubu bulunur ve lakton halkasına iki şeker radikali bağlanmıştır. Bu grup antibiyotikler, duyarlı bakterilerde 50S ribozomal

alt birime reversibl olarak bağlanıp, protein sentezini inhibe eder. Eritromisinin affinitesi, diğer makrolitlerden daha düşüktür. Makrolitler, en güçlü etkinliklerini Gram-pozitif kok ve basillere karşı gösterir (Tünger, 2008; Aydın, 2007).

Tetrasiklin Grubu Antibiyotikler: İlk tetrasiklin, 1948 yılında, *Streptomyces aureofaciens*'ten elde edilmiştir. Tetrasiklinler, bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki gösterir. Bakteri hücresi içinde ribozomların 30S alt birimine bağlanır ve transfer RNA'nın bağlanmasını bloke ederler. Böylece uzayan peptid zincirine yeni amino asit eklenemez ve bakteri hücresinde protein sentezi durur. Tetrasiklinlerin etki spektrumu birbiri ile benzer özellik gösterir. Lipofilik yapıdaki tetrasiklinler, hipofilik olanlardan daha aktiftir. Monosiklin ve doksisisilin en aktif olanlarıdır. Tetrasiklinler; Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere, aerob, anaerob mikroorganizmalara, spiroketler, riketsiya, klamidya ve mikoplazma türlerine etki gösterebilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Tigesiklin, eski nesil tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalar başta olmak üzere (VRE, MRSA), çeşitli klinik suşlara güçlü *in vitro* etkinlik gösterir (Çokça, 2008; Saran, 2010).

Kinolonlar Grubu Antibiyotikler: İlk olarak 1962 yılında, antimalaryal bir ilaç olan klorokin saflaştırılması ile bu grup ajanların ilk üyesi olan nalidiksik asit elde edilmiştir. Yıllar içerisinde nalidiksik asitin yapısındaki modifikasyonlarla oksolinik asit ve sinoksasin gibi yeni türevler sentezlenmiş; ancak bu ilk kuşak kinolonlar, idrar yolu enfeksiyonları tedavisinde yetersiz kalmıştır. Florlanmış kinolonlar denilen yeni kinolon türevleri ise 1980'li yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Bu grupta ayrıca; siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, enoksasin ve levofloksasin bulunur. Kinolonlar, DNA-giraz enzimini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Bu etkiye maruz kalan bakteriler bölünemez, anormal şekilde uzayıp ölür. Daha çok Gram-negatif bakteriler olmak üzere, Gram-pozitif bakterilerde etkilidir (Willke Topçu ve Koç, 2008; Ulusoy, 2010).

Kloramfenikol: Toprak mikroorganizmalarından olan *Streptomyces venezuelae*'dan, 1947 yılında elde edilmiştir. İlk kez, Bolivya'daki tifüs salgınında kullanılmıştır. Uzun yıllar Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, hatta anaeroblar ve riketsiyaların neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmış olan

kloramfenikol, *Salmonella typhi* ve diğer salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmış bir antibiyotiktir (Mutlu, 2008).

Bakterilerdeki direnç gelişimi, aplastik anemi ve gri sendrom gibi hayatı tehdit eden toksik etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Kloramfenikol, direnç sorunu olmayan gelişmekte olan ülkelerde, ucuz ve etkili olması nedeniyle enterik ateşin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kloramfenikol, ekonomik ve teknik olarak, sentez yoluyla çok miktarda elde edilebilmektedir. P-nitrobenzen halkasına bağlı diklorasetamid zincire bağlı propanediolden oluşmuştur. Kloramfenikol, bakteride 70S ribozomun 50S alt birimine, geri dönüşümlü olarak bağlanır. Amino asit taşıyan t-RNA'nın bağlanmasını engelleyerek peptidil transferaz reaksiyonunu inhibe eder. Böylece aminoasidin t-RNA'dan polipeptid zincirine aktarılması olmaz, zincir uzamaz ve protein sentezi geri dönüşümlü bir biçimde inhibe olur. Kloramfenikol, geniş spektrumlu antimikrobiallerin prototipidir. Riketsiya, Ehrlichia, Klamidya, Mikoplazma ve Spiroketlere etkili iken Nocardia dışı, aerob ve anaerob Gram-pozitif bakterilere, Grup D Streptokoklara ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a ise belli oranda etkilidir (Mutlu, 2008).

Oksazolidinonlar Grubu Antibiyotikler: Gram-pozitif bakterilere etkili, sentetik maddelerden geliştirilmiş yeni antimikrobiyal ajanlardır. Doğal ürünler olmamaları nedeniyle Gram-pozitif bakterilerde direnç görülmez. İlk olarak 1970 yılında, bitkilerdeki bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir. Daha sonraki dönemlerde, oksazolidinon çekirdeğinden yeni bileşikler elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonunda ise *in vitro* aktiviteleri iyi, yan etkileri kısıtlı iki ürün olan eperezolid ve linezolid elde edilmiştir. Oksazolidinonlar, insanlar için patojen Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Penisiline dirençli olanlar, *Streptococcus pneumoniae*, metisiline-dirençli *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (fenotip A, B ve C); linezolidin etkili olduğu başlıca bakterilerdir (Usluer, 2008; Saran, 2010; Usluer, 2010).

Oksazolidinonlar, protein sentez inhibitörüdür. Ribozomlarda 50S alt birimine bağlanarak, 70S başlangıç kompleksinin oluşumunu önler. Etki mekanizmalarının farklı olması sebebiyle diğer antibiyotiklerle çapraz direnç

göstermez. *In vitro* linezolidde direnç gelişimi güçtür. Fakat seri pasajlarda *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*'de dirençli genler gelişmektedir (Usluer, 2008; Usluer, 2010).

Glikopeptit ve Lipopeptit Antibiyotikler: Glikopeptitler, dar spektrumlu antibiyotikler olup vankomisin ve teikoplanin, yaygın olarak tüm Dünyada kullanılmaktadır. *Amycolatopsis orientalis*'ten 1956 yılında elde edilen ve bakterisid etkiye sahip olan vankomisin, bakteri hücre duvarı sentezinin ikinci aşamasında, peptidoglikan polimerlerini oluşturarak öncül maddelerden D-alanil-D-alanin içeren peptitler ile kompleks oluşturur ve transglikozilasyon reaksiyonunu inhibe ederek peptidoglikan sentezine katılmasını engeller. Ayrıca sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirerek protoplast hasarına yol açabilmekte ve RNA sentezini seçici olarak engelleyebilmektedir. Gram-pozitif kok ve basillerin pek çoğu, vankomisine duyarlıdır. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve metisiline dirençli suşlar, vankomisinin 1 - 5 µg/ml gibi düşük konsantrasyonlarında bile inhibe olur. Vankomisin için MİK değeri 8 – 16 µg/ml'dir. Vankomisin, serumda ulaşılabilen konsantrasyonlarda streptokoklar için bakterisid etki gösterirken, enterokoklar için ise bakteriyostatiktir (Murray, 1998; Arman, 2008).

Teikoplanin, *Actinoplanes teichomyceticus*'un fermentasyon ürünlerinden elde edilmiştir. Diğer glikopeptitlerden ayrılan özelliği, yapısındaki yağ asidi nedeni ile vankomisinden daha lipofiliktir. Enterokok suşları için vankomisinden daha aktif olmakla birlikte, bu suşlara teikoplanin de bakteriyostatik etkilidir. Aminoglikozid ve rifampisin ile sinerjik etki oluşturabilir. Lipofilik yapısından dolayı hücrelere penetrasyonu çok iyidir (Arman, 2008).

Daptomisin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan siklik lipopeptitlerin ilk ve tek üyesidir. Yapısı, 13 üyeli amino asit siklik lipopeptittir. Gram-pozitif ve dirençli patojenlere karşı hızlı ve yüksek bakterisid etkinliğe sahiptir. Etki mekanizması farklıdır, kalsiyuma bağlanarak aktif hale geçmekte ve hücre membranı ile etkileşerek iyon kanalları oluşturmaktadır. Bu kanallardan hücre dışına K⁺ iyonlarının çıkışı olmakta ve hücre membranında depolarizasyon meydana gelmektedir. Hücre duvarını rüptüre etmez, bakteri hücrelerini lizis yapmadan

bakterilerin ölümüne neden olur bu sebeple toksin salınımına bağlı komplikasyon gelişme riski azdır (Bozkurt ve ark., 2010; Özaras ve Tabak, 2010).

Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla başa çıkmak üzere geliştirilen yeni antibiyotik türlerinden birisi de daptomisindir. Yapılan çalışmalar, dirençli komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında oldukça etkili bir ajan olduğunu ve hızlı bir iyileşme sağladığını ortaya koyulmuştur. Ayrıca *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditi de etkili olduğu enfeksiyonlar arasındadır (Büke, 2010). Özellikle son yıllarda daha sık karşılaştığımız MRSA ve VRE'lerin etken olduğu enfeksiyonlarda, tedavide yeni bir seçenektir. Bakterisid etkisi hızlı başlar. Günde tek doz kullanımı, önemli bir avantaj oluşturmaktadır (Özaras ve Tabak, 2010).

Enterokokların hastane enfeksiyonu etkenleri arasındaki yeri ve önemi, 1970'li yıllarla birlikte artmıştır. Bu artışın en önemli nedenlerinden biri, enterokokların hastanelerde sıklıkla kullanılan 3.kuşak sefalosporinler gibi birçok antibiyotiğe dirençli olması, ayrıca kullanımda bulunan tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilme özelliğine sahip olmasıdır. Bu sebeple enterokok enfeksiyonlarının tedavisi oldukça güç olmaktadır. Tablo 2.4.'de görüldüğü gibi enterokoklarda antibiyotik direnci, 2 ana grupta incelenebilir (Butler,2006);

Tablo 2.4. Enterokoklarda görülen antimikrobiyal direnç tipleri (Klare ve ark., 2012).

Kromozomal Direnç	Kazanılmış Direnç
Aminoglikozid direnci (düşük düzey)	Aminoglikozid direnci (yüksek düzey)
Beta-laktamaz (yüksek MİK değerleri)	Beta-laktamaz (PBP değişiklik)
Linkozamidler (düşük düzeyde)	Linkozamidler (yüksek düzeyde)
Trimetoprim-sulfametaksazol (<i>in vivo</i> direnç)	Makrolidler
Kinupristin/dalfopristin (sadece <i>E. faecalis</i>)	Kinupristin/dalfopristin
	Penisilin, Ampisilin
	Tetrasiklin
	Vankomisin
	Rifampin
	Linezolid

2.7.1. Kromozomal Direnç

Enterokok türlerinin tümünde görülebilen dirençtir. Sefalosporinlere, penisilinlere, trimetoprim-sulfametaksazole, linkozamidlere, aminoglikozidlere (düşük düzeyde), kinupristin/dalfopristine, polimiksinlere ve monobaktamlara karşı enterokok türleri kalıtsal olarak dirençlidir (Çetinkaya ve ark., 2000; Murray, 2000).

β -Laktam Direnci: β -laktam antibiyotikler, enterokoklara karşı yapısal olarak tolerans gösterirler. β -laktam antibiyotikler, minimum bakterisid konsantrasyon/minimum inhibitör konsantrasyon (MBK/MİK) oranının 1/32'nin üzerinde olması nedeniyle bakterisid değil, bakteriyostatik olarak etkilidir (Çetinkaya ve ark., 2000). Enterokoklardaki kromozomal penisilin direnci, PBP 5 enziminin varlığına bağlıdır. Enterokok suşlarında, penisilin MİK değerleri daha yüksektir. Özellikle *E. faecium*'da, *E. faecalis*'e göre kromozomal penisilin direncinde artış gözlenmektedir. *E. faecalis* suşlarında ampisilin direnci % 2 - 3 oranında iken, *E. faecium* suşlarında %85 - 90 oranında direnç görülmektedir. Streptokoklardaki direnç oranı karşılaştırıldığında, penisilin MİK değerleri *E. faecalis* suşları için 10 - 100 kat daha yüksektir (Çelebi, 2008; Soysal,2007; Butler, 2006; Çetinkaya ve ark., 2000; Murray, 2000).

Aminoglikozid Direnci: Bu grup ilaçların bakteri içerisine geçişinin az olması nedeniyle düşük düzeyde aminoglikozid direnci görülür. Geçişin az olması, enterokokların sitokrom enzimlerinin olmamasından kaynaklanır. Aminoglikozid grubu ilaçlar, hücre duvarı sentezini engelleyen β -laktamlar gibi antibiyotikler ile kombine edilirse, hücre duvarından daha kolay geçerek etkili olabilirler (Çetinkaya ve ark., 2000; Murray, 2000).

Diğer Antibiyotiklere Direnç: Enterokoklar, linkozamid grubu antibiyotiklere düşük düzeyde direnç gösterir. *In vitro* olarak trimetoprim-sulfametaksazole duyarlı olarak görülen enterokoklar, eksojen folatı kullanma yetenekleri nedeniyle trimetoprim-sulfametaksazole de kromozomal olarak direnç gösterir (Arman, 2008). Kinupristin/dalfopristine karşı, sadece *E. faecalis* edinsel olarak dirençlidir. *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* ve *E. flavescens*, kromozomal

olarak vankomisine düşük düzeyde direnç gösterirler (Sood ve ark., 2008; Murray,1998).

2.7.2. Kazanılmış Direnç

Enterokoklarda kazanılmış direnç, genellikle bir DNA mutasyonu veya yeni bir DNA segmentinin transferi sonucu oluşmaktadır. Direnç genlerinin enterokoklar arasında veya diğer mikroorganizmalara transfer edilebilmesi sayesinde, yeni direnç özelliklerinin kazanılması kolaylaşır. Yeni DNA segmenti transferinden en çok sorumlu olan mekanizma, konjugasyondur. Başka mikroorganizmalar için tanımlanmış olan transduksiyon ve transformasyon gibi mekanizmalar, enterokoklarda doğal koşullarda DNA transferine neden olmaz. Enterokoklarda konjugasyon yoluyla kazanılan direncin en belirgin örneği, tetrasiklin direncidir (Sood ve ark., 2008; Murray, 1998).

Aminoglikozid Direnci: Enterokoklarda aminoglikozid direnci, 2 farklı mekanizma ile gerçekleşir:

a-İlımlı Seviyede Direnç (MİK = 62-500 µg/ml): Düşük geçirgenlik nedeniyle gelişir. Aminoglikozidlerin β-laktam grubu antibiyotiklerle kombine kullanımı ile bu direnç problemi çözülebilir (Çetinkaya ve ark., 2000; Sood ve ark., 2008).

b-Yüksek seviyede direnç (MİK > 2000 µg/ml): Aminoglikozidleri inaktive eden enzimlerin sentezi ya da aminoglikozidlerin ribozomdaki bağlanma bölgelerindeki değişiklik nedeniyle oluşur. Aminoglikozid modifiye eden enzim üretimi, en sık rastlanan direnç mekanizmasıdır. Gentamisine yüksek düzeyde dirençten sorumlu olan enzim, bir füzyon proteindir. İki aktif bölgesi olan bu protein, hem 6'-asetil transferaz, hem de 2'-fosfo transferaz aktivitesine sahiptir. Bu iki özellik, streptomisin dışında diğer tüm aminoglikozidlerin sinerjistik etkisini ortadan kaldırır. Bu enzimler, konjugatif plazmidler tarafından kodlanır. Gentamisin direnci, streptomisin hariç, diğer aminoglikozidlere olan direncin iyi bir göstergesidir. Streptomisin direnci ise adenil transferaz sentezlenmesi sonucu veya ribozomal mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır ve bu suşlar gentamisine duyarlı kalmaktadır (Çetinkaya ve ark., 2000).

Makrolid Direnci: Enterokoklarda çok sık görülen diğeri bir direnç türüdür ve ermB geni ile ilişkilidir. Bu gen, rRNA'nın metilasyonundan sorumludur. Metilasyon nedeniyle eritromisin, ribozomlara bağlanamaz. Aynı mekanizma, klindamisine yüksek düzeyde dirençten de sorumludur (Murray, 1990).

Tetrasiklin Direnci: Enterokoklarda, bu grup antibiyotiklere dirençten sorumlu çok sayıda gen bulunmuştur. Bunlar tetO, tetL, tetM ve tetN genleridir. Bunlardan tetM geni, Tn916 transpozonu üzerinde taşınır. TetL geni ise enterokokal bir plazmid üzerinde taşınır. Bu direnç geni, mikroorganizma tetrasiklin ile karşılaştığında çoğalır. Tetrasiklinlerin hücre dışına pompalanmasını sağlayan tetL geni, tetrasiklin teması ile indüklenir (Murray, 1998; Murray, 1990).

Kinolon Direnci: Kinolonlara karşı duyarlı olan bakteride direnç gelişimi, mutasyonla olmaktadır. Kromozomal mutasyon, 2 şekilde gelişmektedir: Birincisi, kinolonların hedef enzimleri olan DNA-giraz ve topoizomerazın alt birimlerinde değişiklik, ikincisi ise membran geçirgenliğinde bozulma şeklinde gerçekleşmektedir. Son zamanlarda, plazmid aracılı kinolon direnci gündeme gelmiş ve klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında bu direnç mekanizması görülmüştür. Ofloksasin ve siprofloksasin gibi yeni kinolon türevlerinin, bazı bakterilere karşı (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi) MİK değerleri yüksek olduğundan, direncin kliniğe yansması daha çabuk ortaya çıkmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus*'da ve *P. aeruginosa*'da da yeni türev kinolonlara karşı direnç giderek artmaktadır (Willke Topçu ve Koç, 2008).

Kloramfenikol Direnci: Direnç genlerinin bir enterokoktan diğerine transferi, ilk olarak 1964 yılında gösterilmiştir. Dirençten sorumlu mekanizma, kloramfenikol asetil transferaz üretimidir. Enterokokların %20 - 42'sinin kloramfenikole dirençli olduğu bildirilmiştir (Murray, 1990).

Oksazolidonon Direnci: Oksazolidononların etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle, enterokoklar diğeri antibiyotiklere çapraz direnç göstermez. Linezolid'e *in vitro* direnç gelişimi güçtür. Ancak *S. aureus* ve *E. faecalis*'de linezolid'e dirençli mutantlar gelişebilmektedir. VRE enfeksiyonlu 5 hastada tedavi sırasında linezolid'e direnç gelişimi görülmüştür. Bu hastaların hepsinde

uzun süreli linezolid kullanımı sözkonusu olup, 4'ü transplant hastasıdır. Direnç gelişimi en fazla *E. faecium*'da bildirilmiştir. Linezolid'e dirençli tek bir *S. aureus* klinik suşu tanımlanmamıştır (Usluer, 2008).

Daptomisin Direnci: Enterokok kökenlerinde daptomisine karşı direnç oranları çok düşüktür. Glikopeptidlerin MİK düzeyleri arttıkça, daptomisinin MİK değerlerinde de artış dikkati çekmektedir. Bu da aynı mekanizmaların direnci etkilediğini ve direnç sorununun ne kadar büyük ve önemli bir tehdit olduğunu göstermektedir.

Glikopeptid Direnci: Enterokoklarda, iki molekül D-Alanin, bir ligaz enzimi ile bağlanarak 'D-Alanin-D-Alanin'i oluşturup peptidoglikan sentezi başlatılır. Sonrasında UDP-N-asetilmuramil tripeptide eklenerek UDP-N-asetil muramil pentapeptit oluşur. Bu peptid, çapraz bağların oluşumunu sağlar ve peptidoglikan tabakasını güçlendirir. Vankomisin, pentapeptit molekülünün D-Alanin-D-Alanin kısmına yüksek affinite ile bağlanarak, peptidoglikan zincirinin bağlanmasını bloke eder ve çapraz bağların oluşumunu önler. Peptidoglikan yan zincirine D-Alanin-D-Alanin yerine ligaz enzimi ile D-Alanin-D-Laktat veya D-Alanin-D-Serin bağlanması sonucunda, vankomisin buraya bağlanması azalır; hücre duvarı sentezi devam eder ve vankomisine karşı direnç gelişir. VanA, VanB, VanD ve VanG tipi dirençte D-Alanin-D-Laktat, VanC ve VanE tipi dirençte ise D-Alanin-D-Serin sentezlenmektedir (Murray, 2000).

Direncin sınıflandırılması; son yıllarda moleküler yöntemler kullanılarak spesifik ligaz genlerinin varlığına, direncin indüklenebilir veya yapısal olmasına ve diğer bakterilere aktarılabilir olup olmamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırma, Van A'dan Van G'ye kadar isimlendirilen 7 farklı grup altında değerlendirilmektedir (Tablo 2.5.). Vankomisin dirençli enterokoklardaki fenotipik direnç, en sık VanA ve VanB tipindedir. VanA tipi yüksek düzey direnç; disk difüzyon, E test ve otomatize buyyon mikrodilüsyon yöntemleriyle kolaylıkla belirlenir. Ancak VanB fenotipi düşük düzey vankomisin direnci, bu yöntemlerle bakıldığında 'duyarlı' olarak rapor edilebilir. Bu durumun önlenmesi için 6 mg/l vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar tarama testi ile vankomisin direncine bakılmalıdır (Çöleri ve Çökmüş, 2008).

VanA glikopeptit direnci, vankomisin ve teikoplanin tarafından yüksek düzeyde indüklenebilir özellikte direnç durumudur. Bu dirençten, esas olarak Tn1546 transpozonu ve bu transpozonla ilişkili VanA gen kümesi sorumludur. Enterokoklarda en iyi tanımlanmış direnç mekanizmasıdır. VanA geni, esas olarak *E. faecium*'da tanımlanmıştır. *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. avium*, *E. durans*, *E. raffinosus*, *E. mundtii*, *E. casseliflavus* ve enterokok dışı bazı türlerde bulunduğu da saptanmıştır. Klinik olarak en önemli olan direnç fenotipidir (Çöleri ve Çökmüş, 2008; Başustaoğlu, 2004).

VanB glikopeptit direnci, enterokoklarda, Tn1547 transpozonu üzerinde kodlu olan VanB geninin kodladığı membran proteini ile oluşturulur. VanB proteini, D-alanin-D-alanin-laktat pentapeptidinin oluşumunu sağlar. Kromozomal yerleşimlidir. VanB tipi direnç *E. faecalis* ve *E. faecium*'da tanımlanmıştır. Nadiren *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* ve enterokok dışı bazı türlerde de VanB tipi direnç bildirilmiştir. VanB tipi direnç taşıyan suşlar, teikoplanine duyarlıdır. VanB suşlarının vankomisin tarafından indüklenmesi sonucunda, teikoplanine de direnç geliştiği bildirilmiştir (Çöleri ve Çökmüş, 2008).

VanC tipi direnç, vankomisine düşük düzeyde görülen bir direnç tipidir. *E. casseliflavus*, *E. flavescens* ve *E. gallinarum* suşlarında görülür. VanC membran proteinince oluşturulan, indüklenemez bir dirençtir. Bu direnç fenotipinin VanC-1, VanC-2 ve VanC-3 olmak üzere 3 alt tipi vardır. VanC-1 *E. gallinarum*'da, VanC-2 *E. casseliflavus*'ta, VanC-3 ise *E. flavescens*'te görülür (Çetinkaya ve ark., 2000; Fisher ve Phillips, 2009).

Tablo 2.5. Enterokoklarda görülen glikopeptit direnci (Çöleri ve Çökmüş, 2008; Sosyal, 2007)

	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
Peptidoglikan Prekürsörleri	D-Alanin D-Laktat	D-Alanin D-Laktat	D-Alanin D-Serin	D-Alanin D-Laktat	D-Alanin D-Serin	D-Alanin D-Laktat
Lipaz geni	<i>VanA</i>	<i>VanB</i>	<i>C1</i> <i>C2</i> <i>C3</i>	<i>VanD</i>	<i>VanE</i>	<i>VanG</i>
Direnç tipi	Kazanılmış	Kazanılmış	Kromozomal	Kazanılmış	Kazanılmış	Kazanılmış
Vankomisin MİK µg/ml	64->1000	4->1000	2-32	64-256	16	16
Teikoplanin MİK µg/ml	16-512	0,5->32	0,5-1	2-4	0,5	0,5
Direnç geninin bulunduğu türler	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinorum</i> <i>E. durans</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinorum</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinorum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavesceus</i>	<i>E. faecim</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
Transfer edilebilirlik	Evet	Evet	Hayır	Hayır	?	Hayır

New York hastanesinde, ilk kez 1991 yılında bir *E. faecium* suşunda VanD tipi direnç tanımlanmıştır. Orta düzeyde vankomisin direnci ve düşük düzeyde teikoplanin direnci görülür. İndüklenebilir bu dirençten, Van D membran proteini sorumludur (Başustaoğlu, 2004).

VanE direnç geni, vankomisine düşük seviyede dirençli ve teikoplanine duyarlı *E. faecalis* BM4405 suşunda tanımlanmıştır. Bu yeni direnç fenotipi, intrensek VanC tipi dirence benzer. VanE geni kromozomda yerleşmiştir ve transfer edilemez (Çetinkaya ve ark., 2000; Başustaoğlu, 2004).

Van G tipi direnç, *E. faecalis* WCH9 suşunda tanımlanmıştır. Bu suş, vankomisine düşük düzeyde dirençli, teikoplanine duyarlıdır. Bu direnç tipi, transfer edilemez. Tn1546'nın transpozisyonunda, transpozon üzerindeki diğer genler (VanR, VanS, VanH, VanA, VanX, VanY, VanZ) ise glikopeptid direncinden sorumludur (Başustaoğlu, 2004).

2.8.Vankomisin Bağımlı Enterokoklar (VDE)

Bazı vankomisine dirençli enterokok suşlarında, VanA ve VanB tipi olarak vankomisin bağımlı görülür. Bu suşlar, çoğalmak için vankomisine gereksinim duyar (Tambyah ve ark., 2004). Vankomisin bağımlı enterokoklar, VRE ile kolonize olan ve vankomisin ile tedavi edilen bir hastanın idrar örneğinden, 1993 yılında soyutlanmıştır. İlerleyen zamanlarda, vankomisin bağımlı *E. faecalis* ve *E. faecium*, kan ve dışkıdan soyutlanmıştır (Çetinkaya ve ark., 2000; Tambyah ve ark., 2004).

2.9.Enterokok Enfeksiyonlarında Tedavi

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde, antibiyogram duyarlılık testlerinin yapılması ve sonuçlarının bildirilmesinde de mikrobiyoloji laboratuvarlarının özel davranması gerekmektedir; çünkü doğru olmayan antibiyogram test sonuçları, tedavileri güçleştirmektedir. Optimum tedavi, suşun duyarlılığına ve enfeksiyon alanına bağlıdır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç, yüksek düzeyli aminoglikozid ve penisilin direnci ile glikopeptid grubu antibiyotiklere karşı görülen direnç, tedaviyi güçleştiren nedenler arasında yer almaktadır (Çetinkaya ve ark., 2000; Aslan ve ark., 2012).

Vankomisin direnci ve çoklu ilaca dirençli enterokok sıklığındaki artışa ek olarak, tedavi seçeneklerine yönelik karşılaştırmalı kontrollü klinik çalışmaların yetersizliği de enterokok enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. Tedavideki bu zorluklarda, özellikle VRE enfeksiyonlarına ait bazı özel faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında; VRE için yeni antimikrobiyal geliştirilmesindeki güçlükler, altta yatan başka hastalıkların bulunması, tek başına antibiyotik tedavisinin yeterli olmadığı ciddi cerrahi enfeksiyonların varlığı sayılabilir (Tünger, 2012). Penisilin G, ampisilin, vankomisin ve teikoplanin gibi hücre duvarına etkili ilaçlar, uygun dozlarda enterokokların çoğuna bakteriyostatik etki gösterir. Enterokok enfeksiyonlarında bakterisid etki, hücre duvarına etkili antibiyotiklerden biri ile streptomisin veya gentamisinin kombine olarak kullanımı ile elde edilir (Aslan ve ark., 2012).

E. faecalis suşlarının çoğunluğu, ampisiline orta düzeyde duyarlıdır. Bu suşların, vankomisin direnci varlığında bile tedavileri daha kolay olmaktadır. Eğer VRE ampisiline yüksek düzeyde dirençli ise tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, yüksek düzey aminoglikozid, rifampin, florokinolon, novobiosin ve üriner enfeksiyonlar için nitrofurantoin gibi antibiyotiklere karşı duyarlılıklar saptanabilir (Aslan ve ark., 2012). Çoklu ilaç direnci gösteren *E. faecium*'lara karşı kloramfenikol, *in vitro* etkili olabilir. Seftriakson, vankomisin ve gentamisin kombinasyonunun, vankomisine dirençli *E. faecium*'larda etkin olduğu gözlenmiştir. Rifampinin direnç gelişiminden dolayı, enterokokal enfeksiyon tedavisinde kullanımı sınırlıdır (Çetinkaya ve ark., 2000). Enterokoklara karşı kombine kullanımda etkinlik gösteren fosfomisin, tek başına kullanıldığında hızla direnç geliştirmesi nedeniyle tercih edilmez. Tetrasiklin türevleri, çoklu ilaç direnci gösteren enterokoklara oldukça etkilidir. Tigesiklin, 2005 yılında kullanılmaya başlanan geniş spektrumlu bir glisilsiklidir. Bu yeni grup ajanın, Gram pozitif ve Gram negatif aerobik ve anaerobik etkenlere karşı antimikrobiyal etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Soysal, 2007).

Siprofloksasin ve diğer kinolonların etkinlikleri, üriner enfeksiyonlar ile sınırlıdır. Enterokoklara orta derecede etkin antibiyotiklerdir (Çetinkaya ve ark., 2000). VanB fenotipine sahip enterokoklara etkili bir glikopeptit olan diğer bir ajan da teikoplanindir (Çetinkaya ve ark., 2000). Streptogramin grubu bir antibiyotik olan kinupristin-dalfopristin, 1999 yılının sonlarına doğru, vankomisine dirençli *E. faecium* olgularında kullanılabilir ilk antimikrobiyal ajan olarak kullanıma girmiştir. Bu antibiyotik, vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarına karşı bakteriyostatik etki gösterir. Fakat *E. faecalis* suşlarına intrensek direnç nedeniyle etkili değildir.(Soysal, 2007).

İlk kez 2003 yılında kullanıma giren, lipopeptit yapıda bir antibiyotik olan daptomisin, enterokokların tüm türlerinde tek başına bakterisid etkili olup glikopeptitler ile çapraz direnç oluşturmaz (Yılmaz Bozkurt ve ark., 2010; Özaras ve Tabak, 2010). VRE'ye karşı en etkin ajanlardan birisi de semisentetik bir glikopeptit olan oritavansindir ve bakterisid etki gösterir (Çelik ve Alhan, 2008). Telavansin, vankosaminin desil-aminopropil türeviyle alkilenmesi sonucu oluşur. Telavansin, tüm Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili bir ajandır. Cilt ve

yumuşak doku enfeksiyonlarında %96'lara varan etkinliği bildirilmektedir (Ünal, 2008). Dalbavansin, teikoplanin benzeri bir glikopeptidtir. VanB enterokoklara ve stafilokoklara karşı etkilidir. Kullanım süresi 7 gündür; bu nedenle Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde haftalık uygulamayı mümkün hale getirmektedir. Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında linezolid kadar etkin olduğu ortaya konulmuştur (Ünal, 2008).

2.10.VRE Kolonizasyonu ve Risk Faktörleri

Enterokoklar, hastanede uzun süreli yatan hastaların gastrointestinal sisteminde kolonize olabilmektedir. Özellikle antibiyotik kullanımının yoğun olduğu hastane ortamında, vankomisin direnci görülmektedir. Bu bağlamda, kliniklerden gönderilen örneklerde enterokokların üremesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve gastrointestinal sisteminden soyutlanan bakterilerin kolonizasyon-enfeksiyon ayrımının doğru yapılarak uygun antibiyotik tedavisine başlanması, VRE yayılımı açısından önemlidir (Tünger, 2012).

Kolonizasyon olduğunu düşünebilmek için lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan bir hastada; yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenlerinden ve piyüri olmayan idrardan VRE'un soyutlanması gerekmektedir. Aynı şekilde, hiçbir kliniği olmayan bir hastada, intravasküler kateterden VRE üretilmesi, kolonizasyonu akla getirmelidir. İdrarda piyüri veya yarada pü gibi lokal inflamasyon bulgularının ve ateş, lökositoz gibi sistemik bulguların varlığında bu üremeler dikkate alınmalı; klinik değerlendirmeye göre gerçek patojen olup olmadığına karar verilerek tedaviye başlanmalıdır (Tünger, 2012).

Hastaların genelinin VRE ile sadece kolonize olması ve VRE'ye bağlı enfeksiyon oranlarının düşüklüğü rahatlatıcı görünse de kolonize/enfekte hasta oranının 10/1'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. VRE bakteremisine bağlı ölümlerin oranı, %60 - 70'e kadar çıkabilmektedir. Sağlık personelinin elleri, VRE için en önemli bulaş aracıdır (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Çetinkaya ve ark.,2000). Enfekte hastalara eldiven kullanmadan bakım verilmesi ve her hasta için farklı eldiven kullanılmaması, ellerin uygun şekilde yıkanması ilkelerine uyulmaması sonucunda, ellerde geçici olarak kolonize olan VRE, diğer hastalara

da taşınabilir. Kontamine olmuş tıbbi cihazların dezenfekte edilmeden kullanılmasıyla da bulaş gerçekleşebilir. VRE'nin bu malzemeler üzerinde 3 - 15 gün enfeksiyon oluşturma özelliği gösterdiği bildirilmiştir. İshali kolonize hastaların varlığının, kontaminasyonda etkili olduğu belirtilmektedir. Hastalardaki VRE kolonizasyonu, hastaneden çıkıştan sonraki aylar içinde de devam edebilir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Gültekin ve Günseren, 2000). Yapılan çalışmalara göre, VRE risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir (Çetinkaya ve ark., 2000; Gültekin ve Günseren, 2000);

Hastaya ait faktörler;

1. Hastanede yatış süresinin uzun olması
2. Kronik böbrek yetmezliği
3. Malignite
4. Nötropeni
5. Diabetes mellitus
6. Geçirilmiş intra-abdominal cerrahi
7. Organ transplantasyonu
8. APACHE II skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Hastaneye ait faktörler;

1. Yoğun bakım, diyaliz, organ nakil, hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatış
2. VRE ile kontamine ekipmanlara maruziyet
3. VRE'li hastalarla temas veya VRE ile kontamine tıbbi aletlerle temas
4. Enteral beslenme
5. Kortikosteroid kullanımı
6. Antineoplastik tedavi uygulanması
7. Sukralfat kullanımı

Antibiyotik kullanımı;

- a. Vankomisin
- b. 3.kuşak sefalosporin
- c. Metronidazol

- d. Klindamisin
- e. İmipenem
- f. Tikarsilin-klavulanik asit

2.11.Sürveyans Kültürleri

Gastrointestinal kolonizasyonu saptamak için sürveyans kültürlerinin yapılması ve VRE kontrol programının başarılı olması için gereklidir. Kolonize hastaların saptanması; gaita, rektal veya perirektal sürüntü taraması şeklinde yapılır. Kolonize kişileri saptamada perirektal kültürler, rektal kültürler kadar duyarlıdır. Kolonizasyon oranı %20'nin üzerinde ise VRE fekal taşıyıcılığı açısından sürekli sürveyans yapılması ve VRE taşıyıcılık oranı düşük ya da hiç saptanmayan ünitelerde ise risk grubunu oluşturan hastalarda nokta prevalans ile VRE taramasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Gülay, 2005). Prevalans taramaları, yeni bir VRE pozitif olgu saptandığında, sadece aynı odada izlenmekte olan hastaların taranması ile sınırlı olabileceği gibi, aynı servisteki tüm hastaların veya yüksek risk grubundaki hastaların da taranması şeklinde, çok daha geniş kapsamlı da olabilir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008).

2.12. VRE'den Korunma ve Kontrol Yöntemleri

Enterokokların GİS'in normal florasında bulunması nedeniyle, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır. Ancak VRE dahil, tüm enterokokların hastadan hastaya direkt olarak bulaşabildiği gibi kontamine eller, yüzeyler veya tıbbi aletler yoluyla dolaylı olarak da transferinin olanaklı olduğu bildirilmiştir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Gülay, 2005).

'Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'a bağlı 'Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)', VRE yayılımını kontrol altına alabilmek amacıyla, 1995 yılında, aşağıda sıralanan bazı öneriler yayınlamıştır (HICPAC, 1995);

- a-Uygun vankomisin kullanımı
- b-Hastane personelinin eğitimi
- c-Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı

d-Gastrointestinal kolonizasyonun eradikasyonu

e-Korunma önlemlerinin uygulanması

a. Uygun vankomisin kullanımı

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve mikroorganizmaların hastalar arasındaki yayılımının engellenmesi, dirençli bakterilerin kontrolünde önemlidir. Vankomisin kullanımı, VRE kolonizasyonu veya enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca 3.kuşak sefalosporinlerin ve anti-anaerobik etkinliği olan antibiyotiklerin kullanımının da VRE kolonizasyonu veya enfeksiyonu için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Gültekin ve Günseren, 2000;Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008). HICPAC önerilerinde, vankomisin uygun kullanımına ilişkin ilkeler, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Gülay, 2005);

- β -laktam antibiyotiklere dirençli, ciddi Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisi.
- β -laktam antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda, ciddi Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisi.
- Metronidazole yanıt vermeyen, antibiyotiklere bağlı ciddi ishallerin tedavisi.
- Yüksek endokardit riski taşıyan hastaların profilaksisi.
- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) endemisi olan hastanelerde, büyük cerrahi girişim öncesi profilaksi.

b. Hastane personelinin eğitimi

Hizmet içi eğitim programlarının sürekli düzenlenmesi, VRE yayılımının önlenmesinde önemlidir. Hemşire, doktor, hastabakıcı, temizlik personeli, öğrenciler olmak üzere hastanede görevli bulunan tüm çalışanlara eğitim verilmeli ve uygulanması sağlanmalıdır (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008; Gülay, 2005).

c. Mikrobiyoloji laboratuvarının etkin kullanımı

Vankomisine dirençli enterokok yayılımının önlenmesi için kolonize veya enfekte hastaların en kısa sürede tanısının konulması gerekir. VRE yayılımına karşı bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının

hızlı bir şekilde bildirilmesi, kontrol önlemlerinin erken dönemde uygulanmasıyla yayılımın önlenmesinde, mikrobiyoloji laboratuvarı önemli bir rol üstlenir. VRE'nin bir kez soyutlandığı hastanelerde, tüm enterokok suşlarının vankomisin duyarlılığı açısından test edilmesi gereklidir. Klinik bir örnekten VRE soyutlandığında; antibiyotik duyarlılık testinin önerilen kılavuzlar doğrultusunda tekrarlanması ve tekrarlanan testin sonucu beklenilmeden, enfeksiyon kontrol komitesine ve hastanın izlenmekte olduğu servise haber verilerek erken dönemde kesin sonuç belli oluncaya kadar, hastanın izole edilmesi sağlanıp izolasyona devam edilmesine gerek olup olmadığına da kesin sonuca göre karar verilmesi gerekir (Yıldırım, 2007; Gülay, 2005; Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008).

d. Gastrointestinal kolonizasyonun eradikasyonu

Vankomisin dirençli enterokok eradikasyonunda amaç, kolonizasyonu olan bireylerde enfeksiyon gelişme riskini azaltmak, hastanedeki VRE rezervuarını kısıtlamak ve enfeksiyon kontrolüne yönelik ekonomik yarar sağlamaktır. Fakat kalıcı eradikasyon sağlayacak tedavi, henüz tam olarak bulunamamıştır. VRE kolonizasyonunun eradikasyonunda, *Lactobacillus rhamnosus* içeren yoğurt kullanılmış ve başarı sağlanmıştır (Manley, 2007).

e. Korunma önlemleri

Hastalar arası VRE geçişini engellemek amacıyla HICPAC tarafından önerilen izolasyon önlemleri şunlardır (Taşbakan, 2010; Gülay, 2005);

1- VRE ile enfekte veya kolonize hastalar, tek kişilik odaya veya VRE pozitif diğer hastalarla birlikte aynı odaya alınmalıdır.

2- VRE pozitif hastaların odasına girerken, steril olmayan temiz bir eldiven giyilmelidir.

3- VRE pozitif hastayla veya hasta odasındaki yüzeylerle temas edilecek ise hastada idrar veya gaita inkontinansı, ileostomi, kolostomi veya açık yara drenajı varsa, odaya girerken steril olmayan temiz bir önlük giyilmelidir.

4- Önlük ve eldiven, hasta odasından ayrılmadan önce çıkarılmalı ve eller antiseptik içeren bir sabunla veya su içermeyen antiseptik dezenfektanlarla yıkanmalıdır.

5- Önlük ve eldiven çıkarılıp, eller yıkandıktan sonra hasta odasındaki yüzeylerle tekrar temas edilmemeli; VRE pozitif hastalarda kullanılan rektal

termometre, stetoskop, tansiyon aleti gibi tıbbi malzemeler, diğer hastalar için kullanılmamalı; odalar arası eşya transferi yapılmamalı; alet veya eşyanın ortak kullanımını veya transferi gerekliyse alet veya eşya temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (Alp ve Çetinkaya Şardan, 2008).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2 bölümden oluşmaktadır: Çalışmanın birinci bölümünde; Haziran 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi ve Balıkesir Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatan 200 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinde, VRE kolonizasyonu varlığı araştırılmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde; Haziran 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında klinik örneklerden soyutlanan 100 enterokok suşunun antimikrobiyal duyarlılıkları araştırılmıştır. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.06.2013 tarih ve 2013/29 sayılı onayı sonrasında çalışma başlatılmıştır.

3.1. Rektal Sürüntü Örneklerin Alınması, Ekimi ve Tanımlanması

Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan, Haziran 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında, rektal sürüntü örnekleri alınarak çalışmaya başlandı. Örnek alımı sırasında hastaların yaşı, cinsiyeti, herhangi bir antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı, kullanıldı ise süresi, altta yatan bir hastalık olup olmadığı (diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik renal yetmezlik, immunsupresif tedavi, antineoplastik tedavi, HIV pozitifliği), parenteral nutrisyon, kateter kullanımı sorgulandı. Her hasta için ayrı bir takip formu oluşturularak kaydedildi.

Steril silgeçler kullanılarak her hastadan 2 adet alınan rektal sürüntü örnekleri, Amies taşıma besiyerlerine konularak laboratuvar ortamına ulaştırılmıştır. Birinci rektal sürüntü örneği, Gram-negatif bakterileri eradike etmek ve vankomisin direnci varlığını belirlemek amacıyla 8mg/l vankomisin içeren ChromID VRE agara (Biomerieux, Fransa) ekilerek 36°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. ChromID VRE besiyerinde üreyen, rengi mavimsi-yeşil ve siyahımsı-mor renk görünümlü olan kolonilerden Gram boyası yapıldı ve Gram-pozitif kok görülen koloniler, enterokok tanımlama işlemine alındı. 6mg/l vankomisin içeren BHIB (Brain-Heart Infusion Broth, Oxoid, İngiltere)

besiyerine, hastadan alınan ikinci rektal sürüntü örneği ekilerek, 24 saat 36°C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyon bitiminde, koyun kanlı agar (Biomerieux, Fransa) besiyerine pasaj yapıldı ve 36°C'de 24 saat inkübe edildi. Değerlendirmemizde; kanlı besiyerinde 0.5 - 1.5 mm boyutunda, kabarık, gri-beyaz renkte, küçük non-hemolitik veya alfa-hemolizli koloniler tanımlanmak amacıyla işleme alındı. Katalaz negatif, hareketsiz, mikroskopik olarak Gram-pozitif kok şeklinde görünen, PYR ve safra-eskülin testi pozitif olan, ayrıca %6.5 NaCl'de üreme özelliği gösteren bakterilerin enterokok olabileceği düşünülerek pasaj yapıldı ve saf kültürleri elde edildi. API 20 Strep (Biomerieux, Fransa) kiti ile tanımlandı (Şekil 3.2., Şekil 3.3.).

3.2. Klinik Örneklerin Alınması, Ekimi ve Tanımlanması

İdrar örnekleri: Hastalara idrar örneğini koyacağı kap ve paketlenmiş 3 adet steril gazlı bezden yapılmış petler verildi. İdrar örneğinin nasıl verileceği anlatıldı. Hastaya önce ellerini yıkaması, sabunlu ilk pedle perine bölgesini temizlikten sonra suyla ıslatılmış ikinci pedle durulanarak son pedle de kurulandıktan sonra ilk idrarı dışarı atıp orta akım idrarını steril kaba yapması ve kapağını kapatarak kalan idrarını tuvalete yapması söylendi. İdrar sondalı hastalardan ise sondanın üretraya en yakın lastik kateter kısmından alkollü pamukla silinerek kontamine etmeden 21 nolu steril enjektöre ucu yukarı bakacak şekilde 3 - 5 mililitre kadar sonda idrarı alındı. Laboratuvara gelen idrar örnekleri, bekletilmeden koyun kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue, Biomerieux, Fransa) besiyerine 0.01 mililitre hacimli, standart yuvarlak öze ile ekildi; 35 - 37°C'de, 18 - 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. İdrar örneğinden 10⁵ bakteri/ml üreyen saf kültürler değerlendirmeye alındı (Bilgehan, 2009).

Cerrahi yara, abse örnekleri: Yara ve abse çevresi, %70'lik alkolle silindi ve kurumaması beklendi. Silgiç veya steril enjektör ile tüp içine alınan klinik örnekler, labotuvara gönderildi; koyun kanlı ve EMB agara ekildi. Kültürler; aerob ortamda 18 - 24 saat, 35 - 37°C'de inkübe edildi ve değerlendirmeye alındı (Bilgehan, 2009).

Kan örnekleri: Hastaların venöz kan örnekleri, lökosit ve antibiyotik bağlayan reçineler bulunan kan kültürü şişelerine (Bact/Alert Fa, Biomerieux,

Fransa) alındı. Kan kültürü örneği en sık kübital, ikinci sıklıkla da femoral damarlardan alındı. Kan alınmadan önce damara, işlem yapılacak bölge merkezden çevreye doğru 5 - 6 cm çapındaki bir alan %70'lik alkolle silinir ve 1 - 3 dk süreyle kuruması beklendi. İkinci olarak, ayrı bir pamukla, aynı hareketlerle batikon ile silindi. Üçüncü olarak, tekrar %70'lik alkollü pamukla silindi ve el değmeden damara enjektörle girilerek kan alındı. Kan örneği, iki ayrı kan kültürü şişesine 5'er ml olarak enjekte edildikten sonra kanın pıhtılaşmaması ve besiyeri ile karışması için şişeler, günlük alt üst edilerek birkaç kez sallandı. Kan kültür şişeleri, 5 gün 36°C'de günlük kontrol edilerek etüvde inkübe edildi. Şişenin dibinde renk değişimi (koyu sarı ise pozitif) görülen şişelerden EMB (Biomerieux, Fransa) besiyerine pasaj yapılarak 18 - 24 saat süreyle etüvde inkübasyona bırakıldı. Beş gün sonunda şişelerde değişiklik görülme bile aynı işlem tekrar edildi. Üreme gözlenen kültürler, değerlendirmeye alındı (Bilgehan, 2009).

Trakeal aspirasyon örnekleri: Trakea, küçük bir emici kateterle nazikçe uyarılır, balgamın çıkmasına yol açacak derin bir öksürük sağlanır. Ayrıca örnek siringa ile aspire edilebilir ve hafifçe çalkalanır. Örnekler, koyun kanlı ve EMB (Biomerieux, Fransa) agara ekim yapılarak 36°C'de, 18 - 24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı ve sonrasında değerlendirme işlemine alındı (Bilgehan, 2009).

Vajen örnekleri: Kadınların jinekolojik muayene durumunda bulunmaları uygundur. Eğer çok akıntı varsa önce sekresyon ve akıntılar silinir. Vajinanın mukozal membranından 2 steril silgiçle örnek alındı. Silgeçlerin bir örneği mikroskopi ve Gram boyaması amacıyla preparat hazırlamak için kullanıldı. Diğer silgeçteki örnek koyun kanlı, çikolatamsı ve EMB agara ekildi. Çikolatamsı besiyeri CO₂ içeren ortamda olmak üzere tüm plaklar 36°C'de 24 - 48 saat inkübe edildi. Gram boyaması için preparat hazırlandı ve örnekler değerlendirme işlemine alındı (Bilgehan, 2009).

3.3. Bakterilerin Tanımlanması

Besiyerlerinde üreyen enterokok şüpheli 0.5 - 1 mm çapında gri, kenarları belirgin ve düz beyaz-yeşilimsi alfa- veya non-hemolitik kolonilerden Gram

boyama yapıldı. Gram-olumlu kok olduğu belirlenen kolonilere katalaz testi yapıldı. Suşlar, iğne özeyele safra-eskülin agar besiyerine ekilmiş ve %40 safralı ortamda üreyen ve eskülini hidrolize eden bakteriler %6.5 NaCl'de üreyip üremediklerini saptamak amacıyla koyun kanlı agara pasaj yapılarak değerlendirildi. Üreme gösteren suşlara son olarak PYR testi yapılarak olumlu sonuç alınan bakteriler *Enterococcus spp.* olarak kabul edildi. Şekil 3.2.'de görüldüğü gibi enterokok tür ayrımı için API 20 Strep (Biomerieux, Fransa) kullanılmıştır. Uygulanan testlerin ayrıntıları aşağıda belirtilmiştir:

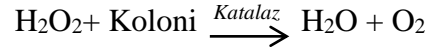


Şekil 3.1. Enterokokların koyun kanlı ve ChromID VRE agarda üreme görünümleri.



Şekil 3.2. API 20 Strep Enterokok Tür Tanımlama Kiti.

Katalaz Testi: Kanlı agar plağında üreyen kolonilerden, iğne öze ile tek koloni lama aktarılarak 1 damla %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatıldı ve hava kabarcığının oluşması ‘olumlu’ sonuç olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).



Safrada Üreme ve Eskülin Hidrolizi Deneyi: Safra-eskülinli agarda (Biomerieux, Fransa) gerçekleştirilen test, enterokokların %40 sığır safralı ortamda üreyebilmeleri ve eskülini hidrolize etmeleriyle diğer streptokoklardan ayrılmaları amacını taşımaktadır. Bu besiyerinin içerisinde %40 sığır safrası ve %0.1 g eskülin bulunur. Besiyerinin yatık yüzeyine, enterokok şüpheli kolonilerden ekim yapıldı ve besiyerleri 35°C’de 24 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda, besiyerinde koloninin çevresinde siyahlık oluşması ‘pozitif’ olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

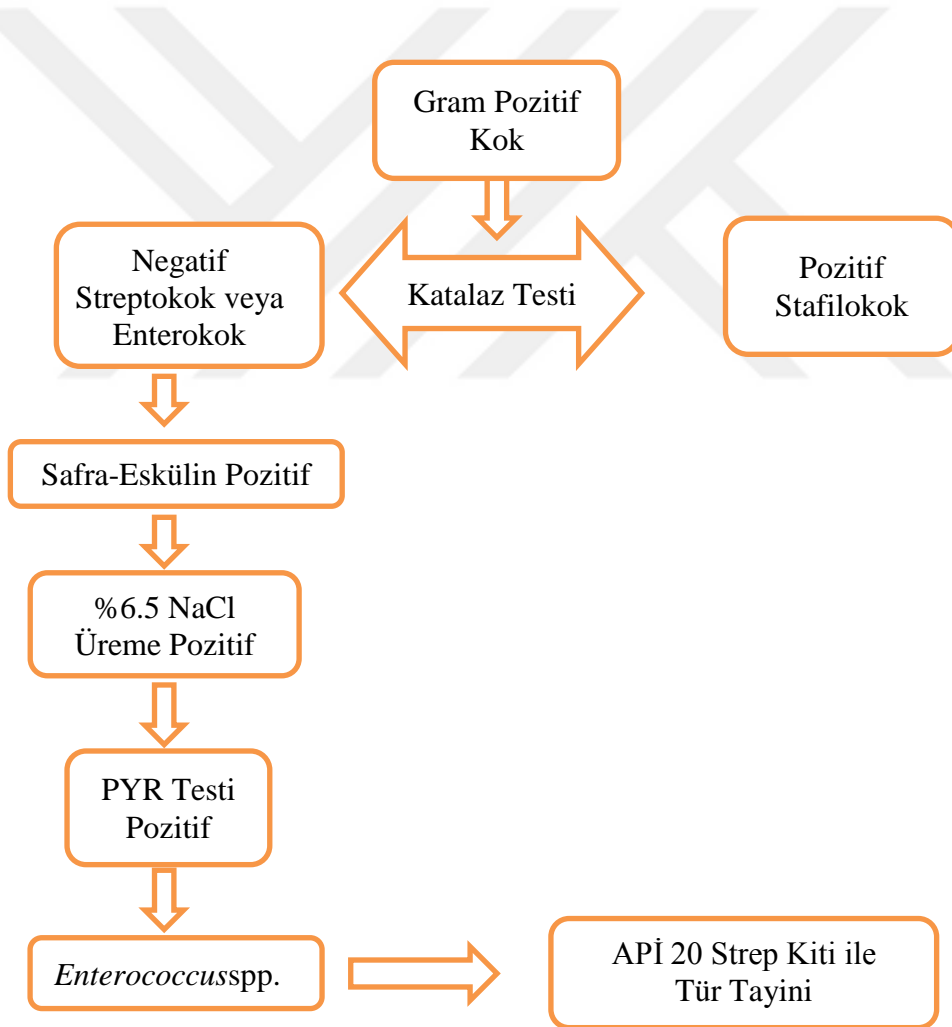
Tuz Tolerans Testi (%6.5 NaCl üreme): Enterokok şüpheli kolonilerden, hazırladığımız %6.5 NaCl sıvı ortamına (2 - 3 koloni) ekim yapıp 3 saat, 35°C’de inkübe edildi. Süre sonunda, tuzlu ortamdan halka öze ile koyun kanlı agara pasaj yapıldı ve etüvde bir gece inkübe edildi ve üreme olması ‘olumlu’ sonuç olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

Pyrrolidonyl-beta-naphthylamide: Test için PYR (Oxoid, İngiltere) emdirilmiş filtre kâğıtları kullanıldı. Filtre kâğıdı üzerine şüpheli kolonilerden (2–3 koloni) aktarılarak üzerine PYR broth damlatıldı ve 5 dakika beklendi. Süre sonunda, PYR reaktifi damlatılıp 30-60 saniye içerisinde mor renk oluşması ‘olumlu’ olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

Enterokok Türlerinin Ayrımı (API 20 Strep Yöntemi): Yukarıda belirtilen tüm testlerden olumlu sonuç alınması ile soyutlanan suşlara *Enterococcus spp.* tanısı konuldu. Bu bakterilerin tür ayrımı için API 20 Strep (Biomerieux, Fransa) kiti kullanıldı (Şekil 3.2.). Koyun kanlı agarda taze üretilen enterokok kolonilerinden, McFarland 4 bulanıklığına göre hazırlanan bakteri süspansiyonundan, test stripindeki her kuyucuğa dağıtıldı ve 35–37°C’de 24 saat inkübe edildi. Bekleme süresi sonunda, ayıraçlar damlatılarak 10 dakika sonra reaksiyonlar, okuma tablosuna göre (API WEB tanımlama programı) değerlendirildi.

3.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Rektal sürüntü örneklerinden soyutlanan 5 VRE suşu ile klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarını saptamak için disk difüzyon ve gradient strip testleri (E-test) kullanıldı. Ampisilin, kloromfenikol, siprofloksasin, levofloksasin, tetrasiklin, eritromisin, linezolid, penisilin, teikoplanin, vankomisin, doksasilin, nitrofurantoin, yüksek düzey gentamisin, streptomisin ve daptomisin gibi antimikrobiyal maddeler, disk difüzyon testi için kullanılmıştır. Vankomisin ve daptomisin antibiyotikleri için gradient strip testi kullanıldı. Kontrol suşu olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 kullanıldı (CLSI, 2012).



Şekil 3.3. Enterokokların tanımlanmasında izlenen akış şeması.

Disk Difüzyon Testi: Enterokok suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemi (Kirby-Bauer) kullanılarak saptandı.

Bakterilerin koyun kanlı agar pasajlarında üretilen taze kültürlerinden, serum fizyolojik içinde, 0.5 McFarland bulanıklığına göre bakteri süspansiyonu hazırlandı ve Mueller Hinton (Biomerieux, Fransa) agar plağının tüm yüzeyine pamuklu silgiç yardımıyla yayıldı. Antibiyotik diskleri, antibiyogram plağının kenarından 15 mm, birbirinden 10 - 30 mm uzaklıkta olacak biçimde yerleştirildi. 36°C’de, 16 - 18 saatlik inkübasyon sonunda zon çapları ölçülerek bakterilerin denenen antibiyotiklere karşı duyarlılık sonuçları dirençli (R), orta derece duyarlı (I) veya duyarlı (S) olarak rapor edildi. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci için difüzyon testinde 120 µg gentamisin ve 300 µg streptomisin içeren diskler kullanıldı. Çalışmada kullanılan antibiyotik disklerinin içeriği ve önlenim zonları Tablo 3.1.’de gösterilmiştir. Antibiyogram sonuçlarının yorumları, bu tabloda verilen önlenim zon çaplarına göre ‘mm’ olarak değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Tablo 3.1. Disk difüzyon yönteminde antibiyotik önlenim zonları (CLSI, 2012).

Antibiyotikler	Antibiyotik miktarı µg/disk	Önlenim Zon Çapı mm		
		Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R)
Penisilin	10	≥15	—	≤14
Ampisilin	10	≥17	—	≤16
Vankomisin	30	≥17	15-16	≤14
Teikoplanin	30	≥14	11-13	≤10
Eritromisin	15	≥23	14-22	≤13
Tetrasiklin	30	≥19	15-18	≤14
Doksisilin	30	≥16	13-15	≤12
Siprofloksasin	5	≥21	16-20	≤15
Levofloksasin	5	≥17	14-16	≤13
Nitrofurantoin	300	≥17	15-16	≤14
Kloromfenikol	30	≥18	13-17	≤12
Linezolid	30	≥23	21-22	≤20
Gentamisin YD*	120	≥10	7-9	=6
Streptomisin YD*	300	≥10	7-9	=6

*YD: Yüksek düzey

Gradient Strip Test (E-test) Yöntemi: Enterokok suşlarının vankomisin ve daptomisine karşı direnç oranlarını saptamak amacıyla yapıldı. Bu yöntem, giderek azalan konsantrasyonlarda antibiyotik emdirilmiş şeritlerin 150 mm’lik agar plağa, tek tek veya radyal olarak dizilmesi temeline dayanır; 18 - 24 saatlik inkübasyondan sonra şeritlerdeki antibiyotik gradienti, eliptik inhibisyon zonları oluşumuna neden olur (Gülay, 2002). BHIB besiyerinde üreyen suşlardan 0.5

McFarland bulanıklık standardına getirilen bakteri süspansiyonları, iki adet MHI agar plağının tüm yüzeyine yayıldı ve her plağın üzerine bir tane olacak şekilde vankomisin ve daptomisin E-test (Biomerieux, Fransa) stripleri yerleştirildi. 35°C'de, 18 - 24 saatlik inkübasyon sonrası besiyerinde oluşan eliptik inhibisyon zonunun stribi kestiği nokta; MİK sınır değerleri daptomisin için $\leq 4\mu\text{g/ml}$ (duyarlı), vankomisin için $\leq 4\mu\text{g/ml}$ (duyarlı), ≥ 32 (dirençli) olarak okundu (CLSI, 2012).



4. BULGULAR

Bu çalışmanın birinci bölümünde, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi ile Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi ve Balıkesir Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda VRE kolonizasyonu saptanırken, ikinci bölümde, çeşitli klinik örneklerden soyutlanan enterokokların tanımlanması ve antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması amaçlandı.

Haziran 2013 ile Eylül 2014 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan 200 hastadan rektal sürüntü örnekleri alındı. Hastaların 115 (%57.5)'i erkek, 85 (%42.5)'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş aralıkları 18 - 84, yaş ortalaması ise 63.71'dir. Erkek hasta örneklerinin 3 (%2.6)'ünde, kadın hasta örneklerinin 2 (%2.4)'sinde VRE üremesi saptandı (Tablo 4.1.). Sadece 50 yaş ve üstü hasta grubunda olan 5 hastada (%3) oranında VRE üremesi saptandı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.1. Rektal sürüntü alınan hastaların cinsiyet özellikleri, VRE sayı ve oranları.

Rektal Sürüntü	Yaş Aralığı						TOPLAM	
	18-25		25-50		50 ve üzeri		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Örnek	16	8	19	9,5	165	82,5	200	100
VRE	0	0	0	0	5	3	5	2,5

Tablo 4.2. Rektal sürüntü alınan hastaların yaş özellikleri, VRE sayı ve oranları.

Rektal Sürüntü	Cinsiyet				TOPLAM	
	Kadın		Erkek		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
Örnek	85	42,5	115	57,5	200	100
VRE	2	2,4	3	2,6	5	2,5

Rektal sürüntü alınan hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerine bakıldığında; 76'sının (%38) 3 - 7 gün, 39'unun (%19.5) 8 - 14 gün, 37'sinin (%18.5) 15 - 20 gün, 47'sinin (%23.5) 20 günün üzerinde kaldığı, VRE saptanan 5 hastanın 3'ünün (%6.3) 20 günün üzerinde, 1'inin (% 2.5) 8 - 14 günün

üzerinde, 1'inde (%2.7) 15 - 20 gün aralığında yoğun bakım ünitelerinde yattığı görüldü (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Rektal sürüntü alınan hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış süresi ile VRE üreme sayısı ve oranları.

Rektal Sürüntü	Yatış Süresi (Gün)										TOPLAM	
	<3		3-7		8-14		5-20		≥20			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Örnek	0	0	76	38	39	19,5	37	18,5	47	23,5	200	100
VRE	0	0	0	0	1	2,5	1	2,7	3	6,3	5	2,5

Hastalardan 70'inin (%35) yoğun bakımda yattığı süre içinde antibiyotik kullanmadığı, 130'unun (%65) değişken süreler içinde tek veya kombine antibiyotik kullandığı görüldü. Antibiyotik kullanım sürelerine bakıldığında; 55'inin (% 27.5) 3 - 7 gün, 30'unun (%15) 7 - 14 gün, 27'sinin (% 13.5) 14 - 20 gün, 18'inin (%9) 20 günün üzerindeki aralıklarda kullandıkları saptandı. VRE varlığı olan hastaların antibiyotik kullanımına bakıldığında; 3'ünün (%60) 7 - 14 gün, 2'sinin (%40) 14 - 20 günlük periyotlarda kullanımları belirlendi (Tablo 4.4.). VRE olgularından 4'ünün ampisilin-sulbaktam, 1'inin ise tikarsilin kullandığı saptandı. Bu çalışmada; 193 (%96.5) hastanın enstrümantasyon kullandığı görülmekle birlikte, 7 (%3.5) hastanın enstrümantasyon kullanmadığı belirlendi. Bununla birlikte, VRE'li hastaların tümünde mekanik ventilatör (entübasyon), santral venöz katater, nazogastrik sonda, foley sonda kullanımının olduğu görüldü (Tablo 4.5.).

Tablo 4.4. Rektal sürüntü alınan hastaların antimikrobiyal kullanım süreleri ile VRE üreme sayısı ve oranları.

Rektal Sürüntü	Antimikrobiyal Kullanım Aralığı										TOPLAM	
	0		3-7		7-14		14-20		≥20			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Örnek	70	35	55	27,5	30	15	27	13,5	18	9	200	100
VRE	0	0	0	0	3	60	2	13,5	0	0	200	100

Tablo 4.5. Rektal sürüntü alınan hastaların enstrümantasyon kullanımı ile VRE üreme sayısı ve oranları.

Rektal Sürüntü	Enstrümantasyon				TOPLAM	
	Kullananlar		Kullanmayanlar			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Örnek	193	96,5	7	3,5	200	100
VRE	5	2,6	0	0	5	2,5

VRE pozitif hastaların risk faktörleri karşılaştırılması, Tablo 4.6.'da verildi. Rektal sürüntü kültürlerinde VRE varlığı saptanan 5 hastada (%2.5) soyutlanan enterokok suşlarının *E. faecium* olduğu bulundu. VRE risk faktörlerinden biri olan altta yatan hastalık varlığı incelendiğinde; 118'inin (%59) eşlik eden başka hastalıklarının olduğu, 82 (%41) hastanın herhangi bir hastalığının bulunmadığı sonucuna ulaşıldı. VRE saptanan 5 hastanın tamamının, eşlik eden hastalığı olduğu görüldü. Hastaların 24'ünün (%12) steroid kullandığı görülmekle birlikte, VRE saptanan hastaların sadece birinin steroid kullandığı belirlendi (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu saptanan hastaların özellikleri.

Risk Faktörleri	Cinsiyet				
	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın
Yaş	71	52	81	79	87
Yatış Süresi	18 gün	21 gün	65 gün	26 gün	12 gün
Eşlik Eden Hastalık	*	**	*	*	*
Steroid Kullanımı	-	-	Dekort	-	-
Antibiyotik Sınıfı	Ampisilin sulbaktam	Tikarsilin	Ampisilin sulbaktam	Ampisilin sulbaktam	Ampisilin sulbaktam
Antibiyotik Süre	18 gün	13 gün	14 gün	16 gün	12 gün
***Enstrümantasyon	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi	Hepsi

*Hipertansiyon, **Diyabet+Malignte,***Entübasyon, CVP Katater, NG Sonda, Foley Sonda

Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile VRE saptanan hasta örneklerinin, antibiyotik direnç profilleri saptandı ve tümü penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, tetrasiklin, doksasilin, siprofloksasin, levofloksasin,

kloromfenikol, yüksek düzey gentamisin, yüksek düzey streptomisine dirençli bulundu. Linezolid'e karşı direnç saptanmadı.

Tablo 4.7. Soyutlanan enterokok suşlarının çeşitli klinik/polikliniklere göre dağılımı.

Klinik/ Poliklinik	Enterokok Suşu	
	Sayı	%
İç Hastalıkları	33	33
Üroloji	17	17
Ortopedi ve Travmatoloji	10	10
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	10	10
Yoğun Bakım	11	11
Genel Cerrahi	4	4
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	3	3
Kadın Hastalıkları ve Doğum	5	5
Kalp ve Damar Cerrahisi	2	2
Enfeksiyon Hastalıkları	2	2
Dermatoloji ve Zührevi Hastalıkları	1	1
Göğüs Hastalıkları	1	1
Göz Hastalıkları	1	1
TOPLAM	100	100

Çalışmamızın ikinci kısmında incelemeye alınan klinik örneklerin %33'ü İç Hastalıkları, %17'si Üroloji, %11'i Yoğun Bakım, %10'u Ortopedi ve Travmatoloji, %10'u Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, %5'i Kadın Hastalıkları ve Doğum, %4'ü Genel Cerrahi, %3'ü Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, %2'si Kalp ve Damar Cerrahisi, %1'i Dermatoloji ve Zührevi Hastalıkları, %1'i Göz Hastalıkları, %1'i Göğüs Hastalıkları klinik/polikliniklerinden gönderildiği belirlenmiştir. Örneklerin dağılımı, Tablo 4.7.'de görülmektedir.

Çalışmada yer alan 100 enterokok suşunun %60'ı idrar, %33'ü cerrahi alan (yara, apse, dren mayi, vücut sıvısı), %5'i vajen, %1'i kan, %1'i trakeal aspirattan soyutlandı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının örneklere göre dağılımı.

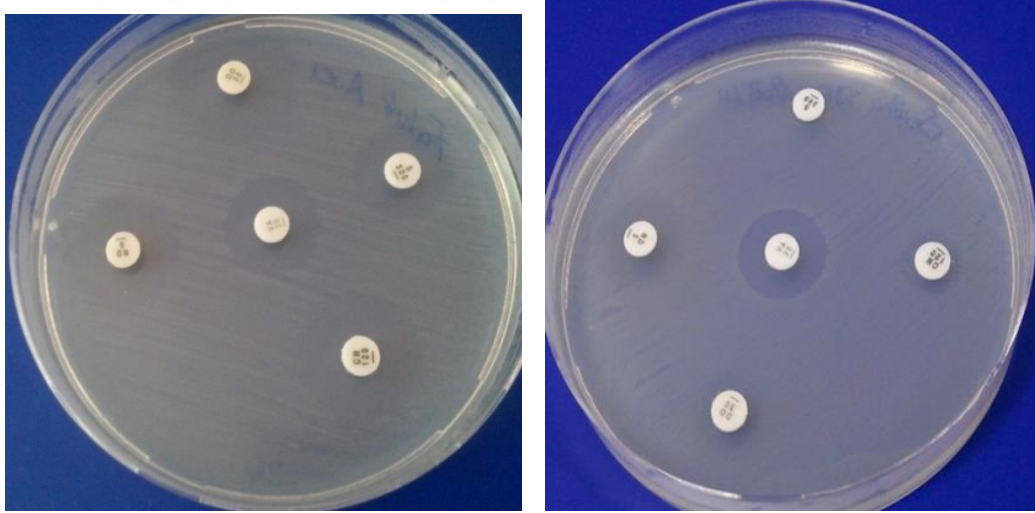
Tür	Örnekler											
	İdrar		Cerrahi Alan		Vajen		Kan		Trakel Aspirat		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>E. faecalis</i>	30	50	17	52	4	80	1	100	1	100	53	53
<i>E. faecium</i>	28	46,6	14	42	1	20					43	43
<i>E. gallinarum</i>	1	1,7	1	3	0	0					2	2
<i>E. avium</i>	1	1,7	1	3	0	0					2	2
Toplam	60	100	33	100	5	100	1	100	1	100	100	100

Bu çalışmada, 100 klinik örnekten soyutlanan suşların %53'ünün *E. faecalis*, %43'ünün *E. faecium*, geriye kalan %2'sinin *E. gallinorium*, diğer %2'sinin de *E. avium* olduğu görüldü (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının türlere göre dağılımı.

Enterokok Türü	Sayı	%
<i>E. faecalis</i>	53	53
<i>E. faecium</i>	43	43
<i>E. gallinorium</i>	2	2
<i>E. avium</i>	2	2
TOPLAM	100	100

Tüm suşların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnç profilleri saptandı (Şekil 4.1.). Bu yöntemle göre antibiyotik direnci, penisilin için %42, ampicilin için %44, vankomisin için %14, teikoplanin için %3, eritromisin için %55, tetrasiklin için %60, doksasilin için %34, siprofloksasin için %51, levofloksasin için %45, kloromfenikol için %29, yüksek düzey gentamisin için %24, yüksek düzey streptomisin için %32 olarak bulundu. Linezolid'e karşı direnç saptanmadı (Tablo 4.10.).

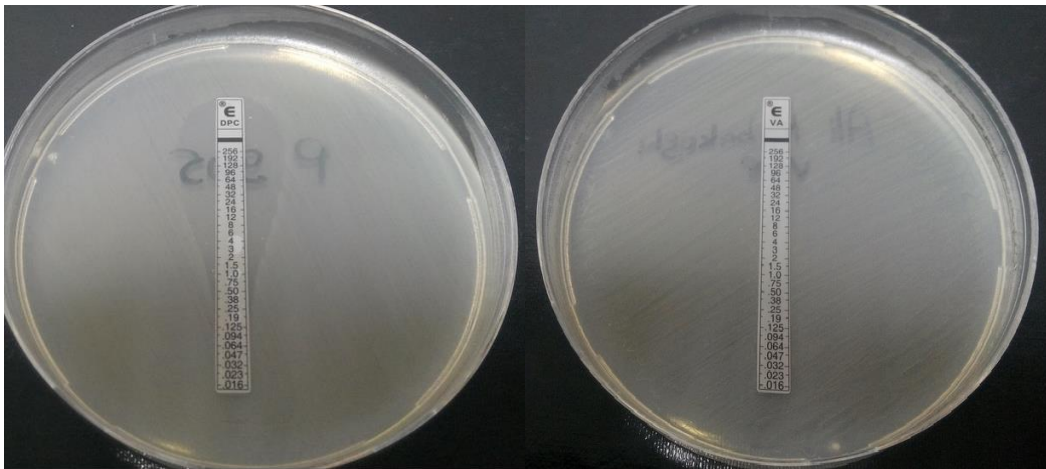


Şekil 4.1.Enterokok suşlarının disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogram duyarlılık görüntüleri.

Tablo 4.10. Klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	Duyarlı (S)	Orta Duyarlı (I)	Dirençli(R)				Toplam
			<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. avium</i>	
Penisilin	58	-	22	19	-	1	42
Ampisilin	56	-	28	15	1	-	44
Vankomisin	82	4	6	6	2	-	14
Teikoplanin	97	-	1	2	-	-	3
Eritromisin	21	24	32	22	1	-	55
Tetrasiklin	39	1	18	41	1	-	60
Doksasilin	58	8	13	21	-	-	34
Siprofloksasin	26	23	30	20	-	1	51
Levofloksasin	41	14	26	17	2	-	45
Kloromfenikol	52	19	12	14	2	1	29
Linezolid	100	-	-	-	-	-	-
Yüksek Düzey Gentamisin	76	-	10	14	-	-	24
Yüksek Düzey Streptomisin	61	7	22	10	-	-	32

Disk difüzyon yöntemi ile vankomisine direnç saptanan suşların tümünün, Gradient Strip Test (E-test) yöntemiyle de dirençli oldukları doğrulandı (Şekil 4.2.). Klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarına Gradient Strip Test (E-test) yöntemi ile daptomisin MİK değerlerine bakıldığında, tüm suşlar daptomisine duyarlı bulundu (Tablo 4.11.).



Şekil 4.2. Gradient strip test (E-test) yöntemi ile daptomisin ve vankomisine duyarlılığın gösterilmesi.

Tablo 4.11. Klinik örneklerden soyutlanan suşlarda daptomisin MİK değerleri.

Daptomisin MİK Değerleri $\mu\text{g}/\text{ml}$	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. avium</i>	Toplam Suş Sayısı
0,125	1	-	-	-	1
0,19	2	1	1	-	4
0,25	4	2	1	1	8
0,38	-	2	-	-	2
0,47	1	-	-	-	1
0,50	3	-	-	-	3
0,64	2	1	-	-	3
0,75	8	6	-	1	15
1	11	6	-	-	17
1,5	9	6	-	-	15
2	7	8	-	-	15
2,5	1	-	-	-	1
3	4	6	-	-	10
4	2	3	-	-	5
TOPLAM	55	41	2	2	100

Enterokok suşlarında daptomisin MİK aralığı ise 0.125 - 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak belirlenirken, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Günümüzde sağlık sektöründe yaşanan gelişmeler, insanların yaşam kalitesini artırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. Ancak tanı ve tedavi amacıyla yapılan işlemler ve uzun süreli hastanede yatış, hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Gelişigüzel antibiyotik kullanımı da enfeksiyon ajanlarını daha dirençli hale dönüştürmektedir. Dirençli suşlar, tedavileri açısından sağlık çalışanlarının işlerini güçleştirmekte, sağaltım yetersizliklerine ve sağlık sektöründe ekonomik kayıplara sebep olmaktadır.

Enterokokların geliştirdiği antibiyotik direncinin en önemlisi, günümüzde artarak devam eden vankomisin direncidir. Bu nedenle, riskli hasta gruplarında vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun ve fekal taşıyıcılığının düzenli olarak yapılacak taramalarla belirlenmesi, gelişebilecek ciddi enfeksiyonların önlenmesinde ve erken tedavisinde kolaylık sağlayabilir (Gültekin ve Günseren, 2000; Çetinkaya ve ark., 2000).

Ülkemizde vankomisine dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonu veya enfeksiyonu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar incelendiğinde, VRE prevalansının %0.6 - 15 arasında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 5.1). Karagöz, 2005 yılında yaptığı çalışmada; 226 yoğun bakım ünitesi hastasının ikisinde (%0.9) VRE taşıyıcılığı saptamıştır. Menteş, 2007'de yaptığı çalışmada; VRE için risk grubu olarak tarif edilen yoğun bakım, hematoloji-onkoloji bölümlerinde yatmakta olan 180 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinin 4 tanesinde (%2.2) VRE varlığını göstermiştir. Aygün ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışmada; 467 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinde, 9 hastada (%1.9) VRE kolonizasyonu saptamıştır. Yiş ve arkadaşları, 2011 yılında, Gaziantep Çocuk Hastane'sinde VRE kolonizasyonunu değerlendirmek amacıyla iki basamaklı olarak yaptıkları çalışmanın birinci basamağı olan nokta prevalans çalışmasında; 123 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinin, 18'inde (%14.6) VRE varlığını göstermiştir. Aynı çalışmanın ikinci aşamasında, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini değerlendirmek amacı ile 242 hastadan aldıkları rektal sürüntü

örneklerin 8'inde (%3.3) VRE üremesi saptanmıştır. Kaya Kılıç ve arkadaşlarının 2010-2012 yılları arasında yaptıkları çalışmada; 1.155 hastadan alınan 3.163 rektal sürüntü örneğinin 7'sinde (%0.6) VRE varlığı gösterilmiştir.

European Antimicrobial Surveillance System (EARSS)'nin 2007 verilerine göre; en düşük VRE insidansı, İskandinav ülkelerinde %1 olarak görülürken, Yunanistan ve Portekiz gibi Güney Avrupa ülkelerinde, VRE insidansının %45'in üzerinde olduğu görülmüştür. EARSS-2001 verilerine göre; Almanya'da vankomisine dirençli *E. faecium* oranı %1 iken, 2007 yılında bu oran %15'e çıkmış ve 2012 yılında ise %10 ve %25 arasında değişkenlik göstermiştir. EARSS-2011 yılı raporunda, 29 ülke verilerine göre; soyutlanan 6.414 *E. faecium* suşunun 467'si (%7.3) vankomisine dirençli bulunmuştur. EARSS-2012 yılı raporunda ise 29 ülke verilerine göre; soyutlanan 7.171 *E. faecium* suşunun 647'si (%9) vankomisine dirençli bulunmuştur. Aynı raporda Bulgaristan, İzlanda, Estonya, İsveç, Slovenya, Malta ülkelerinde vankomisine dirençli *E. faecium* suşu oranı %1'in altında kalmıştır. İrlanda'da, 2011 yılı EARSS verilerine göre %34.9 olan vankomisine dirençli *E. faecium* oranının 2012'de %44'e çıktığı görülmüştür.

Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) raporları verilerine göre; 2008 yılında, 52 hastaneden soyutlanan 2.662 enterokok suşunun 143'ünün (%5.4) VRE olduğu bulunmuştur. 2009 yılında ise 66 hastaneden soyutlanan 2.956 enterokok suşunun 180'inin (%6.1) VRE olduğu saptanmıştır. Vankomisin direnci, 2011-2012 yıllarında %17.17 olarak bulunurken, 2013 yılında 564 hastaneden soyutlanan 2.906 enterokok suşunun 617'sinin (%21.23) VRE olduğu bulunmuştur. Bu veriler, ülkemizde de VRE enfeksiyonlarının yıllar içerisinde önemini artırdığını göstermektedir. Kalkandelen ve arkadaşları tarafından, 2012 yılında çocuk hematoloji-onkoloji kliniğinde yapılan başka bir çalışmada; 264 hastadan alınan sürüntü örneklerinin 26'sında (%9.8) VRE üremesi saptanmıştır. Yine aynı hastanenin çocuk kemik iliği transplant ünitesinde yapılan çalışmada, 47 hastadan alınan örneklerin 6'sında (%12.7) VRE varlığı bulunmuştur. Söz konusu çalışmada bağışıklığı baskılanmış hastalarda, kateter gibi invaziv yöntemlerin sık uygulandığı ve antibiyotik kullanımının yaygın olduğu hematoloji-onkoloji kliniklerinde,

VRE'nin önemli nozokomiyal patojenlerden biri olduğu, tek başına enfeksiyon oluşturmasa da riskli hastalarda VRE yayılımının, morbidite ve mortalite riskini artırdığı sonucuna varılmıştır. Karakeçe ve arkadaşları tarafından, 2013 yılında yapılan çalışmada; cerrahi, dahili, genel yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan 417 rektal sürüntü örneğinin, 48'inde (%11.5) VRE saptanmış ve soyutlanan VRE suşlarının %98'inin *E. faecium*, %2'sinin *E. faecalis* olduğu belirlenmiştir.

Tablo 5.1. Türkiye'de yapılan çalışmalarda rektal sürüntü örneklerinde saptanan VRE görülme sıklığı.

Çalışma	Yıl	VRE Taranan Hasta Sayısı	VRE pozitif	
			Sayı	%
Yüce ve ark.	1999	110	8	7,0
Durmaz ve ark.	2002	150	2	1,3
Ertek ve ark.	2003	100	13	13,0
Yazgı ve ark.	2003	163	13	7,9
Karagöz	2005	226	2	0,9
Menteş	2007	180	4	2,2
Sayiner	2008	250	38	15
Aygün ve ark.	2008	467	9	1,9
Çandır	2009	1394	146	10,4
Yiş ve ark. (1. aşama)	2011	123	18	14,6
Yiş ve ark. (2. aşama)	2011	242	8	3,3
Kaya Kılıç ve ark.	2012	1155	7	0,6
Kalkandelen ve ark.	2012	264	26	9,8
Benzer ve ark.	2012	133	52	40
Karakeçe ve ark.	2013	417	48	11,5
Uludağ Altun ve ark.	2014	1627	59	36
Pazarıcı ve ark.	2015	781	14	1,79
Bu çalışmada	2015	200	5	2,5

Pazarıcı ve arkadaşları tarafından, 2015 yılında yapılan çalışmada; 781 rektal sürüntü örneğinde 14'ünde (%1.79) VRE varlığı bulunmuştur. Benzer ve arkadaşları, 2012 yılında, yenidoğan YBÜ'sinde yaptıkları çalışmada; takip edilen toplam 133 hastanın 52'sinde (%40) VRE kolonizasyonu olduğunu bildirmiştir (Tablo 5.1.). Hastaların uzun süre immunsupresyonda kalması, kateter gibi girişimsel yöntemlerin sık uygulanması ve antibiyotik kullanımının yaygın olmasının, yenidoğan YBÜ'lerinde VRE kolonizasyon oranlarının yüksek olmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda, Padiglione ve arkadaşları; 2003 yılında yoğun bakım, organ nakli ve hemotoloji-onkoloji ünitelerinde yatmakta olan 4.215 hastanın rektal sürüntü örneklerini incelemiş; 66 hastada (%1.6) VRE

kolonizasyonu saptamış ve soyutlanan suşların %77'sinin *E. faecium*, %23'ünün *E. faecalis* olduğunu belirlemiştir. Matar ve arkadaşları ise 2006 yılında, 2.115 hastadan soyutlanan örneklerin 99'unda (%4.7) VRE saptarken, 29'unda (%1.4) bakteriyeminin geliştiğini saptamıştır. Rossini ve arkadaşları tarafından, 2012 yılında yapılan diğer bir çalışmada; 150 hastanın 139'unda (%92.7) VRE kolonizasyonu olduğu görülürken, 11'inde (%7.3) enfeksiyon saptanmıştır.

Balıkesir bölgesinde, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda VRE kolonizasyonunu belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada, toplam 200 hastadan alınan rektal sürüntü örneğinde, toplam 10 hastadan (%5) enterokok soyutlandı; 5'inin (%2.5) VRE olduğu (*E. faecium*) belirlendi. Yapılan çalışmada, VRE varlığı saptanan 5 hastanın 4'ünde ampisilin-sulbaktam grubu ve sadece birinde tikarsilin grubu antibiyotik kullanıldığı belirlendi. Ayrıca yaptığımız bu çalışmada, VRE risk faktörlerinden hastanede yatış süresinin uzun olması, eşlik eden hastalık, enstrümantasyon ve antibiyotik kullanımı yönünden, VRE saptanan hastalarda anlamlı sonuçlar bulundu, sadece steroid kullanımı yönünden anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

Yiş ve arkadaşları, 2011 yılında yaptıkları çalışmanın ilk basamağında; onkoloji ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan 123 perirektal sürüntü örneğinin 18'inde (%14.6) VRE kolonizasyonu saptamıştır. Soyutlanan 18 VRE suşunun 3'ü (%2.4) *E. faecalis*, 15'i (%12.1) *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın ikinci basamağında; onkoloji servisi, yoğun bakım ünitesi ve yanık ünitesinde yatan hastalardan alınan 242 perirektal sürüntü örneğinin 8'inde (%3.3) VRE kolonizasyonu saptanmıştır. Soyutlanan 8 VRE suşunun tamamı, *E. faecium* olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde; klinik örneklerden soyutlanan 100 enterokok suşunun %53'ünün *E. faecalis*, %43'ünün *E. faecium*, %2'ser oranda *E. gallinarum* ve *E. avium* olduğu görüldü (Tablo 5.2.). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; *E. faecalis*'in %50 - 93, *E. faecium*'un ise %7 - 47 arasında soyutlandığı ve bu oranların bulgularımızla uyumlu olduğu gözlenmiştir (Gazi ve ark., 2004; Altun ve ark., 2013). Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının örneklere göre dağılımı sırayla idrar (%60), cerrahi alan (%33), vajen (%5), trakeal aspirat (%1) olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan

benzer çalışmaların bulguları da çalışmalarımızla uyumludur. Ersoy ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları çalışmada; 147 enterokok suşunu 80'i (%54.4) idrar, 39'u (%26.5) kan, 15'i (%10.2) cerrahi alan, 8'i (%5.4) serviks, 5'i (%3.4) kateter kültürlerinden soyutlamıştır. Altun ve arkadaşları, 2013'te yaptıkları başka bir çalışmada da 199 suşun %53.3'ünü idrar, %30.7'sini kandan soyutlamıştır. Ağuş ve arkadaşları, 2006 yılında yaptıkları çalışmada; 160 enterokok suşunun 125'ni (%78) idrar, 22'sini (%14) dışkı, 6'sını (%4) kan, 4'ünü (%2.5) vajen, 2'sini (%1.25) cerahat, 1'ini (%0.6) dren örneğinden soyutlamıştır. Arca ve arkadaşları, 2009 yılında yaptıkları çalışmada; soyutlanan 341 enterokok suşunun 109'unu (%31.96) idrar, 92'sini (%26.97) yara, 67'sini (%19.64) kan, 61'ini (%17.88) mayi (safra, nazobilier dren veya perkütan transhepatik kolanjiografi dren mayileri) ve 12'sini (%3.5) intravenöz kateter ucu kültürlerinden soyutlamıştır.

Tablo 5.2. Türkiye'de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan enterokokların türlere göre dağılımı.

Kaynak		Enterokok Türleri (%)							
Yazar Adı	Yıl	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. durans</i>	Diğer	Toplam
Ulusoy ve ark.	1995	70	30	-	-	-	-	-	103
Gökahmetoğlu ve ark.	1999	70	30	-	-	-	-	-	30
Esen ve ark.	2001	69,3	30,6	-	-	-	-	-	101
Gülsoy ve ark.	2002	81,6	18,3	-	-	-	-	-	98
Meriç ve ark.	2004	72,8	25,2	-	-	-	1,8	-	107
Gazi ve ark.	2004	54	46	-	-	-	-	-	123
Otkun ve ark.	2005	70,2	29,8	-	-	-	-	-	151
Berzeg ve ark.	2005	50	32	4	2	4	6	2	50
Yavuz ve ark.	2006	78	17	-	-	-	-	5	108
Yenişehirli Bulut ve ark.	2006	70	30	-	-	-	-	-	137
Yıldırım ve ark.	2007	13,6	60,5	11,1	1,2	1,2	7,4	4,9	81
Mert Dinç ve ark.	2009	35	65	-	-	-	-	-	100
Baylan ve ark.	2011	64	35	1	-	-	-	-	91
Özseven ve ark.	2011	52	45	0,8	-	0,8	0,8	0,8	170
Cilo ve ark.	2012	57	40	-	1	-	-	2	100
İraz ve ark.	2012	63	37	-	-	-	-	-	129
Berктаş ve ark.	2013	27,4	67,2	2,6	-	2,6	-	2,6	113
Altun ve ark.	2013	71,9	25,6	1,5	0,5	-	0,5	-	199
Ağuş ve ark.	2014	77	23	-	-	-	-	-	3225
Etiz ve ark.	2014	51,6	46,4	0,3	0,9	-	0,1	-	536
Er ve ark.	2015	55,4	41	3,5	-	-	-	-	56
Bu Çalışma	2015	53	43	2	2	-	-	-	100

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, klinik örneklerden soyutlanan enterokok suşlarının ampisilin ve penisilin dirençlerinin farklılık gösterdiği bulunmuştur (Tablo 5.2.). Ulusoy ve arkadaşları (1995); penisilin ve ampisilin direncini sırasıyla *E. faecalis* için %18 ve %6, *E. faecium* suşları için %81 ve %64 olarak bildirmiştir (Tablo 5.3. ve 5.4.). Meriç ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada; penisilin ve ampisilin direncini sırasıyla, *E. faecalis* suşları için %10 ve %4, *E. faecium* suşları için ise %74 ve %78 olarak bulmuştur. Batı Pasifik Bölgesi'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada, ampisilin direnci *E. faecalis* suşlarında %1.7, *E. faecium* suşlarında %82.6 olarak bildirilmiştir (McDonald ve ark., 2004).

Bu çalışmada siprofloksasin direnci; *E. faecalis* suşlarında %20, *E. faecium* suşlarında %30 oranında saptandı. Otkun ve arkadaşları, 2005 yılında yaptıkları çalışmada; 151 enterokok suşunda siprofloksasin direncini *E. faecalis* için %23.2, *E. faecium* için %58 oranında bulmuştur. Berktaş ve arkadaşları, 2013'de yaptıkları çalışmada; 113 enterokok suşunda *E. faecalis* için %21, *E. faecium* için %60 oranında siprofloksasin direnci bulmuştur. Glikopeptidler, enterokoklara karşı halen en etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizden ve Dünyadan giderek artan oranda vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da *E. faecalis* suşlarında %2, *E. faecium* suşlarında %1 oranında teikoplanine karşı direnç saptanmıştır.

Tablo 5.3.Türkiye’de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan *E. faecium* suşlarında antibiyotik direnç oranları (%).

Kaynak			Antibiyotikler									
Yazar Adı	Yıl	Suş	Penisilin	Ampisilin	Vankomisin	Teokloplanin	Eritromisin	Tetrasiklin	Siprofloksasin	Linezolid	Yüksek Düzey Gentamisin	Yüksek Düzey Streptomisin
Ulusoy ve ark.	1995	31	81	64	0	0	61	58	-	-	-	-
Esen ve ark.	2001	31	58	35	0	0	-	-	-	-	39	-
Meriç ve ark.	2004	27	74	78	0	-	-	-	78	-	41	67
Gazi ve ark.	2004	57	39	39	2	2	-	-	39	-	23	-
Otkun ve ark.	2005	64	41	-	0	-	-	-	58	-	39	13
Berzeg ve ark.	2005	16	62,5	-	0	-	-	-	62,5	-	50	13
Yavuz ve ark.	2006	18	100	-	-	-	-	-	50	-	66,6	88,8
Mert Dinç ve ark.	2009	65	-	89	0	0	-	-	-	0	52	61,5
Özseven ve ark.	2011	77	90	-	0	0	95	96	92	1	70	-
Türk Dağve ark.	2011	142	-	93,7	16,2	16	99,3	-	85,2	2,1	66,2	66,9
Aral ve ark.	2011	96	-	92	7	6	100	-	69	2	60	65
Iraz ve ark.	2012	48	-	92	23	21	-	-	84	4	69	79
Yüksel E ve ark.	2013	18	100	100	11	6	-	77	100	0	77	77
Berktaş ve ark.	2013	76	-	87	24	24	88	-	60	0	53	69
Altun ve ark.	2013	51	9	13,6	5	-	-	-	-	0	43	43
Ağuş ve ark.	2014	245	-	87	7	5	-	-	81	3	57	76
Etiz ve ark.	2014	249	-	96,3	30,9	29,7	96,7	61,4	94,3	2,8	61,8	74,6
Er ve ark.	2015	23	65,2	78,2	4,3	4,3	82,6	-	-	0	-	-
Bu Çalışmada	2015	43	22	28	2,3	1	32	18	30	0	10	22

Çalışmamızda soyutlanan suşların %6’sı *E. faecium*, %6’sı *E. faecalis*, %2’si vankomisine doğal dirençli olan *E. gallinarum* olarak tanımlandı. Toplam vankomisin direnci, %14 olarak saptandı. Gradient strip (E-test) yöntemiyle doğrulanan vankomisin MİK değerleri, 256 µg/ml’nin üzerinde bulundu. Ergin ve arkadaşları, 2013’de yaptıkları çalışmada; soyutlanan enterokok suşlarının %11’inin *E. faecium*, %5’inin *E. faecalis* olmak üzere vankomisine dirençli, *E. faecium* suşlarının ise %6 oranında teikoplanine karşı dirençli olduklarını bulmuştur. Sader ve arkadaşları, 2010 yılında yaptıkları çalışmada; *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. avium*, *E.casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. raffinosus* türleri için, 2003 yılında %1.5 olan glikopeptid direncinin, 2008 yılında %11’e çıktığını bildirmiştir. Yaptığımız bu çalışmada, yurtiçi ve yurtdışı çalışmalarda da görüldüğü üzere (Tablo 5.3. ve 5.4.), enterokoklarda glikopeptid direncinin hızla arttığı görülmektedir. Görülme sıklığı daha fazla olan *E. faecalis* türlerinde gözlenen artan direnç oranları, gelecekte enterokok enfeksiyonlarının, hastane enfeksiyonları bakımından önemini giderek artıracağını göstermektedir.

Tablo 5.4. Türkiye’de yapılan çalışmalarda klinik örneklerden soyutlanan *E. faecalis* suşlarında antibiyotik direnç oranları (%).

Kaynak			Antibiyotikler									
Yazar Adı	Yıl	Suş	Penisilin	Ampisilin	Vankomisin	Teokloplamin	Eritromisin	Tetrasiklin	Siprofloksasin	Linezolid	Yüksek Düzey Gentamisin	Yüksek Düzey Streptomisin
Ulusoy ve ark.	1995	72	18	6	0	0	40	86	-	-	-	-
Esen ve ark.	2001	70	49	31	0	0	-	-	-	-	44	-
Meriç ve ark.	2004	78	10	4	0	-	-	-	21	-	73	22
Gazi ve ark.	2004	66	52	52	0	0	-	-	44	-	21	-
Otkun ve ark.	2005	151	23,8	-	0	-	-	-	23,2	-	21,2	26,5
Berzeg ve ark.	2005	25	4	-	4	0	-	40	8	-	16	12
Yavuz ve ark.	2006	84	46,4	-	-	-	-	-	46,4	-	35,7	29,7
Mert Dinç ve ark.	2009	35	-	3	0	0	-	-	-	0	14	11
Özseven ve ark.	2011	89	11	-	0	0	48	83	72	3	27	-
Türk Dağı ve ark.	2011	164	-	6,1	3	1,8	78,7	-	61	2,4	42,7	52,4
Aral ve ark.	2011	62	-	100	0	0	56	-	27	3	16	42
Iraz ve ark.	2012	81	-	4	4	5	-	-	47	1	42	44
Yüksel E ve ark.	2013	21	10	38	5	0	-	86	90	0	14	38
Berктаş ve ark.	2013	31	-	7	0	0	47	-	21	0	20	28
Altun ve ark.	2013	143	1,7	1,7	0	-	-	-	-	0	44	58,7
Ağuş ve ark.	2014	759	-	5	0,4	0,4	-	-	24	2	31	35
Etiz ve ark.	2014	277	-	74	0	84,4	71,4	84,4	42,5	6,8	39,3	42,2
Er ve ark.	2015	31	62,5	32,2	0	0	83,7	-	-	0	-	-
Bu Çalışma	2015	53	19	15	11,3	2	22	41	20	0	14	10

Bu çalışmada yüksek düzey gentamisin direnci ve yüksek düzey streptomisin direnci sırasıyla, *E. faecalis* suşlarında %14, %10, *E. faecium* suşlarında %10, %22 olarak belirlendi. Meriç ve arkadaşları (2004); çalışmalarında izole ettikleri 107 suшта, yüksek düzey gentamisin direnci ve yüksek düzey streptomisin direncini sırasıyla, *E. faecalis* için %13 ve %22, *E. faecium* için %41 ve %67 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda linezolid antimikrobiyal ajanına karşı direnç saptanmaması ile birlikte, direnç gelişiminin engellenmesi için diğer tüm antimikrobiyallerde olduğu gibi bu ajanın da antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak uygun endikasyonlarda ve yeterli dozlarda kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Çalışmaya alınan 100 suşun gradient strip (E-test) metodu ile daptomisin MİK değerleri belirlendi. Suşların tamamı daptomisine duyarlı olarak bulundu. Daptomisin MİK değerleri, Tablo 4.11.’de gösterilmiştir. Cilo ve arkadaşları, 2012’de yaptıkları çalışmada; 100 enterokok suşunda E-test yöntemiyle, tüm suşların daptomisine duyarlı olduğunu

göstermiştir. Parlak ve arkadaşları, 2014 yılında yaptıkları çalışmada; vankomisine dirençli 58 suşun tamamının E-test metodu ile linezolide ve daptomisine duyarlı olduğunu ve daptomisin için MİK aralığını 1.2 ve 0.19 - 3 µg/ml olarak saptamıştır. Sader ve arkadaşları, 2010 yılında yaptıkları çalışmada; 2003-2008 yılları arasında, 13 Avrupa ülkesinde, 33 tıbbi merkezden alınan sürüntü örneklerinde, soyutlanan 333 enterokok suşunun daptomisine duyarlı olduğunu ve daptomisin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini 1-2 µg/ml, MİK aralığını ≤ 0.06 - 4 µg/ml olarak bildirmiştir. Berktaş ve arkadaşları, 2013 yılında yaptıkları çalışmada; 12 *E. faecium* suşunun hepsinin daptomisine duyarlı olduğunu saptamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; Haziran 2013 ile Eylül 2014 tarihleri arasında, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi ile Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi ve Balıkesir Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinde VRE kolonizasyonu araştırıldı. Ayrıca bu 3 hastanedeki rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen idrar, cerrahi yara ve abse, vajen, kan ve trakeal aspirat gibi klinik örnekler, enterokoklar yönünden incelenmeye alınarak konvansiyonel ve ticari yöntemlerle tür düzeyinde tanımlama yapıldı.

Çalışmanın ilk bölümünde, yoğun bakım ünitelerinde yatan toplam 200 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinden 10 (%5) enterokok suşu soyutlandı. Bu suşların 7'si (%3.5) *E. faecium*, 3'ü (%1.5) *E. faecalis* olarak belirlendi. Toplam 5 (%2.5) hastanın VRE ile kolonize olduğu saptandı. Suşların vankomisin direnci, gradient strip testi ile doğrulandı ve MİK değerlerinin çok yüksek olduğu bulundu (MİK>256 mg/ml).

Hastane enfeksiyonları için VRE'lerin giderek artan bir soruna dönüştüğü ve gerekli önlemler alınmaz ise problemin daha ciddi boyutlara ulaşabileceği düşünülmektedir. VRE ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde linezolid etkili bir antibiyotik olarak önemini korumakta olup yeni kullanıma giren daptomisin ise düşük MİK değerleri nedeni ile iyi bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

Hastane kökenli VRE enfeksiyonları için, sağlık çalışanları, hasta ve hastayakınlarını hedef alan, hastane şartlarına göre düzenlenmiş yeni önleyici rehberlerin oluşturulması ve eğitim çalışmalarına hız verilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Başta VRE olmak üzere tüm hastane enfeksiyonu etkenlerine yönelik olarak aktif sürveyans yapılmalı ve bu sürveyansda mikrobiyoloji laboratuvarları daha etkin kullanılmalıdır. Soyutlanan VRE suşlarında glikopeptit grubu antibiyotik türevlerinin tümüne karşı direnç sorgulanmalı ve antibiyotik kullanımı kontrol edilmelidir. Hastaların hastaneye kabulleri sırasında VRE kolonizasyonu yönünden araştırılması ve hasta kayıtlı bilgileri içinde VRE

kolonizasyon durumunun bilinmesinin enfeksiyon kontrolünde katkısı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın ikinci bölümünde; çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 53 *E. faecalis*, 43 *E. faecium*, 2 *E. gallinarum*, 2 *E. avium* olmak üzere 100 enterokok suşunun, 60'ı idrar, 33'ü cerrahi alan (yara, apse), 5'i vajen, 1'i kan ve 1'i trakeal aspirattan soyutlanmış ve disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direnci, ampisilin, kloromfenikol, siprofloksasin, levofloksasin, tetrasiklin, eritromisin, penisilin, teikoplanin, vankomisin, doksisisilin, gentamisin ve streptomisin için sırasıyla %44, %29, %51, %45, %60, %55, %42, %3, %14, %34, %24, %32 olarak belirlenmiştir. Linezolid'e direnç saptanmamıştır. Gradient strip testi (E-test) ile soyutlanan tüm suşlar daptomisin'e duyarlı bulunmuştur.

Günümüzde enterokoklara karşı etkili ajanlar olan glikopeptidlerin gereksiz kullanımı, VRE sıklığının artmasına ve tedavide seçenek darlığına yol açabilir. Bu nedenle glikopeptid antibiyotiklerin hayatı tehdit eden enfeksiyonlara saklanması ve empirik uygulama için seçilmemesi en akılcı yaklaşım olarak görünmektedir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de enterokokların tür tayininin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir. Enterokoklarda değişen antibiyotik direnç profili ve çoklu ilaç direncinin artması nedeniyle, üretilen yeni antibiyotiklerin, klasik tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu hastalarda kullanılması gerekmektedir. Bu çalışmada anti-enterokokal *in vitro* etkinliğini denediğimiz linezolid ve daptomisin etkin olarak saptanmıştır. Ancak ülkemizde yeni kullanıma giren bu antibiyotiklerin *in vivo* etkinliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Aynı şekilde son zamanlarda VRE enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerden kinupristin/dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin hakkında daha fazla klinik çalışmanın yapılmasına gerek olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Aguş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Ankem Derg*, 2006, 20(3): 145-147.

Aguş N, Şirin MC, Yılmaz N, Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Yılmaz Hancı S, Bayram A, Akgüre N, Çokpınar F. Klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direncinin yıllar içindeki değişimi. *Ankem Derg*, 2014, 28(4):119-123.

Aktaş G, Derbentli Ş. Vankomisine dirençli enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeks Derg*, 2009, 23(4): 201-209.

Aktaş Z, Diyarbakırlı P, Bal Ç, Gürler N, Keser M, Somer A, Salman N. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kökenlerinin fenotipik ve genotipik analizi. *Mikrobiyol Bul*, 2007, 41(3): 347-356.

Alp Ş, Çetinkaya Şardan Y. Vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hacettepe Tıp Derg*, 2008, 39(2): 89-95.

Altun D, Erdem G, Çöplü N, Çağatay M. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının çeşitli yöntemlerle araştırılması. *Ankem Derg*, 2013, 27(3): 130-134.

Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011, 68(2): 85-92.

Arca EA, Dinç BM, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin dağılımı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009, 66 (1): 1-5.

Arman D. Dirençli Gram pozitif kok enfeksiyonları, kullanımdaki tedavi seçenekleri. *Ankem Derg*, 2008, 22 (Ek 2):287-296.

Aslan S, Öztürk C, Delioğlu N, Emektaş G. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*, 2012, 5(2): 14-18.

Arslan U, Demir E, Orayşın E, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Bozdoğan B. Kan kültürlerinden izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşlarının MLST tipleri. *Mikrobiyol Bul*, 2013, 47(3): 432-441.

Ayaz C. Beta Laktamların Genel Özellikleri ve Penisilinler. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:266-278.

Aydın K. Makrolidler ve Linkozamidler. *Ankem Derg*, 2007, 21 (Ek.2):57-61.

Aygün H, Memikoğlu OK, Tekeli A, Azap A, Yörük F. Hastanede yatan riskli hasta gruplarında vankomisine dirençli Enterokok kolonizasyonunun sürveyansı. *Türk Anest Rean Derg*, 2008, 36(3):168-173.

Baldır G, Engin ÖD, Küçükercan M, İnan A, Akçay S, Aksaray S, High-level resistance to aminoglycoside, vancomycin and linezolid in *Enterococci* strains. *J Micro Infect Dis*, 2013, 3(3):100-103.

Başustaoğlu A. Enterokoklarda antibakteriyel direnç mekanizmaları ve direnç sorunu. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. (Çeviri Editörleri) *Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004, 141-158.

Baylan O, Nazik H, Bektöre B, Çitil B, Turan D, Öngen B, Özyurt M, Açıkel Ç, Haznedaroğlu T. Üriner enterokok izolatlarının antibiyotik direnci ile virülans faktörleri arasındaki ilişki. *Mikrobiyol Bul*, 2011, 45(3):430-445.

Benzer D, Öztürk YD, Gürsoy T, Öcalmaz MŞ, Karatekin G, Ovalı HF. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli Enterokok kolonizasyonu: Korunma ve eradikasyon deneyimi. *Mikrobiyol Bul*, 2012, 46(4):682-688.

Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Özkaçmaz A. Kan kültürlerinden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Sakarya Medical J*, 2013, 3(2):76-79.

Berzeg D, Kart Yaşar K, Şengöz G, Batı Kutlu S, Nazlıcan Ö. Klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2005, 35(4):279-283.

Bilgehan H. Gram olumlu koklar. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı Kitabı*. 5.baskı, İzmir, Barış Yayınları, 2009, 510-523.

Bozkurt YG, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: Daptomisin. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm*, 2010, 63(3):85-88.

Butler KM. *Enterococcal* infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2006, 17(3):128-139.

Büke Ç. Gram-pozitif bakterilerde antibiyotik direnci. *Klinik Derg*, 2010, 23(1): 34.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital infection control practices advisory committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1995,16:105-113.

Çandır N. Vankomisin dirençli enterokokların kolonizasyon/ infeksiyonu için risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, 2009.

Çelebi S.Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) ve tedavisi. *J Curr Pediatr*. 2008, 6(1):182–186.

Çelik Ü, Alhan E. Pediatrik enfeksiyonlarda zorlu patojen: Enterokoklar. *J Pediatr Inf*, 2008, 2(2):58–66.

Çetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13:686-707.

Cilo BD, Geçgel SS, Kazak E, Sınırtaş M, Özakin C. Kandan izole edilen enterokok suşlarında linezolid ve daptomisin duyarlılığının tedavi seçeneğinde yer alan diğer antibiyotikler ile birlikte değerlendirilmesi. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, 2012, 38(3):179-184.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Twenty-second Informational Supplement, Document M100-S22*. Wayne Pennsylvania. 2012, 32(3):90-94.

Çokça F. Tetrasiklinler. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:308-313.

Çöleri A, Çökmüş C. Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2008, 65(2): 87-96.

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. *İnfeks Derg*, 2002, 16(2):171-174.

Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant Enterococci by PCR. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(1): 24– 27.

European Antimicrobial in Resistance Surveillance System (EARSS). Antimicrobial-Resistance-Surveillance-Europe 2007-2012. pdf. 8 Nisan 2013.

Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinden izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2015, 45(1): 48-54.

Ergin Ö, Bayram ED, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen Enterokok türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg*, 2013, 27(4):173-178.

Ersoy Y, Bayraktar M, Fırat M, Yağmur M, Durmaz R. Klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 2005, 19(2): 92-96.

Ertek M, Yazgı H, Aktaş AE, Erol S, Taşyara MA. Vankomisine dirençli Enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiklere duyarlılıkları *İnfeks Derg*, 2003, 17(4):447-451.

Esen Ş, Sümbül M, Barut Ş, Eroğlu C, Saniç A, Leblebicioğlu H. Glikopeptid, beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin Enterokoklara *in vitro* etkinliği *Ankem Derg*, 2001, 15(1):59-63.

Fışgın Taşdelen N, Darka Ö, Sümbül M, Çoban AY, Sarıkaya H, Altun B, Durupınar B, Leblebicioğlu H. Vankomisine dirençli Enterokoka bağlı bir hastane enfeksiyonu. *İnfek Mikro Bült*, 2005, 39(3):351-355.

Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*, 2009, 155(6):1749-1757.

Frankenberg L, Brugna M, Hederstedt L. *Enterococcus faecalis* heme-dependent catalase. *J Bacteriol*, 2002, 184(22):6351-6356.

Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecem T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarında antimikrobiyal direnç. *Ankem Derg*, 2004, 18(1):49-52.

Gökahmetoğlu S, Sümerkan B, Eşel D, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen Enterokok suşlarının vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençlerinin araştırılması. *Ankem Derg*, 1999, 13(1):57-62.

Güldemir D, Karagöz A, Dal T, Tekin A, Özekinci T, Durmaz R. Hastane kaynaklı Enterokok izolatlarının plused-field jel elektroforez yöntemiyle moleküler tiplendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015, 72(1):1-10.

Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu. *Toraks Derg*, 2002, 3(1):75-88.

Gülay Z. Hastanede metisiline dirençli *S.aureus* ve vankomisine dirençli Enterokok enfeksiyonlarında izolasyon önlemleri. *4.Sterilizasyon-Dezenfeksiyon Kongresi El Kitabı*, 2005, 640-650.

Gültekin M, Günseren F. Vankomisin dirençli Enterokoklar. *İnfeks Derg*, 2000, 4(4):195-204.

Gülsoy Ö, Kocazeybek B, Arıtürk S. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde izole edilen Enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ile yüksek düzey aminoglikozid direncinin araştırılması. *Ankem Derg*, 2002, 16(1):96-99.

Haşçelik G. Enfeksiyon Etkenlerinin Genel Özellikleri. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:3-30.

Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 2012, 26(4):176-180.

Kalkandelen S, Öztürk G, Devecioğlu Ö ve ark. Çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında vankomisine dirençli Enterokokların enfeksiyon/kolonizasyon sıklığı, risk faktörleri ve klinik sonuçlar. *Çocuk Derg*, 2012, 12(3):117-122.

Karagöz G. Yoğun bakım ünitesinde vankomisin dirençli Enterokok taşıyıcılığının araştırılması. Uzmanlık Tezi. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2005.

Karakeçe E, Çiftçi İH, Aşık G. Vankomisine dirençli Enterokoklarda direncin moleküler yöntemlerle araştırılması. *Ankem Derg*, 2013, 27(3):135-139.

Kaya Kılıç F, Çalkavur Ş, Olukman Ö ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli Enterokok kolonizasyonu yönetimi: Bir salgından çıkarılan dersler. *İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hast. Derg*, 2012, 2(3):148-153.

Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. Vancomycin-resistente enterokokken (VRE). *Bundesgesundheitsbl*, 2012, 55(12):1387-1400.

Korten V. Enterokoklar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, 1497-1506.

Leclercq R, Derlot R, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*, 1988, 319(3):157-161.

Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33(1):10-15.

Ludwig W, Schleifer KH, Whitman WB. Family IV. *Enterococcaceae* fam. nov: Vos PD, Garrity GM, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, Schleifer KH, Whitman WB. (Eds.). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Volume Three The Firmicutes*, Second Edition, Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2009, 594-607.

Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin resistant *Enterococcus* among patients with cancer. *AJIC Brief Reports*, 2006, 34(8):534-536.

Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC, Power DA. Probiotic treatment of vancomycin-resistant *Enterococci*: A randomised controlled trial. *Med J Aust*, 2007, 186(9):454-457.

Mcdonald LC, Lauderdale TL, Shiau YR. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram positive pathogens: The Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Programme, 2000. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23:362-70.

Menteş GÖ. Yoğun bakım, onkoloji-hematoloji hastalarında gastrointestinal sistemde kolonize olan Enterokok türleri ve vankomisine direnç profilleri. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi, 2007.

Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A. Hastanede yatan hastalardan izole edilen Enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg*, 2004, 18(3): 141-144.

Mert Dinç B, Aykut Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında *in vitro* antibiyotik duyarlılığı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009, 66(3):117-121.

Moellering RC Jr. Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(5):1196-1199.

Moellering RC. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* and *Leuconostoc species*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6.baskı, Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005, 2411-2417.

Murray BE. The life and times *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*, 1990, 3(1):45-65.

Murray BE. Diversity among Multidrug-Resistant *Enterococci*. *Emer Infect Dis*, 1998, 4(1):37-47.

Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*, 2000, 342(10):710-721.

Mutlu B. Kloramfenikol. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 303-308.

Otkun MT, Gürcan Ş, Özer B, Karagöl Ç, Turan P, Oktun M. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde son iki yılda klinik örneklerden izole edilen Enterokokların antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul*, 2005, 39(1):133-135.

Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klinik Derg*, 2010, 23(2):35-38.

Özseven AG, Çetin ES, Arıdoğan BC, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 2011, 25(4):256-262.

Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, Spleman D, Mayall B, Johnson PP, Grayson ML. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant *Enterococci* in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(8):2492-2498.

Parlak M, Binici İ, Çıkman A, Karahocagil MK, Bayram Y, Berktaş M. Vankomisine dirençli Enterokoklarda linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılığının E-test yöntemiyle araştırılması. *Dicle Tıp Derg*, 2014, 41(3):534-537.

Pazarcı O, Hatay Gölge U, Kılınç S, Şahintürk M, Bulut O, Öztemur Z, Öztürk H, Tezeren G. Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde vankomisin dirençli Enterokok enfeksiyonu sıklığı. *Anatol J Clin Investig*, 2015, 9(4):178-181.

Rice LB. Antibiotics and gastrointestinal colonizasyon by vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Clin Microb Infect Dis*, 2005, 24(12):804-814.

Rossini FAF, Fagnani R, Leichsenring ML, Dantas SR, Cardoso LG, Levy CE, Moretti ML, Trabasso P. Successful prevention of the transmission of vancomycin-resistant *Enterococci* in a Brazilian public teaching hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012, 45(2):184-188.

Sader H, Farrell D, Jones R. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European Medical Centres. 2010, 36(1):28-32.

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu, Özet Veri, Nisan 2013. www.shgm.saglik.gov.tr/dosya/1-88693/h/uhesa-analiz-2013, pdf. Mayıs 2013.

Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Turk Urol Sem*, 2010, 97(1):216-220.

Sayiner SH. Hastanemizde sürveyansla saptanan VRE'lerin dağılımı antibiyotik duyarlılıkları ve kolonize hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2008.

Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, Hawkey PM. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: A comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*, 2009, 35(2):81-108.

Sood S, Malhotra M, Das-Arti Kapil BK. Enterococcal infections - Antimicrobial resistance. *Indian J Med Res*, 2008, 128:111-112.

Sosyal A. Enterokoklar. *Çocuk Enf Derg*, 2007, 1(Özel Sayı 1):39-42.

Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:313-325.

Spelman DW. Hospital-acquired infections. *Med J Aust*, 2002, 176(6):286-291.

Sümerkan B. Vankomisine duyarlı Enterokoklar. 2. *Sterilizasyon-Dezenfeksiyon Hastane İnfeksiyonları Kongresi Özet Kitabı*, (25–28 Nisan 2001, Samsun) 2001, 187–91.

Svec P, Devriese LA, Sedlacek I, Baele M, Vancanneyt M, Haesebrouck F, Swings J, Doskar J. *Enterococcus haemoperoxidus* spp. nov. and *Enterococcus moraviensis* spp. nov. isolated from water. *Inter J Sys Evo Micro*, 2001, 51(4):1567-1574.

Tambyah PA, Marx JA, Maki DG. Nosocomial infection with vancomycin-dependent *Enterococci*. *Emer Infec Dis*, 2004, 10(7):1277-1281.

Taşbakan MI. Vankomisine dirençli Enterokok olguları *Ankem Derg*, 2010, 24(2):82–84.

Teixeria LM, Carvalho MGS, Facklam RR. *Enterococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, (Eds.) (Çeviri Editörü: Başustaoğlu A). *Klinik Mikrobiyoloji*. 9.baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık. 2009, 430-438.

Tendolkar PM, Baghdayan AS, Shankar N. Pathogenic *Enterococci*: New developments in the 21st century. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(12):2622–2636.

Tünger Ö. Makrolitler, Ketolitler, Linkozamitler. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 313-326

Tünger Ö. Vankomisine dirençli Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde eski ve yeni tedavi seçenekleri *Ankem Derg*, 2012, 26(4):215-227.

Türk Dağı H, Arslan U, İnci Tuncer E. Kan kültürlerinden izole edilen Enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2011, 41(3):103-106.

Uludağ Altun H, Ataman Hatipoğlu Ç, Bulut C, Yağcı S, Tuncer Ertem G, Kınıklı S, Pekcan Demiröz A. Surveillance of vancomycin-resistant *Enterococci* colonization with Genexpert VanA/ VanB test and culture method. *J Micro Infect Dis*, 2014, 4(3):97-101.

Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel MA, Tokbaş A. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* 'un antibiyotik direncinin araştırılması. *Ankem Derg*, 1995, 9(1):12-16.

Ulusoy S. Yoğun bakım ünitesinde Gram-pozitif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. *Yoğun Bakım Derg*, 2003, 3(2):118-128.

Ulusoy S. 1986'dan 2010'a Kinolonlar. *Ankem Derg*, 2010, 24 (Ek.2):96-100.

Ünal S. Gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde yeni ajanlar. *Ankem Derg*, 2008, 22 (Ek 2):297-306.

Ural O. Nozokomiyal Enterokok bakteriyemisi. *İnfek Derg*, 1998, 2(4):217-223.

U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. Taxonomy Browser. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>. 3 Kasım 2015.

Usluer G. Oksazolidinonlar. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:337-341.

Usluer G. Linezolid. *Ankem Derg*, 2010, 24(Ek.2):114-118.

Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant *Enterococci*. *Lancet*, 1988, 1(8575-6):57-58.

Vural T, Şekercioğlu AS, Ögünç D. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *Ankem Derg*, 1999, 13(1):1-4.

Werner G, Coque TM, Hemmerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Jonshon A, Klare I, Kristinsson KG, Leclercq R, Lester CH, Lillie M, Novais C, Olsson-Liljequist B, Peixe LV, Sadowy E, Simonsen GS, Top J, Vuopio-Varhila J, Willems RJ, Witte W, Woodford N. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance*, 2008, 13(47):1-11.

Willke Topçu A, Aminoglikozitler. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 294-303.

Willke Topçu A, Koç MM. Kinolonlar. *İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 341-353.

Yavuz MT, Şahin İ, Öztürk E, Behçet M, Kaya D. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus* türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2006, 36(4):195-199.

Yazgı H, Ertek M, Uslu H, Kadanalı A. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci ile beta-laktamaz üretimi ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2003, 33(4):333-336.

Yenişehirli G, Bulut Y. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen Enterokok suşlarında antibiyotik direnci. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006, 26(5):477-482.

Yıldırım M. Enterokoklar ve Enterokoklarla gelişen enfeksiyonlar. *Düzce Üniv Tıp Fak Derg*, 2007, 9(2): 46-52.

Yıldırım M, Şencan İ, Özdemir D, Öksüz Ş, Yılmaz Z, Şahin İ. Yatan hastalarda vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli Enterokok taşıyıcılığının ve dirençle ilişkili risk faktörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2007, 41(2):271-277.

Yılmaz Bozkurt G, Kutlu H, Arslan A, Memikoğlu O. Yeni bir antibakteriyel ajan: Daptomisin. *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm*, 2010, 63(3):85-88.

Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. Gaziantep çocuk hastanesinde vankomisine dirençli Enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2011, 45(4):646-654.

Yüce A, Karaman M, Gülay Z, Yuluğ N. Yenidoğanlarda vankomisin dirençli Enterokokların fekal taşıyıcılığı. *Ankem Derg*, 1999, 13(1):7-11.

Yüksel Ergin Ö, Bayram E.D, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen *Enterococcus* türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg*, 2013, 27(4):173-178.

Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant *Enterococci*: Colonization, infection, detection and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 529-536.



EKLER

EK-1. VRE FORMU

Hastaların Demografik Bilgileri:

Adı-soyadı:
Cinsi-yaşı:
Yatış tanısı:
Çalışmaya alındığı tarih:

Yatış tarihi:
Yattığı servis:

Özgeçmiş:

A) Eşlik eden hastalık

1. Diabetes mellitus
2. Hipertansiyon
3. Malignite
4. Kardiyak,hepatik,pulmoner yetmezlik
5. Diğer

B) İlaç kullanımı

Steroid/immüsupresif kullanımı

Antimikrobik kullanımı:

Antibiyotik adı	Dozu	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Tedavi profilaksi

C) Enstrumantasyon

- 1.Entübasyon
- 2.CVP Katateri
- 3.NG Sonda
4. Foley Sonda

EK-2. ETİK KURUL RAPORU



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı 2013-37

Tarih: 20 Haziran 2013

:

Konu Etik Kurulu Karar Formu

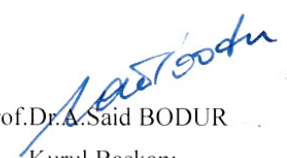
:

Sayın

Prof.Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ

“Fekal ve klinik Örneklerden Soyutlanan Enterekok Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması” başlıklı çalışma hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş, çalışma için Sağlık Bakanlığına başvurulup başvurulmayacağı ile ilgili görüş ile birlikte, yazı ekindeki karar formunda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr.A.Said BODUR
Kurul Başkanı

Eki: Karar Formu (2 Sayfa)

EK-2. ETİK KURUL RAPORU (Devamı)



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fekal ve Klinik Örneklerden Soyutlanan Enterokok Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Gülhan VARDAR ÜNLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	Balıkesir Üniversitesi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Girişimsel olmayan				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

EK-2. ETİK KURUL RAPORU (Devamı)



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın adı: **Fekal ve Klinik Örneklerden Soyutlanan Enterokok Örneklerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ					
	SIGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ					
	ILAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
Diğer:						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013- 29	Tarih:19/06 / 2013				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ve katılanların oybirliği ile karar verilmiştir. Sağlık Bakanlığına başvurusu gerekmez <input checked="" type="checkbox"/> / gerekir <input type="checkbox"/>					
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr. A.Said BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım*	İmza
Prof.Dr.A.Said BODUR	Halk Sağlığı	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>A.Said Bodur</i>
Prof.Dr.Kamil SEYREK	Tıbbi Biyokimya	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Kemal ÇELİK	Biyoloji	Balıkesir Ü. Fen Edebiyat Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr.Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uz.Dr.Murat SAYILGAN	Genel Cerrahi	Özel Balıkesir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Av.Emre MARMARALI	Avukat	Balıkesir Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Nejdet ERDOĞAN	Sağlık meslek men-subu olmayan üye	Turyağ A.Ş.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

*: Toplantıda Bulunma

Adres: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Çağış Yerleşkesi, 10145-BALIKESİR
Telefon: 0266 612 14 54/1315 Fax: 0266 612 14 59 e-posta: etik_bautip@gmail.com

Sayfa 2

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Dilek SANSAR YILDIRIM
Doğum tarihi	: 30.06.1976
Doğum yeri	: Soma/MANİSA
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Altıeylül / BALIKESİR
Tel	: 0506 406 77 11
E-mail	: dlkyildirim@mynet.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise	: Soma Linyit Lisesi (1994)
Lisans	: İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu (1999)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2012- devam ediyor)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta derecede

