

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**İNFEKSİYON ETKENİ VE FLORA ÜYESİ ENTEROKOK
KÖKENLERİNDE BİYOFİLM ÜRETİMİ İLE İLGİLİ VİRÜLANS
FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilşad BULANIK

Danışman

Doç. Dr. Burçin ÖZER

HATAY-2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**İNFEKSİYON ETKENİ VE FLORA ÜYESİ ENTEROKOK
KÖKENLERİNDE BİYOFİLM ÜRETİMİ İLE İLGİLİ VİRÜLANS
FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilşad BULANIK

Danışman

Doç. Dr. Burçin ÖZER

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
11228 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**İNFEKSİYON ETKENİ VE FLORA ÜYESİ ENTEROKOK
KÖKENLERİNDE BİYOFİLM ÜRETİMİ İLE İLGİLİ VİRÜLANS
FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Dilşad BULANIK

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 21/08/2015 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Nizami DURAN
Üye: Doç. Dr. Burçin ÖZER (Danışman)
Üye: Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Bu tez, Enstitümüz (Tıp) Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında ilgisini, anlayışını, her konuda desteğini ve bilgilerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarımın baştan sona büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Burçin ÖZER'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteklerini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Nizami DURAN'a

Tez çalışmamdaki verilerin istatiksel dönüşümü ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Cahit ÖZER'e,

Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarından Dilek Bilgin, İlkay Atasoy, Süreyya Ezer ve Dilek Karakaplan'a yardımlarından ve samimi desteklerinden dolayı,

Yardımları, dostlukları ve bilgi paylaşımlarından dolayı değerli arkadaşlarım H. Suphi Bayraktar, Hayat Aslan Mullaoglu, İpek Boyacıgil, Kemal Jenedi ve Funda Çimen'e,

Varlıklarıyla hayatıma can katan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Enterokok</i> Cinsi Bakteriler	3
2.1.1. Taksonomi ve Tarihçe	3
2.1.2. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikler	4
2.1.3. Klinik Önemi ve Epidemiyolojisi	6
2.1.4. Patogenez ve Virülans	7
2.1.5. Antibiyotik Duyarlılıkları	9
2.1.6. Laboratuvar Tanısı	10
2.1.7. Enterokoklarda Direnç Mekanizmaları	13
2.1.8. Enterokoklarla Gelişen İnfeksiyonlar	14
2.1.8.1. Sağlık Hizmetleri İle İlişkili İnfeksiyonlar	14
2.1.8.2. Üriner Sistem İnfeksiyonları	14
2.1.8.3. Endokardit	15
2.1.8.4. İntraabdominal ve Pelvik İnfeksiyonları	15
2.1.8.5. Neonatal İnfeksiyonlar	15
2.1.8.6. Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonları	16
2.1.8.7. Yara ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları	16
2.1.9. Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Bakteri İzolatları	19
3.2. Çalışmada Kullanılan Besiyeri ve Kimyasalların Hazırlanması	19
3.2.1. Kanlı Agar	19
3.2.2. Mueller Hinton Agar	19
3.2.3. Mueller Hinton Broth	20
3.2.4. Columbia Kanlı Agar	20
3.2.5. Gelatin Agar	20
3.2.6. Triptik Soy Broth	20
3.2.7. Frazier Solüsyonu	21
3.3. Yöntem	21
3.3.1. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu, Tanımlanması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi	21
3.3.2. Vankomisin Duyarlılığının Gradyent Difüzyon Testi İle Araştırılması	21
3.3.3. Beta Laktamaz Enziminin Varlığının Araştırılması	22

3.3.4. Yüksek Düzey Aminoglikozid Direncinin Araştırılması	23
3.3.5. Jelatinaz Üretiminin Araştırılması	23
3.3.6. Hemolizin Üretiminin Araştırılması	24
3.3.7. Biyofilm Üretiminin Araştırılması	25
3.4. İstatistik	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	65

Şekiller Dizini

Sayfa No

Şekil 3.1. Vankomisin duyarlılığının gradiyent difüzyon testi ile değerlendirilmesi	22
Şekil 3.2. Beta laktamaz enzimi varlığının değerlendirilmesi	22
Şekil 3.3. Aminoglikozid direncinin disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmesi	23
Şekil 3.4. Jelatinaz üretiminin değerlendirilmesi	24
Şekil 3.5. Hemolizin üretiminin değerlendirilmesi	24
Şekil 3.6. Biyofilm oluşumunun değerlendirilmesi için hazırlanan mikropleyt görünümü	25
Şekil 4.1. Enterokok türlerinin izole edildiği örnekler	27
Şekil 4.2. Kökenlerin otomatize sistem ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	34
Şekil 4.3. Kökenlerin gradiyent difüzyon yöntemi ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	35
Şekil 4.4. Kökenlerin gradiyent difüzyon yöntemi ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin biyofilm üretimine göre karşılaştırılması	37

Çizelgeler Dizini

Sayfa No

Çizelge 2.1. Enterokoklarda virülans faktörleri.....	9
Çizelge 2.2. Bazı Gram pozitif, katalaz negatif kokların tanımlanmasında kullanılan testler	12
Çizelge 4.1. Enterokok kökenlerinin servislere göre dağılımı.....	27
Çizelge 4.2. Enterokok kökenlerinin tür dağılımı.....	28
Çizelge 4.3. Enterokok kökenlerinin antimikrobiyal duyarlılık durumu	29
Çizelge 4.4. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> türlerinin antibiyotik duyarlılık durumları	30
Çizelge 4.5. Antibiyotik direnç ve duyarlılık oranları ile klinik örneklerin alındığı kliniklerin karşılaştırılması	31
Çizelge 4.6. Enterokok kökenlerinin vankomisin ve yüksek düzey streptomisin, yüksek düzey gentamisin duyarlılık durumu	32
Çizelge 4.7. Enterokok türlerinin yüksek düzey streptomisin, yüksek düzey gentamisin duyarlılık durumu	33
Çizelge 4.8. Kökenlerin gradiyent difüzyon ve otomatik sistem ile belirlenen vankomisin duyarlılık durumunun karşılaştırılması	33
Çizelge 4.9. Enterokok kökenlerindeki hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretiminin gruplara göre dağılımı	35
Çizelge 4.10. Enterokok kökenlerinde virülans faktörlerinin <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> 'a göre oranları	36
Çizelge 4.11. Enterokok kökenlerinin virülans faktörlerinin örneklerin alındığı kliniklere göre dağılımı	36
Çizelge 4.12. Çoklu değişken analizi ile kökenlerin virülans faktörlerinin gruplara göre değerlendirmesi	38
Çizelge 4.13. Flora üyesi kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi.....	39
Çizelge 4.14. Enfeksiyon etkeni kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi.....	42
Çizelge 5.1. Yurtiçinde ve yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda kökenlerin yüksek düzey aminoglikozid oranları.....	50

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
Ace	:	<i>E. faecalis</i> 'lerde Kollajen Bağlayıcı Adhezin
Agg	:	Agregasyon Faktörü
AIDS	:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BHI	:	Beyin Kalp Infüzyon
cfu	:	Koloni oluşturan ünite
CLSI	:	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
ebp	:	Endokardit-biyofilm ilişkili pili
esp	:	Ekstraselüler Yüzey Proteini
FTS	:	Fizyolojik Tuzlu Su
LAB	:	Laktik Asit Bakterileri
MHA	:	Mueller Hinton Agar
MHB	:	Mueller Hinton Broth
MİK	:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NaCl	:	Sodyum Klorür
PFGE	:	Pulsed-Field Jel Elektroforezi
PYR	:	Pironidonil β -naftilamid
TSB	:	Triptik Soy Broth
VRE	:	Vankomisin Dirençli Enterokok
YDA	:	Yüksek Düzey Aminoglikozid
YDAD	:	Yüksek Düzey Aminoglikozid Direnci
YDGD	:	Yüksek Düzey Gentamisin Direnci
YDSD	:	Yüksek Düzey Streptomisin Direnci

ÖZET

İnfeksiyon Etkeni ve Flora Üyesi Enterokok Kökenlerinde Biyofilm Üretimi ile İlgili Virülans Faktörlerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada infeksiyon etkeni ve flora üyesi Enterokok kökenlerinde biyofilm üretimi ile ilgili virülans faktörlerinin araştırılması, birbiriyle karşılaştırılması amaçlandı.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen 100 infeksiyon etkeni ve gaita örneklerinden izole edilen 100 flora üyesi olmak üzere toplam 200 Enterokok kökeni çalışmaya dahil edildi. Kökenlerin antibiyogramları ve tanımlamaları otomatize sistem ile yapıldı. Vankomisin duyarlılığı gradiyent difüzyon ile yüksek düzey aminoglikozid direnci disk difüzyon yöntemiyle, beta laktamaz varlığı nitrosefin disk yöntemiyle araştırıldı. Hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretimi fenotipik yöntemlerle araştırıldı.

Kökenlerin hiçbirinde beta laktamaz üretimi olmadığı tespit edildi. İnfeksiyon etkeni Enterokok türleri klindamisin, siprofloksasin ve moksifloksasine flora üyesi Enterokok türlerine göre daha dirençli bulundu. Flora üyesi kökenlerde hemolizin üretimi %11, jelatinaz %10, biyofilm üretimi %54 oranında bulundu. Diğer grupta ise hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretimi sırasıyla %26, %15 ve %23 olarak bulundu. İnfeksiyon etkeni grupta hemolizin üretimi, flora üyesi olanlardaki hemolizin üretimine göre daha fazla bulundu. *E. faecalis* kökenlerinde hemolizin üretimi *E. faecium* kökenlerine göre daha fazla bulundu. Biyofilm üreten kökenlerde gradiyent difüzyon yöntemiyle belirlenen vankomisin MİK değeri, biyofilm üretmeyen kökenlerdekinin MİK değerlerinden daha yüksek bulundu. Biyofilm üreten flora üyesi kökenlerde moksifloksasin ve ampisilin direnci, biyofilm üretmeyenlerde ise siprofloksasin ve penisilin duyarlılığının daha fazla olduğu bulundu. Hemolizin pozitif olan infeksiyon etkeni kökenlerin tetrasikline daha dirençli hemolizin negatif olan flora üyesi kökenlerin ise moksifloksasin ve siprofloksasine daha duyarlı olduğu görüldü. Jelatinaz negatif olan flora üyesi kökenlerin penisiline daha duyarlı olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde flora üyesi kökenlerde infeksiyon etkenlerine göre biyofilm üretiminin 3,67 kat, hemolizin üretiminin ise infeksiyon etkenlerinde 0,37 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak virülans faktörlerinin kökenlerin bazı antibiyotiklere direncini etkilediği ve infeksiyon etkenleri olan grupta hemolizinin daha fazla üretildiği, infeksiyon patogenezinde rol alabileceği sonucuna ulaşıldı. Biyofilm üretiminin flora üyesi kökenlerde daha fazla olduğu ve bu kökenlerin uygun konak şartlarını bulduğunda kolaylıkla infeksiyona yol açabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Enterokok, virülans, biyofilm, hemolizin, jelatinaz

ABSTRACT

Comparison of Biofilm Associated Virulence Factors in Pathogen and Normal Flora Member Enterococcus Strains

Aim of this study was to investigate and compare biofilm associated virulence factors in pathogen and normal flora member Enterococcus strains.

A hundred pathogen Enterococcus strains isolated from samples sent to microbiology laboratory and 100 flora member Enterococcus strains isolated from the stool were included in the study. Identification and antimicrobial susceptibilities of strains were investigated by automated system. Vancomycin susceptibility was investigated by diffusion gradient method (GDM), high level aminoglycoside resistance and beta-lactamase production were investigated by disk diffusion method and nitrocefin disk method respectively. Hemolysin, gelatinase and biofilm production were investigated via phenotypic methods.

It was found that hemolysin production rate of pathogen Enterococcus strains was more than that of flora members. Hemolysin production rate of *E. faecalis* strains was found more than that of *E. faecium* strains. Vankomisin MIC values identified by GDM of biofilm-producing strains was found higher than that of biofilm non-producing strains. It was also revealed that moxifloxacin and ampicillin resistance rates of biofilm producing flora members and ciprofloxacin, penicilin susceptibility of those that not produce biofilms were higher. The strains of flora members that were gelatinase negative were more susceptible to penicilin. Hemolysin production in the group of pathogens was 0,37 times more than those in the flora member strains. Biofilm production in the flora members was 3,67 times more than that in the pathogens.

In conclusion, it was found out that the virulence factors affected resistance of the strains against some antibiotics and the hemolysin production was more in group of infection agents and it may take role in infection patogenesis. Biofilm production was more in the flora members and we concluded that when these bacteria find the appropriate host conditions they can easily lead to the infections.

Key words: *Enterococcus*, infection agent, flora, virulence, slime, hemolysin, gelatinase

1. GİRİŞ

Yıllar boyunca insanlar için zararsız ve tıbbi yönden önemsiz bakteriler olarak düşünülen enterokoklar, bazı yapısal karakterleri sayesinde zorlu çevre koşullarında üreyebilir ve hemen her yerde yaşamlarını sürdürebilirler (Fisher ve ark. 2009). Toprak, bitkiler, su, besinler, memeliler, kuşlar, böcekler ve sürüngenlerde olmak üzere hayvanlarda ve doğada yaygın olarak bulunurlar. Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da gastrointestinal kanalda bulunurlar. Enterokoklar barsakta kolonize olan Gram pozitif koklar arasında en yoğun olanıdır. Bu bölgeden en sık *Enterococcus faecalis* izole edilir (Akan 2009).

Hastane infeksiyonlarının sık rastlanan ve artan oranda karşılaşılan etkenlerinden biri haline gelen enterokoklar daha çok altta yatan önemli bir hastalığı olan yaşlılarda, uzun süreli hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatan, tedavilerinde invaziv gereçlerin kullanıldığı ve/veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin verildiği bağışık yetmezliği olan hasta grubunda infeksiyonlara neden olmaktadır (Akan 2009). Sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan dirençle paralel olarak enterokoklar ciddi ve hayati tehlikesi olan infeksiyonların etkeni haline gelmişlerdir. Bu durum Enterokok infeksiyonlarının tüm yaş gruplarına yayılması ve daha fazla insanın bu infeksiyonlara duyarlı hale gelmesi ile daha da önem kazanmış sık kullanılan antibiyotiklere dirençlilik Enterokok türlerinin belirgin özelliği haline gelmiştir (Akan 2009).

Çoklu antibiyotik dirençleri enterokoklara antibiyotik tedavilerine rağmen yaşama ve çoğalma olanağı sağlamaktadır. Bu sebeple çoğunlukla süperinfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmaktadırlar (Topçu ve ark. 2008). Yirmiye yakın Enterokok türü olmasına rağmen insanlarda en fazla infeksiyon etkeni olan türler *E. faecalis* ve *Enterococcus faecium*'dur. Bu bakteriler bakteriyemilerin en sık nedenleri arasında yer almakla birlikte nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu, cerrahi alan infeksiyonu ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlara yol açmaktadır (Mundy ve Gilmore 2000).

E. faecalis ve *E. faecium* gibi insanlarda infeksiyona en çok yol açan iki tür üzerinde yapılan araştırmalara göre antibiyotik dirençleri yapısal veya kazanılmış olabilir (Akan 2009).

Enterokoklardan salgılanan virölans faktörlerinin de patogeneizde rolleri vardır. Bakteriyel toksin olan hemolizin, hyaluronidaz, jelatinaz ve serum proteazı içeren hidrolitik enzimler ve biyofilm Enterokok türlerinin virölansında rol alır (Fisher ve Phillips 2009). Bakterinin çevresel ve genetik faktörlerle ilişkili olarak oluşturduğu polimerik bir yapı olan biyofilmin, birçok kronik infeksiyonun kaynağı olduğu belirtilmiştir (Mohamed ve Huang 2007).

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerden izole edilen infeksiyon etkeni ve flora üyesi Enterokok kökenlerinin biyofilm üretimi ile ilgili virölans faktörlerinin araştırılması ve birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Enterokok* Cinsi Bakteriler

Enterokoklar, çoğunlukla insan sindirim sisteminde bulunan, çevreden ve hayvanlardan da izole edilebilen Gram pozitif, katalaz negatif, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerob, tekli veya zincirler halinde görülebilen bakterilerdir. Bu bakteriler, 5-65 °C ısı aralığında, pH 4,5-10 ve yüksek sodyum klorür (NaCl) konsantrasyonlarının mevcut olduğu zor çevre şartlarında ve stres faktörleri altında canlı kalabilirler (Fisher ve ark. 2009). Enterokoklar insanların ağız boşluğu, gastrointestinal sistem ve vajinal bölgelerinde besince zengin, oksijensiz, kompleks çevre şartlarına sahip kısımlarda kommensal olarak bulunurlar. Dışkıda sayıları 10^5 - 10^7 cfu/g olarak değişmekle birlikte enterokokların oranı barsak florasının %0,01'i düzeyindedir (Bradley ve ark. 1994).

2.1.1. Taksonomi ve Tarihçe

Enterokok cinsi 1899'dan itibaren tanımlanmış olup, Thiercelin tarafından barsaklarda yaşayan bakteriler olarak değerlendirilmiştir (Stiles ve ark. 1997). Enterokoklar uzun zaman önce *Streptokok* cinsi içinde yer alırken bile birçok fenotipik özelliklerinin farklı olması ve tedaviye yanıt farklılıkları ile ilgi çekmişlerdir (Topçu ve ark. 2008). Bu mikroorganizmalar senelerce *Streptococcus* cinsinin alt grubu olarak kabul edilmiş, fakat kimyasal ve fiziksel etkenlere daha dirençli olmaları ve çoğu grup D streptokokları içerisinde barındırması ile streptokoklardan ayrılmışlardır (Akan 2009).

Sherman, 1937 yılında Streptokok türlerini 4 alt grupta sınıflandırmıştır. Bunlar; fekal streptokoklar (enterokoklar), süt ürünlerinde bulunan streptokoklar, viridans streptokoklar ve piyojen streptokoklardır (Klein 2003). 1984 yılında yapılan çalışmalarda, DNA hibridizasyonu ve 16S rRNA dizi analizi işlemleri sırasında *Streptococcus faecalis* ve *Streptococcus faecium* türlerinin diğer streptokoklardan önemli farkları olduğu ve *Enterococcus* olarak diğer bir grupta değerlendirilmesi gerektiği ortaya konulmuştur (Foulquie Moreno ve ark. 2006).

Modern taksonomik teknikler sonucunda 1980'lerin ortasında ayrı bir cins olarak isimlendirilerek, daha önce *S. faecalis*, *S. faecium* şeklinde adlandırılan bu organizmalar *E. faecalis*, *E. faecium* şeklinde adlandırılmaya başlanmıştır (Topçu ve ark 2008).

Enterokokların streptokoklardan ayrılması temel olarak Lancefield grup D antijenine bakılarak yapılmaktadır ve buna göre *Streptococcus bovis*, *Streptococcus alactolyticus* ve *Streptococcus equinus* serogrup D'de yer almaktadır. Bu gruplar Enterokok türlerinden 10 °C'de %6,5 NaCl ortamında üreyememeleri ile ayrılırlar. Enterokokların grup D antijen yapısı göstermeyen *Pediococcus*, *Lactococcus* veya *Tetragenococcus* gibi türlerden ayırt edilmesi zordur çünkü fenotipik olarak bilinen bir farklılıkları yoktur. Bu nedenle piroglutamil aminopeptidaz gibi enzim aktiviteleri fermentasyon paternleri, üreme ısıları ve fizyolojik karakterlerine bakılarak Enterokok türlerinin ayrımı sağlanmaktadır (Fisher ve ark. 2009).

2.1.2. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikler

Enterokok sınıfına ait bakteriler Gram pozitif, katalaz negatif, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerobik bakterilerdir. Mikroskopta tek bir kok halinde görülebildikleri gibi bir biri ardına dizilmiş kok zincirleri şeklinde de gözlenebilir. Enterokoklar bakteriosin üreten laktik asit bakterileri (LAB) grubuna dahil mikroorganizmalardır (Fisher ve ark. 2009). Glikoz fermentasyonu sonucu laktik asit oluştururlar ve karbondhidratları laktik aside indirgemeleri nedeniyle LAB olarak bilinmektedir. Enterokoklar gaz oluşturmeyen bakteriler olup bazı türleri hareketli (*Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinorum*) ve bazı türleri (*E. casseliflavus*, *Enterococcus gilvus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus sulfureus*) pigmentlidir (Akan 2009). Enterokoklar 5-50 °C arasında farklı ısılarda üreme özelliklerine sahiptir. Anaerobik koşullarda üreyebildikleri gibi beyin kalp infüzyon (BHI) agarda aerobik koşullarda üreyebilirler. Optimum üreme ısıları 42,7 °C, en düşük üreme ısıları 6,5 °C ve en yüksek üreme ısıları ise 47,8 °C'dir (Fisher ve ark. 2009). *E. faecalis* ve *E. faecium* 60 °C'de 30 dakika canlı kalabilmekte ve bu sayede streptokoklar gibi yakın türlerden ayrımları sağlanabilmektedir (Foulquie Moreno ve ark. 2006).

%6,5 NaCl varlığında üreyebilen, safra varlığında eskülini hidrolize edebilen mikroorganizmalardır (Akan 2009). *E. faecalis* ve *E. faecium* 4,6 ila 9,9 pH aralığında üreyebilmektedir. Optimum üreyebildikleri pH 7,5'dur (Van den Berghe ve ark. 2006). Ortamdaki %40'lık safra tuzu varlığında da üreyebilirler. *E. faecalis* %6,5 NaCl konsantrasyonlarında üreyebilir ve pH, tuz, metaller ve kurumaya karşı dirençlidir. Enterokok türlerinin üreme şartlarına bakıldığında en önemli parametrenin ısı ve tuz konsantrasyonlarına nazaran pH olduğu dikkat çekmektedir (Fisher ve ark. 2009). *E. faecalis*'in çeşitli pH değerlerinde, membran dayanıklılığı, asit ve alkalilere karşı seçici geçirgenliği nedeniyle dirençli olduğu düşünülmektedir ancak bazı çalışmalara göre bu direnç, membrana bağlı H⁺-ATPaz aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (Nakajo ve ark. 2005). Isıya karşı direnç membran yapısı (membran yapısındaki lipidler ve yağ asitleri) ile ilişkilendirilmektedir. Üreme için en düşük ısı derecelerinde membranın en dayanıklı olduğu kaydedilmiş olup, bu mekanizmanın enterokoklara özel bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (Ivanov ve ark. 1999). Yüksek ısılarda membran yapılarında yağ asidi miktarı artarken, doymuş yağ asidi miktarı azaldığı için enterokoklar yüksek ısıya daha az dirençlidir. Enterokokların ısıya direnci sadece ısı değil üreme evreleriyle de ilişkilidir (Martinez ve ark. 2003).

Gram pozitif tekli, ikili ya da kısa zincirli koklardan oluşurlar, katı besiyerinde üreyen kolonilerden Gram boyası yapıldığında kokobasil, tiyoglikolatlı besiyerinde ise zincir şeklinde görülürler. Kanlı agarda 24 saatlik üreme sonrasında koloniler genellikle 1-2 mm büyüklüğünde görülür, bazı varyantlar daha küçük olabilirler. Bazı kültürlerde özellikle tavşan, at veya insan kanlı agarlarda bazı *E. faecalis* türleri beta hemolitik olarak görülürken koyun kanlı agarda hemoliz yapmazlar. Diğer türler genellikle alfa ya da non hemolitiklerdir (Akan 2009). Bazı *Enterococcus durans* suşları kullanılan kan tipi farketmeksizin beta hemolitiklerdir. Gram negatif bakteri içeren karışık klinik örneklerden Enterokok izole etmek amacıyla selektif besiyerleri kullanılabilir. Bu besiyerlerine örnek olarak en sık azid içeren safra-eskulin-azid veya Enterococcosel agar kullanılır. Columbia kolistin-nalidiksik asid agar veya feniletal alkol agar da izolasyon amaçlı kullanılabilir (Topçu ve ark. 2008).

2.1.3. Klinik Önemi ve Epidemiyolojisi

Hemen her yerde yaşamını sürdürebilen çoğunlukla insan sindirim sisteminde bulunan, çevreden ve hayvanlardan da izole edilebilen enterokoklar, yıllar boyunca insanlar için zararsız ve tıbbi yönden önemsiz bakteriler olarak düşünülmüştür. Çoğunlukla insan sindirim sisteminde bulunurlar, çevreden ve hayvanlardan da izole edilebilirler (Fisher ve ark. 2009). İnsanlarda gastrointestinal flora üyesi olup genitoüriner sistem ve oral kavitede daha az oranda bulunurlar (Akan 2009).

Çevre, hayvanlar ve insanlardan izole edilebilen enterokoklar, insan ve hayvanlarda normal flora üyeleri oldukları için bu iki türdeki dağılımları da benzerlik göstermektedir. *E. faecium* ve *E. faecalis* insanlarda sindirim sisteminde en yaygın olarak bulunan türlerdir (Klein 2003). İnsan barsak florasından en sık izole edilen *E. faecalis*, ikinci sıklıkta görülen tür *E. faecium*'dur (Topçu ve ark, 2008). Hayvanlarda *E. faecium* ve bitkilerde *E. mundtii* ve *E. casseliflavus* daha çok görülür (Klein 2003). Avrupa'da Enterokok türlerinin dağılımı farklılıklar gösterir. İspanya ve İngiltere' de hem kliniklerden hem de çevreden en çok izole edilen türler *E. faecalis* ve *E. faecium*'dur. İsveç'te *E. faecium* insidansı daha düşüktür ancak *E. hirae* türünün daha çok izole edildiği bildirilmiştir. Danimarka' da *E. hirae* baskın olan türdür ve çoğunlukla kesim hayvanlarından izole edilir (Kuhn ve ark. 2003). Klinik olarak izole edilen enterokoklar, çevresel kaynaklar ve insanlardan izole edilenlere oranla daha düşük çeşitlilik göstermektedir ancak *E. faecalis* diğer enterokok türlerine göre daha fazla izole edilen türdür (Kuhn ve ark. 2003).

Enterokoklar özellikle hastanede yatan hastalar için önemli bir patojen olmanın ötesinde hastane kaynaklı infeksiyonların en önemli sebeplerinden biridir. Üriner sistem, periton ve kalp dokusu en sıklıkla bulunduğu yerler olup özellikle üriner sistem ve damar içi kateter kullanan ve uzun süredir hastanede yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda görüldüğü bilinmektedir (Murray ve ark. 2010). Son yıllarda enterokoklar, %61 mortalite ile en önemli nozokomiyal patojenler arasına girmiştir (De Fa'tima Silva Lopes ve ark. 2005). *E. faecalis* insanlarda Enterokok kökenli infeksiyonların %80-90'ında etken iken, *E. faecium* geriye kalan %10-20 vakada en çok izole edilen etken olarak ortaya çıkmaktadır (Topçu ve ark. 2008, Fernandes ve Dhanashree 2013).

Enterokoklar 1970'li yılların sonundan itibaren hastane infeksiyonlarının ciddi nedenleri arasında yer almaları ile dikkati çekmişlerdir. Bu durum sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan dirence paralel olarak hayati önem taşıyan infeksiyonlar söz konusu olduğunda tedavide güçlükler ortaya çıkmıştır. Böylelikle Enterokok infeksiyonlarının tüm yaş gruplarında karşılaşılması ve duyarlı insan sayısının artması ile daha da önemli hale gelmiştir (Akan 2009).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda enterokokların nozokomiyal idrar yolları infeksiyonları ve yara infeksiyonlarının stafilokoklardan sonra gelen ikinci en sık etkeni, bakteriyemilerin üçüncü en sık etkeni olduğu bildirilmiştir (Garner 1996). Enterokokların bakteriyemilerin %9'unda, tüm nozokomiyal infeksiyonların %10'unda ve nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının yaklaşık %16'sında etken olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Topçu ve ark. 2008).

2.1.4. Patogenez ve Virülans

Çoklu antibiyotik dirençleri sayesinde antibiyotik tedavisi altında yaşama ve çoğalma olanağına sahip enterokokların (Topçu ve ark. 2008), virülansını gastrointestinal kanalı kolonize etme, trombospondin, laktoferrin ve vibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinine yapışma yeteneği, üriner sistem, ağız boşluğu epiteli ve insan embriyon böbrek hücrelerine yapışma yeteneği gibi faktörler belirler (Fisher ve ark. 2009).

Bakterinin barsak epitelyum hücreleri üzerinden translokasyonu neticesinde lenf nodları ve diğer hücrelere yayılabilmesi nedeniyle Enterokok infeksiyonlarının endojen kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Enterokokların virülans faktörleri, konakçı doku ve hücrelerine kolonizasyonu sağlayan Ekstraselüler yüzey proteini (Esp) ve Agregasyon faktörü (Agg)'dür. Enterokokların nozokomiyal patojenliği son yıllarda ortaya çıkmış olup glikopeptid antibiyotiklere karşı oluşan direncin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Fisher ve ark. 2009).

Agg konjugasyon sırasında agregat oluşumunu sağlayan indüklenebilir yüzey glikoproteini olan bir kemoatraktan maddedir dolayısıyla plazmid aktarımına yardımcı olmaktadır. *E. faecalis* yüzeyindeki Agg, *invivo* olarak büyük agregatlar oluşturduğu ve

böylece patojenite üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (Hällgren ve ark. 2009). Agregasyon cisimciği varlığı Enterokok hücresi yüzeyindeki hidrofobikliği arttırarak kolesterolün fagozomlara yerleşmesine neden olur ve bu olayın lizozomal veziküllerde füzyonun gecikmesi veya önlenmesine yol açtığı düşünülmektedir (Fisher ve ark. 2009). Virülans ve antibiyotik direnci gibi özelliklere sahip plazmidlerin aktarımını sağlamanın yanısıra Agg enterokokların barsak ve böbrek epitelyum hücrelerine affinitesini veya bağlanmalarını arttırabildiği (Bradley ve ark. 1994) hücre içine girme ve hücre içinde yaşamlarını devam ettirebilme ile de ilişkili olabildiği düşünülmektedir (Topçu ve ark. 2008).

Enterococcus türlerinde hücre duvarı ile ilişkili ilk belirlenen protein olan esp 1999'da tanımlanmıştır (Shankar ve ark. 1999). Adezyon, kolonizasyon, immün sistemden korunma ve antibiyotik direncine katkısı olduğu düşünülen *esp* geni 5622 bp içerir ve infeksiyonlardan izole edilen türlerde yüksek sıklıkta bulunur (Foulquie Moreno ve ark. 2006). Kan ve endokardit izolatlarından elde edilen *E. faecalis*'lerin yaklaşık %40'ında esp yüzey proteini bulunduğu tespit edilmiştir (Topçu ve ark. 2008). *Esp* geni, çevresel stres şartlarında mikroorganizmanın canlı kalabilmesi, üriner sistemdeki ökaryotik hücrelere yapışabilmesinin yanısıra biyofilm tabakasının oluşumuna da katkıda bulunur (Borgmann ve ark. 2004). Çalışmalar *esp* genindeki hasarın, *E. faecalis*'in biyofilm oluşturma yeteneğini de etkilediğini göstermiştir. Esp negatif *E. faecalis* suşlarının *esp* geninin plasmid transferini aldıktan sonra biyofilm oluşturabildikleri gösterilmiştir. Enterokoklar biyofilm oluşturma özellikleri ile endokardite yol açtığı gibi üriner sistem ve endodontik infeksiyonlara da neden olabilirler. Biyofilm formasyonu için enterokokların pilus oluşturmaları gerekmektedir ve bu olay için gerekli gen kümesi endokardit-biyofilm ilişkili pili (*ebp*) olarak adlandırılır. Endokardit ve biyofilm ile ilişkili olan pilusu olmayan *E. faecalis* mutantı biyofilm oluşturamamaktadır (Fisher ve ark. 2009).

E. faecalis'te bulunan diğer bir hücre yüzey proteini kollajen bağlayıcı adhezin (*Ace*)'lerdir. *Ace*, mikrobiyal yüzey komponentlerini tanıyan adeziv matriks molekülleri ailesine ait kollajen bağlayan protein olup endokardit patogenezinde rol oynayabilmektedir (Fisher ve ark. 2009).

Enterokoklardan salgılanan virülans faktörlerinin de patogeneizde etkisi vardır. Bakteriyel bir toksin olan sitolizin (hemolizin) plazmidler üzerine yerleşik genler tarafından üretilir (Koch ve ark. 2004). Sitolizinin Gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisidal etkisi olduğu bilinmekle birlikte insan infeksiyonları patogeneizinde rolü tam anlaşılammıştır (Hällgren ve ark. 2008, Topçu ve ark. 2008).

Hyaluronidaz, jelatinaz ve serum proteazı içeren hidrolitik enzimler, Enterokok türlerinin virülansında önemlidir. Hyaluronidaz, hyaluronik asite etki eden bağ dokusunun mukopolisakkarit tabakasını depolimerize ederek konak dokularına enterokokların ve dolayısıyla toksinlerinin yayılımını sağlayan doku hasarı ile ilgili olan lizozomal enzimdir.

Biyofilm oluşumunda bazı fonksiyonlara sahip oldukları gibi hem serin proteaz hem de jelatinazın Enterokok patogeneizinde esas görevlerinin konak dokuyu parçalayıp bakterilere besin sağlamak olduğu düşünülmektedir. Jelatinaz *E. faecalis* tarafından salgılanan ekstraselüler çinko metallopeptidaz olup; kazein, hemoglobin ve diğer biyoaktif aminleri hidrolize eder (Fisher ve ark. 2009).

Çizelge 2.1. Enterokoklarda virülans faktörleri (Murray ve ark.2010)

Virülans Faktörleri		Biyolojik Etkisi
Yüzey Adezinleri	Ekstraselüler yüzey proteini	Adezyon, kolonizasyon, immün sistemden korunma ve antibiyotik direncine katkı sağlar
	Agregasyon faktörü	Konjugasyon sırasında agregat oluşumunu sağlar
Salınan Faktörler	Sitolizin (Hemolizin)	Gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisidal etki sağlar ve lokal doku hasarını artırır
	Jelatinaz	Doku parçalayıp besin sağlar
Antibiyotik direnci	Çeşitli plazmid ve kromozomal genler	Aminoglikozid, beta laktamlar ve vankomisin direnci sağlar

2.1.5. Antibiyotik Duyarlılıkları

Enterokoklar, özellikle *E. faecalis*, ağır üriner sistem infeksiyonu, bakteriyemi, menenjit, endokardite yol açan ve birçok antibiyotiğe dirençli bakterilerdir. Enterokoklar aminoglikozitlere karşı doğal olarak orta derecede dirençlidir. Bu nedenle bakterisidal etki

elde etmek için tedavide kullanılacak antibiyotikler infeksiyon bölgesi veya test edilecek izolatin önemine göre seçilmelidir (Ustaçelebi ve ark. 1999, Söyletir ve Çerikçioğlu 2002).

Son birkaç yıldır enterokoklarda antibiyotik direnci yükselen bir ivme göstermektedir. Klinikte enterokoklara karşı ilk kullanılan antibiyotik 1972 yılında vankomisindir ve ilk Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE) bundan tam 15 yıl sonra tanımlanmıştır. Uluslararası Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Programı 1989 ve 1993 yılları arasında vankomisin dirençli enterokokların %7,6 oranında arttığını bildirmiştir (Metan ve ark. 2005).

Enterokokların direnç oranlarındaki artış da bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının, yaşam süresinin ve buna bağlı olarak hastanede yatış sürelerinin artması, sefalosporinler ve kinolonlar gibi enterokoklara etki göstermeyen antibiyotiklerin daha fazla kullanılması, buna bağlı olarak dirençli fenotiplerin ortaya çıkması ve yeni direnç mekanizmalarının gelişmesi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. VRE kolonizasyonu ve infeksiyonu gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden birisi de vankomisin kullanımına bağlı olarak antibiyotik baskısıyla sindirim sisteminde bulunan Gram pozitif bakterilerin üretiminin engellenmesidir. Dolayısıyla VRE suşlarının üremesine ve kolonize olmasına olanak sağlanmaktadır (Lai ve ark. 2009).

Enterokok türleri sitokrom enzimine sahip değildir ve bu nedenle hücre içerisine antibiyotik alımı için gerekli enerjiyi üretemezler. Bu da aminoglikozidlere düşük seviyede dirençli olduklarını göstermektedir (Fisher ve ark. 2009).

2.1.6. Laboratuvar Tanısı

Enterokokların primer izolasyonunda triptik soy agar, BHI agar, %5 oranında koyun, at veya tavşan kanı içeren kanlı agar gibi seçici olmayan besiyerleri, kan kültürleri için ise klasik kan kültürü besiyerleri (otomatize sistem kan kültür şişeleri) kullanılabilir.

Steril olmayan vücut bölgelerinden alınan klinik örnekler için primer izolasyonda seçici olarak sodyum azid, safra tuzları ve antibiyotik, indikatör madde olarak da eskülin veya tetrazolium içeren seçici besiyerleri kullanılabilirken rektal örnekler veya dışkı

örneklerinden Enterokok izolasyonu için zenginleştirici sıvı besiyerleri kullanımı özellikle Enterokok sayısının materyalde az olduğu durumlarda uygun görülmektedir (Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, 2014).

Enterokokların karmaşık besin ihtiyaçlarını karşılayan zenginleştirilmiş koyun kanlı agar üremelerini sağlar (Murray ve ark. 2010). Enterokoklar koyun kanlı agarda, $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübasyon sonrası genellikle 1-2 mm çapında beyaz/gri düzgün yüzeyli, alfa veya beta hemolizli ya da non-hemolitik koloniler oluştururlar. Koloniler genellikle Streptokok kolonilerinden daha büyüktür.

Gram boyalı incelemede Gram pozitif, 0,6-2,5 μm boyutlarında koklar veya ovalimsi koklar şeklinde görülürler. Katı besiyerindeki kolonilerinden hazırlanan preparatlarında hücreler bazen kokobasil olarak görülürken; sıvı besiyerindeki kültürlerden hazırlanan preparatlarda genellikle, çiftler veya kısa zincirler oluşturmuş, ovalimsi koklar olarak görülürler (Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, 2014).

Enterokokların sitokrom enzimi olmadığından katalaz negatiftir. Ancak *E. faecalis* kan içeren bir besiyerinde üretildiğinde bazen zayıf bir psödokatalaz reaksiyonu görülebilir (Topçu ve ark. 2008). Enterokoklar pirolidonil arilamidaz enzimi içerir ve pironidonil β -naftilamidi (PYR) hidrolize ettiğinden; *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus columbae* ve *Enterococcus saccharolyticus* hariç PYR pozitifdir. Bu reaksiyon enterokokları grup A dışındaki Streptokoklar, *Leuconostoc* ve *Pediococcus*'tan ayırmada kullanılabilir.

PYR pozitif basitrasın ve optokin direnci gösteren mikroorganizmalara ileri tanımlama için safra eskülin, %6,5 NaCl'de üreme, Lösin aminopeptidaz, streptokok grup testlerine ve 45°C 'de üreme özelliklerine bakılır (Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, 2014).

İnsan infeksiyonlarından izole edilen *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Vagococcus* gibi Gram pozitif koklar da bu testler için enterokoklar ile benzer fenotip gösterdiğinden sadece safra eskülin testi ve %6,5 NaCl'de üreme özelliğine bakmak Enterokok cinsini tanımlamada yeterli olmamaktadır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Bazı Gram pozitif, katalaz negatif kokların tanımlanmasında kullanılan testler (Topçu ve ark.2008)

Test	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Vagococcus</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Leuconoctoc</i>	<i>Pediococcus</i>
Vankomisin duyarlılığı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli	Dirençli
PYR hidrolizi*	+	-	+	+	-	-
Safra eskülin	+	-	+	+	D**	+
%6,5 NaCl içeren besiyerinde üreme	+	-	+	D**	D**	D**
10 °C’de üreme	+	-	+	+	+	-
45 °C’de üreme	+	D**	D**	-	D**	+
Hareket	-	-	+	-	-	D**
Hemoliz	α, γ	α, γ	α, γ	α, γ	α	α, β, γ

*PYR; pironidonil β -naftilamid hidrolizi

**D; Değişken

Epidemik kökenlerin tiplendirilmesinde kullanılan metodlar arasında en başarılıları pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)’dir (Topçu ve ark. 2008). PFGE Enterokok infeksiyonlarının epidemiyolojik analizinde altın standart olarak kabul edilir. Enterokok şuşları arasında ayırım için multilokus enzim elektroforezi, ribotiplendirme ve polimeraz zincir reaksiyonu temelli tiplendirme yöntemleri genetik bağlantıyı araştırmada kullanılan yöntemlerdir (Akan 2009).

2.1.7. Enterokoklarda Direnç Mekanizmaları

Enterokoklar üzerinde hiçbir antibiyotik tek başına bakterisidal etki gösterememektedir. Sıklıkla kullanılan antibiyotiklere sürekli artan bir direnç gelişmesi Enterokok türlerinin dikkati çeken özelliklerindedir. Enterokoklardaki antibiyotik direnci intrinsek (türe özgü) ve kazanılmış olarak iki çeşit olup enterokoklar sahip oldukları intrinsek direnç ile daha önce yer aldıkları Streptokoklardan farklı bir şekilde değerlendirilmelidir (Topçu ve ark. 2008).

İntrinsek direnç Enterokok türlerinin birçoğunda genetik olarak kodlanmıştır. Bazı antibiyotikler için gözlenen yapısal direnç mekanizmaları *Enterococcus* türlerine özgüdür. Kazanılmış direnç ise DNA'daki değişimlerle, plazmid ya da transpozon gibi yeni bir DNA segmentinin genoma transferi ile daha değişkendir (Akan 2009).

Enterokoklar sahip oldukları mobil genetik elementler (plazmid ve transpozonlar) sayesinde son yıllarda önemli bir şekilde kazanılmış direnç geliştirmiştir. Bunlar arasında en önemli olanları yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD), glikopeptid direnci, beta laktamaz üretimi veya diğer mekanizmalar ile gelişen yüksek penisilin direncidir (Topçu ve ark. 2008). Düşük düzeydeki aminoglikozid direnci, hücre duvarının geçirgenliğinin azalması ile ilişkilidir; yüksek düzeyli direnç ise ribozomal veya inaktive edici ajanlar ile gerçekleşmektedir (Yavuz ve ark. 2006).

Enterokoklarda glikopeptid grubu antibiyotiklere direnç ilk olarak 1988'de bildirilmiş, daha sonra vankomisin ve teikoplanine dirençli suşlar yaygınlaşmıştır (Uttley ve ark. 1988, Çöleri ve Çökmüş 2008). Coğrafi yayılım gösteren enterokokların hem fenotipik olarak hem de genotipik olarak değişken oldukları yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Çöleri ve Çökmüş 2008).

Enterokoklarda vankomisin direnci çeşitli Van genleri tarafından kodlanan hedef değişimine bağlı olarak gelişir ve gene bağlı olarak farklı glikopeptid direnç fenotipleri ortaya çıkar. Enterokoklarda 7 tip glikopeptid direnç fenotipi tanımlanmış olup bunlar içinde alt tipler bulunmaktadır. Bunlar arasında 4 fenotip (VanA, VanB, VanC, VanD) yaygın olarak görülmektedir.

İnfekte bir hastada antibiyotiğe duyarlı bir tür yerine glikopeptid dirençli Enterokok mevcut ise klinik tedavideki başarısızlık oranının %20 arttığı ve ölüm oranının ise %27'den %52'lere yükseldiği belirtilmiştir (Brown ve ark. 2006).

2.1.8. Enterokoklarla Gelişen İnfeksiyonlar

Enterokoklar insanlarda birçok infeksiyonun en sık rastlanan etkenleridir. Bu organizmalar daha çok üriner sistem, kan dolaşımı infeksiyonları, endokardit, karın boşluğu, safra yolları infeksiyonları, yanık yaraları ve damar içi kateterler gibi vücuda dışarıdan giren yabancı cisimlerin yol açtığı infeksiyonlarda etken olarak izole edilir. Merkezi sinir sistemine de etkileri olmasına rağmen enterokokların yol açtığı akciğer, yumuşak doku, paranazal sinüs, kulak, göz ve periodontal doku infeksiyonlarına daha az sıklıkta rastlanır (Bradley ve ark. 1994).

2.1.8.1. Sağlık Hizmetleri İle İlişkili İnfeksiyonlar

Son yıllarda enterokoklara bağlı sağlık hizmetleri ile ilgili infeksiyonlar belirgin bir şekilde artmış olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bu infeksiyonlardan en sık izole edilen etkenlerden biri durumuna gelmesiyle enterokoklar son zamanlarda görülen nozokomiyal bakteriyemilerin en önemli üçüncü nedeni haline gelmiştir (Emori ve Gaynes 1993). Bu durum muhtemelen organizmanın dirençli olduğu antibiyotiklerin ve invaziv cihazların kullanımındaki artış ve immun yetmezliği olan hasta sayısındaki artışa bağlıdır. İntravenöz bulaş, abseler ve üriner sistem infeksiyonları gibi bilinen birçok nedenden ötürü şekillenen vakalar olduğu gibi hastalığa neden olan büyük oranlarda bilinmeyen nedenler de vardır (Bradley ve ark. 1994).

2.1.8.2. Üriner Sistem İnfeksiyonları

Enterokokların en sık yol açtığı klinik infeksiyondur. Enterokokal üriner sistem infeksiyonları sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonların en sık görülen türünü temsil etmektedir (Hatt ve Rather 2008). Enterokoklar özellikle aletle girişim yapılan, sonda takılan, yapısal anomaliliği olan ve antibiyotik kullanan hastalarda infeksiyona neden olur. Prostatik ve perinefrik abseye de yol açabilen Enterokok infeksiyonları (Topçu ve ark.

2008) büyük ihtimalle üretra ve üreterlerden yukarı doğru yol alan mikroorganizmalar ile ortaya çıkmaktadır (Bradley ve ark. 1994).

2.1.8.3. Endokardit

Viridans streptokoklar ve *S. aureus*'dan sonra en sık rastlanan infektif endokardit etkeni olup, vakaların %5-20'sinden sorumludur. En sık genitoüriner sorunların ve dejeneratif kalp hastalığının arttığı 50 yaş üzeri popülasyonda rastlanır (Megran 2002).

Prostetik kapak endokarditlerinin de %6-7'sinden sorumlu olup, intravenöz ilaç bağımlılarında da etken olabilir. Enterokoklara daha önce kalp kapaklarında hastalık olanlarda rastlanıldığı gibi, normal kapağa da yerleşebilir. Hastalık daha çok subakut başlangıç göstermekle birlikte, akut olarak da gelişebilmektedir. Sağ kalp endokarditi çok nadir olup, en sık mitral ve aort kapak tutulmaktadır. En sık giriş yeri genitoüriner sistem olarak görülmektedir ve gastrointestinal hastalıklarda kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır (Topçu ve ark. 2008).

2.1.8.4. İntraabdominal ve Pelvik İnfeksiyonlar

Enterokokların bu infeksiyonlardaki rolü tartışmalıdır. Genellikle karışık aerobik ve anaerobik floranın bir elemanıdır. Birçok hayvan deneyi ancak diğer mikroorganizmaların sinerjik etkisi ile abse gelişebildiğini göstermektedir. Nadiren spontan peritonit nedeni olabilir. Endometrit veya sezaryan sonrası abse gelişimi gibi pelvik infeksiyonlara da yol açabilmektedir (Topçu ve ark. 2008).

2.1.8.5. Neonatal İnfeksiyonlar

Neonatal sepsis veya menenjitte neden olabilir. Düşük doğum ağırlığı, prematüre ve bu dönemde yapılan invaziv girişimler en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (Topçu ve ark. 2008).

2.1.8.6. Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Neonatal menenjit yanında daha büyük çocuklar ve erişkinlerde menenjite neden olabilmektedir. Olguların çoğu merkezi sinir sisteminde anatomik defekti, geçirilmiş beyin cerrahi operasyonu (özellikle ventriküloperitoneal ve lumboüreteral şant) veya kafatası travması olan hastalardır. Menenjit Enterokok endokarditli hastalarda gelişen bakteriyeminin nadir bir komplikasyonu olarak da oluşabilir. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) ve akut lösemi dahil ciddi immun yetmezlikli hastalarda bazen Enterokok bakteriyemisi sırasında menenjit komplikasyonu gelişebilir (Topçu ve ark. 2008).

2.1.8.7. Yara ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Cerrahi yara infeksiyonları, dekübit ülserleri, diabetik ayak infeksiyonları ve pelvik sepsisten sıklıkla anerob ve Gram negatif basillerle birlikte izole edilebilirler (Topçu ve ark. 2008). Enterokokların hayvanların veya insanların yumuşak doku ve periton dokularını infekte edebilme yetenekleri sınırlıdır. Buna rağmen bazı çalışmalarda enterokokların diğer avirulan anaerobik mikroorganizmaların varlığında ciddi yumuşak doku infeksiyonlarına yol açtığı saptanmıştır (Bradley ve ark. 1994).

2.1.9 Tedavi

Birçok antibiyotik klinik olarak anlamlı sayılan konsantrasyonlarında bakterisidal etki gösteremediğinden Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır (Murray ve ark. 2010). Enterokoklardaki intrinsek direnç temel olarak aminoglikozidler ve beta laktamlar da kendini gösterir. İntrinsek direnç nedeniyle antibiyotiklerin enterokoklar üzerinde zayıf etki etmesi sonucu endokarditte, menenjitte veya özellikle bağışık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan diğer sistemik infeksiyonların tedavisinde beta laktam gibi hücre duvarına etkili bir ajan (tercihen penisilin) veya vankomisin ile birlikte bir aminoglikozid (genellikle gentamisin ya da streptomisin) verilmelidir. Bu sayede sinerjistik etki ile hücre duvarına etki eden antibiyotik sayesinde aminoglikozid antibiyotiğin hücre içine girmesi kolaylaşır ve enterokokların yapısal direncine karşı bakterisidal etki sağlanmış olur (Akan 2009).

Penisilin veya ampisilin, bakterisidal tedavinin gerekmediği peritonit, yara ve üriner sistem infeksiyonların tedavisinde ilk seçenektir. *E. faecium* gibi yüksek düzey penisilin direncine sahip suşlarla olan infeksiyonlarda ve penisiline allerjisi olanlarda vankomisin ve teikoplanin kullanılabilir. Çoğu Enterokok suşu nitrofurantoine duyarlı olduğundan üriner sistem infeksiyonlarında nitrofurantoin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Enterokoklara karşı in vitro aktivitesi olan fosfomisin ve florokinolonlar da bazı üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilir. Levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin enterokoklara karşı in vitro olarak siprofloksasinden daha fazla etkilidir. Fakat bu ajanların aktiviteleri siprofloksasine dirençli suşlarda azalmaktadır. Eritromisin ve diğer makrolidler Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Enterokok suşlarına karşı sadece bakteriyostatik etki gösteren tetrasiklin ve kloramfenikol de alternatif ajanlardır.

Endokardit ve menenjitte kombine tedavi uygulanmalıdır. Penisilin ve gentamisin kombinasyonu en sık tercih edilen kombinasyondur. Penisilin yerine ampisilin, gentamisin yerine de streptomisin tercih edilebilir. Penisilin allerjisi varsa penisilin yerine vankomisin kullanılmalıdır. Çoğu olguda 4 haftalık kombine tedavi yeterli olmaktadır. Yapay kalp kapağı olan veya kısa süreli tedavi sonrası relaps görülen hastalarda 6 haftalık uygulama gerekebilir. Benzer tedavi yaklaşımı menenjitli hastalara da uygulanabilir. Ancak optimal tedavi süresi tam olarak kesinlik kazanmamıştır. İki veya üç haftalık uygulama ile iyi yanıt alınmaktadır. VRE menenjitinde beyin omurilik sıvısı penetrasyonunun iyi olması nedeniyle linezolid faydalı olabilir.

Yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) olan enterokoklarla oluşan menenjit veya endokarditte, YDSD saptanmışsa hücre duvarı aktif ajan ve streptomisin kombinasyonu kullanılabilir. Streptomisin ve gentamisine yüksek düzeyde dirençli suşlarla oluşan endokarditte intravenöz infüzyon şeklinde ampisilin 8-12 hafta uygulanabilir. Bu tür olgularda infekte kapakların cerrahi eksizyonu gerekebilir.

Yüksek düzeyde penisilin direnci saptanan *E. faecium* suşlarıyla oluşan infeksiyonlarda vankomisin kullanılmalıdır. Vankomisine dirençli enterokoklar (özellikle *E. faecalis*) penisilin ve ampisiline relatif olarak duyarlıdır ve tedavide denenebilir.

VanB fenotipi VRE'ler in vitro teikoplanine duyarlı olsalarda tedavi sırasında bu ajana direnç gelişebildiğinden endokardit olgularında teikoplanin ve aminoglikozid kombinasyonu tercih edilmelidir.

Özellikle VRE infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak kinupristin/dalfopristin ve linezolid kullanılabilir. Bu ajanlar enterokok suşlarına bakteriyostatik etkilidir. *E. faecalis* kinupristin/dalfopristine intrinsik olarak dirençlidir. Vankomisin dirençli *E. faecium* infeksiyonlarında kinupristin/dalfopristinle başarı %65-75 arasındadır. Tedavi sırasında bu ilaca direnç gelişme olasılığı nedeniyle ciddi infeksiyonlarda doksisisiklin tedaviye eklenebilir.

Daptomisin ve oritavansin VRE infeksiyonları için geliştirilmekte olan bakterisidal ilaçlardır (Topçu ve ark. 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) 11228 numaralı proje ile desteklenerek Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'nde yapılmış olup öncesinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.1. Bakteri İzolatları

Çalışmaya Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2011-Kasım 2014 tarihleri arasında farklı bölümlerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden (idrar, abse, yara, kan) izole edilen ve -70 °C'de saklanan 100 *Enterococcus* kökeni ile yine laboratuvara gönderilen ve sağlık çalışanlarından alınan gaita örneklerinden izole edilen flora üyesi 100 Enterokok kökeni çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmada Kullanılan Besiyeri ve Kimyasalların Hazırlanması

3.2.1. Kanlı Agar

Ticari olarak alınan 500 gr'lık kutuda hazır olarak temin edilen toz halindeki besiyerinden (bioMérieux, Fransa) üzerinde belirtilen hazırlanma şekline göre 40 gr tartılarak 1000 ml distile suda homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Otoklavda 121 °C'de 15 dk tutularak sterilize edildi ve yaklaşık 45°C'ye kadar soğutuldu. İçerisine 50 ml koyun kanı eklenerek steril 9 cm çapındaki petrilere 20'şer ml dökülen besiyeri, +4°C'lik buzdolabına kaldırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.2. Mueller Hinton Agar

Ticari olarak alınan 500 gr'lık kutuda hazır olarak temin edilen toz halindeki mueller hinton agar (MHA) (bioMérieux, Fransa), üzerindeki hazırlanma şekline göre 38 gr tartılarak 1000 ml distile suda homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Otoklavda 121 °C'de 15 dk tutularak sterilize edildi ve yaklaşık 45°C'ye kadar soğutuldu. 9 cm

çapındaki steril petrilere 20'şer ml dökülen besiyeri, +4°C'lik buzdolabına kaldırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.3. Mueller Hinton Broth

Ticari olarak alınan 500 gr'lık kutuda hazır olarak temin edilen toz halindeki mueller hinton broth (MHB) (Merck, Almanya), üzerindeki açıklamalara göre 21 gr tartılarak 1000 ml distile suda homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Otoklavda 121°C'de 15 dk tutularak sterilize edildi ve yaklaşık 45°C'ye kadar soğutulan besiyeri +4°C'lik buzdolabına kaldırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.4. Columbia Kanlı Agar

Ticari olarak alınan 500 gr'lık kutuda hazır olarak temin edilen toz halindeki besiyerinden (Becton Dickinson, ABD) üzerinde hazırlanma şekline göre 40 gr tartılarak 1000 ml distile suda homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Otoklavda 121°C'de 15 dk tutularak sterilize edildi ve yaklaşık 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra içerisine yaklaşık 50 ml insan kanı eklenerek steril 9 cm çapındaki petrilere 20'şer ml dökülen besiyeri, +4°C'lik buzdolabına kaldırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.5. Gelatin Agar

Ticari olarak alınan 500 gr'lık kutuda hazır olarak temin edilen toz halindeki Gelatin Agar (Sigma Aldrich, İsviçre) üzerinde yazan hazırlanma şekline göre 50 gr tartılarak 1000 ml'lik distile suda homojen bir şekilde karıştırılarak çözünmesi sağlandı. Otoklavda 121°C'de 15 dk tutularak sterilize edildi ve yaklaşık 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra steril 9 cm çapındaki petrilere 20'şer ml dökülen besiyeri, +4°C'lik buzdolabına kaldırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

3.2.6. Triptik Soy Broth

Ticari olarak alınan toz halindeki besiyerinden (Merck, Almanya) 30 g tartılıp 1000 ml distile suda çözüldükten sonra, otoklavda 121 °C'de 15 dk sterilize edildi. Yaklaşık 50 °C'ye kadar soğutulduktan sonra 200 ml gliserin eklenerek steril ependorf tüplere 1 ml olarak dağıtılarak kullanıma hazır duruma getirildi.

3.2.7. Frazier Solüsyonu

Ticari olarak alınan toz halindeki mercury II chloride (Sigma, ABD) 75 g tartılıp 100 ml HCl asit içinde çözdürüldükten sonra, 400 ml distile su eklenerek kullanıma hazır hale getirildi.

3.3. Yöntem

3.3.1. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu, Tanımlanması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Enterococcus kökenlerinin tanımlanmasında kanlı agar besiyerinde hemoliz özellikleri ve katalaz enziminin olmaması, PYR (Becton Dickinson, ABD) testinin pozitif olması gibi özelliklerine bakılarak kökenlerin tür düzeyinde tanımlanması Enterokok Tanımlama Kartları (BioMérieux, Fransa) kullanılarak, antibiyotik duyarlılıkları ise Enterokok Antibiyotik Duyarlılık Kartları (BioMérieux, Fransa) kullanılarak Vitek 2 Otomatize sistem (BioMérieux, Fransa) ile yapıldı. Tüm kökenlerin penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, siprofloksasin, moksifloksasin ve linezolide karşı duyarlılıkları belirlendi.

3.3.2. Vankomisin Duyarlılığının Gradyent Difüzyon Yöntemi İle Araştırılması

Vankomisin direncini fenotipik olarak tespit etmek için yapılan gradyent difüzyon yönteminde; -70 °C'de saklanan Enterokok kökenlerinin agar besiyerindeki 24 saatlik kolonilerinden 1-2 koloni alınarak MHB besiyerine ekim yapıldı. 37 °C'de 2-3 saat bekletildi. MHB besiyeri içinde bakteri süspansiyonları McFarland cihazı (BioMérieux, Fransa) ile 0,5 McFarland bulanıklığa eşit olacak şekilde hazırlandı. 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanan süspansiyonlar steril eküvyon çubuklar ile MHA besiyeri üzerine yayıldı. 15 dk sonra vankomisin E-test şeritleri (BioMérieux, Fransa) plakların ortasına yerleştirildi. 35 °C'de 16-20 saat inkübe edildikten sonra Minimum İnhibitör

Konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenerek, sonuçlar Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ölçülerine göre değerlendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Vankomisin duyarlılığının gradiyent difüzyon testi ile değerlendirilmesi

3.3.3. Beta Laktamaz Enziminin Varlığının Araştırılması

Kökenlerin beta laktamaz üretilip üretilmediğinin araştırılması için nitrosefin disk yöntemi kullanıldı. Beta laktamaz varlığının araştırılması için nitrosefin içeren beta laktamaz diskleri (Becton Dickinson, ABD) boş bir petri kabına yerleştirilerek, her diske bir damla distile su damlatıldı. Saf koloniler diskin üzerine sürülerek pembe renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 3.2). Çalışmada pozitif kontrol olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 suşu kullanıldı.



Şekil 3.2. Beta laktamaz enzimi varlığının değerlendirilmesi

3.3.4. Yüksek Düzey Aminoglikozid Direncinin Araştırılması

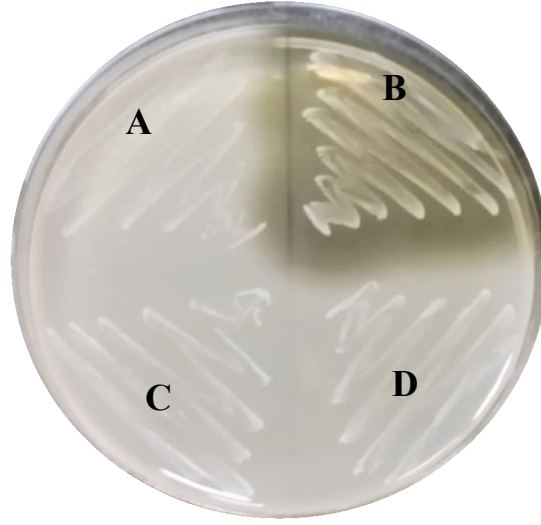
YDAD gentamisin (120 µg) ve streptomisin (300 µg) (Becton Dickinson, ABD) diskleri kullanılarak araştırıldı. Kökenlerin kanlı agar besiyerindeki 24 saatlik kolonilerinden 1-2 koloni alındı ve MHB besiyerine ekilerek 37 °C’de 2-3 saat bekletildi. Bakteri süspansiyonları 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanarak steril eküvyon çubuk yardımı ile MHA besiyerine yayıldı. On beş dk kurumaya bırakıldıktan sonra üzerlerine gentamisin (120 µg) ve streptomisin (300 µg) diskleri konularak 35 °C’de 16-20 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra oluşan inhibisyon zon çapları ölçüldü ve sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Aminoglikozid direncinin disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmesi

3.3.5. Jelatinaz Üretiminin Araştırılması

Bakteriler gelatin agara (Sigma, İsviçre) ekilerek 37 °C’de 48 saat inkübe edildi. Daha önceden hazırlanan Frazier solüsyonu besiyerindeki kolonilerin üzerine damlatılarak kolonilerin etrafında oluşan halo, jelatinaz pozitifliği olarak değerlendirildi (Oluwole ve ark, 2013). (Şekil 3.4)



Şekil 3.4. Jelatinaz üretiminin değerlendirilmesi, A, C, D; Negatif, B; Pozitif,

3.3.6. Hemolizin Üretimini Araştırılması

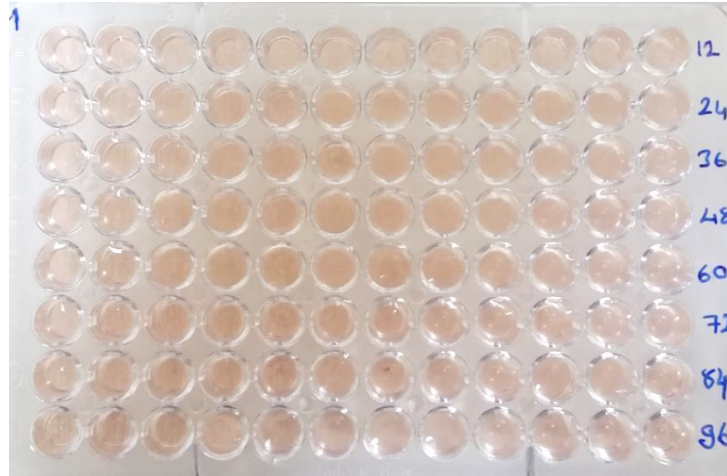
Hemolizin üretimi %5 koyun kanı ile hazırlanan Columbia kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak hazırlanan besiyerlerine bakterilerin ekim yapılması ile araştırıldı. 37 °C'de 24 saat inkübe edilen plaklarda kolonilerin etrafında oluşan hemoliz zonu pozitif olarak değerlendirildi. (Şekil 3.5)



Şekil 3.5. Hemolizin üretiminin değerlendirilmesi, A;Pozitif, B;Negatif

3.3.7. Biyofilm Oluşumunun Araştırılması

Enterokok kökenleri 10 ml triptik soy brotha (TSB) inoküle edilerek 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. Hazırlanan süspansiyonlar 2000 r/dk’da 10 dk santrifüj edildikten sonra 10 ml fizyolojik tuzlu su (FTS) ile yıkandı ve FTS kullanılarak bakteri yoğunlukları 0,5 McFarland bulanıklığına (1×10^5 cfu/ml) ayarlandıktan sonra 96 kuyucuklu mikropleytin her kuyucuğuna 20 μ L bakteri süspansiyonu koyuldu. Üzerlerine 180 μ L TSB eklenerek bakteri konsantrasyonu 1×10^4 cfu/ml’e ayarlandı. Mikropleytlar 37 °C’de 48 saat inkübe edildikten sonra besiyerleri kuyucuklardan boşaltılarak iki defa fosfat tamponlu su ile yıkandıktan sonra 200 μ L %0,1 Kongo kırmızısı eklenerek oda ısısında 30 dk bekletildi. Spektrofotometrede (Thermo Scientific, ABD) 492 nm’de absorbansları üçer kez ölçüldü ve değerlerin ortalaması alındı.



Şekil 3.6. Biyofilm oluşumunun değerlendirilmesi için hazırlanan mikropleyt görünümü

Ölçümler aşağıda belirten kriterlere göre değerlendirildi (Marinho ve ark. 2013, Stepanovic ve ark. 2000);

$OD(492) \leq OD_c$ (OD negatif kontrol); negatif

$OD_c < OD \leq (2 \times OD_c)$; zayıf

$OD_c < OD \leq (4 \times OD_c)$; ılımlı

$4 \times OD_c < OD$; güçlü

Negatif ve zayıf biyofilm üretimi olanlar; negatif, ılımlı ve güçlü olanlar; biyofilm pozitif olarak değerlendirildi.

3.3.7.1. İstatistik

Veriler IBM SPSS programında analiz edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım ve varyansların eşitliği yönünden incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ölçüm olan değişkenler için Mann-Whitney U testi, sayısal değişkenlerde χ^2 , Fisher kesin χ^2 testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması durumunda test sonucu anlamlı kabul edildi. İnfeksiyon etkeni olan grupta etkili virülans faktörlerini incelemek üzere lojistik regresyon analizi (çoklu değişken analizi) yapıldı. Standart dağılım göstermeyen değerlerde ortanca değeri (minimum-maksimum) olarak verildi.

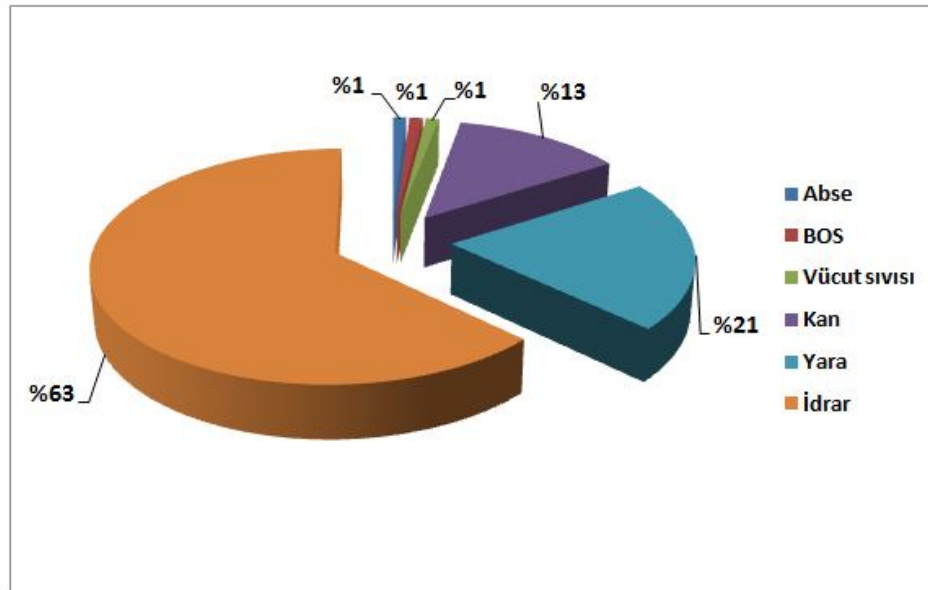
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen infeksiyon etkeni Enterokok kökenlerinin %42'si Dahili Bilimler, %35'i Cerrahi Bilimler, %23'ü Yoğun Bakım servislerinden gönderilen klinik örneklerden izole edildiği tespit edildi. İnfeksiyon etkeni kökenlerin gönderildiği klinikler Çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Enterokok kökenlerinin servislere göre dağılımı

Klinikler	İnfeksiyon Etkeni n=%
Dahili Bilimler	42
Cerrahi Bilimler	35
Yoğun Bakım Üniteleri	23
Toplam	100

İnfeksiyon etkeni Enterokok türleri en fazla idrar (%63), yara (%21) ve kandan (%13) izole edilmişti. Türlerin izole edildiği hasta örnekleri Şekil 4.1 'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Enterokok türlerinin izole edildiği örnekler

Çalışmaya dahil edilen Enterokok kökenlerinin %50,5'inin *E. faecalis*, %42,5'inin *E. faecium*, %4,5'inin *E. gallinorum*, %1,5'inin *E. casseliflavus*, %1'inin *E. durans* olduğu tespit edildi. İnfeksiyon etkeni ve flora üyesi enterokokların tür dağılımı Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Enterokok kökenlerinin tür dağılımı

Enterokok tür	Grup		Toplam n (%)
	Flora üyesi (n=%)	İnfeksiyon etkeni (n=%)	
<i>E. faecium</i>	48	37	85 (42,5)
<i>E. faecalis</i>	38	63	101 (50,5)
<i>E. gallinorum</i>	9	0	9 (4,5)
<i>E. casseliflavus</i>	3	0	3 (1,5)
<i>E. durans</i>	2	0	2 (1)
Toplam	100	100	200 (100)

Flora üyesi Enterokok türlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler eritromisin (%90), klindamisin (%87) ve ampisilin (%63), en duyarlı olduğu antibiyotikler ise teikoplanin (%96), linezolid (%94) ve vankomisin (%89) olarak bulundu. İnfeksiyon etkeni Enterokok türlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler klindamisin (%95), eritromisin (%86) ve siprofloksasin (%79), en duyarlı olduğu antibiyotikler ise teikoplanin (%95), linezolid (%90) ve vankomisin (%87) olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen Enterokok kökenlerinin hiçbirinde beta laktamaz üretimi olmadığı tespit edildi. Orta duyarlı olanlar da dirençli kabul edildiğinde; infeksiyon etkeni Enterokok türleri klindamisin ($p=0,048$), siprofloksasin ($p<0,001$) ve moksifloksasine ($p<0,001$) flora üyesi Enterokok türlerine göre daha dirençli bulundu. Ampisiline karşı ise flora üyesi Enterokok türleri daha dirençli bulundu ($p=0,003$). Kökenlerin antibiyotiklere direnç ve duyarlılık durumu Çizelge 4.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Enterokok kökenlerinin antimikrobiyal duyarlılık durumu

Antibiyotik	Duyarlılık Durumu*	Grup		Toplam n=%	P
		Flora üyesi n=%	İnfeksiyon Etkeni n=%		
Penisilin	R	33	38	71 (35,5)	0,460
	S	67	62	129 (64,5)	
Ampisilin	R	63	42	105 (52,5)	0,003
	S	37	58	95 (47,5)	
Vankomisin	R	11	13	24 (12)	0,663
	S	89	87	176 (88)	
Teikoplanin	R	4	5	9 (4,5)	0,733
	S	96	95	191 (95,5)	
Eritromisin	R	90	86	176 (88)	0,384
	S	10	14	24 (12)	
Klindamisin	R	87	95	182 (91)	0,048
	S	13	5	18 (90)	
Tetrasiklin	R	59	67	126 (63)	0,241
	S	41	33	74 (37)	
Siprofloksasin	R	27	79	106 (53)	<0,001
	S	73	21	94 (47)	
Moksifloksasin	R	25	57	82 (41)	<0,001
	S	75	43	118 (59)	
Linezolid	R	6	10	16 (80)	0,297
	S	94	90	184(92)	

* R;Dirençli, S;Duyarlı

Enterokok türlerine göre incelendiğinde; *E. faecalis* türlerinin *E. faecium* türlerine göre tetrasiklin ($p<0,001$) ve eritromisine ($p=0,015$) karşı daha dirençli olduğu tespit edildi. *E. faecium* türlerinin ise *E. faecalis* türlerine göre penisilin ($p<0,001$), ampisilin ($p<0,001$), vankomisin ($p=0,014$), teikoplanin ($p=0,006$), linezolid ($p=0,036$)’e karşı daha dirençli olduğu saptandı. *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinin antibiyotik duyarlılık durumları çizelge 4.4’de gösterildi.

Çizelge 4.4. *E. faecalis* ve *E. faecium* türlerinin antibiyotik duyarlılık durumları

Antibiyotik	Duyarlılık Durumu*	<i>E. faecalis</i> n(%)	<i>E. faecium</i> n(%)	Toplam n(%)	P
Penisilin	R	6 (9,52)	32 (86,49)	38	<0,001
	S	57 (90,48)	5 (13,51)	32	
Ampisilin	R	7 (11,11)	35 (94,59)	42	<0,001
	S	56 (88,89)	2 (5,41)	58	
Vankomisin	R	4 (6,35)	9 (24,32)	13	0,014
	S	59 (93,65)	28 (75,68)	87	
Teikoplanin	R	0 (0)	5 (13,51)	5	0,006
	S	63 (100)	32 (86,49)	95	
Eritromisin	R	50 (79,37)	36 (97,30)	86	0,015
	S	13 (20,63)	1 (2,7)	14	
Klindamisin	R	62 (98,41)	33 (89,19)	95	0,061
	S	1 (1,59)	4 (10,81)	5	
Tetrasiklin	R	54 (85,71)	13 (35,14)	67	<0,001
	S	9 (14,29)	24 (64,86)	33	
Siprofloksasin	R	47 (74,60)	32 (86,49)	79	0,159
	S	16 (25,40)	5 (13,51)	21	
Moksifloksasin	R	29 (46,03)	28 (75,68)	57	0,004
	S	34 (53,97)	9 (24,32)	43	
Linezolid	R	3 (4,76)	7 (18,92)	10	0,036
	S	60 (95,24)	30 (81,08)	90	

* R; Dirençli, S; Duyarlı

İnfeksiyon etkeni kökenlerin antibiyotiklere karşı duyarlılıkları incelendiğinde; duyarlılık ve direnç durumlarının izole edildikleri hastaların bulunduğu kliniğe göre değişiklik göstermediği tespit edildi ($p>0,05$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Antibiyotik direnç ve duyarlılık oranları ile klinik örneklerin alındığı kliniklerin karşılaştırılması

Antibiyotik	Duyarlılık Durumu*	Klinikler			Toplam n=%	P
		Yoğun Bakım n=%	Dahili Bilimler n=%	Cerrahi Bilimler n=%		
Penisilin	R	12	15	11	38	0,260
	S	11	27	24	62	
Ampisilin	R	11	18	13	42	0,715
	S	12	24	22	58	
Vankomisin	R	4	5	4	13	0,774
	S	19	37	31	87	
Teikoplanin	R	3	2	0	5	0,83
	S	20	40	35	95	
Eritromisin	R	18	37	31	86	0,475
	S	5	5	4	14	
Klindamisin	R	21	40	34	95	0,605
	S	2	2	1	5	
Tetrasiklin	R	15	27	25	67	0,785
	S	8	15	10	33	
Siprofloksasin	R	19	31	29	79	0,555
	S	4	11	6	21	
Moksifloksasin	R	14	24	19	57	0,884
	S	9	18	16	43	
Linezolid	R	1	4	5	10	0,463
	S	22	38	30	90	

* R; Dirençli, S; Duyarlı

İnfeksiyon etkenlerinde yüksek düzey streptomisin direnç (YDSD) oranı flora üyelerine göre daha fazla bulundu ($p<0,001$). YDGD bakımından iki grupta fark bulunmadı ($p>0,005$). Flora üyelerinde YDSD oranı %16, YDGD oranı ise %22 bulundu. İnfeksiyon etkenlerinde ise YDSD oranı %55, YDGD oranı ise %25 olarak tespit edildi.

Orta duyarlı olanlar dirençli kabul edildiğinde; flora üyesi dört ve infeksiyon etkeni beş Enterokok kökeni gradiyent difüzyon yöntemiyle Vankomisine dirençli olarak bulundu ($p>0,05$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Enterokok kökenlerinin vankomisin ve yüksek düzey streptomisin, yüksek düzey gentamisin duyarlılık durumu

Antibiyotik	Duyarlılık Durumu*	Grup		Toplam n(%)	P
		Flora üyesi n=%	İnfeksiyon Etkeni n=%		
Vankomisin (gradiyent difüzyon)	R	4	5	9 (4,5)	0,193
	S	96	95	191 (95,5)	
Vankomisin (otomatize sistem)	R	11	13	24 (12)	0,663
	S	89	87	176 (88)	
YDS**	R	16	55	71 (35,5)	<0,001
	S	84	45	129 (64,5)	
YDG***	R	22	25	47 (23,5)	0,617
	S	78	75	153 (76,5)	

*R; Dirençli, S; Duyarlı

**YDS; yüksek düzey streptomisin

***YDG; yüksek düzey gentamisin

E. faecium kökenlerinde YDSD oranı (%40) ve YDGD oranı (%41,2) *E. faecalis* kökenlerindeki göre daha fazla bulundu ($p<0,001$). (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Enterokok türlerinin yüksek düzey streptomisin, yüksek düzey gentamisin duyarlılık durumu

Antibiyotik	Duyarlılık Durumu*	<i>E. faecalis</i> n(%)	<i>E. faecium</i> n(%)	Toplam n(%)	P
YDS**	R	13 (12,9)	34 (40)	47	<0,001
	S	88 (87,1)	51 (60)	139	
YDG***	R	32 (31,7)	35 (41,2)	67	<0,001
	S	69 (68,3)	50 (58,8)	119	

*R; Dirençli, S; Duyarlı

**YDS; yüksek düzey streptomisin

***YDG; yüksek düzey gentamisin

Gradyent difüzyon yöntemi ve otomatik sistem ile kökenlerin yedi tanesi vankomisine dirençli bulunurken gradyent difüzyon yöntemi ile orta duyarlı bulunan iki köken otomatik sistem ile duyarlı olarak bulundu. Gradyent difüzyon yöntemi ile duyarlı bulunan 16 köken otomatik sistem ile dirençli, bir köken orta duyarlı olarak bulundu. (Çizelge 4.8)

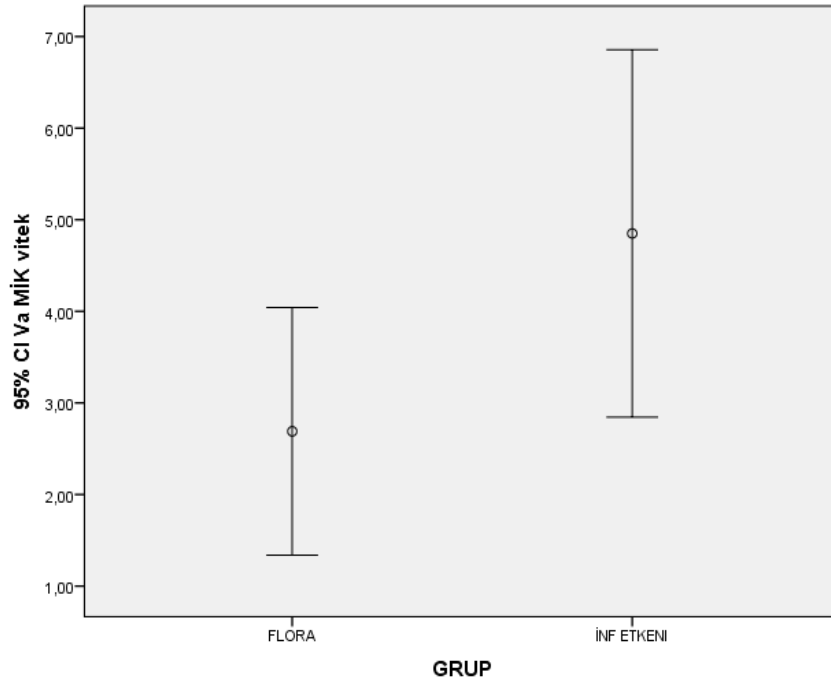
Çizelge 4.8. Kökenlerin gradyent difüzyon ve otomatik sistem ile belirlenen vankomisin duyarlılık durumunun karşılaştırılması

Yöntem	Vankomisine Duyarlılık Durumu*	Otomatik Sistem			Toplam n(%)	P
		R n(%)	I n(%)	S n(%)		
Gradyent difüzyon	R	7 (3,5)	0	0	7 (35)	<0,001
	I	0	0	2 (1)	2 (1)	
	S	16 (8)	1 (0,5)	174 (87)	191 (95,5)	
Toplam		23	1	176	200	

*R; Dirençli, I; Orta duyarlı, S; Duyarlı

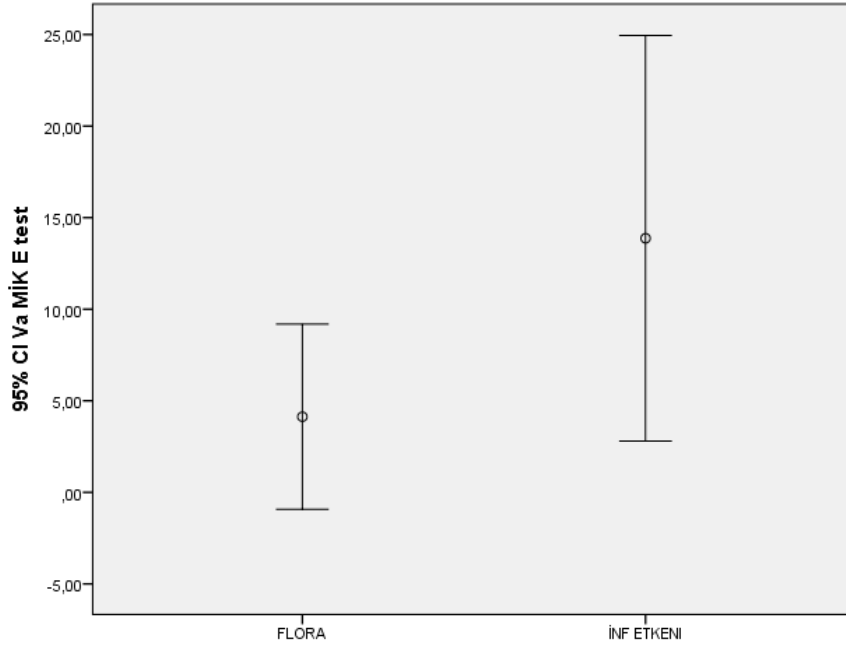
Otomatize sistem ile kökenlerin vankomisin MİK ortanca değeri 1 µg/ml (min 0,50-max 32 µg/ml), gradiyent difüzyon yöntemiyle ise 1 µg/ml (min 0,19-max 256 µg/ml) olarak belirlendi.

İnfeksiyon etkeni olanlarda otomatize sistem ile vankomisin MİK değerlerinin ortancası 1 µg/ml (min0,50, max32), flora üyesi olanların MİK değerlerinin ortancası 1mg/ml (min0,50, max32) olarak bulundu. İnfeksiyon etkeni olanların MİK değerleri flora üyesi olanlara göre daha fazla bulundu. (p=0,019) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Kökenlerin otomatize sistem ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

İnfeksiyon etkeni olanlarda gradiyent difüzyon yöntemi ile vankomisin MİK değerlerinin ortancası 1 µg/ml (min 0,38-max 256), flora üyesi olanların MİK değerlerinin ortancası 1µg/ml (min0,19-max256) olarak belirlendi ve her iki grup arasında bir farklılık bulunmadı (p=0,116) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kökenlerin gradiyent difüzyon yöntemi ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Flora üyesi kökenlerde hemolizin üretimi %11, jelatinaz %10, biyofilm üretimi ise %54 oranında bulundu. Diğer grupta ise hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretimi sırasıyla %26, %15 ve %23 olarak bulundu.

Hemolizin üretimi infeksiyon etkeni olanlarda diğer gruba göre daha fazla bulundu ($p=0,006$). Jelatinaz üretimi de infeksiyon etkenlerinde daha fazla bulundu ama istatistiksel olarak her iki grup arasında fark bulunmadı. Biyofilm üretimi ise flora üyesi kökenlerde daha fazla tespit edildi ($p<0,001$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Enterokok kökenlerindeki hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretiminin gruplara göre dağılımı

Virülans Faktörleri		Grup		Toplam n(%)	P
		Flora Üyesi n=%	İnfeksiyon Etkeni n=%		
Hemolizin	Negatif	89	74	163 (81,5)	0,006
	Pozitif	11	26	37 (18,5)	
Jelatinaz	Negatif	90	85	175 (87,5)	0,285
	Pozitif	10	15	25 (12,5)	
Biyofilm	Negatif	46	77	123 (61,5)	<0,001
	Pozitif	54	23	77 (38,5)	

Virülans faktörleri yönünden *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenleri karşılaştırıldığında *E. faecalis* kökenlerinde hemolizin ($p<0,01$) ve jelatinaz ($p=0,035$) pozitifliği daha fazla bulundu. Biyofilm üretiminin her iki türde farklı olmadığı görüldü ($p=0,217$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Enterokok kökenlerinde virülans faktörlerinin *E. faecalis* ve *E. faecium*'a göre oranları

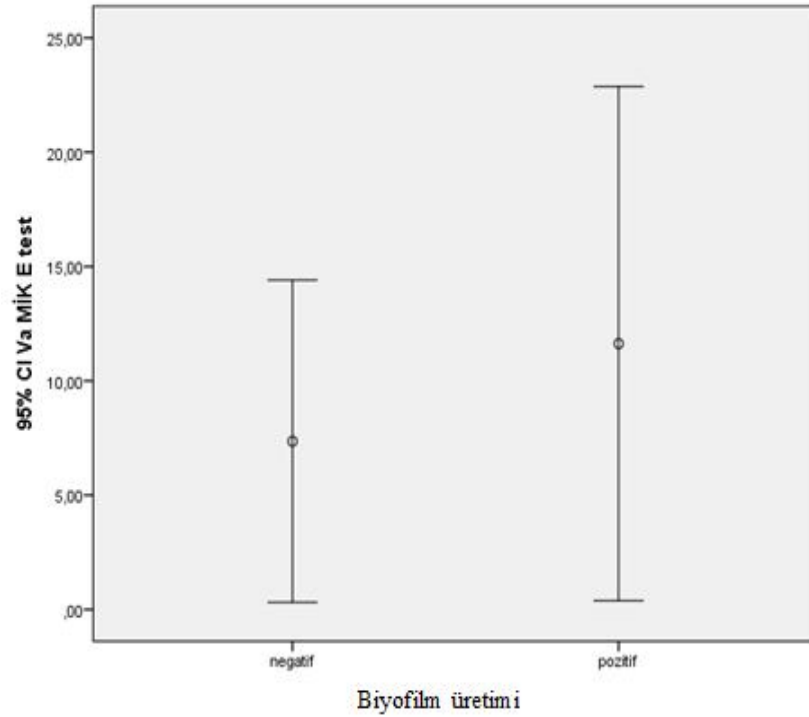
Virülans Faktörleri		<i>E. faecalis</i> n(%)	<i>E. faecium</i> n(%)	Toplam n(%)	P
Hemolizin	Negatif	39 (61,9)	35 (94,6)	74 (37)	<0,001
	Pozitif	24 (38,1)	2 (5,4)	26 (13)	
Jelatinaz	Negatif	52 (82,5)	33 (89,2)	85 (42,5)	0,369
	Pozitif	11 (17,5)	4 (10,8)	15 (7,5)	
Biyofilm	Negatif	46 (73,0)	31 (83,8)	77 (38,5)	0,217
	Pozitif	17 (26,9)	6 (16,2)	23 (11,5)	

Enterokok kökenlerindeki hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretiminin kökenlerin izole edildiği hastaların bulunduğu kliniklere göre farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Enterokok kökenlerinin virülans faktörlerinin örneklerin alındığı kliniklere göre dağılımı

Virülans Faktörleri		Yoğun Bakım n=%	Dahili Bilimler n=%	Cerrahi Bilimler n=%	Toplam n=%	P
Hemolizin	Negatif	19	29	26	74	0,491
	Pozitif	4	13	9	26	
Jelatinaz	Negatif	18	40	27	85	0,657
	Pozitif	5	2	8	15	
Biyofilm	Negatif	16	36	25	77	0,209
	Pozitif	7	6	10	23	

Hemolizin, jelatinaz, biyofilm üretimi olmak üzere virülans faktörleri ve kökenlerin vankomisin MİK değerleri arasındaki ilişki araştırıldığında; virülans faktörlerinden sadece biyofilm üretimi ile anlamlı ilişki bulundu. Biyofilm üretimi pozitif olan kökenlerde gradiyent difüzyon yöntemiyle belirlenen vankomisin MİK ortanca değeri 1,5 µg/ml, biyofilm üretimi negatif olanların MİK ortanca değeri ise 1 µg/ml daha yüksek olarak MİK değerlerinin biyofilm üretimi negatif olanlardaki vankomisin MİK değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kökenlerin gradiyent difüzyon yöntemi ile ölçülen vankomisin MİK değerlerinin biyofilm üretimine göre karşılaştırılması

Hemolizin negatif olan flora üyesi kökenlerin moksifiloksasin ($p=0,042$) ve siprofloksasine ($p=0,033$) daha duyarlı olduğu görüldü. Hemolizin pozitif olan kökenlerin tetrasikline daha dirençli olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Biyofilm üretimi pozitif olan flora üyesi kökenlerde moksifiloksasin ($p=0,037$) ve ampisilin ($p=0,001$) direncinin daha fazla olduğu görüldü. Biyofilm üretimi negatif olan flora üyesi kökenlerde siprofloksasin ($p=0,046$) ve penisilin ($p=0,027$) duyarlılığının daha fazla olduğu tespit edildi. Enfeksiyon etkeni kökenlerde biyofilm üretimi ile antibiyotik dirençleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Diğer virülans

faktörleri ile direnç arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte sadece jelatinaz negatif olan kökenlerin penisiline ($p=0,042$) daha duyarlı olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm Enterokok kökenlerinde hemolizin üretimi ve biyofilm üretimlerinin türe göre değişmediği saptandı ($p=0,112$). Kökenlerdeki virülans faktörlerinin biyofilm üretimini etkilemediği tespit edildi ($p=0,249$).

Enterokok türlerinde biyofilm, hemolizin ve jelatinaz üretimi ile YDGD ve YDSD bakımından farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çoklu değişken analizinde hemolizin üretiminin infeksiyon oluşumuna etkili olduğu görüldü. İnfeksiyon etkeni kökenlerde hemolizin üretiminin flora üyesi kökenlerden 0,37 kat daha fazla olduğu tespit edildi. Biyofilm üretiminin [OR: 3,67 (95% CI:1,97-6,83)] ise flora üyesi kökenlerde infeksiyon etkeni kökenlerden 3,67 kat daha fazla olduğu saptandı. (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12. Çoklu değişken analizi ile kökenlerin virülans faktörlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

Virülans Faktörleri	B	S.E	Wald	p	OR	%95 CI
Biyofilm	1,30	0,32	16,91	<0,001	3,67	1,98-6,83
Jelatinaz	-0,47	0,46	1,03	0,31	0,63	0,25-1,55
Hemolizin	-0,99	0,41	5,78	0,02	0,37	0,17-0,83
Sabit	0,42	0,63	0,45	0,50	1,52	

Modele giren değişkenler: Biyofilm, Jelatinaz, Hemolizin üretimi

Flora üyesi kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları ve virülans faktörlerinin varlığı Çizelge 4.13'de, infeksiyon etkeni kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları ve virülans faktörlerinin varlığı Çizelge 4.14'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. Flora üyesi kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi

KÖKEN NO	KLİNİK*	TÜR	**Antibiyotik Duyarlılıkları												Virülans Faktörleri		
			P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	MXF	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyo film OD (492 nm)
1	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Güçlü
2	Üroloji	<i>E. gallinarum</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	I	S	Negatif	Negatif	Güçlü
3	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
4	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	S	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	İlmlı
5	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	I	S	I	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
6	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
7	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
8	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
9	Onkoloji	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
10	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
11	Endokrin	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
12	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
13	KHD	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	İlmlı
14	Çocuk Sağlığı	<i>E. casseliflavus</i>	S	S	R	S	S	R	S	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
15	Çocuk Sağlığı	<i>E. gallinarum</i>	S	S	R	S	R	R	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Güçlü
16	Genel Cerrahi	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
17	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
18	Çocuk Sağlığı	<i>E. casseliflavus</i>	S	S	R	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
19	Üroloji	<i>E. durans</i>	R	S	S	S	I	S	S	S	I	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
20	YDYB	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	I	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
21	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
22	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
23	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
24	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
25	Üroloji	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
26	Üroloji	<i>E. gallinarum</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
27	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
28	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Güçlü
29	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
30	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
31	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
32	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	S	S	R	S	R	R	R	I	I	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
33	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	I	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
34	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
35	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	R	R	R	I	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı

Çizelge 4.13. Flora üyesi kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi (devam)

KÖKEN NO	KLİNİK*	TÜR	**Antibiyotik Duyarlılıkları												Virülans Faktörleri		
			P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	MXF	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyofilm OD (492 nm)
36	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
37	Göğüs H.	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
38	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Güçlü
39	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
40	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
41	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
42	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
43	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
44	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
45	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
46	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
47	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
48	Onkoloji	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	İlmlı
49	KHD	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
50	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	R	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
51	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
52	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
53	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
54	Endokrin	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
55	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
56	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	İlmlı
57	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	İlmlı
58	Çocuk Sağlığı	<i>E. gallinarum</i>	S	S	R	S	I	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
59	YDYB	<i>E. gallinarum</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
60	Çocuk Sağlığı	<i>E. gallinarum</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
61	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
62	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Güçlü
63	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
64	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	Negatif	Negatif	İlmlı
65	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	R	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
66	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
67	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	R	R	R	R	R	S	I	R	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
68	Endokrin	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
69	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Negatif	Negatif	İlmlı
70	Dahiliye	<i>E. gallinarum</i>	S	S	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı

Çizelge 4.13. Flora üyesi kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi (devam)

KÖKEN NO	KLİNİK*	TÜR	**Antibiyotik Duyarlılıkları												Virülans Faktörleri		
			P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	MXF	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyofilm OD (492 nm)
71	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	Negatif	Negatif	İlımlı
72	Endokrin	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	Negatif	Negatif	İlımlı
73	Çocuk Sağlığı	<i>E. gallinarum</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	İlımlı
74	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlımlı
75	Genel Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
76	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
77	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
78	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
79	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	S	I	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	İlımlı
80	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	S	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	İlımlı
81	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	I	S	S	R	Negatif	Negatif	İlımlı
82	BCYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
83	Çocuk Sağlığı	<i>E. durans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlımlı
84	Dahiliye	<i>E. casseliflavus</i>	S	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
85	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
86	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	R	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
87	YDYB	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
88	DYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Güçlü
89	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
90	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
91	YDYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	I	S	S	S	R	Negatif	Negatif	İlımlı
92	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
93	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlımlı
94	Sağlık Çalışanı	<i>E. gallinarum</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
95	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
96	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	Negatif	Negatif	İlımlı
97	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
98	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	I	S	S	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
99	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	S	S	I	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
100	Sağlık Çalışanı	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf

*KHD-Kadın Hastalıkları ve Doğum, DYB-Dahiliye Yoğun Bakım, BCYB-Beyin Cerrahi Yoğun Bakım, YDYB- Yeni Doğan Yoğun Bakım, Göğüs H.-Göğüs Hastalıkları

**P-Penisilin, AM-Ampisilin, VA-Vankomisin, TEC-Teikoplanin, E-Eritromisin, CM-Klindamisin, TE-Tetrasiklin, CIP-Siprofloksasin, MXF- Moksifloksasin-MXF

LNZ-Linezolid, YDS-Yüksek Düzey Streptomisin, YDG- Yüksek Düzey Gentamisin

Çizelge 4.14. İnfeksiyon etkeni kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi

KÖKEN NO	ÖRNEK *	KLİNİK**	TÜR	***Antibiyotik Duyarlılıklar												Virülans Faktörleri		
				P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	NOX	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyofilm OD (492 nm)
101	Yara	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
102	İdrar	BCYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Pozitif	Zayıf
103	Kan	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	I	R	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
104	Yara	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
105	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	R	Negatif	Pozitif	Zayıf
106	Yara	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	S	R	S	S	S	S	S	R	I	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
107	Yara	Ortopedi	<i>E. faecium</i>	S	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
108	İdrar	Nöroloji	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	I	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
109	Yara	Ortopedi	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
110	İdrar	Beyin Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
111	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	R	S	R	R	R	S	S	R	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
112	İdrar	Beyin Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
113	İdrar	Beyin Cerrahi	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	S	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	İlmlı
114	Yara	Dermatoloji	<i>E. faecium</i>	S	R	S	S	R	R	R	I	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
115	İdrar	KBB	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
116	Yara	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	R	S	S	I	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Güçlü
117	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	I	S	I	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
118	İdrar	DYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	I	S	S	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
119	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	S	S	S	I	S	S	I	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
120	İdrar	KHD	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
121	Abse	Genel Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	S	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
122	BOS	Beyin Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
123	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	I	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
124	Yara	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
125	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
126	Yara	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
127	İdrar	Nöroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
128	Yara	KHD	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
129	Yara	Ortopedi	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
130	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
131	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	I	R	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
132	Yara	Ortopedi	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
133	İdrar	Göğüs H.	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
134	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	R	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
135	Kan	CYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	S	I	S	S	S	S	Pozitif	Pozitif	Zayıf

Çizelge 4.14. İnfeksiyon etkeni kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi (devam)

KÖKEN NO	ÖRNEK *	KLİNİK**	TÜR	***Antibiyotik Duyarlılıkları												Virülans Faktörleri		
				P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	MXF	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyofilm OD (492 nm)
136	Yara	Ortopedi	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	I	S	S	R	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
137	Yara	Genel Cerrahi	<i>E. faecalis</i>	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
138	İdrar	Endokrin	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
139	Kan	DYB	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	İlmlü
140	Kan	CYB	<i>E. faecalis</i>	R	R	S	S	I	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	İlmlü
141	İdrar	Üroloji	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
142	Yara	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	R	S	S	R	R	I	S	R	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
143	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlü
144	Yara	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	İlmlü
145	Yara	Enfeksiyon	<i>E. faecium</i>	S	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
146	İdrar	CYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
147	İdrar	FTR	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
148	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
149	İdrar	Acil Servis	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	I	S	S	R	R	Negatif	Pozitif	Zayıf
150	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	R	R	Negatif	Pozitif	Zayıf
151	V.SIVİSİ	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
152	Yara	Dermatoloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	I	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
153	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
154	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
155	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
156	İdrar	Beyin Cerrahi	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	I	S	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
157	İdrar	DYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
158	İdrar	KHD	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	I	S	Negatif	Negatif	Zayıf
159	Kan	DYB	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
160	İdrar	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
161	İdrar	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
162	Yara	KHD	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
163	Yara	Genel Cerrahi	<i>E. faecalis</i>	R	R	S	S	I	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
164	İdrar	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	S	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
165	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
166	İdrar	DYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	S	I	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
167	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlü
168	İdrar	DYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	S	R	I	S	S	I	S	Pozitif	Negatif	İlmlü
169	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Güçlü
170	Yara	Ortopedi	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	R	I	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	İlmlü

Çizelge 4.13. İnfeksiyon etkeni kökenlerde antibiyotik duyarlılıklarının ve virülans faktörlerinin değerlendirilmesi (devam)

KÖKEN NO	ÖRNEK *	KLİNİK**	TÜR	***Antibiyotik Duyarlılıkları												Virülans Faktörleri		
				P	AM	VA	TEC	E	CM	TE	CIP	MXF	LNZ	YDS	YDG	Hemolizin	Jelatinaz	Biyofilm OD (492 nm)
171	İdrar	DYB	<i>E. faecalis</i>	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
172	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	I	S	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
173	İdrar	KYB	<i>E. faecium</i>	S	S	S	S	R	R	S	I	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
174	Kan	DYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
175	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	I	I	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
176	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
177	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
178	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Pozitif	Negatif	Zayıf
179	Kan	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
180	İdrar	Dahiliye	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
181	İdrar	Üroloji	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
182	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	S	S	S	R	Negatif	Negatif	Zayıf
183	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Pozitif	Zayıf
184	Kan	CYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Pozitif	Zayıf
185	İdrar	KYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	İlmlı
186	İdrar	BCYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	I	S	R	R	R	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
187	Kan	CYB	<i>E. faecium</i>	R	R	R	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
188	İdrar	CYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
189	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	R	S	R	S	R	R	R	S	S	R	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf
190	İdrar	CYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	Negatif	Negatif	Zayıf
191	İdrar	Çocuk Sağlığı	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	Pozitif	Negatif	Zayıf
192	İdrar	Dahiliye	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
193	İdrar	Üroloji	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
194	İdrar	Anestezi	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
195	Kan	BCYB	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
196	İdrar	FTR	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Negatif
197	Kan	Nöroloji	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Pozitif	Negatif	İlmlı
198	Kan	CYB	<i>E. faecium</i>	R	R	S	S	R	R	S	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	İlmlı
199	İdrar	Enfeksiyon	<i>E. faecalis</i>	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	Negatif	Negatif	Zayıf
200	Kan	CYB	<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Negatif	Negatif	Zayıf

*V sıvısı-Vücut sıvısı, BOS-Beyin omurilik sıvısı

**KHD-Kadın Hastalıkları ve Doğum, DYB-Dahiliye Yoğun Bakım, BCYB-Beyin Cerrahi Yoğun Bakım, KYB- Kardiyoloji Yoğun Bakım, Göğüs H.-Göğüs Hastalıkları, KBB- Kulak Burun Boğaz, CYB-Cerrahi Yoğun Bakım, FTR-Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

***P-Penisilin, AM-Ampisilin, VA-Vankomisin, TEC-Teikoplanin, E-Eritromisin, CM-Klindamisin, TE-Tetrasiklin, CIP-Siprofloksasin, MXF- Moksifloksasin-MXF, LNZ-Linezolid, YDS-Yüksek Düzey Streptomisin, YDG- Yüksek Düzey Gentamisin

5. TARTIŞMA

İdrar yolu infeksiyonları, endokardit, intra abdominal ve pelvik infeksiyonlar, kateter ilişkili infeksiyonlar, cerrahi yara infeksiyonları ve merkezi sinir sistemi infeksiyonlarına sebep olan enterokoklar sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonların en önemli nedenlerindedir. Hayvan ve insanlarda oral kavitenin, normal barsak florasının, kadın genital yolunun doğal üyesi olan enterokoklar fırsatçı patojen olarak tanınırlar (Mohamed ve Huang 2007).

Birçok Enterokok türü tanımlanmasına rağmen insan infeksiyonlarında *E. faecalis* diğer Enterokok türlerine göre baskın olan türdür (Kuhn ve ark. 2003, Sood ve ark. 2008). Yurtdışında yapılan çalışmalarda *E. faecalis* %56 ile %76 arasında, *E. faecium* ise %24 ile %43,1 arasında değişik oranlarda bulunmuştur (Fernandes ve Dhanashree 2013, Kafil ve ark. 2013, Sreeja ve ark. 2012). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında ise diğer ülkelerde yapılan araştırmaların sonuçlarına uyumlu olarak *E. faecalis* kökenleri %63 ile %77, *E. faecium* kökenleri ise %23 ile %48 arasında değişiklik göstermektedir (Iraz ve ark. 2012, Altun ve ark. 2013, Ağuş ve ark. 2014). Gözübüyük ve ark. (2013) tarafından kan kültürü örneklerinden yapılan çalışmada farklı olarak 93 Enterokok kökeninin 61'i (%65,6) *E. faecium*, 32'si (%34,4) ise *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. Yaptığımız çalışmada da infeksiyon etkeni olarak kökenlerden *E. faecalis* %63, flora üyesi olan grupta ise *E. faecium* diğer türlere göre daha fazla (%48) izole edilmiştir.

E. faecalis ve *E. faecium* arasında direnç paternleri bakımından farklılıklar olması nedeniyle klinik infeksiyonlardan izole edilen kökenleri tür düzeyinde ayırt etmek ve duyarlılık testlerini gerçekleştirmek gerekmektedir (Hollenbeck ve Rice 2012, Yağcı ve ark. 2014). Doğal olarak klindamisin, florokinolon, trimetoprim-sulfametoksazol, düşük düzey aminoglikozid ve düşük düzey penisilin direncine sahip olan ve genetik madde aktarımı veya mutasyon sonucu edindikleri eritromisin, tetrasiklin, rifampin, kloramfenikol, nitrofurantoin, fusidik asit, yüksek düzey aminoglikozid (YDA), yüksek düzey florokinolon, beta-laktam ve vankomisin direncine sahip olan enterokoklar sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonlara artan oranlarda sebep olmakta ve günümüzün sorun teşkil eden bakterileri arasında yer almaktadır (Ertek ve ark. 2003, Scagnelli ve ark. 2001).

Enterokoklarda beta laktam direnci düşük afiniteli penisilini bağlayan proteinin (PBP5) beta laktamlara olan afinitesinde azalma ile ortaya çıkmakta ve yaygın olarak görülmektedir. Beta laktam direncinin bir diğer mekanizmasının da beta laktamaz üretimi olduğu bilinmektedir (Rice 2012, Sood ve ark. 2008). Daha önceleri ABD’de beta laktamaz üreten enterokoklar nadir olarak bildirilirken son yıllarda tüm dünyada izole edilmektedir (Yavuz ve ark. 2006). Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmaların çoğunda beta laktamaz üreten kökene rastlanmamıştır (Şirin ve Adiloğlu 2011, Kaçmaz ve ark. 2011, Yıldırım ve ark. 2007, Mamal Torun ve ark. 2005). Fakat Ak ve ark. (2012) tarafından yapılan araştırmada *E. faecalis* kökenlerinin %54,5’inde beta laktamaz aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da nitrosefin disk yöntemiyle beta laktamaz üretimi olmadığı tespit edilmiştir.

Penisilin veya ampisilin bakterisidal etkinin gerekmediği peritonit, yara ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir (Topçu ve ark. 2008). Endokardit ve bakteriyemi gibi ciddi sistemik infeksiyonlarda ise kombine tedaviler önerilmektedir (Çöleri ve Çökmüş 2008). d’Azevedo ve ark. (2006)’nın 455 Enterokok kökeni ile yaptıkları araştırmada %3,1, Rathnayake ve ark. (2012)’nin yaptıkları çalışmada ise %5,1 oranında ampisilin direnci bulunmuştur. Sreeja ve ark. (2012)’nin 128 Enterokok kökeni ile yaptıkları çalışmada ise penisilin, ampisilin direnci sırasıyla %47 ve %45 oranında tespit edilmiştir. Ülkemizdeki araştırmalara bakıldığında Şirin ve Adiloğlu (2011) penisilin ve ampisilin direnç oranlarını %28 olarak tespit etmişlerdir. Yıldırım ve ark. (2007) ise penisilin direncini %27,2, ampisilin direncini ise %18,5 olarak belirtmişlerdir. Kaçmaz ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada kökenlerin, penisilin ve ampisiline direnç oranlarını sırasıyla %27 ve %26 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tür düzeyinde incelendiğinde *E. faecalis*’in diğer kökenlere göre penisilin ve ampisiline karşı daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte ülkemizde kökenlerin tümünde ampisilin ve penisilin direnci saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (Kılıç ve ark. 2009, Cömert ve ark. 2007). Çaylan ve ark. (2004)’nin çalışmasında klinik örneklerden izole edilen kökenlerin %68,4’ünün ve fekal örneklerden izole edilenlerin ise %56,3’ünün penisiline dirençli olduğu bulunmuştur. Yavuz ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada penisilin direncinin *E. faecalis* için %46,4, *E. faecium* için %100 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda her iki gruptaki kökenlerin penisilin ve ampisilin direnci sırasıyla; infeksiyon etkeni grup için %38, %62, flora üyesi olan grup için ise %33 ve %63 oranında tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkeni kökenlerde

penisiline direnç flora üyesi kökenlere göre daha fazla görülürken ampisilin direnci için tam tersi bir durumla karşılaşmıştır. İnfeksiyon etkeni kökenlerde tür düzeyinde bakıldığında penisilin ve ampisilinin her ikisi içinde *E. faecium*'larda direnç *E. faecalis*'lere oranla daha fazla bulunmuş, sırasıyla %32 ve %35 olarak tespit edilmiştir.

Bakteri ribozomlarının 50S alt birimlerine bağlanarak protein sentezini engelleyen eritromisinler Gram pozitif kok ve basillere karşı etkili olan dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Protonotariou ve ark. (2010) araştırmalarında *E. faecalis*'de %67,6, *E. faecium*'de ise %85,4 oranında eritromisin direnci olduğunu bildirmişlerdir. Fernandes ve Dhanashree (2013) antibiyotik duyarlılıklarını inceledikleri Enterokok kökenlerinde en yüksek direncin eritromisine karşı olduğunu, 84 *E. faecalis* kökeninin %81'inin ve 51 *E. faecium* kökeninin ise % 90'ının direnç gösterdiğini belirtmişlerdir. Ülkemizde Cömert ve ark. (2007)'nin altı ve Kırdar ve ark. (2010)'nin 12 VRE kökeni ile yaptıkları çalışmada tüm kökenlerin eritromisine dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bizim hastanemizde Özarlan Kurtgöz (2013) tarafından yapılan çalışmada eritromisin direnci %69 olarak bulunmuştur. Bu araştırmalarla benzer şekilde çalışmamızda infeksiyon etkeni olan grupta %86, flora üyesi olan grupta ise %90 eritromisin direnci olduğu bulunmuş olup bizim hastanemizde Özarlan Kurtgöz (2013) tarafından yapılan çalışmadaki eritromisin direnç oranına (%69) bakıldığında yıllar içinde daha yükseldiği tespit edilmiştir. Şaşırtıcı olarak flora üyesi kökenlerde eritromisine direnç infeksiyon etkeni kökenlerden daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebinin flora üyelerinin yine hastalardan ve sağlık çalışanlarından izole edilmesi olabileceği bu tür çalışmaların çevre izolatları ile yapılmasının daha anlamlı sonuçlar doğuracağı sonucuna varılmıştır. İnfeksiyon etkeni kökenlerde *E. faecalis*'de %50 oranında eritromisine direnç tespit edilmiş olup daha önce hastanemizde yapılan çalışmayla benzer olarak (Özarlan Kurtgöz 2013) *E. faecalis* kökenlerinin *E. faecium* kökenlerine oranla eritromisine daha dirençli olduğu görülmüştür.

Tetrasklinler Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde proteinlerindeki peptid zincirinin uzamasını engelleyerek bakteriyostatik etki gösteren geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Tetrasiklin direnci enterokoklarda genetik materyal aktarımı yoluyla kazanılan dirence en tipik örnektir (Gözübüyük ve ark. 2013). 2002-2007 yılları arasında Yunanistan'da yapılan ve toplamda 2123 *E. faecalis* (1498) ve *E. faecium* (625) kökeninin antimikrobiyal direnç durumlarının araştırıldığı çalışmada *E. faecalis*'de %0,1,

E. faecium'da ise %8,2 oranında tetrasiklin direnci tespit edilmiştir (Protonotariou ve ark. 2010). Rathnayake ve ark. (2012)'nin yaptıkları çalışmada klinik izolatlarda %72,9 tetrasiklin direnci olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan araştırmalara bakıldığında Yıldırım ve ark. (2007) tarafından çalışmada enterokok kökenlerinin tetrasikline direnç oranı %8,3 olarak bulunmuştur. Şirin ve Adiloğlu (2011)'nin disk difüzyon ile antibiyotik duyarlılıklarını incelediği çalışmada tetrasikline %51 direnç olduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark. (2009)'nin pediatri servisinde yapmış olduğu çalışmada ise tüm kökenlerin tetrasikline duyarlı olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında zamanla enterokok kökenlerinin tetrasikline direncinin artış eğiliminde olduğu görülmüş ve bu araştırmalarla uyumlu olarak çalışmamızda kökenlerin %63'ünde tetrasiklin direnci tespit edilmiştir. Klinik örneklerden 2008 ile 2011 yılları arasında yine bizim hastanemizde izole edilen Enterokoklarla yapılan araştırmada tetrasiklin direnci %64 olarak tespit edilmiştir (Özarslan Kurtgöz 2013). Bizim çalışmamızda da tetrasiklin direncinin değişmediği ve infeksiyon etkeni olan grupta %67, flora üyesi olan grupta ise %59 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda infeksiyon etkeni kökenlerde tetrasikline direnç flora üyesi kökenlerden daha fazla bulunmuştur. İnfeksiyon etkeni kökenlerde *E. faecalis*'de %54 oranında direnç tespit edilmiş, *E. faecalis* kökenlerinin *E. faecium* kökenlerine oranla tetrasikline daha dirençli olduğu görülmüştür.

Enterokoklardaki düşük düzeydeki aminoglikozid direnci, hücre duvarının geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır; yüksek düzeyli direnç ise, ribozomal veya inaktive edici enzimler aracılığı ile olmaktadır. YDAD varlığında beta laktam-aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik bakterisidal etkisi ortadan kalkmaktadır. YDAD'li enterokoklar diğer antibiyotiklere de dirençli olabileceği için önemlidir.

Yurtdışında yapılan çalışmalara bakıldığında tüm kökenler için YDSD %14-%53, YDGD ise %13-%76 oranları arasında değişiklik göstermektedir. *E. faecalis* için YDSD %21-%50,4, YDGD ise %32-%53,5 oranları arasında görülmektedir. Özarslan Kurtgöz (2013) tarafından hastanemizde yapılan çalışmada YDGD oranı %40, YDSD oranı %63 olarak tespit edilmiş olup YDSD ve YDGD bakımından türler arasında farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda YDSD ve YDGD oranları diğer çalışmaların belirttiği aralıkta bulunmuş olup infeksiyon etkenlerinde YDSD oranı flora üyelerine göre daha fazla bulunmuştur. YDGD bakımından iki grupta istatistiksel olarak fark

bulunmamakla birlikte infeksiyon etkenlerinde daha fazla oranda bulunmuştur. Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda olduğu gibi *E. faecium* kökenlerindeki YDSD ve YDGD oranları *E. faecalis* kökenlerindekiyle daha fazla bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda bulunan YDAD oranları Çizelge 5.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. Yurtiçinde ve yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda kökenlerin yüksek düzey aminoglikozid oranları

Kaynaklar			Tüm Kökenler			<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
Ülke	Araştırmacı	Yıl	YDSD * (%)	YDGD ** (%)	YDAD *** (%)	YDSD * (%)	YDGD ** (%)	YDAD *** (%)	YDSD * (%)	YDGD ** (%)	YDAD *** (%)
Yurtdışı	Miroviç ve ark.	2002	-	-	-	50,4	52,3	43,7	75	68,7	62,5
	Moaddab ve ark.	2003	14	13	6	-	-	-	-	-	-
	d'Azevedo ve ark.	2006	-	24,8	37,8	-	-	-	-	-	-
	Protonotariou ve ark.	2010	-	-	-	48,9	45,6	-	69,1	51,2	-
	Kozuszkó ve ark.	2011	-	-	18,3	27,5	-	45,7	9,5	-	29,8
	Fernandes ve Dhanashree	2013	49,3	51,3	-	48	53,5	-	58,8	53	-
	Padmasini ve ark.	2014	53	76	-	21	32	-	27	39	-
Yurtiçi	Çaylan ve ark.	2004	41	51,5	30,5	18,4	28,9	10	45,2	64,2	38
	Meriç ve ark.	2004	-	-	-	13	22	-	41	67	-
	Kaçmaz ve ark.	2005	36	22	32	35	16	9	44	88	36
	Yavuz ve ark.	2006	-	-	-	29,7	35,7	25	88,8	66,6	55,5
	Yıldırım ve ark.	2007	19,8	9,9	-	-	-	-	-	-	-
	Şirin ve Adiloğlu	2010	16	23	-	-	-	-	-	-	-
	Özarslan Kurtgöz	2013	63	40	-	49,3	55	-	44,5	42,5	-
	Bizim çalışmamız	2015	35,3	23,5	-	31,7	12,9	-	41,2	40	-

*YDSD; yüksek düzey streptomisin direnci

**YDGD; yüksek düzey gentamisin direnci

***YDAD; yüksek düzey aminoglikozid direnci

Son zamanlarda enterokokların birçok ilaca direnç göstermeleri tedavide kullanılan antibiyotiklerin kısıtlanmasına neden olmuştur. Enterokoklardaki glikopeptid direncinin son yıllarda artması ile birlikte özellikle *E. faecium*'un birçok antibiyotiğe direnç göstermesi enterokokal infeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır (Çöleri ve Çökmüş 2008). Glikopeptid, penisilin ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç geni taşıyan enterokoklar ciddi infeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle vankomisin ve teikoplanin

gibi glikopeptid grubu antibiyotiklere kazanılmış ve indüklenebilir direnç içeren kökenlerin sayısı giderek artmıştır. (Mohamed ve Huang 2007).

VRE ilk defa 1988 yılında İngiltere’de Uttley ve ark. (1988) tarafından izole edilmiş, çok geçmeden Van B *E. faecalis* klinik izolatı ABD’de bildirilmiş ve daha sonra tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Ülkemizde ise ilk defa 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde izole edildiği bildirilmiştir (Vural ve ark. 1999). Yurtdışında Protonotariou ve ark. (2007) 2123 örnek ile yaptıkları *E. faecalis* (1498) ve *E. faecium* (625) kökeni içeren çalışmalarında otomatize sistem ile *E. faecalis* için %0,5, *E. faecium* için %9,6 oranında vankomisin direnci tespit etmişlerdir. Olawale ve ark. (2011) çalışmaya dahil edilen 118 hastadan izole edilen yedi enterokok kökeni ile yaptıkları duyarlılık testinde enterokoklar arasında %42,9 oranında vankomisin direncini olduğunu bildirmişlerdir. Fernandes ve Dhanashree (2013) yaptıkları araştırmada vankomisine dirençli 13 köken bulmuşlardır. *E. faecium* kökenlerinin %11,7 oran ile *E. faecalis* kökenlerine (%4,7) göre daha yüksek direnç gösterdiğini belirtmişlerdir. Oluwale ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil ettikleri bütün *E. faecium* kökenlerinin kotrimoksazole, ampisilin ve kloramfenikole dirençli olduğunu bulmuşlar, hiçbir kökende vankomisin direnci tespit etmemişlerdir. Chayakul ve ark. (2007)’nin yaptıkları çalışmanın bulgularına benzer sonuçlar bulmuşlardır. Rathnayake ve ark. (2012), Castillo-Rojas ve ark. (2013) klinik örneklerden ve sulardan izole ettikleri örneklerin antibiyotik duyarlılıklarını karşılaştırdıklarında klinik izolatların sudan izole edilen enterokok kökenlerine göre daha dirençli oldukları ve çoklu antibiyotik direncinin klinik izolatlarda daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir. Rathnayake ve ark. (2012)’nin yaptıkları çalışmada sulardan izole edilen *E. faecium* ve *E. faecalis* kökenlerinin tümünün vankomisine duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Klinik izolatlarda ise %3,4 vankomisin direnci tespit etmişlerdir. Kafil ve ark. (2013)’nin yaptıkları araştırmada *E. faecalis* suşlarında vankomisin direnci %16,3 olarak bulunmuş, *E. faecium*’un ise vankomisin direnç oranı %33,8 olarak belirtilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarında *E. faecalis* izolatlarının antibiyotiklere direnci *E. faecium*’dan yüksek bulunmuştur. Ülkemizde Efe ve ark. (2013) yoğun bakım ünitesinde yatan 112 hastadan izole edilen kökenlerle yaptıkları çalışmada %18,8 oranında VRE tespit etmişlerdir. Çaylan ve ark. (2004)’nin çalışmasında izole edilen kökenlerde vankomisine veya teikoplanine direnç saptanmamış fakat fekal kökenlerde %12,6 oranında orta duyarlılık tespit edilmiştir. Şirin ve Adiloğlu (2011) çalışmalarına dahil ettikleri 100

Enterokok kökeninden birinin orta duyarlı kalan tüm kökenlerin ise vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Yavuz ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada kökenlerin tamamını vankomisine duyarlı bulurken, Gözübüyük ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada ise izole edilen 93 Enterokok kökeninden sekiz *E. faecium* kökeninin vankomisin dirençli olduğu saptanmıştır. Ağuş ve ark. (2014)'nın yaptıkları üç yılı kapsayan karşılaştırmalı çalışmada *E. faecalis*'te 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direncini %0, %0,6, %0,4 ve teikoplanin direncini %0,5, %0,6, %0,7 olarak tespit etmiş olup yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada *E. faecium*'da ise 2011, 2012, 2013 yıllarında sırasıyla vankomisin direnci %17, %14, %7 ve teikoplanin direnci %17, %13, %5 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda otomatik sistem ile bakılan vankomisin direnç oranı %12 olarak bulunmuştur. İnfeksiyon etkeni kökenlerin flora üyesi kökenlere göre daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkeni kökenlerde otomatik sistem ile bakılan vankomisin direnç oranı *E. faecium*'larda %9, *E. faecalis*'lerde ise %4 oranında bulunmuştur. Gradyent difüzyon yöntemi ile yapılan incelemede ise vankomisin direnç oranı orta duyarlı olanlar da dirençli kabul edildiğinde %4,5 bulunmuştur. Otomatize sistem ile vankomisin direnci daha fazla kökende bulunmuştur Hastanemizde daha önce yapılan çalışmada (Özarlan Kurtgöz 2013) da otomatize sistem ile on kökende (%10) vankomisin direnci saptanırken gradyent difüzyon yöntemiyle beş (%5) kökende vankomisin direnci saptanmıştır. Böyle durumlarda vankomisin direnci saptanan kökenlerin gradyent difüzyon yöntemiyle doğrulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Linezolid 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe eden ve bakteriyostatik etki gösteren oksazolidon bir antibiyotiktir. Gram pozitif patojenlere karşı iyi aktivite gösteren linezolidler VRE'lerin tedavisinde kullanılmaktadır (Korten 2004, Vazquez-Guillamet ve Kollef 2014) Akhter ve ark. (2011)'nin çalışmasında linezolide direnç oranı %4, Protonotariou ve ark. (2010)'nin çalışmasında ise *E. faecalis*'de %0,3, *E. faecium*'da ise bu oran %1,6 olarak tespit edilmiştir. Yurtdışında Rathnayake ve ark. (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada linezolid direnci tespit edilmemiştir. Ülkemizde Kılıç ve ark. (2009) ve Gözübüyük ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmalarda benzer şekilde tüm kökenler linezolide duyarlı bulunmuştur. Fakat Ak ve ark. (2012) tarafından yapılan araştırmada *E. faecalis*'de %10,2, *E. faecium*'da ise %9,1

oranında linezolid direnci olduğu tespit edilmiştir. Özarslan Kurtgöz (2013) tarafından yapılan çalışmada *E. faecalis* kökenlerinde %14,3 oranında *E. faecium* kökenlerinde ise %71,5 oranında direnç bulunmuştur. Çalışmamızda *E. faecium* kökenleri *E. faecalis* kökenlerine göre linezolide daha dirençli bulunmuştur. İnfeksiyon etkeni kökenlerde linezolide direnç, flora üyesi kökenlerden daha fazla bulunmuştur. İnfeksiyon etkeni kökenlerde *E. faecalis*'lerin *E. faecium*'lara oranla daha duyarlı olduğu bulunmuştur.

Son yıllarda mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilmlerin infeksiyon hastalıklarındaki rolü oldukça dikkat çekicidir (Parsek ve Singh 2003). Biyofilm infeksiyonları insan vücudunun hem doğal bölgelerinde hem de sonradan implante edilen prostetik yüzeylerinde ortaya çıkabilmekte ve kronik infeksiyonlara yol açabilmektedir (del Pozo ve Patel 2007). Tıbbi cihazlarda biyofilm üretimi antibiyotiklere ve konak immun cevaba direncin artmasına ve enterokokal infeksiyonların devam etmesine ve ilerlemesine neden olmaktadır (Tsikrikonis ve ark. 2012). Hayvan modellerinde ise biyofilm infeksiyonlarının çok çeşitlilik gösterdiği ve birçok etken mikroorganizma tarafından şekillendiği yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Coenye ve Nelis 2010).

Biyofilm üretiminin prevalansı dünya genelinde değişiklik göstermektedir. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenleri virülans faktörleri bakımından incelendiğinde farklı paternlere sahip oldukları görülmüştür (Comerlato ve ark. 2013, Hasani ve ark. 2012, Sharifi ve ark. 2012). ABD'de Mohamed ve ark. (2004) klinik ve fekal izolatlardan tanımlanan *E. faecalis* suşlarının %93'ünün biyofilm oluşturduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada *E. faecalis*'in endokardite neden olan izolatlarının endokardit yapmayan izolatlarından daha fazla biyofilm ürettiği tespit edilmiştir. Japonya'da Seno ve ark. (2005) çalışmaya aldıkları idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *E. faecalis* kökenlerinin tümünün biyofilm ürettiğini bildirmişlerdir. Polonya'da klinik örneklerden toplanan *E. faecalis* izolatlarının %59'unun biyofilm ürettiği tespit edilmiştir (Dworniczek ve ark. 2005). Hindistan'da yapılan bir çalışmada araştırdıkları *E. faecalis* kökenlerinin %26'sının biyofilm ürettiği (Prakash, 2005), İtalyada ise Baldassarri ve ark. (2006)'nın yaptıkları çalışmada ortopedik infeksiyonlardan izole edilen *E. faecalis* kökenlerinin %96'sının biyofilm ürettiği bildirilmiştir. Bu verilere bakıldığında *E. faecalis*'in *E. faecium*'dan daha fazla biyofilm ürettiği ve biyofilm oluşumunun enterokokal infeksiyon patogeneğinde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da Enterokok türlerine

göre biyofilm üretiminin farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Biyofilm üreten kökenlerde gradiyent difüzyon yöntemiyle belirlenen vankomisin MİK değeri, biyofilm üretmeyen kökenlerdekinden daha yüksek bulunmuştur. Biyofilm üretimi pozitif olan flora üyesi kökenlerde moksifloksasin ve ampisiline direncin daha fazla, biyofilm üretimi negatif olan flora üyesi kökenlerde ise siprofloksasin ve penisilin duyarlılığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca flora üyesi grupta biyofilm üretiminin diğer gruba göre 3,67 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi. Böylece biyofilm üretiminin kökenlerin bazı antibiyotiklere direncini etkilediği ve florada bulunan bu bakterilerin uygun konak ortamı bulduğunda infeksiyona yol açabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

E. faecalis'e ait ebp pilusu ve Ace gibi yüzey proteinleri mevcuttur ve bu yüzey proteinleri sayesinde konakçı dokuları ve proteinlerine tutunma rolü üstlenirler ve sonuçta endokardit ve üriner sistem infeksiyon modellerinde olduğu gibi *in vitro* biyofilm oluşumu tetiklenmiş olur (Paganelli ve ark. 2012). Yapılan bazı çalışmalarda ilk adhezyon ve biyofilm üretiminin *esp* geni varlığından bağımsız olduğu bildirilmiştir (van Merode ve ark. 2006, Di Rosa ve ark. 2006). *Esp*'nin biyofilm oluşumundaki rolü ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (Garth ve ark. 2008). Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda *esp* geninin *E. faecalis* ve *E. faecium* da biyofilm üretimine gerekli ve yeterli olmadığını tespit etmişlerdir (Dworniczek ve ark. 2005, Ramadhan ve Hegedus 2005, Maestre ve ark. 2012). Raad ve ark. (2005)'nin yaptıkları çalışmada *esp* pozitif vankomisin dirençli *E. faecium* kökenlerinin biyofilm üretimi ile bağlantılı olmadığı belirtilmiştir. Kafil ve Mobarez (2015) yaptıkları çalışmada değişik hastanelerden alınan idrar yolu infeksiyonlarından toplanan kökenler arasında *esp* varlığı ile biyofilm oluşturma yetenekleri arasında bağlantı olmadığını ancak *esp* varlığı ile kökenlerin antibiyotik direncinin ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bazı araştırmacılar *esp*'nin biyofilm oluşumunu teşvik ettiğini bununla birlikte ek faktörlerin enterokoklarda biyofilm oluşumuna katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (Kafil ve Mobarez 2015, Upadhyaya ve ark. 2011, Moniri ve ark. 2013). Mohamed ve ark. (2004) biyofilm oluşumu için *esp*'nin gerekli olmadığını ancak *esp* varlığında daha fazla biyofilm üretildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada *E. faecalis*'e ait çeşitli genlerin tutunmayı ve biyofilm oluşumunu başlatıcı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Seno ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada *esp* pozitif kökenlerin *esp* negatif olanlara göre biyofilm oluşumu kapasitelerinin çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada biyofilm üretim kapasiteleri ile klinik durumlar (kateter ilişkili ve kateterden

bağımsız vakalar, polimikrobiyal ve monomikrobiyal vakalar, ateşli ve ateşsiz vakalar) arasında önemli farklılıklara rastlamamışlardır. Kristich ve ark. (2004)'nın yaptıkları bir çalışmada *esp* taşımayan bir kökenin abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşturduğunu göstermişlerdir.

Kristich ve ark. (2004) jelatinazın *E. faecalis* biyofilm formasyonunu arttırdığını söylerken, Tendolkar ve ark. (2004) Jelatinaz ve *esp*'nin biyofilm formasyonunda sinerjetik bir etkilerinin olmadığını savunmuşlardır. Kafil ve Mobarez (2015) yaptıkları çalışmada hemolizin ve jelatinazın varlığı veya yokluğunun biyofilm oluşumu üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir. Gülhan ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada hayvan ve insan kaynaklı Enterokok kökenlerinin biyofilm oluşumunu araştırmış, hayvan kaynaklı kökenlerin insan kaynaklı kökenlere göre daha fazla biyofilm oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine hayvan ve insan kaynaklı Enterokok kökenleri ile yapılan başka bir çalışmada Tsirikonis ve ark. (2012) *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları arasında biyofilm üretimini karşılaştırmış, diğer çalışmadan farklı olarak insan kaynaklı izolatların diğerlerine göre daha fazla biyofilm oluşturduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca *esp* geninin biyofilm oluşumu için gerekli olmadığını fakat biyofilm üretim oranı ile ilişkili olabildiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada hemolizin üretiminin insan klinik örneklerinin hayvan kaynaklı *E. faecalis* izolatlarına göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Ira ve ark. (2013) Hindistan'da 157 Enterokok kökeni ile yaptıkları çalışmada biyofilm üretimi ile *esp* geni arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, kommensal kökenlere göre klinik kökenlerde jelatinaz üretimi ve *esp* geninin varlığının daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 58 klinik kökenin 28'inde hem *esp* geni hem de biyofilm üretimi pozitif olarak tespit edilmiştir. *Esp* negatif 7 köken biyofilm oluştururken, 6 kökenin biyofilm üretmediği bildirilmiştir.

Dworniczek ve ark. (2012) *esp* ve jelatinazın gen ekspresyonu ile biyofilm oluşumu arasındaki ilişkinin net olmadığını belirtmişlerdir. Silanpaa ve ark. (2010) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *E. faecium* kökenlerinde *esp* yokluğunda biyofilm oluşumunun daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Heinkens ve ark. (2007) araştırmalarında ise *E. faecium* kökenlerinde *esp*'nin biyofilm oluşumu ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Seneviratne ve ark. (2013) tarafından yapılan başka bir çalışmada kültür ortamı bileşenlerine eklenen glukoz, karbon kaynağı, K vitamini gibi kinetiklerin *E. faecalis*'de biyofilm oluşumunu nasıl etkilediği araştırılmıştır. Araştırmacılar biyofilm üretimini

geleneksel olarak kullanılan TSB'a vitamin K, %2 glukoz eklendiğinde biyofilm oluşumunun arttırdığını tespit etmişlerdir. Chavez (2012) tarafından yapılan bir çalışmada da biyofilm oluşumunu desteklemek için glukozun önemli olduğu belirtilmiştir. Tendolkar ve ark. (2004) *esp*'nin *E. faecalis* biyofilm formasyonuna glukoz bağımlı bir şekilde katıldığını göstermişlerdir. Baldassari ve ark. (2001) biyofilm oluşumunda glukozun klinik örneklerden ve ortamdan izole edilen *E. faecalis*'ler için pozitif etkisi olduğunu fakat *E. faecium*'larda etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir.

Yine aynı çalışmada jelatinaz ve hemolizin üretimi VRE ve vankomisin duyarlı Enterokok kökenlerinde karşılaştırılmış ve iki grup arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada hemolizin üretimi %21, jelatinaz üretimi %19 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda infeksiyon etkeni grupta hemolizin üretimi, flora üyesi olanlardaki hemolizin üretimine göre daha fazla tespit edilmiştir. Türlerle göre incelendiğinde *E. faecalis* kökenlerinde hemolizin ve jelatinaz üretimi *E. faecium* kökenlerine göre daha fazla bulunmuştur. Hemolizin üretimi pozitif olan kökenlerde tetrasikline direncin daha fazla olduğu, hemolizin negatif olan flora üyesi kökenlerin ise moksofiloksasin ve siprofloksasine daha duyarlı oldukları, Jelatinaz negatif olan flora üyesi kökenlerin de penisiline daha duyarlı olduğu görülmüştür. Fernandes ve Dhanashree (2013) tarafından yapılan çalışmada kökenlerin %82'sinde hemolizin üretimi gözlemlenirken, % 40,6'sında jelatinaz üretimi tespit edilmiştir. Hemolitik aktivite tüm türlerde gözlemlenirken jelatinaz üretimi *E. durans* ve *E. avium*'da tespit edilmemiştir. Hemolizin üretimi *E. faecalis*'de %43,9, *E. faecium*'da ise %29,5 oranında tespit edilmiştir. *E. faecalis* kökenlerinin neredeyse %44'ünde hem hemoliz hem de jelatinaz üretimi olduğu bildirilmiştir. Tsirikonis ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada klinik *E. faecalis* izolatlarının %34,4'ünün jelatinaz ürettiğini ve klinik *E. faecium* izolatlarından hiçbirinde jelatinaz üretimi olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada Di Rosa ve ark. (2006)'nın yaptıkları çalışmadan çıkan sonuçlara benzer şekilde klinik *E. faecalis* izolatlarının %37'sinin jelatinaz ürettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda virülans faktörlerinden sadece hemolizin üretimi *E. faecium* kökenlerine göre *E. faecalis* kökenlerinde daha fazla bulunmuş olup jelatinaz ve biyofilm üretimi bakımından türler arasında fark olmadığı bulunmuştur.

Seno ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada klinik ve fekal kaynaklardan elde edilen jelatinaz pozitif ve jelatinaz negatif *E. faecalis* izolatları arasında biyofilm üretiminde

farklılık olmadığını, jelatinaz üretimi ile biyofilm oluşumu arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Di Rosa ve ark. (2006)'nın yapmış olduğu başka bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 83 *E. faecalis* ve 45 *E. faecium* kökeni arasında jelatinazın biyofilm oluşumu için gerekli olmadığı tespit edilmiştir. Her ne kadar genetik çalışmalar jelatinazın biyofilm oluşumunda gerekli olduğunu desteklese de epidemiyolojik çalışmalar denenmiş klinik izolatlar arasında jelatinaz ve biyofilm üretimi arasında bağlantı olmadığı sonucunu vermiştir (Mohamed ve Huang 2007). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak kökenlerdeki biyofilm üretiminin hemolizin ve jelatinaz üretiminden bağımsız olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızla benzer olarak normal flora ve etkenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Johansson ve Ramussen 2013) normal flora kökenlerinin infektif endokarditli hastalardan izole edilen *E. faecalis* izolatlarına oranla daha fazla biyofilm oluşturdıklarını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Johansson ve Ramussen (2013)'in yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu olarak flora üyesi kökenlerde biyofilm oluşumu %54 bulunurken, infeksiyon etkeni kökenlerde %23 olarak tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkeni kökenlerde tür düzeyinde bakıldığında *E. faecalis* kökenlerinin *E. faecium* kökenlerine oranla daha fazla biyofilm oluşturduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen kökenlerin hemolizin üretimi infeksiyon etkeni kökenlerde %26, flora üyesi kökenlerde ise %11 olarak bulunmuştur. İnfeksiyon etkeni kökenlerde *E. faecalis* kökenlerinin hemolizin üretimi *E. faecium*'lara oranla daha fazla bulunmuştur. Jelatinaz üretimi infeksiyon etkeni kökenlerde %15 olarak bulunurken, flora üyesi kökenlerde %10 olarak tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkeni kökenlerde *E. faecalis* kökenlerinin jelatinaz üretimi hemolizin ve biyofilm üretiminde olduğu gibi *E. faecium*'lara oranla daha fazla bulunmuştur.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak ve gaita örneklerinden flora üyesi olarak izole edilen Enterokok kökenlerinde biyofilm üretimi ile ilgili virülans faktörlerinin araştırılması ve birbiriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Kökenlerin tanımlama ve antibiyogramları Vitek 2 Otomatize sistem (BioMérieux, Fransa) ile vankomisin duyarlılığı otomatize sistem ile birlikte gradient difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin YDA duyarlılık durumları disk difüzyon yöntemi, beta laktamaz varlığı ise nitrosefin disk yöntemi (BectonDickinson, ABD) ile belirlenmiştir. Hemolizin, jelatinaz ve biyofilm üretimi gibi virülans faktörleri fenotipik yöntemlerle araştırılmıştır.

Flora üyesi ve infeksiyon etkeni Enterokok türlerinin en fazla dirençli olduğu antibiyotikler eritromisin, klindamisin olarak tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkeni Enterokok türleri klindamisin, siprofloksasin ve moksifloksasine, flora üyesi Enterokok türlerine göre daha dirençli, flora üyesindekiler ise ampisiline karşı infeksiyon etkenlerine göre daha dirençli bulunmuştur. *E. faecium* türlerinin *E. faecalis* türlerine göre penisilin, ampisilin, vankomisin, teikoplanin ve linezolide karşı daha dirençli olduğu saptanmıştır. *E. faecalis* türlerinin de *E. faecium* türlerine göre tetrasiklin ve eritromisine karşı daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. İnfeksiyon etkenlerinde YDSD oranı flora üyelerine göre daha fazla bulunmuştur. YDGD bakımından iki grupta istatistiksel olarak fark bulunmamakla birlikte infeksiyon etkenlerinde daha fazla oranda olduğu saptanmıştır. *E. faecium* kökenlerindeki YDSD ve YDGD oranları *E. faecalis* kökenlerindekiyle daha fazla bulunmuştur.

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan birçok araştırmaya benzer şekilde çalışmaya dahil edilen Enterokok kökenlerinin hiçbirinde beta laktamaz üretimi olmadığı tespit edilmiştir.

Otomatize sistem ile vankomisin direnci, gradiyent difüzyon yöntemine göre daha fazla kökünde bulunmuştur. Otomatize sistem ile vankomisin direnci belirlendiğinde gradiyent difüzyon yöntemiyle doğrulanması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

İnfeksiyon etkeni olanlarda otomatize sistem ile vankomisin MİK değerleri, flora üyesi olanlardaki vankomisin MİK değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

İnfeksiyon etkeni grupta hemolizin üretimi (%26), flora üyesi olanlardaki hemolizin üretimine (%11) göre daha fazla bulunmuştur. Çoklu değişken analizinde flora üyesi kökenlerde infeksiyon etkenlerine göre 3,67 kat daha fazla biyofilm üretiminin olduğu tespit edilmiştir. Biyofilm üretiminin flora üyesi enterokoklarda daha fazla bulunması bu bakterilerin uygun ortamı bulduklarında infeksiyona yol açabileceklerini düşündürmüştür Türle göre incelendiğinde *E. faecalis* kökenlerinde hemolizin ve jelatinaz üretimi *E. faecium* kökenlerine göre daha fazla bulunmuştur. Biyofilm üretiminin her iki Enterokok türünde farklı olmadığı tespit edilmiştir. Kökenlerin vankomisin MİK değerleri ile virülans faktörlerinden sadece biyofilm üretimi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmuş ve biyofilm üreten kökenlerde gradiyent difüzyon yöntemiyle belirlenen vankomisin MİK değeri, biyofilm üretmeyen kökenlerdekinden daha yüksek bulunmuştur. Biyofilm üretimi pozitif olan flora üyesi kökenlerde moksifloksasin ve ampisiline direnç, biyofilm üretimi negatif olan flora üyesi kökenlerde siprofloksasin ve penisilin duyarlılığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Hemolizin pozitif olan infeksiyon etkeni kökenlerin tetrasikline daha dirençli, hemolizin negatif olan flora üyesi kökenlerin ise moksifloksasin ve siprofloksasine daha duyarlı olduğu görülmüştür. Jelatinaz negatif olan flora üyesi kökenlerin penisiline daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Böylece virülans faktörlerinin kökenlerin bazı antibiyotiklere direncini etkilediği ve özellikle hemolizin üretiminin infeksiyon patogenezinde rol alabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Ağuş N, Şirin MC, Yılmaz N, Şamhoğlu P, Karaca Derici Y ve ark.** Klinik örneklerden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direncinin yıllar içindeki değişimi. *ANKEM Derg*, **2014**, s. 28(4):119-123.
2. **Ak S, Köroğlu M, Ak M.** The evaluation of antimicrobial susceptibility of urine enterococci with the Vitek 2 automated system in eastern Turkey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **2012**, s. 43(4): 986-991.
3. **Akan O.** "Klinik Mikrobiyoloji" kitabında *Enterococcus*, 9. Baskı. In: Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M, editors. *Manual of Clinical Microbiology Çeviri Editörü: Başustaoğlu A.* Ankara: Atlas Kitapçılık; **2009**, s. 430-42.
4. **Akhter S, Asna Z, Rahman M.** Prevalence and antimicrobial susceptibility of enterococcus species isolated from clinical specimens. *Mymensingh Med J*, **2011**, s. 20(4):694-649.
5. **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.
6. **Başustaoğlu AC.** Tıbbi Mikrobiyoloji. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller M. *Medical Microbiology* 6th ed. İstanbul, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti, **2010**, s. 243-246.
7. **Borgmann S, Niklas DM, Klare I, Zabel LT, Buchenau P. ve ark.** Two episodes of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* outbreaks caused by two genetically different clones in a newborn intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health*, **2004**, s. 207(4), 386-389.
8. **Bradley DJ, Huycke MM, Gilmore M.** Virulence of *Enterococci*. *Clinical Microbiology Reviews*, **1994**, 7(4):s. 462-478.
9. **Brown DF, Brown NM, Cookson BD, Duckworth G, Farrington M ve ark.** National glycopeptide-resistant enterococcal bacteraemia surveillance Working Group report to the Department of Health-August 2004. *J Hosp Infect*, **2006**, s. 62 (Suppl. 1):1-27.
10. **Castillo-Rojas G, Mazari-Hiri'art M, Ponce de Leo'n S, Amieva-Ferna'ndez RI, Agis-Jua'rez RA ve ark.** Comparison of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains isolated from water and clinical samples: Antimicrobial susceptibility and genetic relationships. *Plos one*, **2013**, s. 8(4):e59491.
11. **Chavez de Paz LE.** Development of a multispecies biofilm community by four root canal bacteria. *J Endod*, **2012**, s. 38(3):318-23.
12. **Chayakul P, Hortiwakul R, Ingviya N, Chayakul V.** Species distribution and antimicrobial susceptibility of enterococci in hospitalized patients in Southern Thailand. *Journal of Infectious Diseases and Antimicrobial Agents*, **2007**, s. 24(2):49-54.
13. **Coenye T, Nelis HJ.** In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation. *J. Microbiol. Methods*, **2010**, s. 83(2):89-105.
14. **Comerlato CB, Carvalho de Resende MC, Caierão J, d'Azevedo PA.** Presence of virulence factors in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* susceptible and resistant to vancomycin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **2013**, s. 108(5):590-595.
15. **Comert F, Kulah C, Aktas E, Ozlu N, Celebi G.** First isolation of vancomycin-resistant enterococci and spread of a single clone in a university hospital in northwestern Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2007**, s. 26(1): 57-61.
16. **Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ.** Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, **2004**, s. 34:24-28.
17. **Çöleri A, Çökmüş C.** Enterokok türlerinde glikopeptid grubu antibiyotiklere direncin moleküler mekanizmaları ve gen aktarım yolları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **2008**, s. 65(2):87-96.
18. **d'Azevedo P, Dias C, Teixeira L.** Genetic diversity and antimicrobial resistance of enterococcal isolates from Southern region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, **2006**, s. 48(1):11-6.
19. **de Fa'tima Silva Lopes M, Ribeiro T, Abrantes M, Figueiredo Marques JJ, Tenreiro R. ve ark.** Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci. *Int J Food Microbiol*, **2005**, s. 103(2):191-198.
20. **del Pozo JL, Patel R.** The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther*, **2007**, s. 82(2):204-209.
21. **Di Rosa R, Creti R, Venditti M, D'Amelio R, Arciola CR ve ark.** Relationship between biofilm formation, the enterococcal surface protein (Esp) and gelatinase in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *FEMS Microbiol Lett*, **2006**, s. 256(1): 145-150.

22. Dworniczek E, Wojciech L, Sobieszczanska B, Seniuk A. Virulence of Enterococcus isolates collected in Lower Silesia (Poland). *Scand J Infect Dis*, **2005**, s. 37(9): 630-636.
23. Dworniczek E, Piwowarczyk J, Bania J, Kowalska-Krochmal B, Walecka E ve ark. Enterococcus in wound infections: virulence and antimicrobial resistance. *Acta Microbiol Immunol Hung*, **2012**, s. 59:263-269.
24. Efe Iris N, Sayiner H, Yildirmak T, Simsek F, Arat M. Vancomycin-resistant Enterococcus carrier status in the reanimation units and related risk factors. *Am J Infect Control*, **2013**, s. 41(3):261-262.
25. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev*, **1993**, s. 6(4):428-442.
26. Erdem B. Hastane infeksiyonlarına yol açan bakteriler. In: Ustaçelebi Ş, editors, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **1999**, s.733-738.
27. Ertek M, Yazgı H, Aktaş A, Erol S, Taşyaran M. Vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu araştırılması ve diğer antimikrobiyallere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, **2003**, s. 17(4):447-451.
28. Feizabadi M, Maleknejad P, Asgharzadeh A, Asadi S, Shokrzadeh L ve ark. Prevalence of aminoglycoside-modifying enzymes among isolates of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium in Iran. *Microb Drug Resist*, **2006**, s. 12(4):265-268.
29. Fernandes SC, Dhanashree B. Drug resistance & virulence determinants in clinical isolates of Enterococcus species. *Indian J Med Res* 137, **2013**, s. 981-985.
30. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology*. **2009**, s. 155 (Pt 6):1749-57.
31. Foulquié Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol*, **2006**, s. 106(1):1-24.
32. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee [published erratum appears in *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, s. 17(4):214]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **1996**, s. 17:53-8.
33. Garth AJ, Swogger E, Wolcott R, deLancey Pulcini E, Secor P ve ark. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*, **2008**, s. 16:37-44.
34. Gözübüyük G, Uyanık MH, Hancı H, Aktaş O, Özbek A. Kan kültürlerinden izole edilen enterokokların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, **2013**, s. 27(3):107-112.
35. Gülhan T, Boynukara B, Çiftçi A, Ünlü Söğüt M, Fındık A. Determination of biofilm production, genotype and antibiotic resistance profiles of Enterococcus faecium isolates originated from dog, cat and human. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2015**, s. 21(4):553-561.
36. Hällgren A, Claesson C, Saeedi B, Monstein HJ, Hanberger H, Nilsson LE. Molecular detection of aggregation substance, enterococcal surface protein, and cytolysin genes and in vitro adhesion to urinary catheters of Enterococcus faecalis and E. faecium of clinical origin. *Int J Med Microbiol*, **2009**, s. 299(5):323-332.
37. Hasani A, Sharifi Y, Ghotaslou R, Naghili B, Hasani A ve ark. Molecular screening of virulence genes in high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolated from clinical specimens in Northwest Iran. *Indian J Med Microbiol* **2012**, s. 30: 175-181.
38. Hatt JK, Rafter PN. Role of bacterial biofilms in urinary tract infections. *Curr Top Microbiol Immunol*, **2008**, s. 322:163-192.
39. Heikens E, Bonten MJ, Willems RJ. Enterococcal surface protein Esp is important for biofilm formation of Enterococcus faecium E1162. *J Bacteriol*, **2007**, s. 189:8233-8240.
40. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*, **2012**, s. 3(5):421-569.
41. Ira P, Sujatha S, Chandra PS. Virulence factors in clinical and commensal isolates of Enterococcus species. *Indian J Pathol Microbiol*, **2013**, s. 56(1):24-30.
42. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*, **2012**, 26(4):176-180.
43. Ivanov IT, Boytcheva S, Mihailova G. Parallel study of thermal resistance and permeability barrier stability of Enterococcus faecalis as affected by salt composition, growth temperature and preincubation temperature. *J Therm Biol*, **1999**, s. 24:217-227.
44. Johansson D, Rasmussen M. Virulence factors in isolates of Enterococcus faecalis from infective endocarditis and from the normal flora. *Microbial Pathogenesis*, **2013**, s. 55:28-31.
45. Kaçmaz B, Aksoy A, Sirin M, Adiloğlu A. Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Comparison of five antimicrobial susceptibility tests in

- detecting high level aminoglycoside and vancomycin resistances in hospital acquired *Enterococcus* isolates. *Clin Lab*, **2011**, s. 57(3-4):157-162.
46. **Kaçmaz B, Aksoy A.** Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. *Int J Antimicrob Agents*, **2005**, s. 25(6): 535-538.
 47. **Kafil HS, Mobarez AM, Moghadam MF.** Adhesion and virulence factor properties of *Enterococci* isolated from clinical samples in Iran, Adhesion and virulence factor properties of *Enterococci* isolated from clinical samples in Iran. *Indian J Pathol Microbiol*, **2013**, s. 56:238-242.
 48. **Kafil HS, Mobarez AM.** Assessment of biofilm formation by enterococci isolates from urinary tract infections with different virulence profiles. *Journal of King Saud University, Science*, **2015**, Erişim: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jksus.2014.12.007>
 49. **Kiliç A, Bedir O, Tunç T, Beşirbellioğlu B, Eyigün C ve ark.** An outbreak of vanA genotype *Enterococcus faecium* in pediatric clinic of a training hospital. *Mikrobiyol Bul*, **2009**, s. 43(3):365-372.
 50. **Kirdar S, Sener A, Arslan U, Yurtsever S.** Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from haematological malignancy patients in a research hospital in Turkey. *Journal of Medical Microbiology*, **2010**, s. 59:660-664.
 51. **Klein G.** Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol*, **2003**, s. 88(2-3):123-131.
 52. **Koch S, Hufnagel M, Theilacker C, Huebner J.** Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. *Vaccine*, **2004**, s. 22(7):822-830.
 53. **Korten V.** Linezolid, *ANKEM Derg*, **2004**, s. 18 (Ek:2): 178-180.
 54. **Kozuszko S, Bialucha A, Bogiel T, Gospodarek E.** High level of aminoglycoside resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains. *Med Dosw Mikrobiol*, **2011**, s. 63(2):105-113.
 55. **Kristich CJ, Li T-H, Cvitkovitch DG, Dunny GM.** Esp-independent biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol*, **2004**, s. 186:154-163.
 56. **Kuhn I, Iversen A, Burman LG, Olsson-Liljequist B, Franklin A ve ark.** Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment- a European study. *Int J Food Microbiol*, **2003**, s. 88(2-3):133-145.
 57. **Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL ve ark.** Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2011**, s. 30(2):265-271.
 58. **Maestre JR, Aguilar L, Mateo M, Giménez MJ, Méndez ML ve ark.** In vitro interference of tigecycline at subinhibitory concentrations on biofilm development by *Enterococcus faecalis*. *J. Antimicrob Chemother*, **2012**, s. 67(5):1155-1158.
 59. **Mamal Torun M, Altinkum SM, Bahar H, Kocagöz S, Biçer P ve ark.** Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kökenlerinde genotipik ve fenotipik özelliklerin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **2005**, 35:153-158.
 60. **Marinho AR, Martins PD, Ditmer EM, d'Azevedo PA, Frazzon J. ve ark.** Biofilm formation on polystyrene under different temperatures by antibiotic resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from food. *Braz J Mikrobiol*, **2013**, 44(2):423-426.
 61. **Martinez S, Lopez M, Bernardo A.** Thermal inactivation of *Enterococcus faecium*: effect of growth temperature and physiological state of microbial cells. *Lett Appl Microbiol*, **2003**, s. 37(6):475-481.
 62. **Megran DW.** Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis*. **1992**, s. 15(1):63-71.
 63. **Meriç M, Rüzgar M, Gündeş S, Willke A.** Hastanede yatan hastalardan izole edilen Enterokok türleri ve antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem derg*, **2004**, s. 18(3):141-144.
 64. **Metan G, Zarakolu P, Unal S.** Rapid detection of antibacterial resistance in emerging Gram-positive cocci. *J Hosp Infect*, **2005**, s. 61(2):93-99.
 65. **Mirović V.** Antibiotic resistance in hospital strains of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Vojnosanit Pregl*, **2002**, 59(5):499-506.
 66. **Moaddab S, Rafi A.** Prevalence of vancomycin and high level aminoglycoside resistant enterococci among high-risk patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **2003** Dec;34(4):849-54.
 67. **Mohamed JA, Huang W, Nallapareddy SR, Teng F, Murray BE.** Influence of origin of isolates, especially endocarditis isolates, and various genes on biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun*, **2004**, s. 72:3658-3663.
 68. **Mohamed JA, Huang DB.** Biofilm formation by enterococci. *Journal of Medical Microbiology*, **2007**, s. 56:1581-1588.

69. **Moniri R, Ghasemi A, Moosavi SGA, Dastehgoli K, Rezaei M.** Virulence gene's relationship with biofilm formation and detection of *aac* (6')/*aph* (2'') in *Enterococcus faecalis* isolated from patients with urinary tract infection. *Jundishapur J. Microbiol*, **2013**, s. 6(5):e6244.
70. **Mundy L, Sahn D, Gilmore M.** Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. **2000**, s. 13(4):513-522.
71. **Nakajo K, Iwami Y, Komori R, Ishikawa S, Ueno T ve ark.** The resistance to acidic and alkaline environments of endodontic pathogen *Enterococcus faecalis*. *Int Congr Ser*, **2005**, s. 1284:191-192.
72. **Olawale, KO, Fadiora, SO, Taiwo, SS.** Prevalence of hospital-acquired enterococci infections in two primary-care hospitals in Osogbo, Southwestern Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases* **2011**, s. 5(2):40-6.
73. **Oluwole DM, Alegbeleye M, Ayeni LE, Famurewa O.** Virulence-Marker distribution and antibiotic resistance in *Enterococcus* spp. Isolated from Tertiary Health Care Facility in Ekiti State, Nigeria. *AU J.T*, **2013**, s. 16(4):247-254.
74. **Özarıslan Kurtgöz Ş.** Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinde vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. Uzmanlık tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hatay, **2013**.
75. **Padmasini E, Padmaraj R, Ramesh SS.** High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus* species in Chennai, India. Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal, **2014**, Article ID 329157, s. 5 Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/329157>
76. **Paganelli FL, Willems RJ, Leavis HL.** Optimizing future treatment of enterococcal infections: attacking the biofilm? *Trends Microbiol*, **2012**, s. 20:40-49.
77. **Parsek MR, Singh PK.** Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu. Rev Microbiol*. **2003**, s. 57:677-701.
78. **Prakash VP.** Clinical prevalence, identification and molecular characterization of enterococci. Doktora tezi, Pondicherry University, India, **2005**.
79. **Protonotariou E, Dimitroulia E, Pournaras S, Pitiriga V, Sofianou D ve ark.** Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in Greece between 2002 and 2007. *J Hosp Infect*, **2010**, s. 75(3): 225-227.
80. **Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY ve ark.** Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, *esp* gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**, s. 49(12): 5046-5050.
81. **Ramadhan AA, Hegedus E.** Biofilm formation and *esp* gene carriage in enterococci. *J Clin Pathol*, **2005**, s. 58(7):685-686.
82. **Rathnayake IU, Hargreaves M, Huygens F.** Antibiotic resistance and virulence traits in clinical and environmental *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates. *Systematic and Applied Microbiology*, **2012**, s. 35(5):326-333.
83. **Rice LB.** Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to-β Lactams, Glycopeptides, and Fluoroquinolones, Mayo Foundation for Medical Education and Research, **2012**, s. 87(2):198-208.
84. **Scagnelli M, Pellizer G, De Lalla F, D' Emilio A, Rasso M ve ark.** Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2001**, s. 20(9): 609-616.
85. **Seneviratne CJ, Yip JWY, Chang JWW, Zhang CF, Samaranayake LP.** Effect of culture media and nutrients on biofilm growth kinetics of laboratory and clinical strains of *Enterococcus faecalis*. *Arch Oral Biol*, **2013**, 58(10)1327-34.
86. **Seno Y, Kariyama R, Mitsuhashi R, Monden K, Kumon H.** Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. *Acta Med Okayama*, **2005**, s. 59:79-87.
87. **Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y.** Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis*, **2006**, s. 38(11-12):995-1000.
88. **Shankar V, Baghdayan A, Huycke M, Lindahl G, Gilmore M.** Infection-derived *Enterococcus faecalis* strains are enriched in *esp*, a gene encoding a novel surface protein. *Infect Immun*, **1999**, s. 67(1):193-200.
89. **Sharifi Y, Hasani A, Ghotaslou R, Varshochi M, Hasani A ve ark.** Survey of virulence determinants among vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from clinical specimens of hospitalized patients of northwest of Iran. *Open Microbiol J*, **2012**, s. 6:34-39.

90. **Sillanpää J, Nallapareddy SR, Singh KV, Prakash VP, Fothergill T ve ark.** Characterization of the *ebpfm* pilus-encoding operon of *Enterococcus faecium* and its role in biofilm formation and virulence in a murine model of urinary tract infection. *Virulence* **2010**, s. 1:236-246.
91. **Sirin M, Adiloğlu A.** Comparison of five antimicrobial susceptibility tests in detecting high level aminoglycoside and vancomycin resistances in hospital acquired *Enterococcus* isolates. *Clin Lab*, **2011**, s. 57(3-4):157-162.
92. **Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A.** Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res* **2008**, s. 111-121.
93. **Söyletir G, Çerikçiöğlü N.** Streptokok İnfeksiyonları. In: Willke T, Doganay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 2nd ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti, **2002**, s. 1497-508.
94. **SPSS Inc.** SPSS for windows. Version 22, SPSS Inc., Chicago, **2013**.
95. **Sreeja S, Sreenivasa Babu PR, Prathab AG.** The Prevalence and the Characterization of the *Enterococcus* Species from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2012**, s. 6(9):1486-1488.
96. **Stepanović S, Vucović D, Dakić I, Savić B, Švabić-Vlahović M.** A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Meth*, **2000**, s. 40(2):175-179.
97. **Stiles ME, Holzappel WH.** Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *Int J Food Microbiol*, **1997**, s. 36(1):1-29.
98. **Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Karagöl C, Turan P ve ark.** Antibiotic resistance among enterococci isolated from clinical samples at Trakya University Hospital in the last two years. *Mikrobiyol Bul*, **2005**, s. 39(1):133-135.
99. **Tendolkar PM, Baghdayan AS, Gilmore MS, Shankar N.** Enterococcal surface protein, Esp, enhances biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun*, **2004**, s. 72:6032-6039.
100. **Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M.** Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2008**, s.2057-2065.
101. **Tsikrikonis G, Maniatis AN, Labrou M, Ntokou E, Michail G ve ark.** Differences in biofilm formation and virulence factors between clinical and fecal enterococcal isolates of human and animal origin. *Microbial Pathogenesis*, **2012**, s. 52: 336-343.
102. **Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS),** Bulaşıcı Hastalıklar Tanı Rehberi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:934, Ankara, **2014**.
103. **Upadhyaya GPM, Lingadevaru UB, Lingegowda RK.** Comparative study among clinical and commensal isolates of *Enterococcus faecalis* for the presence of *esp* gene and biofilm production. *J. Infect. Dev. Ctries*, **2011**, s. 5(5):365-369.
104. **Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC.** Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*, **1988**, s. 1(8575-6):57-58.
105. **Van den Berghe E, De Winter T, De Vuyst L.** Enterocin A production by *Enterococcus faecium* FAIR-E 406 is characterised by a temperature- and pH-dependent switch-off mechanism when growth is limited due to nutrient depletion. *Int J Food Microbiol*, **2006**, s. 107(2):159-170.
106. **van Merode AE, van der Mei HC, Busscher H.J, Krom BP.** Influence of culture heterogeneity in cell surface charge on adhesion and biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol*, **2006**,188(7):2421-2426.
107. **Vazquez-Guillamet C, Kollef M.** Treatment of gram-positive infections in critically ill patients. *BMC Infectious Diseases*, **2014**, s. 14:92.
108. **Vural T, Şekerciöğlü A, Ögünç D.** Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *Ankem Derg*, **1999**, s. 13(1):1-4.
109. **Yağcı S, Pehlivan A, Yücel M, Özışık A, Önde U ve ark.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* türlerinin antibiyotik direnç oranları. *ANKEM Derg*, **2014**, s. 28(Ek 1)
110. **Yavuz MT, Şahin İ, Öztürk E, Behçet M, Kaya D.** Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen *Enterococcus* türlerinin insidansı ve antibiyotik direnç profilleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **2006**, s. 36(4):195-199.
111. **Yildirim M, Sencan I, Ozdemir D, Oksüz S, Yilmaz Z ve ark.** Vancomycin and high-level aminoglycoside resistant *Enterococcus* carriage and the risk factors related to resistance in hospitalized patients. *Mikrobiyol Bul*, **2007**, s. 41(2):271-277.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Antakya’da doğdu. İlköğrenimini Haydar Mursalođlu İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2007 yılında mezun oldu. 2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı.