

Enterokoklarda Fluorokinolon ve Vankomisin Direncinin Araştırılması

Nail ÖZGÜNEŞ (*), Saadet YAZICI (**), Yüksel AKSOY (***), Fatma SARGIN (***)

ÖZET

Çalışmamızda Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen muayene maddelerinden hastalık etkeni olarak izole edilen 79 Enterokok suşu (52'si idrar, 12'si yara-abse, 5'i kan, 5'i vajinal ifrazat, 2 kateter, 2 endotrakeal tüp, 1 boğaz ifrazatı) fluorokinolon grubu antibiyotiklere (ofloksasin, siprofloksasin) ve vankomisine direnç durumları standart disk difüzyon (NCCLS'ye göre) metodu ile incelenmiştir. Elde edilen suşlarda fluorokinolonlara % 15.78 oranında direnç belirlendiği halde, vankomisine direnç saptanmamıştır.

Buna göre, fluorokinolonların bu grup bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yer alabilecek antibiyotiklerden olduğu görülmektedir. Duyarlılık testlerinin yapılamadığı durumlarda velve klinik tedavi başarısızlığı halinde vankomisinin halen ideal bir seçenek olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: Enterokoklar, fluorokinolonlar, vankomisin

SUMMARY

Resistance to Fluoroquinolons and Vancomycine at Enterococci Isolates

In this study, 79 strains of Enterococci isolated from samples of surgical and internal clinics, are searched for the resistance to fluoroquinolons and vancomycine according to NCCLS by disc diffusion method. Resistance rate was % 15.78 for fluoroquinolons whereas not at all for vancomycin.

In conclusion, fluoroquinolons can be situated on the therapy of infectious disease due to this bacteria. If the susceptibility tests could not be performed and/or in the event of failed threatment vancomycine is still and ideal choosing.

Key words: Enterococci, fluoroquinolons, vancomycine

Hastane infeksiyonlarının en sık nedenlerinden biri olan ve aynı zamanda altta yatan hastalığı olanlarda ciddi infeksiyonlara yol açan enterokokların artan direnç sorunu ile dikkati çektiği bilinmektedir. Enterokoklarda vankomisine giderek artan oranda direnç bildirilmektedir. Bu çalışmada amacımız, enterokokların neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavisinde başvurulabilecek ilaç grubunda bulunan fluorokinolonlara ve henüz ülkemizde seyrek olarak bildirilen vankomisine direnci saptamak idi.

MATERYAL ve METOD

Merkez bakteriyoloji laboratuvarına Ocak 1999 ve Nisan 2000 tarihleri arasında gönderilen çeşitli hastalık materyallerinde üreyen, koyun kanlı agarda alfa ya da nonhemolitik koloniler oluşturan Gram pozitif kok görünümünde olan bakterilerde optokin hassasiyetine bakılmış ve optokine dirençli suşlara Streptest (Abbott-Murex) uygulanmış, Grup D lipotei-

koik asit antijeni pozitif bulunan ve endo besiyerinde üreme gösteren 79 suş çalışmaya dahil edilmiştir. Mevcut suşlara safralı eskülinli agarda üreme, % 6.5 NaCl'de üreyebilmeleri ve PYR deneyi uygulanarak enterokok ve non enterokok olmak üzere ayırımları yapılmıştır. İdentifikasyonu yapılan bakterilere disk difüzyon yöntemi ile (NCCLS'ye uygun olarak) antibiyotiklere olan hassasiyetleri incelenmiştir.

BULGULAR

79 suşun 52'si idrar, 12'si yara-abse materyali, 5'i kan 5'i vajinal ifrazat, 2'si kateter, 2'si endotrakeal tüp, biri boğaz ifrazatından izole edilmiştir. Enterokoklar gözönüne alındığında, 79 suşun 12 (% 15.78)'si siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Bu suşların hiç birisinde vankomisine direnç saptanmamıştır. Dirençle materyel cinsi arasında ilişki görülmezken, fluorokinolon direnci gösteren tüm suşlar hastanede yatmakta olan hastalardan izole edilmiş ve servislere dağılımları incelendiğin-

de, anlamlı bir yoğunlaşma gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Hücre duvarlarında grup D lipoteikoik asit antijeni içeren streptokoklar 1980'li yıllara kadar "D grubu streptokoklar" adı altında toplanmakta iken, daha sonra bu grup içinde bulunan enterokoklar farklı yapılarından dolayı ayrı bir genus olarak incelenmeye başlanmıştır (1). D grubu streptokok başlığı altında ise şu an yalnız iki tür (*S bovis* ve *S equinus*) bulunmaktadır. *S equinus* insan infeksiyonlarından nadiren izole edilmesine karşın *S bovis* kolorektal malignansisi (daha az sıklıkla başka kolon hastalıkları) bulunan hasta grubunda bakteriyemi ve bu grupta prostatik kalp kapakları bulunanlarda endokardit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar (2). Enterokokların aksine penisiline sıklıkla hassas olan bu streptokoklar eskulini hidrolize edememeleri, % 6.5'lük NaCl'li ortamda ürememeleri ve pyrolidonyl arylamidase (PYR) oluşturmamaları ile enterokoklardan ayrılmaktadırlar (3).

Enterokoklar ise nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak D grubu streptokoklara göre çok daha fazla sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. ABD'de son 6 yılda nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak izole edilen infeksiyon amillerinde ikinci sırayı almakta ve tüm nozokomiyal sepsis etkenleri içinde üçüncü sıklıkla karşılaşılmaktadır (2). 10-45°C'de üreyebilmeleri, eskulini hidrolize etmeleri, % 6.5 NaCl'lü ortamda ve % 40 safralı besiyerinde üreyebilmeleri ve PYR üretiminin bulunması ile diğer streptokoklardan ayrılabilen enterokoklar komplike üriner sistem infeksiyonları bakteriyemi, endokardit, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, yara ve yumuşak doku infeksiyonları, neonatal sepsis ve nadiren menenjit yapabilir. En sık üriner sistem infeksiyonlarından izole edilmekte, üriner sisteme yönelik girişimler veya yapısal anormalliklerle birliktelik göstermektedir (2). İmmün supresyon, diabetes mellitus, prematürite, malignansi, infekte dekubitis yaraları, gastrointestinal, üriner sistem ya da respiratuar yollara uygulanan girişimler, uzun süreli hospitalizasyon, anti-enterokokkal aktivitesi kısıtlı geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımı enterokok infeksiyonlarına zemin hazırlayıcı faktörlerdir.

Enterokoklardaki penisilin ve ampisilin direnci, bakteri duvarındaki penisilin bağlayıcı protein 5'in penisilin, ampisilin ve diğer beta laktam antibiotiklere affini-

tesinin azalması sonucu gelişmektedir. Son iki dekada enterokokların indüklenebilir özellik taşıyan ve plasmid aracılığı ile aktarılabilen beta laktamaz sentez edebildikleri bilinmektedir.

Aminoglikozidlere direnç 2 şekilde incelenebilir: Düşük seviyeli aminoglikozid direnci, hücre duvarı permeabilitesindeki azalmaya bağlıdır. Yüksek seviyeli aminoglikozid direnci ise iki mekanizma ile olmaktadır; ribozomal mutasyonla oluşan direnç sadece streptomisine karşıdır ve plasmid aracılığı ile aktarılamaz. Ancak, diğer aminoglikozidlere plasmid kaynaklı aminoglikozid modifiye edici enzimlerle gelişir. Gentamisin direnci 6 adenil transferaz enzimidaki modifikasyon sonucunda gelişir ve diğer aminoglikozidleri de etkisiz kılar. Bununla beraber, yine plasmid kaynaklı aminoglikozid fosforilize edici enzimler de bazı suşlarda izole edilmektedir (3). Sulfonamidler, in vitro şartlarda enterokoklara etkili görünmekle beraber bakteriler, in vivo şartlarda bu antibiyotik grubuna dirençlidirler.

1980'den beri artan sıklıkla vankomisin direnci de bildirilmektedir. Glikopeptidlere direnç VanA, VanB ve VanC enzimleri aracılığı ile olmaktadır. En sık görülen enzim VanA'dır. VanA ve VanB plasmid kaynaklı, VanC ise kromozomaldır. VanC *E. coli* ile *E. gallinarum*'da bulunmakta, vankomisine düşük seviyeli direnç göstermekte ve bu suşlar teikoplanine hassas bulunmaktadırlar. VanA, vankomisin ve teikoplanine etkili iken, VanB vankomisini parçalamakta ancak teikoplanine etkisi bulunmamaktadır. Vankomisin dirençli enterokok infeksiyonlarında giderek artış gözlenmektedir; 1989'da enterokoklara bağlı nosokomiyal infeksiyonlarda % 0.3 sıklıkta iken, 1993 yılında bu oran % 7.9'a çıkmıştır ve bu artış devam etmektedir (2).

Siprofloksasin, ofloksasin gibi fluorokinolonlar enterokoklara karşı in vitro aktif ajanlardır ve üriner infeksiyonlarda kullanılabilirler. Ama, genel olarak enterokok infeksiyonlarına etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir ve bazı merkezlerden bildirilen artan direnç oranları florokinolonların çekiciliğini kaybetmesine yol açmıştır. Sparfloksasin, levofloksasin, grepofloksasin, trovafloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinden in vitro olarak daha aktif ajanlardır. Ancak, bunların da siprofloksasine dirençli suşlarda etkinlikleri azalır (1-3).

Enterokok suşlarının direnç paternlerini bildiren pek çok yayın mevcuttur. Fluorokinolonların direncini

belirlemede siprofloksasin ile sınırlı kalmamızın nedeni ülkemizde kullanıma giren ve kullanımı yaygınlaşan fluorokinolon preparatının az oluşudur. Gatifloksasin, travofloksasin, sparfloksasin halen ülkemizde kullanıma girmemiş olup, levofloksasin ise çok kısa bir süre önce kullanıma girmiştir. Gatifloksasinin *E. faecalis*, stafilkoklar, *E. coli* ve *Enterobacter cloacae*'ya karşı diğer fluorokinolonlardan daha aktif olduğu bildirilmektedir (4). Bir başka çok merkezli çalışmada, yalnız vankomisine duyarlı *E. faecalis*'e karşı fluorokinolonların orta aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir (6).

Siprofloksasin ve ofloksasinin antibakteriyel spektrumunun gatifloksasin ile kıyaslandığı bir çalışmada, gatifloksasinin stafilkoklara, streptokoklara, pnömokoklara ve enterokoklara karşı 2-4 kat daha potent olduğu bulunmuştur (5). Ülkemizde ise Pahsa ve ark.'nın (8) çalışmasında, *E. faecalis* suşlarında siprofloksasine direnç oranı % 16.8 bulunmuştur. Derbentli ve ark. (9) enterokokların direnç oranlarını siprofloksasin için % 83, norfloksasin için % 48.7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmadaki yüksek direnç oranı, suşların hematoloji ve onkoloji hastalarından izole edilmiş olmasından ileri gelebilir. Pahsa ve ark.'nın bildirdikleri direnç oranı ise çalışmamızla uyumlu görülmektedir.

Bir çalışmada, levofloksasin ve siprofloksasinin *enterobacteriaceae* familyası izolatlarına karşı benzer aktivite gösterdiği *E. faecalis*'e karşı ise levofloksasinin daha aktif olduğu bildirilmektedir (7). Son zamanlarda ABD'deki çoğu hastanede vankomisine dirençli enterokokların (VRE) nozokomial infeksiyonlarda, metisiline dirençli stafilkoklar ve çapraz direnç gösteren Gram negatif basillerden daha sıklıkla izole edildikleri bildirilmektedir. İlk olarak 1986'da Avrupa'da, 1988'de ise ABD'de VRE'ler saptanmıştır. Bu suşların aynı zamanda multidirençli olmaları dikkati çekmektedir, ki bu da mortalite oranını doğal olarak artırmaktadır. Duyulan endişenin kaynağını oluşturan vankomisine ve beta laktamlara direnç yanında bu türlerin tetrasiklinler, kloramfenikol ve fluorokinolonlara karşı in vitro duyarlı olabilmelerine karşın tedavi esnasında erken dönemde direnç gelişimi, güvenilir tedavi olanaklarını kısıtlamaktadır (10).

Literatür bilgilerimiz VRE nin yayıldığı göstermektedir. 1989'da VRE olgularının bildirildiği New York'taki hastane sayısı 1 iken, Ekim 1999'da bu sayı 361'e yükselmiştir (birkaçı toplumdaki edinilmiş). Bunlardan

elde edilen 23 suşun % 83 ünde bütün antibiyotiklere direnç olması dikkati çekmiştir. VRE türlerinin genetik analizi, bundan bir transpozonun sorumlu olduğunu düşündürmektedir (10). Bütün bunlara rağmen, halen ülkemizde VRE bildirimleri yok gibidir. Pahsa ve ark. 113 *E. faecalis* suşunda vankomisine hiç direnç görülmediğini bildirmişlerdir (8). Derbentli ve ark. (9) ise hematolojik ve onkolojik hasta grubu alınmasına rağmen suşların hiçbirinde yüksek düzeyde direnç görülmediği ifade etmiştir. % 32.3 orta direnç görülmesi ise ülkemizde VRE'lerin öncülleri olabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Diğer yandan çalışmamızda elde ettiğimiz suşların hiçbirinde agar disk difüzyon yöntemi ile vankomisine direnç saptanmamıştır. Alınan bu sonuçlar ülkemiz açısından sevindiricidir. Gelecekte yoğun VRE endişesi taşımamamız için rasyonel antibiyotik kullanımında azami duyarlılığı göstermeli, özellikle vankomisinde uygun olmayan endikasyonlarda kullanmamalıyız.

KAYNAKLAR

1. **Barbara E:** Murray; Enterococci: Gorbach, Bartlett, Blacklow Infectious Disease 1415-1420, 1992. W.B. Saunders Company; Philadelphia.
2. **Robert C, Moellering Jr:** Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious diseases fifth edition 2:2147-2156, 2000. Churchill Livingstone; Philadelphia.
3. **Koneman W, Stephen D. Allen, William M. Jonda, Paul C:** Streptococci, Enterococci and the Streptococcus like bacteria; Elmer Schreddenberger, Washington C Winn Jr: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology fifth edition 1997: 577-603 Lippincott; Philadelphia
4. **Tsurumaki Y, Manda H, Takei M, Hosaka M:** In vitro antimicrobial activity of Gatifloxacin against 873 clinical isolates from respiratory tract, urinary tract and surgical infections during 1997-1998 in Japan; J. Antimicrobial Chemotherapy 45:685-689, 2000.
5. **Fung-Tome JC, Gradelsk E, Valora L, Kolek B, Benner DP:** Comparative killing rates of fluoroquinolones and cell wall active agents; Antimicrobial Agents Chemotherapy 44:1377-1380, 2000.
6. **Lewis MT, Jones RN:** Activity of Macrolides, Lincosamins Streptogramins and fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae and Enterococci isolates from the Western Hemisphere: Example of International Surveillance (SENTRY Antimicrobial surveillance programme) in the development of new drugs: Braz J Infect Dis 4:15-21, 2000.
7. **Fung-Tome J, Minassian B, Kolek B, Washo T, Huczko E, Bonner D:** In vitro antibacterial spectrum of a new broad-spectrum 8-metoxi fluoroquinolone, gatifloxacin. J Antimic Chemother 45:437-446, 2000.
8. **Pahsa A, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Özsoy MF:** Enterococcus faecalis suşlarının antibiyotik duyarlılıkları 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur.
9. **Derbentli S, Katrancı H, Nakipoğlu Y:** Yoğun bakım hematoloji ve onkoloji ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen Enterococcus türlerinde antimikrobiyal maddelere direnç. 9: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde Poster olarak sunulmuştur.
10. **Heidi M, Hogman MD, Larry J. Strausbaugh MD:** Vancomycin resistant Enterococci Postgraduate Medicine 99:5, 1996.