

HASTANEDE YATAN HASTALARDA VANKOMİSİN VE YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENÇLİ ENTEROKOK KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF VANCOMYCIN AND HIGH LEVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANT ENTEROCOCCI COLONIZATION IN THE HOSPITALIZED PATIENTS

*Cumhur ÖZKUYUMCU**, *Özgen KÖSEOĞLU**, *Ayfer GÜNALP**

ÖZET: Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yatan 372 hastadan alınan rektal sürüntü örneklerinde vankomisin ile yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin dirençli enterokokların prevalansı ve bunlarla ilişkili olabilecek faktörler araştırılmıştır. Çalışmada, rektal sürüntü örneklerinin 264'ünden enterokok (%70.9) izole edilmiş ve yapılan tür tayininde bu suşların 136'sının *E.faecalis* (%51.6), 86'sının *E.faecium* (%32.5), 14'ünün *E.hirae* (%5.3), 10'unun *E.raffinosis* (%3.8), 9'unun *E.durans* (%3.4), 7'sinin *E.gallinarum* (%2.6) ve 2'sinin de *E.avium* (%0.8) olduğu belirlenmiştir. İzole edilen enterokokların 30'unda (%11.4) yüksek düzeyde aminoglikozid direnci saptanırken, vankomisin dirençli enterokok izole edilmemiştir. Yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonu ile diyabet, malignensi, sistemik kortikosteroid kullanımı, cerrahi girişim, yoğun bakım ünitesinde yatma, hastanede yatma süresi, lavman yapılması ve sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, buna karşılık tek veya kombine antibiyotik, penisilin grubu antibiyotik, aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımının yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.046$, $p=0.016$, $p=0.025$).

Anahtar kelimeler: Enterokok, yüksek düzey aminoglikozid direnci, vankomisin direnci, rektal kolonizasyon.

SUMMARY: In the present study, in order to investigate the prevalence of high-level streptomycin, gentamicin and vancomycin resistant enterococci colonization and the potential risk factors for colonization, rectal swab samples collected from 372 hospitalized patients in Hacettepe University Hospital. Enterococci were isolated from 264 (70.9%) of specimens and identified as follows; 136 *E.faecalis* (51.6%), 86 *E.faecium* (32.5%), 14 *E.hirae* (5.3%), 10 *E.raffinosis*, 9 *E.durans* (3.4%), 7 *E.gallinarum* (2.6%) and 2 *E.avium* (0.8%). Thirty strains (11.4%) were detected as high level aminoglycoside resistant

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

(HLAR), however no vancomycin resistance in enterococcus strains were shown. The correlation between the colonization of HLAR enterococci and diabetes mellitus, malignancy, systemic corticosteroid therapy, cephalosporine group antibiotic therapy, hospitalization period, enema and surgical procedures, was found statistically insignificant, whereas the relationship was found statistically significant between the usage of single or combined antibiotic therapy, penisilin and aminoglycoside group antibiotic therapy and colonization of HLAR enterococci ($p=0.005$, $p=0.046$, $p=0.016$, $p=0.025$, respectively).

Key words: Enterococci, high level aminoglycoside resistance, vancomycin resistance, rectal colonization.

GİRİŞ

Enterokoklar toprakta, suda ve birçok canlınin normal florasında bulunurlar^{1,2}. İnsan gastrointestinal sisteminin normal flora elemanı olmalarına karşılık önemli enfeksiyonlara da neden olabilirler. Yatan veya ayaktan takip edilen hastalarda üriner sistem enfeksiyonları, endokardit, yara enfeksiyonları ve karın-içi enfeksiyonlar enterokoklar tarafından oluşturulan başlıca enfeksiyonlardır³⁻⁶. Uzun yıllar enterokok enfeksiyonlarının endojen kaynaklı olduğunun düşünülmesine rağmen, son yapılan çalışmalar bu görüşün aksi yönündedir ve enterokok enfeksiyonlarının ekzojen kaynaklı olduğunu göstermiştir⁷. Özellikle hastanede yatan hastalarda ve diyaliz hastalarında görülen enterokok enfeksiyonları, hastane enfeksiyonları arasında da iki veya üçüncü sırada yer almaktadır⁷⁻¹⁰.

Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (HLAR) ve vankomisin direnci son yıllarda tanımlanmış olup tedavide ciddi problemler ortaya çıkarmaktadır. Enterokokların yüksek düzeyde streptomisin (HLSR) ve kanamisin direnci göstermesi yaygın olup uzun yıllardır bilinmektedir. Buna karşılık yüksek düzeyde gentamisin direnci (HLGR) son on yıl içinde ortaya çıkmış ve tedavide sorunlar yaratmıştır^{11,12}. Vankomisin direnci gösteren ilk enterokok ise 1980'li yıllarda izole edilmiştir⁷.

Değişik ülkelerde dirençli enterokoklar ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşılık yurdumuzda bu konu ile ilgili çalışma sayısı çok fazla değildir ve enterokokların rektal kolonizasyonunu hakkında yeterli veri yoktur. Bu nedenle, çalışmamızda öncelikle rektal sürüntü örneklerinden enterokok izolasyonu hedeflenmiş, daha sonra izole edilen enterokokların vankomisin ve aminoglikozid direncinin araştırılması planlanmış ve ayrıca dirençli enterokok kolonizasyonunda etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde yatan ve hastanede yatış süresi 72 saati geçen hastalar üzerinde planlanmıştır. Hastanenin

tüm servisleri ve yoğun bakım üniteleri çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm örnekler 1 Aralık 1996 1 Ocak 1997 tarihleri arasında alınmıştır. Alınacak örnek sayısı ve servislere dağılımı bir önceki senenin hasta yatış rakamlarına göre hesaplanmıştır.

Hastalara ait temel demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, yatış tarihi vb) kaydedilmiştir. Örnek alımı ile eş zamanlı olarak yapılan bu bilgi toplama işlemi sırasında, hastanın yatış nedeni, altta yatan hastalık, uygulanan cerrahi işlemler, uygulanan tedavi ve yapılan diğer tıbbi girişimler konusunda bilgiler de kaydedilmiştir.

Örneklerin çoğu (%90) araştırmacılar tarafından, diğerleri ise servis doktorları tarafından toplanmıştır. Alınan örnekler Enterokokosel buyyon (BBL) içinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Laboratuvarda Enterokokosel agar (BBL) içeren petrilere ekilerek 48 saat %5 CO₂'li ortamda, 35°C'de inkübe edilmiştir. Daha sonra örneklerde saptanan siyah renkli eskülin pozitif kolonilerden bir adet alınarak saflaştırılmış ve koloni görünümü, katalaz reaksiyonu, Gram boyası ile mikroskopik inceleme, %6.5 NaCl içeren ortamda üreme, 10°C ve 45°C de üreme ve L. pyrolidonyl β naphthylamide (PYR) hidrolizi yönünden incelenmiştir. Enterokok olarak tanımlanan bakterilerin, tür düzeyinde ayırımı için pigment yapımı, hareket durumu, potasyum tellürit içeren besiyerinde üreme, arginin hidrolizi, piruvat kullanımı ve çeşitli şekerlere (mannitol, sorbitol, sorboz, sükröz ve rafinoz) etkisi araştırılmıştır^{13,14}.

Vankomisin direnci ve yüksek seviyede aminoglikozid direncinin araştırılmasında %5 koyun kanı içeren Mueller-Hinton besiyeri kullanılmıştır. 2000 µg/mL streptomisin, 500 µg/mL gentamisin ve 6 µg/mL vankomisin eklenecek hazırlanan besiyerlerine, 10⁵/mL konsantrasyondaki bakteri solüsyonu çok kanallı inokülasyon cihazı ile ekilmiştir¹⁵. Ekimden sonra Mueller-Hinton besiyerleri %5 CO₂ içeren, 35°C'lik etüvde 24 saat inkübe edilmiştir. Streptomisin'li plaklarda üreme yoksa inkübasyon süresine 24 saat daha ilave edilmiştir (toplam 48 saat). İnkübasyon süresi bitiminde plaklardaki üreme değerlendirilmiştir. Kontrol suşu olarak E. faecalis ATCC 33186, E. faecalis ATCC 29212 ve E. faecium ATCC 27270 kullanılmıştır.

Enterokok türlerinin saptanmasında Enterokok V01 ve risk faktörlerinin değerlendirilmesinde Epi Info V5.01 programları kullanılmıştır.

B U L G U L A R

Araştırma kapsamına alınan 372 hastadan 174'ü erkek (%46.8), 198'i kadın (%53.2) olup yaşları 14-83 arasında (ortalama: 45.74±16.72 yıl) idi. Hastaların 12'si cerrahi ve/veya dahiliye yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardı.

Çalışmaya alınan örneklerin 307'sinde (%82.5) Enterokokosel agarda eskülin-pozitif siyah koloniler oluşturan bakteriler üredi. Katalaz testi, PYR testi, %6.5 NaCl içeren ortamda üreme, 10°C ve 45°C'de üreme testi sonuçlarına göre bu bakterilerin 264'ünün (%70.9) enterokok olduğu saptandı.

İzole edilen 264 enterokok suşu tiplendirildiğinde %51.6'sının *E. faecalis* ve %32.5'inin *E. faecium* olduğu bunu sırasıyla *E. hirae*, *E. raffinosus*, *E. durans*, *E. gallinarum* ve *E. avium*'un izlediği belirlendi. Enterokokların türlerine göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: İzole Edilen Enterokokların Dağılımı

Tür	Sayı	Yüzde (%)
<i>E. faecalis</i>	136	51.6
<i>E. faecium</i>	86	32.5
<i>E. hirae</i>	14	5.3
<i>E. raffinosus</i>	10	3.8
<i>E. durans</i>	9	3.4
<i>E. gallinarum</i>	7	2.6
<i>E. avium</i>	2	0.8
Toplam	264	100

Yapılan antibiyotik duyarlılık testinde, rektal örneklerden izole edilen enterokokların 30'unda (%11.4) yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (HLAR) olduğu bulundu. Yüksek düzeyde gentamisin direnci (HLGR) 11 suşta (%4.1), yüksek düzeyde streptomisin direnci (HLSR) 16 suşta (%6.0) ve her iki antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç 3 suşta (%1.1) saptandı. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci gösteren enterokok suşlarının türlere göre dağılımı Tablo II'de sunulmuştur. Bu suşlar arasında da *E. faecalis* (%63.3) ve *E. faecium* (%20.0) türleri ilk iki sırayı almaktadır ve bunları sırasıyla *E. gallinarum* ve *E. raffinosus* izlemektedir. Aminoglikozid dirençli *E. durans*, *E. hirae* ve *E. avium* suşlarına ise raslanmadı. Ayrıca çalışmamızda vankomisin dirençli enterokok suşu izole edilmedi.

Tablo II: Yüksek Düzey Aminoglikozid Dirençli Enterokokların Türlerine Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)	HLGR	HLSR	HLGR+HLSR
<i>E. faecalis</i>	19	63.3	5	12	2
<i>E. faecium</i>	6	20.0	3	3	0
<i>E. gallinarum</i>	4	13.3	3	1	0
<i>E. raffinosus</i>	1	3.3	0	0	1
Toplam	30	100	11	16	3

Direnç oluşumu ile ilgili olduğu düşünülen faktörlerin hastalar arasındaki dağılımı Tablo III'de görülmektedir. Yüksek düzeyde aminoglikozid dirençli olan ve olmayan enterokok izole edilen hastalar arasında diyabet, malignensi, cerrahi operasyon, lavman, sistemik kortikosteroid kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatma, hastanede yatış süresi ve sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı açısından

önemli bir fark görülmemiştir. Buna karşılık antibiyotik kullanımı, ikiden fazla antibiyotiğin kombine kullanımı ve penisilin ve/veya aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı açısından iki grup arasında önemli farklılıklar saptanmıştır.

Tablo III: Enterokok ile Kolonize Hastaların Birlikte Bulunduğu Faktörlerin Analizi

	HLAR-Enterokok İle Kolonize Olanlar		HLAR-Enterokok İle Kolonize Olmayanlar		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Diyabet	4	13.8	25	86.2	0.4248*
Malignensi	5	8.8	52	91.2	0.6450**
Cerrahi İşlem	16	10.6	135	89.4	0.7961**
Lavman	3	5.0	56	95.0	0.1357**
Sistemik Kortikosteroid	5	8.1	56	91.9	0.5100**
Yoğun Bakım Ünitesinde Kalma	2	22.2	7	77.8	0.2720*
Yatış Süresi >15 gün	17	15.6	92	84.4	0.1051*
Antibiyotik Tedavisi	17	8.3	189	91.7	0.0056**
Penisilin ile Tedavi	6	30.0	14	70.0	0.0160*
Sefalosporin İle Tedavi	2	13.3	13	86.7	0.5270*
Aminoglikozid İle Tedavi	4	36.4	7	63.6	0.0255*
Kombine Antibiyotik Tedavisi	4	30.7	9	69.3	0.0468*

(*) Fisher ; (**), Yates Düzeltmeli.

Yatış süresinin antibiyotik kullanımı ile ilgisi Tablo IV'de özetlenmiştir. Buna göre yatış süresinin 15 günü aşması durumunda antibiyotik tedavisi olasılığı 2.16 defa artmaktadır.

Tablo IV: Hastanede Yatış Süresi ve Antibiyotik Tedavisi ile Enterokok Kolonizasyonu Arasındaki İlişki

Yatış Süresi	Antibiyotik Tedavisi Var		Antibiyotik Tedavisi Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
≤15 Gün	132	85.2	23	14.8
>15 Gün	74	67.9	35	32.1

Yates Düzeltmeli Ki Kare=10.25, Yates Düzeltmeli P Değeri=0.0014

Rektal sürüntü örneklerinden yüksek düzeyde aminoglikozid direnci olan ve olmayan enterokokların izole edildiği hastaların, hastanede yatış süreleri ve antibiyotik kullanımları arasındaki ilişki Tablo V'de görülmektedir. Yatış süresi 15 günden fazla olan grupta, enterokok izole edilen hastalar arasında antibiyotik kullanımı yönünden önemli bir farklılık yoktur. Yatış süresi 15 günden az olup antibiyotik tedavisi alan hastalarda yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonu artmaktadır (p=0.0265).

Enterokok izole edilen ve edilmeyen hastaların aldığı antibiyotik tedavileri ve bunların istatistiksel değerlendirmeleri Tablo VI'da görülmektedir.

Tablo V: Hastanede Yatış Süresi ve Antibiyotik Tedavisi ile HLAR Arasındaki İlişki

Yatış Süresi	HLAR-Enterokok Üreyen Hastalar				HLAR-Enterokok Üremeyen Hastalar				P Değeri
	Antibiyotik Tedavisi				Antibiyotik Tedavisi				
	Var		Yok		Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
≤15 Gün	8	6.1	5	21.7	124	93.9	18	78.3	0.0265
>15Gün	9	12.2	8	22.9	65	87.8	27	77.1	0.2484

Tablo VI: Çeşitli Faktörler ile Enterokok Kolonizasyonu Arasındaki İlişki

	Enterokok Üretilen Hastalar		Enterokok Üretilmeyen Hastalar		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Antibiyotik	58	72.5	22	27.5	0.0455*
Penisilin	20	66.7	10	33.3	0.0856**
Sefalosporin	15	88.2	2	11.8	0.3117***
Aminoglikozid	11	55.0	9	45.0	0.0072***
Kombine	13	56.6	10	43.4	0.0061***

Düzeltilmesiz P Değeri; (*), Yates Düzeltmeli P Değeri; (**), Fisher P Değeri.

Enterokok kolonizasyonu ile antibiyotik kullanımı, ikiden fazla antibiyotiğin kombine kullanımı, tek başına aminoglikozid grubu antibiyotik kullanımı arasında bir ilişki saptanmıştır. Ancak tek başına penisilin veya sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı ile kolonizasyon arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Hastanede yatış süresi tüm gruplarda ayrı ayrı incelenmiştir. Dirençli ve dirençli olmayan enterokok izole edilen hastalarda hastanede ortalama yatış süresi 23.68 ± 23.89 ve 17.70 ± 20.02 bulunmuş olup iki grup arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık enterokok izole edilen ve edilmeyen hastaların hastanede ortalama yatış süresi sırasıyla 18.38 ± 20.54 ve 13.54 ± 15.60 bulunmuş olup iki grup arasında önemli bir farklılık saptanmıştır ($p=0.041$).

Enterokok izole edilen ve edilmeyen hastalarda ortalama yaş sırasıyla 53.20 ± 15.17 ve 45.06 ± 16.48 bulunmuş olup iki grup arasında önemli bir fark saptanmıştır ($p=0.0091$).

TARTIŞMA

Enterokoklar kolon normal florasını oluşturmakla beraber ağız boşluğu, safra yolları, perianal bölge, vajen ve servikste de kolonize olabilirler. Bu kolonizasyonlar endojen kaynaklı enterokok enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar kolon florasından en sık izole edilen enterokokların *E. faecalis* ve *E. faecium* olduğunu göstermektedir¹³.

Çalışmamızda, hastanede yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerde enterokok izolasyon oranımız %70.9 olarak bulunmuştur. Kolon florasında enterokok prevalansı ile ilgili olarak Eskitürk ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı çalışmada, 80 servis hastasının 72'sinden (%90) enterokok izole edilmiştir. Her iki çalışmanın da ortaya koyduğu sonuç, enterokokların kolon florasında mutlak olarak bulunduğudır. Bizim çalışmamızda saptanan tür dağılımı, Eskitürk'ün çalışmasındaki dağılıma benzerdir. Ancak kolonizasyonun ve tür dağılımının beslenme alışkanlıkları ve bölgelere göre değiştiği akıldan çıkarılmamalıdır. Yurdumuzda bu konu ile ilgili olarak Türk Sağlık Bilimleri İndeksi'nde başka bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu indekste yer almayan yayınlar için bir yorum yapmamız mümkün olamamıştır.

Enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidlere karşı yüksek düzeyde direnç ve vankomisin direnci giderek artan bir problem olmaktadır¹⁷⁻²⁰. Enterokokların hücre duvar sentezi üzerine etkili olan antibiyotiklere karşı intrinsek dirence ve toleransa sahip olabildikleri bilinmektedir. Endokardit ve menenjit gibi bakterisidal tedavi gerektiren ciddi enterokok enfeksiyonlarında, hücre duvarı sentezi üzerine etkili antibiyotikler aminoglikozidler ile kombine edilmektedir. Aminoglikozid antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde direnç (MIC>500 2000 mg/mL) sıklığı ise hızla artmaktadır. Bu direnç ribozomal mutasyon veya plasmid kontrolünde aminoglikozidleri modifiye eden bir enzim yapımı yoluyla olabilir. Böyle bir direncin varlığı ise aminoglikozid antibiyotiklerin tedavide kullanımını sınırlamaktadır.

Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci gösteren enterokokların prevalansı %4.5-%60 arasında değişmektedir^{7,11,12,17-19}. Türkiye'de bu konu ile ilgili yapılan bir çok çalışmada prevalansın %11.2-%70 arasında değiştiği gösterilmiştir²⁰⁻²⁷. Çalışmamızda, bulunan yüksek düzey aminoglikozid direnci gösteren enterokok prevalansı ise %11.4'dür. Ancak Türkiye'de yapılan çalışmalarda, birisi hariç, enterokoklar rektal sürüntü örneklerinden değil genellikle üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilmiştir. Benzer çalışmayı yapan Eskitürk ve arkadaşları¹⁶ yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok prevalansını %33.7 olarak bulmuşlardır.

Yüksek düzeyde aminoglikozid direncine sahip olan enterokokların yatan hastalarda sıklıkla kolonize olduğu bilinmektedir. Bu kolonizasyona etki eden faktörler çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve diyabet, malignensi, cerrahi operasyon, lavman, yoğun bakım ünitesinde yatma ve hastanede yatış süresi ile direnç gelişimi arasında önemli bir fark bulunamazken, herhangi bir antibiyotiğin

kullanımı, penisilin kullanımı, sadece aminoglikozid kullanımı ve ikiden fazla antibiyotiğin kombine kullanımının yüksek aminoglikozid dirençli enterokok kolonizasyonu ile ilgili olduğu belirtilmiştir^{9,28-33}. Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak, literatürde, penisilin kullanımı ile yüksek düzey aminoglikozid direnci arasındaki ilişki ile ilgili bir bilgiye rastlanmamış olup, bu ilişki çalışmamızda belirlenmiştir. Sefalosporin kullanımının yüksek düzeyde aminoglikozid direnci ile ilişkisine bazı çalışmalarda dikkat çekilmiş ise de, bu çalışmada önemli bir ilişki bulunmamıştır^{16,28-32}.

Hastanede yatış süresinin 15 günden fazla olmasının direnç gelişimi ile ilgisine de daha önceleri dikkat çekilmiştir²⁹. Bizim çalışmamızda farklı bir sonuç çıkmış gibi görülüyor ise de hastanede yatış süresinin direnç ile ilişkisi dolaylıdır. Yatış süresi ile antibiyotik kullanımının ve antibiyotik kullanımı ile direnç gelişiminin ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç farklı genotiplerde görülmektedir³⁴. Bunlar yüksek seviyede direnç gösteren ve birçok türde bulunabilen VanA, değişik seviyede direnç gösteren VanB, VanB2, VanD ve düşük seviyede intrensek direnç gösteren VanC1, VanC2 ve VanC3 genotipleridir³⁵⁻³⁸. Çalışmamızda vankomisin dirençli enterokok saptanmamıştır. Bugüne kadar Türkiye'de yapılan çalışmaların hepsinde benzer sonuçlar alınmıştır¹⁹⁻²³. Bu çalışma kesin bir yoruma gitmek için yeterli değildir. Ancak diğer ülkelerde yaygın olmasına karşılık Türkiye'de vankomisin dirençli enterokok görülmemesinin nedeni muhtemelen oral vankomisin preparatının ülkemizde halen bulunmayışı olabilir. Ayrıca Türkiye'de kullanılan hayvan yemlerinin, vankomisin ile çapraz dirence neden olan avoporsin içermediği de bilinmektedir.

Çalışmanın gösterdiği bir diğer sonuç ise, antibiyotik kullanımının enterokok kolonizasyonu üzerine etkisidir. Gerek tek gerekse kombine antibiyotik kullanımı ile enterokok kolonizasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Antibiyotik kullanımı arttıkça enterokok kolonizasyonu azalmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanede yatan hastalarda enterokok kolonizasyonu %70.9, yüksek düzeyde aminoglikozid direnci gösteren enterokok prevalansı %11.4 olarak bulunmuş ancak vankomisine dirençli enterokoka rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu konu ile ilgili olarak daha geniş ve uzun süreli araştırmaların yapılması ve enterokoklarda direnç gelişiminin takibi için benzer çalışmaların tekrarlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Devriese LA, Ceyssens K, Rodrigues UM, Haesebrouck F: Enterococcal and streptococcal species isolated from faeces of calves, young cattle and dairy cows. *Appl Microbiol* 1992, 72: 29-31.
2. Kibbey HJ, Hagedorn J, McCoy EL: Use of fecal streptococci as indicators of pollution in soil. *Appl Environ Microbiol* 1978, 35: 711-717.

3. Feimingham D, Wilson APR, Quintana AI, Gruneberg RN: Enterococcus species in urinary tract infection. Clin Infect Dis 1992, 15: 295-301.
4. Gullberg RM, Homann SR, Phair JP: Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. Rev Infect Dis 1989, 11: 74-85.
5. Megran DW: Enterococcal endocarditis. Clin Infect Dis 1992, 15: 63-71.
6. Nichols RL, Muzik AC: Enterococcal infection in surgical patients: the mystery continues. Clin Infect Dis 1992, 15: 72-76.
7. Murray BE: The lifes and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990, 3: 46-65.
8. Gray JW, Pedler SJ: Antibiotic resistant enterococci. J Hosp Infect 1992, 21: 1-4.
9. Center for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin in United States, 1989-1993. MMWR 1993, 42: 597-599.
10. Watanakunakorn C, Burkert T: Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. Medicine 1993, 72: 90-102.
11. Leclercq R, Dutka Malen S, Brisson Noel A, et al: Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. Clin Infect Dis 1992, 15: 495-501.
12. Eliopoulos GM, Farber BF, Murray BE, et al: Ribosomal resistance of clinical enterococcal isolates to streptomycin. Antimicrobs Agents Chemother 1984, 25: 398-399.
13. Facklam RR, Sahm DF: Enterococcus, pp: 308-315. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds), Manual of Clinical Microbiology. 18th edition, 1995. American Society for Microbiology, Washington DC.
14. Facklam RR, Washington JA: Streptococcus and Related Catalase Negative Gram-Positive Cocci, pp: 222-238. In: Balas A, Housler WJ Jr, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (Eds), Manual of Clinical Microbiology, 15th edition, 1991. American Society for Microbiology, Washington DC.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standarts. Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing. M100-S6, 1995. NCCLS, Wayne, Pa.
16. Eskiürk A, Ekti M, Çulha G, Korten V: Hastanede yatan hastalarda vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok suşlarının araştırılması. Mikrobiyol Bült 1997, 31: 219-229.
17. Nachamkin I, Awelrod P, Talbot GH, Fisher SH, et al: Multiple high level aminoglycoside resistant enterococci isolated from patients in university hospital. J Clin Microbiol 1991, 29: 2595-2598.
18. Sahm DF, Boonlayangoor S, Schulz J: Detection of high level aminoglycoside resistance in enterococci other than Enterococcus faecalis. J Clin Microbiol 1990, 29: 1289-1291.
19. Patterson P, Zervos M: High level gentamycin resistance in enterococcus: Microbiology, genetic basis and epidemiology. Rev Infect Dis 1990, 12: 644-652.
20. Haşçelik G, Gür D, Özkuyumcu C, Akalın E: Enterokoklarda aminoglikozid, glikopeptid ve betalaktam direncinin araştırılması. ANKEM 1993, 7: 51.
21. Haşçelik G, Gür D, Berkman E, Akalın E: The prevalence of high-level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis. Mediterrenian Journal of Infectious and Parasitic Disease 1992, 7: 187-189.
22. Öztürk R, Eroğlu C, Köksal F, Mert A, Aygün G: Enterokoklarda antibiyotiklere direnç ve yüksek düzeyde gentamisin direnci. ANKEM 1995, 9: 351-354.
23. Karabiber N, Karahan M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarında yüksek düzey streptomisin ve gentamisin direnci. ANKEM 1995, 9: 1-7.
24. Töreci K, Öngen B: İdrardan izole edilen Enterokoklarda antibiyotik direnci: Betalaktamlara ve aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç. ANKEM 1993, 7: 217-224.

25. Aydın N, Koç N, Sümerkan B, Fazlı ŞA, Doğanay M: Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 1996, 53: 1-6.
26. Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Tülbek MY, Erden D, Kanmaz M, Özperçin İ: Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç. *ANKEM* 1994, 8: 95.
27. Sütçü A, Keklioğlu F, Kaloğlu G, Baysal M: Klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıkları. *ANKEM* 1995, 9: 113.
28. Kaye D: Enterococci : Biologic and epidemiologic characteristics and in vitro susceptibility. *Arch Inter Med* 1982, 142: 2006-2009.
29. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, et al: High level resistance of gentamycin in *Streptococcus faecalis*: Risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986, 153: 1075-1083.
30. Handwerker S, Raucher B , Altarac D, et al: Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillins and gentamycin. *Clin Infect Dis* 1993, 16: 750-755.
31. Wells VD, Wongs ES , Murray BE: Infections due to beta lactamase producing, high level gentamycin resistant *Enterococcus faecalis*. *Ann Intern Med* 1992, 116: 285-292.
32. Moellering RC Jr: Enterococcal infections in patients treated with moxalactam. *Rev Infect Dis* 1982, 4: S708-S711.
33. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991, 91: S79-S82.
34. Arthur M, Courvalin P: Genetics and mechanism of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37: 1563-1571.
35. Dutka Malen S, Evers S, Courvalin P: Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification of the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 24-27.
36. Quintilliani R Jr, Courvalin P: Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant vanB between enterococci involves the movement large genetic elements from chromosome to chromosome . *FEMS Microbiol Lett* 1994, 119: 359-364.
37. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC: Characterization of glycopeptide resistant enterococci from U.S hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37: 2311-2317.
38. Perichon B, Reynolds PE, Courvalin P: A vanD type glycopeptide resistant *Enterococcus faecium*. 36th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996. Program and Abstract Book, p: 9. American Society for Microbiology, Washington DC.