

# Enterokoklarda Antibiyotik Direnci ve Vankomisin Dirençli Enterokokların Önemi

## Antibiotic Resistance in Enterococci and the Importance of Vancomycin-Resistant Enterococci

Azam AZIMI MAHALLEH,<sup>a</sup>  
Muammer GÖNCÜOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gıda Hijyeni ve Teknolojisi AD,  
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Azam AZIMI MAHALLEH  
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Gıda Hijyeni ve Teknolojisi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
azimi.azam@hotmail.com

**ÖZET** Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar tüm dünyada en önemli halk sağlığı problemlerinden birini oluşturmaktadır. İnsanlar ve hayvanlar antibiyotiklere dirençli bakteriler ile hastalandıklarında normal şartlarda ilaç kullanımı sonucu iyileşmesi beklenen enfeksiyonların sağaltımı mümkün olmamakta, farklı kombinasyon ve/veya yüksek doz antibiyotik tedavilerinde istenen sonuçlar elde edilememektedir. Gıda hijyeni açısından büyük önem taşıyan enterokoklarda antibiyotiklere direnç, intrinsek ve kazanılmış direnç olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kapsamda gıda zinciri, hayvan ve insan popülasyonları arasında antibiyotik dirençli bakterilerin yayılmasında önemli yollardan biri olabilmektedir. Gerek gastrointestinal sistemde gerekse sindirim sistemi dışı enterokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde vankomisin en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. Enterokoklar söz konusu antibiyotiğe direnç geliştirmeleri durumlarında “vankomisin dirençli enterokok (VRE)” olarak adlandırılmaktadır. Glikopeptidlere karşı oluşan direnç bunların klinik tedavide kullanılmasına engel olmaktadır. Bu nedenle VRE halk sağlığını tehdit eder konuma gelmiştir. VRE’ler kontamine sular ile sulanma, atık sular ve dışkılar gibi çeşitli çevresel kontaminasyon kaynakları yoluyla gıdalara bulaşabilmektedir. Kesim yerlerindeki hijyen eksikliği sonucunda karkasların barsak içeriğiyle kontamine olmaları ile de hayvansal gıdaların bu dirençli türler için bir bulaşma kaynağı olduğu bilinmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç direnci; vankomisin; enterokok; besin

**ABSTRACT** Infections caused by antibiotic-resistant bacteria are one of the most important public health problems in the world. When humans and animals are infected with antibiotic-resistant bacteria, it is not possible to cure infections that would normally be expected to improve the outcome of drug use, and desired results can not be achieved with different combination and/or high dose antibiotic treatments. Antibiotic resistance in enterococci, which is of great importance in terms of food hygiene, emerges as intrinsic and acquired resistance. In this context food chain, it can be one of the important ways to spread antibiotic-resistant bacteria between animal and human populations. Vancomycin is one of the most important treatment options for the treatment of infections caused by enterococci, whether gastro-intestinal or not digestive system. Enterococci are called vancomycin-resistant enterococci (VRE) in the case of antibiotic resistance enhancement. Resistance to glycopeptides prevents them from being used in clinical therapy. For this reason, VRE has become a threat to public health. VRE can infect food by means of various sources of environmental contamination such as with contaminant waters, wastewater and feces. As a result of lack of hygiene at the slaughterhouses, it is known that animal food is a source of contamination for these resistant species by the intestinal contents of the carcasses and the contaminating parts.

**Keywords:** Drug resistance; vancomycin; enterococci; food

Enterokoklar, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalı ile çevre koşullarına dayanıklı olduklarından toprak, su ve bitkilerde normal mikroflora unsuru olarak bulunabilmektedirler. İnsan ve hayvanların üriner sistemden enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilmektedirler. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*, insan barsağında normal florada

bulunan enterokok türleri içinde baskın türler olmalarının yanında; endokardit, bakteriyemi, solunum, üriner ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olan patojenler olarak da bilinmektedirler.<sup>1,2</sup> Enterokoklar diğer gram-pozitif mikroorganizmaların duyarlı olduğu pek çok antimikrobiyal ajana kısmen veya tamamen dirençlidirler. Vankomisin dirençli enterokoklar [vancomycin-resistant enterococci (VRE)] önemli nozokomial patojenler olarak hastane kaynaklı enfeksiyonlardan ve ayrıca gıda ve sulardan izole edilebilmektedirler. Teikoplanin ve vankomisin gibi glikopeptitlerin önemi penisilin, ampisilin gibi antibiyotiklere karşı mikroorganizmalarda allerji gösteren kişilerin klinik tedavisinde kullanılmalarından kaynaklanmaktadır.<sup>3</sup> Glikopeptitlere karşı oluşan direnç bunların kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle vankomisine direnç geliştiren enterokok türleri de halk sağlığı için önemli bir tehdit hâline gelmiştir.<sup>4</sup>

## ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİĞE DİRENÇLİLİK

Enterokoklarda antibiyotiklere direnç intrinsek (doğal-kromozomal) ve kazanılmış direnç olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>5</sup>

### 1. İNTRENSEK DİRENÇ

İntrensek direncin temelinde mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunması veya ilacın etki mekanizmasına uygun hedef yapıların bulunmaması vardır.<sup>6</sup> İntrensek direnç, enterokok türlerinde kromozomal direnç genleriyle ilişkilidir.<sup>7</sup> Enterokoklar; sefalosporinlere,  $\beta$ -laktamlara, sülfonamidlere, penisilinlere, klindamisine, düşük seviyede aminoglikozidlere, florokinolonlara, trimetoprim-sülfametoksazole ve polimiksinler ile monobaktamlara intrinsek direnç göstermektedirler.<sup>8,9</sup>

$\beta$ -laktam direnci; enterokoklar,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı karakteristik olarak direnç (minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK)  $>32 \mu\text{g/mL}$ ) gösterebilmektedirler.<sup>8</sup> Bu nedenle  $\beta$ -laktam antibiyotikler, enterokoklara karşı bakterisidal değil, bakteriyostatik etkilidir.<sup>10</sup> Enterokoklarda intrinsek penisilin direnci,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere düşük bağlanma afinitesi gösteren, penisilin bağla-

yan protein-5 (PBP-5) enziminin varlığına bağlıdır. *E. faecium* suşlarında penisilin direnci (MİK= 16-64  $\mu\text{g/mL}$ ), *E. faecalis*'e (MİK= 1-8  $\mu\text{g/mL}$ ) oranla daha sık görülmektedir. Düşük afiniteli PBP-5 proteininin aşırı üretiminin, *E. faecium*'un penisiline karşı yüksek düzeyde direnç geliştirmesine neden olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Ampisilin direnci *E. faecium* suşlarının %85-90'ında, *E. faecalis* suşlarının ise %0,5-1'inde görülmektedir.<sup>9</sup> Düşük düzeyde aminoglikozid direnci; enterokoklarda görülen düşük düzeyde aminoglikozid direnci, bu grup ilaçların bakteri içerisine girişinin az olmasından kaynaklanmaktadır.<sup>5,12</sup> Aminoglikozidler bakteri hücre duvarından enerji bağımlı mekanizma ile geçtiklerinden ve enterokoklarda sitokrom enzimleri olmadığından geçirgenlik azalmaktadır.<sup>9</sup>

### 2. KAZANILMIŞ DİRENÇ

Antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç gelişimi; (i) DNA mutasyonlarına bağlı ve (ii) plazmidler (konjugasyon veya transformasyon), transpozonlar (konjugasyon), integronlar ve bakteriyofajlar (transdüksiyon) tarafından direnç geninin alınmasına bağlı kazanılmış direnç olarak iki yolla oluşmaktadır.<sup>7,9,13</sup> Enterokoklar; yüksek seviyede  $\beta$ -laktamlar, tetrasiklin, vankomisin, klindamis, aminoglikozidler, glikopeptitler, eritromisin, rifampin, florokinolonlar, tetrasiklin, kloramfenikol, oksazolidinon, linkozamid ve streptogramine kazanılmış direnç gösterebilmektedirler.<sup>5,8,9</sup>

**Yüksek Düzeyde  $\beta$ -Laktam Direnci;** Enterokoklar iki ayrı direnç mekanizması ile  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direnç göstermektedirler. (i) Direncin ana mekanizması, kromozomal olarak düşük afiniteli PBP-5 miktarının artması sonucu penisilin hücre içine girişinin azalmasıdır. Penisilin direnci, enterokoklarda bulunan PBP-5 miktarı ile doğru orantılıdır ve sıklıkla *E. faecium* suşlarında görülmektedir. PBP-5 sentez yeteneğinin kaybı, penisiline oldukça dirençli suşların aşırı duyarlı olmalarına neden olmaktadır.<sup>8</sup> (ii) Diğer mekanizması ise  $\beta$ -laktamaz üretimidir.<sup>10</sup>  $\beta$ -laktamazların çoğu yüksek düzeyde gentamisin direnç geni taşıyan bir plazmid üzerinde kodlanmaktadır.<sup>14</sup>

**Yüksek Düzeyde Aminoglikozid Direnci;** Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı direnç, iki

farklı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır; (i) İllımlı seviyede direnç (MİK= 62-500 µg/mL); genellikle düşük permeabiliteden dolayı gelişmektedir. Aminoglikozidler ile hücre duvarı sentezini inhibe eden β-laktam grubu antibiyotikler kombine edildiğinde bu tip direnç problemi aşılabilmektedir.<sup>8</sup> (ii) Yüksek seviyede direnç (MİK >2.000 µg/mL); aminoglikozidlerin ribozomdaki bağlanma bölgelerindeki değişiklik veya aminoglikozidleri inaktive eden enzimlerin sentezi sonucu oluşmaktadır.<sup>8,10</sup>

**Kloramfenikol Direnci;** Yapılan bazı çalışmalara göre enterokokların %20-42'sinin kloramfenikole dirençli oldukları bildirilmiştir.<sup>12</sup> Dirençten sorumlu esas mekanizma, plazmid üzerinde *cat* geni ile kodlanan kloramfenikol asetil transferaz üretimidir.<sup>9</sup>

**Tetrasiklin Direnci;** Dirençten sorumlu *tetM*, *tetQ* ve *tetN*, *tetL* gibi çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bu genlerin eflüks sistemini kodlayabildiği gibi ribozomal kaynaklı dirence de sebep olabildikleri bildirilmiştir.<sup>9,15</sup>

**Kinolon Direnci;** Direnç, *gyrA* (giraz) ve *parC* (topoizomeraz) genlerindeki mutasyonlara bağlı gelişmektedir. Enterokok suşlarının çoğu kinolonlara orta düzeyde duyarlılık veya direnç göstermektedirler.<sup>9</sup>

**Makrolid, Linkozamid ve B Tipi Streptogramin (MLSB) Direnci;** Genellikle 23S rRNA'nın metilasyonundan sorumlu *ermB* geni ile ilişkilidir.<sup>16</sup> *ErmB* geni *Tn917* transpozonu ile çeşitli plazmidler üzerinde taşınabilmektedir.<sup>9,12</sup> Ayrıca, eflüks mekanizması sonucu da oluşabilmektedir.<sup>16</sup>

**Oksazolidinon Direnci;** Enterokoklar ile oluşan enfeksiyonlarda oksazolidinon grubu antibiyotikler içerisinde olan linezolid iyi bir seçenektir. Ancak tedavi sırasında, *E. faecalis* ve *E. faecium* gibi klinik izolatlarda linezolid direncinin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. *E. faecalis* ve *E. faecium*'da linezolid dirençten, 23S rRNA'da V domainindeki *G2576T* geninin mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca, *G2528U* ve *G2505A* genlerindeki mutasyonlar in vitro olarak enterokoklarda linezolid direncine neden olmaktadır.<sup>17</sup>

**Glikopeptit Direnci;** Enterokok enfeksiyonlarında vankomisin ve teikoplanin en çok kullanılan glikopeptitlerdir. Bu nedenle bakterinin bu antibiyotiklere dirençli olması büyük önem taşımaktadır. Enterokoklarda peptidoglikan sentezinde; iki molekül D-alanin bir ligaz enzimi ile bağlanmakta ve "D-Ala-D-Ala"yı oluşturmaktadır. Sonra UDP-N-asetil muramil tripeptide eklenerek UDP-N-asetil muramil pentapeptidi meydana getirmektedir. Bu peptit oluşmaya başlayan peptidoglikana bağlanmakta, çapraz bağların oluşumunu sağlamak ve peptidoglikan tabakanın gücüne katkıda bulunmaktadır.<sup>5</sup> Vankomisin, pentapeptidinin D-Ala-D-Ala kısmına yüksek afinite ile bağlanmakta ve peptidoglikan zincire bağlanmasını bloke ederek çapraz bağların oluşumunu önlemektedir. Ancak, peptidoglikan yan zincirine D-Ala-D-Ala yerine ligaz enzimi ile D-Ala-D-Laktat veya D-Ala-D-Serinin sentezlenerek bağlanması sonucunda, vankomisinin buraya bağlanma yeteneği azalmakta, hücre duvarı sentezi devam etmekte ve sonuç olarak vankomisine karşı direnç gelişmektedir.<sup>5</sup>

## VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKLAR

VRE'ler kontamine sular ile yapılan tarımsal sulama, atık sular ve dışkı gibi çeşitli çevresel kontaminasyon kaynakları yoluyla bitkisel gıdalara bulaşabilmektedir. Kesim yerlerindeki hijyen eksikliği sonucunda karkaslar barsak içeriği ile kontamine olarak hayvansal gıdaların bu dirençli türler için bir vektör olmasına neden olabilmektedir.<sup>3</sup> Kontamine gıdalar aracılığı ile VRE'lerin insanlara transfer edilebilmesi *Tn1546* transpozonun üzerinde bulunan *van* genleri ile gerçekleşmektedir (transpozonlar kendi kendilerine replike olmadıklarından kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunmaktadırlar. Kromozom veya plazmid üzerindeki direnç genleri, bakterinin bölünmesi ile yavru hücrelere aktarabilmektedirler. Bu yeni hücrelerin çoğalması ile direnç genlerinin yayılması gerçekleşmektedir. Plazmidler konjugasyon ile yatay olarak da aktarılabilirler). *Van A* ve *van B* taşıyan enterokokların transfer edilebilir VRE'ler oldukları bildirilmektedir.<sup>3,18,19</sup>

## VANKOMİSİN DİRENCİNİN FENOTİPİK TANIMLANMASI

Fenotipik ve genotipik olarak glikopeptitlere karşı kazanılmış direnç *van A*, *van B*, *van D*, *van E*, *van G*, *van L*, *van M* ve *van N* genlerinde tanımlanır iken, intrinsik direnç *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* ve *Enterococcus flavescens* türlerinde *van C* geninde belirlenmiştir. *Van A* ve *van B* genleri enterokoklarda ve bazen de korineformlarda olmak üzere bakteriler ve streptokoklarda saptanmıştır. Ayrıca, *van A* operonu *Staphylococcus aureus*'ta da belirlenmiştir.<sup>20,21</sup>

**Van A Tipi Direnç;** Tüm glikopeptit direnç tipleri arasında en ayrıntılı olarak incelenen tip olup, vankomisine ve teikoplanine yüksek düzeyde dirençten sorumludur. Bu dirençten 10.581 bp'lik *Tn1546* ve *Tn5482* transpozonlarının üzerinde taşıyan *van A* gen kümesinin sorumlu olduğu saptanmıştır. *Van A* gen kümesinin hem transfer edilebilen hem transfer edilemeyen plazmidler ve bakteriyel kromozomlar üzerinde bulunabildiği bildirilmiştir. *Van A* geni çoğunlukla *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* aynı zamanda *Enterococcus durans*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus raffinosus* gibi diğer enterokok türlerinde de tanımlanmıştır.<sup>22</sup>

**Van B Tipi Direnç;** *Van B* tipi direnç taşıyan enterokok izolatları vankomisine değişken düzeyde direnç gösterirken teikoplanine duyarlı olmaktadır.<sup>21,23</sup> *Van B* gen kümesi *van B-1*, *van B-2* ve *van B-3* olarak üç farklı alt gruba ayrılmaktadır. *Van B* alt grupları ve vankomisine direnç düzeyi arasında bir bağlantı olmadığı belirtilmektedir.<sup>24,25</sup> *Van B* gen kümesi kromozom üzerine yerleşmektedir, ancak transpozon ve plazmidler tarafından taşınabildikleri bildirilmiştir.<sup>24</sup> *Van B* tipi direncin transferi; en çok *Tn916* gibi konjugatif transpozonlarla taşınan *van B-2* gen kümelerinin yayılımı ile görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da 27 kb'lik *Tn5382* ve 34 kb'lik *Tn1549* transpozonları tarafından yayılan *van B* tipi direncin yaygın olduğu ifade edilmektedir. *Van B* tipi direnç yaygın olarak *E. faecalis* ve *E. faecium*'da görülmektedir.<sup>24,26</sup>

**Van C Tipi Direnç;** Vankomisine düşük düzeyde dirençlilik, teikoplanine ise duyarlılık bu tip dirençte görülmektedir. Bu dirençte; *van C-1*, *van C-2* ve *van C-3* olmak üzere üç alt tipin bulunduğu saptanmıştır.<sup>8,27,28</sup> *Van C-1*, *van C-2* ve *van C-3* genlerinin kromozomlar üzerinde buldukları, transfer edilmedikleri ve *van A*, *van B* ve *van D* genlerinden farklı oldukları bildirilmiştir.<sup>8,24</sup> *Van C* tipi direnç için üç proteinin olması (*van T*, *van C*, *van XY<sub>C</sub>*) gerekmektedir. *Van C-1*'in *E. gallinarum*'da, *van C-2*'nin *E. casseliflavus*'ta, *van C-3*'ün ise *E. flavescens*'te bulunduğu saptanmıştır.<sup>21</sup>

**Van D Tipi Direnç;** Kazanılmış *van D* tipi direncin *van A* ve *van B*'ye benzer olduğu düşünülmektedir. Ancak *van D* geni, konjugasyonla enterokok türleri arasında transfer edilemediği için *van A* ve *van B*'den ayrılmaktadır.<sup>21,24</sup> *Van D* gen kümesi; *van R<sub>D</sub>*, *van S<sub>D</sub>*, *van RY<sub>D</sub>*, *van H<sub>D</sub>*, *van D* ve *van X<sub>D</sub>* olmak üzere altı geni içermektedir. *Van D* geni vankomisin ve teikoplanine orta düzeyde direnç (vankomisin: 16-256 µg/mL, teikoplanin: 4-64 µg/mL) sağlamaktadır. *Van D* tipi direnç *E. faecalis* ve *E. faecium*'da görülmektedir.<sup>29</sup>

**Van E Tipi Direnç;** İntrensek *van E* tipi dirençli izolatların vankomisine karşı düşük düzeyde dirençli, teikoplanine ise duyarlı oldukları bildirilmiştir.<sup>24,29</sup> *Van E* geni, *E. faecalis*'te kromozom üzerinde lokalize olmaktadır.<sup>20</sup> Aminoasit sekans dizilerine göre *van C*'ye %55, *van A*'ya %45, *van B*'ye %43 ve *van D*'ye %44 oranında benzerlik gösterdiği saptanmıştır.<sup>8</sup>

**Van G Tipi Direnç;** Kazanılmış *van G* tipi dirençli izolatlar vankomisine düşük düzeyde direnç gösterirken, teikoplanine duyarlı olmaktadır. Kromozom üzerinde bulunan *van G* operonu yedi gen içermektedir ve bu genler çeşitli *van* operonlarından toplanmaktadır.<sup>24,30,31,32</sup> Diğer *van* operonlarının aksine, *van G* tipi dirençte tespit edilen *P<sub>UG</sub>* düzenleyici sistemi, *van G* gen kümesinde bulunan üç gen (*van U<sub>G</sub>*, *van R<sub>G</sub>*, *van S<sub>G</sub>*) tarafından kodlanmaktadır. *Van R<sub>G</sub>* ve *van S<sub>G</sub>* genleri *van R<sub>D</sub>* ve *van S<sub>D</sub>* genlerine yüksek düzeyde benzerlik göstermektedirler. *Van G* tipi direnç; ~240 kb'lık genetik elementler tarafından kromozomdan kromozoma transfer edilebilmektedir. Ayrıca, eritromisin direncini kodlayan *erm*

B geni de bu elementler tarafından taşınmaktadır. Van G tipi direncin *E. faecalis* BM4518 ve *E. faecalis* WCH9'da görüldüğü bildirilmiştir.<sup>24,31,32</sup>

## ENTEROKOKLARIN GIDALARDA BULUNUŞU

Et, süt ve peynirde enterokokların prevalansı; kesim yerlerinde, süt üretimi ve işlenmesi sırasında hijyenik olmayan koşulların bir sonucu olarak kabul edilmiştir.<sup>3</sup> Enterokoklar pH, tuz ve ısıya dirençlidirler. Bu nedenle, pişmiş ve işlem görmüş etlerde de bozulmaya neden olabilmektedirler. Ayrıca, enterokoklar fermente gıdalarda kontaminasyon düzeyini ya da kütleme işleminin yetersizliğini de yansıtmaktadır. Hayvanların gastrointestinal sisteminde enterokokların varlığı, kesim sırasında etin kontamine olmasına yol açabilmektedir.<sup>3,33</sup> Bu bakteriler istenmeyen özelliklerinin yanında sahip oldukları pek çok yararlı özelliklerinden dolayı gıda endüstrisinde probiyotik, starter veya ek starter olarak kullanılmaktadır. Fermente gıdaların organoleptik özelliklerine katkıda bulunmaları ve bakteriyosin (enterosin) üretim yetenekleri, patojen olmayan enterokokların gıda teknolojisinde kullanımı açısından önem taşımaktadır.<sup>33</sup> Enterokoklar sebze, zeytin ve bitkilerden de izole edilebilmektedir. Özellikle *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri fermente yeşil zeytinlerden izole edilmiştir.<sup>34</sup> İçme sularının enterokoklar tarafından kontamine olması önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>3</sup>

Yapılan bir çalışmada; toplam 31 kanatlı eti örneğinde van A pozitif VRE'lere bakılmıştır. Bu örneklerin 8 (%26)'inde van A geninin bulunduğu saptanmıştır. Diğer 23 kanatlı eti örneğinde van A geni bulunmamıştır.<sup>35</sup> Yapılan bir başka çalışmada, 2003 yılının Mart-Kasım ayları arasında Kore'nin çeşitli bölgelerinden 100 kanatlı eti, 50 domuz eti ve 50 sığır eti örneği toplanmıştır. Bu çalışmadaki toplam 100 kanatlı eti örneğinin 44'ü ve 50 sığır eti örneğinin 1'i van A pozitif olarak izole edilmiştir.<sup>36</sup> İspanya'da yapılan bir başka çalışmada; toplam 160 kanatlı, domuz ve sığır eti örneğinin 38 (%3,8)'i VRE olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, toplam 37 vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. izolatının 27'si van A geni, 1'i van B geni, 7'si van C-1 geni ve 2'si de van C-2/3 geni olarak saptanmıştır.<sup>37</sup>

Japonya'da yapılan bir çalışmada; toplam 102 tavuk eti ve 54 sakatat örneğinden 113 *E. faecalis* ve 25 *E. faecium* izolatı elde edilmiştir. Toplam 113 *E. faecalis* izolatının %58,4'ü oksitetrasikline, %50,4'ü dihidrostreptomisine, %37,2'si eritromisine, %6,2'si kloramfenikole, %2,7'si enrofloksasine, %0,9'u vankomisine dirençli olarak saptanmıştır. Toplam 25 *E. faecium* izolatının %4'ü ampisiline, %28'i oksitetrasikline, %20'si dihidros treptomisine, %4,4'ü eritromisine, %32'si enrofloksasine, %4'ü vankomisine, %12'si virjinamisine direnç gösterdikleri saptanmıştır.<sup>38</sup> Yapılan başka bir çalışmada, 123 peynir örneğinden 226 *Enterococcus* spp. izolatı elde edilmiştir. Bu izolatların %52,65'i *E. faecium*, %17,7'si *E. durans*, %16,37'si *Enterococcus hirae*, %12,83'ü *E. faecalis* ve %0,44'ü *E. gallinarum* olarak tanımlanmıştır. İzolatların %45,45'i gentamisine, %31,82'si tetrasikline, %9,09'u eritromisine, %9,09'u vankomisine ve %4,55'i de penisiline dirençli olarak bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Ankara'da yapılan bir çalışmada, toplam 106 tavuk boyun deri örneğinin 83 (%78)'ünün *Enterococcus* spp ile kontamine olduğu bildirilmiştir. Bu izolatların; %48'i *E. faecium*, %23'ü *E. durans*, %19'u *E. faecalis*, %6'sı *E. gallinarum*, %1'i *E. hirae*, %1 *E. mundtii* ve %1'i *E. casseliflavus* olarak saptanmıştır. *E. faecalis* izolatlarının %100'ü ve *E. faecium* izolatlarının %68'i streptomisine, *E. faecalis* izolatlarının %31'i ve *E. faecium* izolatlarının %21'i gentamisine dirençli olarak belirlenmiştir. *E. faecium* izolatlarının dörtte birinin; eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve streptomisine dirençli oldukları saptanmıştır. *E. faecalis* izolatlarının %44'ünün, eritromisin, tetrasiklin ve streptomisine dirençli oldukları bildirilmiştir.<sup>40</sup> Adana'da yapılan bir çalışmada, çeşitli marketlerden toplanan 50 tavuk eti örneğinde dört enterokok suşu izole edilmiştir. *Enterococcus* spp. izolatlarının %50'si eritromisine, %100'ü tetrasikline, %50'si vankomisine, %50'si kloramfenikole, %75'i siprofloksasine dirençliyken, izolatların hepsinin teikoplanine duyarlı oldukları bildirilmiştir.<sup>41</sup>

## SONUÇ

VRE'lerin çevredeki kontamine alanlardan temiz alanlara, hastanelerde rutin bakım sırasında sağlık

personelinin kontamine elleri veya eldivenleri ile hastalara veya temiz çevreye transfer olduğu düşünülmektedir. Gıda kaynaklı VRE'lerde, antibiyotik direncinin; virulent patojenler ve probiyotiklere transferi ve insan barsağındaki bulunuşu halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Kesim yerlerindeki hijyen eksikliği sonucunda karkasların barsak içeriği ile kontamine olması, hayvansal gıdaları VRE'ler için bir kaynak konumuna getirmektedir. Gıdalarda bir diğer temel sorun *van A* ve *van B* genine sahip izolatların insanlara tranfer edilmesi ve potansiyel aktarımıdır. Bu neden ile VRE'lerin halk sağlığı açısından büyük önem taşıması ve çiftlikten

sofraya gıda güvenliği kapsamında *Enterococcus* spp. ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların yapılması özellikle gıda kaynaklı VRE enfeksiyonlarında tedavide kullanılan antibiyotiklerin belirlenmesi açısından izlenmesi gerekmektedir.

### Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma, adı geçen yazarların eşit katkıları ile hazırlanmıştır.*

## KAYNAKLAR

- Petsaris O, Miszczak F, Gicquel-Bruneau M, Perrin-Guyomard A, Humbert F, Sanders P, et al. Combined antimicrobial resistance in *Enterococcus faecium* isolated from chickens. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(5):2796-9.
- Vankerckhoven V, Huys G, Vancanneyt M, Snauwaert C, Swings J, Klare I, et al. Genotypic diversity, antimicrobial resistance, and virulence factors of human isolates and probiotic cultures constituting two intraspecific groups of *Enterococcus faecium* isolates. *Appl Environ Microbiol* 2008;74(14):4247-55.
- Giraffa G. Enterococci from foods. *FEMS Microbiol Rev* 2002;26(2):163-71.
- Gelsomino R, Vancanneyt M, Cogan TM, Swings J. Effect of raw-milk cheese consumption on the enterococcal flora of human feces. *Appl Environ Microbiol* 2003;69(1):312-9.
- Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res* 2008;128(2):111-21.
- Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol* 2013;303(6-7):287-92.
- Jankoska G, Trajkovska-Dokic E, Panovski N, Popovska-Jovanovska K, Petrovska M. Virulence factors and antibiotic resistance in *Enterococcus faecalis* isolated from urine samples. *Prilozi* 2008;29(1):57-66.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):686-707.
- Klare I, Konstabel C, Badstübner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol* 2003;88(2-3):269-90.
- Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance—an overview. *Indian J Med Microbiol* 2005;23(4):214-9.
- DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003;123(5 Suppl):504S-18S.
- Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990;3(1):46-65.
- Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(3):137-46.
- Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 1998;4(1):37-47.
- Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 1:S80-4.
- Portillo A, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Alonso A, Martínez JL, Torres C. Macrolide resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):967-71.
- Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65(2):175-9.
- Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C. Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol* 2000;54(3):197-204.
- Peters J, Mac K, Wichmann-Schauer H, Klein G, Ellerbroek L. Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of animal origin in Germany. *Int J Food Microbiol* 2003;88(2-3):311-4.
- Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother* 2013;68(4):731-42.
- Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(10):1221-36.
- Mirzaei B, Babaei R, Asiabar AP, Bameri Z. Detection of both *vanA* & *vanB* genes in *vanA* phenotypes of *Enterococci* by Taq Man RT-PCR. *Braz J Microbiol* 2015;46(1):161-5.
- Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 2012;3(5):421-33.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S25-34.
- Garrido AM, Gálvez A, Pulido RP. Antimicrobial resistance in *Enterococci*. *J Infect Dis Ther* 2014;2(4):1-7.
- Gold HS. Vancomycin-resistant *Enterococci*: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):210-9.
- Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012;2012:1-10.
- Mazaheri Nezhad Fard R, Barton MD, Heuzenroeder MW. Detection of *vanC1* and *vanC2* genes in an *Enterococcal* isolate and *vanC* genes in non-motile *Enterococcus* spp. *Avicenna J Clin Microb Infect* 2014;1(3):1-15.
- Méndez-Álvarez S, Pérez-Hernández X, Claverie-Martin F. Glycopeptide resistance in enterococci. *Int Microbiol* 2000;3(2):71-80.
- McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3224-8.

31. Depardieu F, Bonora MG, Reynolds PE, Courvalin P. The vanG glycopeptide resistance operon from *Enterococcus faecalis* revisited. *Mol Microbiol* 2003;50(3):931-48.
32. Boyd DA, Du T, Hizon R, Kaplen B, Murphy T, Tyler S, et al. VanG-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* strains isolated in Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2217-21.
33. Majhenič AČ. Enterococci yin-yang microbes. *Mljekarstvo* 2006;56(1):5-20.
34. 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;106(1):1-24.
35. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of vanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist* 1999;5(1):45-52.
36. Jung WK, Lim JY, Kwon NH, Kim JM, Hong SK, Koo HC, et al. Vancomycin-resistant enterococci from animal sources in Korea. *Int J Food Microbiol* 2007;113(1):102-7.
37. Guerrero-Ramos E, Molina-González D, Blanco-Morán S, Igrejas G, Poeta P, Alonso-Calleja C, et al. Prevalence, antimicrobial resistance, and genotypic characterization of vancomycin-resistant *Enterococci* in meat preparations. *J Food Prot* 2016;79(5):748-56.
38. Hidano A, Yamamoto T, Hayama Y, Muroga N, Kobayashi S, Nishida T, et al. Unraveling antimicrobial resistance genes and phenotype patterns among *Enterococcus faecalis* isolated from retail chicken products in Japan. *PLoS One* 2015;10(3):1-15.
39. Bulajić S, Tambur Z, Opačić D, Mijšković-Selimović B, Doder R, Cenić-Milošević D. Characterization of antibiotic resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus* spp. isolated from cheeses. *Arch Biol Sci* 2015;67(1):139-46.
40. Kasimoglu-Dogru A, Gencay YE, Ayaz ND. Prevalence and antibiotic resistance profiles of *Enterococcus* species in chicken at slaughter level; absence of vanA and vanB genes in *E. faecalis* and *E. faecium*. *Res Vet Sci* 2010;89(2):153-8.
41. Yurdakul NE, Erginkaya Z, Ünal E. Antibiotic resistance of enterococci, coagulase negative staphylococci and staphylococcus aureus isolated from chicken meat. *Czech J Food Sci* 2013;31(1):14-9.