

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**MUHABBET KUŞLARINDA ENTEROKOK TÜRLERİNİN**  
**DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİNİN**  
**BELİRLENMESİ**

**SANIYE DOLHAN**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Göksel ERBAŞ**


Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-19023 proje numarası ile desteklenmiştir.


**AYDIN-2021**

## KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Saniye DOLHAN tarafından hazırlanan “Muhabbet Kuşlarında Enterokok Türlerinin Dağılımı ve Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/06/2021

Üye :Prof. Dr. Süheyla TÜRKYILMAZ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi 

Üye(T.D.) :Doç. Dr. Göksel ERBAŞ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi 

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Volkan ÖZAVCI Dokuz Eylül Üniversitesi 

### ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Göksel ERBAŞ'a çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için aileme ayrıca teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
RESİMLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Morfoloji ve Üreme Özellikleri.....	3
2.3. Sınıflandırma.....	5
2.4. Enterokok Grupları.....	5
2.5. Bazı Enterokok Türlerinin Özellikleri .....	7
2.6. Epidemiyoloji .....	8
2.7. Patogenez .....	10
2.8. Virulans Faktörler .....	11
2.8.1. Sitolizin .....	11
2.8.2. Agregasyon Faktörü .....	12
2.8.3. Enterokokal yüzey proteini (Esp Geni).....	12
2.8.4. Jelatinaz .....	13

2.8.5. Kollajen Bağlayıcı Adezin (MSCRAMM Ace).....	13
2.8.6. Ekstraselüler Süperoksit .....	13
2.8.7. Kapsüler Polisakkarit ve Hücre Duvarı Karbonhidratı .....	14
2.8.8. Moleküler Tanı Yöntemleri .....	14
2.8.9. Enterokokların Antibiyotik Direnci.....	14
2.8.9.1. Beta-Laktam Direnci .....	17
2.8.9.1.1. Ampisilin direnci .....	17
2.8.9.2. Aminoglikozit Direnci .....	18
2.8.9.2.1. Streptomisin ve Gentamisine Karşı Yüksek Düzeyde Direnç .....	19
2.8.9.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Klindamisin Direnci.....	19
2.8.9.4. Vankomisin Direnci .....	20
2.8.9.4.1. Vankomisine Düşük Seviyeli Direnç .....	20
2.8.9.4.2. Vankomisine Yüksek Düzeyde Direnç .....	20
2.8.9.4.3. Vankomisine karşı yüksek düzeyde direnç mekanizması .....	21
2.8.9.4.3.1. VanA fenotipi .....	22
2.8.9.4.3.2. VanB fenotipi .....	23
2.8.9.4.3.3. VanC fenotipi.....	23
2.8.9.4.3.4. VanD fenotipi .....	24
2.8.9.5. Linezolid Direnci .....	24
2.8.9.6. Daptomisin Direnci .....	25
2.9. Enterokok Enfeksiyonlarının Antibiyotik Tedavisi .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Gereç.....	29
3.1.1. Hayvan Materyali.....	29
3.1.2. Kullanılan Besi yerleri ve kimyasal maddeler .....	29
3.1.3. Kullanılan Cihazlar.....	32

3.1.4. Otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi.....	32
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Örneklerin Alınması .....	33
3.2.2. İzolasyon Çalışmaları .....	33
3.2.2.1. Besi yerleri .....	33
3.2.2.2. Enterokokların İzolasyon ve İdentifikasyonu .....	33
3.2.3. Antibiyotik Dirençlilik Çalışmaları .....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	45
KAYNAKLAR .....	46
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	63
ÖZ GEÇMİŞ .....	64

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAC(6')</b>	: 6' Asetil transferaz
<b>AF</b>	: Agregasyon faktör
<b>APH(2'')</b>	: 2'' fosfotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ESP</b>	: Enterokokal Yüzey Proteini
<b>GI</b>	: Gastro intestinal
<b>GRE</b>	: Glikopeptid resistant <i>enterococcus</i>
<b>IE</b>	: İnfektif Endokardit
<b>LAP</b>	: Lösin aminopeptidaz
<b>MLST</b>	: Multi Lokus Sekans Tipleme
<b>MIC</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MSCRAMM Ace</b>	: Kollajen bağlayıcı adezin
<b>NCCLS</b>	: National Comitee for Clinical Laboratory Standarts
<b>PAI</b>	: Patojenite Adaları
<b>PCR</b>	: Polimerize Zincir Reaksiyon
<b>PFGE</b>	: Pulse Field Jel Elektroforezi
<b>PYR</b>	: Pürolidonilamidaz
<b>VRE</b>	: Vankomisin resistant <i>enterococcus</i>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Enterokokları gram pozitif, katalaz negatif diğer koklardan ayırmada kullanılan algoritma 4



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Enterokokların gram boyama görüntüleri.....	3
<b>Resim 2.</b> Tryptone soy agarda saf üreyen koklar .....	34
<b>Resim 3.</b> ID broth ile hazırlanan süspansiyon .....	35

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Fenotipik özelliklere göre entereokok türlerinin sınıflanması.....	6
<b>Tablo 2.</b>	Kafes kuşlarında sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler, doz ve uygulama yolları.....	28
<b>Tablo 3.</b>	Türler ve cinsiyete göre dağılım .....	37
<b>Tablo 4.</b>	Etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları .....	39

## ÖZET

### MUHABBET KUŞLARINDA ENTEROKOK TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

**Dolhan S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021.**

**Amaç:** Bu çalışmada sağlıklı muhabbet kuşlarının rektal örneklerinde enterokokların varlığı, yaygınlığı ve tür dağılımı ile bu türlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının incelenerek bölgemizdeki direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada muhabbet kuşlarından toplanmış olan 100 adet kloakal svab örneği kullanılmıştır. Alınan svab örnekleri soğuk zincir altında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı rutin teşhis laboratuvarına getirildi. Örneklerden önce önzenginleştirme işlemine tabi tutuldular. Daha sonra klasik yöntemler ile elde edilen enterokok şüpheli izolatların identifikasyonları, tür dağılımları ve antibiyotik dirençlilikleri otomatize identifikasyon sistemi yardımı ile saptandı.

**Bulgular:** Çalışma sonuçlarında %29 [22 (%75.86) *E. faecalis*, 2 (%6.90) *E. faecium*, 2 (%6.90) *E. hirae*, 2 (%6.90) *E. casseliflavus/gallinarum* ve 1 *S. uberis* (%3.44)] oranında enterokok varlığı tespit edilmiştir. İzolatlar; amoksisilin klavunat (%96.4), ampisilin (%100), siproflaksasin (%54.2), levoflaksasin (%60.9), gentamisin (syn) (%82.1), streptomisin (syn) (%28.6), tigesiklin (%80 ), vankomisin (%89.3), teikoplanin (%96.4), linezolid (%96.4) ve nitrofurantion'a (%100) oranlarında duyarlı, sefositin, amikasin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, eritromisin, TMP-SXT, fusidik asid ve quinopuristin-dalfopuristine karşı ise %100 direnç göstermişlerdir.

**Sonuç:** Araştırmada zoonoz özelliği açısından oldukça önemli olan enterokok türlerinin sağlıklı muhabbet kuşlarındaki varlığı ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmalarda rastlanan farklı antibiyotik dirençlilik tipleri de bu tip enfeksiyonlarda antibiyotik duyarlılık testlerinin mutlaka yapılması gerekliliğini de ortaya koymaktadır. Bununla birlikte muhabbet kuşlarında olabilecek nozokomiyal ve/veya gastrointestinal enfeksiyonlarda tedavide hangi antibiyotiklerin kullanılmasının etkili olacağını ortaya koymuştur.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik dirençlilik, *Enterococcus* spp, Muhabbet kuşu

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF ENTEROCOCCUS SPECIES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN BUDGERIGARS

**Dolhan S. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Microbiology, Master Thesis, Aydın, 2021.**

**Objective:** The aim of this study was to determine the presence and distribution of Enterococci species in budgerigars and to determine the antibiotic resistance of the Enterococci species obtained.

**Materials and Methods:** In the study, 100 cloacal swab samples collected from budgerigars were used. Swab samples taken under the cold chain were brought to the routine diagnostic laboratory of Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology. In order to obtain Enterococci from the samples, they were subjected to a pre-enrichment process. Then, the types and antibiotic resistance of Enterococci obtained by classical methods and automated identification system were determined.

**Results:** In the study results, 29% [22 (75.86%) *E. faecalis*, 2 (6.90%) *E. faecium*, 2 (6.90%) *E. hirae*, 2 (6.90%) *E. casseliflavus/gallinarum* and 1 *S. uberis* (3.44%) ], the presence of enterococci was detected Isolates; amoxicillin clavunate (96.4%), ampicillin (100%), ciprofloxacin (54.2%), levofloxacin (60.9%), gentamicin (syn) (82.1%), streptomycin (syn) (28.6%), tigecycline (80%), vancomycin Sensitive to (89.3%), teicoplanin (96.4%), linezolid (96.4%) and nitrofurantion (100%), against cefoside, amikacin, gentamicin, tobramycin, clindamycin, erythromycin, TMP-SXT, fusidic acid and quinopuristine-dalfopuristine showed 100% resistance.

**Conclusion:** The presence of *Enterococcus* species, which are very important in terms of zoonotic characteristics, in healthy budgerigars in our homes was revealed in the study. In addition, different types of antibiotic resistance encountered in studies also reveal the necessity of performing antibiotic susceptibility tests in such infections. However, the data obtained in the study revealed which antibiotics should be used in the treatment of nosocomial and / or gastrointestinal infections in budgerigars.

**Keywords:** Antibiotic resistance, Budgerigar, *Enterococcus* spp

# 1. GİRİŞ

Enterokoklar insanlarda ve hayvanlarda başta ağız boşluğu, bağırsak ve genital sistemin normal florasında yer almakla birlikte, fırsatçı olarak patojenite kazandığında endokardit, septisemi, üriner sistem enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonların önemli etkenleri arasında yer alır ve her ortamda sık izole edilen nozokomiyal bir patojendir (Arias ve Murray, 2012; Sava ve diğerleri, 2010).

Enterokoklara bağlı ciddi enfeksiyonların sebebi, adhezyon ve salgısal virülans genlerine sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Virülans faktörleri olarak konak dokuya yapışma, kolonizasyon, invazyonu artırmak ve konak bağışıklık sisteminin modülasyonunu gerçekleştirerek organizmada enfeksiyonun şiddetini artırır ve enterokok enfeksiyonlarının patogenezine katkıda bulunur (Sava ve diğerleri, 2010).

Enterokoklar, düşük virülanslı bakteriler olmalarına rağmen toplum kaynaklı ve özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli etkenlerdir.

Enterokoklar başta beta laktamlar ve aminoglikozitler olmak üzere birçok antibiyotiğe intrensek dirençlidir. Bazı antibiyotiklere de çok çabuk direnç geliştirirler. Birçok antibiyotiğe karşı intrensek olarak dirençli olup, bazı antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilmektedirler (Franz ve diğerleri, 2001). Enterokoklarda antimikrobiklere çoklu direncin artmasında, bakterilerin birçok antibiyotiğe intrensek dirençli olmalarının yanında plazmid, transpozon ve kromozomlardaki direnç genlerine bağlı kazanılmış direnç ve direncin bir bakteriden diğerine aktarılabilmesi etkili olmaktadır. Aynı zamanda enterokoklar antimikrobiyal direnci kodlayan genler açısından önemli rezervuardırlar ve bu genleri başka bakterilere kolaylıkla aktarabilmektedirler (Aktaş ve Derbentli, 2009).

Ülkemizde, kafes kuşlarının özellikle en çok tercih edileni olan muhabbet kuşlarının, evlerde bakılma oranları gün geçtikçe artmaktadır. Evcil hayvanların, antimikrobiyal dirençli bakterileri insanlarla yakın fiziksel temaslarından dolayı transfer edebildikleri bilinmektedir. Bu durum, eşzamanlı, zoonotik ve patojen bakteriler arasındaki antimikrobiyal direnci bu hayvanlardan takip etmek ve zaman içindeki antimikrobiyal dirençteki değişiklikleri izlemek için sürekli bir çalışma gerektirir. Bu araştırma ile sağlıklı muhabbet kuşlarının rektal örneklerinde enterokokların varlığı, yaygınlığı ve tür dağılımı ile bu türlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının incelenerek bölgemizdeki direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Enterokok terimi 1899'da Fransada yazılan bir makale içinde yer almıştır (Thiercelin, 1899). Aynı yıl enterokok enfeksiyonunun ilk klinik ve patolojik tanımı yayınlanmıştır. Enfeksiyonu yenen ilk klinik tabloda endokarditli bir hastadan alınan örneklerle gram pozitif kokları “kısa ve çift zincirler” olarak tespit edilmiştir (MacCallum ve Hastings, 1899). Organizmanın virulans özellikleri çeşitli hayvan örneklerine aşılandıktan sonra ve hastada gözlemlenen patojenik bulgulardan sonra doğrulanmıştır. Başlangıçta fermantatif özellikleri nedeniyle *Micrococcus zymogenes* olarak adlandırılmıştır. Andrews ve Horder (1906), insanlarda streptokokların patojenik olduğunu bir çalışmayla ayrıntılı olarak açıklamıştır ve ilk kez insanlar ve diğer omurgalıların bağırsaklarında bulunan en yaygın streptokok türlerini belirtmek için *Streptococcus faecalis* adını kullanmıştır.

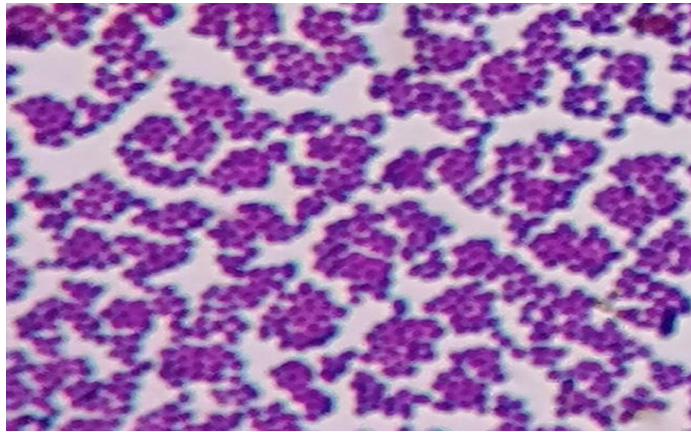
Amerikan Mikrobiyoloji Derneğinde hitap eden Sherman, 1937 yılının sonlarında, “enterokok” un bağırsaktan izole edilen streptokoklar için kullanılan spesifik olmayan bir terim olduğunu belirtmiştir (Sherman, 1937). Sherman enterokokları *S. faecalis*, *S. hemolyticus*, *S. zymogenes* ve *S. durans*, olarak inceleyerek bunların hepsinin %6.5 sodyum klorür, pH 9.6 ve yüksek sıcaklık mevcudiyetinde büyüme içeren ortak fenotipik özellikler sergilediğini belirtmiştir (Sherman, 1937). 1940 ve 1950 yılları arasında yapılan çalışmalarda, ilk olarak 1919'da *S. faecalis* ve *S. faecium* olarak tanımlanan bu organizmanın, 1967 ve 1970'te enterokokal streptokokların kendi türlerine göre fenotipik özellikler ortaya koyarak yeni bir cins olarak kabul edilmesine yönelik resmi bir öneri olduğu gösterilmiştir (Kalina, 1970). Bununla birlikte, nükleik asit hibridizasyon deneyleri yapıldıktan sonra *Enterococcus*'un *Streptococcus*'dan ayrı bir cins olarak yaygın bir şekilde doğrulandığı ve daha sonra çeşitli *Enterokok* türlerini ayırt etmek için genetik çalışmalar yapılmış ve *Streptokok* 'lardan ayrılmıştır (Schleifer ve Kilpper-Balz, 1984).

Yakın zamanlarda, bu dayanıklı, ortak ve fırsatçı patojenin uzun ve başarılı tarihine değinerek cinsin bir dizi temsilcisinin genomlarını analiz etmek için yeni nesil sıralama teknolojisi ve moleküler yöntemler kullanılmış, modern enterokokların atalarının ortaya

çıkışının yaklaşık 400 milyon yıl önce karasal kara hayvanlarının ortaya çıkmasıyla çakıştığı ortaya konmuştur (Lebreton ve diğerleri, 2017).

## 2.2. Morfoloji ve Üreme Özellikleri

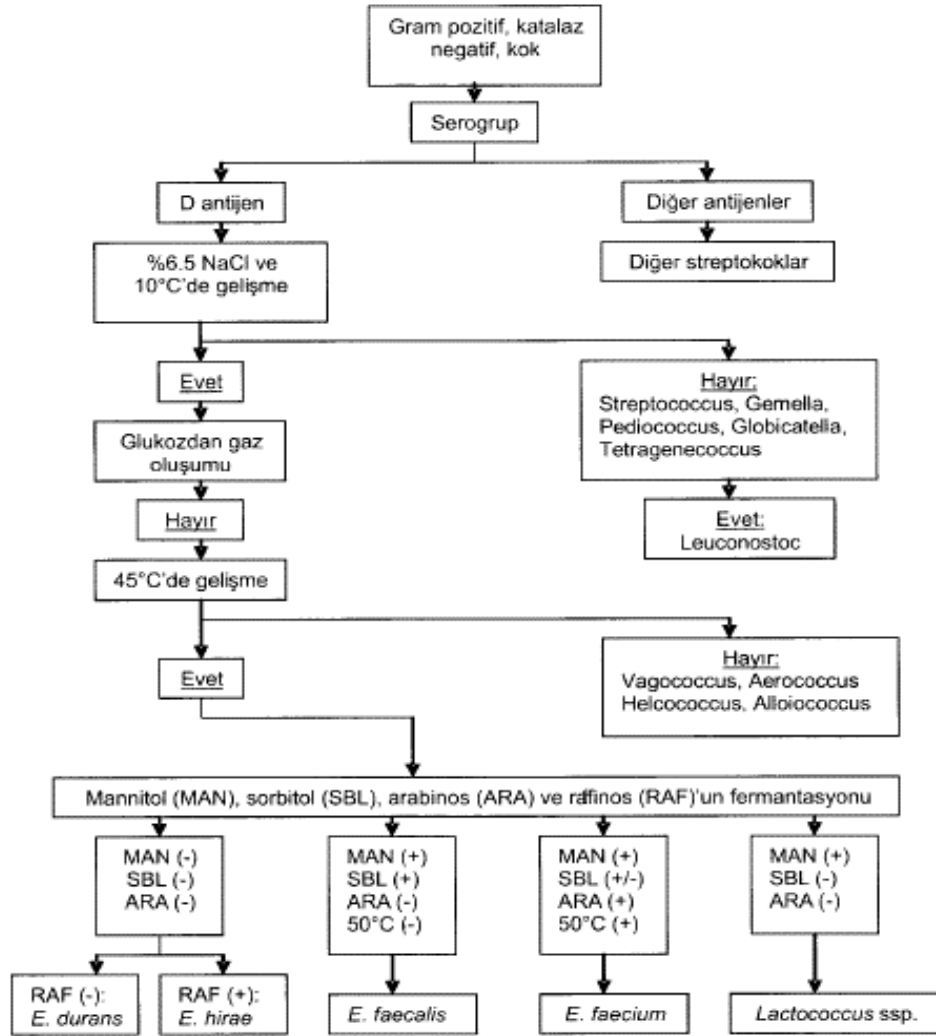
*Enterococcus* cinsine ait organizmalar, genellikle oval şekilli ve tek tek, çiftler halinde, kısa zincirler ya da çok uzun zincirler olarak görülebilen Gram pozitif, katalaz negatif, fakültatif anaerobik bakterilerdir. Gram boyama yapılan enterokoklar Resim 1’de görüldüğü gibidir. Enterokoklar bazı türleri dışında (*E. cecorum*, *E. columbae*, *E. pallens* ve *E. saccharolyticus*) %6.5 sodyum klorür içeren ortamlarda ve 10 °C ile 45 °C arasındaki sıcaklıklarda, üreyebilirler. %40 safra tuzları varlığında eskülünü hidrolize edebilir, glikozdan gaz oluşturmaz, lösin aminopeptidaz (LAP) ve pirolidonil arilamidaz (PYR) maddesini hidrolize ederler. Enterokoklar genellikle triptikaz soya, %5 koyun kanlı agarda  $\alpha$ -hemolitik veya  $\gamma$ -hemolitik, bazıları ise at, tavşan veya insan kanında  $\beta$ -hemolitik (hemoliz/sitolizin geninin alınması nedeniyle). Çoğu *Enterokok* türü Lancefield grup D antiserumlarıyla reaksiyona girer ve bazıları Q grubu antiserumlarla reaksiyona girer ve *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* gibi bazıları hareketlidir (Facklam ve Teixeira, 1988). Bu özellikleri enterokokları tanımlamada yeterli ise de, daha az rastlanan *Lactococcus*, *Aerococcus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi bazı Gram pozitif, katalaz negatif koklarda da benzer özellikler bulunur. *Lactococcus* ve *Aerococcus* türleri grup D antiserumu ile reaksiyon vermemeleri; *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri de PYR negatif olmaları ile enterokoklardan ayrılırlar (Teixeira ve diğerleri, 2003).



**Resim 1.**Enterokokların Gram boyama görüntüleri.

Gram pozitif boyanan ikişerli ve oval diplokoklar veya kısa zincirler şeklinde olup pnömokokları andırırlar. Sıvı besiyerlerinde dipte çöküntü oluşturup, besiyerinde bulanıklık yapmaksızın ürerler. Enterokoklar çok dirençli mikroorganizmalardır. Bir çok türü 60 °C de 30 dk ısı uygulamasına dayanırlar. Bu mikroorganizmalar soğuk ve nemli toprakta 12 hafta boyunca canlı kalırlar, fakat donma ve sonra yeniden eritme durumları yaşama şanslarını azaltır. Enterokokları üretmek için eskulinli safralı azidli agar, kanamisinli eskulinli azidli agar, sitratlı azidli ve tween-80 li karbonatlı agar, talyum asetatlı agar ve kristal viyoleli azidli agar gibi besi yerleri kullanılır (Unat, 1986).

Enterokokları gram pozitif, katalaz negatif diğer koklardan ayırmada kullanılan algoritma Şekil 1’de görüldüğü gibidir.



Şekil 1. Enterokokları Gram pozitif, katalaz negatif diğer koklardan ayırmada kullanılan algoritma (Klein, 2003).



### 2.3. Sınıflandırma

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1986)'de Gram pozitif koklar adı altında katalaz pozitif *Micrococcaceae* familyasından, katalaz negatif olmasıyla ayrılan *Streptococcaceae* familyası; anaerop ve fakültatif anaeroplolar olarak 2 grupta incelenir. Gram pozitif kokların DNA-RNA hibridizasyonları, 16S-rRNA sıralarının analizi ve hücre duvar yapılarının incelenmesi yöntemleri ile yapılan sınıflandırma çalışmaları sonucu; 1991'de Bentley ve arkadaşları, daha sonra da Kawamuro ve arkadaşlarının düzenlediği şekliyle *Streptococcaceae* familyası Gram pozitif koklar, *Streptococcus*, *Enterococcus* ve *Lactococcus* cinsi olarak ayrılmıştır (Bilgehan, 1995; Koneman ve diğerleri, 1997).

### 2.4. Enterokok Grupları

Facklam'ın araştırmalarına göre enterokoklar mannitol, sorbitol, sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmalarına ve arginini hidrolize etmelerine göre beş gruba ayrılırlar (Facklam ve Teixeira, 1998). Fenotipik özelliklere göre enterokok türlerinin sınıflandırılması Tablo.1'de gösterilmiştir.

#### Grup 1

*E. avium*, *E. malodoratus*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. saccharolyticus*, *E. pallens*, *E. gilvus*'dan oluşur. Bu türler arginini hidrolize etmezler, mannitol, sorbitol ve sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturur.

#### Grup 2

*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. haemoperoxidus*, *E. mundtii* ve *E. gallinarum*'dan oluşur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize ederler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler.

### Grup 3

*E. hirae*, *E. durans*, *E. villorum*, *E. dispar*, *E. ratti* ve *E. faecalis* ile *E. faecium*'un mannitol negatif varyantları bu grubu oluşturur. Bu gruptaki türler D antijeni içermez, arginini hidrolize ederler, fakat mannitol, sorboz ve sorbitol içeren sıvı besiyerlerinin hiçbirisinde asit oluşturmazlar.

### Grup 4

*E. sulfurens*, *E. asini*, *E. phoeniculicola* ve *E. cecorum* bu grupta bulunmaktadır. Bu gruptaki türler mannitol ve sorboz içeren sıvı besiyerlerinde asit oluşturmaz ve arginini hidrolize etmezler. Sorbitol içeren sıvı besiyerinde ise *E. cecorum* asit oluştururken, *E. sulfureus* asit oluşturmaz.

### Grup 5

*E. columbae*, *E. canis*, *E. moraviensis* bu grupta bulunur. Bu gruptaki türler arginini hidrolize etmezler, mannitollü sıvı besiyerinde asit oluştururlar, sorbozdan asit oluşturmazlar ve sorbitollü sıvı besiyerinde değişken reaksiyon verirler (Facklam ve Teixeira, 1998).

**Tablo 1.** Fenotipik özelliklerine göre enterokok türlerinin sınıflanması (Facklam ve Teixeira, 1998).

Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
<i>E. avium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. asini</i>	<i>E. canis</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. ratti</i>	<i>E. sulfurens</i>	<i>E. moraviensis</i>
<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. dispar</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. casseliflavus*</i>
<i>E. palens</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>	<i>E. faecalis*</i>		<i>E. faecalis*</i>
<i>E. gilvus</i>	<i>E. gallinorum</i>	<i>E. faecium*</i>		
<i>E. saccharolyticus</i>		<i>E. villorum</i>		

\*Aynı türler farklı özelliklerine göre farklı gruplara dahil edilmiştir.

## 2.5. Bazı Enterokok Türlerinin Özellikleri

Yıllar boyunca enterokok türleri insanlar ve hayvanlar için zararsız ve apotajen olarak bilinmekteydi. Ayrıca *Enterococcus* türlerinin ürettikleri bakteriyosin gıda endüstrisinde probiyotikler ve başlangıç kültürleri olarak kullanılmıştır (Foulquie ve diğerleri, 2006).

Son zamanlarda, enterokoklar, %61'e varan yüksek ölüm oranına sahip hastalarla, en yaygın nozokomiyal patojenlerden biri haline gelmiştir (De Fatima ve diğerleri, 2005).

***Enterococcus faecalis***: İnsanlarda gastrointestinal flora üyesidir. Ağız, hepatobiliyer sistem ve vajinadan da izole edilmiştir. İnsan kaynaklı infeksiyonlardan en sık sorumlu tutulan türdür. Üriner infeksiyon, yara, periton sıvısı, derin pelvik apse, endokardit ve kan kültürlerinden izole edilmiştir. Ayrıca çeşitli hayvanlarda da bulunur. Bazen beta hemolitiklidir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer. Geniş bir pH aralığında üreyebilirler. *E. faecalis*'in safra tuzları ve deterjanlara letal düzeylerine adapte oldukları gösterilmiştir. Temizliğin uygun olmadığı (dekontaminasyon ve dezenfeksiyon) ortamlarda canlılıklarını sürdürebilirler, bu da özellikle buldukları ortamda kalıcı olmalarını sağlar (Hancock ve Gilmore, 2000). *E. faecalis* hayvanlarda da bir çok enfeksiyona sebep olmaktadır Bu enfeksiyonlar arasında başta idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, endokardit ve cerrahi yara enfeksiyonları sayılabilir.

***Enterococcus faecium***: İnsan ve sığırların gastrointestinal sisteminde bulunur. Yiyecek, sebze ve yemlerden de izole edilmiştir. İki biyotipi vardır. *Enterococcus faecalis*'e göre antimikrobilyallere daha rezistandır. Bazen alfa hemolitiklidir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer.

***Enterococcus durans***: Süt ve kuru gıdadan izole edilmiştir. İnsan ve hayvanda nadiren, barsak ve üriner sistemden izole edilmiştir. Alfa ve beta hemolitiklidir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer. 50 °C'de üremez.

***Enterococcus avium***: Kuşlar, tavuk, köpek gibi hayvanlardan izole edilmiştir. İnsan gastrointestinal sistem florasının da bir parçasıdır. Apendisit, otit ve beyin apselerinden izole edilmiştir. Alfa hemolitiklidir. %6,5'luk NaCl'de üremesi zayıftır. H<sub>2</sub>S üretir, pigment yapmaz.

***Enterococcus casseliflavus***: Bitki ve toprakta bulunur. Vankomisine dirençlidir. Fırsatçı insan infeksiyonları yapar. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer. Hareketlidir, sarı pigment yapar.

***Enterococcus gallinorum***: Evcil kuşların gastrointestinal sisteminde bulunur. İnsanda hemodiyalizli bir hastadan izole edilmiştir. Vankomisine dirençlidir. Koyun kanlı agarda nonhemolitikdir. At kanlı agarda beta hemoliz yapabilir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer. Hareketlidir, pigment yapmaz.

***Enterococcus hirae***: Domuz ve tavuklarda bulunur. Önceden atipik *E. faecium* olarak bilinirdi. Hemoliz yapmaz. 10-45 °C arasında üreyebilir. %6,5'luk NaCl ve pH 9,6'da ürer.

## 2.6. Epiemiyoloji

Enterococcus türlerinin kökenleri çevresel kaynaklardan hayvanlara ve insan kaynaklarına göre değişir. Enterokoklar, hem insanların hem de hayvanların mikroflorasının önemli bir parçası olduğundan, dağılımları çok benzerdir. İnsanda gastro intestinal kanalda en yaygın görülen iki tür *E. faecium* ve *E. faecalis*'tir. Çiftlik hayvanlarında ise *E. faecium* ve bitki kaynaklarında *E. mundtii* ve *E. casseliflavus* en çok görülen türlerdir (Klein, 2003). İnsanların gastro intestinal kanallarında *E. faecalis* sayısı aralığı  $10^5$ - $10^7$  cfu/gr ve *E. faecium*'unki  $10^4$  - $10^5$  cfu/gr'dır.

Enterokoklar, doğada toprak, su, bitki, kuşlar, böcekler ve memelilerin gastro intestinal kanallarında hemen hemen tüm ortamlarda yaygın olarak bulunur. *E. faecalis* diğer türlere göre çok daha yüksek oranda bulunur (Gültekin, 2004).

Enterokokların ekolojisi ve epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, *E. faecalis* ve *E. faecium*'un peynir, balık, sosis, kıyılmış sığır eti ve domuz etinde izole edildiğini bildirmiştir (Foulquie ve diğerleri, 2006; Klein, 2003). Hayvansal kaynaklı sosis ve peynir gibi yiyecekler genellikle *Enterococcus* türlerinin neden olduğu kontaminasyonla ilişkilendirilir. Isıtma işleminde hayatta kalabilirler. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kentsel atık sulardan ve hayvan gübresi kullanan tarım arazilerinden alınan örnekler ve bu araziden üretilen ürünler, *Enterococcus* türleri için %100 pozitif olduğu yönündedir. Hayvan gübresi uygulanmayan mahsullerde, *Enterococcus* türlerinin görülme sıklığı %33'tür (Kuhn ve diğerleri, 2003).

*E. faecium* ve *E. faecalis* 'in izolasyonu, kanatlı türleri ve muhabbet kuşları arasında insanlarda olduğu kadar yaygın değildir (Franz ve diğerleri, 1999). Bu iki türden sonra tüm kanatlı hayvanlarda ve muhabbet kuşlarında en çok *Enterococcus* cinsinin altı türü olan *E.*

*avium*, *E. cecorum*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. faecium* ve *E. hirae* türleri kanatlı hayvanlardaki hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Christensen ve Bisgaard, 2016).

*Enterococcus cecorum* ilk olarak kanatlıların bağırsaklarından yeni bir enterokok türü olarak tanımlanmıştır (Devriese ve diğerleri, 1983). Daha sonra bu bakteri türlerinin güvercinlerin ve hindilerin bağırsak florasında bulunduğu bildirilmiştir (Baele ve diğerleri, 2002; Scupham ve diğerleri, 2008). *E. cecorum*'un, kanatlılarda özellikle etlik piliçlerde kondronekroz ve osteo miyelit ile karakterize edilen kemik lezyonlarının sebeplerinden biri olduğu rapor edilmiştir (Wood ve diğerleri, 2002). *E. cecorum* ayrıca sepsis, perikardit, lokal miyozit ve en önemlisi, piliçlerde kemik ve eklem lezyonları dizde pürülan artriti, femur başı nekrozu ve vertebra T6'nın osteomyelitinden sorumludur (Devriese ve diğerleri, 2002). Bu alt tür sonraki yıllarda salgın hastalık nedeni olarak bildirilmiştir (De Herdt ve diğerleri, 2008).

İnsanlarda barsak florasının bir parçası olduğundan enterokoklar toplum ve nazokomiyel kaynaklı infeksiyonlar yapabilirler. Genel olarak enterokoklarla meydana gelen infeksiyonların çoğunda etkenin hastanın kendi barsak florasından kaynaklandığı düşünülür. Fakat hastaneden ayakta yada yatarak tedavi alan pek çok hastada veya örneğin hemodiyaliz yapılan tedavi altındaki hastalarda da infeksiyon gelişir. Bu tip infeksiyonlarda etkenin sıklıkla eksojen kaynaklı olduğu sanılır. Hastadan hastaya bulaşmada kesin bir yol yoktur. Nozokomiyal infeksiyon yapan enterokoklar bazen hastane personelinin ellerinden ve sıklıkla da hastane içi çevresel kaynaklardan izole edilmiştir (Moellering, 2000).

*Enterococcus* türlerinin dağılımı Avrupa genelinde değişiklik göstermektedir. İspanya ve Birleşik Krallık'ta, *E. faecalis* ve *E. faecium* hem klinik hem de çevresel kaynaklardan en yaygın olarak izole edilen türlerdir. İsveç daha düşük *E. faecium* insidansına ve daha yüksek *E. hirae* izolasyon oranına sahipken, Danimarka'da *E. hirae* baskın türdür ve çoğunlukla kesilen kanatlı hayvanlardan izole edilmiştir (Kuhn ve diğerleri, 2003).

ABD'de 1994'te bir VRE salgını sırasında EKG monitörleri, hasta yatağı tabelaları, tansiyon ölçme aletleri, steteskoplar ve banyolardan kültür çalışması yapılmış ve VRE ile infekte kalan hasta odasında mikroorganizmayı hasta çıktıktan dört gün sonrasında dahi tespit etmişlerdir. Dirençli mikroorganizmalar hastada infeksiyon oluşturmadan önce hasta veya hastanede bulunan personelin intestinal sisteminde az da olsa deri perinesinde kolonize olur. Etken bir kez kolonize olduktan sonra aylarca ortamda kalabilir (Scott, 2000; Stosor ve diğerleri, 1996).

Antibiyotiklerin sık kullanımı özellikle vankomisin, sefalosporin ve aminoglikozidler nozokomiyal enterokok enfeksiyonlarının artmasına yol açmıştır (Moellering, 2005).

Son yıllarda ABD’de enterokoklar nozokomiyal üriner sistemle yara enfeksiyonu etkenleri arasında ikinci sırada, nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasındada üçüncü sırada yer alır (Moellering, 2005).

## 2.7. Patogenez

Enterokoklar düşük virulanslı yapıya sahip olmalarına karşın toplumsal kaynaklı ve özellikle nazokomiyal enfeksiyonlarda önemli etkenlerdir. *E. faecalis* ve *E. faecium*’un bazı suşları tarafından üretilen sitolizin enzimi insan ve hayvan eritrositlerinde hemolizin aktivitesi gösterir. Ayrıca *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri tarafından üretilen agregasyon maddesinin bakterinin kalp kapakları ve renal hücrelere bağlanmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. *E. faecalis*’te görülen biyofilm oluşumu bu mikroorganizmaların üriner sisteme, vasküler kateterlere ve kalp kapaklarına kolonize olmasını sağlamaktadır (Moellering, 2005).

Enterokoklar Bakteriyemi ve endokardit, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar, yeni doğan enfeksiyonları, deri, yumuşak doku ve diğer enfeksiyonlardan izole edilebilir ayrıca patogenezinden sorumlu olabilirler.

Enterokoklara bağlı gelişen bakteriyemi ve enfektif endokardit (IE) hastalığı sık görülür. Endokarditsiz bakteriyemi çok daha sık görülür ve enterokoklar nozokomiyal bakteriyemilerin önde gelen nedenlerinden biridir. Bakteriyeminin sık görülen kaynakları, hastane dışından kaynaklanan enfeksiyonları olan hastalarda genitoüriner ve GI yollarıdır (Weiner ve diğerleri, 2016).

Enterokokal İdrar yolu enfeksiyonları hastanede sonda uygulamaları ve genellikle kalıcı kateterler, aletler ve genitoüriner sistem anormallikleriyle ilişkilendirilir.

Enterokoklar, menenjitin nadir nedenleridir ve farklı serilere göre menenjit vakalarının yaklaşık %0.3 ila %4’ünü oluşturur. *E. faecalis* en yaygın izole edilen türdür, bunu *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. avium* ve *E. casseliflavus* izler (Durand ve diğerleri, 1993; Pintado ve diğerleri, 2003).

Enterokoklar, GI ve genitoüriner sistemlerin ortak ürünleridir ve genellikle, gram-negatif ve anaerobik organizmalarla birlikte abdominal ve pelvik enfeksiyonlardan izole edilir (Harbarth ve Uçkay, 2004).

## 2.8. Virulans Faktörler

Enterokok enfeksiyonlarının ciddi seyretmesinin nedeni, adezyon özellikleri ve salgısal virülans genlere sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Virulans faktörleri buldukları dokuya yapışma, kolonizasyon, invazyonu artırmak ve konak bağışıklık sisteminin modülasyonunu gerçekleştirmek yoluyla enfeksiyonun şiddetini artırarak enterokok enfeksiyonlarının patogeneze katkıda bulunur (Sava ve diğerleri, 2010).

Enterokokların virülansının, patojenite adaları (PAI) olarak adlandırılan özel bölgelerde genom üzerinde bulunan virülans kodlayan genlerle düzenlendiği artık iyi bilinmektedir (Hacker ve Kaper, 2000). Bu özellik *Enterococcus* PAI'si ilk olarak 1980'lerde nazokomiyal salgın sırasında *E. faecalis* [MMH594] genomunda tanımlandı (Huycke ve diğerleri, 1991).

Enterokok enfeksiyonlarının önemli virulans faktörleri arasında: Sitolizin, Agregasyon Faktörü, Ekstra selüler süperoksitler, Enterokokal yüzey proteini, jelatinaz, lipoteikoik asit, kollajen bağlayıcı adezin MSCRAMM Ace, Kapsül hücre duvarı polisakkaritleri, Seks feromonları, Hyaluronidaz, Efa, AS-48, Antibiyotik direnci sayılabilir.

### 2.8.1.Sitolizin

Sitolizin (hemolizin/bakteriyosin) enterokok enfeksiyonlarında bakteri virülansına katkı sağlayan ekstraselüler ürünün ortaya çıkmasını sağlar (Clewell, 2007). Sitolizinler *cylR1*, *cylR2*, *cylLL*, *cylLS*, *cylM*, *cylB*, *cylA* ve *cylI* olarak tanımlanan sekiz genin kontrolünde üretilirler (Gilmore ve diğerleri, 1994) . Sitolizin aynı zamanda hemolizin olarak adlandırılır. Sitolizinler, *E. faecalis*'in birçok klinik izolatu tarafından üretilen, L ve S sitolizin olarak adlandırılan iki posttranslasyonel modifiye peptitlerdir. Bu peptitler, bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere ökaryotik hücrelerde litik aktiviteye sahiptir. *E. faecalis* sitolizini ile ilgili birçok çalışma, bu molekülün deneysel gözlemlerde enfeksiyonu şiddetlendirdiğini göstermektedir (Van ve diğerleri, 2013).

## 2.8.2. Agregasyon Faktörü

Agregasyon maddesi proteinleri, enterokokların ökaryotik hücrelere (fagositler, böbrek hücreleri, bağırsak hücreleri ve epitel hücreleri) yapışmasını ve bağlanmasını artırır ve fibrin, fibronektin, trombospondin, vitronektin ve kollajen tip I *E. faecalis* yüzey proteini (Esp), bazı suşlarda bulunan başka bir özelliktir; biyofilmlerin glikoza bağımlı bir şekilde oluşumunda rol oynayan bir adezin gibi işlev gören bir proteindir (Rozdzinski ve diğerleri, 2001).

Agregasyon maddesi, plazmid transferini kolaylaştırmak için verimli enterokokal donör-alıcı temasına aracılık eder. In vivo, agregasyon maddesi, bir dizi mekanizma yoluyla enterokok enfeksiyonunun patogenezinde katkıda bulunabilir (Mundy ve diğerleri, 2000).

## 2.8.3. Enterokokal yüzey proteini (Esp Geni)

Organizmanın bağışıklık sisteminden bakteriyi koruyan enterokokal yüzey proteini üriner sistemde kolonizasyonu artırarak persistansa neden olduğu bilinmektedir. Esp biyofilm oluşumu ile bağlantılıdır. *E. faecalis* izolatlarında daha yaygın olmasına rağmen, nazokomiyal kaynaklı *E. faecium* izolatlarında daha sık görülür. Esp geni bakteriyemi ve endokardite neden olan izolatlarda daha yüksek bulunurken gaita örneklerinde daha düşük miktarda bulunur (Sava ve diğerleri, 2010).

Enterokokal yüzey proteini (ESP), *E. faecalis* izolatlarında hücre duvarı ile ilişkili bir proteindir. Esp için gen kodlama sıklığı, klinik izolatlar arasında kommensal izolatlara göre daha yüksek bulunmuştur (Shankar ve diğerleri, 1999).

Enterokok patogenezinde önemli olduğu bulunan bir başka yüzey proteini ElrA'dır (enterococcal leucine-rich repeat-containing protein). Bu polipeptit, WxL yüzey proteinleri ailesinin bir üyesidir ve kodlayan genin silinmesi, bir fareye ait peritonit incelemesinde *E. faecalis* virülansını zayıflatır. Gram pozitif bakterilerin yüzeyindeki pili karakterizasyonu, bakteriyel virülansın anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur (Brinster ve diğerleri, 2007).

Deneysel olarak yapılan endokardit ve idrar yolu enfeksiyonlarının patogenezinde *E. faecalis*'te pili (Ebp) varlığı gösterilmiştir ve pilus alt birimlerini kodlayan ebp genlerinin karakterizasyonu, bu yapıların biyofilm oluşumu ve fibrinojen yapışmasında önemli bir rol



oynadığını ve önemli olduğunu ortaya koymuştur (Nallapareddy ve diğerleri, 2006; Singh ve diğerleri, 2007).

#### **2.8.4. Jelatinaz**

Jelatinaz, ekstraselüler çinko içeren metalloproteinazdır ve bulunduğu dokuyu yıkıma uğratarak bakteriye besin sağlar. Aynı zamanda, biyofilm oluşumuna katkı sağlar (Qin ve diğerleri, 2000). Enterokokların sahip oldukları yüksek düzey aminoglikozit direnci tedaviyi zorlaştırmaktadır. Aminoglikozit dirençli izolatlar genellikle aminoglikozit modifiye eden enzimleri kodlayan plazmit kaynaklı genlerin kazanılması sonucu ortaya çıkar. Ayrıca, bu genlerin çoğu türler arasında ilaç direncinin hızlı yayılmasına yardımcı olan transpozonlarla ilişkilidir (Shaw ve diğerleri, 1993).

#### **2.8.5. Kollajen Bağlayıcı Adezin (MSCRAMM Ace)**

MSCRAMM Ace, Enterokoklar üzerinde kolajen bağlayıcı bir (Enterokoklardan gelen kolajenin yapışkan matriks molekül adezinini tanıyan) mikrobiyal yüzey bileşeni olup yapısal ve işlevsel olarak stafilokokal Cna yapışması ile ilişkilidir (Rich ve diğerleri, 1999). *E. faecalis*'in hem kommensal hem de patojenik izolatları arasındaki varlığı, insanlarda enfeksiyon sırasında açıkça ifade edilmektedir (Duh ve diğerleri, 2001). Ace'ye karşı insandan türetilen antikorlar, hücre dışı matris proteinlerine in vitro yapışmayı engelleyebilir (Nallapareddy ve diğerleri, 2000).

#### **2.8.6. Ekstraselüler Süperoksit**

Kan dolaşımından *E. faecalis* izolatları, süperoksit üretme kabiliyetleri açısından benzersizdir (Huycke ve diğerleri, 2001). Süperoksit üretiminin, deri altı bir enfeksiyonda *Bacteroides fragilis* ile *E. faecalis*'in hücre içi hayatta kalma oranını arttırdığı gözlenmiştir (Huycke ve Gilmore, 1997).

### **2.8.7. Kapsüler Polisakkarit ve Hücre Duvarı Karbonhidratı**

*E. faecalis*'in klinik izolatları tarafından en yaygın şekilde ifade edilen tipte kapsüler polisakkaritin sentezini kodlayan bir operon tanımlanmıştır (Hancock ve Gilmore, 2002). Hem *E. faecalis* hem de *E. faecium*'un yüzeyinde bulunan ikinci bir kapsüler polisakkarit de kimyasal olarak saflaştırılmıştır ve karakterize edilmiştir (Huebner ve diğerleri, 1999). Bu saflaştırılmış karbonhidrat fraksiyonuna karşı üretilen antikörlerin koruyucu etkinliği, fare enfeksiyon modeli kullanılarak sonraki çalışmada gösterilmiştir, bu durum da bu antikörlerin enterokok enfeksiyonlarının önlenmesi için yararlı olabileceğini düşündürmüştür (Huebner ve diğerleri, 2000). Saflaştırılmış hücre duvarı karbonhidrat fraksiyonunun gliserol fosfat, glikoz ve galaktoz kalıntılarından oluştuğu görülmüştür (Huebner ve diğerleri, 2000).

### **2.8.8. Moleküler Tanı Yöntemleri**

Tanı koyma da epidemiyolojik bulguları destekleyici kanıtlar için moleküler metotlar mevcuttur (Tenover ve diğerleri, 1995; 1997). Bu metodlar da hipotez oluştuktan sonra dikkatli kullanılmalı ve iyi bir şekilde formüle edilmelidir. Yeni bir suş, yayılmış olan vankomisin direnci, tek klondan yayılan salgınlar ya da endemik bir durumun tanımlanması için polimerize zincir reaksiyon (PCR), multilocus sekans tipleme (MLST), pulse field jel elektroforezi (PFGE) gibi moleküler yöntemler kullanılabilir. Enterokokal hastalıklar virulans ile paralel olarak görülür ve virulans arttıkça hastalığın oluşması artar (Coque ve diğerleri, 1995; Garbutt ve diğerleri, 2000; Lautenbach ve diğerleri, 1999).

### **2.8.9. Enterokokların Antibiyotik Direnci**

Enterokok enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisindeki problemler, 1950'lerin başlarında enterokokal endokarditin penisiline streptokokal endokarditteki kadar tedaviye yanıt vermemesinin gözlemiyle fark edilmiştir (Geraci ve Martin, 1954). Tedavide daha zayıf yanıtın nedeni, penisilinin, çoğu viridan streptokoklara karşı göstermiş olduğu gibi bakterisidal etkisinin enterokoklara karşı olmamasıdır (Hodges ve Zigelboim-Daum, 1992).

Enterokoklar, vankomisin ve teikoplanin, kinolonlar, glikopeptidlere ve aminoglikozitlere karşı çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmiştir (Kacmaz ve Aksoy, 2005).

Yirmi yıl öncesine kadar enterokoklar penisilin, ampisilin veya vankomisin ile aminoglikozid türü antibiyotikler olsun veya olmasın tedavi edilebiliyordu. Bazı enterokoklar artık mutasyonların bir sonucu olarak veya yeni genlerin edinimi ile bunlara ve diğer birçok antibiyotiklere direnç kazanmıştır (örn, streptomisin ve florokinolonlar). Enterokoklar bu direnç oluşumunda yeni genlerin edinimi ile ilgili olarak, konjugasyon (bakteriyel çiftleşme) yoluyla DNA'yı transfer etmenin birkaç farklı yoluna sahiptir:

Feromona duyarlı plazmidleri içeren bir mekanizma, çok yüksek bir frekansta *Enterococcus faecalis* izolatları arasında plazmid transferine neden olur (Dunny ve diğerleri, 1995).

Diğer bir mekanizma, genellikle orta derecede düşük bir frekansta olmasına rağmen, geniş bir tür ve cins yelpazesi arasında transfer olabilen diğer plazmidleri içerir (Murray, 1990).

Üçüncü bir mekanizma (konjugatif transpozisyon), özel transpozonların düşük frekansta, ancak çok geniş bir yelpazedeki farklı bakteri türlerine transferini içerir (Clewell ve Gawron-Burke, 1986). Konjugatif transpozonlar, konakçı aralığında nispeten seçici değildir ve doğal olarak oluşan klinik izolatlarda Gram-pozitif/Gram-negatif bariyeri aştığı ve daha sonra çeşitli konakçılarda dirence neden olduğu bilinen birkaç element türünden biridir (Roberts, 1990).

Dördüncü bir mekanizma, büyük kromozomal DNA parçalarının konjugasyon yoluyla doğrudan bir hücreden diğerine aktarılmasını içerir. Bu, konjugatif transpozonlarla ve *E. faecalis*'te feromona duyarlı plazmitlerle açıklanmıştır; ikincisi ile kromozomal DNA transferi, bu plazmidler ve kromozom üzerinde bulunan homolog diziler arasında meydana gelen rekombinasyona bağlı görünmektedir (Manson ve diğerleri, 2010).

Antibiyotik direnci, son yıllarda artan bir endişe kaynağı olmuştur. Vankomisin ilk olarak 1972'de klinik alanda kullanılmış ve ilk vankomisine dirençli enterokok bundan 15 yıl sonra tespit edilmiştir. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans sistemi (NNIS, National Nosocomial Infections Surveillance System) raporlarına göre, vankomisine direnç gösteren enterokokların sayısı 1989' da %0,3 iken 1993' te %7,9'a yükselmiştir (Metan ve diğerleri, 2005). Enfekte bir hastada antibiyotiğe duyarlı bir suş yerine glikopeptide dirençli enterokokların (GRE) mevcut olması durumunda, klinik tedavi başarısızlığı %20 artmakta ve ölüm oranı %27'den %52'ye yükselmektedir (Brown ve diğerleri, 2006).

Klinik enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan en önemli engel, bu organizmaların bir dizi bileşiğe yapısal olarak dirençli olmaları ve antibiyotiklere dirençli genler edinme yeteneğine sahip olmalarıdır. Bu terapötik sorunlar uzun süredir kabul edilmektedir; geçmişte, enterokokal endokardit tedavisinde başarısızlıkların yaklaşık %60'ı, streptokokların neden olduğu endokarditin aksine, penisilin monoterapi olarak kullanıldığında meydana gelmiştir (Murray, 1990).

Enterokokal antibiyotik direnci ile ilgili çalışmaları değerlendirirken, ortaya çıkan tablo, çoklu antibiyotiklere dirençli suşların oluşmasıdır (Peters ve diğerleri, 2003). Patojenlerin sürveyansında hem de epidemiyolojik kontrolünde önemli olan (Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Programı) veri tabanları, kan dolaşımından elde edilen enterokok izolatlarının, *E. faecalis*' in %2'sinin ve *E. faecium* izolatlarının %60'ının vankomisine dirençli olduğunu göstermektedir (Bearman ve Wenzel, 2005).

Enterokokal antibiyotik direnci, yalnızca klinik alanda değil gıda endüstrisinde de yaygın olarak karşımıza çıkar. Daha önce hastanede bulunmadıkları veya antibiyotik kullanmadıkları halde hastaneye kaldırılan bireylerde VRE'nin varlığı, VRE'nin gıda zinciri yoluyla kapılmış olabileceğini düşündürür. VRE, hayvan yeminde avoparsin kullanımı yoluyla besin zincirinde ortaya çıkabilir (Mannu ve diğerleri, 2003).

Enterokoklarda glikopeptid direnci, hücre duvarı bileşiminin peptidoglikan öncü D-Ala-D-Ala'dan (vankomisine duyarlı) D-Ala-D-laktata (D-Lac) değiştirildiği iki bileşenli bir sistemi içerir. İkincisi, vankomisine karşı 1000 kat daha az afiniteye sahipken, D Ala-D-Ser'in vankomisin için afinitesinde yedi kat azalma olur, böylece duyarlı hedefi ortadan kaldırır (Gilmore, 2002). Bu iki bileşenli sistemde yer alan genler vanS / vanR' dir. VanS sensör kinaz, vankomisine yanıt olarak aktive olur, bu da D Lac veya D-Ser peptidoglikan öncüsünün aktivasyonu ve D-Ala-D-Ala'nın baskılanmasıyla sonuçlanır (Stephenson ve Hoch, 2002).

Spesifik olarak, vankomisine dirençli *Enterococcus* direnci, bakteri hücre duvarını oluşturan peptidoglikan oluşumundaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Normalde vankomisin, protein öncülerinin D-Ala-D-Ala terminaline peptidoglikana bağlanır. Direnç, bu terminal D-Ala-D-laktata değiştirildiğinde gelişir, böylece vankomisin daha az afinite ile bağlanır. Bu, vanA'dan vanG'ye alfabetik olarak tanımlanan genotiplerle kodlanır. Bunlardan, plazmit bazlı vanA ve vanB genotipleri açık ara en yaygın olanıdır ve bunu sırasıyla kromozomal fenotipler vanD ve vanC izler. VRE, Aminoglikositlerle biraz farklı direnç

oluşumuna sahiptir, tümü Streptomisin hariç, direnç oluşumu esas olarak enzim 2 "-fosfotransferaz-6'-asetiltransferazın inaktive edilmesine bağlıdır. Diğer taraftan streptomisin direnci, streptomisin adeniltransferaz üretiminden geçer (Çetinkaya ve diğerleri, 2000; Kreidl ve diğerleri, 2018; Rutala ve diğerleri, 2018; Wassilew ve diğerleri, 2017).

Enterokokların edinilmiş dirençlerinin çoğu, enterokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için nadiren kullanılan antibiyotiklerden kaynaklanır. Bunlar tetrasiklinler, makrolidler ve yüksek seviyelerde klindamisin, rifampin ve florokinolonlardır. Bu dirençlerin ortaya çıkması muhtemelen farklı nedenlerle antibiyotik verilen insanlar veya hayvanlarda kolonileşen enterokoklar tarafından meydana geldiği düşünülmektedir.

Kolonize enterokoklar aslında direnç geliştirme konusunda daha yetenekli olabilirler çünkü bu bakteriler, gastrointestinal sistem gibi steril olmayan ortamda birçok başka bakteri türüyle bir arada bulunurlar ve bu nedenle direnç genlerine sahip olmaları önemlidir.

### **2.8.9.1 Beta-Laktam Direnci**

Birçok streptokoktan farklı olarak, enterokokların önemli bir intirensik (doğal) özelliği, birçok beta-laktam bileşiğine karşı dirençleridir. En büyük direnç derecesini aztreonama karşı gösterir. Bütün gram-pozitif koklara ve sefalosporinlere karşı aktiviteden yoksundur, ardından metisilin gibi antistafilokokal penisilinler ve tikarsilin gibi karboksipenisilinler gelir.

Daha aktif beta-laktamlarla bile (ör. penisilin, ampisilin, piperasilin) ortalama bir Enterokok'u ortalama bir Streptokok'tan 10 ila 1000 kat daha fazla inhibe etmek gerekir. İki baskın enterokok türünden daha duyarlı olan *E. faecalis*, genellikle 1 ila 4 mcg/ml ampisilin ve 2 ila 8 mcg/ml penisilin tarafından inhibe edilir; *E. faecium* için karşılaştırılabilir minimum inhibitör konsantrasyonları (MIC'ler) tipik olarak 8 ila 32 mcg/ml'dir. Bununla birlikte, son yirmi yıl içinde ampisiline çok daha dirençli (MIC'ler > 32 ila 64 mcg/ml) *E. faecium* suşları ortaya çıkmıştır (Murray, 1997).

#### **2.8.9.1.1. Ampisilin direnci**

Penisilinaz için bir gen kodlaması ilk olarak stafilokoklarda bildirilmiş ve daha sonra çok nadir de olsa enterokoklarda bulunmuştur (Murray, 1992). Enterokoklardan penisilinazı

en çok üreten tür *E. faecalis*'ler olmuştur, ancak İtalya'daki bir poliklonal salgından *E. faecium*'un sekiz izolatının beta-laktamaz genine sahip olduğu bildirilmiştir (Sarti, 2012).

Penisilinazın in vivo etkisi, beta-laktamaz inhibitörlerinin varlığında penisilinlere daha iyi yanıt veren hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (eski adı Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi veya NCCLS) şu anda penisilinaz pozitif enterokokların nadir olması nedeniyle penisilinaz testinin rutin olarak yapılmasına gerek olmadığını, ancak endokardit ve diğer ciddi enfeksiyonlar gibi vakalarda kullanılabileceğini önermektedir (CLSI, 2010).

*E. faecium*'un intirensel direnci, penisilin tarafından inhibisyona nispeten dirençli olan bir hücre duvarı sentez enziminin (çekirdek genomunun bir parçası olan bir gen tarafından kodlanan) varlığından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu düşük afiniteli penisilin bağlayıcı proteine (PBP) denir (Fontana ve diğerleri, 1996; Galloway-Peña ve diğerleri, 2011). PBP5'in iki versiyonu vardır: PBP5-R ve PBP5-S. PBP5-R tipik olarak ampisilin için yüksek MIC'lere sahip hastane ilişkili *E. faecium* suşlarında gözlenir. PBP5-S tipik olarak klinik olmayan veya toplumla ilişkili suşlarda bulunur ve daha düşük ampisilin MIC'leri verir (Mainardi ve diğerleri, 2000; Rice ve diğerleri, 2004).

Bazı *E. faecalis* suşlarının normalden daha yüksek penisilin ve imipenem MIC'leri olduğu bildirilmiştir; bu, bu türün düşük afiniteli PBP'si olan PBP4'teki amino asit değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu suşlar yine de ampisiline duyarlılığı test edebilir (normal MIC'lerden daha yüksek olsa da) ve *E. faecalis*'in penisilin ve karbapenemlere duyarlılığını tahmin etmek için ampisilin duyarlılığını kullanma konusunda ihtiyacı artırabilir (Conceição ve diğerleri, 2014; Ono ve diğerleri, 2005).

### **2.8.9.2. Aminoglikozit Direnci**

Enterokoklar, aminoglikozitlere düşük ila orta düzeyde doğal olarak dirençlidir. Gentamisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) genellikle 8 ila 64 mcg/mL ve streptomisininki 64 ila 512 mcg/mL'dir. Bununla birlikte, enterokoklar, penisilin veya vankomisin gibi bir hücre duvarı aktif maddesi ile aminoglikozidin bir kombinasyonuna maruz bırakıldığında genellikle bu iki bileşikte sinerji görülür. Bu ortamda, genellikle bakterisidal etkide belirgin bir artış görülür (> 100 koloni oluşturan birim [CFU]/mL, tek

başına penisiline göre daha fazla öldürme) ve bakterisidal etki başlangıç aşılmasından itibaren 24 saatte elde edilir.

Ayrıca sinerjistik etki muhtemelen 1950'lerde penisilin ile streptomisin kombinasyonunun enterokokal endokardit tedavisinde tek başına penisilinden çok daha etkili olduğu şeklindeki klinik gözlemi açıklamaktadır (Geraci ve Martin, 1954). Bu rejim daha sonra bakım standardı haline gelmiş, ancak son zamanlarda ampisilin artı seftirakson kombinasyonu ile değiştirilmiştir (Gavaldà ve diğerleri, 2007; Tascini ve diğerleri, 2004).

Tüm enterokoklar için aminoglikozitlerin olağan artmış MIC'lerine ek olarak, *E. faecium*'un doğal olarak ortaya çıkan bir özelliği daha yüksek tobramisine MIC'leri (64 ila 1000 mcg/mL) ve bu aminoglikozid ile oluşturdukları sinerjiye karşı gelişen dirençtir. Bunun nedeni, tobramisini modifiye eden ancak gentamisinini değiştirmeyen bir aminoglikozid modifiye edici enzim olan tobramisine 6'-asetiltransferaz [AAC (6') - II]'nin varlığından kaynaklanmaktadır (Costa ve diğerleri, 1993).

Bu enzim, hücre duvarı aktif maddeleri ile tobramisine, kanamisin, netilmisin ve sisomisin arasındaki sinerjiyi ortadan kaldırmaktadır.

#### **2.8.9.2.1. Streptomisin ve Gentamisine Karşı Yüksek Düzeyde Direnç**

Bu aminoglikozitlere karşı yüksek düzeyde direncin önemi, gentamisin veya streptomisin ile penisilin veya vankomisin gibi hücre duvarı aktif bir ajan arasında beklenen sinerjiyi ortadan kaldırmasıdır. Bununla birlikte, *E. faecalis* endokarditinin tedavisinde ampisilin ve seftriaksonun birlikte kullanımı ile görülen başarı bu durumu azaltmıştır.

#### **2.8.9.3. Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Klindamisin Direnci**

*E. faecalis*'in doğal olarak ortaya çıkan özellikleri gibi görünen diğer dirençler, hemen hemen tüm suşlarda bulunan *isa* geni nedeniyle klindamisine karşı düşük seviyeli direnci ve in vitro duyarlılığa rağmen trimetoprim- sülfametoksazole in vivo direnci içerir (Sharkey ve diğerleri, 2016).

Trimetoprim ve sülfametoksazol, enterokokların büyümesi ve hayatta kalması için gerekli bir bileşen olan folik asit sentezini inhibe ederler. Hayvanlarda görülen enterokokların trimetoprim sülfametoksazole in vivo direnci, diğer bakterilerin çoğunun aksine bu organizmaların önceden oluşturulmuş folik asidi, yani insanlarda ve hayvanlarda bulunan folik asidi kullanabilmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

#### **2.8.9.4. Vankomisin Direnci**

Enterokoklarda glikopeptidlere karşı hem yüksek hem de düşük düzeyde direnç oluşabilir. Vankomisine duyarlılık ve direncin tanımları ve vankomisine dirençli enterokokların epidemiyolojisi ve enfeksiyon kontrol önlemleri ayrı ayrı tartışılmaktadır.

##### **2.8.9.4.1. Vankomisine Düşük Seviyeli Direnç**

İki enterokok türünün (*E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*) ilgi çekici bir özgün özelliği, vankomisine karşı düşük düzeyde direnç gösterme kapasitesidir (minimum inhibitör konsantrasyonlar (MIC'ler) 8 ila 16 mcg/mL). Bunun nedeni, peptidoglikan öncüllerinin (sırasıyla bir D-alanil: D-serin ligaz ve bir serin rasemazı kodlayan vanC ve vanT genleri) sentezinde yer alan bir kromozomal gen kümesinin varlığının yanı sıra "normal" D-alanin-sonlu peptidoglikan (iki işlevli bir D, D-peptidaz/D, D karboksipeptidaz enzimini kodlayan vanXYc geni) yapının olmasıdır (Arias ve diğerleri, 2000; Reynolds ve Arias, 1999).

*E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*'taki vanC-1 ve vanC-2 , D-alanil: D-serin ligaz genleri bu türler için spesifiktir ve bu enterokokları birbirlerinden ve diğer enterokok türlerinden ayırmak için kullanılabilir (Leclercq ve diğerleri, 1992; Navarro ve Courvalin, 1994).

##### **2.8.9.4.2. Vankomisine Yüksek Düzeyde Direnç**

Yüksek düzey vankomisin direnci, enterokokların en sorunlu direncidir çünkü genellikle zaten ampisiline (öncelikle *E. faecium*) karşı oldukça dirençli olan suşlarda görülür.



Enterokokların antibiyotik direnci kazanma eğilimi konusundaki farkındalığımıza rağmen, 1980'lerin sonlarında vankomisin direnci ortaya çıkmıştır.

Vankomisin direnci mekanizmasının karmaşık doğası ve çeşitli vankomisine dirençli gen kümeleri incelendiğinde, direncin uzak geçmişte, belki de çevrede bulunan glikopeptidlere yanıt olarak ortaya çıkması muhtemel görünmektedir ve şimdi, Avrupa Birliği ve başka yerlerdeki hayvan yemlerinde geçmişte avoparsin kullanımı dahil, glikopeptid antibiyotiklerin ticari kullanımıyla klinik olarak ilgili organizmalar için seçilmiştir. Bu hipotez ile tutarlı olarak, toprak organizmalarının (*Paenibacillus thiaminolyticus* ve *P. apiarius*) enterokokların ki ile hemen hemen aynı olan vankomisine dirençli genleri barındırdığı görülmüştür (Guardabassi ve Agerşø, 2006).

#### **2.8.9.4.3. Vankomisine karşı yüksek düzeyde direnç mekanizması**

Vankomisin, hücre duvarı öncülerinin D-alanil-D-alanin (D-Ala-D-Ala) terminaline bağlanarak enterokokları inhibe eder ve hücre duvarının sentezinde sonraki enzimatik adımları tehlikeye atar. Vankomisine karşı yüksek düzeyde direnç, vankomisine dirençli gen kümeleri (örneğin, vanA, B, D ve M gen kümeleri) olarak adlandırılan farklı gen kümeleri tarafından kodlanır.

Sonuç, D-Ala-D-Ala-sonlu peptidoglikan öncüllerinin, vankomisinin anlamlı derecede daha düşük afinite ile bağlandığı D alanil-D-laktat uçları ile değiştirilmesidir (Rice ve diğerleri, 2004 ). D-alaninin, hedefiyle vankomisinin etkileşimi için gerekli olan beş hidrojen bağından birini bozan D-laktat ile yer değiştirmesi, bu antibiyotiğin MIC değerini neredeyse 1000 kat artırır.

Üç ana fenotip, vanA, vanB ve vanD, bazen vankomisin direnci seviyesi, glikopeptid antibiyotiklerin teikoplanine duyarlılık ve direncinin teikoplanine maruziyetle indüklenip indüklenmediği ile ayırt edilebilir (Arthur ve Courvalin, 1993). Bu fenotiplerin doğru ayırımı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya hibridizasyon teknikleri kullanılarak ilgili genlerin tanımlanmasıyla sağlanabilir (Dutka-Malen ve diğerleri, 1995).

VanF, tarımda kullanılan bir biyopestisidal ajan olan *Paenibacillus popilliae* olarak tanımlanan bir fenotiptir. Vankomisine dirençli gen kümesi (vanF), vanA gen kümesi ile %77 benzeliğe sahiptir ve bu genlerin orijinal olarak *P. popilliae*' den enterokoklara aktarıldığı

düşünülür (Patel ve diğerleri, 2000). *Paenibacillus* ve *Rhodococcus* ailesinin diğer üyeleri de vanA'ya homolog genleri barındırır (Guardabassi ve diğerleri, 2004).

Enterokoklarda görülen vankomisin direçleri arasında en yaygın olanı vanA direnç türüdür, genellikle diğer türlere göre daha yüksek direnç seviyelerine aracılık eder ve teikoplanine çapraz dirence neden olur. VanA gen kümesi tipik olarak Tn1546 ile özdeş veya ilişkili bir transpozon üzerinde bulunur ve bu da genellikle bir plazmid içinde bulunur (Arthur ve Courvalin, 1993). VanA kümesi, metisiline dirençli *S.aureus*'un (MRSA) klinik izolatları dahil olmak üzere diğer bakteri türlerine yayılmıştır.

#### **2.8.9.4.3.1. VanA fenotipi**

VanA fenotipini kodlayan üzerinde en iyi çalışılmış genler vanS, R, H, A, X, Y, Z'dir (Arthur ve Courvalin, 1993; Leclercq ve Courvalin, 1997).

VanS ve vanR genleri, direnç ifadesinin indüksiyonunda yer alan iki bileşenli bir düzenleyici sistemi kodlar.

VanH (vanH geni tarafından kodlanır), peptidoglikan sentezi için önemli miktarlarda D-laktat üreten bir dehidrojenazdır.

VanA (vanA geni tarafından kodlanır), D-alaninin D laktata bağlanmasını katalize eden bir ligazdır (diğer tiplerdeki karşılık gelen ligazlar vanB, vanD, vanF ve vanM'dir) ve sonuçta D-alanil- D-laktat oluşumu ile sonuçlanır.

D-Ala-D-Lac içeren bir öncülün oluşumu, hücre D-Ala-D-Ala ile biten normal hücre duvarı öncüsünü üretmeye devam ederse, vankomisine dirence neden olmak için yeterli değildir. VanX ve vanY direnç profilini tamamlar. VanX, D-Ala-D-Ala'yı parçalayan bir D, D-dipeptidazdır (Reynolds ve diğerleri, 1994).

VanZ tarafından kodlanan fonksiyon bilinmemekle birlikte, tek başına klonlandığında, konakçı suşa teikoplanin direnci verir (Arthur ve diğerleri, 1995).

#### 2.8.9.4.3.2. VanB fenotipi

En yaygın ikinci tür olan vanB fenotipidir. VanA kadar sık karşılaşılmaz. Bu fenotipe sahip bazı enterokoklar, tarama için kullanılan vankomisin konsantrasyonları çok yüksekse (> 20 mcg/mL) gözden kaçacaktır.

VanA ve vanB üreten suşlar arasındaki ana fenotipik fark, teikoplaninin vanB kümesindeki genlerin ekspresyonunun iyi bir indükleyicisi olmamasıdır; sonuç olarak, vanB içeren bakteriler genellikle teikoplanin duyarlılığını test eder. Bununla birlikte, mutasyonlar, teikoplanine dirençli türevlerle sonuçlanan vanB kümesi içinde kendiliğinden meydana gelebilir ve gerçekleşebilir.

VanB gen kümesindeki genlerin çoğu, vanA kümesindeki genlere homologlara sahiptir ve D-Ala-D Lac ile biten bir hücre duvarı öncüsü üretmek için benzer şekilde işlev görmektedir. Bununla birlikte, vanB gen kümesinin farklı bir geni vardır, vanW, vanZ içermez ve vanY geni farklı bir konumdadır. Bu fenotip başlangıçta aktarılamaz olarak bildirilmiş olmasına rağmen, şimdi büyük (90 ila 250 kb) kromozomal olarak yerleştirilmiş mobil elemanların ve plazmitlerin bir parçası olarak vanB gen kümesinin suştan suşa transferine ilişkin bir dizi rapor bulunmaktadır. VanB gen kümesi *Streptococcus gallolyticus* ve anaerobik bakterilerde (*Eggerthella lenta* ve *Clostridium inoculum*) gözlenmiştir (Mevius ve diğerleri, 1998; Stinear ve diğerleri, 2001).

VanA gen kümesini taşıyan ancak vanB fenotipini ifade eden bazı *E. faecium* izolatları Güneydoğu Asya'da tanımlanmıştır (Gu ve diğerleri, 2009).

#### 2.8.9.4.3.3. VanC fenotipi

*E. gallinorum* (van C-1), *E. casseliflavus* (van C-2) ve *E. flavescens* (van C-3) suşlarında tespit edilen düşük düzeyde vankomisin direnci olarak tanımlanır. A, B, D ve E tipi direnç genlerinden farklı olarak van C tipi vankomisin direncini kodlayan genler endojeniktir. 38kDa'luk van C membran proteinince oluşturulan indüklenemez bir dirençtir. İntrinsik direnç olduğundan yapısal olarak bulunur ve aktarılmaz (Vincent ve diğerleri, 1991).

#### 2.8.9.4.3.4. VanD fenotipi

*E. faecium*'da tespit edilmiştir. Orta düzeyde vankomisin ve düşük düzeyde teikoplanin direnci görülür. Dirençten van D membran proteini sorumludur. İndüklenebilir. Van D, van A ve van B operonları ile benzer işleyiş gösterir (Perichon ve diğerleri, 2000).

#### 2.8.9.5. Linezolid Direnci

Linezolid, enterokoklar ve stafilocoklar dahil olmak üzere gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Etki mekanizması, 23S ribozomal RNA (rRNA) ile etkileşim yoluyla protein sentezinin inhibisyonunu içerir (Shinabarger ve diğerleri, 1997). Linezolid, bakteriyel ribozomların A bölgesinde aminoasil-tRNA'nın konumlanmasına müdahale eder (Leach ve diğerleri, 2007).

Linezolid direnci, hem stafilocokların hem de enterokokların klinik izolatlarında bildirilmiştir (Meka ve Gold, 2004; Raad ve diğerleri, 2004). Enterokoklarda, G2576U (*Escherichia coli* – numaralandırma şeması) 23S rRNA'nın V bölgesindeki mutasyon, dirençle ilişkili en yaygın mutasyondur (Raad ve diğerleri, 2004; Bourgeois-Nicolaos ve diğerleri, 2007). Bakteriler, 23S rRNA geninin birkaç kopyasını taşıdığından, mutasyona uğramış rRNA genlerinin sayısı, direncin önemli bir belirleyicisi (gen dozaj etkisi) gibi görünmektedir; minimum inhibitör konsantrasyon, mutasyona uğramış genlerin sayısı ile orantılı olarak artar. Linezolid dozu ve tedavi süresi, mutasyona uğramış genlerin sayısını ve direnç fenotipini etkiler (Bourgeois-Nicolaos ve diğerleri, 2007; Marshall ve diğerleri, 2002).

Direnç mekanizması, 23S rRNA'nın 2503 (A2503) konumunda bir adenin metilasyonunu içerir. Bu modifikasyon bir metiltransferaz (kloramfenikol-florfenikol direnci için cfr olarak gösterilir) ile gerçekleştirilir (Kehrenberg ve diğerleri, 2005; Toh ve diğerleri, 2007). Ayrıca cfr geni, Çin'deki hayvan kökenli *E. faecalis*'in klinik bir izolatında ve Tayland'daki bir hastadan elde edilen *E. faecalis*'in insan izolatından transfer edilebilir bir plazmid üzerinde tanımlanmıştır (Diaz ve diğerleri, 2012; Liu ve diğerleri, 2012).

Adenozin trifosfat (ATP) içeren bir proteini kodlayan aktarılabılır bir gen bağlayıcı kaset motifinin, oprA'nın linezolide direnç sağladığı bulunmuştur. Gen, Çin'de hayvan ve insan enterokoklarının (*E. faecalis* ve *E. faecium*) izolatlarında tespit edilmiştir. OprA geni,

ATP bağlayıcı proteinler ailesine aittir; bu proteinler, ribozom ile etkileşime giren ve antibiyotiği hedefinden uzaklaştıran bir ribozomal koruma mekanizması ile direnç sağlamaktadırlar (Cavaco ve diğerleri, 2017; Sharkey ve diğerleri, 2016).

Enterokok izolatları arasında oksazolidinon direnci giderek artan bir şekilde belgelenmiştir (Dobbs ve diğerleri, 2006). Linezolid direnci başlangıçta sporadik olarak tanımlanmış ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Gonzales ve diğerleri, 2001).

#### **2.8.9.6. Daptomisin Direnci**

Daptomisin, çok çeşitli gram-pozitif bakterilere karşı aktif olan yarı sentetik bir lipopeptid antibiyotiktir. Esas olarak bakteriyel hücre duvarına nüfuz etme ve sitoplazmik membranlara kalsiyuma bağlı bir şekilde girme kabiliyeti nedeniyle güçlü bakterisidal aktiviteye sahiptir. Daptomisin zarı hedef alırken bir hücre zarı fosfolipidi olan fosfatidilgliserol (PG) hücre bölünmesinde, hücre zarı yapısında ve fonksiyonunda değişikliklere neden olur (Kaatz ve diğerleri, 2006; Pogliano ve diğerleri, 2012). Çalışmalar, daptomisin hücre zarı ve hücre duvarı metabolizmasında yer alan enzimlere doğrudan müdahale ettiğini ileri sürmektedir (Müller ve diğerleri, 2016).

Daptomisin, kemik, eklem ve yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyemi ve endokardit dahil olmak üzere çeşitli VRE enfeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (Arbeit ve diğerleri, 2004). Retrospektif çalışmalar, daptomisin VRE bakteriyemisinin tedavisinde linezolide göre daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Britt ve diğerleri, 2015; Chavada ve diğerleri, 2017).

Enterokoklarda daptomisine direnç, ilacı hiç almamış hastalardan alınan izolatlar da dahil olmak üzere artan şekilde bildirilmiştir (Kelesidis ve diğerleri, 2012; Munoz-Price ve diğerleri, 2005). Bu fenotipten farklı genetik yolların sorumlu olduğunu düşündüren çeşitli mutasyonlar direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Enterokoklarda daptomisin direncinin mekanizmalarına ilişkin ilk kazanımlar, daptomisin tedavisinden önce ve sonra hastalardan elde edilen hem *E. faecalis* hem de *E. faecium* izolatlarının tüm genom dizilimini kullanan çalışmalarla sağlanmıştır (Arias ve diğerleri, 2011; Tran ve diğerleri, 2013). Enterokoklar, daptomisine dirençli hale gelmek için iki ana strateji kullanır: antibiyotiğin septal hedefinden

ayrılması ve antibiyotik molekülünün hücre yüzeyinden "itilmesi", ilacın hücre zarı ile etkileşimini bozar (Tran ve diğerleri, 2015).

VRE endokarditinin tedavisinde belirgin direnç gelişimi olmaksızın daptomisin monoterapisinin başarısızlığı (yani, MIC artışı olmaması) ispatlanmıştır (Arias ve diğerleri, 2007).

## 2.9. Enterokok Enfeksiyonlarının Antibiyotik Tedavisi

Vankomisine dirençli Enterokokların tedavisi için antibiyotik tedavisi, ilgili organizmanın veya organizmaların enfeksiyon tipine ve ilaca duyarlılığına bağlıdır. Monomikrobiyal enfeksiyonlarda antibiyotik seçimi penetrasyon, kültür ve lokal direnç modelleri için dokuya göre ayarlanmalıdır. Dahası, vankomisine dirençli enterokok tedavisinde genellikle polimikrobiyal enfeksiyonlarda kolonileştirici olarak bulunabileceğinden kombine antibiyotik tedavisi gerekebilir (Habboush ve Guzman, 2020; Lund ve diğerleri, 2018)

Enterokok enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu *E. faecalis*'e bağlıdır. *E. faecalis*, beta-laktamlara ve aminoglikozitlere duyarlı olma eğilimindedir. Vankomisin direnci, farklılaşmamış *E. faecalis*'te aminopenisilinlere dirençten daha sık görülmekte olup, kültür verilerinden çoğu enfeksiyonda beta laktamların ilk seçenek olarak kalması gerektiğini vurgulamaktadır. *E. faecium* suşu beta-laktamlara ve aminoglikozitlere karşı oldukça dirençlidir. Genel olarak, vankomisine dirençli Enterokoklarda diğer antimikrobiyal tedavilere yüksek oranda dirençliyse de; iki ana tedavi linezolid ve daptomisindir. Bu iki tedavinin bir meta-analizi, genel mortalite, klinik tedavi, mikrobiyolojik iyileşme ve nüks oranının önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Önemli olarak, vankomisin direncinin en yaygın genotipik nedenleri, indüklenbilir direnç genleri olan vanA ve vanB'dir.

Herhangi bir vaka da vankomisine dirençli enterokok izole edilmişse ve oldukça duyarlıysa, tedavi daraltılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları için, yüksek doz ampisilin ile monoterapi başlatılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonu karmaşık değilse fakat ampisiline dirençliyse, ek olarak nitrofurantoin veya tek doz fosfomisin tercih edilen ajanlardır.

Bakteriyemi için genellikle ampisilin ile monoterapi de kullanılabilir. Ancak bu, bakterisidal aktivite sağlamaz, bu nedenle gentamisin gibi bir aminoglikozid genellikle

eklenebilir. Seftriaksonlu ampicilin, ampicilin ve gentamisine benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak daha az nefrotoksik olduğu için alternatif bir tedavi yoludur.

Hassasiyet yoksa veya beta-laktamlara veya aminoglikozitlere karşı yüksek direnç seviyeleri için linezolid, IV olarak kullanılabilir. Oksazolidinon sentetik bir antibiyotik, ribozoma bağlanan ve peptid bağı oluşumunu önleyen bakteriyostatik bir ilaçtır. Endokardit için linezolidin, bakteriyostatik bir ilaç olmasına rağmen etkili bir birinci basamak ilaç olduğu gösterilmiştir. Olumsuz etkiler, özellikle uzun süreli kullanımdan sonra, trombositopeni, anemi, periferik nöropati ve serotonin sendromunu indüklemeye riskini içerir. Düzenli olarak serotonerjik ilaçlar alan hastalarda alternatifler düşünülmelidir.

Diğer bir alternatif, yüksek doz daptomisin IV'ün (böbrek ayarlaması ile) günde bir kez kullanımınıdır. Lipopeptid bir antibiyotiktir, bakteriyosidal etkilidir ve hücre zarı depolarizasyonuna neden olur. Kronik enfeksiyonlarda veya minimum inhibitör konsantrasyon daptomisin için yüksekse, ampicilin veya seftarolin ile kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Hastalar miyopati açısından değerlendirilmeli ve haftalık kreatin kinaz düzeyleri alınmalıdır.

Bir glisilsiklin antibiyotiği olan tigesiklin, diğer ajanlara tolerans göstermeyen hastalarda kullanılabilir. Gram pozitiflere, bazı gram negatiflere ve anaeroblara karşı iyi bir kapsama sahip olduğu için vankomisine dirençli enterokok ile başka enfeksiyonlar mevcutsa da kullanılabilir. Endikasyon dışı olmasına rağmen, polimikrobiyal intraabdominal enfeksiyonlar için özellikle tercih edilen bir ajan olarak kabul edilir.

Kloramfenikol, uzun yıllardır vankomisine dirençli enterokokların bakteremisini tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır ve mükemmel doku penetrasyonuna sahiptir. Yüksek toksisite insidansı ve aplastik anemi veya kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri nedeniyle, başka seçenekler mevcut olduğunda birinci basamak ajan olarak kullanılmamalıdır. Modern ilaçların bulunmadığı kaynak bakımından fakir ortamlarda bir seçenek olmaya devam etmektedir (Cetinkaya ve diğerleri, 2000; O'Driscoll ve Crank, 2015; Raza ve diğerleri, 2018).

Kafes kuşlarının sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılabilen antibiyotiklerin uygulama dozları, uygulama yolları ve miktarları ayrıca görülebilecek kontrendikasyonları Tablo 2'de verilmiştir. Bilindiği gibi kanatlı hayvanlarda ve özellikle kuşlarda kullanılabilen ilaçlar oldukça kısıtlı olup uygulanacak dozları hayati önem taşır.

Amoksisilin/klavulanik asit; 125 mg/kg dozda oral yolla 12 saat arayla, klindamisin; 50 mg/kg oral yolla 12 saat arayla, doksisisiklin; 15-50 mg/kg oral yolla 24 saatte bir kullanılır

olası yan etkisi kusma ve regürjitasyondur.Enroflaksasin 10-15 mg/kg oral yada intramuskuler 12 saatte bir kullanımı uygun olup enjeksiyon bölgesinde irritasyona sebep olabilir. Marbofloksasin, 10 mg/kg, oral/intramuskuler, 24 saatte bir, oksitetrasiklin, 50 mg/kg, oral, 24 saatte bir, neomisin, 80-100 mg/L içme suyu içerisinde, trimethoprim/sülfonamid, 20-100 mg/kg, oral olarak 8-12 saatte bir alınır olası regurgitasyon durumunda doz azaltılmalıdır.

**Tablo 2.** Kafes Kuşlarında Sindirim Sistemi Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotikler, Doz ve Uygulama Yolları (Monks, 2005).

Etken Madde	Doz ve Uygulama Yolu	Notlar
Amoksisilin/klavulanik asit	125 mg/kg, oral, 12 saatte bir	
Klindamisin	50 mg/kg, oral, 12 saatte bir	
Doksisiklin	15-50 mg/kg, oral, 24 saatte bir	Kusma ve regurgitastona neden olabilir.
Enrofloksasin	10-15mg/kg,oral/intramuskuler, 12 saatte bir 100-200 mg/L içme suyu içerisinde	Enjeksiyon bölgesinde irritasyona neden olabilir. %2,5'dan yoğun solüsyonlar enjeksiyon yoluyla kullanılmamalıdır.
Marbofloksasin	10 mg/kg, oral/intramuskuler, 24 saatte bir	
Oksitetrasiklin	50 mg/kg, oral, 24 saatte bir	
Neomisin	80-100 mg/L içme suyu içerisinde 20-100 mg/kg, oral, 8-12 saatte bir	Regurgitasyon durumunda doz azaltılmalıdır.



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Gereç

#### 3.1.1 Hayvan Materyali

Çalışmamızda Aydın ili ve Muğla ili Marmaris ilçesinde yetiştiriciliği yapılan veya pet hayvanı olarak kafeste beslenen farklı yerlerde barındırılan 100 adet sağlıklı muhabbet kuşu kullanılmıştır. Bu 100 kuşun 50 adedi erkek, 50 adedi ise dişi kuşlardan oluşmaktadır.

#### 3.1.2 Kullanılan Besi yerleri ve kimyasal maddeler

Toplanan örneklerin izolasyonu ve identifikasyonu amacıyla Kanlı agar (Oxoid), Enterococcosel™ broth (BD), Enterococcel™ agar (BD), Tryptone soya agar (Oxoid), katalaz ayırıcı kullanılmıştır. İzolatların saklanması için %20 gliserinli (Merck 4094) Brain Heart Infusion Broth (Oxoid-CM1135) kullanıldı. Tam identifikasyon ve antibiyotik duyarlılıkları için Phoenix BD™ tam otomatize identifikasyon sistemi kit içeriği kullanıldı.

#### Kanlı agar

Blood Agar Base (Oxoid)	
'Lab-Lemco' Beef Extract	10 gr.
Peptone (Oxoid l 37)	10 gr
Sodium chlorid	5 gr
Agar	15 gr
Distile su	1000 cc

Karışım 15 dakika otoklavlanmayı takiben, yaklaşık 45-50 °C'ye kadar soğutulup, içine %7 steril defibrine koyun kanı ilave edilerek hazırlandı.

### **Enterocococel Broth**

Enterococcosel™ Broth ( BD )	
Pankreatik Kazein	17.0 g
Hayvansal Pepton	3.0 g
Maya Ekstraktı	5.0 g
Oxgall	10.0 g
Sodyum Klorid	5.0 g
Sodyum Sitrat	1.0 g
Eskulin	1.0 g
Ferrik Amonyum Sitrat	0.5 g
Sodyum Azid	0.25 g

Ticari besiyerine 1 lt. distile su ilave edilip eritildi. Ph değeri  $7.2 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı. Otoklavda 121 °C'de 15 dk. sterilize edildi ve steril tüplere alındı.

### **Enterocococel Agar**

Enterococcosel™ Agar ( BD )	
Pankreatik Kazein	17.0 g
Hayvansal Pepton	3.0 g
Maya Ekstraktı	5.0 g
Oxgall	10.0 g
Sodyum Klorid	5.0 g
Sodyum Sitrat	1.0 g
Eskulin	1.0 g
Ferrik Amonyum Sitrat	0.5 g
Sodyum Azid	0.25 g
Agar	13.5 g
Toplam	56 g/litre

Ticari besiyerine 1 lt. distile su ilave edilip eritildi. Ph değeri  $7.2 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı. Otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk. sterilize edildi ve steril petri kutularına döküldü.

### **Brain Heart Infusion Broth**

Brain Heart Infusion Broth (OXOID)

Beyin Ekstraktı	12.5 g
Kalp Ekstraktı	5.0 g
Pepton	10.0 g
D (+) glikoz	2.0 g
Sodyum Klorür	5.0 g
Di Sodyum Fosfat	2.5 g
Toplam	37 g/litre

Ticari besiyeri 1 lt. distile suya ilave edilip eritildi. pH değeri  $7.4 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı.  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk. otoklavda sterilize edildi ve steril tüplere alındı.

### **Tryptone soya agar**

Tryptone soya agar (OXOID)

Pancreatic digest of casein	15.0 g
Enzymatic digest of soya bean	5.0 g
Sodium chloride	5.0 g
Agar	15.0 g
Toplam	40.0 g

Ticari besiyeri 1 lt. distile suya ilave edilip eritildi. pH değeri  $7.3 \pm 0.2$ 'ye ayarlandı.  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dk. otoklavda sterilize edildi ve ve steril petrilere döküldü.

### **3.1.3. Kullanılan cihazlar**

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan buzdolabı/derin dondurucular, distile su cihazı (Nüve NS 112, Türkiye), otoklav, mikroskop, etüv (Nüve FN 500, Türkiye), Santrifüj cihazı ve Phoenix BD™ tam otomatize identifikasyon sistemi kullanıldı.

### **3.1.4. Otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi**

Bu amaçla Anabilim dalımızda bulunan Phoenix PMIC/ID Paneli (Bakteri İdentifikasyon ve Antibiyogram Cihazı) kullanılmıştır. BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi, Gram pozitif ve negatif bakterileri otomatik tanımlama ve antibiyotik duyarlılığını belirlemek (Antimicrobialsusceptibilitytest-AST) için kullanılmaktadır. Çalışmada elde edilen saf bakteri kültüründen Phoenix ID Broth'a 0.5 McFarland bulanıklıkta olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanır. Bir damla Phoenix AST indikatör, Phoenix ID Broth'a eklenir. Daha sonra bundan 25 µl Phoenix AST Broth'a ilave edilir. Phoenix ID Broth ve Phoenix AST Broth, phoenix panellere eklenir ve 30 dakika içinde cihaza inokule edilir. Cihazda inkübasyon süreci sürekli okuma ve yorumlama periyodu ile en fazla yirmi dört saat içinde sonuçlanır. İdentifikasyon ve Antibiyotik dirençliliklerin saptanması amacı ile sistemin Gram pozitif bakterilere özel hazırlanmış olan PMIC/ID-87 kartuşu kullanılmaktadır. Bu kart ile identifiye edilen Enterokok türlerinin, amoxicillin/clavulanate (AMC), ampicillin (AM), cefoxitin (FOX), ciprofloxacin (CIP), clindamycin (CC), daptomycin (DAP), erythromycin (E), fosfomicin (FF), fusidic Acid (FA), gentamicin (GM), levofloxacin (LVX ), linezolid (LZD), nitrofurantoin (FM), oxacillin (OX), penicillin (P), quinupristin / dalfopristin (SYN), rifampin (RA), streptomycin-synergy (STS), teicoplanin (TEC), tetracycline (TE), tigecycline (TGC), tobramycin (NN), trimethoprim/ sulfamethoxazole (SXT), vancomycin etken maddelerine karşı antimikrobiyel dirençlilikleri EUCAST (2015) standartlarına göre hesaplanır.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1 Örneklerin Alınması**

Çalışmamızda Aydın ili ve Muğla ili Marmaris ilçesinde yetiştiriciliği yapılan veya pet hayvanı olarak kafeste beslenen farklı yerlerde barındırılan sağlıklı muhabbet kuşlarından 100 adet kloakal sürüntü örneği alınmıştır. Alınan 100 sağlıklı örneğin 50 adedi erkek, 50 adedi ise dişi kuşlardan toplanmıştır. Sürüntü örnekleri alındıktan sonra bekletilmeden soğuk zincir altında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı rutin teşhis laboratuvarına getirilmiştir.

### **3.2.2 İzolasyon Çalışmaları**

#### **3.2.2.1 Besi yerleri**

Örneklerin izolasyon ve identifikasyon çalışmalarında, Kanlı agar (Oxoid), Enterococcosel™ broth (BD), Enterococcel™ agar (BD), Tryptone soya agar (Oxoid), katalaz ayırıcı kullanılmıştır. İzolatların saklanması için %20 gliserinli (Merck 4094) Brain Heart Infusion Broth (Oxoid-CM1135) kullanıldı. Üretici firmalarının önerileri doğrultusunda hazırlanan besi yerleri sterilite kontrolü için bir gece 37 °C'de bekletildikten sonra kullanılmaya kadar +4 °C'de buzdolabında saklandı.

#### **3.2.2.2 Enterokokların İzolasyon ve İdentifikasyonu**

Anabilim dalına getirilen Kloakal svablar ilk olarak Enterococcosel™ Broth'ta 24 saat boyunca 37 °C'de ön zenginleştirme prosedürüne tabi tutuldular. Ön zenginleştirme işleminden sonra sıvı besiyerinden bir öze dolusu alınarak %7 koyun kanlı agar besi yerine ekildi ve 37 °C'de 24 saat inkübe edildiler. Bu süre sonunda üreyen kolonilere gram boyama yapılarak Gram pozitif kok olanlara katalaz testi uygulandı. Bu amaçla Kanlı agar besi yerinde üretilmiş 24 saatlik saf bakteri kültüründen 3-5 koloni öze ile lam üzerine konuldu.

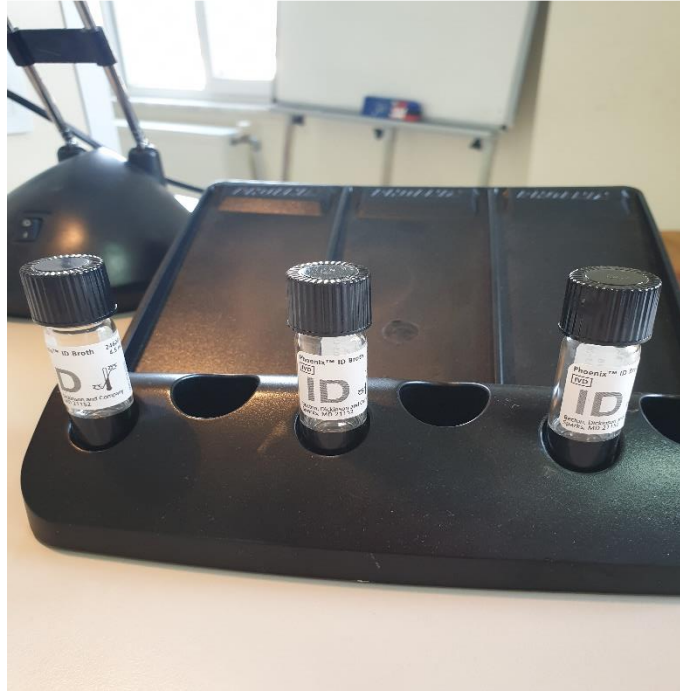
Lam üzerine bir damla %3 lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) damlatıldı. Hava kabarcıkları oluşturmayan suşlar katalaz negatif olarak değerlendirildi (Koneman ve diğerleri, 1997). Katalaz testi negatif olanlar *Streptococcus* spp. olarak nitelendirilip Enterokok tanımı yapılması için Enterococcel™ Agar'a ekimleri yapıldı ve 24 saat inkübasyona tabi tutuldular. Bu ortamda üreyen siyah koloniler seçilerek 'Tryptone soya agar' besi yerine pasajları yapıldı ve saf kültürler elde edildi (Bilgehan, 1995). Elde izolatlar çalışılincaya kadar ve çalışmadan sonra %20 gliserinli (Merck 4094) Brain Heart Infusion Broth'da saklandı. İzolatların otomatize identifikasyon sisteminde identifikasyonu amacı ile Tryptone soya agara ekimleri yapıldı ve saf olarak üremeleri sağlandı (Bkz. Resim 2).



**Resim 2.** Tryptone soy agarda saf üreyen koklar.

Saf şekilde elde edilen enterokok şüpheli koloniler Phoenix BD™ tam otomatize identifikasyon sistemi Gram pozitif bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının saptandığı PMIC/ID-87 kartuşu kullanılarak tam identifikasyonları yapıldı. Bu amaçla Tryptone soya agarda saflaştırılmış 24 saatlik taze kültürler cam tüplerde hazır bulunan ID broth ile McFarland 0.5 koloni yoğunluğuna göre süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan ID broth Resim 3'te görüldüğü gibidir. Gram pozitif bakteriyel izolatlar için BD Phoenix PMIC/ID87 panel kiti kullanıldı. Her örnek için ayrı paneller kullanılarak cihazda teşhis yapıldı. Her bir örnek için ayrı ayrı hazırlanmış olan ID Broth süspansiyon tüpleri bakteri teşhisi için cihaza

yerleştirildi. Cihazdan elde edilen biyokimyasal identifikasyon verileri değerlendirmeye alındı.



**Resim 3.** ID broth ile hazırlanan süspansiyon.

### 3.2.3 Antibiyotik Dirençlilik Çalışmaları

Otomatize cihaz ile bakteriyel identifikasyonu yapılan izolatların BD Phoenix™ PMIC/ID87 kiti kullanılarak antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Tryptic soy agarda saflaştırılmış 24 saatlik taze kültürler cam tüplerde hazır bulunan AST Broth ile McFarland 0.5 koloni yoğunluğuna göre süspansiyon hazırlandı. Minimal İnhibitör Konsantrasyon değerleri ölçüldü. Cihaz ile yapılan antibiyogram duyarlılık profilinde; amoxicillin/clavulanate (AMC), ampicillin (AM), cefoxitin (FOX), ciprofloxacin (CIP), clindamycin (CC), daptomycin (DAP), erythromycin (E), fosfomycin (FF), fusidic acid (FA), gentamicin (GM), levofloxacin (LVX ), linezolid (LZD), nitrofurantoin (FM), oxacillin (OX), penicillin (P), quinupristin / dalfopristin (SYN), rifampin (RA), streptomycin-synergy (STS), teicoplanin (TEC), tetracycline (TE), tigecycline (TGC), tobramycin (NN), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), vancomycin antibiyotikleri kullanılmıştır. Bu antibiyotik türleri BD Phoenix™ kitlerinin paketleri içerisinde Gram pozitif (PMIC/ID87) bakteri teşhisi ve antibiyotik duyarlılıkları için panellerde mevcut bulunmaktadır. Bakteri süspansiyonlarını

içeren paneller cihaza yerleştirilip bakteri teşhisi yapıldığı gibi antibiyogramlarının tespiti de yapıp elektronik sistem üzerinden duyarlılık sonuçları (MIC) alınmıştır.



## 4. BULGULAR

Sağlıklı 100 adet muhabbet kuşundan kloakol yolla toplam 100 örnek alındı. İncelenen 100 örneğin toplam 29'unda (%29) *Enterococcus* spp. izole edilmiştir. Bunların 22 tanesi (%75.86) *E. faecalis*, 2 adeti (%6.90) *E. faecium*, 2 adeti (%6.90) *E. hirae*, 2 adeti (%6.90) *E. casseliflavus/gallinarum* ve 1 adet *S.uberis* (%3.44) olarak izole edilmiştir.

**Tablo 3.** Türler ve cinsiyete göre dağılımı (n=29).

Etkenler	Cinsiyet/ Dişi	Cinsiyet/ Erkek	Toplam	Toplam %
<i>S.uberis</i>	1	-	1	3.44
<i>E. hirae</i>	2	-	2	6.90
<i>E. faecium</i>	-	2	2	6.90
<i>E.casseliflavus/gallinarum</i>	1	1	2	6.90
<i>E. faecalis</i>	7	15	22	75.86
Toplam	11	18	29	100

Yaptığımız çalışmada 5 ayrı türün *S.uberis*, *E. hirae*, *E. faecium*, *E. casseliflavus/gallinarum*, *E. faecalis* izole edildiği türlere ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 3.'te görüldüğü gibidir.

*E. faecium* türleri; penisilinler (amoksisilin klavunat, ampisilin), florokinolonlar (siproflaksasin, levofloksosin), aminoglikozidler (gentamisin(syn) ve streptomisin (syn)) ve oksazolidinler (linezolid)'e karşı %100 duyarlılık gösterirken, sefeposporinler (sefoksitin), aminoglikozidlerden (amikasin ve gentamisin), makrolidlerden eritromisine, TMP-SXT ve fusidik asid'e karşı ise %100 dirençli olarak tespit edilmiştir.

*E. faecalis* en çok karşılaşılan tür olup toplam izolatların %75.86'sını oluşturmuştur. Penisilin grubu antibiyotiklerden amoksisilin klavunat'a %95.5, ampisiline %100, florokinolonlardan siproflaksasine %50, levofloksasine %57.1, gentamisin (syn) %77.3, streptomisin (syn) %13.6, tigesikline %80, vankomisine %95.5, teikoplanine %95.5, linezolid

%95.5, nitrofurantiona karşı %100 duyarlı bulunmuştur. Aynı zamanda identifiye edilen bu *E. faecalis* türleri sefoksitin, amikasin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, eritromisin, TMP-SXT, fusidik asid ve quinopuristin-dalfopuristine karşı ise %100 direnç göstermişlerdir.

*E. hirae* türleri amoksisilin klavunat, ampisilin, gentamisin (syn), streptomisin (syn), vankomisin, teikoplanin ve linezolide %100 duyarlılık göstermiştir. TMP-SXT karşı ise %100 dirençli olduğu görülmüştür.

*E. casseliflavus/gallinorum* türleri amoksisilin klavunat, ampisilin, gentamisin (syn), teikoplanin, linezolid'e %100 duyarlı, streptomisin (syn)'e %50 duyarlılık göstermiştir.

Amikasin, gentamisin, klindamisin, vankomisin, eritromisin, TMP-SXT ve fusidik asid'e karşı %100 direnç göstermişlerdir.

*S. uberis* ise gentamisin, tobramisin ve fusidik asid'e karşı %100 direnç göstermiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre izolatların tümü Tablo 4.'te görüldüğü gibi amoksisilin klavunat (%96.4), ampisilin (%100), siproflaksasin (%54.2), levoflaksasin (%60.9), gentamisin (syn) (%82.1), streptomisin (syn) (%28.6), tigesiklin (%80), vankomisin (%89.3), teikoplanin (%96.4), linezolide (%96.4) ve nitrofurontion'a (%100) oranlarında duyarlı oldukları görülmüştür. Ancak sefoksitin, amikasin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, eritromisin, TMP-SXT, fusidik asid ve quinopuristin-dalfopuristine karşı ise %100 direnç göstermişlerdir.

**Tablo 4.** Etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları.

Etkenler	Antibiyotik Grupları																			
	Penisilinler		Florokinolonlar		Sefalosporinler	Aminoglikozidler					Linkozamid	Tetrasiklinler	Glikopeptidler		Makrolidler	Oksazolidinonlar	Diğerleri			
	Amoksisilin-klavunat	Ampisilin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Sefoksitin	Amikasin	Gentamisin	Gentamisin(Syn)	Streptomisin(Syn)	Tobramisin	Klindamisin	Tigesiklin	Vankomisin	Teikoplanin	Eritromisin	Linezolid	TMP-SXT	Nitrofurantoin	Fusidik asid	Quinopuristin-Dalfopuristin
<i>S.uberis</i> n=1							n=1 0			n=1 0									n=1 0	
<i>E. faecium</i> n=2	n=2 100	n=2 100	n=2 100	n=2 100	n=2 0	n=2 0	n=2 0	n=2 100	n=2 100						n=2 0	n=2 100	n=2 0		n=2 0	
<i>E. faecalis</i> n=22	n=22 95,5	n=22 100	n=22 50	n=21 57,1	n=22 0	n=17 0	n=22 0	n=22 77,3	n=22 13,6	n=5 0	n=22 0	n=5 80	n=22 95,5	n=22 95,5	n=22 0	n=22 95,5	n=22 0	n=22 100	n=22 0	n=5 0
<i>E. hirae</i> n=2	n=2 100	n=2 100						n=2 100	n=2 100				n=2 100	n=2 100		n=2 100	n=2 0			
<i>E. casseliflavus/gallinarum</i> n=2	n=2 100	n=2 100				n=2 0	n=2 0	n=2 100	n=2 50		n=2 0		n=2 0	n=2 100	n=2 0	n=2 100	n=2 0		n=2 0	
Toplam n=29 %	n=28 96,4	n=28 100	n=24 54,2	n=23 60,9	n=26 0	n=21 0	n=27 0	n=28 82,1	n=28 28,6	n=6 0	n=24 0	n=5 80	n=28 89,3	n=28 96,4	n=26 0	n=28 96,4	n=28 0	n=22 100	n=27 0	n=5 0

## 5. TARTIŞMA

Muhabbet kuşları, Anayurtları Avustralya'dan yeryüzünün dört bir tarafına götürülmüş en sevilen kafes kuşlarından birisidir. Günümüzde Dünya'da 50 milyon civarında muhabbet kuşunun bulunduğu sanılmaktadır. Ülkemizde ise evde beslenen kafes kuşları arasında ilk sırada yer almaktadır (Petek, 2004)

Enterokoklar, hayvanların bağırsak mikrobiyotlarında bulunan ve çevresel kaynaklarda yaygın olan olarak bilinmesine rağmen, yüksek düzeyde antimikrobiyal direnç geliştirme kabiliyetleri nedeniyle, nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonların önemli bir ajanı olarak ortaya çıkmaktadırlar (Çetinkaya ve diğerleri, 2000). Enterokokların, kümes hayvanları, kanarya ve papağanların enfeksiyonlarında rol aldığı bilinmektedir (Devriese ve diğerleri, 1996). Bunların sekonder enfeksiyonlar ve altta yatan viral veya bakteriyel enfeksiyonlar tarafından tetiklenen enfeksiyonlar olabileceği belirtilmektedir (Butaye ve diğerleri, 1999). *Enterococcus* (*E. avium*, *E. cecorum*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. faecium* ve *E. hirae*) cinsinin altı türü kanatlı hayvanlardaki hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Christensen ve Bisgaard, 2016). Bu türler içerisinde *Enterococcus faecalis*, memeliler ve kuşlar dahil olmak üzere insanlarda ve hayvanlarda en çok bulunan türüdür. *Enterococcus faecalis*, insanlar dahil hayvanların normal bağırsak mikroflorasının bir parçasıdır ve günlük civcivlerin baskın intestinal mikroflorası arasında olduğu bulunmuştur (Devriese ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, *E. faecalis* ayrıca klinik enfeksiyonlara neden olma potansiyeli olan fırsatçı bir patojen olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda muhabbet kuşlarında identifiye edilen enterokok türleri ve dağılımı *E. faecalis* %75.86, *E. faecium* %6.90, *E. hirae* %6.90, *E. casseliflavus/ gallinarum* %6.90 ve *S.uberis* %3.44 olarak bulunmuştur. Toplam izolatların antibiyotik duyarlılıkları penisilin türevlerine duyarlılıkları amoksisilin klavunat (%96.4), ampisilin (%100), florokinolonlara siproflaksasin (%54.2), levoflaksasin (%60.9), gentamisin (syn) (%82.1), streptomisin (syn) (%28.6), tetrasiklinlere (%80), vankomisine (%89.3), teikoplanin (%96.4), linezolid (%96.4), nitrofurantion'a (%100) duyarlı olarak görülmüştür.

Son yıllarda enterokok türlerinin yaygınlığı ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi ile ilgili bazı araştırmalar yapılmıştır.

İran'da Soodmand ve arkadaşlarının (2018) yapmış oldukları bir çalışmada enterokok türlerinin kümes hayvanları ve evcil kuşlar arasındaki prevalansını ve antibiyotik duyarlılıklarını araştırmışlardır. Bu amaçla 150 kafes kuşundan oral ve kloakal sürüntüler toplamışlar ve buradan enterokok türlerini incelemişlerdir. Araştırmalarının sonuçlarında 150 örnekten 56 sında enterokok varlığı tespit etmişlerdir. Bunların oranları incelendiğinde örnekleme yapıldığı kanatlılardan 48 hastadan 6 adet, 102 sağlıklı kuştan ise 50 adet (%49) enterokok izole etmişlerdir. Bizim tarafımızdan yapılan araştırmada ise 100 sağlıklı muhabbet kuşundan 29 adet (%29) enterokok türü izole edilmiştir. Bu farkın İranda yapılan örnekleme içerisinde ticari kanatlılarından da bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlıklı hayvanlardan alınan tüm oral sürüntüler negatif çıkarken araştırmamızda planlandığı gibi tüm enterokok üremeleri kloakal svaplardan olmuştur. Araştırmalarında elde edilen en yüksek enterokok türünün ise çalışmamıza benzer şekilde *Enterococcus faecalis* olduğunu vurgulamışlardır. Bununla birlikte araştırmamıza olduğu gibi (%6.90) %6.66 oranında da *E. faecium* identifiye etmişlerdir. Çalışmalarının antibiyotik dirençlilik sonuçları incelendiğinde tüm izolatların bizim çalışmamıza paralel bir şekilde sefalosporinlere dirençli olduğunu görmüşlerdir. Bununla birlikte tüm *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının da 5 farklı antibiyotik etkenine dirençli bulmuşlardır. Amoksisiline olan duyarlılıkları incelendiğinde ise *E. faecalis* izolatlarının %40 ve *E. faecium* izolatlarının ise %79 oranında duyarlı bulunduğu bildirilmiştir. Ancak *E. faecalis*'in vankomisine duyarlılığı %29 olarak bildirilmiştir. Araştırmamızda elde edilen 22 adet *E. faecalis* izolatı %95.5 oranında vankomisin'e duyarlı bulunmuştur.

Cabral ve arkadaşlarının (2020) Brezilya'da Psittacine (papağan benzeri, eğri gagalı kuşlar) kuşlarında yaptıkları çalışmada enterokok türlerinin dağılımı, gentamisin ve vankomisin dirençliliklerini incelemişlerdir. Bu amaçla 126 kuştan örnekleme yapmışlar ve çalışmamıza benzer şekilde (%29) %26.9 oranında (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. hirae*, *E. phoeniculicola*, *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*) enterokok türü izole etmişlerdir. İzole edilen türler içerisindeki en baskın olanının ise (%41.7) yine çalışmamıza benzer şekilde *E. faecalis* olduğunu bildirilmişlerdir. Çalışmalarında elde ettikleri tüm *E. faecalis* suşlarında araştırmamıza benzer nitelikte yüksek seviyeli gentamsin direnci tespit etmişlerdir. İki izolatta (%94.6) ise araştırmamıza benzer şekilde (%95.8) vankomisin duyarlılığı bildirmişlerdir.

Houssem ve arkadaşlarının Tunus'ta yapmış oldukları çalışmada yabani kuşlarda bulunan enterokok türlerinin vanA/vanB direnç genlerinin yayılmasında olası rolleri üzerinde bilgi vermektedir. Araştırmalarının sonucunda yabani kuşlarda en yaygın tür çalışmamız

sonuçlarında (%75.86 *E. faecalis*) muhabbet kuşlarında olduğu gibi *E. faecalis* (%67.1) olmuştur. Bunu *E. faecium* %24 ve *E. casseliflavus* %8.9 olarak türleri takip etmiştir. Elde edilen Enterokok türlerinden en az biri (%68) test edilen antibiyotiklerden karşı direnç geliştirdiği rapor edilmiştir. Araştırmalarında elde edilen bütün türlerin çalışmamıza paralel ampisilin, linezolid ve rifampisine duyarlı olduğu görülmüştür. En yüksek direnç seviyesi ise tetrasiklin (%46.8) ve benzer şekilde eritromisin (%34.2) olarak bulunmuştur. Bunları kloromfenikol (%8.8), gentamisin ve streptomisin (%2.5–3.8) siproflaksasin, trimetoprim sülfametaksazol ve kanamisin (%12.7-21) dirençleri takip etmiştir (Houssem ve diğerleri, 2018).

Freitas ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada Brezilya'da hayvanat bahçelerinde bulunan 88 adet Amazona aestiva cinsi bir papağanın fekal mikrobiotasında bulunan enterokoklar ve antibiyotik dirençliliklerinin incelendiği bir araştırmada *Enterococcus hirae* (%75,3), *Enterococcus faecalis* (%17,3), *Enterococcus casseliflavus* (%4.8), *Enterococcus gallinarum* (%1.7) ve *Enterococcus hermanniensis* (%0.9) türleri elde edilmiştir. Elde edilen tüm suşlar araştırmamıza benzer şekilde linezolid ve teikoplanine karşı duyarlı bulunmuşlardır. Bununla birlikte test edilen diğer 16 anti mikrobiyale karşı duyarlılık oranları %0.4 ile 69.3 arasında değişkenlik göstermiştir (Freitas ve diğerleri, 2018).

Akgül ve arkadaşlarının kanatlı türleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada tavuklarda %21.3 *E. fecalis*, %57.3 *E. faecium*, %4.7 *E. casseliflavus /gallinarum*, %4.1 *E. hirae*, %2.6 *E. durans* ,martı türlerinde ise %65.5 *E. fecalis*, %17.6 *E. faecium*, %8.4 *E. hirae*, %5.9 *E. casseliflavus/gallinarum*, %1.7 *E. raffinosus* ve %0.8 *E. durans* identifiye edilmiştir. Yapılan çalışmada, enterokoklarda en yüksek direncin sırasıyla sefadroksil (%99.5), sefazolin (%98.4) ve kanamisin (%96.3) karşı olduğu, tetrasiklin (%18.8) karşı direnç oranının diğer ülkelere göre düşük olduğu ve streptomisin (%83.3) ile gentamisin (%64) karşı ise direnç oranlarının yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Akgül ve diğerleri, 2016).

Hayvan kaynaklı *E. faecium*'un insanlara aktarılma olasılığının düşük olduğu öne sürülmektedir. Ancak direnç genlerinin virülan enterokoklara aktarılması nedeniyle hala büyük bir risk oluşturabilirken, *E. faecalis* daha yetenekli bir zoonotik ajandır ve aynı kaynaklardan bulaş riski gösterir (Hammerum ve diğerleri, 2010). *E. faecalis*'in, domuz, kümes hayvanları ile yakın temas halinde çalışmam, domuz eti veya kümes hayvanı eti tüketen insanlarda idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilen önemli bir zoonotik ajan olduğu da bildirilmiştir (Abat ve diğerleri, 2016; Larsen ve diğerleri, 2010; Poulsen ve diğerleri, 2012).

Gastro intestinal sistem, yatay gen transferiyle genetik materyal değişimi için bir rezervuar olarak bilinir ve *E. faecalis*'in zoonotik potansiyelinin, virülans faktörleri ve antimikrobiyal direnci kodlayan genetik materyalin yatay gen transferiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Werner ve diğerleri, 2013). Enterokokların sahip oldukları virülans özellikleri antibiyotiklere karşı gelişen dirençte oldukça önemlidir. Dagmara ve arkadaşlarının yabani kuşlardan kloakal yolla aldıkları örneklerle yapmış oldukları çalışmada enterokokların biyofilm oluşturma yeteneği ve virülans genler araştırmışlardır. Çalışmada enterokok türlerinin sahip oldukları hidrofobikliğin artmasıyla agregasyon maddesindeki artışı ve buna bağlı olarak biyofilm oluşturma yeteneğinin arttığını ifade etmişlerdir. *E. faecalis*'in hidrofobikliğinin *E. faecium* türlerinden daha yüksek olduğu buna bağlı olarak biyofilm üretiminin yükseldiği ve patojenitenin artmasına sebep olduğu gösterilmiştir (Dagmara ve diğerleri, 2019). Bu durumunda da yüksek antibiyotik direncini açıklayan nedenlerinden biridir. Enterokoklar başta beta laktamlar ve aminoglikozitler olmak üzere birçok antibiyotiğe intrensek dirençlidir. Bazı antibiyotiklere de çok çabuk direnç geliştirirler. Enterokoklarda antimikrobiklere çoklu direncin artmasında, bakterilerin birçok antibiyotiğe intrensek dirençli olmalarının yanında plazmid, transpozon ve kromozomlardaki direnç genlerine bağlı kazanılmış direnç ve direncin bir bakteriden diğerine aktarılabilmesi etkili olmaktadır (Aktaş ve Derbentli, 2009). Enterokok türleri penisilinlere, sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX)'e ve aminoglikozidlere düşük düzeyde, polimiksinlere, monobaktamlara ve kinopristin/dalfopristin'e karşı ise kalıtsal olarak dirençlidirler (Çetinkaya ve diğerleri, 2000). Çalışmamızda elde edilen enterokoklar da sefoksitin, amikasin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, eritromisin, TMP-SXT, fusidik asid ve quinopuristin-dalfopuristine karşı % 100 dirençli oldukları tespit edilmiştir.

1979'dan başlayarak, klinik izolatlarda sık görülen yüksek düzey gentamisin direnci bulgusu, yaşamı tehdit eden enterokok enfeksiyonlarının tedavisi için zorluklara yol açmıştır. O zamanlar mevcut olan tek yeni etkili antibiyotik, 1990'larda vankomisin formunda geliştirilmiştir. Bununla birlikte, son on yılda, vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) prevalansı artmıştır (Woodford ve diğerleri, 1998). VRE, ABD'de her yıl yaklaşık 25.000'e kadar ölümden sorumlu olan, ABD'de insan nozokomiyal enfeksiyonlarının en yaygın ikinci nedeni olarak bildirilmektedir (McKinnell ve diğerleri, 2012). Bununla birlikte, Güney Amerika ve Türkiye deki VRE prevalansı hala nispeten düşüktür, ancak suşların klonalitesi, dünyanın diğer bölgelerinde tanımlanan modeli takip etse de, daha yaygın hale gelme eğilimleri vardır (Çetinkaya ve diğerleri, 2000; Panesso ve diğerleri, 2010). Çalışmamızda

elde edilen Yüksek gentamisin direncinin yanında gentamisin sinerjetik duyarlılığı da oldukça önemlidir. Enterokoklar, en sık kullanılan ajanların inhibe edici ve bakterisidal aktivitelerine doğası gereği dirençlidir. Bu nedenle, ciddi enfeksiyonlar (yani, endokardit, menenjit veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda olası diğer ciddi enfeksiyonlar) için önerilen tedavi, bir aminoglikozid (genellikle gentamisin) veya bazen streptomisin ile birlikte penisilin veya vankomisin gibi hücre duvarında aktif bir maddeyi içermektedir. Bu kombinasyonlar, enterokoklar tarafından sergilenen intrinsik direncin üstesinden gelmekte ve sinerjik yok etmeyi gerçekleştirmektedir. Bu nedenle gentamisin ve streptomisin bir çok izolatta %100 dirençli iken synerjetik gentamisin ve streptomisin (gentamisin(syn) ve streptomisin (syn)) yüksek oranda duyarlılık sonuçları vermektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antimikrobiyal dirençli enterokoklar nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenleri arasında bulunmaktadır. Antimikrobiyal dirençli enterokokların hayvanlardan insanlara geçişi gösterilmiştir. Bu nedenle, farklı hayvan türlerinde antimikrobiyal direncin sürekli olarak izlenmesi hem hayvan hem de insan sağlığı için önemlidir. Ülkemizde gerek barındırma koşullarındaki kolaylık gerekse de kolay ulaşılabilirlik gibi nedenlerle ailelerin tercihinden dolayı kafes kuşları sıklıkla pet hayvan olarak tercih edilmektedir. Kafes kuşları içerisinde de en çok tercih edilen türü muhabbet kuşları oluşturmaktadır. Bununla birlikte insanlar ile bu kadar yakın temasta bulunan muhabbet kuşları üzerine çok kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Enterokok türleri açısından birçok hayvan türünde dağılım ve antibiyotik direnç gelişimleri incelenirken muhabbet kuşlarında çalışmalara rastlanılmamaktadır. Bu çalışma ile muhabbet kuşlarında bulunan enterokok türlerinin dağılımı incelenmiş ve antimikrobiyallere olan dirençlilikleri ortaya konmuştur.

Çalışma sonuçlarında toplanan örneklerde %29 oranında enterokok varlığı tespit edilmiştir. Elde edilen izolatların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik durumları genel olarak incelendiğinde amoksisilin klavunat (%96.4), ampisilin (%100), siproflaksasin (%54.2), levoflaksasin (%60.9), gentamisin (syn) (%82.1), streptomisin (syn) (%28.6), tigesiklin (%80), vankomisin (%89.3), teikoplanin (%96.4), linezolid (%96.4) ve nitrofurontion'a (%100) oranlarında duyarlı, sefositin, amikasin, gentamisin, tobramisin, klindamisin, eritromisin, TMP-SXT, fusidik asid ve quinopuristin-dalfopuristine karşı ise %100 direnç göstermişlerdir.

Araştırma sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde zoonoz özelliği açısından oldukça önemli olan enterokok türlerinin evlerimizde pet hayvan olarak beslenen sağlıklı Muhabbet kuşlarındaki varlığı ortaya konmuştur. Her ne kadar normal koşullar altında zararsız olsalarda bu bakterilerin insanlarda endokardit, septisemi, üriner sistem enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca çalışmalarda rastlanan farklı antibiyotik dirençlilik tipleri de bu tip enfeksiyonlarda antibiyotik duyarlılık testlerinin mutlaka yapılması gerekliliğini de ortaya koymaktadır

Bununla birlikte araştırmada elde edilen verilerin muhabbet kuşlarında olabilecek nozokomiyal ve/veya gastrointestinal enfeksiyonlarda tedavide hangi antibiyotiklerin kullanılmasının etkili olacağını ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

- Abat, C., Huart, M., Garcia, V., Dubourg G. & Raoult D. (2016). Enterococcus faecalis urinary-tract infections: do they have a zoonotic origin. *Journal of Infection diseases*, 73(4):305-313.
- Akgül, Ö., Gülhan, T., Güdücüoğlu H. (2016). Tavuk ve martı kökenli enterokok türlerinin antibiyotik dirençliliğinin fenotipik ve genotipik analizi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63, 235-244.
- Aktaş, G., Derbentli, Ş. (2009). Vankomisine dirençli Enterokokların önemi ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)*, 23(4): 201-209
- Andrews, F. ve Horder, T. (1906). A study of streptococci pathogenic for man. *The Lancet is an independent, international general medical journal*, 2: 708-713.
- Arbeit, RD., Maki, D., Tally, F.P. (2004). The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clinical infectious diseases journal*, 38:1673.
- Arias, C.A., Courvalin, P., Reynolds, P.E. (2000). vanC cluster of vancomycin-resistant Enterococcus gallinarum BM4174. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy journal*, 44:1660.
- Arias, C.A., Murray, B.E. (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4): 266-78.
- Arias, C.A., Panesso, D., McGrath, D.M. (2011). Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *The New England Journal of Medicine*, 365:892.
- Arias, C.A., Torres, HA., Singh, KV., (2007). Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an Enterococcus faecium strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the vanA gene cluster. *Clinical infectious diseases journal*, 45:1343.
- Arthur, M. ve Courvalin, P. (1993). Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy journal*, 37:1563.

- Arthur, M., Depardieu, F., Molinas, C. (1995). The vanZ gene of Tn1546 from *Enterococcus faecium* BM4147 confers resistance to teicoplanin. *Gene journal*, 154:87.
- Baele, M., Devriese, L.A., Butaye, P. & Haesebrouck, F. (2002). Composition of enterococcal and streptococcal flora from pigeon intestines. *Journal of Applied Microbiology*, 92, 348-351.
- Bearman, G.M.L. ve Wenzel, R.P. (2005). Bacteraemias: a leading cause of death. *Archives of Medical Research*, 36, 646–659.
- Bilgehan, H. (1995). “Streptokoklar” *Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları*. 9. Basım. İzmir: Şafak Matbaacılık: 248-286.
- Bourgeois-Nicolaos, N., Massias, L., Couson, B., (2007). Dose dependence of emergence of resistance to linezolid in *Enterococcus faecalis* in vivo. *Journal of Infection diseases*, 195:1480.
- Brinster, S., Posteraro, B., Bierne, H., (2007). Enterococcal leucine-rich repeat-containing protein involved in virulence and host inflammatory response. *Infection and Immunity Journal*, 75: 4463-4471.
- Britt, NS., Potter, EM., Patel, N., Steed, ME. (2015). Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clinical infectious diseases journal*, 61:871.
- Brown, D.F.J., Brown, N. M., Cookson, B. D., Duckworth, G., Farrington, M., French, G. L., King, L., Lewis, D., Livermore, D. M. (2006). National glycopeptide-resistant enterococcal bacteraemia surveillance Working Group report to the Department of Health. *The Journal of Hospital Infection*, 62 (Suppl. 1), 1–27.
- Butaye, P., Devriese, L., A., Haesebrouck, F. (1999). Phenotypic Distinction in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Strains Between Susceptibility and Resistance to Growth- Enhancing Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43, No.10, 2569- 2570.
- Cabral, B.G., Davies, Y.M., Menao, M.C., Saldenber, A.B.S., Gomes, V.T.M., Moreno, L.Z., Sato, M.I.Z., Moreno, A.M., Knöbl, T. (2020). Companion psittacine birds as reservoir of gentamicin and vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Pesquisa Veterinaria. Brasileira*, 40(2):129-133.

- Cavaco, L.M., Bernal, J.F., Zankari, E. (2017). Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the American continent (Colombia). *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 72:678.
- Chavada, R., Ghosh, N., Sandaradura, I. (2017). Establishment of an AUC<sub>0-24</sub> Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61.
- Christensen, H. ve Bisgaard, M. (2016). Members of *Streptococcus* and *Enterococcus* associated with disease in poultry. In *A Laboratory Manual for the Isolation, Identification and Characterization of Avian Pathogens*. 6th edn. ed. Williams, S.M., Dufour-Zavala, L., Jackwood, M., Lee, M.W., Lupiani, B., Reed, W.M., Spackman, E. and Woolcock, P.R. 127–137. Jacksonville: *American Association of Avian Pathologists*.
- Clewell, D.B. ve Gawron-Burke, C. (1986). Conjugative transposons and the dissemination of antibiotic resistance in streptococci. *The Annual Review of Microbiology journal*, 40:635.
- Clewell, D.B. (2007). Properties of *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1, a member of a widely disseminated family of pheromone-responding, conjugative, virulence elements encoding cytolysin. *Plasmid*, 58(3): 205-27.
- Clinical Laboratory Standards Institute. (2010). Performance standards for antimicrobial testing: Twentieth informational supplement. Document M100-S20, *Clinical Laboratory Standards Institute*, Wayne, PA.
- Conceição, N., da Silva, L.E., Darini, A.L.(2014). Penicillin-resistant, ampicillin-susceptible *Enterococcus faecalis* of hospital origin: *pbp4* gene polymorphism and genetic diversity. *Infection, Genetics and Evolution is the Journal*, 28:289.
- Coque, T.M., Patterson, J.E., Steckelberg, J.M., Murray, B.E. (1995). Incidence of hemolysin, Gelatinase and aggregation substance among *Enterococci* isolated from patients with endocarditis and other infections and from feces of hospitalized and community-based persons *journal of the Infectious Diseases*, 171:223-9.

- Costa, Y., Galimand, M., Leclercq, R. (1993). Characterization of the chromosomal aac(6')-II gene specific for *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37:1896.
- Çetinkaya, Y., Falk, P., Mayhall, C.G. (2000). Vancomycin-resistant enterococci. *Journal of Clinical Microbiology*, Oct;13(4):686-707.
- Dagmara Stępień-Pyśniak, Tomasz Hauschild, Urszula Kosikowska, Marta Dec, Marta Dec. (2019). Biofilm formation capacity and presence of virulence factors among commensal *Enterococcus* spp. from wild birds. *Scientific Reports*, 9: 11204
- Dobbs, T.E., Patel, M., Waites, K.B. (2006). Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. *Journal of Clinical Microbiology*, 44:3368.
- De Fatima Silva Lopes, M., Ribeiro, T., Abrantes, M., Figueiredo Marques, J.J., Tenreiro, R., Crespo, M.T.B. (2005). Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci. *The International Journal of Food Microbiology*, 103, 191–198.
- De Herdt, P., Defoort, P., Van Steelant, J., Swam, H., Tanghe, L., Van Goethem, S., Vanrobaeys, M. (2008). *Enterococcus cecorum* osteomyelitis and arthritis in broiler chickens. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78, 44 48
- Devriese, L., Baele, M., Butaye, P. (2006). The genus *Enterococcus*. *The Prokaryotes*. Springer Publishing is an American publishing company of academic journals, 163–174
- Devriese, L., A. M., Ieven, H., Goossens, P., Vandamme, B., Pot, J., Hommez, F. Haesebrouck. (1996). Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40:2285-2287
- Devriese, L.A., Crauwerts, K., Hermans, K. & Wood, A.M. (2002). *Enterococcus cecorum* septicemia as a cause of bone and joint lesions resulting in lameness in broiler chickens. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 71, 219 221.
- Devriese, L.A., Dutta, G.N., Farrow, J.A.E. , Van de Kerckhove, A. & Phillips, B.A. (1983). *Streptococcus cecorum*, a new species isolated from chickens. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 33, 772 776.

- Diaz, L., Kiratisin, P., Mendes, R.E. (2012). Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56:3917.
- Duh, R.W., Singh, K.V., Malathum, K., Murray, B.E. (2001). In vitro activity of 19 antimicrobial agents against Enterococci from healthy subjects and hospitalized patients and use of an ace gene probe from *Enterococcus faecalis* for species identification. *Microbial Drug Resistance*, 7:39-46.
- Dunny, G.M., Leonard, B.A., Hedberg, P.J. (1995). Pheromone-inducible conjugation in *Enterococcus faecalis*: interbacterial and host-parasite chemical communication. *The Journal of Bacteriology*, 177:871.
- Durand, M.L., Calderwood, S.B., Weber, D.J. (1993). Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *The New England Journal of Medicine*, 328: 21-28.
- Dutka-Malen, S., Evers, S., Courvalin, P. (1995). Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 33:1434.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST (2015). definitive document E.Def 7.3: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for yeasts.
- Facklam, R.R., Teixeria, L.M. *Enterococcus*. In: Collier L., Bolows, A., Sussman (eds). Topley & Wilson's (1998). *Microbiology and Microbial infections*. Vol 2 *Systematic Bacteriology*. Ed: Edward Arnold, 9th edition. London, 669-682.
- Fontana, R., Ligozzi, M., Pittaluga, F., Satta, G. (1996). Intrinsic penicillin resistance in enterococci. *Microbial Drug Resistance*, 2:209.
- Foulquie Moreno, M.R., Sarantinopoulos, P., Tsakalidou, E., De Vuyst, L. (2006). The role and application of enterococci in food and health. *The International Journal of Food Microbiology*, 106, 1–24.
- Franz, C.M.A.P., Holzapfel, W.H. & Stiles, M.E. (1999). Enterococci at the crossroads of food safety. *The International Journal of Food Microbiology*, 47, 1–24.
- Franz, C.M., Muscholl-Silberhorn, A.B., Yousif, N.M., Vancanneyt, M., Swings, J., Holzapfel, W.H. (2001). Incidence of virulence factors and antibiotic resistance among

enterococci isolated from food. *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 4385–4389

Freitas, A.A.R., Faria, A.R., Pinto, T.C.A., Merquior, V.L.C., Neves, D.M., Costa, R.C.D., Teixeira, L.M. (2018). Distribution of species and antimicrobial resistance among enterococci isolated from the fecal microbiota of captive blue-fronted parrot (*Amazona aestiva*) in Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, 615, 1428–1437.

Galloway-Peña J.R., Rice, L.B., Murray, B.E. (2011). Analysis of PBP5 of early U.S. isolates of *Enterococcus faecium*: sequence variation alone does not explain increasing ampicillin resistance over time. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55:3272.

Garbutt, J., Ventrapragada, M., Littenberg, B., Mundy, L.M. (2000). Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Journal of the Infectious Diseases*, 30:466-72.

Gavaldà, J., Len, O., Miró, JM. (2007). Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Annals of Internal Medicine is an academic medical journal*, 146:574.

Geraci, J.E., Martin, W.J. (1954). Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VI. Subacute enterococcal endocarditis; clinical, pathologic and therapeutic consideration of 33 cases. *Circulation*, 10:173.

Gilmore, M.S., Segarra, R.A., Booth, M.C., Bogie, C.P., Hall, L.R., Clewell, D.B. (1994). Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants. *Journal of Bacteriology*, 176(23): 7335-44.

Gilmore, M. (2002). *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance*. Washington, DC: *American Society for Microbiology*.

Gonzales, R.D., Schreckenberger, P.C., Graham, M.B. (2001). Infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *The Lancet Journal*, 357:1179.

Gu, L., Cao, B., Liu, Y. (2009). A new Tn1546 type of VanB phenotype-vanA genotype vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in mainland China. *Diagn Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 63:70.

- Guardabassi, L., Agersø, Y. (2006). Genes homologous to glycopeptide resistance vanA are widespread in soil microbial communities. *Journal of the Federation of European Microbiological Societies*, 259:221.
- Guardabassi, L., Christensen, H., Hasman, H., Dalsgaard, A. (2004). Members of the genera Paenibacillus and Rhodococcus harbor genes homologous to enterococcal glycopeptide resistance genes vanA and vanB. *Antimicrob Agents Chemother*, 48:4915.
- Gültekin, M. Enterokoklar: Ed: Ulusoy, S., Usluer, G., Ünal S. (2004). Mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve patogenezi. Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara; 121-140.
- Habboush, Y. ve Guzman, N. (2020). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 10. Antibiotic Resistance.
- Hacker, J. ve Kaper, J.B. (2000). Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *The Annual Review of Microbiology*, 54:641-79.
- Hammerum, A.M., Lester, C.H. ve Heuer O.E. (2010). Antimicrobial-resistant 205 enterococci in animals and meat: a human health hazard? *Foodborne Pathogens and Disease*, 7(10):1137-1146.
- Hancock, L.E. ve Gilmore, M.S. (2000). Pathogenicity of Enterococci. In: Fischetti, VA., Novick, R.P., Ferretti, J.J., Portnoy, DA., Rood JI (eds), Gram-Positive Pathogens, *The American Society for Microbiology*, Washington D.C., p.251-258.
- Hancock, L.E. ve Gilmore, M.S. (2002). The capsular polysaccharide of Enterococcus faecalis and its relationship to other polysaccharides in the cell wall. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99:1574-9.
- Harbarth, S. ve Uckay, I. (2004). Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus?. *The European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 23: 73-77.
- Hodges, T.L., Zigelboim-Daum, S., Eliopoulos, G.M. (1992). Antimicrobial susceptibility changes in Enterococcus faecalis following various penicillin exposure regimens. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36:121.
- Houssein Ben Yahiaa, Sarra Chairat, Nabil Hamdi, Haythem Gharsaa, Rym Ben Sallema, Sara Ceballos, Carmen Torres, Karim Ben Slamaa, (2018). Antimicrobial resistance and genetic lineages of faecal enterococci of wild birds: Emergence of vanA and



- vanB2 harbouring *Enterococcus faecalis* *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52:936-941.
- Huebner, J., Quaas, A., Krueger, W.A., Goldmann, D.A., Pier, G.B. (2000). Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among Vancomycin-sensitive and -resistant enterococci. *Infection and Immunity Journal*, 68:4631-6.
- Huebner, J., Wang, Y., Krueger, W.A., Madoff, L.C., Martirosian, G., Boisot, S. (1999). Isolation and chemical characterization of a capsular polysaccharide antigen shared by clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infection and Immunity Journal*, 67:1213-9.
- Huycke, M.M., Gilmore, M.S. (1997). In vivo survival of *Enterococcus faecalis* is enhanced by extracellular superoxide production. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 418:781-4.
- Huycke, M.M., Moore, D., Joyce, W., Wise, P., Shepard, L., Kotake, Y. (2001). Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* requires Demethylmenaquinone and is attenuated by functional terminal quinol oxidases. *Molecular Microbiology*, 42:729-40.
- Huycke, M.M., Spiegel, C.A., Gilmore, M.S. (1991) Bacteraemia caused by haemolytic high level gentamycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35:1626-34.
- Kaatz, G.W., Lundstrom, T.S., Seo, S.M. (2006) Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The International Journal of Antimicrobial Agents*, 28:280.
- Kacmaz, B. ve Aksoy, A. (2005). Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. *The International Journal of Antimicrobial Agents*, 25, 535–538.
- Kalina, A. (1970). The taxonomy and nomenclature of enterococci. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 20: 185-189.
- Kehrenberg, C., Schwarz, S., Jacobsen, L. (2005). A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Journal of Molecular Microbiology*, 57:1064.
- Kelesidis, T., Humphries, R., Uslan, D.Z., Pegues, D. (2012). De novo daptomycin-nonsusceptible enterococcal infections. *Emerging Infectious Diseases journal*, 18:674.

- Klein, G. (2003). Taxonomy, Ecology and Antibiotic Resistance of Enterococci From Food and Gastro-Intestinal Tract. *International Journal of Food Microbiology*;88, 2-3, 123-131.
- Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., (1997). “The Gram Positive Cocci Part II Streptococci, Enterococci and The Streptococci Like Bacteria”. In *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5 th Ed. Philadelphia: Lippincott: 577- 629.
- Kreidl, P., Mayr, A., Hinterberger, G., Berktold, M., Knabl, L., Fuchs, S., Posch, W., Eschertzhuber, S., Obwegeser, A., Lass-Flörl, C., Orth-Höller, D. (2018). Outbreak report: a nosocomial outbreak of vancomycin resistant enterococci in a solid organ transplant unit. *Antimicrob Resistance Infection Control*, 7:86.
- Kuhn, I., Iversen, A., Burman, L. G., Olsson-Liljequist, B., Franklin, A., Finn, M., Aarestrup, F., Seyfarth, A. M., Blanch, A R. (2003). Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment – a European study. *The International Journal of Food Microbiology* 88, 133–145.
- Larsen, J., Schönheyder, H.C., Lester, C.H., Olsen, S.S., Porsbo, L.J., Garcia-Migura, L., Jensen, L.B., Bisgaard, M., Hammerum, A.M. (2010). Porcine-origin gentamicin resistant *Enterococcus faecalis* in humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases journal*. 16(1):682-684.
- Lautenbach, E., Bilker, W.B., Brennan, P.J. (1999). Enterococcal bacteremia: Risk factors for Vancomycin resistance and predictors of mortality. *journal, Infection Control & Hospital Epidemiology*, 20:318-23.
- Leach, K.L., Swaney, S.M., Colca, J.R., (2007). The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Molecular Cell is a peer-reviewed scientific journal*, 26:393.
- Lebreton, F., Manson, AL., Saavedra, JT., (2017). Tracing the enterococci from Paleozoic origins to the hospital. *Cells journal*, 169: 849-861.
- Leclercq, R., Courvalin, P. (1997). Resistance to glycopeptides in enterococci. *Journal of the Infectious Diseases*, 24:545.
- Leclercq, R., Dutka-Malen, S., Duval, J., Courvalin, P. (1992). Vancomycin resistance gene vanC is specific to *Enterococcus gallinarum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36:2005.

- Liu, Y., Wang, Y., Wu, C., (2012). First report of the multidrug resistance gene cfr in *Enterococcus faecalis* of animal origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56:1650.
- Lund, L.C., Holzkecht, B.J., Justesen, U.S. (2008). Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *The Danish Medical Journal (DMJ)*, Apr 16;180(16)
- MacCallum, W.G. ve Hastings, T.W. (1899). *Journal of Experimental Medicine (JEM)*, 4: 521-534.
- Mainardi, J.L., Legrand, R., Arthur, M.(2000). Novel mechanism of beta-lactam resistance due to bypass of DD-transpeptidation in *Enterococcus faecium*. *The Journal of Biological Chemistry (JBC)*, 275:16490.
- Mannu, L., Paba, A., Daga, E. , Comunian, R., Zanetti, S., Dupre, I., Sechi, L.A. (2003). Comparison of the incidence of virulence determinants and antibiotic resistance between *Enterococcus faecium* strains of dairy, animal and clinical origin. *The International Journal of Food Microbiology*, 88,291–304.
- Manson, J.M., Hancock, L.E., Gilmore, M.S. (2010). Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107:12269.
- Marshall, S.H., Donskey, C.J., Hutton-Thomas, R. (2002). Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)*, 46:3334.
- McKinnell, J.A., Kunz, D.F., Chamot, E. , Patel, M., Shirley, R., Moser, S., Baddley, J.W., Pappas, P.G., Miller, L.G. (2012). Association between vancomycin-resistant enterococci bacteremia and ceftriaxone usage. *The SHEA journal, Infection Control & Hospital Epidemiology (ICHE)*, 33(7):718-724
- Meka, VG. ve Gold, HS. (2004). Antimicrobial resistance to linezolid. *Clinical Infectious Diseases (CID) is a leading journal*, 39:1010.
- Metan, G., Zarakolu, P. ve Ünal, S. (2005). Rapid detection of antibacterial resistance in emerging Gram-positive cocci. *The Journal of Hospital Infection*, 61, 93–99.
- Mevius, D., Devriese, L., Butaye, P. (1998). Isolation of glycopeptide resistant *Streptococcus gallolyticus* strains with vanA, vanB, and both vanA and vanB genotypes from faecal

- samples of veal calves in The Netherlands. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42:275.
- Moellering, J.C. (2000). "Enterococcus Species". In Mandell G. L, et al. Principles and Practise of Infectious Diseases, 5 th Ed. NewYork: Churcill Livingstone: 2147- 2156.
- Moellering, RC., J.R. (2005). Enterococcus species, Streptococcus bovis and Leuconostoc species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition. New York. Churchill Livingstone. 2411-2421.
- Monks, D. (2005) Gastrointestinal diseaseE. In: Harcourt-Brown N, Chitty J, eds. BSAVA m of psittacine birds. 2nd ed. Glouceste: *British Small Animal Veterinary Association*, 189-90.
- Mundy, L.M., Sahn, D.F., Gilmore, M.S. (2000). Relationship between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *The Journal of Clinical Microbiology (JCM)*, 13:513-22.
- Munoz-Price, LS., Lolans, K., Quinn, JP. (2005). Emergence of resistance to daptomycin during treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis infection. *Clinical Infectious Diseases (CID) is a leading journal*, 41:565.
- Murray, B.E. (1992). Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)*, 36:2355.
- Murray, B.E. (1990). The life and times of the Enterococcus. *Journal of Clinical Microbiology*, 3: 46-65.
- Murray, B.E. (1997). Vancomycinresistant enterococci. *The American Journal of Medicine*, 101: 284 – 93
- Müller, A., Wenzel, M., Strahl, H. (2016). Daptomycin inhibits cell envelope synthesis by interfering with fluid membrane microdomains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113:E7077.
- Nallapareddy, SR., Qin, X., Weinstock, GM., Hook, M., Murray, BE. (2000). Enterococcus faecalis adhesion, Ace mediates attachment to extracellular matrix proteins collagen type IV and laminin as well as collagen Type I. *Infection and Immunity*, 68:5218-24
- Nallapareddy, S.R., Singh, K.V., Duh, R.W., Weinstock, G.M., Murray, B.E. (2000). Diversity of ace, a gene encoding a microbial surface component recognizing adhesive matrix

- molecules, from different strains of *Enterococcus faecalis* and evidence for production of ace during human infections. *Infection and Immunity Journal*, 68:5210-7.
- Nallapareddy, S.R., Singh, K.V., Sillanpaa, J. (2006). *Journal of Clinical and Experimental Investigations*; 116: 2799-2807.
- Navarro, F. ve Courvalin, P. (1994). Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus flavescens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 38:1788.
- O'Driscoll, T. ve Crank, C.W. (2015). Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance is a peer-reviewed medical journal*, 8:217-30.
- Ono, S., Muratani, T., Matsumoto, T. (2005). Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 49:2954.
- Panesso, D., Reyes, J., Rincón, S., Díaz, L., Galloway-Peña, J., Zurita, J., Carrillo, C., Merentes, A., Guzmán, M., Adachi, J.A., Murray, B.E. ve Arias, C.A. (2010). Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: a prospective, multicenter study in South American hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(5):1562-1569
- Patel, R., Piper, K., Cockerill, F.R. (2000). The biopesticide *Paenibacillus popilliae* has a vancomycin resistance gene cluster homologous to the enterococcal VanA vancomycin resistance gene cluster. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 44:705.
- Perichon, B., Casadewall, B., Reynolds, P. ve Courvalin, P. (2000). Glycopeptide Resistant *Enterococcus faecium* BM4416 Is a Van D-Type Strain with an Impaired D-Alanine:D-Alanine Ligase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 44; 1346-1348.
- Petek, M. (2004). Kafes kuşları. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23, 1-2-3: 131-136.
- Peters, J., Mac, K., Wichmann-Schauer, H., Klein, G. ve Ellerbroek, L. (2003). Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of

- animal origin in Germany. *The International Journal of Food Microbiology*, 88, 311–314
- Pintado, V., Cabellos, C., Moreno, S. (2003). Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 82: 346-364.
- Pogliano, J., Pogliano, N., Silverman, J.A. (2012). Daptomycin-mediated reorganization of Membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. *Journal of Bacteriology*, 194:4494.
- Poulsen, L.L., Bisgaard, M., Son, N.T., Trung, NV., An, HM. ve Dalsgaard, A. (2012). Enterococcus faecalis clones in poultry and in humans with urinary tract infections, vietnam. *Emerg. journal of the Infectious Diseases*, 18(1):1096-1100
- Qin, X., Singh, KV., Weinstock, GM., Murray, BE. (2000) Effects of Enterococcus faecalis fsr genes on production of gelatinase and a serine protease and virulence. *Infection and Immunity Journal*, 68(5): 2579-86.
- Raad, I.I., Hanna, H.A., Hachem, R.Y. (2004). Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant Enterococcus faecium to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 48:3583.
- Raza, T., Ullah, S.R., Mehmood, K., Andleeb, S. (2018). Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(5):768-772.
- Reynolds, P.E., Arias, C.A., Courvalin, P. (1999). Gene vanXYC encodes D,D -dipeptidase (VanX) and D,D-carboxypeptidase (VanY) activities in vancomycin-resistant Enterococcus gallinarum BM4174. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 34:341.
- Reynolds, P.E., Depardieu, F., Dutka-Malen, S. (1994). Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn1546 requires production of VanX for hydrolysis of D-alanylD-alanine. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 13:1065.
- Reynolds, P.E. (1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8:943.

- Rice, L.B., Bellais, S., Carias, L.L. (2004). Impact of specific pbp5 mutations on expression of beta-lactam resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 48:3028.
- Rich, R.L., Kreikemeyer, B., Owens, R.T., LaBrenz, S., Narayana, S.V., Weinstock, G.M. (1999). Ace is a collagen-binding MSCRAMM from “*Enterococcus faecalis*”. *The Journal of Biological Chemistry (JBC)*, 274:26939-45.
- Roberts, M.C. (1990). Characterization of the Tet M determinants in urogenital and respiratory bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 34:476.
- Rozdzinski, E., Marre, R., Susa, M. (2001). *Microbial Pathogenesis*, 30: 211-220.
- Rutala, W.A., Kanamori, H., Gergen, M.F., Knelson, L.P., Sickbert-Bennett, E.E., Chen, L.F., Anderson, D.J., Sexton, D.J., Weber, D.J. (2018). Enhanced disinfection leads to reduction of microbial contamination and a decrease in patient colonization and infection. *The journal, Infection Control & Hospital Epidemiology (ICHE)*, 39(9):1118-1121.
- Sarti, M., Campanile, F., Sabia, C. (2012). Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *Journal of Clinical Microbiology*, 50:169.
- Sava, I.G., Heikens, E., Huebner, J. (2010). Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 16(6): 533-40.
- Schleifer, K.H., Kilpper-Balz, R. (1984). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 34: 31-34.
- Scott, GMS. (2000). “Enterokoklarda Vankomisin Direnci ile Mücadele”.
- Scupham, A.J., Patton, T.G., Bent, E. & Bayles, D.O. (2008). Comparison of the cecal microbiota of domestic and wild turkeys. *Microbial Ecology*, 56, 322-331
- Shankar, V., Baghdayan, AS., Huycke, M.M., Lendahl, G., Gilmore, M.S. (1999). Infection derived “*Enterococcus faecalis*” strains are enriched in esp, a gene encoding a novel surface protein *Infection and Immunity Journal*, 67:193-200.
- Sharkey, L.K., Edwards, T.A., O'Neill, A.J. (2016). ABC-F Proteins Mediate Antibiotic Resistance through Ribosomal Protection. *mBio*, 7:e01975.

- Shaw, K.J., Rather, P.N., Hare, R.S., Miller, G.H. (1993). Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Clinical Microbiology Reviews*, 57(1): 138-63.
- Sherman, J.M. (1937). The streptococci. *Bacteriol Reviews*; 1: 3-97.
- Shinabarger, D.L., Marotti, K.R., Murray, R.W. (1997). Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 41:2132.
- Singh, K.V., Nallapareddy, S.R., Murray, B.E. (2007). *Journal of the Infectious Diseases*, 195: 1671-1677.
- Soodmand, J., Zeinali, T., Kalidari, G., Hashemitabar, G., Razmyar, J. (2018). Antimicrobial Susceptibility Profile of Enterococcus Species Isolated from Companion Birds and Poultry in the Northeast of Iran. *Archives of Razi Institute*, Vol. 73, No. 3 ( 207-213)
- Stephenson, K. ve Hoch, JA. (2002). Virulence- and antibiotic resistance-associated two-component signal transduction systems of Gram-positive pathogenic bacteria as targets for antimicrobial therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics (CPT)*, 93, 293–305.
- Stinear, T.P., Olden, D.C., Johnson, P.D. (2001). Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *The Lancet is an independent, international general medical journal*, 357:855.
- Stosor, V., Noskin, G.A., Peterson, L.R. (1996) “The Management of VRE” . *Infections in Medicine*, 13(6): 487-488, 493-498.
- Tascini, C., Doria, R., Leonildi, A. (2004). Efficacy of the combination ampicillin plus ceftriaxone in the treatment of a case of enterococcal endocarditis due to Enterococcus faecalis highly resistant to gentamicin: efficacy of the "ex vivo" synergism method. *The Journal of Chemotherapy*, 16:400.
- Teixeira, L.A. ve Facklam, R.R. (2003). Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Eighth edition, Washington. ASM Pres. 422-433.
- Tenover, F.C., Arbeit, F.R., Goering, R., Mickelsen, P.A., Murray, B.E., Persing, D.H. (1995). Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field



- gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology*, 33:2233-9.
- Tenover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V. (1997). How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: A review for healthcare epidemiologists. *journal, Infection Control & Hospital Epidemiology (ICHE)*, 18:426-39.
- Thiercelin, E. (1899). Sur un diplocoque saphrophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogene. *C R Social Biology*, 5: 269-271.
- Toh, S.M., Xiong, L., Arias, C.A. (2007). Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64:1506.
- Tran, T.T., Munita, J.M., Arias, C.A. (2015). Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences is an international science journal*, 1354:32
- Tran, T.T., Panesso, D., Gao, H. (2013). Whole-genome analysis of a daptomycin-susceptible *enterococcus faecium* strain and its daptomycin-resistant variant arising during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC) is an interdisciplinary journal*, 57:261.
- Unat, E.K., (1986). "Gram Pozitif Koklar" Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, 2. Baskı. İstanbul: Emek Matbaacılık: 429-480.
- Van Tyne, D., Martin, M.J., Gilmore, M.S. (2013). Structure, function, and biology of the *Enterococcus faecalis* cytolysin. *Toxins*, 29(5): 895-911.
- Vincent, S., Knight, R.G., Green, M., Sahm, DF., Shlaes, D.M. (1991). Vancomycin Susceptibility and Identification of Motile *Journal of Clinical Microbiology*, 29: 2335-2337.
- Wassilew, N., Seth-Smith, H.M., Rolli, E., Fietze, Y., Casanova, C., Führer, U., Egli, A., Marschall, J., Buetti, N. (2018). Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill*. 2018 Jul;23(29)
- Weiner, L.M., Webb, A.K., Limbago, B. (2016). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National

Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 37: 1288-1301.

Werner, G., Coque, T.M., Franz, C.M.A.P., Grohmann, E. , Hegstad, K., Jensen, L., van Schaik, W. and Weaver, K. (2013) Antibiotic resistant enterococci—Tales of a drug resistance gene trafficker. *International Journal of Medical Microbiology*, 303, 360–379.

Wood, A.M., MacKenzie, G., McGiliveray, N.C., Brown, L., Devriese, L.A., Baele, M. (2002). Isolation of *Enterococcus cecorum* from bone lesions in broiler chickens. *The Veterinary Record*, 150, 27.

Woodford, N., Adebisi, A.M., Palepou, M.F.P., Cookson, BD. (1998). Diversity of VanA glycopeptide resistance elements in enterococci from humans and nonhuman sources. *Journal of the International Society of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(3):502-508.

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Muhabbet kuşlarında Enterokok türlerinin dağılımı ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Saniye DOLHAN

22 / 06 / 2021

## ÖZ GEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : DOLHAN Saniye  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : Tunceli / 08.07.1980  
**Telefon** : 0 553-3212809  
**E-posta** : [marti\\_vet@hotmail.com](mailto:marti_vet@hotmail.com)  
**Yabancı dil** : İngilizce

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	xxx	
Y. Lisans	xxx	
Lisans	Selçuk Üniv.Veteriner Fakültesi	24.06.2004

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2004-2009	Marmaris Martı Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2010-2012	İzmit Tarım ve Orman Md.lüğü	Veteriner Hekim
2012-2013	Çanakkale Boğaz K.lığı	Veteriner Hekim
2013-2017	Derince Eğitim Mrk.K.lığı	Veteriner Hekim
2017-2021	Aksaz Deniz Üs K.lığı	Veteriner Hekim

## **AKADEMİK YAYINLAR**

### **Ulusal Bildiriler**

#### **Yurt içi Sözel Bildirileri**

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Bulut P, Yalçın Ş, Dolhan S. OS-002: Evcil Hayvanımızın mikrobiyotası, bir olgu ile Bartonella infeksiyonu. 1.Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza etkileri Kongresi 8-10 Aralık 2016, Ankara.

Türker K, Dolhan S, Emre F. SB13-35. İyileşmeyen lenfadenopatide önemli bir etken "F.tularensis". 33. ANKEM Kongresi 2-6 Mayıs 2018, Fethiye/Muğla.

Türker K, Dolhan S, Andaç Ş, Babür C. SB49-78: Akut Toksoplazmozlu olgular. 34. ANKEM Kongresi 1-5 Mayıs 2018, Marmaris/Muğla.

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Dolhan S. SB48-77:Kedi tırmığı hastalığı nadir mi görülür? . 34. ANKEM Kongresi 1-5 Mayıs 2018, Marmaris/Muğla.

#### **Yurt içi Poster Bildirileri**

Türker K, Çelebi B, Yalçın Ş, Dolhan S. PS-08. Kedi Tırmığını taklit eden bir Tularemi olgusu. BUHASDER Kongresi 7. Tepecik Enfeksiyon Günleri 1-5 Kasım 2017, Dalaman Muğla.

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Yalçın Ş, Özdemir B, Dolhan S. PS-05 Pnömoninin nadir bir etkeni: "Bartonella henselae". BUHASDER Kongresi 7. Tepecik Enfeksiyon Günleri 1-5 Kasım 2017, Dalaman Muğla.

Türker K, Dolhan S, Terzibaşoğlu AE. PB23 -53. Aşil Tendiniti olan Bruselloz Olgusu. 33. ANKEM Kongresi 2-6 Mayıs 2018, Fethiye/Muğla.

## **Uluslararası Bildiriler**

### **Yurt dışı Poster Bildiri**

Türker K, Andaç Ş, Çelebi B, Dolhan S, Korkmaz Fidan M. PS-023. Kedi Tırmığı Hastalığı bir olgu ile. 7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi 8-13 Mayıs 2018,Belek/Antalya.

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Yalçın S, Yalçın Ş, Dolhan S. P-126:Erişkinde Bartonelloz Olgusu. XIX. Klimik Kongresi 28-31 Mart 2018, Belek/Antalya

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Yalçın S, Yalçın Ş, Dolhan S. P-140: Nekrotizan Lenfadenit etkeni olarak Bartonella hanselaE. XIX. Klimik Kongresi 28-31 Mart 2018, Belek/Antalya

Türker K, Varlık C, Dolhan S. Yaygın omurga tutulumlu Bruselloz.XIX. Klimik Kongresi 28-31 Mart 2018, Belek/Antalya.

Türker K, Andaç Ş, Dolhan S. P-254: İnguinal lenfadenit ve sellülit ile takip edilen kedi tırmığı hastalığı olguları. XX Klimik Kongresi 13-16 Mart 2019 Belek/Antalya.

Türker K, Dolhan S, Andaç Ş. P-280: Toksoplazmozlu olgular. XX Klimik Kongresi 13-16 Mart 2019 Belek/Antalya.

Türker K, Dolhan S, Zengi Ş.P-290: Gezici septik artrit nedeni ile opere olan bruselloz olgusu. XX Klimik Kongresi 13-16 Mart 2019 Belek/Antalya.

Dolhan S, Türker K, Çelebi B. P-377:Kedisinde ve kendisinde Bartonella saptanan olgular. XX Klimik Kongresi 13-16 Mart 2019 Belek/Antalya.

### **Yurt dışı Yayınlar**

Türker K, Çelebi B, Andaç Ş, Bulut P, Yalçın Ş, Dolhan S. Bir Olgu ile İhmal Edilen Bir Etken: Bartonella henselae\* [A neglected bacteria with a case: Bartonella henselae]. Mikrobiyol Bul. 2017 Jul;51(3):286-292. doi: 10.5578/mb.57321.