



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNDE
2008-2011 YILLARI ARASI
HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ
DEĞİŞİMLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Remzi TOPRAK**

**Danışman
Doç. Dr. Hasan UÇMAK**

**Kahramanmaraş
2012**



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNDE
2008-2011 YILLARI ARASI
HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ
DEĞİŞİMLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Remzi TOPRAK**

**Kahramanmaraş
2012**

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU ,Doç. Dr. Hasan UÇMAK ve Yard.Doç.Dr.Selma GÜLER'e ; asistanlığım boyunca ve tez hazırlama sürecimde desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Uzm.Dr.Nuretdin KUZHAN, Arş. Gör. Dr. Tuba GÜLER ve Arş. Gör. Dr. Seyyit KUŐ'a; tezle ilgili verilerin derlenmesi hususunda yardımcı olan enfeksiyon kontrol hemőiresi Fadime YANIT'a ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın, Arş. Gör. Dr. Serpil DOĞAN ve Lab. Tek. Zeynep KILINÇ başta olmak üzere tüm çalışanlarına; tüm hayatım boyu sevgi ve ilgilerini esirgemeyen anneme ve babama; tanıştığımız ilk günden bu güne asistanlık eğitimimi ve tez çalışmalarımı büyük bir sabırla destekleyen eşim Hatice TOPRAK'a ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim TOPRAK ve AKÇAY ailelerinin tüm fertlerine teşekkür ederim.

Dr.Remzi TOPRAK

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR SAYFASI	I
2. İÇİNDEKİLER.....	II
3. TABLOLAR.....	IV
4. KISALTMALAR	VI
5. ÖZET.....	VIII
6. SUMMARY	X
7. GİRİŞ VE AMAÇ	1
8. GENEL BİLGİLER.....	4
8.1. Hastane Enfeksiyonları.....	4
8.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri.....	7
8.2.1. Kalitatif Testler	7
8.2.2. Kantitatif Testler	7
8.2.3. E Test (AB Biodisk).....	8
8.2.4. Alamar Sistemi.....	8
8.3 Antimikrobiyal Direnç.....	8
8.3.1. Metisiline Dirençli stafilokok enfeksiyonları ve <i>Staphylococcus aureus</i>	9
8.3.2 Vankomisin dirençli Enterococcus spp. (VRE).....	13
8.3.3. GSBL-Karbapenemaz Üreten G-Negatif Mikroorganizma Enfeksiyonları	16

8.4. Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
8.5. Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	25
9. MATERYAL VE METOD	27
10. BULGULAR	28
11. TARTIŞMA	32
12. SONUÇLAR	36
13. EKLER	38
13.1. Etik Kurul Onayı	38
14. KAYNAKLAR.....	39

TABLÖLAR

Tablo 1. MRSA ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM	29
Tablo 2. MRKNS ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM	30
Tablo 3. ESBL ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM.....	30
Tablo 4. ENTEROKOK VE VRE ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM.....	31
Tablo 5. KARBAPENEM DİRENCİ (KD) ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM.....	31

5. KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliği

Amoks/Klav: Amoksisilin/Klavulonat

Amp/Sul: Ampisilin/Sulbaktam

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DM: Diabetes Mellitus

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase

HE: Hastane enfeksiyonu

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NHSN: National Healthcare Safety Network

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System

Pip/Tazo: Piperasilin/Tazobaktam

Sefop/Sul: Sefoperazon/Sulbaktam

SENIC: Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control

spp: Species

Tmp/Smx: Trimetoprim/Sulfometoksazol

UHESA: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı

VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

6. ÖZET

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 2008-2011 Yılları Arası Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Etkenleri ve Antimikrobiyal Direnç Değişimleri

Geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların yaygın olarak kullanılması sonucunda dirençli patojenlerle oluşan hastane enfeksiyonları giderek artmaktadır. Antibiyotik direnç paterni yıllar içinde değişim göstermektedir. Direncin nedeni kullanılan ilaçlar, mikroorganizmalar arası direnç transferleri vb. sayılabilir.

Hastane enfeksiyonları (HE) günümüzde çok önemli morbidite ve mortalite nedeni olup tedavi maliyeti ve yatış sürelerinde önemli artışlara neden olmaktadır (1). Maliyeti ve mortalitesi yüksek olmasına rağmen önlenabilir enfeksiyonlar olan HE son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (2, 3).

Araştırmamızda 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arası Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde hastane enfeksiyonu olarak Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) sistemine kaydı yapılan hastane enfeksiyonlarının hastanemize ait 4 yıllık sürveyans sonuçlarına göre enfeksiyon etkenlerinin antimikrobiyal direnç değişimi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda; aktif sürveyansı yapılan MRKNS, MRSA, ESBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp*, VRE, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa spp*, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii spp* ve penisiline dirençli pnömokok (PRP) suşları incelendi.

Araştırma sonucunda; 2008 yılında %0 olan karbapenem direnci 2011 yılında %15,96'ya, ESBL direnci; 2008 yılında %47,06'dan 2011 yılında %85,71'e, VRE oranı; 2008, 2009, ve 2010 yılında t%0 iken, 2011 yılında %46,67'ye, Metisilin resistan koagülaz negatif stafilokok oranı (MRKNS); 2008 yılında %0, iken 2011 yılında %85,71 olarak ve MRSA direncinin de benzer olabileceği düşünülmüştür.

4 yıllık gözlenen ortalama direnç MRSA da %33,92 ve MRKNS de %57,96, ESBL direnci %69,2 VRE direnci %11, karbapenem direnci %15,96 olarak bulunmuştur. PRP direnci saptanmamıştır.

Sonuç olarak geniş spektrumlu antimikrobiyallerin yoğun bakımlar başta olmak üzere sık olarak kullanılması 4 yıllık retrospektif sörveyans sonuçlarında olduğu gibi her yıl artan direnç sorunu olarak karşımıza çıkmıştır. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılması, antimikrobiyal direncin azaltılması için tüm servislerin enfeksiyon hastalıkları ile koordinasyon içinde çalışması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Nosocomial infection , antimikrobiyal direnç, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, VRE, MRSA, MRKNS, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

7.SUMMARY

Nosocomial Infections Agents and Change in Antimicrobial Resistance Between 2008-2011 Years in Kahramanmaras Sutcu Imam University Hospital

Broad spectrum of antimicrobial-resistant pathogens and nosocomial infections are increase as a result of using widespread drugs. Antibiotic resistance patterns have changed over the years. The reasons of resistance are using drugs, resistance transfers between microorganisms etc.

Nosocomial infections (NI) is an important cause of morbidity and mortality. Also it causes significant increases in the cost of treatment. Despite the high cost and mortality, it is preventable and becoming increasingly important in recent years.

In this study, between 1 January 2008-31 December 2011, nosocomial infections resistance change factors, which is registered in the National Nosocomial Infections Surveillance Network (UHESA), were investigated according to the results of the four-year surveillance nosocomial infections in Kahramanmaras Sutcu Imam University Hospital. At the end of the research, MRCNS, MRSA, ESBL-positive *Escherichia coli* and *Klebsiella spp*, VRE, Carbapenem-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa spp* and *Acinetobacter baumannii*, penicillin-resistant pneumococcal (PRP) strains were examined.

In 2008, carbapenem resistance was 0% and in 2011 it was 15,96%. ESBL resistance strains in 2008 was 47,06% and in 2011 it was 85,71%. While prevalence of VRE in 2008, 2009, and 2010 was 0% ,in 2011 it was 46,67%. Prevalance of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) was%0 in 2008 and in 2011 it was detected as 85,71%. MRSA resistance is considered like MRKNS.

4-year average of resistance has been detected as MRSA (33.92%) , MRCNS (57.96%), ESBL(69.2%) , VRE (11%) , carbapenem (15.96%). PRP resistance has not been detected.

As a result; considering study of a 4-year retrospective surveillance has demonstrated that widespread using of broad-spectrum antimicrobials in especially intensive care units, cause increasing resistance problem.

Implementation of infection control measures, reducing the use of broad-spectrum antibiotics and working all the service in coordination with infectious diseases are necessary to prevent nosocomial infections .

Keywords: Nosocomial infection, antimicrobial resistance, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, VRE, MRSA, MRCNS, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane enfeksiyonları son birkaç asırdır insanların dikkatini çekmiş ve araştırmaların merkezinde yer almıştır. Hastane enfeksiyonlarına yönelik araştırmalar 1800'l yılların ortalarında Viyana'da Semmelweis ile başlamıştır. Sonrasında Dr. Price, Florence Nightingale, Louis Pasteur ve Dr. Joseph Lister'in araştırmalarıyla ivme kazanmış (1, 2) ve birçok araştırmalar neticesinde ABD'de 1970 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sağlık hizmeti ile ilişkili (nozokomiyal) enfeksiyonlar (SHİE)'in insidansını, ilişkili risk faktörlerini ve etkenlerini izleme amacıyla 200'n üzerindeki gönüllü hastanenin morbidite ve mortalite sonuçlarını toplayıp yayınlayan Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi "National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)" kurulmuştur. Daha sonra 1976 yılında CDC, Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrolü Etkinliği alışması "Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC)" adıyla özel bir proje başlatmıştır. Bu projede ABD'deki hastanelerin tümünde bir soru formu ile geriye doğru bilgi toplanmış ve elde edilen verilerle kontrol programları geliştirilmiştir (3). Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi'ne katılan hastanelerde kullanılmak üzere 1987 yılında CDC tarafından bir dizi hastane enfeksiyonları tanımları geliştirilmiş ve Ocak 1988 yılında uygulanmaya başlanmıştır (2). Bu tanımlar daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane enfeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır. NNIS sisteminin adı 2005 yılında National Healthcare Safety Network (NHSN) olarak değiştirilmiştir. CDC'nin hastane enfeksiyonu tanı kriterleri son olarak 2008 yılında güncellenmiştir (4). Son yıllarda diyaliz hizmetleri, günübirlik tedavi merkezleri, kronik bakım üniteleri, yara bakım merkezleri gibi sağlık hizmeti sunulan alanların artması nedeniyle buralarda gelişen enfeksiyonlar da konuya dahil edilmiş ve "sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon (SHİE)" kavramı kullanılmaya başlanmıştır (5). 2000'li yılların başında tüm gelişmiş ülkelerde hastane enfeksiyon kontrol programları düzenlenmiş, kalite iyileştirme ve hasta güvenliği önem kazanmıştır. Bunun sonucunda da CDC'nin Hastane Enfeksiyonları Birimi'nin adı 'Sağlık Hizmeti Kalite İyileştirme Birimi (Division of Healthcare Quality and Promotion) olarak değiştirilmiştir.

Hastane enfeksiyonları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Hastane enfeksiyonlarına bağlı morbidite, mortalite ve artan tedavi maliyetleri hastane enfeksiyonu nedenlerinin tespit edilmesini, tespit edilen bu verilerin yıllar içinde izlenmesini, enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını zorunlu kılmıştır. Bu veriler hastaneden hastaneye farklılık gösterdiği için kontrol politikalarını oluşturmada her merkez kendi verilerini göz önüne almalıdır. İyi uygulanan enfeksiyon kontrol programları ile hastane enfeksiyonları azalır, hastanede yatış süresi kısalmır ve hastane harcamaları azalır (6).

Hastane enfeksiyonları başvuru sırasında mevcut veya inkübasyon döneminde olmayan, hastaneye yatırıldıktan sonra gelişen veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Genellikle hastaneye yattıktan 48-72 sonra ve taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde gelişir. Bu süre cerrahi alan enfeksiyonlarında bir aya, kalıcı implant varlığında ise bir yıla kadar uzayabilir.

Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatır. Kullanılan antimikrobiyallerin geniş spektrumlu olması direnç oranlarını artırır. Son yıllarda giderek önem kazanan hastane enfeksiyonlarının ülke ekonomisine getirdiği yük ciddi şekilde artmaktadır. Maliyeti ve mortalitesi yüksek olmasına rağmen önlenemeyen enfeksiyonlar olan hastane enfeksiyonları aktif, dikkatli sürveyansla minimize edilebilmektedir.

Hastanede gelişen enfeksiyonların sıklığının ve özelliklerinin değerlendirilebilmesi, ancak etkin bir sürveyans yapılmasıyla mümkündür. Sürveyans; gerekli sağlık verilerinin sürekli ve sistematik olarak toplanması, tablolaştırılması, analizinin yapılması, yorumlanması ve veri toplanan ünitelere geri bildirimde bulunulması olarak tanımlanmaktadır (7).

Hastane enfeksiyonları hastanede yatan hastaların %5-10'unda meydana gelmektedir. Değişik çalışmalarda HE'nin yatan hastaların %3,1-14,1'inde geliştiği tespit edilmiştir. Ülkemizde HE ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Aktif sürveyans yapılan hastanelerde bu oran %5 civarında bulunmuştur. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane

infeksiyonu gelişimi açısından en riskli bölümlerden biridir ve tüm hastane infeksiyonlarının %20-25'inin bu ünitelerde geliştiği bildirilmektedir (8).

Hastaların modern tedavi imkanlarına kavuşması, yaşam sürelerinin uzaması, invazif girişimlerin artması HE sıklığını arttırmaktadır. Olağandışı ve antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların prevalansının arttığı bir çağda hastalığın özgül etyolojisinin belirlenmesi ve patojenlerin duyarlılık testlerinin elde edilmesi HE tanısının erken konulması ve antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi için şarttır.

Bu tez çalışmasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arasında meydana gelen hastane enfeksiyonları incelenerek, sıklıkla karşımıza çıkan ve zaman içerisinde giderek artan bir direnç profili gösteren, hastane enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması ve yıllar içerisinde geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı gelişen direnç değişiminin gösterilmesi amaçlanmıştır. Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre hastanemize özel tedavi yaklaşımlarını belirlemek ve artan antimikrobiyal direncin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlandı.

9. GENEL BİLGİLER

1. HASTANE ENFEKSİYONLARI

Enfeksiyon hastalıkları ikiye ayrılır: Hastane dışında gelişen enfeksiyon hastalıkları ve hastane enfeksiyonları. Hastane dışında gelişen enfeksiyonlar insanlık tarihi kadar eskidir. Antibiyotiklerin bulunması ile bu enfeksiyon hastalıklarının tedavisine yönelik önemli aşamalar kazanılmıştır. Tedavilerinde antibiyotik kullanılmayan hastane dışı viral enfeksiyonlar da (suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, poliomyelit, viral hepatit gibi) aşı ile önlenebilir hale gelmiştir. Bunun aksine gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde klasik enfeksiyon hastalıkları kontrol altına alınırken, hastane enfeksiyonları gelişmiş ülkeler dahil çoğu ülkede kontrol altına alınamamaktadır.

Organ ve doku transplantasyonu, yapay kalp kapakları, kemik ve eklem protezleri, cerrahi girişimler, geçici ve kalıcı kateterler, invazif işlemlerin artması bir yandan insan ömrünü ve yaşam kalitesini yükseltirken diğer yandan bu girişimlerin neden olduğu enfeksiyonlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemiş, gelişen bu enfeksiyonlar genelde hastane ortamından kazanıldığı için ciddi direnç sorunu ortaya çıkmış ve bu enfeksiyonlara bağlı ciddi bir mortalite ve morbidite artışı olmuştur. Diagnostik amaçlı hastaneye yatırılarak yapılan endoskopi, kateterizasyon, biopsi gibi girişimsel işlemler, mekanik ventilasyon, trakeostomi gibi girişimler de hem konak savunmasının ve bütünlüğünün bozulmasına hem de hastanın kendi özgün florası yerine hastane florası ile kolonize olmasına yol açar. Hastane florası neredeyse tüm servislerde ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde sık olarak kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak metisilin dirençli stafilokoklar, çoğul dirençli gram negatif enterik çomaklar, non-fermentatif gram negatif karbapenem dirençli mikroorganizmalar gibi ajanlardan oluşur. Tedavisi zor olan bu bu dirençli enfeksiyonlar için spektrumu daha geniş antimikrobiyaller kullanmak gerekir. Bunun sonucunda hastanede yatış sürelerinin uzamasına bağlı olarak da tedavi maliyeti artar.

Hastane enfeksiyonları hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Genellikle hasta hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir. İnkübasyon süresi uzun olan enfeksiyonlar için bu zaman çerçevesi uygun şekilde düzenlenir (9). Cerrahi müdahale uygulanmış ama implantasyon uygulanmamış hastalarda cerrahi alan bölgesinde 30 gün içinde meydana gelen enfeksiyonlar ile implantasyon uygulanmış hastalarda implantasyon bölgesinde bir yıl içinde meydana gelen enfeksiyonlar da hastane kaynaklı enfeksiyon kabul edilir (4).

Ülkemizde hastane enfeksiyonları tanısı CDC'nin 2008 yılında güncellenen standart tanı kriterlerine göre konulmakta, sürveyans verileri standart formlarla toplanmaktadır. 2006 ve 2007 yıllarında internet üzerinden standart formlarla bildirilen hastane enfeksiyonu ve çoklu dirençli mikroorganizmalar 2008 yılından itibaren web tabanlı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) üzerinden yapılmaktadır.

Bu gün ülkemizde bir çok hastanede enfeksiyon kontrol komiteleri kurularak enfeksiyon oranları izlenmekte ve aktif sürveyans yapılmaktadır. Her hastane kendi verilerine göre enfeksiyon oranlarını ve riskli servisleri tespit ederek ileriye yönelik takip, tedavi protokolleri ve eğitim programları düzenlenmektedir. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, tanı ve tedavinin kısa sürede yapılabilmesi için hastane enfeksiyon kontrol programları önemli sağlık hizmetleri arasında yer almaktadır. Kontrol programlarının amacı HE sıklığını azaltmak, kaliteli ve güvenli sağlık hizmeti vermek, hastane enfeksiyonlarını kontrol altına alarak insidansı düşürmek ve elimine etmeye çalışmaktır.

Diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlardada predispozan faktörler önemli rol oynar. Bunlar; illeri yaş, alkolizm, malignensi, immünsüpresyon (örneğin böbrek transplant alıcıları, kortikosteroid tedavisi, şeker hastalığı (DM), kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kollajen doku hastalıkları ve demirin aşırı alımını artıran durumlar sayılabilir.

Hastane kaynaklı enfeksiyonların oranı ülkeden ülkeye, şehirden şehre, hastaneden hastaneye, hatta klinikten kliniğe değişmektedir. Değişik çalışmalarda HE'nin yatan hastaların %3.1-14.1'inde geliştiği tespit edilmiştir (10). Hastanemizde 2005 ve 2006 yıllarında hastane

enfeksiyonu hızları sırasıyla %1,7 ve %1,6 bulunmuştur (11). Vançelik ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde hastane enfeksiyonu hızı %1,8 (12), 2001-2002 yıllarında Ersoy ve arkadaşlarının İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yaptıkları çalışmada ise hastane enfeksiyonu hızı %3,4 (13) olarak bulunmuştur.

Hastane enfeksiyonları günümüzde çok önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup tedavi maliyeti ve yatış sürelerinde önemli artışlara neden olmaktadır. HE gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olup üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda iki milyon HE geliştiği ve yaklaşık 4 milyar dolar ek maliyet ile yılda 90.000 ölüme neden olduğu bildirilmektedir. (14). Yaklaşık 4 milyon nüfusu olan Norveç'te oluşan HE'nın 132 milyar dolar ek maliyet getirdiği belirtilmektedir (15). Benzer şekilde İngilterede ise hastane enfeksiyonlarının yılda yaklaşık ülke ekonomisine 1 milyar sterlin ek maliyete yol açtığı bildirilmektedir (16). Maliyeti bu kadar yüksek olabilen hastane enfeksiyonlarının kesintisiz sürveyansının yapılması gerekmektedir. Hastane enfeksiyonu ile ilgili yapılan sürveyans çalışmalarında oranın %5 civarında olduğu tespit edilmiştir (17).

2.ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK TESTLERİ

Dirençli mikroorganizmaların hasta ve hastane güvenliğini tehdit ettiği bu çağda antimikrobiyal duyarlılığın doğru tespiti her zamankinden daha fazla önem kazanmıştır. Bu testlerin amacı, hastanın tedavisinde kullanılabilecek antibiyotığın invitro şartlarda etkinliğini tahmin etmektir.

A) Kalitatif testler :

Disk Difüzyon Testi (Kirby-Bauer Testi) :

5 ml. Mueller Hinton sıvı besiyerine 3-5 koloni ekilerek 2-8 saat inkübasyon sonrası 1.5×10^8 koloni oluşturan yoğunlukta bir bakteri süspansiyonu (0.5 Mc Farland bulanıklık standartına eşdeğer) hazırlanır. Steril swab ile Mueller Hinton agar (150 mm. çaplı petri plağında 5 mm. kalınlıkta, pH 7.2-7.4) yayılır. 15 dakika içinde antimikrobiyal emdirilmiş diskler yerleştirilir ve 35 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası inhibisyon zonları ölçülür.

B) Kantitatif Testler :

1- Agar Dilüsyon Yöntemi :

İki kat artan seri sulandırmaları yapılan antibiyotik 8-10 dilüsyon olacak şekilde agarlı besiyerlerine katılarak plaklara dökülür. Her plağın belirli bir antibiyotik konsantrasyonu içerdiği bu yöntemle 1×10^4 CFU/ml bakteri eklenen plaklar 18-24 saat inkübe edilir ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) belirlenir.

2- Sıvı Dilüsyon Yöntemi :

Antibiyotik seri sulandırmaları 8-10 tüpte hazırlanır. Her bir antibiyotik sulandırımı içeren 2 ml. lik sıvı besiyerlerine 5×10^5 CFU/ml olacak şekilde bakteri eklenir. 18-24 saat inkübasyon sonrası görülebilir bulanıklığın olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK değerini verir. Antibiyotik dilüsyonlarının test tüpleri yerine plastik mikrotitrasyon plaklarında 100 ml.'lik hacimler halinde yapılmasıyla mikro hale getirilen test, çok daha ucuz ve hızlı olarak duyarlılık sınırlarının belirlenmesini sağlar.

C) E Test (AB Biodisk) :

Giderek azalan konsantrasyonda antibiyotik emdirilmiş plastik şeritlerin 150 mm.'lik agar plağa tek tek veya radyal olarak dizilmesi temeline dayanır. 18-24 saatlik inkübasyondan sonra şeritlerdeki antibiyotik gradyenti, eliptik inhibisyon zonlarının oluşmasına neden olur ve bu eliptik zonun şeritle kesiştiği antibiyotik konsantrasyonu, MİK değerini verir.

D)ALAMAR Sistemi:

Tabanda 2 kat artan dilüsyonda antimikrobiyal ve pH indikatörü emdirilmiş diskler içeren 120 çukurluk plaklardan oluşur. Diskler inokulum ilk eklendiğinde mavi iken bakteriyel üreyleme pembeye dönüşür. En son mavi diskin görüldüğü çukurdaki antibiyotik miktarı MİK değerini verir.

3. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Tarihteki ilk direnç mekanizması 1940'lı yılların ortalarında penisilinin yaygın biçimde kullanıma girmesi sonucu *S. aureus* suşlarında penisilinazların varlığıyla gösterilmiştir. 1946 yılı öncesi hastanede izole edilen *S. aureus* suşlarının %90'ından fazlası penisiline duyarlıyken, 1952 yılında suşların %75'i dirençli olarak saptanmıştır. 1960'lı yılların sonunda penisilin dirençli suşların topluma yayılması ve tüm izolatların %90'ından fazlasının penisiline direnç kazanması beta laktamaz (penisilinaz) isimli bakteri enziminin beta laktam halkasını parçalayarak inaktive etmesi sonucunda meydana gelmektedir. Takip eden yıllarda bulunan her yeni antibiyotiğin kullanıma girmesini takiben, belli bir süre sonra bakterilerin direnç geliştirmesi tedavide en önemli sorun haline almıştır. Nitekim 1980'lerde geniş spektrumlu sefalosporinler ve 1990'larda ise florokinolonlar geliştirilmiş, ancak günümüzde *A. baumannii*, *B. cepacia*, *E. faecium* gibi çoğu bakteri bu antibiyotiklere de direnç geliştirmişlerdir.

Çoğul antibiyotik direnci gösteren bakteriler, genellikle hastane enfeksiyonu olarak izole edilirler. Hastaların immünsüpresyon, altta yatan ciddi hastalık, diyabet gibi predispozan faktörler yanında; hastanede kalma süresi, cerrahi işlem, geçici ve kalıcı kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBU) kalıyor olması direnç gelişimini tetikleyen faktörlerin başında gelmektedir.

Aşağıda günümüzde hastane enfeksiyonu etkenleri olarak sık karşılaşılan ve aktif sürveyansı yapılan mikroorganizmaların özellikleri, yaptıkları hastalıklar ve direnç mekanizmalarına değinilecektir.

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çoklu dirençli mikroorganizmalar ve sürveyansı yapılan etkenlerin özellikleri

- 1) MRSA
- 2) Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. (VRE)
- 3) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*
- 4) Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
- 5) Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*

6) Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok

3.1. Metisiline Dirençli stafilokok enfeksiyonları ve *Staphylococcus aureus*

Stafilokoklar gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz ve az miktarda kapsül içeren 0,5-1,5 mm çapında kok şeklinde bakterilerdir. Tek, çift, dördlü, ve kısa zincir şeklinde bulunabilirler. Katalaz ve koagülaz pozitif olan olan stafilokoklar insanların normal cilt flarosında bulunur. Çoğu fakültatif anaeroptur. İnsanda nazofarinks, deri, giysilerde, vagina, rektum, ve burunda yaygın kolonizasyon yaparlar. Piyojenik olan stafilokoklar enfeksiyon yerinden alınan örneklerde polimorfonükleer lökositlerle beraber bulunurlar. Kanlı agarda ve basit besiyerlerinde kolayca ürerler. *S.aureus* beta hemoliz yapar ve koagülaz pozitifliği ile diğer stafilokoklardan ayrılır. Stafilokoklar streptokoklardan katalaz pozitifliği ile, mikrokoklardan ise glukozdan asit yapmaları, lizostafine ve furazolidona duyarlılıkları ile ayrılırlar.

Beta laktam direnci gösteren bakteriler sefalosporinler dahil diğer beta laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilmektedir. Bu suşlara metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları denmektedir. Bu suşların metisiline direncini sağlayan özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir penisilin bağlayan protein (PBP) varlığıdır. Bu PBP normal stafilokok suşlarında bulunan PBP-1,2 ve 3 ten farklıdır ve PBP -2 α olarak tanımlanır. Bu enzim sefalosporinler ve karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olup bakteri hücre duvar bileşeni olan peptidoglikan yapıya etki etmez. Böylece bakterisidal etki meydana gelmez.

Hem toplum hem de hastane kaynaklı stafilokoklarlar, sistemik ve lokal birçok enfeksiyona neden olmaları yanında son yıllarda antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençli hale gelmeleri nedeni ile de önemleri artan bakterilerdir (18, 19)

Stafilokoklarda genellikle plazmid aracılığı ile diğer stafilokok suşlarına aktarılabilen direnç genleri, birçok antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu bakterilerde metisilin direnci, çoklu direncin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (20, 21)

Metisiline dirençli *S.aureus*'larda (MRSA) ortaya çıkan çoklu direnç bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmıştır. Metisilin direncini kodlayan kromozal bölgenin metisilin ile birlikte çok sayıda antibiyotiğe karşı da

direnci kodlaması ve bu suşların hastane ortamında daha yaygın görülmesi özellikle MRSA suşlarının öneminin artmasına neden olmaktadır (22, 23).

S. aureus suşlarının beta-laktam direnci betalaktamazlardan veya beta-laktam afinitesi düşük yeni bir PBP (penisilin bağlayan protein) sentezinden kaynaklanabilir. Direnç mekanizması duyarlılık testleri ile kısmen anlatılabilir (24).

S. aureus suşları penisiline duyarlı ise tüm beta-laktamlara duyarlıdır. Penisiline dirençli ancak metisilin, oksasilin gibi penisilinazlara dayanıklı bir penisilin türevine duyarlı ise o zaman beta-laktamaz ürettiği anlaşılır. Ancak, penisilinün yanısıra metisiline de dirençli ise, suş PBP'de değişikliğe bağlı olarak tüm beta-laktamlara dirençlidir. *S. aureus*'da metisilin direnci MecA gen ürünü olan PBP -2 α yapımına bağlıdır (25, 26).

***S.aureus*' un neden olduğu enfeksiyonlar**

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; folikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, yara enfeksiyonları, erizipel, nekrotizan fasiit
- Kemik ve eklem enfeksiyonları; osteomyelit, protez eklem enfeksiyonları, septik artrit, septik bursit, pyomyozit
- Toksine bağlı hastalıklar; haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi
- Akciğer enfeksiyonları; pnömoni, ampiyem
- Bakteriyemi
- Endokardit, perikardit
- Menenjit etkeni olarakta izole edilebilirler.

İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan koagülaz negatif stafilokoklar; *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. simulans*, *S. auricularis*, *S. xylosus*, *S. caprae*, *S. saccharolyticus*, *S. pasteurii* gibi mikroorganizmalar da benzer şekilde;

- Bakteriyemi

- Endokardit
- Damar greftleri
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Osteomyelit
- Göz enfeksiyonları
- Yabancı cisim enfeksiyonları; damar içi kateterler, hemodializ şantları ve greftleri, serebrospinal şantlar, peritoneal diyaliz kateterleri, pacemaker tel ve elektrodları, protez eklemler, meme protezleri, kalp kapağı protezleri, penil protezlerde enfeksiyonlara neden olabilirler.

Stafilokok enfeksiyonları toplumsal kaynaklı ve hastane kaynaklı olabilir. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda aranan bazı kriterler şöyledir; başvuruda invaziv araç olması, MRSA kolonizasyon/enfeksiyon hikayesi olması, son 12 ay içinde cerrahi işlem yapılması, diyaliz, uzun süreli bakım alıyor olması sayılabilir. Hastanede başlayan MRSA enfeksiyonu: Hastanede 48 saatten uzun yatan ve en az yukarıdaki risklerden biri bulunan hastalarda geçerlidir. Bu durumda hastaya yaklaşım ve tedavi seçenekleri de farklı olacaktır.

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarında kullanılabilen ilaçlar sınırlı olup bu ajanlar; vankomisin, teikoplanin, linezolid, rifampisin, fusidik asit, kinupristin-dalfopristin, daptomisin ve tigesiklidir.

S.aureus enfeksiyonlarından korunmada en etkili yöntem el yıkamadır. Özellikle duyarlı hastaların bulunduğu yenidoğan, immün süpresif hasta servisleri, yoğun bakım, nöroloji, beyin cerrahisi ve hemodiyaliz servislerinde hastaların MRSA ile kolonize olmaları önlenmelidir. Dekolonizasyon amacıyla %2 lik mupirusin, rifampin, TMP-SMZ gibi tedavi seçenekleri ile hastaların tedavi edilemesi gerekir.

3.2. Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp. (VRE)

Enterokoklar *Streptococcaceae* familyası içinde yer alan tek tek, ikili veya kısa zincir oluşturan fakültatif anaerob, katalaz negatif, PYR (Pyrolidonyl-beta naphilamide) pozitif, gram pozitif koklardır. Streptokok cinsinden mikroskopik olarak ayırt edilemezler. Morfolojik olarak Streptokok cinsinden ayrılması güç olduğundan, 1979 yılına kadar streptokok olarak sınıflandırılmış, taksonomik analizlerle ilgili genetik teknolojide kaydedilen gelişmeler sonucu, daha sonra içinde en az 16 türün bulunduğu ayrı bir cins olarak kabul edilmiştir. Yaklaşık 10 yıl önce de DNA-DNA ve DNA-ribozomal RNA hibridizasyon çalışmaları bu türün streptokok cinsi olmadığı gösterilmiştir. İnsanda sıklıkla hastalık yapan enterokok türleri *E.faecalis* ve *E. faecium*'dur. İnsan enfeksiyonlarından izole edilen diğer enterokok suşları ise aşağıda sıralanmıştır;

- E. avium*
- E. Casseliflavus*
- E. cecurum*
- E. durans*
- E. gallinorum*
- E. hirae*
- E. raffinosus*
- E. malodoratus*
- E. dispar*
- E. Mundtii*

Enterokoklar insanlarda normal barsak florasının bir parçasıdır. Enterokok enfeksiyonu durumlarında kaynak genellikle kullanılan antimikrobiyalere bağlı olarak insanların kendi florasından kaynaklanmaktadır. Toprak, su, ve yiyeceklerde de bulunabilirler. Hastanede yatış ve diyaliz gibi predispozan durumlarda enfeksiyon kaynağı eksojen kaynaklı da olabilir.

Enterococcus faecalis ve *Enterococcus faecium* gastrointestinal sistemin doğal florası ve yoğun bakım ünitelerinin sorunlu fırsatçı patojenleridir. Yoğun bakım enfeksiyonlarında

vankomisine dirençli enterokoklar (VRE); metisiline dirençli stafilokoklar ve çoklu antibiyotik direnci gösteren gram negatif basillerden önce gelmektedir. Enterokoklar geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda süperenfeksiyonlara yol açarlar. Enterokoklar CDC tarafından *E. coli* ve stafilokoklardan sonra 3.sık görülen nozokomiyal etken olarak bildirilmiştir. Dirençli enterokok ile kolonize olan hastalar bu mikroorganizmaları gastrointestinal sistemlerinde aylarca hatta yıllarca taşıyabilirler.

Enterokoklar genel olarak aşağıda sıralanan hastalıklara neden olurlar;

- Komplike üriner sistem enfeksiyonları
- Bakteriyemi
- Endokardit
- İntra abdominal ve pelvik enfeksiyonlar
- Yara ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Yenidoğan sepsisi, nadiren menenjit yaparlar.
- Sistit, piyelonefrit, prostatit ve perinefrik apselerle ilişkilidirler.

Bu enfeksiyonların çoğu nozokomiyal kaynaklı, yapısal anomali veya üriner girişimler zemininde gelişir. Bakteriyemi gelişiminde immünsüpresyon veya prematürite, DM, malignite ve derin yerleşimli enfeksiyonlar (sekonder infekte dekübit yarası gibi), intestinal, genitoüriner veya respiratuvar sistem girişimleri, uzun süreli hospitalizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi düşünlüğe yol açacak durumlar rol oynar. Etken genellikle damar yatağına üriner sistemden, intraabdominal olarak, pelvik sepsis sonucunda, yaralar, dekübit ülserleri ve intravenöz yollardan ulaşır. Enterokoklar endokarditlerin %5-20'sini oluşturur ve prostetik kapak endokarditinin 5. sıradaki sorumlusudur (27).

Enterokoklar üriner sistem ve yara enfeksiyonlarının yanı sıra endokardit, salpenjit, endometrit, peritonit, safra yolu enfeksiyonları, karın içi abseleri, bakteriyemi ve bazen menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler (28).

Son yıllarda ABD'de tespit edilen enterokoklar nozokomiyal üriner sistemle yara enfeksiyonu etkenleri arasında ikinci sırada, nozokomiyal bakteriyemi etkenleri arasındada üçüncü sırada yer almışlardır (29). Son yıllarda enterokokların klinik önemindeki artış, hastane enfeksiyonlarına yol açmaları ve toplum kökenli enfeksiyonlardan daha sık izole ediliyor olmalarının yanı sıra, birçok antibiyotiğe karşı belirgin ve gittikçe artan düzeyde direnç kazanmalarından kaynaklanmaktadır (30). Enterokoklarda bir çok antibakteriyel ajana karşı gözlenen intrinsik direncin yanı sıra, bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların

tedavisinde tercih edilen tüm ajanlara karşı gözlenen kazanılmış tipte direnç ciddi tedavi sorunlarına yol açmaktadır (31). Glikopeptid dirençli enterokok enfeksiyonlarında direnç durumu araştırılmalıdır.

Enterokolarda antimikrobiyal direnç

Enterokoklar diğer gram pozitif mikroorganizmaların duyarlı olduğu pek çok antimikrobiyal ajana kısmen veya tamamen dirençlidir. Hiç bir antibiyotik tek başına enterokoklara karşı bakterisid etkiye sahip değildir. Enterokoklar intrinsik olarak aminoglikozidlere, düşük düzeyde beta laktam antibiyotiklere, relatif olarak yüksek MİK değerleri olması ile linkozamidlere, düşük düzeyde trimetoprim-sülfometaksazol, kinupristin/dalfopristine (sadece *E. faecalis*) dirençlidirler.

Kazanılmış direnç sıklıkla plazmid ve transpozonlar ile olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi yüksek düzeyde aminoglikozid direnci, glikopeptid direnci, beta laktamaz yapımı veya diğer mekanizmalarla gelişen yüksek penisilin direncidir. Enterokoklar aminoglikozidlere yüksek düzeyde, beta laktam antibiyotiklere PBP'lerde oluşan değişikliklerle, hücre duvarına etkili antibiyotiklere tolerans gelişimi ile direnç geliştirirler. Çoğu enterokok, beta laktam ajanlara karşı özellikle Penisilin-binding protein (PBP)5'e karşı azalmış affinite sonucu kısmen rezistans gösterir. Ayrıca florokinolonlar, linkozamidler (yüksek düzeyde kazanılmış direnç), makrolidler, beta laktamaz enzim üretimi ile penisilinlere ve ampisiline, rifampin, vankomisin, kinpristin/dalfopristin, linezolid karşı da kazanılmış direnç geliştirebilirler. Sefalosporinler klinik olarak enterokoklara etkisizdirler.

Enterokokların antibiyotiklere duyarlılığı daha önceden kestirilemediğinden, enfeksiyonun yeri veya söz konusu izolatin önemi duyarlık testi için hangi antibiyotiklerin ekleneceği önemlidir. Enterokokların intrinsik olarak dirençli olduğu ilaçlar, örneğin sefalosporinler, oksasilin, TMP-SMX, klindamisin ve standard konsantrasyonlarda aminoglikozidler test edilmemelidir. Penisilin, ampisilin veya vankomisin rutin olarak kullanılmalıdır. İdrar izolatları için florokinolonlar, eritromisin, nitrofurantoin ve tetrasiklin ilave edilebilir. Disk kullanıldığında 10 µg ampisilin etrafında ≤ 16 mm, 10 u penisilin etrafında ≤ 14 mm zon dirençli kabul edilmektedir (32).

Vankomisin için düşük düzeyde direnci ortaya koyabilmek amacı ile ≤ 14 mm altındaki zon dirençli, 15-16 mm orta duyarlı, ≥ 17 mm ise duyarlı kabul edilmektedir. Teikoplanin için ise bu değerler ≤ 10 dirençli, 11-13 mm orta duyarlı ve ≥ 17 mm dirençli olarak belirlenmiştir (32). Ampisilin ve penisilin için MİK değeri; ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ dirençli kabul edilmesine rağmen, çok yüksek ampisilin dozları ile MİK değeri ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$ olan izolatları tedavi edebilmek mümkün olabilmektedir. Vankomisin MİK değeri ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ olan enterokoklar dirençli kabul edilmektedir (33).

Hastane içinde VRE yayılımının önlenmesi için CDC nin önerileri yerine getirilmelidir. Bu öneriler;

- Enfekte veya kolonize hastaların tespiti
- İzolasyon önlemlerinin hızlı bir şekilde yapılması,
- Diğer hastalarla ayrı odaya veya diğer VRE'li hastalarla aynı odaya alınması,
- İlgili personelin mutlaka tek kullanımlık önlük ve eldiven kullanması VRE salgınlarını önlemede çok önemlidir.

Ayrıca dirençli enterokok enfeksiyonları ile mücadelede gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımını engellemek için doğru antibiyotik kullanım rehberlerinin oluşturulması gerekmektedir.

3.3. GSBL Pozitif Gram-Negatif Mikroorganizma Enfeksiyonları

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi etkenlerle gelişen enfeksiyonlar, özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda ve altta yatan immünsüpresyon vb. gibi hastalığı olanlarda ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır. ESBL *Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık *Klebsiella spp* ve *Escherichia coli*'de bulunur. Özellikle *Klebsiella spp.* suşlarında ESBL'ye daha sık rastlandığı, bunun da *Klebsiella spp.* suşlarında daha sık spontan mutasyon olmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (34).

Aşağıda hastane enfeksiyonları etkeni olarak karşımıza çıkan ve son yıllarda ESBL üretimindeki artış ile sorunlu mikroorganizmalar olan *Klebsiella spp* ve *Escherichia coli*'nin özelliklerine değinilecektir.

Escherichia coli

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *E.coli*, Gram negatif, çomak şeklinde sporsuz bir bakteridir. Kapsül oluşturma nadirdir. Polisakkarit yapısında M antijeni içeren bir mikrokapsül veya yine polisakkarit yapısında K antijenlerini içeren slime tabaka içerebilirler. Sıvı besiyerlerinde ürediğinde homojen bulanıklık meydana getirir. Katı besiyerlerinde ise 24 saatte düzgün kenarlı, ortası kabarık, 2-3 mm çapında, pigmentsiz S koloniler oluşturur. Bazı *E.coli* suşları besiyerlerinde daha yavaş ürerler (35). Diğer *Enterobacteriaceae* üyelerin de ürediği morfolojik olarak enterik patojenlerin ayırımında kullanılan MacConkey veya Eosin-Metilen-Blue agarda izole edilirler. Bir çok şekerden asit ve gaz oluşturur. *E. coli* suşlarının ancak %90'ı laktoz pozitifdir. *Esechericia coli* (EIEC) laktoz negatifdir. İndol testi ise *E.coli*'lerde % 99 pozitifdir ve *E.coli*'leri diğer *Enterobacteriaceae* türlerinden ayırt edebilecek tek ve en iyi laboratuvar testidir. *E.coli* O antijenine göre gruplara, H ve K aantijenine göre de serovarlara ayrılır.

E. coli'nin yaptığı bazı hastalıklar şunlardır;

- Gastrointestinal sistemde enfeksiyon yapanlar. (diyare yapanlar)
- Ekstraintestinal enfeksiyon yapanlar; üriner sistem, menenjit ve diğer yaygın sistemik enfeksiyonlar.

E.coli patojenliği Şu Şekilde olur; önce mukozal yüzeyde kolonizasyon, daha sonra konak savunma mekanizmalarından korunma, çoğalma ve ardından konak hasarı ile enfeksiyon oluşturur.

E.coli'de beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik giriŐinin azalması ile oluŐurken, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik, ve bakteri içine antibiyotik giriŐinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu sonucunda direnç oluŐmaktadır.

***Klebsiella* Türleri**

Klebsiella cinsi adını 19. yüzyılın sonlarında yaŐamıŐ mikrobiyolog Edwin Klebs'ten almıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinin *Klebsiellae* kabilesinde sınıflandırılan *Enterobacter*, *Hafnia* ve *Serratia* ile birlikte yer alır (36). *Klebsiellae* türleri doğada yaygın olarak bulunurlar. Gastrointestinal sistemde doğal flora elemanı olabilirler.

Klebsiella cinsi bakteriler, hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü, ve gram negatif bakterilerdir. İlk izole edildiklerinde besiyerlerinde mukoid ve büyük koloniler oluŐtururlar. Mac-Conkey agardaki kolonileri geniş, kırmızı ve mukoiddir. Kırmızı renk laktoz fermentasyonu ve asit oluŐumunu gösterir. *Enterobacteriaceae* familyasının genel özelliklerini gösteren omakıklardır. Ornitini dekarboksile etmemesi diğer *Enterobacter* türlerinden ayırırda kullanılmaktadır.

Klebsiella pneumoniae, klinik örneklerden sık izole edilir. İnsanlarda klasik pnömoni yapmasının yanı sıra st solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları oluŐmasında rol alan fırsat patojenlerdir.

K. pneumoniae, üriner sistem ve nozokomiyal enfeksiyonlara *Escherichia coli* ile beraber sıklıkla neden olur. Piyelonefrit ve sistit Şeklinde ortaya çıkan enfeksiyonların, antibiyotiklerle yapılan tedavilerde oldukça dirençli oldukları görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonları % 40 görülme sıklığı ile en sık görülen nazokomiyal enfeksiyonlardır.

Klebsiella türlerinin sıklığı son yıllarda artmış olup bunun nedeni olarak plazmidler aracılığı ile antibiyotiklere direnç göstermesi, beta laktamaz üretimi ile hastalardaki nozokomiyal enfeksiyonların artışı sayılabilir.

Kinolon direnci ile ESBL üretimi arasında güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmid kontrolünde yapılan bu ESBL enzimini yapan bakteriler sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama da dirençlidir. Ayrıca ESBL yapan suşlarda sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşıda yüksek direnç oranları saptanmıştır (37).

Klebsiella spp. ve *Escherichia coli* de karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları aşağıda incelenmiştir.

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

- 1) Penisilinler
- 2) Sefalosporinler
- 3) Monobaktamlar
- 4) Karbapenemler
- 5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam)

Direnç gelişiminde genel olarak 3 genetik mekanizma vardır;

- 1-) Kromozomal genlerde mutasyon oluşması
- 2-) Direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile konjugasyon yoluyla dışarıdan alınması
- 3-) Dışarıdan alınan genlerde mutasyon oluşması: Bu mekanizmaya en iyi örnek, gram negatif bakterilerde son yıllarda sayıları artmış olan genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (ESBL) enzimleridir. ESBL'lerin plazmid kontrolünde sentezlenen TEM-1 beta-laktamazından 1-2 nokta mutasyonu sonucu türediği saptanmıştır (38).

Karbapenemlere karşı direnç gelişimi

Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, AmpC beta laktamaz ve ESBL enzimlerine dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoklu dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur. Ancak, karbapenemlerin özellikle empirik tedavide yaygın olarak kullanılması, bunlara karşı direncin gittikçe artmasına neden olmaktadır.

Karbapenem direnç mekanizmaları;

- Porin değişimleri ve aktif pompa sistemleri ile ilacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşamaması ve
- Karbapenemaz varlığı.

Karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip betalaktam sınıfı olan karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenemden birini, belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenemlere değil diğer beta-laktam ajanlara da etkilidirler. Bu nedenle sadece karbapenem grubu beta-laktam ajanlara afinitesi diğer beta-laktamlara kıyasla daha fazla olan metalloenzimler “karbapenemaz” olarak adlandırılmaktadır. Diğer beta-laktamazların sayısı ile karşılaştırıldığında sayıları düşük kalmaktadır (39).

Beta-laktam antibiyotikler, etkilerini peptidoglikan sentezinde görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe edip, hücre duvar sentezini durdurarak gösterirler (40). Beta-laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik göstermeleri için gram-negatif (GN) bakterilerde porin (Outer Membran Protein, OMP) denilen sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan betalaktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (41).

Klebsiella spp. ve *Escherichia coli* mikroorganizma enfeksiyonlarında kullanılan beta-laktam antibiyotikler, etki spektrumlarının geniş olması ve yan etki yönünden güvenilir olmaları nedeniyle en yaygın kullanılan antibiyotik grubudur. Dünyada tüketilen antibiyotiklerin %65’ini penisilinler ve sefalosporinler oluşturmaktadır (42). Çok fazla

kullanıma bağı olarak zaman içinde bu antibiyotikler dirençli enfeksiyonlarda kullanılamaz duruma gelmiştir. Klinik izolatlarda bu güne kadar en az 500 tip beta-laktamaz saptanmıştır. Bunların yaklaşık 150-200'ü ESBL olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilirler (43).

ESBL 1980-1990 yılları arasında *K. pneumoniae*'de daha fazla görülürken, 2000'li yıllarda *E.coli*'de giderek artarak öne geçmeye başlamıştır. ESBL üreten bakteriler çoğu ilaca dirençli olabileceğinden ampirik tedavileri başarısız olabilir (44). Başarısız tedavi mortalite ve morbiditeyi de artıracaktır. Yapılan bir çalışmada *E.coli* bakteriyemilerinde ESBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların ölüm oranlarının dört kat arttığı gösterilmiştir (45).

Nozokomiyal ve toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlara yol açan ve ESBL üreten bu bakterilerin sıklıklarının düzenli olarak izlenmesi, antibiyotik direnç profilinin çıkarılması ampirik tedaviyi yönlendirmede ve tedavi başarısında önemli bir yol göstericidir. ESBL pozitif enfeksiyonlarda kullanılacak ilaçlar bu gün için karbapenemlerdir.

İmipenem ve meropenem *Enterobacteriaceae* ve non fermentatif gram negatif bakteriler denilen *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter* türleri için kullanıldıklarında MIK (($\mu\text{g/ml}$) değerleri şöyledir;

≤ 4 Duyarlı
8 Orta duyarlı
 ≥ 16 Dirençli

4.Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, toprak, bitki, su, hayvan ve insanlardan sıklıkla izole edilen non-fermentatif Gram negatif aerobik basillerdir (46).

Pseudomonas aeruginosa; oksidaz pozitif olması, glikozu fermente etmemesi, ile diğer *Enterobacteriaceae*'dan ayrılır. *P.aeruginosa* suşları hareketli, 42 °C'de üreyebilen bakterilerdir. Laboratuvarda kullanılan bütün besiyerlerinde kolayca ürerler.

Pseudomonas aeruginosa nonfermentatif gram negatif basiller içinde en sık hastane enfeksiyonu etkeni olarak yer alan bakteridir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının önemi, bu enfeksiyonların yüksek mortalite ile seyretmesinden ileri gelmektedir. *Pseudomonas aeruginosa*, özellikle hastane ortamında, dirençli suşları giderek artan, bakteriyemi, menenjit, beyin apsesi, pnömoni, otit, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, diyare gibi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir (47).

P.aeruginosa çevre koşullarına kolay adaptasyonu, değişik virülans faktörleri ve antibiyotiklere hızla geliştirdiği direnç ile hastane enfeksiyonu etkenleri arasında en fazla görülen fırsatçı enfeksiyon olarak önemini devam ettirmektedir. Tedavideki başarıyı olumsuz yönde etkileyen en önemli faktör hastane enfeksiyonlarıdır. *P.aeruginosa*'nın sorumlu olduğu hastane enfeksiyonları arasında yer alan pnömonide ve sepsiste ölüm oranı % 30'lara ulaşmaktadır. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan enfeksiyonlar için etkili antibiyotiğin seçimi klinik önem taşımaktadır (48).

P.aeruginosa sağlıklı insanlarda kommensal olarak bulunabilmekte ve nadiren hastalığa sebep olmaktadır. Yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri, mekanik ventilatörler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde daha fazla kolonize olmakta ve bu durum invazif enfeksiyonlara yol açmaktadır (49).

P.aeruginosa'ya bağlı bakteriyemi kliniği diğer gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite oranları daha yüksektir (50). *P.aeruginosa*'nın sorumlu olduğu hastane enfeksiyonları arasında yer alan pnömoni ve sepsiste mortalite daha yüksektir. *P.aeruginosa*'nın dirençli suşlarının neden olduğu, mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksek olan enfeksiyonlar için en etkili antibiyotiğin seçimi

linik önem taşımaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direnç artışının en önemli nedeni olmakla birlikte, *P.aeruginosa* birçok antibiyotik grubuna da intrinsik olarak dirençlidir (51). Direnç mekanizmaları;

- Sefalosporinaz oluşturmaları
- Efluks pompalarının olması
- Düşük intrinsik dış membran permeabiliteleri ile kombine direnç mekanizmalarına sahiptir.

Bunun sonucu olarak çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas* infeksiyonları, yanlış ilaç kullanımı ile birleşince hastane infeksiyonlarında ciddi problem oluşturmaktadır (52). Plazmid kontrolünde olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve kromozomal indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) sentezleyebilen suşların saptanması, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olması bakımından önemlidir. Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiklerin hidrolize edilmesi, antimikrobiyal ajanlara karşı hücre duvar permeabilitesinin azalması gibi nedenler, *Pseudomonas* suşlarında antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde etkili olmaktadır (53). *Pseudomonas* suşlarına bağlı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

Pseudomonas aeruginosa'nın etken olduğu enfeksiyonlar ve lokalizasyonları (52);

- AIDS ile ilişkili enfeksiyonlar
- Bakteriyemi
 - Primer
 - Sekonder
- Deri ve Yumuşak Doku enfeksiyonları
 - Ektima gangrenozum
 - Pyodermi
 - Dermatit
 - Yanık enfeksiyonları

- Endokardit
 - İV ilaç bağımlılarında doğal kapakta enfeksiyon
 - Protetik kalp kapak enfeksiyonu
- Gastrointestinal Sistem enfeksiyonları
 - Nekrotizan enterkolit
 - Epidemik diyare
- Göz enfeksiyonları
 - Keratit(kornea ülseri)
 - Endoftalmit
- Kemik ve Eklem enfeksiyonları
 - Stenoartriküler piyoartroz
 - Vertebra osteomyeliti
 - Ayağın osteokondriti
 - Kronik komşuluk yolu ile osteomyelit
- Kulak enfeksiyonları
 - Otitis eksterna
 - Malign eksernal otit
 - Kronik süpüratif otitis media
- Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları
 - Menenjit
 - Beyin apsesi

- Solunum Sistemi enfeksiyonu
 - Pnömoni(bakteriyemik, nonbakteriyemik)
- Üriner Sistemi enfeksiyonları (akut, kronik)

Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci kullanımı artan antimikrobiyallere bağlı olarak artmaktadır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında karbapenemler dahil antipseudomonal ilaçlara antibiyotik direnci %40 lara varan oranlara ulaşmıştır. Metallo beta laktamaz (MBL) yapan bu enzimi kodlayan genin özellikle *P. aeruginosa* ,*Acinetobacter spp.* ve daha az sıklıkla *Enterobacteriaceae* de bulunması sorun oluşturmaktadır. Bu tür enfeksiyonlarda etkin bir tedavi halen mevcut değildir (52). Antimikrobiyal ajanların duyarlılık oranları aynı hastane içindeki servisler arasında bile değişim gösterebilmektedir. Antimikrobiyal ajanların kullanım politikaları bunun en sık nedeni olmakla birlikte hastanenin yapısı, enfeksiyon kontrolü, hastaların özellikleri de direnç profillerini değiştiren sebeplerdir (54).

5. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter türleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında nonfermentatif bakteriler olarak *Pseudomonas aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen kesin aerop üreme gösteren, gram negatif mikroorganizmalardır.

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada yaygın bulunurlar, cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilirler. Toprak, gıda, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin sağlıklı insanların ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerinde bulunduğu gösterilmiştir (55).

Acinetobacter'ler genel olarak virülansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizması normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir (56). *Acinetobacter* türleri yatan hastalarda kolonizasyon, bakteriyemi, pnömoni, endokardit, menenjit, deri, yara ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır (57). *Acinetobacter baumannii* genellikle solunum yollarında kolonizasyonu sık olmayan bir bakteri olmakla beraber hastanede yatan hastalarda bu oranın %7-18, trakeostomili hastalarda ise %45'lere kadar ulaştığı bilinmektedir (58).

Acinetobacter enfeksiyonları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde gözlenmektedir. Kullanılan mekanik aletlerin yüzeyine kolonize olmaları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, hastalar ve hastane personeline kolonize olmaları, cansız ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitelerinde sık görülme nedenlerini açıklamaktadır (59).

Virülans faktörleri; L-ramnoz, D- glikoz, D- glukronil asit, D- mannozdan oluşan polisakkarit kapsül, hücrelerine adherensi güçlendiren fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit, Dokulardaki yağlara zarar verebilen enzimlerin üretimi, lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipit A sayılabilir.

Beta laktamlara direnç; beta laktamazlar , karbapenemazlar, porin değişiklikleri, penisilin bağlayıcı proteinlerin değişikliği ile gelişebilirken, genelde bu mekanizmaların bir arada işlev

görmesi ile oluşabilmektedir. Beta laktamaz genlerine *Acinetobacter* cinsi bakterilerde sıkça rastlanır. En çok bilinen beta laktamaz enzimleri ACE, TEM-1, 2, CARB-5, ARI-1, 2, olarak belirlenmiştir. Karbapenemlere direnç gelişiminde ARI-1 ,2 gibi karbapenemazlar rol oynayabilse de genelde karbapenem direnci bir çok mekanizmanın bir arada etkisiyle gerçekleşir. Gram negatif basillerin karbapenem direncinden esas olarak azalmış dış membran geçirgenliği veya efluks pompa sistemi sorumlu tutulmakla beraber beta-laktamazlar da dirençte rol alabilmektedir. Karbapenemazlar; sınıf A penisilinazlar, sınıf D oksasilinazlar ve sınıf B metallo-beta-laktamazlardan oluşurlar (60).

P.aeruginosa ve *A.baumannii* cinsi mikroorganizmaların tedavisinde karbapenemler dışında son yıllarda kolistin ile tedaviye başlanmıştır. Kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bu mikroorganizma infeksiyonlarında kolistin tedavisi yeniden gündeme gelmiş ve tedavide kullanılmıştır (61). Kallel ve ark. (62), yaptıkları çalışmada kolistin, nozokomiyal çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde yeterli ve efektif olduğunu göstermişlerdir.

4.MATERYAL METOD

Bu araştırmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arası yatan hastalarda meydana gelen hastane enfeksiyonları retrospektif olarak incelendi. Araştırma öncesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.02.2012 tarih ve 2011/05 sayılı oturumunda alınan 1 nolu kararı ile etik kurul onayı alındı. (Ek 1)

Araştırmaya 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 4 yıllık süreyi kapsayan ve enfeksiyon hastalıkları komitesi tarafından hastane enfeksiyonu kabul edilen hastalar alındı. Araştırmaya belirtilen zaman aralığında hastanemizde yatarken Hastane Enfeksiyoyunu tanısı almış ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) sistemine kaydı yapılmış hastalar dahil edildi. Hasta bilgileri, hastaların hastanemizde yattıkları dönemdeki dosyalarından ve UHESA sistemindeki bilgilerinden derlendi.

Ateş, pürülan akıntı, inflamasyon, doku hasarlanması gibi klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak hastane enfeksiyonu saptanan hasta izolatları alınmış, bu bulgulara sahip olmayan hasta izolatları kolonizasyon olarak kabul edilerek çalışmaya alınmamıştır. İzole edilen bakteriler öncelikle konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilmiş, daha sonra kesin identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması amacıyla Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir (63). Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmemiş olup çalışmaya alınmamış ve her hastadan bir suş çalışmaya alınmamıştır.

Kültür antibiyogram sonuçları kısıtlı bildirim yapılması nedeniyle yeniden incelendi ve tüm antibiyotik duyarlılık sonuçları kültür antibiyogram için hastanemizde kullanılan Vitek Otomatize Sistem'deki (BioMerieux, Fransa) bilgilerden yeniden kaydedildi.

5.BULGULAR

Araştırmamızda 1 Ocak 2008-31 Aralık 2011 tarihleri arası Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde hastanesinde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) sistemine kaydedilen hastane kaynaklı enfeksiyonların sık rastlanan etkenlerinin antimikrobiyal direnç değişimleri incelendi. Retrospektif olarak hastane enfeksiyon etkeni olarak kaşılaşılın mikroorganizmaların 4 yıllık antimikrobiyal direnç değişimi şu şekilde görüldü. MRSA direnci; 2008 yılında %100, 2009 yılında %0, 2010 yılında %35,71, 2011 yılında %0 olarak bulundu. ESBL direnci; 2008 yılında %47,06, 2009 yılında %74,29, 2010 yılında %69,74, 2011 yılında %85,71 olarak bulundu. Araştırmamızda penisilin dirençli pnömokok (PRP) 4 yıllık izlem periyodunda tespit edilmedi. Enterokok türlerindeki VRE oranı; 2008, 2009, ve 2010 yılında tespit %0 iken 2011 yılında %46,67 olarak bulundu. Karbapenem direnci (KD); 2008 yılında %0, 2009 yılında %5,71, 2010 yılında %6,37, 2011 yılında %15,96 olarak bulundu. Metisilin resistan koagülaz negatif stafilokok oranı (MRKNS); 2008 yılında %0, 2009 yılında %100, 2010 yılında %46,15, 2011 yılında %85,71 olarak tespit edildi. Sürveyansı yapılan mikroorganizmaların 4 yıllık direnç değişimleri, rastlanan etkenler içinde MRSA, ESBL, VRE, KD ve MRKNS oranları tablo şeklinde aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 1. MRSA ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
TOPLAM ETKEN SAYISI	2	1	14	3
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	2	0	5	0
DİRENÇ %	100	0,00	35,71	0,00

Tablo 2. MRKNS ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
TOPLAM ETKEN SAYISI	1	1	13	7
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	0	1	6	6
DİRENÇ %	0,00	100	46,15	85,71

Tablo 3. ESBL ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
TOPLAM ETKEN SAYISI	17	35	76	49
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	8	26	53	42
DİRENÇ %	47,06	74,29	69,74	85,71

Tablo 4. ENTEROKOK VE VRE ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
TOPLAM ETKEN SAYISI	1	7	15	12
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	0	0	0	5
DİRENÇ %	0,00	0,00	0,00	41,67

Tablo 5 . KARBAPENEM DİRENCİ (KD) ORANI-YILLARA GÖRE DEĞİŞİM

AÇIKLAMA	2008	2009	2010	2011
TOPLAM ETKEN SAYISI	26	70	157	94
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA SAYISI	0	4	10	15
DİRENÇ %	0,00	5,71	6,37	15,96

6.TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve sağlık maliyetlerinde artış ile ilişkilidir (64). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin hastane güvenliği, hasta sağlığı ve son yıllarda toplum sağlığını bile olumsuz etkileyen antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalar önemli bir sorun haline gelmiştir. Nozokomiyal bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir. Bunun için her hastane hatta hastane içindeki her bir birim aktif sürveyans yapmalıdır. Araştırmamızda hastanemizde 4 yıllık hastane enfeksiyonları sürveyans sonuçları değerlendirilmiştir. MRSA direnci; 2008 yılında %100, 2009 yılında %0, 2010 yılında %35,71, 2011 yılında %0 olarak bulundu (Tablo-1). Ancak hastanemize ait MRSA verileri saptanan etkenlerin az olması sonucu direncin doğru değerlendirilmesi yapılamadı. MRSA direncinin daha yüksek olabileceği düşünüldü. Metisilin resistan koagülaz negatif stafilokok oranı (MRKNS); 2008 yılında %0, 2009 yılında %100, 2010 yılında %46,15, 2011 yılında %85,71 olarak tespit edildi (Tablo-2). MRKNS direncinin 2008 ve 2009 yılındaki değerleri verilerin yetersiz olmasına bağlı olarak tam değerlendirilemedi. Bu yıllara ait direncin de 2010 ve 2011 yıllarına ait dirence benzer ancak biraz daha düşük olabileceği düşünüldü. 4 yıllık MRSA ve MRKNS’de gözlenen ortalama direnç MRSA da %33,92 olarak ve MRKNS de %57,96 olarak bulundu. MRSA ve MRKNS direncinin yıllara göre bu kadar farklılık göstermesi hastane enfeksiyonu olarak tespit edilen etken sayısının az olmasına, MRSA verilerinin yetersiz olmasına, 2008 ve 2009 yılındaki MRKNS verilerinin yetersiz olmasına, UHESA raporlama sisteminin yıllar içinde daha düzenli takibinin yapılmasına, hastanemizin servis ve yoğun bakım yatan hasta yatak sayısının az olmasına (toplamda 120 yatak) bağlı olabileceği düşünüldü. 2010 ve 2011 yıllarında MRKNS de artış olması; özellikle diyaliz ünitesi ve yoğun bakımlar olmak üzere santral kateter takılması gibi invazif işlemlerin daha çok yapılması, hastanemizin fiziki şartlarının uygun olmaması, hasta yoğunluğunun artmasına bağlı olarak, ortak tuvalet, lavabo, buzdolabı gibi kullandıkları alanlar etkili olabilir. Ülkemizde MRSA ile ilgili yapılan benzer çalışmalarda; Eşel ve ark. (65), toplum kökenli KNS’de metisilin direnci saptamazken, S.aureus’da % 9 oranında bulmuşlardır. Araştırmacılar, hastane enfeksiyon etkeni KNS’de % 73, S.aureus’da % 66 metisilin direnci saptamışlardır. Çetin ve ark. (66) YBÜ’sinden gelen kültürlerden izole edilen KNS’lerde metisilin direncini % 64, S.aureus’da % 69 olarak bulmuşlardır. Ayrıca hastane kaynaklı kan

yolu enfeksiyonlarının incelendiği diğer benzer bir çalışmada MRSA ile oluşan enfeksiyonlarda, daha önce antibiyotik tedavisi alma, hastanede uzun yatış süresi, kateter varlığı, altta yatan hastalık ve MRSA ile nazal kolonizasyonun risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (67). ABD’de cerrahi ve dahili YBÜ’lerinde nozokomiyal bakteriyemi etkenleri içinde ilk sırada KNS, ardından *S.aureus* ve enterokokların geldiği saptanmıştır (68). Yine stafilokok oranları ile ilgili nozokomiyal enfeksiyonlarda ve YBÜ’de yatan hastaların tüm kan kültürlerinden üreyen etkenlere bakıldığında KNS’lerin ilk sıralarda olduğu tespit edilmiş (69) olup bizim araştırmamızda da özellikle 2011 yılında MRKNS oranı hastane kaynaklı enfeksiyonlarda %85,71 olarak bulunmuştur. KNS normal insan cilt florasında da bulunduğu için nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptandıklarında enfeksiyon ve kolonizasyon ayırımı iyice yapılmalıdır. Bulaş yollarını engellemek için enfeksiyon kontrol önlemlerine, asepsi-antisepsi kurallarına dikkat edilmelidir.

Araştırmamızda *E.coli* ve, *Klebsiella spp*’de saptanan toplam ESBL direnci; 2008 yılında %47, 2009 yılında %74, 2010 yılında %70, 2011 yılında %86 olarak bulundu (Tablo-3). Yıllar içinde ESBL üreten mikroorganizmaların oranının devamlı arttığı, hatta 2008 ile 2011 yılları arasında yaklaşık %100 bir artış olduğu görüldü. 4 yıllık gözlenen ortalama ESBL direnci %69 olarak bulundu. ESBL artışının nedeni hem yatan hastalarda hem de poliklinik hastalarında beta laktam antibiyotiklerin ve kinolon grubu antibiyotiklerin sık olarak kullanılması olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda gram negatif bakterilerde direnç hızla artmaktadır. Bir çok çalışma sonucunda görüldüğü gibi bizim incelememizde de yüksek ESBL direnci ortaya çıktı. Benzer çalışmalarda; Çin’de 2003-2007 yılları arasında YBÜ’de nozokomiyal bakteriyemilerin incelendiği çalışmada *Staphylococcus epidermidis* ve *E.coli*’nin ilk sırada olduğu ve gram negatif bakterilerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (70). Üçüncü kuşak sefalosporinler, son yirmi yıldır çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle servis hastaları ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda sıklıkla empirik olarak kullanılmakta ve bunun sonucu olarak geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç gelişmektedir (71). Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada YBÜ’lerinden soyutlanan *Klebsiella* suşlarında ESBL araştırılmış, Türkiye’den elde edilen suşlarda direnç % 59 oranında bulunmuştur (72). Çelik ve ark. (73) YBÜ’deki nozokomiyal enfeksiyonları inceledikleri çalışmalarında ESBL oranı *E.coli*’de % 29, *Klebsiella spp.*’de % 57 bulunmuştur. Bizim araştırmamızda da *E.coli* ve *Klebsiella spp*’e ESBL oranı yüksek bulunmuştur.

Mikrobiyolojik olarak tespit edilmeden yoğun antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin kolay ulaşılabilirliği beraberinde ciddi direnci de getirmiştir. Mesela ülkemizde önceki yıllarda yapılan bazı çalışmalara bakacak olursak antimikrobiyal direncin çok düşük oranlarda olduğu görülmüştür. Örneğin; Yücesoy ve Yuluğ (74) 1997 yılında 53 *E.coli* suşunun hiçbirinde meropeneme karşı direnç olmadığını belirlemiş, 1993, 1994 ve 1995 yıllarında Arman ve ark.(75) yaptıkları farklı çalışmalarda *E.coli* suşlarında imipeneme sırayla % 2, % 0, % 0 oranında, 1993'teki çalışmalarında ise siprofloksasine % 7, 1995 yılında ise % 12 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Nozokomiyal ve toplum kaynaklı ESBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp.*'de en etkili antibiyotikler karbapenem grubu antibiyotiklerdir. ESBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon geliştiğinde mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi maliyeti artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap da azalmaktadır. ESBL pozitif gram negatif bakterilerin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hızla artması karbapenem grubu antibiyotiklerin son yıllarda fazla kullanılmasına sebep olmuştur. Bu durum beraberinde karbapenem dirençli mikroorganizmaların prevalansında artışa neden olabilmektedir.

Araştırmamızda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarında karbapenem direnci (KD); 2008 yılında %0, 2009 yılında %5,7, 2010 yılında %6,4, 2011 yılında %16 olarak bulundu (Tablo-5). 4 yıl içinde KD'nin direncin %0 dan %16 yükseldiği izlendi. Benzer başka çalışmalarda; Namıduru ve ark. (76) cerrahi YBÜ'de *P.aeruginosa*'da imipenem ve meropenem direncini % 82 ve % 33; *A.baumannii*'de % 27 ve % 20 olarak bulmuşlardır. Koçulu ve ark. (77) non-fermentatif suşlarda imipenem ve meropenem direncini % 78 ve % 82 olarak bildirmişlerdir. Eşel ve ark. (69) karbapenem direncini *P.aeruginosa*'da % 37.5, *Acinetobacter*'de % 42.9 olarak bulmuşlardır. Hastanemizdeki karbapenem direncinin diğer çalışmalardan az olması özellikle yoğun bakım hasta sayısı olmak üzere genelde hasta yatak sayısının az olmasına bağlı olabilir. Karbapenemlerin kültür antibiyogram sonucu olmadan yaygın kullanılması, antibiyotik seleksiyonuna uğramış dirençli suşların ortaya çıkmasına ve yetersiz enfeksiyon kontrol önlemleri ile yayılmasına yol açmaktadır (76). *P. aeruginosa* için karbapenem direnci OprD kaybı, MexAB-OprM aktif dışa pompalama sistemi, permeabilite mutasyonları, aşırı miktarda kromozomal AmpC beta-laktamaz üretilmesi ve metallo-betalaktamaz enzimlerinin üretilmesi şeklinde olabilir (78). *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direncinin gelişimi, çoklu antibiyotiğe direnç gelişiminin önemli bir göstergesi olarak

yorumlanabilir. Hastanede direnç gelişimini önlemeye yönelik tedbirlerin alınması, çoklu antibiyotiğe dirençli *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının sıklığında azalma sağlayabilir.

Araştırmamızda Enterokok türlerinde nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkan VRE oranı; 2008, 2009, ve 2010 yılında %0 iken 2011 yılında %46,67 olarak bulundu (Tablo-4). 4 yıllık ortalama VRE direnci %11 tespit edildi. 2011 yılında VRE direncinin %0'dan %46,67'ye çıkması iki tane VRE salgınının görülmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. 2011 yılı itibariyle VRE nin görülmeye başlanması bu mikroorganizmanın riskli hastalar sebebiyle taşınabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Hastanemizde diyaliz ünitesinde ilk tespit edilen VRE sonrası diyaliz ünitemizde rutin tarama sonucu yeni yeni vakalar tespit ettik. Hastanemizde şartlar gereği yatakların mesafesinin çok yakın olması (2010 yılı sonu itibariyle hasta yoğunluğuna bağlı olarak ek yatak sayısı ilave edilmesi sonucu yatak arası mesafelerin daralması) ve tuvalet açısından da ortak kullanımın yaygınlaşması durumu , ayrıca personelin VRE li hastalara bakımdaki uyumunun alt seviyede olması nedeniyle kontrolde zorlandık. VRE oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Landman ve ark. (79) hastane kaynaklı VRE kolonizasyonu ile ilgili çalışmalarında; hastanede yatan 189 hastadan perirektal sürüntü örnekleri almışlar ve 101 (%53) hastada VRE kolonizasyonu tespit etmişlerdir. VRE için sürüntü örnekleri altın standarttır. Enfeksiyon kontrol önlemleri ise hasta, hastane güvenliği açısından şarttır. Ankara'da yapılmış bir çalışmada (80) üç gün ya da daha uzun süre hastanede yatan hastalardan rektal sürüntü örnekleri alınmış ve izole edilen 197 enterokok suşundan 5'inde (%2.5) vankomisin direnci saptanmıştır. Glikopeptid direncinin dışında Enterokoklardaki PBP'lerin azalması veya beta laktamaz üretimi beta laktam antibiyotiklere karşı dirence neden olur. Bu nedenle Enterokoklarda beta laktamaz aktivitesi de araştırılmalıdır (81).

VRE kolonizasyonunun erken tespiti, enterokokkal enfeksiyonların kontrolünde önemlidir. Hastane içinde VRE yayılımının önlenmesi için CDC nin önerileri yerine getirilmelidir. Bu amaçla rektal sürüntü kültürlerinin yapılması önerilmektedir.

7.SONUÇ

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yatan hastalardaki morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresini artıran önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada özellikle de gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağlık ve ekonomik yönden ülkelere ciddi yük getirmektedir. Antimikrobiyallerin sık olarak kullanılması dirençli mikroorganizmaların her yıl artmasına neden olmaktadır. Araştırmamızda 2008 de hastanemizde görülmeyen karbapenem direnci 2011 yılında %16'ya yükselmiş, ESBL direnci; 2008 yılında %47'den 2011 yılında %86'ya çıkmış, VRE oranı; 2008, 2009, ve 2010 yılında tespit %0 iken 2011 yılında %47 yükselmiş, Metisilin resistan koagülaz negatif stafilokok oranı (MRKNS); 2008 yılında %0, iken 2011 yılında %86 olarak bulundu.

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanın kendi florasından (endojen olarak) veya dışarıdaki başka kaynaklardan olabilir. Mikroorganizmaların hastadan hastaya transferi genelde sağlık personelinin elleri ile olmaktadır. Hastaya enfeksiyon geçişi, yapılan girişimsel işlemlere bağlı da olabilir. Tek kullanımlık eldiven ve el yıkama mutlaka yapılmalıdır.

Hastaneler arası farklılıklar bakteriyemilerden izole edilen suşların hastane ve toplum kaynaklı olarak ayrılmamasına, hastanede uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine, YBÜ'nin tipi ve büyüklüğüne bağlı olabilir. YBÜ'lerinde antibiyotiklerin kullanımının düzenlenmesi ile antibiyotik direncinin en aza ineceği bildirilmektedir (82).

Tüm dünyada yapılan araştırmalarda genel olarak karbapenem direncinin giderek arttığı ortaya çıkmaktadır. Bu direnç plazmit kaynaklı karbapenemaz aktivitesinin varlığına veya karbapenemlere karşı bakterinin permeabilitesinin azalmasına bağlı olmakla beraber özellikle yoğun bakım üniteleri olmak üzere servislerde ampirik olarak karbapenemlerin sık kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Endikasyon dışı antimikrobiyal kullanımının önüne geçilmesi için, dirençli mikroorganizma olabileceği düşünülen durumlarda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu daha fazla önem kazanmaktadır.

YBÜ'de yatan hastaların yarısı 24-72 saatte, tamamı bir hafta içinde o birimin florası ile kolonize olmaktadır (83). Dirençli bakteriler saptandığında hastalar izole edilmeli ve hastane personeli veya hasta yakınları aracılığı ile yayılımın engellenmelidir. El hijyeni konusunda personel eğitilmeli ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkıca uyulmalıdır.

VRE enfeksiyonları ile mücadelede haftalık sürveyans kültürleri alınmalı VRE kolonize hastaların takibi ve izolasyonları mutalaka yapılmalıdır. İzolasyon önlemleri tek başına yeterli olmayıp yeni oluşacak VRE salgınlarının önüne geçmek için antimikrobiyal kısıtlamasına da gidilmesi gerekir.

Sonuç olarak; hastane içinde tüm birimlerin ve özellikle yoğun bakım ünitelerinin aktif ve kesintisiz sürveyansı yapılmalı, uygun dozda ve uygun sürede antimikroibyal kullanılmalı, kültürler özenle alınmalı, kültür sonuçları çıkana kadar başlanacak antimikrobiyal ajan hastanın klinik durumu ve mevcut ortamın florası dikkate alınarak tedavi başlanmalıdır. Uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmeli, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak başlanmalı, empirik tedavide kullanılan antibiyotikler dönüşümlü ve farklı sınıf ilaçlarla kombine edilmeli, dirençli mikroorganizma ile enfekte hastalar izole edilmelidir. Ampirik antimikrobiyal başlanan hastaların kültür sonucuna göre hastaların tedavileri tekrar düzenlenmelidir

Nozokomiyal enfeksiyonlarla mücadelede için hastanın ve hastanenin temizlik ve bakımı ile ilgili yöntemler tekrar gözden geçirilmelidir. Hastanenin tüm birimlerinde uygun dezenfektanın doğru konsantrasyonda ve uygun sürede kullanılması gerekmektedir. Sterilizasyon ünitesi mutlaka güvenli olmalıdır. Hastane mimarisinin hijyen kurallarına uygun olarak düzenlenmesi şarttır.

Son olarak hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde enfeksiyon kontrol komitesi geniş mali ve idari yetkilere sahip olmalıdır. Bu komitede çalışacak yetkili kişiler hastanenin her türlü hijyen sorunu ile ilgilenmelidir.

EKLER

Etik Kurul Onayı

K.A.U. KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ARAŞTIRMA BAŞVURUSU İZİN VE ONAY FORMU									
BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	"Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Etkenleri ve Antimikrobiyal Direnç Değişimleri"							
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Hasan UÇMAK							
	Protokol No	47							
	Başvuru Tarihi	26.12.2011							
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili							
	Başvuru Formu	Türkçe							
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2012/05	Karar No: 1	Tarih: 09.02.2012						
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.								
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Metin KILINÇ								
Unvanı /Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hasan ÇETİN EKERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Nimet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Vedat BAKAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	İZİNLI
Mehmet Emin DARENDELI Üye	Avukat	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	İl Gıda, Tarım ve Hay. Müd.	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> E	<input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> H	
ŞERH (VARSA)									
* :Toplantıda Bulunma									

KAYNAKLAR

- 1) La Force FM. The Control of Infections in Hospital: 1750 to 1950. In: "Prevention and Control of Nosocomial Infections." Ed: Wenzel RP. Second ed. Williams & Wilkins, Baltimore. 1993: 1-12.
- 2) Ehrenkranz NJ, Meakins JL. Surgical Infections. In: "Hospital Infections." Eds: Bennett JV, Brachman PS. Third ed. Little, Brown and Company, Boston. 1992: 685-710.
- 3) Yılmaz GR, Cevik MA, Şardan YÇ. Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı ve Amerika Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi: I. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002; 6: 55-71.
- 4) CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36: 309-332.
- 5) Aygün G. Hastane Kaynaklı Salgınlar, Klinik Gelişim Dergisi, Salgın Hastalıklar. 2010; 23 (3): 47-50.
- 6) Edmond MB, Wenzel RP. Organization for infection control. In: "Principles and Practise of Infectious Diseases." Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000: 2988-2991.
- 7) Perl TM. Surveillance, reporting and the use of computers. In: Wenzel RP (ed). Prevention and Control of Nosocomial Infections. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993:139-76.
- 8) Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med 1994;20:1-4.
- 9) Şardan YÇ. Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar, Sürveyans, Epidemilere Yaklaşım. "Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi." Editörler: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. 3. Baskı. 2008; 1: 545-557.
- 10) Meers PD. Infection control in developing. J Hosp Infect 1998; 11 (Suppl A); 406-410.

- 11) Uçmak H, Kökoğlu ÖF, Güler E, Kuzhan N, Toprak R. KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2006 yıllarında hastane enfeksiyonu sürveyansı, KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2006; 3 (3): 76-79.
- 12) Vançelik S ve arkadaşları. Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hastane Enfeksiyonları: 2005 Sonuçları. TSK Koryucu Hekimlik Bülteni. 2006; 5 (3): 159-165.
- 13) Ersoy Y, Fırat M, Kuzucu Ç, Bayındır Y ve arkadaşları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hastane İnfeksiyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 10 (3): 133-137.
- 14) Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:552-7.
- 15) Andersen BM. Economic consequences of hospital infections in a 1000 bed university hospital in Norway. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:805-7.
- 16) Plowman R, Graves N, Griffin MAS, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of a district general hospital in England and the national burden imposed. J Hosp Infect 2001;47:198-209.
- 17) Yalçın H, Swenson S, Akalın HE, Baykal M. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Nozokomiyal enfeksiyonlar. ANKEM Dergisi 1989(3):29-51.
- 18) Haley R W, Hightower A W, Khabbaz R F, Thornsberry C, Martone WJ, Alle J R: The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in U.S.A hospitals. Ann Intern Med 1982; 97:297-308.
- 19) Archer G L, Climo M W. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. Antimicrob. Agents Chemother 1994; 38: 2231-7.
- 20) Allen K D, Anson J J, Parsons L A, Frost L G. Staf carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and the home environment, a case report. J. Host. Infect 1997; 35: 307-11
- 21) Cox R A, Conquest C. Strategies for the management of healthcare staf colonized with epidemic methicillin-resistance S.aureus. J. Hosp. Infect 1997; 34:117-20
- 22) Maple P A C, Hamilton-Miller J M T, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. The Lancet 1989; 11: 537-40,702-709.

- 23) Brumfitt N, Hamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N. Eng. J. Med* 1989; 320:1188.
- 24) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 11th informational supplement M100-S11; Villanova, Pa, 2001.
- 25) Moran MC, Moreria B, Boyle S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:813-49.
- 26) Carbon C. MRSA and MRSE, is there an answer. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl 3):17-22.
- 27) Koneman E.W, Allen S.D, Janda W.M, et al. "The Gram Positive Cocci Part II Streptococci, Enterococci and The Streptococci Like Bacteria". In *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott; 1997: 577-629.
- 28) Facklam RR, Sahm DF. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*. Sixth edition. ASM Press. Washington 1995: 308-315.
- 29) Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major Trends in the Microbial Etiology of Nosocomial Infections. *Am. J. Med* 1991; (suppl 3B):72-75.
- 30) Erbek S, Özakın C, Gedikoğlu S. Enterokok suşlarında saptanan yüksek düzeyli aminoglikozid ve glikopeptid direnci, *Hastane İnfeksiyon Derg* 2002;6(3):142-9.
- 31) Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Ecemiş T, Özbakkaloğlu B. Hastane kökenli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antimikrobiyal direnç, *ANKEM Derg* 2004;18(1):49-52.
- 32) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2-A6 Vol: 18 No:1, 1998.
- 33) Murray BE, Vancomycin Resistant Enterococcal Infections. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 710-721.
- 34) Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1697-704.
- 35) Töreci K. *Escherichia türleri*. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, cilt 2, 2. baskı Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1564-1574.

- 36) Erdem B “Enterobacteriaceae” Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi, Temel ve Klinik mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1999, 1. baskı: sayfa 471-515.
- 37) Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* : Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-640.
- 38) Gür D. Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları. Ankara, 2004:69-83.)
- 39) Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.
- 40) Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical Research* 2001;18:1391-9.
- 41) Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997;1:38-45.)
- 42) Ulusoy S. Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi (Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005.
- 43) Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect* 2009;73(4):345-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021> PMID:19596491
- 44) Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
- 45) Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge, *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1407-14.
- 46) Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital, *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(1):45-9. PMID:17332906
- 47) Erdem B. Pseudomonaslar, “Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T(eds): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji” kitabında s.551-8, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- 48) Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2431-6.

- 49) Bonten M, Weinstein R. Transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units don't go near the water, Crit Care Med 2002; 30(10):2384-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200210000-00037> PMid:12394977
- 50) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology, 5th ed. p.357-67, Elsevier, Philadelphia (2005). PMid:15770020
- 51) Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması, İnfeksiyon Derg 2005;19(1):101-5.
- 52) Vahapoğlu H, Akhan SÇ: *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri, “Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, 3. baskı” kitabında s. 2175-86, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
- 53) Yorgancıgil B. Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları, Turgut Özal Tıp Merkezi Derg 1999;6(2):176-82. *aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005;35(2):98-102.)
- 54) Gündüz T, Sivrel Arısoy A, Algün Ü, Borand H, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiklere direnci, İnfeksiyon Derg 2005;19(3):353-6.
- 55) Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species, “Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed.” kitabında s.2339-44, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
- 56) Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları, Flora 1999;4(3):170-6.
- 57) Saltoğlu N. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları ve tedavisi, XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi kitabında s.204-7, Antalya (2007).
- 58) Borgmann S, Wolz C, Gröbner S ve ark. Metallo- β -lactamase Expressing Multi-Resistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. Journal of Hospital Infection 2004; 57:308-315.
- 59) Ersavaş H. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta (2009).

- 60) Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-33.
- 61) Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):26-8.
- 62) Kallel H, Bahloul M, Hergafi L et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(4):366-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.07.008>
PMid:16971093)
- 63) Clinical Laboratory Standards Institute (Çeviri ed. D.Gür). *Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları*; 19.Bilgi Eki, M100-S19, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
- 64) Leblebicioglu H, Esen S. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: A nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect.* 2003; 53: 207-210.
- 65) Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B: Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1038-44.
- 66) Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M: Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007;14(2):69-73.
- 67) Karchmer AW: Nosocomial bloodstream infections: Organisms, risk factors, and implications, *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 4):139-43.
- 68) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
- 69) Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B: Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1038-44.
- 70) Ding JG, Sun QF, Li KC et al: Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007, *BMC Infect Dis* 2009;9:115.
- 71) Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşçelik G: Yoğun Bakım Ünitelerinde infeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):75-80.

- 72) Livermore DM, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe, *J Antimicrob Chemother* 1996;38(3):409-24.
- 73) Çelik AD, Yuluğkural Z, Erkan T: Trakya Üniver-sitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde hastane infeksiyonları, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı s.94, Trabzon (2007).
- 74) Yücesoy M, Yuluğ N: Meropenem'in bazı gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine in-vitro etkisi, *Mikrobiyol Bült* 1997;31(3):245-51.
- 75) Arman D, Çokça F, Tural D: Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalara çeşitli antibiyotiklerin etkinliğinin üç yıllık değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bült* 1997;31(3):269-73.
- 76) Namıduru M, Karaoğlan Ü, Göksu S, Dikensoy Ö, Karaoğlan M: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olan bakteriler ve anti-biyotiklere direnç durumları, *İnfeksiyon Derg* 2003;17(1):39-44.
- 77) Koçulu S, Karadeniz A, Başaran S: Yoğun bakım birimi hastalarından alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılığı, III. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Sempozyumu, Program ve Özet Kitabı, P 052, Trabzon (2007).
- 78) Livermore MD. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance In *Pseudomonas aeruginosa* : Our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 634-640.
- 79) Landman D, Quale JM, Oydna E, Willey B, et al. Comparison of selective media for identifying fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34: 751-752.
- 80) Ceryan N, Ülkar GB, Gürbüz OA, Apaydın N, Oskovi H, Mert A. Enterokoklarda glikopeptid direnci [Özet]. In: Cengiz AT, Erdem B, Dolapçı G, Tekeli FA, eds. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (8-13 Ekim 2000, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2000: 380.
- 81) Grayson ML, Grabsch AE, Johnson PDR, et al. Outcome of a screening program for vancomycin-resistant enterococci in a hospital in Victoria. *MJA* 1999; 171: 133-136.
- 82) Kollef MH: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting, *Crit Care* 2001;5(4):189- 95.

83)Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Oktun M: Yoğun Bakım Ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, İnfeksiyon Derg 2006;20(3):165-70.